

Anno XXI, n. 78
Ottobre 2019
Tariffa Associazioni
senza scopo di
luogo: "Poste Italiane
Spa - Spedizione in
abbonamento Postale -
D.L. 353/2003 (conv.
In L. 27/02/2004 n° 46)
art. 1 - comma 2 -
DCB Milano

Vivi Rett

QUADRIMESTRALE DI INFORMAZIONE E ATTUALITÀ SULLA SINDROME DI RETT

AI Rett è iscritta alle ONLUS (Organizzazione non lucrativa di attività sociale) aderente alla R.S.E. (Rett Syndrome Europe)

ATTI DEL CONVEGNO NAZIONALE 2019 **Nuove frontiere nella Sindrome di Rett:** *uno sguardo verso il futuro.*



ViviRett n. 78 ottobre 2019

4 L'ANGOLO DELL'INTERVISTA

Intervista alla Presidente di AIRett Lucia Dovigo

8 ATTI DEL CONVEGNO NAZIONALE AIRETT

Sintesi del Convegno Nazionale AIRett
"Nuove frontiere nella Sindrome di Rett: uno sguardo verso il futuro.", - Cervia, 1-2 giugno 2019

10 La terapia genica nella Sindrome di Rett
Trial della terapia genica

11 Riprogrammazione dei fibroblasti da pazienti con RTT in neuroni funzionalmente attivi per terapia sostitutiva proteica in vitro

12 Verso la riattivazione farmacologica del gene MeCP2 sviluppando nuovi biomarkers preclinici per la Sindrome di Rett

13 Dall'identificazione di biomarkers preclinici in modelli in vitro umani della Sindrome di Rett allo studio della riattivazione farmacologica del gene MeCP2

17 Caratterizzazione del potenziale terapeutico dei neurosteroidi per il disturbo CDKL5

18 La pupillometria come biomcatore nella Sindrome di Rett

19 Gene editing in MeCP2, FOXP1 e CDKL5

22 Una nuova sfida: la teleriabilitazione nella Sindrome di Rett

23 Realtà virtuale e uso degli avatar nella riabilitazione cognitiva e motoria delle bambine con Sindrome di Rett

26 Tobii: un'esperienza di due anni nella comunicazione con eye-tracker

30 AMÉLIE: l'amica delle bimbe che dà voce ai loro occhi

32 Dalla tradizione all'innovazione: nuove tecnologie a servizio di una riabilitazione multidisciplinare

35 Movimento e riabilitazione: uno strumento di condivisione tra genitori e clinici per misurare l'outcome motorio e monitorare lo sviluppo

37 Conoscere la persona con polihandicap per evitare la sua esclusione

38 Le cause di dolore

40 I disturbi del sonno: dalla diagnosi alla terapia

43 Interventi di prevenzione respiratoria

44 Riabilitazione respiratoria e contributo degli ausili

46 Valutazioni delle irregolarità respiratorie in veglia tramite monitoraggio in pazienti australiane e italiane con Sindrome di Rett

47 DAL MONDO DELLA RICERCA

La dilatazione della pupilla e la frequenza cardiaca, analizzate dall'intelligenza artificiale, possono offrire una diagnosi precoce dell'autismo*

48 PER ASSOCIARSI ALL'AIRETT



Direttore responsabile:
Marinella Piola - Lucia Dovigo

Direttore scientifico:
Prof. Rosa Angela Fabio

Redazione:
Via G. Sirtori 10 - 37128 Verona
e-mail: redazione@airett.it
Tel. 339.8336978 - www.airett.it

Editore: AIRett (Associazione Italiana Rett) Onlus
V.le Bracci, 1 - Policlinico Le Scotte - Siena

Registrazione presso il Tribunale di Milano n. 392
del 5 luglio 1997

Tariffa Associazioni senza scopo di lucro:
"Poste Italiane Spa - Spedizione in abbonamento
Postale - D.L. 353/2003 (conv. In L. 27/02/2004 n°
46) art. 1 - comma 2 - DCB Milano

Stampa: Tipografia Valsecchi - Erba

VIVIRETT - Periodicità
quadrimestrale

Ricezione del materiale per la pubblicazione sulla rivista

- inviare il materiale in formato digitale a: redazione@airett.it
- Per informazioni:
Cell. 331.7126109

Che cos'è la Sindrome di Rett?

La Sindrome di Rett (RTT) è un raro disturbo del neurosviluppo. È stata scoperta per la prima volta nel 1965, dal medico austriaco Andreas Rett, il quale a seguito di un'osservazione casuale, si rese conto che due bambine mostravano movimenti stereotipati delle mani molto simili tra di loro. Il pediatra dopo aver osservato queste due bambine, attenzionò ulteriori casi simili, pubblicando nel 1966, un articolo all'interno della quale delineava il profilo delle due pazienti. Tuttavia i suoi studi vennero ignorati per un lungo periodo di tempo. Oggi la RTT è conosciuta come la seconda causa di ritardo mentale. A differenza degli altri disturbi dello sviluppo, questa sindrome colpisce quasi ed esclusivamente le femmine con un'incidenza di 1/10.000 (O'Brien & Yole, 1995). Per quanto rappresentino una rarità, sono stati evidenziati casi di insorgenza di tale sindrome anche nel genere maschile (Occhipinti et al., 2000).

Per quanto concerne le modalità di insorgenza della RTT e le caratteristiche sintomatologiche, dopo un periodo di sviluppo prenatale e perinatale apparentemente tipico, tra i 6 e i 18 mesi di vita iniziano a manifestarsi sintomi simili a quelli che rientrano nella categoria diagnostica dei disturbi dello spettro autistico (ASD). L'impronta autistic-like nella RTT è stata nel passato annoverata anche nel DSM IV-R come disordine psichiatrico all'interno dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo (American Psychiatric Association (APA) (2000), DSM IV-TR). Nella nuova edizione del nuovo DSM 5 la RTT è stata rimossa dal manuale dei disturbi psichiatrici. Il rationale sottostante a tale rimozione è legato al fatto che i primi sintomi si manifestano a livello cognitivo e sociale, come i bambini con ASD, le bambine con RTT perdono la possibilità di rispondere alle sollecitazioni esterne, iniziano a rifiutare ogni contatto sociale e, se in precedenza avevano acquisito la capacità di parlare, a seguito della fase di regressione, i soggetti con RTT smettono di farlo, perdono vertiginosamente il controllo di mani e piedi, iniziando a presentare comportamenti prettamente stereotipati legati prevalentemente alle mani che vengono serrate, strofinate e portate alla bocca.

In alcuni soggetti con RTT sono presenti irregolarità nella respirazione, anomalie del EEG; oltre il 50% dei soggetti ha avuto almeno una crisi epilettica e un aumento vertiginoso della rigidità muscolare, che potrebbe elicitare l'insorgenza di atrofie muscolari e difficoltà di deambulazione, scoliosi e infine ritardo nella crescita.

Per quanto concerne l'eziologia della RTT, dopo il 1999 è stata identificata una mutazione nel gene MeCP2 (Ethel CpG-binding protein 2) localizzato nel cromosoma X. Ad oggi, sono state ulteriormente identificati altri due geni responsabili della sindrome, il CDKLL5 E FOXG11. Inoltre, studi recenti hanno individuato una relazione genotipo-fenotipo, ovvero le caratteristiche cliniche della RTT cambiano in funzione della mutazione genetica (Fabio et al., 2014; Fabio, Capri, Lotan, Towey, & Martino, 2018). Nella maggior parte dei casi la diagnosi viene confermata da esami di genetica molecolare, evitando così di formulare una diagnosi errata di autismo come accadeva frequentemente in passato.

La RTT è caratterizzata da un'ampia eterogeneità di forme oltre alle tipiche:

- Sindrome di Rett classica caratterizzata, da quelle bambine che rientrano perfettamente nei criteri diagnostici;
- Sindrome di Rett atipica per tutte le bambine che non rientrano nei criteri diagnostici della sindrome tradizionale (circa il 15% della totalità).

Oltre le forme tipiche, sono state evidenziate circa 5 varianti:

- la variante congenita o variante di Rolando in cui il ritardo psicomotorio è evidente sin dai primi mesi di vita (Rolando, 1985);



- la variante con convulsioni ad esordio precoce o, variante di Harefield caratterizzata da crisi convulsive che si manifestano prima del periodo di regressione (Harefield, 1985);
- le "forme fruste" in cui i segni clinici caratteristici sono più sfumati, l'insorgenza può manifestarsi anche dopo i quattro anni (Hamburg et al., 1986);
- la variante a linguaggio conservato o variante Zappella, caratterizzata da un decorso clinico più favorevole in cui le bambine recuperano la capacità di esprimersi con frasi brevi e, parzialmente, l'uso delle mani (Zappella, 1992);
- la variante a regressione tardiva, o variante Hagberg, di rarissima osservazione in quanto dopo un primo periodo caratterizzato da un medio ritardo mentale in età scolare, si può evidenziare una regressione e comparire la sintomatologia classica (Hagberg et al., 1994).

La RTT si manifesta secondo quattro stadi. La prima fase (tra i 6 e i 18 mesi circa) distinta da un rallentamento psicomotorio; le bambine iniziano a perdere l'interesse verso le persone e l'ambiente limitrofi. La seconda fase (tra il 1° e il 4° anno di età) è la destabilizzante, in quanto si assiste ad una rapida perdita di tutte quelle capacità acquisite fino a quel momento. Si assiste ad una progressiva scomparsa del linguaggio acquisito, della funzionalità delle mani e iniziano a comparire le prime stereotipie come il tipo "hand washing", insorgono movimenti bruschi e gli scatti involontari, rendendo ingestibile la deambulazione. In questo periodo è facilmente riscontrabile anche l'aprassia (incapacità di coordinare i movimenti). Si possono ulteriormente riscontrare anomalie respiratorie come apnee e iperventilazione, difficoltà di masticazione e deglutizione, bruxismo, agitazione forte irascibilità e disturbi del sonno. In questa fase aumenta l'isolamento. La terza fase (tra il 3° e il 4° anno) è caratterizzata da una fase di prima stabilizzazione, diminuiscono gli atteggiamenti prettamente autistici e viene recuperato il legame circostante perduto nella seconda fase. In questa fase, il livello di attenzione e l'abilità comunicativa presenta un netto miglioramento. In questa fase possono però fare la loro comparsa altri sintomi tipici della malattia, come crisi epilettiche o similepilettiche e la curvatura della spina dorsale (scoliosi o cifosi). La quarta fase inizia dopo i 10 anni; si evidenzia un netto miglioramento dello stato emotivo e relazionale, peggiorano invece le capacità di movimento, i movimenti stereotipati si riducono in termini di frequenza ed intensità.

Carissimi,

In questo numero di *Vivirett* riportiamo esclusivamente gli atti del convegno di Cervia.

Gli argomenti trattati nelle due giornate sono stati veramente molti ed interessanti; desidero ringraziare tutti i relatori per il loro contributo e tutti i partecipanti, sempre numerosi e interessati alle molteplici novità e informazioni proposte.

Sempre nel corso del convegno sono state presentate le attività del neonato **Centro AIRett ricerca e innovazione**.

Ho ritenuto opportuno riportare alcune delle principali domande emerse con relative risposte, a beneficio di una corretta informazione e valorizzazione di quanto sta proponendo AIRett come ricerca e innovazione in campo cognitivo, comunicativo e motorio a beneficio dei soggetti affetti da Sindrome di Rett.

Auguro a tutti una buona lettura.



Sede e Centro di Ricerca e Innovazione AIRett: come nascono?

La sede AIRett è nata su mandato dell'Assemblea dei soci, che da qualche anno deliberava e faceva presente al

Consiglio Direttivo la necessità di individuare una sede operativa per l'Associazione. Era fondamentale che AIRett avesse un luogo fisico dove operare: negli anni l'Associazione era cresciuta e doveva anche, per dare una certa credibilità, avere una sede operativa.

Nel frattempo, come tutti ricorderanno, nel 2018 l'Associazione ha destinato 400 mila euro ad un bando di ricerca, ricerca che spaziava dal campo genetico al clinico e al riabilitativo.

Tra i progetti vincitori, valutati da un comitato esterno e approvati all'unanimità dal Consiglio Direttivo AIRett, c'era anche un progetto che andava a finanziare borse di studio per una ricerca finalizzata all'individuazione e alla creazione di tecnologie innovative per quanto riguarda gli ausili e gli aspetti motori cognitivi comunicativi nella Sindrome di Rett oltre che individuare approcci innovativi per la riabilitazione/abilitazione nella RTT, senza mai perdere di vista modalità di sostegno alle famiglie.

Si è formato così un gruppo di ricerca multidisciplinare che aveva bisogno di un luogo dove realizzare il progetto, pertanto è risultato scontato e condiviso da tutto il Consiglio Direttivo che la sede operativa dell'Associazione divenisse anche la sede per lo sviluppo del suddetto progetto.

L'apertura di una sede, nonché di un centro di ricerca presupponeva un impegno da parte di una persona del direttivo (o socio) con disponibilità di tempo, conoscenza/competenza e volontà per l'avvio di questa attività.

Tutti noi genitori e soci abbiamo impegni familiari e lavorativi che dobbiamo integrare con quelli associativi, aggiungere anche l'avvio di una sede operativa non era semplice. La sede poteva essere Milano, Ancona, Rimini, Como, qualsiasi altra città... bastava avere la persona disponibile a lavorare almeno per il primo periodo a tempo pieno su base volontaria.

La persona che alla fine si è resa disponibile, per un senso di responsabilità e non senza forti perplessità, è stata la sottoscritta che risiede a Verona.

Pertanto in Consiglio Direttivo si è valutata questa opportunità, sia in merito alla struttura trovata (ad un prezzo di favore) che alla disponibilità di personale interessato ad una collaborazione. Non dimentichiamo inoltre la presenza in città di un'ottima Università per instaurare rapporti di studi e ricerche e che la città è facilmente raggiungibile sia con mezzi pubblici che privati. Alla luce di queste valutazioni si è deciso all'unanimità di procedere con l'apertura della sede a Verona.

AIRett ha pensato di ottimizzare le competenze e conoscenze dei professionisti afferenti al centro, oltre che per l'obiettivo e le finalità indicate nel progetto del bando di

Perché a Verona?

Cosa fa il Centro?



ricerca, anche per dare immediato supporto e sostegno alle famiglie; pertanto le finalità sono molteplici, quali:

1) Sviluppo e implementazione di tecnologie per la riabilitazione.

A partire dallo studio delle più aggiornate ricerche, dalle collaborazioni con aziende e sviluppatori e dall'ampliamento della rete con professionisti specializzati nella Sindrome di Rett di centri nazionali ed internazionali, presso il Centro vengono testati e sviluppati ausili, strumentazioni e software innovativi per le varie aree di sviluppo. Inoltre, si sta implementando un metodo riabilitativo basato sulla teleriabilitazione per poter offrire servizi di supervisione e monitoraggio a tutte le famiglie che lo necessitano, superando così le barriere delle distanze geografiche.

2) Valutazione multidisciplinare delle abilità cognitive, comunicative, motorie e delle competenze sociali con strumenti aggiornati, innovativi e specifici per la Sindrome di RETT.

La fase di valutazione prevede un approccio multi-professionale e multidimensionale ed è un processo globale e dinamico volto a identificare un profilo completo dell'utente. La valutazione viene svolta all'interno del Centro all'inizio del percorso e poi con monitoraggi periodici, che possono avvenire al Centro o tramite consulenze online e in un futuro prossimo tramite teleriabilitazione.

3) Stesura di un progetto educativo individualizzato che permette di avere un percorso di apprendimento adeguato e funzionale per quanto riguarda gli obiettivi da raggiungere e gli strumenti da utilizzare, con follow up che ne consentono la verifica e l'aggiornamento.

4) Ricerca scientifica.

Professori e ricercatori universitari, insieme ai terapisti AIRett, portano avanti ricerche scientifiche teoriche e sperimentali sugli aspetti riabilitativi tradizionali e tecnologici: motorii, cognitivi, comunicativi e sociali, ricerche che vanno condivise e testate con bimbe e famiglie.

5) Formazione ai caregivers.

Attraverso corsi online, supervisioni telematiche periodiche ed eventi formativi, i terapisti AIRett condividono le conoscenze specifiche sulla sindrome e offrono supporto per lo sviluppo del progetto educativo individualizzato ai principali caregivers (genitori, insegnanti, educatori).

6) Sostegno psicologico alle famiglie.

Un percorso dedicato ai caregivers, alla genitorialità e al supporto dei fratelli (siblings) con interventi psicoterapeutici individuali e di gruppo.

Certamente quando si fa ricerca la si fa per tutte le bimbe, non si è mai messo in dubbio che un centro di ricerca che si trova a Milano, Napoli o altre città faccia ricerca solo per i residenti in zona; la ricerca è internazionale e va a beneficio di tutti.

È un Centro per tutte le bambine /ragazze Rett?

Per quanto riguarda gli aspetti di valutazione, diagnosi funzionale, verifica di ausili specifici e stesura del piano terapeutico, qualsiasi famiglia può richiederli telefonando direttamente al Centro al numero 331 7126109.

Vorrei sottolineare che fino all'apertura di questo Centro, non c'era la possibilità di avere questo servizio di alto valore professionale completamente gratuito.

Il progetto di teleriabilitazione al quale si sta lavorando e già descritto è un'ulteriore garanzia e conferma che con i servizi del Centro si vogliono raggiungere tutte le famiglie.

Stiamo anche realizzando un database di tutti i centri e professionisti, che lavorano e hanno in carico una bimba/ragazza con la RTT; in questo modo potremmo informarli e aggiornarli costantemente sulla malattia,



oltre a dar loro la possibilità di contattarci per ogni necessità, informazione e delucidazione necessitano. Inoltre sarà importante un confronto con tutti per migliorare la presa in carico di ogni bimba/ragazza.

Credo che questa sia un'ulteriore conferma che con il Centro AIRett si voglia raggiungere e venire incontro alle esigenze di tutte le famiglie e bimbe con Sindrome di Rett.

Avere un Centro Rett penalizza i servizi che dava prima AIRett?

Assolutamente no, direi che il Centro AIRett integra e migliora notevolmente i servizi a disposizione degli associati.

L'Associazione mantiene le attività proposte fino ad ora e le integra con altre attività di alto livello, con una nutrita équipe di professionisti che vanno a coprire tutti gli aspetti di interesse motorio, cognitivo e psicologico della RTT.

Molti servizi prima non erano possibili quali:

- la diagnosi funzionale completa con una valutazione di tutti gli aspetti che interessano la RTT, con adeguate indicazioni ai singoli terapeuti che seguono quotidianamente le ragazze per un corretto piano terapeutico;
- essere un punto di riferimento per tutte le famiglie in qualsiasi parte d'Italia con valutazione e indicazioni via telematica, disponibile il prossimo anno;
- creare e valutare nuovi ausili testandoli direttamente sulle ragazze con un confronto con la famiglia;
- dare a tutti gli insegnanti e i terapeuti la possibilità di essere seguiti e monitorati nel tempo, indipen-

dentemente da progetti di ricerca in atto. Una volta operativa la tele-riabilitazione sarà un servizio a disposizione di tutti.

Accanto a questi e tanti altri servizi che sono allo studio, quelli tradizionali sono confermati, anzi direi implementati e migliorati.

Ci terrei a sottolineare che il servizio di valutazione, così come viene proposto al Centro, non siamo in grado di proporlo come servizio "itinerante" in quanto non potremmo avere a disposizione tutti i professionisti di norma presenti alle valutazioni presso il Centro stesso (stiamo parlando di una équipe composta da 6/7 o più professionisti), oltre all'impossibilità di avere a disposizione i vari ausili da testare e le relative attrezzature.

Questo sarà possibile il prossimo anno, una volta operativo il servizio di teleriabilitazione; in questo modo potremmo procedere con le valutazioni come avvengono al Centro, raggiungendo telematicamente tutte le famiglie che lo richiedono

Al mondo Rett questo Centro porterà ricerca, innovazione e conoscenza: penso sia un traguardo importante per AIRett. Ci siamo resi conto che la ricerca sia nazionale che internazionale su aspetti cognitivi comunicativi e motori ha fatto veramente poco; il Centro AIRett è orientato alla copertura di questo settore, fondamentale per la qualità della vita delle nostre ragazze. Oltre a questo è nostra intenzione essere un punto di riferimento multidisciplinare che

Cosa porterà di nuovo al mondo Rett questo Centro? Cambierà la qualità di vita delle ragazze con RTT?





dia una visione completa sull'approccio abilitativo per soggetti affetti da Sindrome di Rett.

Ma come avviene la ricerca su nuove tecnologie?

Come anticipato, il centro AIRett è nato con l'obiettivo di essere soprattutto un polo di ricerca

per quanto riguarda ausili e approcci abilitativi.

Questo è quello che viene fatto dai professionisti impegnati al Centro.

Nel momento in cui si individuano delle tecnologie che vengono ritenute interessanti per le nostre ragazze, si provvede a contattare la casa produttrice, per una valutazione presso il Centro AIRett.

La valutazione viene fatta inizialmente da professionisti AIRett; successivamente, se il prodotto viene ritenuto interessante, si procede ad una ulteriore valutazione con le famiglie ma soprattutto con le bimbe/ragazze. Di norma viene chiesta la disponibilità delle famiglie più comode al Centro: ritengo a questo proposito doveroso e importante sottolineare che le famiglie, ma soprattutto le ragazze che partecipano a queste prove/valutazioni, non stanno RICEVENDO un servizio ma, al contrario, stanno OFFRENDO un servizio a beneficio della ricerca e di conseguenza a beneficio di tutti i soggetti affetti da Sindrome di Rett.

Valutare la validità di tecnologie/ausili direttamente con chi ne dovrebbe beneficiare è uno dei valori aggiunti del nostro lavoro e della ricerca che viene svolta al Centro AIRett.

In base poi ai risultati delle varie analisi si provvederà ad estendere il campione per i test, oppure a valutare alcune modifiche da apportare al prodotto in valutazione o procedere con la ricerca di altre tecnologie o, come sta succedendo attualmente, creando direttamente qualcosa di nuovo appositamente per la Sindrome di Rett.

Purtroppo ho sentito molte inesattezze su questo Centro, spero che quanto riportato in queste pagine possa finalmente dare le giuste informazioni.

Lei pensa che sia stato correttamente recepita la finalità/obiettivo del Centro?

Lo ritengo uno dei traguardi fondamentali per la nostra Associazione, ma soprattutto per le famiglie e le ragazze con Sindrome di Rett, per il loro futuro per la loro qualità di vita.

Lo ritiene un traguardo importante per AIRett?

Motivo di particolare orgoglio è stato l'interesse dimostrato verso l'attività del Centro da parte del dott. David Lieberman del Boston Children's Hospital, con il quale crediamo si possa instaurare un proficuo rapporto di collaborazione.

La collaborazione e lo scambio di informazioni conoscenze e attività a livello internazionale è una degli obiettivi principali del nostro centro.

GRAZIE

Questa nuova sfida per AIRett è resa possibile grazie a:

- sostegno economico di Fondazioni ed Enti che credono e hanno fiducia nel nostro operato
- contributo scientifico della Prof. Rosa Angela Fabio direttore scientifico del centro
- passione, competenza e prezioso operato di tutti i professionisti coinvolti
- famiglie che si sono rese disponibili nei momenti di test

Ma un grazie particolare va alle "principesse guerriere" che con il loro fondamentale contributo rendono questo progetto unico e speciale. ■



Sintesi del Convegno Nazionale AIRett

“Nuove frontiere nella Sindrome di Rett: uno sguardo verso il futuro,,

Cervia, 1-2 giugno 2019

Martina Semino

Nella splendida cornice dell'Hotel Dante, ci siamo incontrati al nostro Convegno Nazionale per confrontarci sulle novità e innovazioni cliniche, terapeutiche e riabilitative nella Sindrome di Rett.

La presidente Lucia Dovigo ha ringraziato i numerosi partecipanti per la loro presenza e ha introdotto i temi nel loro significato globale: nella prima giornata il focus è stato l'aggiornamento sulle strategie terapeutiche all'avanguardia ed i trial clinici attualmente in corso a livello internazionale, mentre la seconda giornata è stata focalizzata su tre problematiche di particolare rilevanza per le ragazze con Sindrome di Rett e loro famiglie, ovvero, i disturbi respiratori, il dolore e i disturbi del sonno.

Pertanto, la mattina del sabato ha visto come intervento di apertura la presentazione dei ricercatori Dr. Cobb e Dr. Lieberman nell'ambito della terapia genica, seguiti poi dalle presentazioni dei ricercatori che sono stati selezionati nel bando AIRett 2018: Dr. Vacca e Dr. Russo hanno presentato la riattivazione del cromosoma X che esprime l'allele sano de gene MECP2 in modelli umani e murini, il Dr. Steinkellner ha affrontato la sperimentazione *in vitro* in modelli umani di una proteina che possa sostituire la proteina danneggiata di Mecp2, la Dr. Nielsen invece ha affrontato e strategie terapeutiche per le pazienti con difetti di CDKL5. Questa sessione si è conclusa con l'intervento del Dr. Pizzorusso che ha trattato lo sviluppo di un metodo



nuovo molto interessante che utilizza la pupillometria per misurare il deficit neurologico nei modelli animali, e con l'intervento della Dr. Ranieri sulle potenzialità terapeutiche del gene editing applicato ai tre principali geni della Sindrome di Rett.

Il sabato pomeriggio è stato invece improntato sulle nuove tecnologie in campo riabilitativo, con la presentazione del CENTRO AIRETT INNOVAZIONE E RICERCA, di Verona, che esprime esso stesso l'obiettivo attuale di AIRett: creare un punto di riferimento, con un'equipe specializzata, per tutte le famiglie con bambine/ragazze con Sindrome di Rett dove possa esserci ricerca e sperimentazione di ausili tecnologici utilizzati per la riabilitazione motoria e cognitiva. In questa linea, per primo, il tema è stato affrontato dal Dr Nucita e Dr. Capri con la presentazione

del progetto di teleriabilitazione per seguire e monitorare le nostre assistite su tutto il territorio italiano. Di seguito la Dr. Fabio e il Dr. Iannizzotto hanno esposto i nuovi strumenti di realtà virtuale e di utilizzo di avatar nella riabilitazione cognitiva e motoria.

La Dr. Giannatiempo e la Dr. Semino hanno presentato in anteprima il nuovo ausilio a controllo oculare, Amélie: uno strumento per la comunicazione e il potenziamento cognitivo che è stato creato ad hoc per le nostre bambine, partendo dalla sperimentazione dell'eye-tracker Tobii nel progetto biennale "Aiutiamo le bimbe dagli occhi belli". Precisiamo che il tutto si è potuto realizzare grazie al finanziamento di fondazione Vodafone Italia. È seguito a questo l'intervento del Dr. Romano e della Dr. Semino che hanno esposto i risultati delle prove di diverse

tecnologie con le bambine/ragazze con Sindrome di Rett presso il centro AIRett: il resoconto finale è che c'è sempre più bisogno di studi e ricerche che adattino e creino ausili specifici per la Sindrome di Rett. La sessione riabilitativa è terminata con l'intervento della Dr. Rodocanachi, riguardo all'utilizzo di una scala di valutazione motoria specifica per le nostre assistite.

Parallelamente a questo, AIRett ha pensato anche alle bimbe, ragazze e ai loro fratelli e sorelle: un team di animatori professionisti ha intrattenuto le bambine con giochi e musica e con la possibilità di fare Pet Therapy con i cani. Inoltre, le logopediste del team AIRett, Jessica Visentin e Vanna Granetto, hanno organizzato consulenze per le bambine presenti, con una valutazione delle abilità orali mediante utilizzo di tecnologie e strategie innovative. Inoltre, è stato dato spazio agli aspetti legali concernenti le nostre assistite e le loro famiglie: l'avvocato Palmieri ha ascoltato le famiglie in consulenze private.

La giornata si è conclusa con una grande festa e cena presso l'hotel Dante: gli ospiti hanno potuto assaggiare un menù tipico del luogo con l'accompagnamento musicale della band "la flotta di Vega"; Piero Focaccia ci ha allestito con alcuni suoi pezzi forti. La serata è terminata piacevolmente con una poesia dell'artista Annalisa Insardà.

La giornata della domenica è stata aperta con l'intervento del Dr. Ponsot che ha portato il suo contributo per l'inclusione sociale delle persone con polihandicap. Per l'argomento inerente al dolore e i disturbi del sonno, il Dr. Ghlema ha esaminato le varie patologie che provocano dolore e le modalità per riconoscerle e impostare un trattamento specifico. La tematica riguardo il sonno è stata chiusa dalla Dr. Prato, la quale ha discusso sia la parte diagnostica che terapeutica dei disturbi del sonno.

Riguardo la sessione dei disturbi respiratori, la Dr. Chiarini ha trattato gli interventi di prevenzione

respiratoria, ripresi poi dal Dr. Banfi che ha illustrato una valida metodologia di riabilitazione respiratoria.

In collegamento Skype, la Dr. Leonard ha mostrato i dati della dimensione e della tipologia delle problematiche respiratorie classificate nel suo database. La domenica mattina si è conclusa con l'intervento della Dr. Vignoli che ha presentato il progetto finanziato dal bando AIRett 2019, riguardo i disturbi respiratori.

La domenica mattina, ha visto anche delle sessioni "pratiche" parallele, nelle quali la Dr. Bizzego e la Dr. Semino, hanno condotto delle consulenze di prova delle nuove tecnologie con le bambine presenti.

Il Convegno Nazionale, come già detto, ha avuto una partecipazione assai numerosa, con un'atmosfera di propositività e curiosità da parte di tutti gli auditori, a testimonianza del grande interesse per le tematiche affrontate. ■



I relatori del Convegno

La terapia genica nella Sindrome di Rett

Stuart Cobb (UK)

Centre for Discovery Brain Sciences Edinburgh Medical School: Biomedical Sciences, University of Edinburgh

Sintesi intervento di Tindara Capri



La Sindrome di Rett (RTT) è una malattia neurologica che colpisce principalmente i soggetti di sesso femminile ed è causata da mutazioni nel gene MeCP2.

Studi sui topi con delezione del MeCP2 hanno evidenziato che tale mutazione genetica provoca una costellazione di caratteristiche neurologiche simili a quelle osser-

vate nei pazienti con RTT. Esperimenti su topi hanno dimostrato che il ripristino di MeCP2, anche nelle fasi dell'adulto, inverte diversi aspetti della patologia simile alla RTT suggerendo che il disturbo può essere intrinsecamente curabile. Tali evidenze empiriche hanno offerto supporto allo studio di diversi approcci terapeutici mirati alla RTT a livello genetico, tra cui la terapia genica, l'attivazione del MeCP2 sul cromosoma X inattivo, il read-through e la riparazio-

ne delle mutazioni che causano RTT. L'obiettivo del gruppo di ricerche guidato dal Prof. Cobb è sviluppare nuovi approcci basati su RNA e splicing per bypassare le mutazioni che causano malattie nei disturbi neurologici e sindrome genetica, quali la RTT e la sindrome di Dravet. La sfida è esaminare e offrire supporto alle diverse strategie suddette per giungere ad un approccio basato sulla terapia genica nella RTT. ■

Trial della terapia genica

David Lieberman (USA)

Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Boston USA



Lo sviluppo del sistema nervoso è un processo complesso che deriva da una combinazione di espressione genica sequenziale e attività neurale precoce in interazione con l'ambiente.

La Sindrome di Rett è causata da mutazioni in un gene noto come MeCP2 che si traduce in una costellazione di sintomi neurologici gravi, progressivi e disabilitanti che emergono durante la prima infanzia e compromettono la capacità di parlare, muoversi normalmente o usare le mani.

David Lieberman, direttore della Rett Clinic presso il Boston Children's Hospital della Harvard Medical School sta conducendo delle ricerche volte a sviluppare interventi genici che aiuterebbero le bambine con Sindrome di Rett, attivando la copia funzionante del gene nelle cellule attualmente in esecuzione con quella disfunzionale. Il suo gruppo di ricerca sta

anche esaminando la possibilità di utilizzare la terapia genica per creare copie normali del gene mutato.

Le evidenze più promettenti nel campo della terapia genica applicata alla Sindrome di Rett provengono da studi sugli animali. I ricercatori hanno dimostrato che quando il gene non funzionava, i topi sviluppavano sintomi simil-Rett mentre quando il gene veniva riattivato mostravano indici di miglioramento.

Risultati incoraggianti provengono anche da uno studio di Lieberman e il suo gruppo di ricerca, in cui si è descritto il processo di ridimensionamento sinaptico, ovvero una forma di plasticità sinaptica omeostatica caratterizzata da cambiamenti a livello cellulare nella forza sinaptica in risposta a cambiamenti nei livelli generali di attività neuronale. In questo studio, i ricercatori hanno dimostrato che l'aumento indotto da bicuculline nell'attività neuronale porta ad una diminuzione dell'ampiezza

mEPSC e una diminuzione dell'espressione della subunità GluR2 del recettore AMPA nelle colture di ippocampi dei topi oggetto della ricerca. Il trattamento con bicuculline porta anche ad un aumento dei livelli del repressore trascrizionale MeCP2, che si lega al promotore GluR2 insieme ai corepressori HDAC1 e mSin3A. Il ridimensionamento del MeCP2 mediante espressione di shRNA o delezione genetica blocca la riduzione indotta da bicuculline nell'espressione di GluR2 e nell'ampiezza di mEPSC.

Queste osservazioni indicano che MeCP2 media il ridimensionamento sinaptico dipendente dall'attività e suggeriscono che la fisiopatologia della Sindrome di Rett, causata da mutazioni in MeCP2, può comportare difetti nella regolazione delle correnti sinaptiche dipendente dall'attività.

Pertanto, gli studi finora condotti sostengono il potenziale della terapia genica nella Sindrome di Rett. ■

Riprogrammazione dei fibroblasti da pazienti con RTT in neuroni funzionalmente attivi per terapia sostitutiva proteica *in vitro*

Hannes Steinkellner,
Center for Pathobiochemistry and Genetics Institute of Medical Genetics, Vienna

La Sindrome Rett è un disturbo progressivo del neurosviluppo legata al cromosoma X causato da mutazioni nel gene della proteina MeCP2 (methyl CpG binding protein 2) che codifica l'omonima proteina (MeCP2). Attualmente sono in fase di sviluppo diverse strategie terapeutiche per il trattamento della Sindrome di Rett. Tuttavia, al momento non esiste una terapia efficace in grado di modificare il decorso della malattia.

Pertanto, è di fondamentale interesse sviluppare strategie terapeutiche per questa sindrome devastante. Uno dei principali risultati della ricerca degli ultimi dieci anni è stato che alcuni dei fenotipi Rett potrebbero essere recuperati o almeno fortemente

migliorati dalla riattivazione del MeCP2 endogeno o dal rilascio sistematico di MeCP2 attivo anche nella fase tardiva e sintomatica della malattia.

A questo proposito, noi vogliamo convalidare preclinicamente se gli effetti della proteina di fusione rilasciata nelle cellule del sistema nervoso centrale dei pazienti con Sindrome di Rett fossero in grado di salvare il fenotipo cellulare specifico della malattia.

Per questo, utilizzeremo modelli neuronali all'avanguardia utilizzando la transdifferenziazione diretta dai fibroblasti del paziente.

Dopo la definizione dettagliata dei modelli inerenti la caratterizzazione strutturale e funzionale delle

cellule differenziate del sistema nervoso centrale, così come il sequenziamento dell'RNA e l'analisi di associazione genomica, il rilascio funzionale di una proteina di fusione MeCP2 nei modelli cellulari derivati dal paziente con Sindrome di Rett sarà indagato.

Inoltre, vi è un forte bisogno di neuroni funzionalmente attivi e di altri tipi di cellule specifiche del cervello dei pazienti con sindrome Rett per studiare i meccanismi sottostanti alla malattia. L'uso di questo modello cellulare derivato dal paziente ricapitolerà i neuroni RTT umani più vicini e rappresenterà uno strumento promettente per indagare il recupero del fenotipo Rett e dei sintomi associati con la proteina di fusione MeCP2. ■



Il dottor Hannes Steinkellner

Verso la riattivazione farmacologica del gene MeCP2 sviluppando nuovi biomarkers preclinici per la Sindrome di Rett

Yi-Shin Lee^{1,2}, Tommaso Heinzl¹, Antonietta Esposito¹, Laura Casalino¹ e Marcella Vacca¹

¹ Istituto di Genetica e Biofisica "A. Buzzati Traverso", CNR, Napoli

² Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta

Il progetto finanziato dal Bando AIRett 2018 ai gruppi di ricerca coordinati dai dr. M. Vacca - L. Casalino (Istituto di Genetica e Biofisica-CNR di Napoli), S. Russo (Istituto Auxologico di Milano) e T. Pizzorusso (Università di Firenze) mira a identificare composti che inducano l'espressione biallelica di MeCP2 e che, nel contesto patologico della RTT, siano in grado di determinare un recupero funzionale delle cellule malate.

La riattivazione della copia genica di MeCP2 localizzata sul cromosoma X "silente" rappresenta una possibile strategia terapeutica per la Rett. Il raggiungimento di tale obiettivo è però ostacolato dalla limitata conoscenza in generale dei meccanismi molecolari dell'inattivazione del cromosoma X e nello specifico dei fattori coinvolti nella regolazione del gene MeCP2.

Al fine di identificare gli induttori della riattivazione di MeCP2 e, possibilmente, i meccanismi molecolari che sottendono la regolazione epigenetica della sua espressione, abbiamo sviluppato una strategia sperimentale basata sull'impiego di modelli preclinici di colture neurali *in vitro*. Tali cellule, derivate dal differenziamento *in vitro* di cellule staminali pluripotenti, sono state ottenute sia da modelli murini manipolati geneticamente al locus MeCP2, sia da cellule umane staminali pluripotenti indotte (hiPSC) derivate direttamente da pazienti con RTT. Nello specifico, col supporto della *Mouse Modeling Facility* dell'IGB-CNR di Napoli abbiamo generato topi che recano una marcatura genetica dei due alleli di MeCP2 con reporter autofluorescenti di due differenti colori ($X^{\text{MeCP2:eGFP}}/X^{\text{MeCP2:mCherry}}$), per

una visualizzazione diretta della proteina MeCP2 fisiologicamente prodotta dal cromosoma X attivo e di quella prodotta attraverso la riattivazione dell'allele silente.

Dalle femmine transgeniche con doppio reporter verranno derivati diversi sistemi cellulari per la generazione di progenie neurale *in vitro*, sulla quale eseguire *screening* molecolari di composti ad azione epigenetica. Attualmente, è in corso la derivazione e la caratterizzazione di cellule staminali embrionali (mESCs) e a breve procederemo con l'isolamento di cellule staminali neurali.

Indipendentemente dal tipo staminale utilizzato, nelle cellule neurali generate *in vitro*, la riattivazione del transgene portato dall'X inattivo verrà rilevata attraverso la comparsa del segnale di autofluorescenza latente. I saggi cellulari di riattivazione saranno eseguiti in automazione, attraverso l'impiego

di una stazione robotica integrata, il *CellMaker*, situata presso il laboratorio di automazione all'IGB-ABT. Questa piattaforma, operando in sterilità, è capace di gestire colture cellulari e librerie di composti in formato micropiastre e quindi di eseguire *screening* molecolari su saggi cellulari basati sulla misurazione quantitativa di segnali di fluorescenza in cellule intatte. Le molecole-studio saranno aggiunte sia singolarmente sia combinandole fra di loro, per sfruttare ogni eventuale potenziale sinergico e favorire così le possibilità di successo a costi contenuti.

In una fase di post-convalida, i composti capaci di riattivare selettivamente l'allele silente di MeCP2 in neuroni murini verranno ri-testati utilizzando un modello umano di malattia, le iPSCs di pazienti RTT con specifiche mutazioni, per derivare *in vitro* cellule neurali umane. ■

La dottoressa Marcella Vacca durante il suo intervento



Dall'identificazione di biomarkers preclinici in modelli *in vitro* umani della Sindrome di Rett allo studio della riattivazione farmacologica del gene MeCP2

Silvia Russo

Laboratorio di Citogenetica e Genetica Molecolare, Istituto Auxiologico Italiano, Milano



La relazione esposta durante il convegno di Cervia si poneva gli obiettivi di riferire i risultati del progetto finanziato da AIRett nel precedente bando di ricerca 2017-2019, il cui scopo era generare un modello *in vitro* di neuroni corticali derivati da bambine portatrici delle mutazioni più frequenti come causa della Sindrome di Rett e di illustrare come i dati ed i modelli biologici, frutto del primo progetto, possano essere un punto di partenza per valutare le potenzialità di farmaci capaci di riattivare l'allele sano di MeCP2 sul cromosoma X. È importante sottolineare come sia la generazione, sia l'identificazione di modelli *in vitro*, sia la riattivazione del cromosoma si inseriscono nella mappa tracciata per la ricerca sulla Sindrome di Rett a livello internazionale. Sebbene neuroni derivati da cloni di iPSC umani siano stati già generati in precedenza da altri gruppi di ricerca, non sono riportate molte delle mutazioni più ricorrenti tra le bimbe Rett, quindi ci siamo proposti di produrre un modello di mutazioni ricorrenti scegliendole in modo che fossero rappresentative anche delle diverse manifestazioni cliniche della malattia: p.Arg168ter (R168X) considerata tra le più severe, p.Arg255ter (R255X) moderata e p.Arg133Cys (p.R133C) che spesso permette un miglior decorso clinico. L'esperimento richiede un iniziale prelievo di sangue, da cui vengono separati solo i globuli bianchi che successivamente verranno indotti, mediante trasfezio-

ne con un vettore di specifici geni a trasformarsi in cellule staminali pluripotenti, iPSC. Le cellule così ottenute sono cellule multipotenti proprio come le cellule staminali e possono quindi essere indotte a differenziarsi in quasi qualunque tipo cellulare, nel nostro caso in neuroni della corteccia frontale. Poiché le mutazioni oggetto dello studio sono sul cromosoma X e poiché tale cromosoma è soggetto nelle donne ad un meccanismo di "inattivazione selettiva del cromosoma X", in ciascuna cellula solo uno dei cromosomi X è attivo e produce la proteina. I cloni ottenuti da ciascuna bimba dovrebbero esprimere o solo l'allele mutato oppure solo l'allele sano e questi ultimi sono un ottimo controllo sano, in quanto differiscono dagli altri solo per il difetto nel gene MeCP2. Si parla di controlli "isogenici". L'idea era ottenere cloni iPSC con e senza il difetto genetico in neuroni e valutarne le differenze morfologiche e funzionali. Ci si proponeva di studiare tre pazienti per ciascuna mutazione. Abbiamo raggiunto l'obiettivo per la variante R133C associata al quadro clinico più lieve, mentre studiando pazienti con le altre 2 mutazioni, abbiamo verificato che in più casi nel sangue si esprimeva solo l'allele sano, quindi non si potevano ottenere neuroni "malati". Questo riscontro ci fa ipotizzare che in alcune pazienti sia presente un mosaicismo di tessuto che forse potrebbe avere un ruolo protettivo nelle mutazioni più gravi. Grazie alla collaborazione con le famiglie di AIRett, studiando 5

pazienti siamo riusciti ad ottenere 2 casi con R255X, che esprimono la mutazione nel sangue ed in seguito alla diagnosi di un maschio con variante p.Gly252ArgfsTer7 (in una posizione quindi molto vicina all'aminoacido 255), siamo riusciti a raggiungere un numero di pazienti - ovvero 3 - necessario perché i nostri risultati possano essere significativi. Più difficile la situazione per il difetto R168X, perché tutte le bambine che abbiamo prelevato presentavano un'inattivazione selettiva del cromosoma X. Solo in un caso la ri-programmazione, pur partendo da cellule sane, ha prodotto cloni che esprimevano solo l'allele mutato, modificazione che si è conservata durante i passaggi di differenziamento in neuroni. A tal proposito, sebbene il progetto sia ufficialmente chiuso, se qualche famiglia volesse aiutarci vorremmo riuscire a generare anche il modello della R168X.

Dopo aver controllato nei cloni di iPSC la staminalità (valutando che le cellule fossero effettivamente in grado di differenziarsi nei tre foglietti embrionali e di esprimere i marcatori della totipotenza) e la stabilità genomica (per verificare che nel corso della complessa sperimentazione non fossero insorte delle alterazioni a livello genomico che potessero modificare il comportamento delle cellule), i neuroni sono stati differenziati in neuroni corticali e verificata la presenza di marcatori specifici per la componente eccitatoria (VGLUT1) ed inibitoria (GAD65/67) dei markers presinaptici (SYP) dei mar-

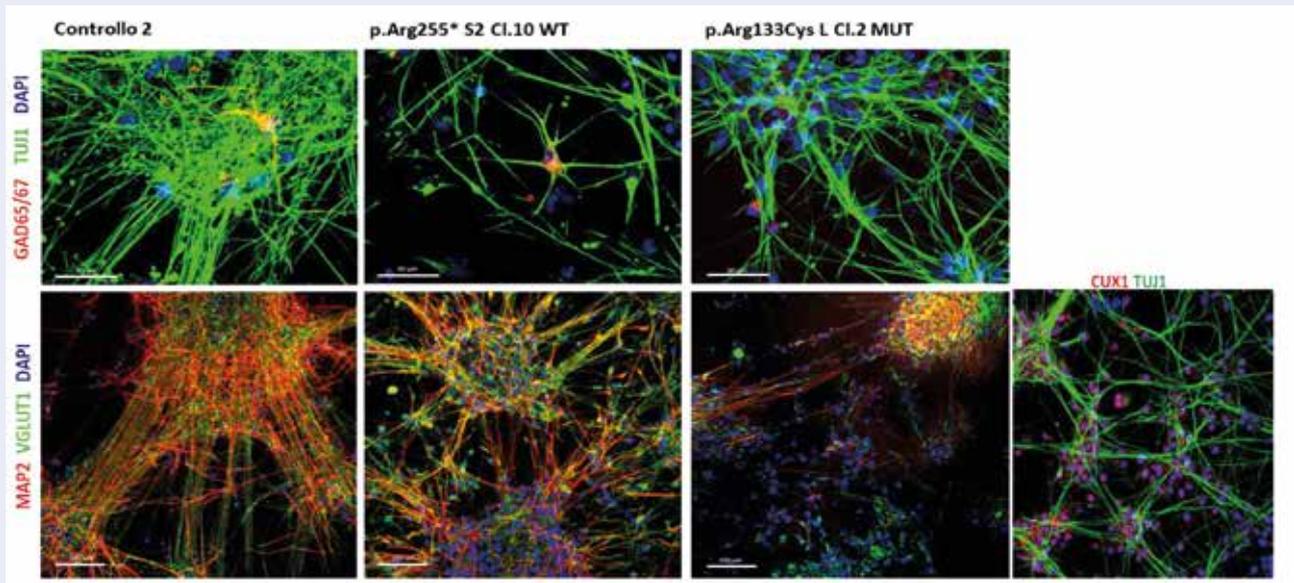


FIGURA 1 L'immagine rappresenta i neuroni ad uno stadio maturo di un individuo sano di sesso femminile (controllo2) e il clone sano di una paziente Rett (p.Arg255*) ed il clone con mutazione di una paziente Rett (p.Arg133Cys). Nei riquadri in alto i puntini rossi individuano i neuroni inibitori che esprimono il marker GAD65/67, ed in verde il marker della beta-tubulina III (Tuj1); nei riquadri più in basso i puntini rossi identificano il marker pan-neuronale MAP2, il verde il marker eccitatorio VGLUT1 ed infine nell'ultimo riquadro a destra si evidenzia il marker corticale CUX1.

kers tipici della corteccia CUX1 e TUJ1 delle pazienti Rett sono stati tutti caratterizzati dimostrando che la loro espressione sia nei neuroni sani che quelli che portavano il difetto genetico (Fig. 1).

Venendo quindi allo scopo principale del lavoro abbiamo valutato le differenze morfologiche, elettrofisiologiche e biochimiche tra i neuroni con la mutazione in MeCP2 ed i loro controlli isogenici. Le valutazioni morfologiche hanno evidenziato una ridotta dimensione nel nucleo dei neuroni mutati. L'analisi eseguita a due diversi tempi del differenziamento, precisamente a 42 giorni e a 70 giorni, mostra come le significatività siano più consistenti con lo sviluppo dei neuroni e come si possano osservare più tardivamente nei neuroni con la mutazione meno severa, R133C (Fig. 2).

I grafici rappresentano le aree dei nuclei delle cellule neuronali, rispettivamente in uno stadio precoce del differenziamento (42 giorni) ed in uno stadio più avanzato (70 giorni). Ogni mutata accanto al proprio controllo, N è il numero di cellule misurate. Gli asterischi in

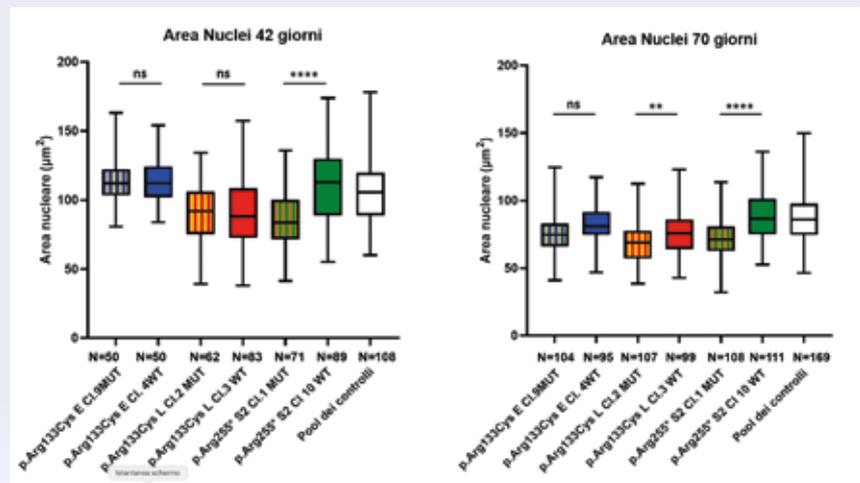


FIGURA 2 - Box plot che mostra la distribuzione delle aree nucleari a 42 giorni per i pazienti indicati e per il pool dei controlli. I dati sono presentati come mediana e range interquartile. Le barre indicano il valore minimo e massimo (**p 0,0021 ,****p<0,0001)

alto indicano una differenza significativa tra il neurone con la mutazione e quello sano.

Si vede come le differenze siano più evidenti nella mutazione p.Arg255* e come la significatività per p.Arg133Cys si cominci ad osservare solo ad un tempo di maturazione più avanzato. Non sono state osservate differenze significative invece nella lunghezza e ramificazione dei neuroni a 42 giorni, unico timepoint in cui sia-

mo riusciti ad eseguire le analisi, perché con il procedere del differenziamento la rete diviene intricata e non è possibile distinguere i singoli neuroni.

In collaborazione con il prof. Pizzorusso del CNR di Pisa ed il suo dottorando dott. Gianluca Pietra sono state indagate le proprietà elettrofisiologiche mediante registrazione del potenziale di membrana e delle correnti ioniche dei neuroni maturi a 110-120 giorni,

comparando per ciascuna paziente il comportamento dei neuroni sani, che non esprimono la mutazione, ed i neuroni che la esprimono. Il metodo utilizzato è il patch-clamp, che va a registrare l'attività delle singole cellule neuronali. Questi dati sono molto importanti perché misurando l'attività elettrica dei neuroni ne valutano la funzionalità, la capacità di trasmettere segnali e di comunicare con gli altri neuroni. I parametri studiati

sono: capacità di membrana, che fornisce anche una misura indiretta della superficie della cellula e quindi delle sue arborizzazioni, resistenza di membrana, costante di tempo, potenziale di membrana, corrente sodio voltaggio dipendente, corrente potassio voltaggio dipendente e la frequenza di correnti sinaptiche spontanee, sia inibitorie che eccitatorie. Ad oggi sono stati studiati i neuroni derivati dai cloni isogenici di 2 pazienti

con la mutazione p.Arg133Cys, e di una paziente con la mutazione p.Arg155*, mutazioni come abbiamo detto con un diverso comportamento dal punto di vista clinico. Una prima importante osservazione, che ci ha reso confidenti dei nostri dati seppure ancora preliminari, è il fatto che neuroni derivati dai cloni sani di ciascuna paziente producono dati sovrapponibili, mentre le due mutazioni sembrano comportarsi in modo diverso.

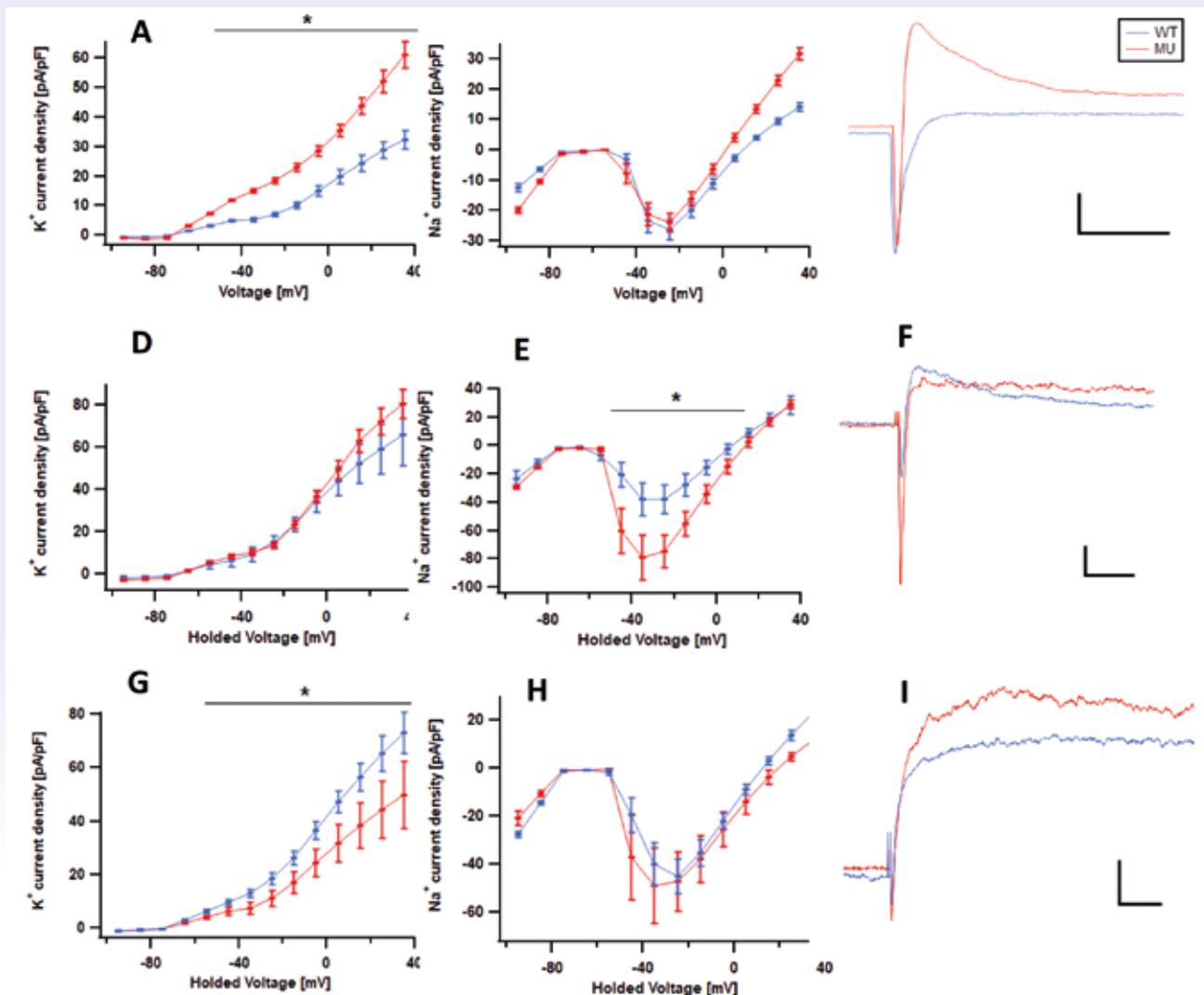


FIGURA 3 - Nella figura sono riportate le densità delle correnti K⁺ (A, D e G) e Na⁺ (B, E e H) voltaggio dipendenti in relazione a diversi voltaggi imposti grazie a uno scalino di potenziali partendo da un potenziale di membrana a riposo di -75mV. I dati sono riportati come media ± errore standard e gli * rappresentano le zone del grafico statisticamente diverse con una confidenza inferiore al 5% quando analizzate con un test ANOVA a due vie. I pannelli C, F e I raffigurano tre tracce rappresentative registrate ai potenziali di -15, -25 e -5 mV rispettivamente. Le barre di calibrazione sulle tracce rappresentano 10pA su 10ms. In tutte le figure il rosso rappresenta il fenotipo mutante e il blu quello WT isogenico. Ogni riga di 3 pannelli è riferita ad un diverso paziente con una diversa mutazione. (A, B e C da una paziente p Arg133Cys; C, D e E da una paziente p Arg133Cys; F, G, e H da una paziente p Arg255ter).

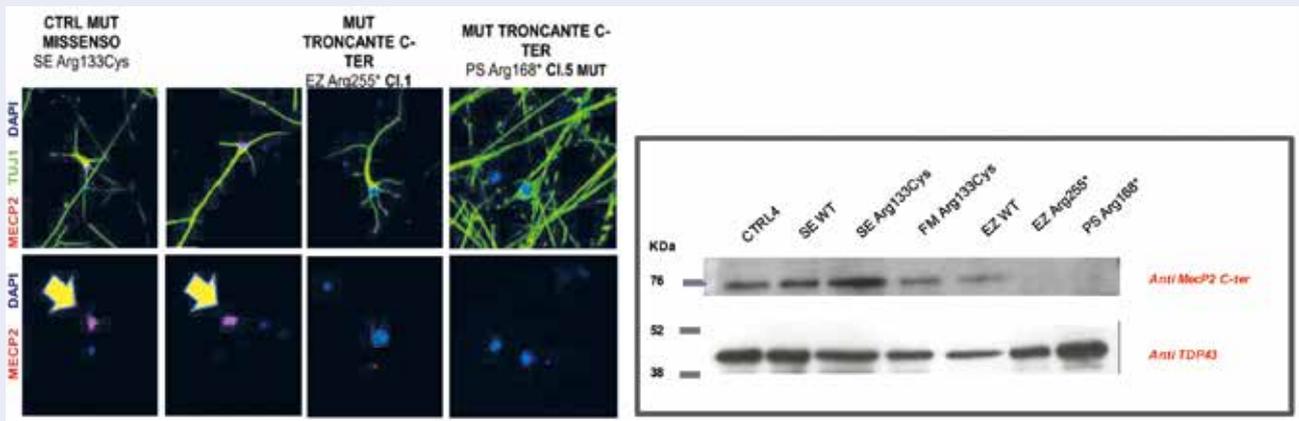


FIGURA 4 - L'anticorpo che individua la proteina MeCP2 è presente nel nucleo del neurone sia normale che con la mutazione p.Arg133Cys, che non provoca la mancanza di una porzione di proteina, mentre non è visibile dove la mutazione è troncante (riquadro a sinistra); allo stesso modo si verifica con il western blot a destra l'assenza del segnale, banda non presente negli ultimi due campioni a destra.

Nei neuroni di controllo rispetto a quelli che esprimono la mutazione p.Arg155* si osserva coerentemente una differenza di maturazione neuronale; le proprietà passive della membrana tra cui la capacità, la resistenza ed il potenziale di membrana mettono in evidenza una minore maturazione delle cellule mutate rispetto alle WT. Nelle due pazienti con la mutazione p.Arg133Cys, si osserva invece un'accelerazione dello sviluppo ma con ridotta espressione dei canali Na⁺ voltaggio dipendenti.

Al fine di verificare l'assenza della proteina nei neuroni con l'allele difettivo per la proteina MeCP2 e la presenza nei cloni con l'allele sano sono stati eseguiti esperi-

menti di western blot e di immunofluorescenza che riconoscono la porzione terminale della proteina. Nei neuroni della paziente con mutazione p.Arg255* il segnale è assente perché quella porzione della proteina è mancante a causa del difetto genetico, mentre nei neuroni di controllo è visibile e si può verificare che localizza, come atteso in modo specifico nel nucleo. Questo esperimento è molto importante perché ci permetterà di verificare nel nostro modello se un farmaco sarà in grado di riattivare l'allele sano, nelle cellule che esprimono l'allele con la mutazione. Nel caso della variante p.Arg133Cys, poiché la proteina non è mancante in nessuna sua

parte ma diversa in un solo aminoacido, non si osservano differenze con questo metodo.

Inoltre per verificare se la mutazione determini la produzione di una proteina trunca oppure la proteina venga degradata, abbiamo ripetuto questo esperimento con un anticorpo che riconosca la porzione N-terminale (iniziale) della proteina MeCP2 nei neuroni derivati dal paziente di sesso maschile. In questo caso mentre con l'anticorpo C-terminale non si vede nulla, come nella paziente p.Arg255*, nell'anticorpo N-terminale si osserva una banda più in basso, quindi più corta, a riprova che questa proteina non viene degradata. C5 e C4 sono neuroni derivati con lo stesso identico protocollo da individui sani di controllo. Dovremo ora verificare in immunofluorescenza se tale proteina trunca entri o meno nel nucleo.

A livello di cellule staminali, primo passaggio verso la generazione di neuroni delle pazienti, la quantità di proteina MeCP2 che viene prodotta in ciascun allele è molto ridotta e non si potranno usare queste metodiche per verificarne la riattivazione. La riattivazione del cromosoma X verrà verificata nell'RNA dei diversi cloni dove dovremo verificare la comparsa anche in piccole quantità del trascritto sano accanto a quello mutato. ■

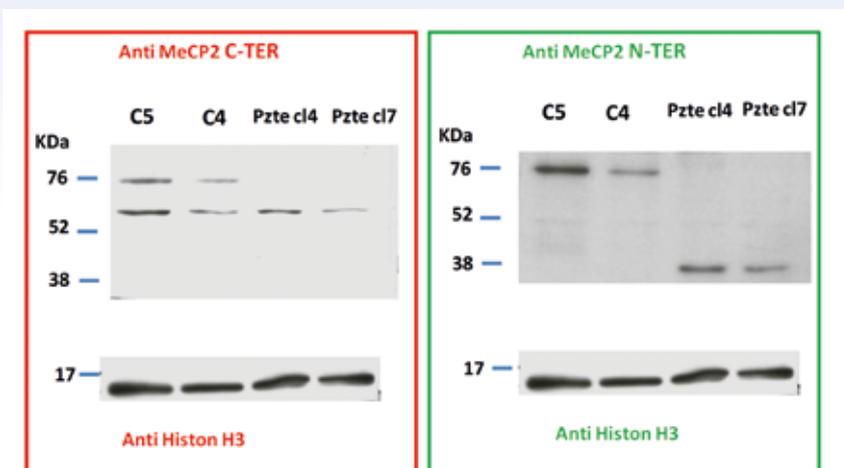


FIGURA 5 - In questo caso l'anticorpo che si lega alla porzione iniziale della proteina ci dimostra che non è mancante, ma solo di un diverso PM, più corta perché ha perso una parte dall'aminoacido 252, a causa della mutazione.

Caratterizzazione del potenziale terapeutico dei neurosteroidi per il disturbo CDKL5

Roberta De Rosa, Marco Tramarin, Isabella Barbiero, Charlotte Kilstrup-Nielsen.
Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita (DBSV), Università degli Studi dell'Insubria, Varese

I pazienti con disturbo CDKL5 soffrono di convulsioni, difficoltà cognitive e tratti autistici. La gestione delle crisi è particolarmente problematica poiché la maggior parte dei pazienti è refrattaria ai classici farmaci antiepilettici. Queste manifestazioni possono essere spiegate da uno squilibrio nell'attività della rete neuronale, che è la somma dell'eccitazione e dell'inibizione neuronale. Abbiamo scoperto che CDKL5 oltre a regolare la neurotrasmissione eccitatoria controlla anche l'inibizione neuronale. Abbiamo raccolto dati significativi che suggeriscono che CDKL5 regola le funzioni neuronali attraverso un effetto sulla dinamica dei microtubuli. Inoltre, abbiamo identificato uno steroide neuroattivo sintetico che può ripristinare la dinamica dei microtubuli squilibrati nelle cellule carenti di CDKL5. I nostri dati preliminari in-

dicano che l'inibizione neuronale può essere ripristinata nei neuroni in coltura e nei topi CDKL5 con questo composto. I nostri studi forniscono informazioni sulle basi

molecolari dei difetti della rete neuronale nel disturbo da carenza di CDKL5 e aprono la strada a future terapie per il trattamento della sindrome. ■



La dottoressa Charlotte Kilstrup-Nielsen



Il pubblico in un momento del convegno

La pupillometria come biomarcatore nella Sindrome di Rett

Tommaso Pizzorusso
Università di Firenze, Dipartimento NEUROFARBA

La ricerca preclinica e clinica sulla Sindrome di Rett sta evidenziando possibili terapie che possano alleviare la grave sintomatologia di questa patologia. Occorre però una rigorosa valutazione di questi potenziali trattamenti che utilizzino strumenti adeguati per verificare l'efficacia e la sicurezza all'interno di trial clinici controllati. Risulta quindi fondamentale lo sviluppo di validi biomarcatori utili per la valutazione dei pazienti sia nel decorso naturale della patologia sia per valutare l'efficacia di nuovi trattamenti in prove cliniche. Il nostro laboratorio ed il laboratorio della Prof.ssa Fagiolini presso il Children's Hospital di Boston (USA) hanno utilizzato modelli murini di Sindrome di Rett e di una patologia che condivide con la Rett alcuni sintomi, ovvero la sindrome da deficienza di CDKL5 (CDD), per valutare l'uso della misura del diametro pupillare (pupillometria) come biomarcatore.

L'analisi pupillare ha vantaggi di ordine pratico in quanto è un metodo assolutamente non invasivo e ripetibile anche in soggetti con difetti di fissazione degli stimoli visivi. Inoltre numerosi studi hanno chiarito che emozioni come la sorpresa, la paura o un particolare sforzo mentale determinino un aumento del diametro pupillare, rendendo così la pupilla un preciso indicatore dello stato di arousal (o allerta) emotiva e cognitiva.

Per questo, l'analisi delle risposte pupillari ed eventuali anomalie a queste associate, possono fornire indicazioni preziose circa il funzionamento di sistemi cerebrali che controllano lo stato veglia attiva o passiva e rivelare informazioni



Il dottor Pizzorusso durante la sua relazione

importanti sulla biochimica e fisiologia del cervello. Si è quindi effettuata la pupillometria in topi con delezione del MeCP2 e si è osservato che la risposta alla luce non è alterata nei topi Rett. Tuttavia il diametro pupillare mostra nei topi Rett delle oscillazioni molto più frequenti che sono attribuibili a variazioni continue dello stato di allerta che non erano presenti nei topi di controllo. Queste variazioni erano presenti precocemente nello sviluppo e riflettevano una neuromodulazione colinergica alterata. Le oscillazioni del diametro pupillare erano anche correlate con oscillazioni della frequenza cardiaca. Si è poi allenata una rete neurale ad utilizzare questi dati per classificare i topolini in mutanti o controlli e si è osservata una precisione di oltre il 90%. Il grande valore di queste osservazioni è dato dal fatto che

la stessa rete neurale era capace di distinguere, pure nell'uomo, i soggetti con mutazioni MeCP2 anche sulla base della sola frequenza cardiaca, mentre gli studi di pupillometria sui pazienti sono attualmente in fase iniziale. Studi analoghi a quelli descritti per la Rett sono in partenza anche nei topi con mutazione della CDKL5. In conclusione, l'analisi dello stato di arousal mediante tecniche pupillometriche si configura come un robusto biomarcatore di alto valore traslazionale, non invasivo, quantitativo e molto sensibile. Tale strumento potrà essere utilizzato per la rilevazione rapida e precoce della sintomatologia prima dell'insorgenza dei sintomi principali, e per la valutazione durante gli studi clinici dell'efficacia di nuovi trattamenti. ■

Gene editing in MeCP2, FOXP1 e CDKL5

Alessandra Renieri,
Professore Ordinario di Genetica Medica Università degli Studi di Siena
Direttore UOC di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Negli ultimi anni il team di ricerca della Genetica Medica di Siena diretto dalla Professoressa Alessandra Renieri si è focalizzato sullo studio della terapia genica in diverse malattie, fra cui la Sindrome di Rett (RTT). In particolare il team sta lavorando sulla correzione di mutazioni nei geni *MeCP2* (c.473C>T (p.(Thr158Met))), *FOXP1* (c.688C>T (p.(Arg230Cys))) e *CDKL5* (c.190G>T (p.(Glu364*))), che causano rispettivamente la forma classica, la forma congenita e la variante con convulsioni a esordio precoce della malattia. I tre geni hanno un ruolo essenziale per lo sviluppo e il funzionamento del sistema nervoso; quindi se mutati, risulta fondamentale correggere la sequenza in modo preciso senza alterare ulteriormente la loro espressione. Per tale motivo è stata esclusa la tecnica del *gene replacement* che nella maggior parte dei casi prevede l'aggiunta di una copia addizionale del gene per sopperire alla funzione di quello mutato; questo processo risulta rischioso e potrebbe inficiare ulteriormente sulla sua già alterata espressione. Per tale motivo, il team della prof.ssa Renieri si è focalizzato su una terapia genica basata sul *gene editing*, che consente di correggere in modo preciso una specifica sequenza all'interno del gene di interesse senza alterarne i meccanismi di regolazione.

L'obiettivo finale degli studi è quello di correggere la mutazione direttamente nei neuroni, il tipo cellulare primariamente coinvolto nella RTT, utilizzando la tecnologia CRISPR/Cas9 e sfruttando uno dei meccanismi di riparazione della cellula, l'Homology-Directed

Repair-HDR. Il CRISPR/Cas9 è un sistema di immunità adattiva utilizzato dai batteri per difendersi dai virus e ad oggi è sfruttato dai ricercatori di tutto il mondo per la manipolazione del genoma delle cellule eucariotiche. L'HDR è uno dei meccanismi che le cellule utilizzano per riparare le rotture del DNA a doppio filamento.

La ricerca svolta presso il laboratorio di Genetica Medica ha come vantaggio quello di avere a disposizione un vasto numero di pazienti che vengono presi in carico e seguiti dal team di medici della struttura. Per gli esperimenti di editing sono state utilizzate le cellule dei pazienti ottenute tramite biopsia cutanea, un metodo non invasivo che permette di avere un modello cellulare con la mutazione di interesse. Dalla biopsia si possono isolare i fibroblasti, le cellule cutanee da cui, tramite riprogrammazione genetica, si possono derivare le cellule staminali pluripotenti indotte (*induced Pluripotent Stem Cell* - iPSCs). Le iPSCs sono fondamentali per lo studio di malattie del neuro-sviluppo perché possono essere differenziate in neuroni, permettendo così di studiare le cellule principalmente colpite dalla malattia. Per la correzione delle mutazioni, in collaborazione con l'Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), sono stati disegnati e ingegnerizzati due plasmidi che esprimono i componenti fondamentali per il *gene editing*. In particolare, uno dei due plasmidi, il *Cas9 vector*, esprime l'endonucleasi Cas9, una proteina che funziona come una forbice molecolare, ovvero taglia il DNA nel sito specifico della mutazione e

innesca i meccanismi di riparazione e il successivo ripristino della sequenza corretta. Il *Cas9 vector* codifica anche per due sequenze di auto-inattivazione che hanno lo scopo di limitare l'espressione della proteina all'interno della cellula riducendo il rischio di tagli non specifici sul DNA (*off-target*) e l'attivazione di meccanismi di difesa all'interno della cellula. Il secondo plasmide, chiamato *Targeting vector*, codifica per due componenti fondamentali del sistema CRISPR: il primo è l'RNA guida (*single guide RNA* - sgRNA), una sequenza specifica di RNA che riconosce la regione di DNA mutata e dirige sul sito bersaglio la nucleasi Cas9 per l'editing; il secondo è il *Donor*, una sequenza di DNA che viene usata come stampo dopo il taglio della Cas9 per la sintesi del nuovo filamento con la sequenza corretta. Questo plasmide contiene inoltre un sistema *Reporter* che permette di individuare e selezionare solo le cellule in cui si esprimono entrambi i plasmidi, composto da due marcatori fluorescenti: mCherry, che si esprime quando il *Targeting vector* entra nella cellula, che in questo caso apparirà rossa, e GFP (Green Fluorescent Protein), che si esprime solo quando la Cas9 è attiva e in questo caso la cellula è sia rossa che verde. Il sistema basato sull'utilizzo di due plasmidi è stato recentemente brevettato dall'Università di Siena.

La scelta di lavorare con due plasmidi nasce dall'esigenza di utilizzare i virus Adeno-Associati (*Adeno Associated Virus* - AAVs) come sistema per far arrivare all'interno delle cellule, *in vitro* e *in vivo*, i componenti del macchinario di editing. Gli AAVs sono dei

virus che non possono contenere DNA di dimensioni elevate, ma rappresentano un sistema virale più sicuro rispetto ad altri sistemi virali utilizzati in terapia genica. Nel nostro caso è stato scelto il sierotipo AAV9 che è in grado di raggiungere il sistema nervoso centrale attraversando la barriera emato-encefalica ed infetta preferenzialmente le cellule neuronali.

La nostra strategia sperimentale prevede la scelta dell'RNA guida specifico per la mutazione, la produzione dei plasmidi di correzione, la validazione della loro efficienza di correzione e il loro incapsidamento nei virus per testare anche in questo caso l'efficienza di correzione nelle cellule del paziente. I primi test di editing su cellule con mutazioni nei geni *FOXP1* e *MeCP2* hanno dato risultati estremamente promettenti. In primo luogo sono stati trasfettati i

fibroblasti dei pazienti; l'attivazione e l'efficienza dei plasmidi sono state validate qualitativamente e quantitativamente utilizzando il microscopio a fluorescenza e la citometria a flusso (*Fluorescence-Activated Cell Sorting* – FACS). Dopo aver selezionato e recuperato solo i fibroblasti GFP positivi, che quindi esprimono entrambi i plasmidi di correzione, il gene mutato è stato interamente sequenziato attraverso sequenziamento di nuova generazione (*Next Generation Sequencing* – NGS). Nello specifico, per quanto riguarda la mutazione nel gene *MeCP2*, c.473C>T (p.(Thr158Met)), sono state analizzate le cellule ottenute da 4 pazienti diversi. I risultati hanno evidenziato un'alta efficienza di HDR, che va da un 20 % ad un 80 %, e una bassa percentuale di inserzioni e delezioni. Vista la percentuale di correzione variabile, è stata analizzata la possibile correlazio-

ne tra l'attività di TP53 e l'efficienza di HDR. TP53 è un soppressore tumorale, anche conosciuto come il guardiano del genoma; esso svolge un ruolo essenziale nella regolazione del ciclo cellulare e, in caso di danni al DNA, induce l'attivazione dei meccanismi di riparazione o la morte della cellula. In letteratura è riportato che il taglio del doppio filamento di DNA causato dalla Cas9 induce un'attivazione di TP53 che andrebbe ad ostacolare il processo di riparazione tramite HDR. Per tale motivo, l'inibizione o la minore funzionalità della proteina potrebbero aumentare l'efficienza di HDR. Nei nostri studi è stato analizzato un polimorfismo funzionale di TP53, c.215C>G (p.(Pro72Arg)), cioè un cambiamento della sequenza di aminoacidi della proteina in cui una Prolina viene sostituita da una Arginina; questa modifica altera la stabilità della proteina e la sua funzione. Tre dei pazienti con mutazione in *MeCP2* su cui è stato testato l'editing hanno una sequenza proteica che contiene l'Arginina e in queste pazienti la percentuale di HDR è più alta; al contrario nella quarta paziente la proteina TP53 contiene la Prolina e questa paziente è quella con HDR più basso. Questo risultato suggerisce una possibile correlazione tra stabilità di TP53 e efficienza di HDR; sarà necessario fare ulteriori analisi su un numero maggiore di pazienti al fine di confermare questa ipotesi.

La valutazione dell'efficienza di correzione tramite NGS è stata fatta anche sui fibroblasti mutati in *FOXP1* (c.688C>T (p.(Arg230Cys))) trattati con plasmidi di correzione specifici per questa mutazione; in questo caso l'efficienza di correzione è di circa il 22% e la percentuale di inserzioni e delezioni è più alta rispetto a quella ottenuta nelle cellule con mutazione in *MeCP2*.



L'intervento della professoressa Renieri

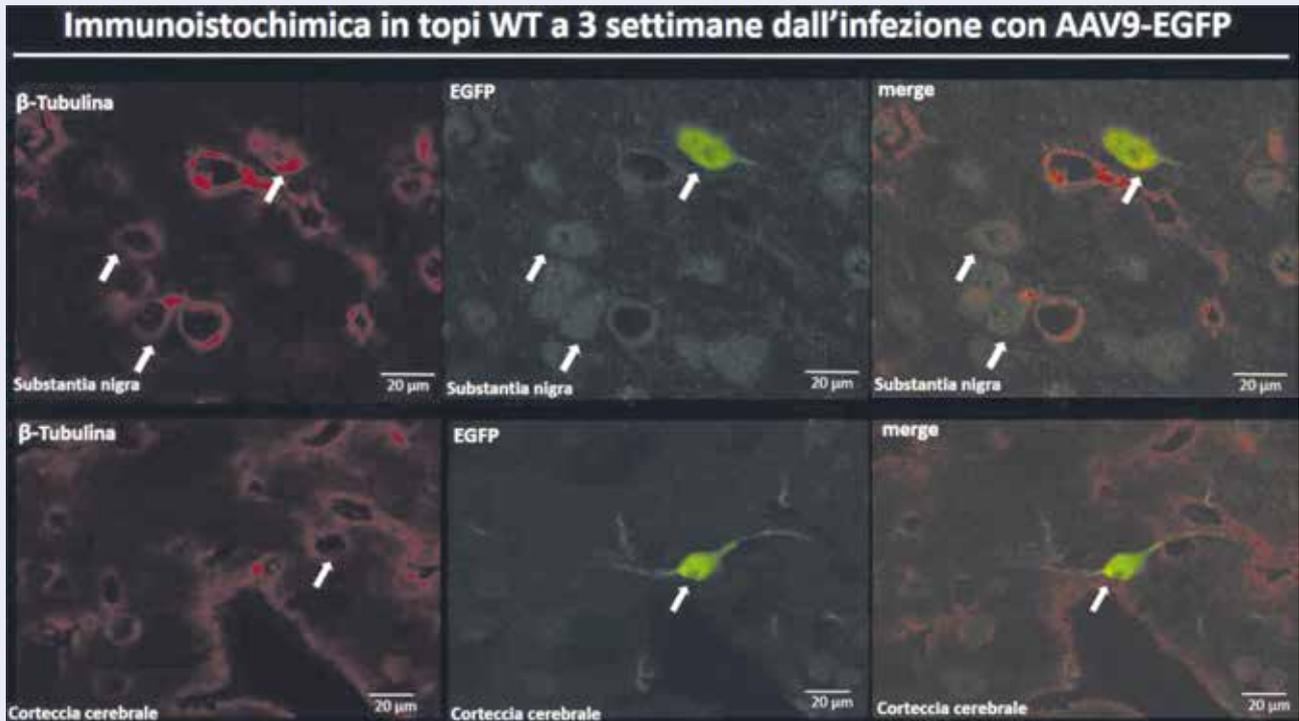


FIGURA 1. Analisi di immunostochimica su sezioni cerebrali di topi sani infettati con AAV9-GFP. Le frecce bianche indicano le cellule che co-esprimono la Tubulina-III-Beta e la GFP. Per entrambe le regioni cerebrali, l'immagine a destra mostra la sovrapposizione delle due colorazioni.

Visti i risultati ottenuti nei fibroblasti, abbiamo testato i nostri plasmidi di correzione nei neuroni differenziati da iPSCs paziente-specifiche. Anche in questo caso sono stati ottenuti incoraggianti risultati di editing; in particolare per quanto riguarda i neuroni *MeCP2* l'efficienza di HDR è del 14% con percentuale trascurabile di inserzioni e delezioni; per i neuroni *FOXP1* l'efficienza di editing è del 34%, ma in questo caso la percentuale di inserzioni e delezioni è più alta. Questi risultati hanno dimostrato che è possibile fare *gene editing* nelle cellule del sistema nervoso utilizzando l'HDR e rappresentano un buon punto di partenza per i prossimi esperimenti di editing che prevedono di attuare la stessa strategia utilizzando i virus. A tale scopo, sono stati effettuati dei test di infezione in diversi tipi cellulari. Inizialmente, per ottimizzare i protocolli, sono stati testati due sierotipi diversi, AAV2 e AAV9, che esprimono solamente la GFP.

I risultati hanno evidenziato che gli AAV2 infettano con una buona efficienza cellule poco differenziate come iPSCs e precursori neuronali; al contrario gli AAV9 infettano cellule maggiormente differenziate come neuroni e fibroblasti. Inoltre, esperimenti preliminari *in vitro* hanno dimostrato che i neuroni infettati con AAV9 che codificano le componenti del sistema di correzione mutazione-specifico, esprimono entrambe le fluorescenze del nostro Reporter (mCherry e GFP), confermando la corretta attivazione del sistema. Il prossimo step sarà quello di validare l'efficienza di HDR *in vivo* in topi *knock-in*, cioè animali nei quali è stata inserita la stessa mutazione presente nei pazienti. Grazie alla collaborazione con l'Università di Ferrara, sono stati fatti alcuni test preliminari su topi sani somministrando per via endovenosa AAV9 di controllo che esprimono solo la GFP; a 3 settimane dall'infezione i topi sono stati sacrificati ed è stata

fatta un'analisi immunostochimica su sezioni di varie regioni del cervello, tra cui corteccia cerebrale e *substantia nigra*. I risultati ottenuti sono riportati nella Fig.1: le sezioni sono state trattate con due anticorpi diversi: l'anti-tubulina-III-Beta, che colora di rosso i neuroni, e l'anti-GFP per evidenziare ulteriormente la presenza della GFP. Dall'immagine si evince che l'AAV9 è in grado di raggiungere dal sangue periferico il sistema nervoso centrale e rappresenta un buon sistema per veicolare il sistema di correzione direttamente nel cervello.

Per quanto riguarda CDKL5 stiamo completando il disegno dei plasmidi di correzione per la mutazione c.190G>T (p.(Glu364*)); in collaborazione con l'European Molecular Biology Laboratory (EMBL) di Monterotondo è in corso la generazione di un modello murino che presenta la mutazione presente nella paziente e che servirà per gli esperimenti *in vivo*. ■

Una nuova sfida: la teleriabilitazione nella Sindrome di Rett

Tindara Capri¹, Andrea Nucita², Giancarlo Iannizzotto², Rosa Angela Fabio¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina - Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

²Dipartimento di Scienze Cognitive, Psicologiche, Educative e degli Studi Culturali, Università degli Studi di Messina - Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

La teleriabilitazione si riferisce all'utilizzo delle tecnologie dell'informazione (IT) per fornire supporto, valutazione e assistenza a distanza a persone con disabilità fisiche e/o cognitive (Schwamm et al., 2009). Può essere definita anche come la pratica di soluzioni efficaci di comunicazione e tecnologie informatiche per fornire servizi di riabilitazione clinica (Kairy, Lehoux, Vincent, & Visintin, 2009).

L'implementazione della teleriabilitazione consiste nel trasferire e utilizzare le nuove tecnologie per aiutare i pazienti con barriere di accesso ai centri di riabilitazione.

Esistono diverse tipologie di teleriabilitazione che comprendono la telemedicina domestica, la telemedicina e la telerobotica (Brennan, 2009; Prutino, 2014). I campi di applicazione clinica per l'imple-

mentazione della teleriabilitazione includono: la terapia occupazionale e fisica, la patologia del linguaggio, la riabilitazione cardiaca e professionale. Per quanto concerne la tipologia di pazienti, questa comprende soggetti con ictus, lesioni cerebrali o del midollo spinale e amputazione.

L'implementazione della teleriabilitazione rappresenta una soluzione efficace per l'erogazione di servizi di riabilitazione al fine di migliorare lo stile e la qualità di vita del paziente.

A tal proposito, abbiamo condotto una systematic review sull'uso della teleriabilitazione nei soggetti con disabilità multiple. I risultati della review hanno messo in evidenza l'efficacia di programmi con l'uso della teleriabilitazione nei bambini e giovani adulti con disabilità multiple e l'inesistenza

di interventi con teleriabilitazione nella Sindrome di Rett.

Pertanto, l'efficacia dimostrata in letteratura della teleriabilitazione sia in termini clinici, sia in termini di costi e benefici per i professionisti e per il paziente stesso, ha portato il nostro gruppo di ricerca a sviluppare un progetto di implementazione della teleriabilitazione a favore di soggetti con Sindrome di Rett, familiari e professionisti del settore. Gli obiettivi di tale progetto sono: abilitazione del Centro AIRett, abilitazione Università di Messina, creare setting mobili per famiglie e centri e formazione online permanente. Il fine ultimo è creare un centro all'avanguardia che possa beneficiare dell'uso delle nuove tecnologie, nella fattispecie della teleriabilitazione, per migliorare la qualità della vita dei soggetti con Sindrome di Rett e dei loro familiari. ■



La dottoressa Tindara Capri



Il dottor Andrea Nucita

Realtà virtuale e uso degli avatar nella riabilitazione cognitiva e motoria delle bambine con Sindrome di Rett

Rosa Angela Fabio¹, Tindara Capri¹, Andrea Nucita², Giancarlo Iannizzotto²

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina - Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

² Dipartimento di Scienze Cognitive, Psicologiche, Educative e degli Studi Culturali, Università degli Studi di Messina - Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

L'uso delle nuove tecnologie, come la realtà virtuale e la realtà aumentata, rappresenta un valido approccio per sviluppare metodi educativi e terapeutici nei disturbi neurologici e in quelli del neurosviluppo (Hosseini & Foutohi-Ghazvini, 2016). In campo neurologico, sono stati condotti molti studi sull'uso della realtà virtuale, come strumento riabilitativo, in pazienti con sclerosi multipla. In questo filone di ricerche, una sistematica review ha dimostrato che i programmi riabilitativi che si sono avvalsi dell'uso della realtà virtuale sono un metodo efficace per il trattamento dei deficit motori e cognitivi nei pazienti con sclerosi multipla (Masseti, 2016). Alla stessa stregua, una review sulla riabilitazione con realtà virtuale nei bambini e negli adolescenti con paralisi cerebrale ha rivelato che la realtà virtuale rappresenta un promettente intervento per il miglioramento dell'equilibrio e delle capacità motorie in tali soggetti (Ravia, Kumara, & Singhi, 2017).

Nel campo dei disturbi del neurosviluppo, la realtà aumentata è stata usata per implementare uno dei metodi più comuni nel trattamento dell'autismo, quali il Sistema di Scambio di Immagini (PECS), in un ambiente stimolante per i bambini con deficit dello spettro autistico dal grado di severità basso, medio e alto (Hosseini & Foutohi-Ghazvini, 2016). I risultati dello studio hanno indicato che i livelli di apprendimento miglioravano in termini di velocità della risposta e motivazione a continuare il compito, nei bambini con autismo sottoposti al programma PECS con realtà virtuale rispetto a quelli sottoposti al protocollo classico.

Alla luce dei risultati degli studi precedenti, è possibile assumere

che anche i soggetti con Sindrome di Rett possano beneficiare dell'uso della realtà virtuale e aumentata. In letteratura, sembrerebbe che nessuno studio abbia, finora, analizzato l'efficacia della realtà virtuale e aumentata nei programmi riabilitativi indirizzati alle persone con Sindrome di Rett. Pertanto, la questione sull'efficacia di queste tecnologie su tale popolazione rimane ancora aperta. Gli studi del nostro gruppo di ricerca sono volti ad offrire un contributo alla questione suddetta, ed in particolare sull'utilizzo dell'avatar virtuale a scopi riabilitativi nella Sindrome di Rett. L'intento è sviluppare un avatar virtuale da applicare in combinazione a programmi di potenziamento cognitivo e di apprendimento specifico per le bambine con Sindrome di Rett.

Gli obiettivi specifici sono tre:

- 1) indagare a quale tipo di avatar le bambine rispondono con indici di felicità e di attenzione superiori;
- 2) indagare se lo span mnemonico e l'attenzione delle bambine con Sindrome di Rett cambia in rapporto alla presenza o all'assenza dell'avatar;
- 3) usare l'avatar con scelta in 3D.

Dal primo studio emerge che le bambine prediligono un avatar di genere maschile con capelli lunghi ed occhiali da vista. Pertanto, per il secondo studio si è scelto di impiegare l'avatar preferito dalle bimbe. I risultati dello studio pilota sono incoraggianti e dimostrano l'efficacia dell'avatar nel migliorare gli indici di memoria e attenzione nelle bambine con Sindrome di Rett.

La sperimentazione delle tecnologie di realtà virtuale richiede l'impiego di attrezzature volte alla generazione ed alla somministrazione al soggetto di stimoli sensoriali altamente realistici e di qualità elevata, perfettamente sincronizzati fra loro in modo da essere ben tollerati e non generare reazioni negative o atteggiamenti di rifiuto. Si è dimostrato che le bimbe con Sindrome di Rett possono beneficiare dell'uso dell'avatar per migliorare le loro capacità attentive e mnemoniche. Pertanto, l'idea di combinare realtà virtuale e potenziamento cognitivo o tecniche di Comunicazione Aumentativa Alternativa può rappresentare una valida alternativa ai trattamenti tradizionali. ■



L'intervento della professoressa Rosa Angela Fabio e del dottor Giancarlo Iannizzotto





Tobii: un'esperienza di due anni nella comunicazione con eye-tracker

Samantha Giannatiempo

Centro di apprendimento e ricerca TICE, Piacenza - Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona



Il progetto “Aiutiamo le bimbe dagli occhi belli” ha permesso di dimostrare agli insegnanti, ai terapisti, ai compagni di classe, che con l'utilizzo di uno strumento adeguato, come l'eye-tracker, le bambine/ragazze con Sindrome di Rett, hanno avuto la possibilità di imparare, comunicare e giocare.

Le ripercussioni sulla vita sociale di queste bambine sono state diverse, in particolare:

- utilizzare uno strumento a scuola per apprendere;
- poter fare i compiti;
- stare in classe con i compagni e giocare con loro attraverso uno strumento che permettesse di esprimere le loro abilità e di condividere con i pari e con gli insegnanti le loro preferenze, le loro scelte e i loro giochi.

Inoltre i genitori hanno riportato che attraverso il Tobii le ragazze hanno potuto scegliere cose mai chieste prima, come quale taglio di capelli fare, quale collanina comprare, quali regali chiedere per Natale. Inoltre hanno potuto condividere con compagni, insegnanti e genitori scorci di vita quotidiana e, cosa assai importante, esprimere il proprio stato d'animo.

Il progetto Tobii ha dato la possibilità di creare una rete di lavoro tra professionisti AIRett e terapisti, insegnanti, educatori e genitori; questo ha reso possibile un progetto riabilitativo multidisciplinare con al centro le bambine/ragazze, coinvolgendo tutti i caregiver e portando in due anni a dei risultati ottimali a livello cognitivo, comunicativo e di interazione sociale.

Tali risultati non sono evidenziati dai test valutativi standardizzati at-

tualmente disponibili: non esistono infatti test cognitivi e comunicativi specifici per la Sindrome di Rett, né test valutativi che tengano in considerazione le caratteristiche cognitive e motorie delle bimbe/ragazze Rett. È proprio per questo che tra gli obiettivi futuri di AIRett c'è anche quello di creare una batteria valutativa ad hoc per le disabilità cognitive e motorie per sindromi particolarmente complesse come può essere la Sindrome di Rett.

Inoltre, il progetto “Aiutiamo le bimbe dagli occhi belli” ha messo alla prova non soltanto le bambine, la loro comunicazione e il loro apprendimento, ma anche gli insegnanti e i genitori, dimostrando un excursus positivo e favorevole per tutti e, soprattutto, sfatando dubbi e timori dei caregiver, i quali sono passati da una fase iniziale di sospetto verso la tecnologia al suo completo utilizzo in tutte le attività con le ragazze; questo è stato reso possibile anche grazie alla continua collaborazione con gli specialisti di AIRett.

Premessa

Il mese di Novembre 2016 ha dato ufficialmente il via al Progetto “Le bimbe dagli occhi belli” finanziato da AIRett e dalla Fondazione Vodafone che prevedeva la consegna di 30 sistemi di puntamento oculare a 30 bambine/ragazze di un range d'età compreso fra 3 e 15 anni e provenienti da tutta Italia, selezionate da una équipe di specialisti appartenenti a diverse Università italiane e formati da anni nel lavoro con le bambine con Sindrome di Rett (SR).

Le partecipanti sono state ammesse al progetto grazie alla presenza di alcuni requisiti fondamentali (ad es. l'aver svolto attività

di potenziamento cognitivo negli ultimi due anni; l'aver avuto insegnanti formate attraverso il Corso online dedicato al Potenziamento Cognitivo e alla Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) nell'ultimo biennio; la disponibilità degli insegnanti/terapisti a svolgere quotidianamente e a documentare con la raccolta dei dati tutto il lavoro svolto con la propria allieva; il poter comunicare solo ed unicamente con lo sguardo; nelle regioni in cui non erano presenti bimbe che avessero tutti i requisiti richiesti sono state ammesse al progetto anche alcune bambine piccole che avevano appena ricevuto la diagnosi e che non avevano ancora iniziato attività di potenziamento cognitivo allo scopo di valutare se l'utilizzo di tali ausili potesse velocizzare il percorso di apprendimento.

L'obiettivo della ricerca è stato indagare la modificabilità dei parametri neuropsicologici a seguito di un intervento di Potenziamento Cognitivo con l'ausilio di un dispositivo di tracciamento oculare (Tobii I-Series) su cui è stato installato un software di CAA, appositamente creato per i soggetti con RTT. Il Tobii è un dispositivo portatile, simile a un laptop, dotato di raggi infrarossi, posizionati alla base dello schermo che consentono di leggere il movimento oculare e di decifrare le scelte dei soggetti in risposta agli stimoli cui di volta in volta vengono sottoposti.

Il piano della ricerca è stato strutturato come segue: una fase di assessment iniziale (A), una fase di training (B), e una fase di assessment multipli ogni sei mesi.



La fase di assessment iniziale ha previsto: la valutazione delle abilità di ogni bambina/ragazza allo scopo di individuare gli obiettivi specifici di apprendimento e gli obiettivi comunicativi per ognuna di loro concentrandosi su una valutazione sia dei prerequisiti di base (forme, colori, dimensioni, discriminazione delle immagini) che del livello più avanzato (lettura di parole, numeri, sillabe, discriminazione delle emozioni di base); nello specifico sono state considerate la capacità di attenzione, il numero di aiuti di cui le bambine avevano bisogno, il numero e l'intensità delle stereotipie, il numero di fonemi e parole emesse spontaneamente e non e la capacità di ogni partecipante di avvicinarsi o meno ad un oggetto; la somministrazione di alcuni test volti alla valutazione delle abilità a lungo termine come le scale Vineland (Valutazione e misurazione del comportamento adattivo), la scala RARS (per la misurazione dell'intensità della gravità delle bambine con RTT) e le matrici di Raven (test non-verbale sul QI).

Tali strumenti sono stati somministrati ogni 3 mesi (fase di assessment multipli) al fine di monitorare i progressi di ogni bambina ottenuti nella fase di training.

La fase di Training ha previsto da un minimo di 2 ad un massimo di 5 sedute settimanali di Potenziamento Cognitivo e CAA della durata di circa 1 ora.

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati utilizzando il programma SPSS 24.0 per Windows. Le statistiche descrittive delle variabili dipendenti sono state tabulate ed esaminate. Il livello alfa era impostato a 0,05 per tutti i test statistici. In caso di effetti significativi, è stata riportata la dimensione dell'effetto del test. L'aggiustamento di Greenhouse-Geisser per la non-sfericità è stato applicato ai valori di probabilità per misure ripetute. È stato applicata l'analisi della varianza a mi-

sure ripetute (ANOVA) assumendo come variabile dipendente i parametri oggetto della ricerca, in quattro fasi: baseline (T1), assessment multipli a 6 mesi (T2), assessment multipli a 12 mesi (T3), assessment multipli a 18 mesi (T4).

Risultati

I risultati sono discussi in relazione ai diversi parametri misurati.

L'attenzione

Il parametro "Minuti di attenzione selettiva" presenta effetti statisticamente significativi, $F(1, 15) = 11.572$, $p < .0004$; ciò significa che l'intervento di potenziamento cognitivo attraverso l'eye-tracker ha avuto un effetto positivo sull'attenzione selettiva dei partecipanti, che mostrano un miglioramento nel tempo, come si evince dal grafico 1.

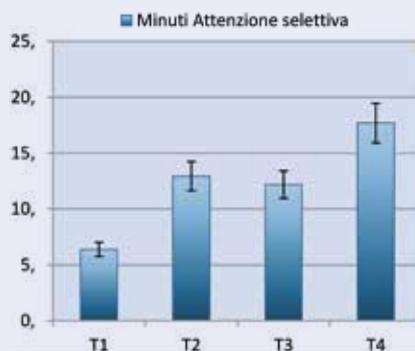


Fig. 1 Minuti di attenzione al baseline (T1), dopo 6 mesi (T2), dopo 12 mesi (T3) e dopo 18 mesi (T4)



Foto 1 Esempio di attenzione agli stimoli

Il parametro "Numero di interventi educativi" non mostra effetti statisticamente significativi, $F(1, 24) = .802$, $p < .37$; cioè si mantiene stabile nel tempo.

Le scelte

Il parametro "Numero di scelte per settimana" presenta effetti statisticamente significativi, $F(1, 24) = 63.93$, $p < .0001$; questo significa che il training migliora la performance delle partecipanti nei compiti di scelta. Tale miglioramento si registra anche nelle scelte relative a tre categorie: cibo, bevande, attività; rispettivamente $F(1, 24) = 189.34$, $p < .0001$; $F(1, 24) = 104.91$, $p < .0001$; $F(1, 24) = 172.08$, $p < .0001$ (Fig. 2).

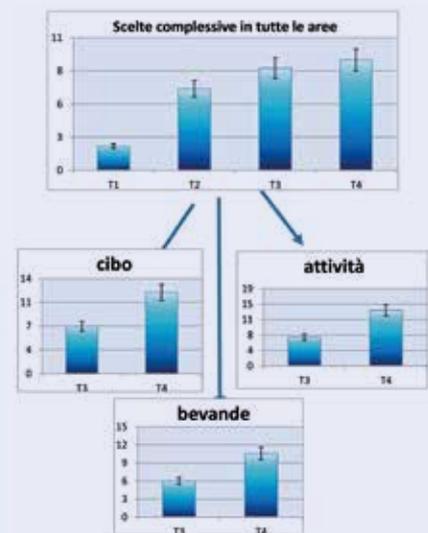


Fig.2 Numero delle scelte effettuate dalle bambine al baseline (T1), dopo 6 mesi (T2), dopo 12 mesi (T3) e dopo 18 mesi (T4), le scelte sono state suddivise successivamente in relazione al contenuto (cibo, bevande, attività).

Coerenza delle scelte

Il parametro "Coerenza nelle scelte" mostra effetti statisticamente significativi, $F(1, 24) = 93.43$, $p < .0001$; questo significa che le bambine con Sindrome di Rett emettono un numero di comportamenti di accettazione delle richieste erogate coerenti con le scelte effettuate. Tale coerenza aumenta nel tempo. Tale andamento significativo si osserva anche nei diversi contenuti, rispettivamente $F(1, 24) = 92.53$, $p < .0001$; $F(1, 24) = 183.90$, $p < .0001$; mentre la categoria "Coerenza cibo" presenta un effetto ai limiti della significatività $F(1, 24) = 2.31$, $p < .04$. (Fig.3).

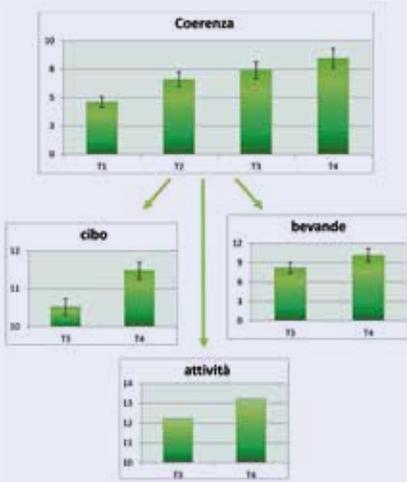


Fig.3 Numero coerenza delle scelte effettuate dalle bambine al baseline (T1), dopo 6 mesi (T2), dopo 12 mesi (T3) e dopo 18 mesi (T4), la coerenza è stata suddivisa successivamente in relazione al contenuto (cibo, bevande, attività).



Foto 2. Esempio di intervento sulle stereotipie

Stereotipie

Il parametro “Numero di stereotipie” non mostra effetti statisticamente significativi. Questo è un dato atteso, tenuto conto delle caratteristiche della sindrome e

che gli interventi di Potenziamento Cognitivo non erano finalizzati alla riduzione delle frequenza di emissione delle stereotipie. Tuttavia, il fattore “Intensità delle stereotipie” presenta effetti significativi, $F(1, 24) = 103.88, p < .0001$; ciò significa che sebbene l'intervento non sia finalizzato al contenimento delle stereotipie, ha avuto un'influenza positiva sulla riduzione dell'intensità, come si evince dalla figura 4.

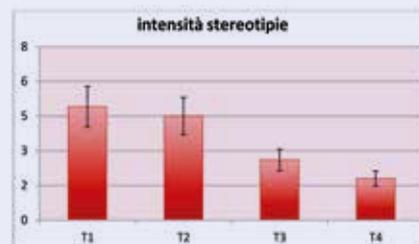


Fig.4 Intensità delle stereotipie al baseline (T1), dopo 6 mesi (T2), dopo 12 mesi (T3) e dopo 18 mesi (T4).

Abilità di reaching (avvicinamento motorio ad un oggetto)

Il parametro “avvicinamento motorio” mostra effetti statisticamente significativi, $F(1, 24) = 29.68, p < .0001$; ciò significa che a seguito dell'intervento la capacità di reaching (avvicinamento motorio misurato in cm) delle partecipanti è migliorata (Fig. 5).

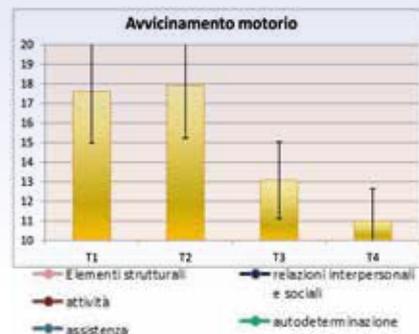


Fig.5

Avvicinamento motorio al baseline (T1), dopo 6 mesi (T2), dopo 12 mesi (T3) e dopo 18 mesi (T4). Il parametro fa riferimento al numero di centimetri necessari per raggiungere l'obiettivo. Come è possibile vedere, esso è diminuito.



Foto 3. Esempio di attività motoria di reaching

Scale funzionali – la qualità di vita

Relativamente ai risultati emersi dalle somministrazioni dalle scale Vineland e RARS, non si riscontra nessun effetto significativo, rispettivamente $F(1, 24) = .022, p < .88$; $F(1, 24) = .785, p < .38$. Questo risultato indica che i parametri misurati dalle scale funzionali suddette non si modificano nel tempo. Per quanto concerne il questionario sulla qualità della vita (QQV), si registrano degli incrementi nelle sottoscale delle relazioni interpersonali e sociali, dell'assistenza e dell'autodeterminazione. È possibile osservare un trend in aumento, dal tempo T2 al T3, ovvero nelle fasi di assessment multipli (Fig. 6).

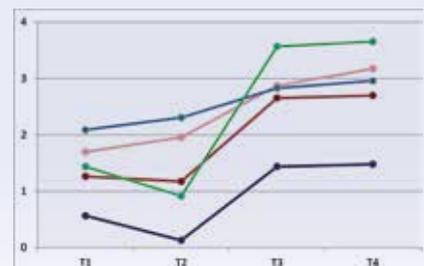


Fig.6 Sottoscale del QoV al baseline (T1), dopo 6 mesi (T2), dopo 12 mesi (T3) e dopo 18 mesi (T4).

Pertanto, i dati relativi al QoV sono stati analizzati in funzione dei due tempi (T2 e T3), applicando il test t di Student per campioni appaiati al fine di valutare le differenze fra le sotto-scale del QoV nei due diversi tempi. È emersa una differenza statisticamente significativa nella sottoscala “Relazioni interpersonali e sociali”, $t(22) = 1.551, p < .0001$; questo significa che nell'area delle relazioni interpersonali e sociali si è verificato

un miglioramento netto; probabilmente tale miglioramento, potrebbe essere legato al fatto che l'utilizzo del Tobii quale strumento innovativo e tecnologico, abbia attirato l'attenzione dei compagni di classe delle partecipanti tanto da aumentare le occasioni di scambio e di interazione sociale.

Area linguistica

Per quanto concerne l'area linguistica, nonostante si sia registrato un aumento delle capacità di comprensione delle bambine con Sindrome di Rett, non si evidenziano effetti statisticamente significativi nell'emissione su richiesta o spontanea di vocali, consonanti e parole. Questo è un dato atteso, tenuto conto sia della severità della sindrome, che comporta una perdita delle capacità linguistiche in produzione, sia che l'intervento non era specificatamente finalizzato al potenziamento delle abilità linguistiche.

Conclusioni

I risultati del presente studio indicano che l'intervento di potenziamento cognitivo, applicato attraverso il Tobii, ha avuto un effetto positivo su differenti aree, quali: capacità di attenzione, intensità delle stereotipie, capacità di scelta e coerenza della scelta, il reaching motorio e le relazioni interpersonali e sociali. Questa ricerca mette in evidenza che il training di Potenziamento Cognitivo attraverso il Tobii favorisce la modificabilità dei parametri neuropsicologici nella RTT sia nel medio che nel lungo termine. Questa ricerca comporta delle implicazioni in termini di metodologie riabilitative nel campo della RTT, suggerendo e supportando l'implementazione di training di Potenziamento Cognitivo combinati all'eye-tracking technology.

Il Tobii in particolare ha facilitato le difficoltà di comunicazione delle bambine Rett che comportano problemi che devono essere gestiti all'interno di un percorso fortemente legato alle motivazioni che inducono a comunicare, in cui intervengono diversi strumenti e strategie riabilitative.



L'integrazione della Comunicazione Aumentativa con il Tobii con la creazione di un training di Potenziamento personalizzato e finalizzato all'incremento motivazionale del desiderio di comunicare e della ricerca dell'autonomia ha condotto all'aumento delle abilità prerequisite come l'attenzione, ma anche di abilità più complesse

come la qualità di vita.

È fondamentale che gli ausili come il Tobii siano pensati, e dunque scelti, come strumenti per l'autonomia, cioè come mezzi per facilitare il recupero delle relazioni e per consentire la compiuta espressione della persona al di là dei suoi limiti funzionali. ■

Bibliografia

- Fabio, R.A., Martino, G., Frutoni, A., Giacchero, R., Giannatiempo, S., Antonietti, A., La Briola, F., Canevini, M.P., Vignoli, A. (2018). LCPUFA supplementation in girls with Rett Syndrome minimally influences neurophysiological, neuropsychological and behavioural functions: a randomized placebo-controlled trial, *Asian Journal of Nutrition*, 2, 13-27.
- 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., Capri, T., Lotan, M., Towey, G.E., & Martino, G. (2018). Motor abilities are related to the specific genotype in Rett Syndrome. In Kevin V. Urbano (Ed). *Advances in Genetics Research*. Volume 18. New York: Nova Science Publisher.
- Fabio, R.A., Magaouda, C., Capri, T., Towey, G.E., & Martino, G. (2018). Choice behavior in Rett Syndrome: The consistency parameter. *Life Span and Disability*, 21(1), 47-62.
- Gangemi, A., Capri, T., Fabio, R.A., Puggioni, P., Falzone, A. M. & Martino, G. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Cognitive Empowerment for the functional recovery of diseases with chronic impairment and genetic etiopathogenesis. In Kevin V. Urbano (Ed). *Advances in Research*. Volume 18. New York: Nova Science Publisher.
- 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*, 54, 73-85.
- Fabio, R.A., Gullà, I., & Errante, R. (2015). Emotions and eye movements: Eye tracker and mnestic parameters. *Memory Consolidation*, New York: Nova Science Publisher. pp. 235- 258.
- Falzone, A., Gangemi, G., & Fabio, R.A. (2015). Genotype-phenotype relationships in language processes in rett syndrome. In Kevin V. Urbano (Ed). *Advances in Research*. Volume 14. (pp.153-170). New York: Nova Science Publisher.
- Fabio, R.A., Colombo, B., Russo, S., Cogliati, F., Masciadri, M., Foglia, S., Antonietti, A., & 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., Castelli, I., Marchetti, A., & Antonietti, A. (2013). Training communication abilities in Rett Syndrome through reading and writing. *Frontiers in Psychology*, 4, 9-11.
- Castelli, I., Antonietti, A., Fabio, R.A., Lucchini, B., & Marchetti, A. (2013). Do rett syndrome persons possess theory of mind? Some evidence from not-treated girls. *Life Span and Disability*, 16(2), 157-168.
- 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(2), 99-111.
- Vignoli, A., Fabio, R.A., La Briola, F., Giannatiempo, S., Antonietti, A., Maggolini, S., & Canevini, M.P. (2010). Correlations between neurophysiological, behavioral, and cognitive function in Rett syndrome. *Epilepsy and Behavior*, 17(4), 489-496.
- 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., Giannatiempo, S., Antonietti, A., & Budden, S. (2009). The role of stereotypies in over-selectivity process in Rett syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 30, 1, 136-145.

AMÉLIE: l'amica delle bimbe che dà voce ai loro occhi

Samantha Giannatiempo¹, Martina Semino²

¹ Centro di Apprendimento e Ricerca Tice, Piacenza - Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

² Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona



Ci siamo chiesti: "Come possiamo far comunicare o giocare in modo più semplice e veloce le nostre bimbe con i loro genitori, fratelli, compagni e maestre???"

L'esperienza del progetto "Aiutiamo le bimbe dagli occhi belli" con il Sistema di puntamento oculare Tobii, ci ha permesso di sottolineare e mettere in evidenza come gli occhi delle nostre bimbe siano la via più diretta e immediata per comunicare, per essere comprese, per imparare con un programma di Potenziamento Cognitivo e per giocare divertendosi e allenandosi. Ma dall'altra parte ha messo in evidenza i punti critici di questo sistema, ovvero: la complessità del software che rende la creazione del materiale, delle attività, delle tabelle di comunicazione, delle sessioni di gioco, incredibilmente complessa e difficoltosa e, dunque, poco motivante sia per i caregivers che per le bambine/ragazze con Sindrome di Rett. Inoltre, come dimostrano altre ricerche fatte in letteratura, gli stessi punti di debolezza sono condivisi dagli altri software/dispositivi di comunicazione/interazione che utilizzano un sistema di puntamento ocula-

re in commercio.

Perciò AIRett, con l'équipe di terapisti specializzati, con il supporto di tecnici e ingegneri informatici e con la supervisione di ricercatori e professori universitari specializzati nella Sindrome di Rett, ha intrapreso una nuova sfida: creare un software con un sistema di puntamento oculare costruito con le bambine e le famiglie e dunque personalizzato e adattato alla nostra realtà.

Questa è stata la prima sfida del centro **CARI (Centro AIRett Ricerca e Innovazione)** e da qui tutto ha avuto inizio, con riunioni tra le diverse figure professionali per creare i primi prototipi di software e dispositivi, per poi continuare con il testare questi prototipi proprio con le famiglie e le bambine: 10 bambine hanno partecipato a questa fase sperimentale, delle quali 5 con esperienza con l'eye-tracker e 5 senza nessuna esperienza con questa strumentazione. Il metodo di lavoro è stato molto specifico: ogni passo avanti del software e del dispositivo è stato frutto dei feedback, accorgimenti e miglioramenti derivanti dai terapisti AIRett, dalle famiglie, dalle bambine e dai loro insegnanti.

Tutto questo percorso ha portato a presentarvi una nuova amica di AIRett: **AMÉLIE**.

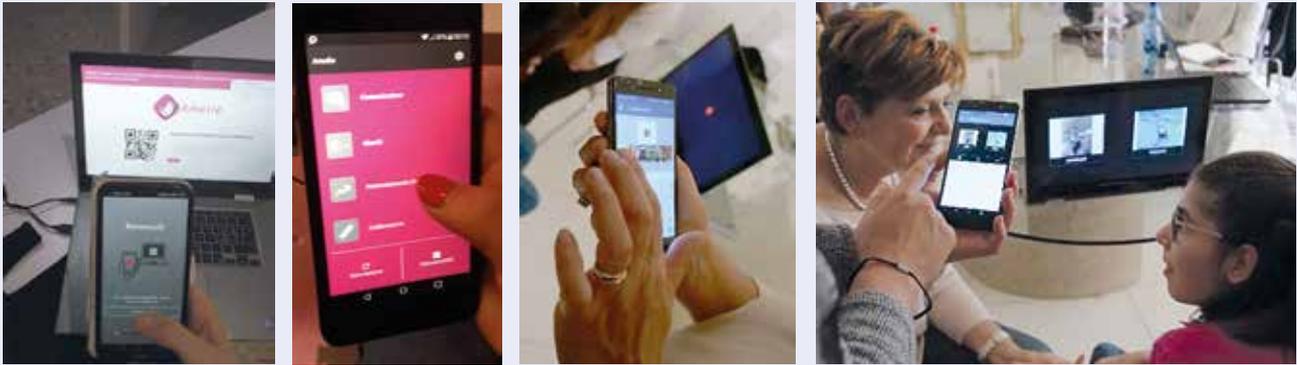
AMÉLIE è composta da tre parti.

Il dispositivo è un assemblaggio di due parti: un computer e un eye-tracker Tobii. Questa associazione permette di avere un dispositivo a puntamento oculare ma con un costo molto ridotto. Inoltre, è stata fatta ad hoc una **cover**, anch'essa creata da un'équipe multidisciplinare di terapisti, ingegneri e sarti e sin da subito provata con le bambine e

modificata di volta in volta in base alle esigenze che emergevano. Il risultato finale è stato quello di avere una cover modulabile, cioè adattabile a diverse dimensioni e pc, con una struttura di sostegno per la barra eye-tracker, una parte anteriore con cerniera facilmente staccabile e un sistema a tracolla che permette di essere indossata in modo veloce e poco ingombrante. Inoltre, il tessuto scelto è stato quello più resistente allo sporco e alle macchie e tutta la struttura presenta un'imbottitura interna per riparare il pc dagli urti durante gli spostamenti.

Il software è la vera innovazione di Amélie: Amélie è per i caregivers un app nel cellulare, e per le bambine un'icona nel desktop del computer.





Scattando una foto Amélie mette in collegamento pc e computer e il caregiver dal cellulare può, dopo avere messo le credenziali della propria bimba, *giocare*, avviando uno dei quattro giochi di allenamento dei prerequisiti della comunicazione e comunicare, creando facilmente delle tabelle di comunicazione che con un semplice tasto vengono inviate al pc della bimba. L'aspetto fondamentale è la velocità, l'immediatezza e il fatto che per la parte di comunicazione si possono prendere foto e immagini dalla galleria del cellulare, da internet o fare foto o video in diretta per comunicare con la propria bambina.

Inoltre, Amélie è pensato per essere usato a scuola e dunque oltre che per comunicare anche per apprendere. Infatti, con lo stesso Sistema di selezione dal cellulare, può essere avviato il percorso di *Potenziamento Cognitivo*, creato e supervisionato e aggiornato dai terapisti AIRett a distanza.

Il problema emerso negli anni passati con gli altri sistemi di puntamento oculare è stata la *calibrazione*, ovvero il processo mediante il quale l'eye-tracker si configura sui movimenti oculari della persona che lo usa: target poco interessanti, tempi necessari troppo lunghi... Dunque, si sta lavorando a un tipo di calibrazione che avviene mentre la bambina guarda un video motivante per lei, e che, con la ripetizione nel tempo, i parametri diventano sempre più precisi e individualizzati.

Inoltre, Amélie è pensata per migliorare la comunicazione, l'apprendimento e la possibilità di

gioco delle bambine con tutti i caregivers possibili. Perciò proprio per questo, si sta lavorando alla *sincronizzazione*, ovvero alla possibilità che tutti i caregivers che hanno le credenziali di una bambina, possano lavorare con i loro telefoni e, sincronizzandoli, condividere tutti i contenuti tra di loro.

AIRett come in ogni progetto, unisce la parte di riabilitazione alla parte di ricerca, perché è quest'ul-

tima che fornisce le evidenze necessarie per pensare, proporre e strutturare nuove ricerche. Per questo gli ingegneri dell'équipe stanno creando una **piattaforma online** nella quale saranno registrati i dati relativi alle sessioni di comunicazione, di gioco e di apprendimento, i parametri e i movimenti oculari; tali dati saranno poi consultabili per la supervisione e per la ricerca, dagli specialisti di AIRett ■

Bibliografia

- Fabio, R.A., Martino, G., Frutoni, A., Giacchero, R., Giannatiempo, S., Antonietti, A., La Briola, F., Canevini, M.P., Vignoli, A. (2018). LCPUFA supplementation in girls with Rett Syndrome minimally influences neurophysiological, neuropsychological and behavioural functions: a randomized placebo-controlled trial, *Asian Journal of Nutrition*, 2, 13-27.
- 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., Capri, T., Lotan, M., Towey, G.E., & Martino, G. (2018). Motor abilities are related to the specific genotype in Rett Syndrome. In Kevin V. Urbano (Ed). *Advances in Genetics Research*. Volume 18. New York: Nova Science Publisher.
- Fabio, R.A., Magauidda, C., Capri, T., Towey, G.E., & Martino, G. (2018). Choice behavior in Rett Syndrome: The consistency parameter. *Life Span and Disability*, 21(1), 47-62.
- Gangemi, A., Capri, T., Fabio, R.A., Puggioni, P., Falzone, A. M. & Martino, G. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) and Cognitive Empowerment for the functional recovery of diseases with chronic impairment and genetic etiopathogenesis. In Kevin V. Urbano (Ed). *Advances in Research*. Volume 18. New York: Nova Science Publisher.
- 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*, 54, 73-85.
- Fabio, R.A., Gullà, I., & Errante, R. (2015). Emotions and eye movements: Eye tracker and mnemonic parameters. *Memory Consolidation*, New York: Nova Science Publisher. pp. 235- 258.
- Falzone, A., Gangemi, G., & Fabio, R.A. (2015). Genotype-phenotype relationships in language processes in rett syndrome. In Kevin V. Urbano (Ed). *Advances in Research*. Volume 14. (pp. 153-170). New York: Nova Science Publisher.
- Fabio, R.A., Colombo, B., Russo, S., Cogliati, F., Masciadri, M., Foglia, S., Antonietti, A., & 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., Castelli, I., Marchetti, A., & Antonietti, A. (2013). Training communication abilities in Rett Syndrome through reading and writing. *Frontiers in Psychology*, 4, 9-11.
- Castelli, I., Antonietti, A., Fabio, R.A., Lucchini, B., & Marchetti, A. (2013). Do rett syndrome persons possess theory of mind? Some evidence from not-treated girls. *Life Span and Disability*, 16(2), 157-168.
- 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(2), 99-111.
- Vignoli, A., Fabio, R.A., La Briola, F., Giannatiempo, S., Antonietti, A., Maggolini, S., & Canevini, M.P. (2010). Correlations between neurophysiological, behavioral, and cognitive function in Rett syndrome. *Epilepsy and Behavior*, 17(4), 489-496.
- 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., Giannatiempo, S., Antonietti, A., & Budden, S. (2009). The role of stereotypes in over-selectivity process in Rett syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 30, 1, 136-145.

Dalla tradizione all'innovazione: nuove tecnologie a servizio di una riabilitazione multidisciplinare

Alberto Romano¹, Martina Semino², Jessica Visentin³

¹Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma - Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

^{2,3}Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

Introduzione agli strumenti tecnologici in riabilitazione

Le tecnologie utilizzate in ambito riabilitativo possono essere suddivise in assistenziali e per la riabilitazione (utilizzate all'interno dell'intervento riabilitativo). Le tecnologie assistenziali sono create allo scopo di mantenere o migliorare il funzionamento e l'indipendenza di un individuo per facilitare la partecipazione e migliorare il benessere generale (WHO, 2017). Riguardo alle tecnologie utilizzate per la riabilitazione, ad oggi, manca una definizione efficace e condivisa a livello internazionale. Una definizione di questi strumenti può essere discesa dai concetti di tecnologia e riabilitazione. Possiamo intendere la tecnologia come uno strumento, una macchina, una tecnica o un metodo organizzativo utilizzato per risolvere un problema, raggiungere un obiettivo, migliorare una soluzione preesistente o una prestazione (Schulz et al., 2015) e definire la riabilitazione come insieme di interventi volti ad assistere le persone che sperimentano o che potrebbero sperimentare disabilità nel raggiungere e mantenere un funzionamento ottimale nell'interazione con i loro ambienti (WHO, 2011). Alla luce di questi concetti, possiamo definire le tecnologie per la riabilitazione come: "Strumenti, macchine, tecniche o metodi organizzativi utilizzati per raggiungere un obiettivo riabilitativo o migliorare una prestazione terapeutica con lo scopo di incentivare il funzionamento dell'individuo con disabilità nell'interazione con i suoi ambienti". Le tecnologie in riabilitazione hanno quindi lo scopo di supportare l'efficacia dell'in-



Alberto Romano durante la sua relazione

tervento riabilitativo e il potenziale per colmare alcune problematiche fondamentali che si riscontrano nella pratica terapeutica classica. Al momento, tuttavia, la tecnologia disponibile non è in grado sostituirsi all'adattabilità e alle capacità del professionista della riabilitazione. Ambire alla completa sostituzione del terapeuta da parte di strumenti tecnologici potrebbe portare al fallimento dell'uso della tecnologia a scopo riabilitativo (Morone et al., 2018). La robotica deve quindi essere intesa come un nuovo strumento nelle mani del terapeuta che può applicarlo laddove ritiene che il paziente ne possa trarre beneficio. Tra i limiti della riabilitazione tradizionale, che le nuove tecnologie possono aiutarci a superare, troviamo la possibilità di somministrare interventi standardizzati e ripetuti, di misurare gli effetti e la somministrazione dell'intervento, di incentivare la motivazione, di permettere all'utente di svolgere alcuni interventi in autonomia e, a livello di ricerca, di isolare le variabili del trattamento svolto permettendo di studiare la solidità dei presupp-

sti teorici alla base degli interventi. Sono ancora presenti diversi ostacoli che rallentano l'introduzione dei progressi tecnologici nella pratica clinica quotidiana. Il rapido e costante sviluppo degli strumenti tecnologici ne impone i costi elevati e impedisce di svolgere una quantità sufficiente di prove sulla loro efficacia (Schulz et al., 2015). Di fatto ci troviamo di fronte ad un bisogno scientifico e ad uno tecnologico. Da un lato è necessario individuare dei modelli appropriati di input che la macchina deve produrre per attivare l'apprendimento e il cambiamento dell'utente; dall'altro devono ancora essere prodotte delle macchine in grado di assistere la performance dell'utente sulla base di una valutazione in tempo reale della sua risposta (Van der Loos et al., 2016). Per superare questi limiti è necessaria la convergenza e la fusione delle competenze nei campi dell'ingegneria e della progettazione, della clinica e della ricerca scientifica senza mai perdere di vista le esigenze riabilitative degli utenti (Reinkensmeyer et al., 2017; Winstein et al., 2012).

Nelle attività terapeutiche con le persone con la Sindrome di Rett è stato fatto un ampio utilizzo delle tecnologie per la riabilitazione in ambito comunicativo (Vessoyan et al., 2018) mentre solo recentemente sono state esplorate le potenzialità motivazionali a svolgere alcune attività motorie (Caffò et al., 2017; Stasolla et al., 2017) e a monitorare la quantità di attività fisica quotidiana (Downs & Leonard, 2012).

IL PROGETTO

Grazie al costante impegno nell'innovazione dell'associazione AIRett è stato avviato un progetto esplorativo finalizzato a testare una grande varietà di strumenti tecnologici per la riabilitazione motoria delle persone con Rett per individuare quelli che possono supportare l'attività riabilitativa con queste ragazze e guidare la futura creazione di tecnologie pensate ad hoc sulle caratteristiche di questa popolazione. Ad oggi sono stati testati sei strumenti per incentivare sia le abilità grossomotorie che quelle manuali. Di seguito descriviamo brevemente i risultati preliminari di questa indagine.

Functional Electrical Stimulation (FES) – Workstation VIK-16: questo strumento offre la possibilità di stimolare perifericamente fino a 16 gruppi muscolari riproducendo



in modo ciclico le sequenze di attivazione tipiche di uno specifico movimento. La stimolazione guida e facilita lo svolgimento del movimento selezionato inducendo l'organizzazione dei centri di controllo motorio a livello corticale e favorendo l'attivazione coordinata e spontanea dei muscoli coinvolti nel movimento. È stato testato su due individui con Rett. In entrambe le ragazze sono stati ridotti i movimenti stereotipati delle mani. Il suo utilizzo per sollecitare l'esecuzione del passo è risultato utile per una ragazza non deambulante mentre ha inibito il cammino nella ragazza in grado di camminare. Le controindicazioni all'uso di questa macchina sono risultati essere il prezzo molto elevato e il potenziale conflitto tra i movimenti indotti dalla FES e la presenza di movimenti involontari.

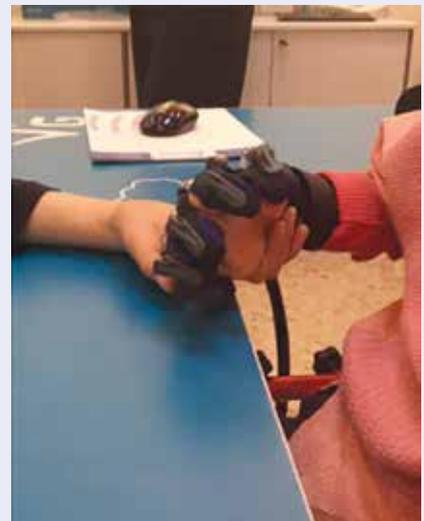
BikeAround-Us: questo dispositivo è composto da una cyclette interfacciata con uno schermo semisferico sul quale vengono proiettate



le immagini di strade reali tratte da Google Street View®. Lo strumento è finalizzato a promuovere l'esercizio fisico in un contesto di elevata motivazione in quanto permette all'utente di esplorare strade reali e luoghi conosciuti anche in assenza della capacità di spostarsi nel mondo reale. Abbiamo testato questo dispositivo con cinque individui con Rett. Tutte le ragazze hanno tollerato lo strumento, ma nessuna è stata in grado di pedalare. Ciò suggerisce la necessità di aggiungere alla macchina l'opzione per avere una pedalata assistita. Nonostante il grande potenziale di questo dispositivo, il

prezzo e le dimensioni ne limitano la fruibilità nella pratica clinica quotidiana. Può essere inoltre utile aggiungere la possibilità di spostarsi all'interno di ambienti virtuali costruiti ad hoc per incentivare ancora di più la motivazione.

GloReha Sinfonia: questo strumento è un guanto robotizzato che permette la mobilitazione passiva della mano e delle dita e l'esercizio assistito dei movimenti di questi distretti fornendo un feedback visivo in 3D del movimento svolto. È stato provato da



sette ragazze con Rett. Cinque ragazze su sette hanno tollerato il guanto e i movimenti indotti in un esercizio di prensione di un oggetto cubico. Quattro su sette si sono mostrate interessate all'osservazione del proprio movimento riprodotto in 3D sullo schermo che ne ha incentivato la motivazione. Il dispositivo si è anche mostrato adatto ad essere utilizzato in presenza delle stereotipie manuali con le quali non entra in conflitto. I limiti al suo utilizzo sono le sue dimensioni e il prezzo molto elevato oltre al vincolo ad utilizzare i programmi e gli esercizi preimpostati dai produttori senza la possibilità di personalizzarli.

Amedeo: questo dispositivo è finalizzato alla valutazione e alla riabilitazione dei movimenti di flessione-estensione delle dita. Può lavorare in modalità attiva, passiva e attiva

assistita per contrastare le rigidità articolari e i movimenti stereotipati ed esercitare i movimenti delle dita anche in condizioni di ridotta funzionalità. È stato provato con cinque ragazze con Rett. Durante la prova, quattro partecipanti su cinque ne hanno tollerato l'utilizzo durante un esercizio di mobilizzazione passiva per almeno cinque minuti consecutivi. Il software in-



tegrato permette un buon grado di personalizzazione dei compiti motori da eseguire e del livello di assistenza provvisto dalla macchina. Nonostante ciò la maggior parte degli esercizi preimpostati si sono rivelati di difficoltà eccessiva per le partecipanti. La sua struttura ne permette una facile portabilità in diversi ambienti, ma non ne permette l'utilizzo per l'interazione con oggetti reali e non consente di sviluppare movimenti di raggiungimento. Ha inoltre un costo molto elevato.

Diego: questo sistema robotizzato multidimensionale per la riabilitazione dell'arto superiore consente di svolgere degli esercizi terapeutici in condizione di riduzione del peso del braccio. Permette il movimento di uno o entrambe le braccia sul piano verticale per preveni-



re o ridurre la rigidità articolare e migliorare la performance motoria dell'arto superiore attraverso esercizi passivi, attivi o attivi assistiti. Il suo utilizzo è stato testato con cinque ragazze con Sindrome di Rett di cui due ne hanno tollerato l'uso per almeno cinque minuti consecutivi nell'esecuzione di un esercizio passivo. L'impossibilità di svolgere movimenti sia sul solo piano orizzontale che nello spazio 3D ne limita considerevolmente le potenzialità riabilitative. Oltre a ciò prevede un meccanismo di sicurezza che ne blocca l'attività in caso di movimenti involontari o tremori e ne impedisce l'utilizzo in presenza di stereotipie manuali.

Click4All: questo è un dispositivo portatile ed economico in grado di trasformare qualunque oggetto conduttivo in un pulsante che, se toccato, avvia una sequenza di immagini o suoni riprodotti sullo schermo di un computer. È stato creato dalla Fondazione ASPHI Onlus con lo scopo di creare attività educative, riabilitative o ludiche "su misura" rispetto alle capacità cognitive, motorie e sensoriali del-

la singola persona con disabilità. Questo strumento consente infatti di svolgere un training riabilitativo per l'arto superiore fortemente incentrato sulla motivazione dell'utente. È stato testato all'interno di un trattamento riabilitativo della durata di un mese con tre individui con Rett. Tutte le partecipanti hanno incrementato le loro abilità di tocco dell'oggetto e di prensione della palla. Due su tre hanno migliorato la prensione di un oggetto (pennarello). Essendo economico e facilmente trasportabile può essere utilizzato in tutti i contesti di vita delle ragazze seppur è necessario per gli operatori apprendere l'utilizzo dell'interfaccia software che permette di creare le animazioni personalizzate. ■



Riferimenti

- Downs, J., Leonard, H., & Hill, K. (2012). Initial assessment of the StepWatch Activity Monitor™ to measure walking activity in Rett syndrome. *Disability and rehabilitation*, 34(12), 1010-1015.
- Liu, J., Luo, L., Zhang, R., & Huang, T. (2013). Patient satisfaction with electronic medical/health record: a systematic review. *Scandinavian journal of caring sciences*, 27(4), 785-791.
- Morone, G., Iosa, M., De Bartolo, D., Antonucci, G., & Paolucci, S. (2018, October). Tailored, Technological Therapy: Physician and Therapists Point of View on Robotic Rehabilitation. In *International Conference on NeuroRehabilitation* (pp. 261-264). Springer, Cham.
- Reinkensmeyer, D. J., Blackstone, S., Bodine, C., Brabyn, J., Brienza, D., Caves, K., ... & Gard, S. (2017). How a diverse research ecosystem has generated new rehabilitation technologies: Review of NIDILRR's Rehabilitation Engineering Research Centers. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 14(1), 109.
- Schulz, R., Wahl, H.-W., Matthews, J. T., De Vito Dabbs, A., Beach, S. R., & Czaja, S. J. (2015). Advancing the aging and technology agenda in gerontology. *The Gerontologist*, 55(5), 724-734.
- Stasolla, F., & Caffo, A. O. (2013). Promoting adaptive behaviors by two girls with Rett syndrome through a microswitch-based program. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(10), 1265-1272.
- Stasolla, F., Caffò, A. O., Perilli, V., Boccasini, A., Damiani, R., & D'Amico, F. (2018). Fostering locomotion fluency of five adolescents with Rett syndrome through a microswitch-based program: contingency awareness and social rating. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 30(2), 239-258.
- Van der Loos, H. M., Reinkensmeyer, D. J., & Guglielmelli, E. (2016). Rehabilitation and health care robotics. In *Springer handbook of robotics* (pp. 1685-1728). Springer, Cham.
- 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.
- Winstein, C. J., Requejo, P. S., Zelinski, E. M., Mulroy, S. J., & Crimmins, E. M. (2012). A transformative subfield in rehabilitation science at the nexus of new technologies, aging, and disability. *Frontiers in Psychology*, 3, 340.
- World Health Organization (WHO) (2011). *World report on disability*. Retrieved November 14, 2011, from http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/en/
- World Health Organization (WHO) (2017). *Assistive devices and technologies*. Retrieved May 27, 2019, from <https://www.who.int/disabilities/technology/en/>

Movimento e riabilitazione: uno strumento di condivisione tra genitori e clinici per misurare l'outcome motorio e monitorare lo sviluppo

Marina Rodocanachi
IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano



Fra i molti aspetti che nella Sindrome di Rett preoccupano le famiglie è rilevante quello della funzionalità motoria. In particolare i genitori sono molto preoccupati riguardo all'acquisizione del cammino indipendente ed al suo mantenimento nel corso della vita.

Sappiamo dai dati della letteratura che non sempre il cammino indipendente viene acquisito. Downs e coll., (2017) riportano un'assenza di cammino autonomo nel 37% della popolazione australiana con Sindrome di Rett mentre nel 16% il cammino è possibile con sostegno. La presenza di scoliosi sembra correlare con l'assenza di cammino autonomo (Downs e coll., 2016). Alcuni dati recenti (Killian e coll. 2017) sembrano tuttavia incoraggianti: la perdita del cammino nel corso dello sviluppo si sarebbe infatti ridotta negli ultimi anni con un 40% di ragazze che mantengono o migliorano lievemente le competenze motorie con l'età adulta e un 60% che si stabilizzano o presentano un modesto peggioramento. La perdita del cammino sembra correlare con l'aggravamento della scoliosi (Downs e coll. 2016). Alcune mutazioni associate generalmente a forme severe (p.R270, p.R168X...) si correlano più frequentemente con l'assenza di deambulazione autonoma.

Nella nostra esperienza di osservazione e valutazione di bambine con Sindrome di Rett nella fase di esordio della sintomatologia presso l'ambulatorio dedicato del Centro Vismara di Fondazione Don Gnocchi abbiamo spesso osservato che l'acquisizione del cammino è avvenuta anche dopo l'esordio della

sintomatologia tipica e al termine della fase regressiva.

Il peggioramento della funzionalità motoria con l'adolescenza e l'età adulta è legato a differenti fattori: il tipo di mutazione, la crescita staturo-ponderale, l'aumento del tono muscolare con in particolare il manifestarsi in molti casi di un'ipertonica plastica con rigidità, la presenza di anomalie muscoloscheletriche.

Ad oggi non vi sono evidenze scientifiche che un certo tipo di riabilitazione (tipo di approccio, fasi della vita, dosaggio degli interventi, obiettivi...) sia in grado di prevenire un peggioramento motorio. Alcune Scale di valutazione utilizzate in neuropsichiatria infantile per valutare anche gli aspetti del movimento (Griffith, Bayley...) sono poco specifiche per poter essere applicate nella Sindrome di Rett e si pone il problema di una misurazione attendibile dell'outcome motorio.

Recentemente Downs e coll. (2016) hanno pubblicato la GROSS MOTOR RETT SCALE, scala osservazionale con istruzioni per le famiglie che prevede ITEMS motori che possono essere svolti con 4 livelli differenti di assistenza. Questa scala è stata utilizzata per indagare la gravità della funzione motoria nella Sindrome di Rett relativamente alla genetica ed alle varie fasi dello sviluppo, non tuttavia per misurare eventuali cambiamenti in relazione all'intervento riabilitativo.

Nel 2007 abbiamo iniziato presso il Centro Vismara a valutare gli aspetti della motricità nella Sindrome di Rett osservando attentamente i diversi pattern motori, interrogando le famiglie sull'intervento riabilitativo in corso ed ascoltando i loro bisogni.

Dalla valutazione clinica di oltre 180 bambine/ragazze/adulte sono emersi alcuni elementi comuni e ricorrenti: una marcata differenziazione degli interventi riabilitativi in atto con molte sedute svolte su iniziativa e a carico della famiglia, l'assenza di un coordinamento degli interventi (casemanager), l'adozione da parte dei familiari di uno stile di vita con attività motoria diurna e cammino, ansia e preoccupazione della famiglia per la riduzione o sospensione della fisioterapia con l'adolescenza e l'età adulta da parte dei servizi pubblici.

Le indicazioni riabilitative generali per l'intervento motorio rispecchiano le regole generali dell'intervento riabilitativo nelle disabilità: apprendimento motorio attraverso il gioco guidato, miglioramento della qualità della vita, progetto riabilitativo individualizzato in collaborazione con la famiglia secondo il concetto della "family centered care" (Bamm e Rosenbaum, 2008), approccio individualizzato svolto da parte della famiglia su indicazione dell'esperto volto alla promozione della funzionalità motoria (Lotan).

Era evidente la necessità di uno strumento valutativo della funzionalità motoria che potesse essere utilizzato non soltanto da clinici esperti, ma anche dalle famiglie nel proprio ambiente di vita quotidiana e che potesse al tempo stesso fornire indicazioni relative ad obiettivi mirati da conseguire nel progetto riabilitativo.

A questo scopo, in collaborazione anche con Ioannis Isaias, con il quale avevamo condotto uno studio sull'avvio del cammino (Isaias e coll., 2014), abbiamo iniziato ad elaborare una nuova scala di funzionalità motoria, la Scala RESMES

(Rett Syndrome Motor Evaluation Scale).

La scala valuta la funzionalità motoria in 6 dimensioni: stazione eretta, posizione seduta, passaggi posturali, cammino, corsa, scale per un totale di 25 items e con un punteggio totale massimo di 82 (massima gravità motoria).

Una prima versione della scala RESMES è stata sperimentata su 35 bambine tra il 2011 e il 2013 ed è stata descritta nelle tesi di laurea di due laureandi in neuro e psicomotricità dell'età evolutiva (Università di Pavia e dell'Università degli studi di Milano) e di una laureanda in farmacologia (Università degli studi di Milano). La scala è stata quindi rivista sentendo anche il parere dei genitori per aggiungere alcuni items ritenuti importanti per loro ed è stata realizzata una versione definitiva.

La Scala RESMES si basa sul costruito dell'ICF (International Classification of Functionality) di capacità (capacità di svolgere una funzione in un setting clinico) e performance (la stessa funzione viene svolta nell'ambiente di vita quotidiana).

Obiettivi della scala sono:

- cogliere aspetti precisi della funzionalità motoria globale che potrebbero deteriorarsi con gli anni o migliorare;
- misurarne la gravità;
- monitorare le competenze motorie nell'arco dello sviluppo e l'eventuale deterioramento;
- definire obiettivi riabilitativi precisi per l'intervento di fisioterapia e misurare l'outcome sia generale che su singole funzioni;
- avere uno strumento di monitoraggio facilmente utilizzabile dalla famiglia, ma validato.

La nostra "sfida" era quella di capire se i familiari fossero giudici esperti delle competenze delle loro figlie e se il loro giudizio fosse sovrapponibile al giudizio dell'équipe di esperti clinici.

Tra il 2014 e il 2016 è stata condotta una ricerca sull'utilizzo della scala con l'obiettivo di valutare la correlazione tra il giudizio di clinici esperti (équipe Rett del Centro

Vismara) e il giudizio dei famigliari (valutazione in ambiente ecologico con la stessa Scala).

Sono state valutate 60 bambine/ragazze/adulte con Sindrome di Rett classica di età compresa tra 3 e 40 anni (età media 12 anni e 5 mesi). La valutazione è stata effettuata nel corso di una giornata riabilitativa di osservazione presso il Centro Vismara. La scala RESMES è stata somministrata da due TNPEE formate e 2 medici fisiatristi. Ai familiari è stato chiesto di ripetere la stessa valutazione a casa, nel proprio ambiente di vita e di spedirla all'équipe clinica entro 4 settimane dalla valutazione della loro bimba. La valutazione da parte della famiglia veniva quindi effettuata in una situazione ecologica e nelle migliori condizioni fisiche e ambientali. Ai genitori venivano date indicazioni scritte su come valutare i differenti item.

Oltre alla Scala RESMES è stata effettuata dai clinici una valutazione neurologica, del tono muscolare e delle anomalie muscolo-scheletriche, della scoliosi. È stato inoltre chiesto alle famiglie di compilare anche la Scala RARS.

Dall'analisi statistica è emersa una correlazione significativa tra il giudizio dei clinici ed il giudizio dei genitori sia per il punteggio totale della Scala, sia relativamente agli ITEMS della stazione eretta e del cammino. I genitori hanno dato score lievemente più bassi rispetto ai clinici (di minore gravità) in alcuni ITEMS (passaggi posturali, corsa, scavalco di ostacoli), ma la differenza è risultata statisticamente significativa soltanto per gli ITEM del rotolamento sul fianco e del rotolamento da supino a prono.

La scala RESMES misurata dai clinici ha mostrato inoltre una correlazione anche con la presenza di ipertono (misurato con la scala Ashworth).

Anche la gravità della scoliosi correla con la Scala RESMES. Come riportato anche da altri studi (Downs, Killian) anche nel nostro studio la gravità della scoliosi correla con l'età, con l'assenza di stazione eretta e di cammino autonomo.

È stato inoltre visto che gli ITEMS motori della Scala RARS correlano con la Scala RESMES somministrata sia dai clinici che dai genitori.

In conclusione dalla nostra "sfida" iniziale, che era quella di vedere se i familiari fossero giudici esperti delle competenze delle loro figlie e se il loro giudizio fosse sovrapponibile al giudizio dell'équipe di esperti clinici, è emerso che:

- la famiglia è un'attenta e obiettiva valutatrice delle competenze motorie della loro bambina/ragazza;
- la scala RESMES può essere utilizzata dai familiari per monitorare l'andamento motorio;
- può essere utilizzata dalle équipe territoriali per focalizzare gli obiettivi del progetto riabilitativo e misurare l'outcome a distanza;
- può essere strumento per future ricerche in particolare per vedere su campioni più ampi le correlazioni tra riabilitazione e funzionalità motoria.

La ricerca è stata recentemente pubblicata, la scala RESMES è stata validata e la sua validazione è in corso di pubblicazione. ■

Riferimenti bibliografici

Downs J, Torode I, Wong K, Ellaway C, Elliott E, Christodoulou J, Jacoby P, Thomson M, Izatt M, Askin G, McPhee B, Bridge C, Cundy P, Leonard H. The natural history of scoliosis in females with Rett syndrome. *Spine* 2016; 41: 856–863.

Downs J, Stahlhut M, Wong K, et al. Validating the Rett syndrome gross motor scale. *PLoS One* 2016; 11: e0147555.

Fabio RA, Colombo B, Russo S, et al. Recent insights into genotype-phenotype relationships in patients with Rett syndrome using a fine grain scale. *Res Dev Disabil* 2014; 35: 2976-2986.

Killian JT, Lane JB, Lee HS, Skinner SA et al. Scoliosis in Rett Syndrome: Progression, Comorbidities and Predictors. *Pediatr Neurol*. 2017 May ; 70: 20–25. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.032.

Ioannis Ugo Isaias, Mariangela Dipaola, Marlies Michi et al. Gait Initiation in Children with Rett Syndrome *PLoS ONE* 9(4): e92736. doi: 10.1371/journal.pone.0092736

Rodocanachi Roidi ML, Isaias I, Cozzi F, et al. Motor function in Rett syndrome: comparing clinical and parental assessments. *Dev Med Child Neurol*. 2018. doi:10.1111/dmcn.14109.

Rodocanachi Roidi ML, Isaias I, Cozzi F, et al. A new scale to evaluate motor function in Rett Syndrome: validation and psychometric properties. *Pediatr Neurol*. Accepted March 2019

Conoscere la persona con polihandicap per evitare la sua esclusione

Gerard Ponsot

Professore onorario universitario, già primario del Servizio di Neurologia Infantile Ospedale Saint Vincent de Paul di Parigi e Ospedale La Roche Guyon; Vicepresidente di CESAP (Comitato di Studi per la persona con polihandicap)



Le persone con disabilità multiple incontrano difficoltà di inserimento nella vita sociale del loro contesto di appartenenza. Un prerequisito fondamentale per garantire l'inclusione delle

persone con disabilità intellettiva da grave a profonda nelle attività sociali, per capirle ed essere capite da loro, è strettamente correlato alla qualità dell'interazione con le persone con disabilità, ovvero l'osservazione prolungata e condivisa dai professionisti e famiglie.

Si tratta di osservare il comportamento delle persone con disabilità in tutti i loro luoghi di vita, durante le loro attività, al fine di riconosce-

re i loro mezzi di comunicazione, i loro desideri e i loro comportamenti. Conoscere i loro mezzi di comunicazione verbale e non verbale permetterà di offrire loro un progetto di vita globale (educazione, riabilitazione, istruzione, cura) e individualizzato.

L'obiettivo riabilitativo e assistenziale delle persone con disabilità multiple è quello di prevenire l'aggravamento delle loro disabilità fisiche e assicurare il loro benessere in modo che possano partecipare alla vita sociale. Pertanto nel trattamento della scoliosi nelle persone con disabilità multiple e in particolare nella Sindrome di Rett (scoliosi nel 50% dei casi), è proposta una chirurgia mini-inva-

siva con montaggio di un telaio telescopico, senza corsetto e senza innesto, che migliora considerevolmente la qualità della vita di queste bambine e di quelle che li circondano.

Molti paesi europei, tra cui l'Italia, hanno proposto diverse strategie per garantire l'inserimento dei bambini e adulti con disabilità nella società. La strategia più importante per la partecipazione sociale delle persone con disabilità multiple, è quella di avere per ognuno di loro un progetto di vita globale, curato regolarmente e riabilitato da professionisti specializzati in più settori, in stretta collaborazione con famiglie, in un ambiente sociale accogliente. ■



Il pubblico presente al Convegno

Le cause di dolore

Filippo Ghelma
D.A.M.A. H San Paolo, Milano



Il dolore è un'esperienza comune a tutte le persone ed è il sintomo che più frequentemente determina angoscia e preoccupazione.

Quando si racconta della propria condizione, il dolore è il primo sintomo che solitamente viene presentato all'attenzione del medico.

Vi sono però situazioni in cui il dolore non può venire espresso nel modo consueto, cioè attraverso la descrizione di caratteristiche di intensità, sede, durata e condizioni che lo esacerbano o lo mitigano, tutti dati fondamentali per un ragionamento clinico da parte del medico.

Anche le scale più frequentemente utilizzate per la valutazione del dolore, quali la "Numerical Rating Scale - NRS", o la "Faces pain scale di Wong-Baker" (utilizzata spesso in età pediatrica), non sono in grado di esprimere nella loro completezza le caratteristiche del sintomo, perché forniscono unicamente un valore di intensità percepita del sintomo dolore.

Nella persona con grave disabilità intellettiva e neuromotoria, il cui quadro clinico comprende difficoltà di comunicazione verbale e difficoltà di elaborazione delle informazioni, il dolore si manifesta spesso con alterazioni del comportamento.

Per questo motivo, la risposta di chi non conosce il problema si limita il più delle volte al solo invio a valutazione dello specialista psichiatra e/o alla somministrazione di farmaci finalizzati alla contenimento dell'agitazione.

La poca conoscenza di questo aspetto è dovuta alla scarsità di informazioni che vengono solitamente date nei percorsi di formazione del personale sanitario sulla disabilità intellettiva.

Spesso io chiedo di provare ad immaginare come sia possibile comunicare ad altre persone di avvertire dolore se si è impossibilitati a raccontarlo verbalmente o con uno scritto: l'unica modalità è attraverso un cambio di comportamento, sia con agitazione psicomotoria, urla, aggressività auto ed eterodiretta, sia con una rassegnata "chiusura" del comportamento e tendenza all'isolamento.

L'errore che viene commesso troppo frequentemente è di ricondurre qualsiasi cambiamento comportamentale alla condizione di disabilità intellettiva, non ipotizzando che tale cambiamento sia secondario alla comparsa di sintomi o ad aspetti emotivi di diversa natura che ognuno di noi prova quotidianamente nella propria vita, come rabbia, frustrazione, innamoramento, desideri non raccolti da chi ci sta vicino, ecc.

Nella persona con grave disabilità intellettiva, un cambiamento nei comportamenti abituali, la comparsa di irritabilità o autolesionismo, iporessia o stereotipie (che possono modificarsi per frequenza o per intensità), devono rappresentare un allarme perché potrebbe sottintendere una condizione di dolore percepito.

Sono i familiari e il personale socio-assistenziale che più è vicino alla persona che devono essere in grado di identificare questi cambiamenti nel comportamento, per aiutare il medico nell'approccio diagnostico e terapeutico. Solo la conoscenza della "normalità" di comportamento (spesso ricca di aspetti bizzarri ed atipici) può permettere di cogliere scostamenti da questa normalità.

Il medico deve essere in grado di quantificare il grado ed il tipo di dolore anche per valutare l'efficacia dei provvedimenti adottati.

La persona con grave disabilità in-

tellettiva e neuromotoria può ammalarsi delle stesse patologie che colpiscono la popolazione generale, anche se la particolare condizione di fragilità espone più frequentemente ad incontrare alcuni disturbi o condizioni patologiche.

Statisticamente sono molto frequenti problemi legati alla malattia da reflusso gastroesofageo e disturbi gastrointestinali di diversa natura, spesso presenti anche in età pediatrica e secondari a molteplici aspetti che concorrono a favorirli. In particolare dismorfismi del tronco, scoliosi complesse, la necessità di assumere farmaci che impattano notevolmente sulla motilità intestinale (neurolettici, antiepilettici, benzodiazepine, ecc.) giocano ruoli rilevanti. Un aspetto da considerare è che l'insorgenza già in giovanissima età di questi sintomi impossibili da riferire fa sì che la persona con disabilità sia abituata a tollerarli fino a quando la situazione diventa non più sopportabile. Si deve quindi considerare che quando il sintomo viene in qualche modo manifestato, il quadro clinico che lo ha generato è spesso molto avanzato.

Altre cause frequenti di dolore o disagio sono i problemi otorinolaringoiatrici, per le oggettive difficoltà a fare prevenzione o a realizzare percorsi di diagnosi e cura in questo ambito.

Come per tutti i piccoli pazienti in età pediatrica i sintomi della sfera otorinolaringoiatria (otalgia, faringodinia, ecc.) sono difficili da diagnosticare.

Bisogna inoltre ricordare il rischio di sindromi dolorose legate alla spasticità che spesso accompagna la condizione di encefalopatia di queste persone, o il rischio di traumi e cadute, che è molto superiore rispetto alla popolazione generale. Non dobbiamo dimenticare questo dato perché, per una



Un momento della cena

persona che non può raccontare quanto le accade, esiste la possibilità concreta che abbia subito dei traumi da caduta o delle lesioni secondarie anche a semplici manovre eseguite per l'accudimento quotidiano da parte del caregiver: non siamo abituati a considerare questa possibilità se non ci viene raccontata dal paziente o non ci viene riferita da un testimone del fatto.

Un altro concetto poco noto è il seguente: nelle persone con disabilità intellettiva e problemi della comunicazione, spesso le manifestazioni di disagio sono più eclatanti per disturbi e sintomi meno "intensi" perché più difficilmente classificabili. Ad esempio, avvertire prurito o parestesie è più difficile da elaborare piuttosto che avvertire un sintomo noto e ben identificabile come il dolore.

Per qualsiasi persona il dolore è un'esperienza "multidimensionale" che si compone di molti aspetti e molte sfumature, spesso fortemente collegati tra loro: tra i tanti aspetti, quelli cognitivo, comportamentale e psicologico, fortemente collegati con il ricordo di esperienze passate (più o meno fortunate) sono quelli che hanno maggior rilevanza per una persona con disabilità intellettiva.

Altre differenze emergono se si tratta di un dolore acuto o cronico (meglio tollerato perché dà il tempo di abituarsi, e quindi frequentemente espresso in modo meno eclatante, anche se intenso), oppure di dolore "procedurale", cioè legato a pregresse esperienze vissute nella sempre ricca storia sanitaria. Quest'ultimo, spesso associato alla paura di non comprendere quanto accadrà, viene manifestato con modalità analoghe rispetto al dolore fisico, rendendo ancora più difficile la sua definizione.

Sono state proposte scale di eterovalutazione del dolore basate sull'analisi di alterazioni comportamentali che danno dati sulla probabilità dell'esistenza di dolore (ad esempio la scala PAINAID utilizzata soprattutto nelle persone affette da demenza).

Più recentemente sono state proposte scale di eterovalutazione in grado di intercettare anche condizioni di disagio, apparentemente non collegate al dolore: una di queste, a mio avviso particolarmente efficace, è la PADS (Pain And Discomfort Scale), proposta da Bodfish e colleghi e ripresa e tradotta in italiano dal gruppo di Fondazione Sospiro (è in corso la validazione della versione ita-

liana), in cui è stata dimostrata una concordanza di risultati superiore al 90% tra operatori diversi che l'hanno utilizzata sullo stesso gruppo di pazienti.

Il principale vantaggio, oltre alla capacità di cogliere il "Discomfort", è dato dalla sua semplicità e dalla possibilità di insegnarne facilmente l'impiego al caregiver. Questo rappresenta un vantaggio notevole perché permette di eseguire la valutazione in ambiente "amico" senza le interferenze immaginabili legate ad ambienti sanitari, spesso vissuti come ostili.

L'esperienza nell'utilizzo clinico di queste scale permetterà di avere dati che aiuteranno a comprendere non solo il dolore e le sue caratteristiche, ma anche l'efficacia delle terapie, compensando almeno in parte l'assenza di comunicazione verbale delle persone con grave disabilità intellettiva.

Ricordiamoci che, indipendentemente dall'impiego di scale e strumenti sempre più raffinati, per riconoscere un sintomo o diagnosticare una malattia è indispensabile sospettarne l'esistenza. Molto deve essere ancora fatto in tema di informazione e formazione del personale in questo ambito e su questi aspetti dobbiamo concentrare i nostri sforzi. ■

I disturbi del sonno: dalla diagnosi alla terapia

Giulia Prato,
Neuropsichiatra Infantile, Dottore di Ricerca in Neuroscienze; UOC e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini, Università di Genova



Premesse generali sui disturbi del sonno

Il sonno è una funzione fisiologica e si articola in cicli della durata di circa 90 minuti, suddivisi a loro volta in 5 stadi: 4 stadi di sonno NREM (N1, N2, N3, N4) e lo stadio di sonno REM (Rapid Eye Movement), durante il quale si verificano i sogni. Il ciclo sonno-veglia è governato da processi omeostatici e circadiani, che sono regolati da variabili ambientali chiamate «entrainment» o «zeitgeber» come la reattività agli stimoli ambientali (attività/riposo) e al ciclo luce-buio, sincronizzato dall'attività del nucleo soprachiasmatico.

I disturbi del sonno in età pediatrica si presentano nella popolazione generale con frequenza del 10% e sono uno dei frequenti motivi di consultazione specialistica. Tali disturbi possono avere effetti negativi sulle funzioni esecutive (memoria, attenzione...), sullo sviluppo cognitivo, sul comportamento, e, più in generale, sulla qualità di vita.

Secondo l'International Classification of Sleep Disorders (terza edizione, 2014) sono suddivisibili in 7 categorie:

1. insonnia;
2. disturbi respiratori del sonno;
3. ipersonnie di origine centrale;
4. disturbi del ritmo circadiano;
5. parasonnie;
6. disturbi del movimento in sonno;
7. varianti fisiologiche, sintomi isolati e problemi irrisolti.

Tra i disturbi più frequenti troviamo l'insonnia, definita dalla presenza

di 3 o più notti a settimana, per un periodo di almeno 3 settimane, di uno dei seguenti sintomi: 45 minuti di latenza nell'induzione del sonno, risvegli notturni con necessità di almeno 30' per addormentarsi e presenza di risvegli precoci. Le tipologie più frequenti sono relative al disturbo di inizio del sonno per associazione e al disturbo da inadeguata definizione del limite.

Per quanto riguarda i disturbi respiratori, sono prevalenti le apnee ostruttive (OSAS), caratterizzate da completa e/o parziale e/o prolungata ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, con persistenza di attività dei muscoli respiratori in sonno in assenza di flusso aereo oronasale, associata a desaturazione ossiemoglobinica e ipercapnia. Tale disturbo è spesso correlato a ipertrofia delle

adenoidi e/o tonsille, con frequenza del 2-5%.

Molto frequenti sono le parasonnie, tra le quali citiamo il pavor nocturnus. Tale disturbo è caratterizzato da episodi di risvegli improvvisi con espressione terrificata, urla, sudorazione e attivazione autonoma. Gli episodi accadono nel primo terzo della notte, durano diversi minuti e non viene conservata memoria dell'accaduto.

Tra i disturbi del movimento si ricorda il bruxismo: episodi parossistici caratterizzati da contrazione involontaria e ripetuta durante il sonno dei muscoli massetere, temporale, pterigoidi, di breve durata. Il bruxismo può comportare algie alla mascella, cefalea mattutina, danni al tessuto parodontale, gengive e ipertrofia dei muscoli stessi.



Alcuni degli artisti protagonisti della serata presso l'Hotel Dante



Un momento della cena

I disturbi del sonno nella Sindrome di Rett (RTT)

I disturbi del sonno sono inclusi nei criteri diagnostici sia delle forme tipiche che in quelle atipiche della Sindrome di Rett (RTT) e si evidenziano a partire sin dagli stadi precoci della sindrome (I-II stadio), con una frequenza dell'80%.^{2,6}

In conseguenze della loro presenza, si realizza una maggiore sonnolenza diurna (soprattutto nelle pazienti adulte), ridotta compliance alla terapia riabilitativa con conseguente impatto sulla qualità di vita della famiglia e/o del caregiver.

Per quanto riguarda la struttura del sonno, gli studi condotti con polisonnografia notturna completa (in grado cioè di registrare sia l'attività cerebrale che quella cardio-respiratoria) hanno riportato la presenza di un'alterazione globale dell'architettura del sonno con in-

cremento del sonno a onde lente N3 e riduzione del sonno REM (soprattutto nelle pazienti giovani). Queste modifiche del sonno potrebbero, in prima ipotesi, essere ascrivibili ad alterazioni talamocorticali e mancata maturazione sinaptica cerebrale.^{1,3}

Anche la quantità del sonno totale sembra essere alterata con frequenti risvegli notturni ed un'alta percentuale di WASO (Wakefulness after sleep onset) che risulta essere intorno al 33% ed una ridotta "efficacia" del sonno che risulta 66+-19% (inferiore rispetto al normale che si aggira intorno al 90%).¹

Sono presenti frequentemente irregolarità del ritmo sonno-veglia. A questo proposito, alcuni studi hanno evidenziato un'alterazione del ritmo di secrezione della melatonina (ormone alla base della regolazione del ritmo sonno-veglia) sia in pazienti con RTT che in modelli animali della malattia.⁵

Infine, possono verificarsi, risvegli precoci con comportamento dirompente (pianto, urla notturne "night screaming", episodi di riso notturno prolungati "night laughing") che risultano essere prevalenti nelle più giovani (54% nei pazienti da 0-7 aa) e diminuiscono nelle età successive mantenendo percentuali intorno al 40% nelle over 18.

È stato ipotizzato, dunque, che i disturbi del sonno possano variare in relazione all'età e al tipo di mutazione. Infatti, alcuni studi hanno riscontrato una maggiore prevalenza di tali disturbi in età precoce e nei pazienti con una delezione estesa nel gene MeCP2 o mutazione in p.R294X, p.R306C.

La percentuale non varia se si mettono a confronto pazienti con diagnosi genetica accertata rispetto a pazienti con diagnosi solamente clinica.⁷

Altri fattori che influenzano la qualità del sonno notturno sono l'attività fisica giornaliera e probabilmente l'esposizione alla luce durante il giorno (molto importante in quanto fattori modificabili nell'igiene del sonno), le crisi epilettiche notturne e gli altri eventi parossistici non epilettici, oltre alle irregolarità respiratorie e del sistema nervoso vegetativo.²

Le disfunzioni del sistema vegetativo/autonomico sono molto comuni nella RTT e possono associarsi a gravi aritmie cardiache o alterazioni dell'elettrocardiogramma, come il prolungato intervallo QTc, con conseguente aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa.⁴

Individuare le disfunzioni autonome nei soggetti con RTT diviene pertanto un aspetto importante, ed è possibile grazie all'Heart Rate Variability (HRV), un parametro che esprime la fisiologica variazione dell'intervallo tra i battiti cardiaci (intervallo R-R). Un'alta variabilità dell'intervallo R-R è il segno di un buon accoppiamento tra sistema nervoso centrale e

sistema autonomico. Uno studio recente condotto in veglia, in pazienti affetti da RTT, ha evidenziato una predominanza della componente simpatica dell'HRV e una ridotta componente parasimpatica rispetto a un gruppo di controllo.⁴

Il sonno rappresenta una finestra ottimale per lo studio del funzionamento del sistema vegetativo. Infatti, durante il sonno, gli stimoli afferenti all'organismo, si riducono e le attività del sistema nervoso vegetativo e centrale oscillano in maniera armonica coordinata. È in programma una proposta di studio per valutare questi aspetti tramite l'utilizzo di un actigrafo, strumento già validato nella RTT per ottenere indicatori che possano dare indicazioni sullo stato del sistema vegetativo, ed essere, quindi predittivi di mortalità cardiaca. Inoltre, ci si pone l'obiettivo di correlare i vari disturbi che possono entrare in diagnosi differenziale (epilessia, reflusso gastroesofageo...), nell'ottica di migliorare il trattamento farmacologico e fornire un trattamento mirato.

Trattamento

La terapia prescinde da un buon percorso diagnostico, che in questo caso comprende valutazione specialistica, compilazione di diari del sonno ed eventuali polisomnografia, valutazione otorinolaringoiatrica e gastroenterologica. Successivamente vi è la necessità di un percorso informativo relativo alle corrette regole dell'igiene del sonno (Fig.2) e poi di un percorso formativo per la corretta applicazione della teoria.

Se il disturbo permane nonostante un buon intervento psicoeducativo e l'esclusione di problemi internistici, specie gastroenterologici, può essere necessario introdurre una terapia farmacologica, che deve essere effettuata sotto controllo medico e "tagliata su misura" sul paziente. La sostanza maggiormente utilizzata è la Melatonina, una sostanza sicura,

che sembra efficace nel ridurre la latenza dell'induzione di sonno e migliorarne il tempo totale. La melatonina può essere utilizzata a cicli di tre mesi, con un dosaggio variabile da 1 a 5 mg, in alcuni casi aumentabili, da assumere 30' prima di andare a dormire. Recentemente è stata approvata una melatonina a rilascio prolungato per il trattamento dell'insonnia nei disturbi dello spettro autistico e disordini neurogenetici, che sembra aver dato ottimi risultati in termini di efficacia.

In alternativa può essere utilizzato un farmaco della categoria degli antistaminici, la niaprazina, che agisce sulla riduzione del tempo di addormentamento e sui risvegli notturni. Altro farmaco che si può prendere in considerazione è L-idrossitriptofano, che ha una funzione stabilizzatrice sul sonno.

Altri farmaci possono essere valutati nella singola paziente nel centro di riferimento specialistico, se possibile da personale esperto nella cura dei disturbi del sonno. ■

DISTURBI DEL SONNO NELLA Sindrome di Rett

- alterazione della struttura del sonno
- ridotto tempo totale di sonno
- irregolarità nel ritmo sonno-veglia (difficoltà di addormentamento, fase ritardata)
- risvegli precoci con comportamento dirompente (pianto, urla notturne, episodi di riso notturno prolungati)

Fig. 1 I disturbi del sonno nella RTT

REGOLE DI IGIENE DEL SONNO

- Ambiente tranquillo, poco rumoroso e poco illuminato
- Temperatura stanza mantenuta a livello confortevole (18-20 gradi)
- Regolarità degli orari (risveglio, addormentamento)
- Creare un rituale dell'addormentamento
- Evitare attività «stressanti/eccitanti» prima dell'addormentamento
- Ridurre l'introito di bevande/liquidi prima di dormire
- Verificare eventuali correlazioni con alcuni cibi assunti alla sera

Fig. 2 Le regole di igiene del sonno

Bibliografia

- 1 Amaddeo A, De Sanctis L, Arroyo JO, et al. Polysomnographic findings in Rett syndrome. Eur J Paediatr Neurol. 2018 Sep 12.
- 2 Boban S, Wong K, Epstein A, et al. Determinants of sleep disturbances in Rett syndrome: novel findings in relation to genotype. Am J Med Genet Part A. 2016;170(9): 2292-300.
- 3 Carotenuto M, Esposito M, D'Aniello A, et al. Polysomnographic findings in Rett syndrome: a case-control study. Sleep Breath. 2013 Mar;17(1):93-8.
- 4 Kumar A, Jaryal A, Gulati S, et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Children and Adolescents With Rett Syndrome. Pediatr Neurol. 2017 May;70:61-66.
- 5 Li Q, Loh DH, Kudo T, et al. Circadian rhythm disruption in a mouse model of Rett syndrome. Neurobiol Dis. 2015;77:155-64.
- 6 Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann Neurol. 2010;68: 944e50
- 7 Young D, Nagarajan L, de Klerk N, Jacoby P, Ellaway C, Leonard H. Sleep problems in Rett syndrome. Brain Dev. 2007 29:609-616.

Interventi di prevenzione respiratoria

Intervento di Beatrice Chiarini Testa, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù
Sintesi di Martina Semino



Per quanto riguarda le problematiche respiratorie, importante è la cronicizzazione di piccoli aspetti e problematiche che possono comportare complicazioni più importanti e invalidanti.

In particolare si pone attenzione a problematiche secondarie caratteristiche della Sindrome di Rett che vanno ad avere ripercussioni sulla funzionalità respiratoria: quanto la funzionalità respiratoria è influenzata dalla presenza della scoliosi, delle complicazioni gastrointestinali e neurologiche (presenza di epilessia o assunzione di farmaci specifici)?

L'epilessia riduce l'attivazione e la motilità delle bambine, causando una incoordinazione motoria, anche a livello deglutitorio, portando alla comparsa di disfagia. Studi con la fluoroscopia analizzano il movimento del bolo di diverse consistenze: il bolo viene preparato nella fase orale e poi viene deglutito senza la presenza di residui; ma quando ci sono compromissioni neurologiche o quando c'è una terapia che rende iporeattivi i pazienti, dopo che il bolo viene preparato nella fase orale e deglutito, la fluoroscopia evidenzia come rimane del residuo in una zona strategica (vallecole dei seni piriformi) dove avviene la separazione della via aerea con quella respiratoria. Perciò il bolo residuo viene inalato in piccole quantità, in modo cronico, cioè ogni volta che il paziente mangia: questo residuo raggiunge l'apparato respiratorio che possiede una mucosa molto delicata, causando complicazioni importanti.

Quali sono i sintomi per il sospetto che il cibo non vada per la via giusta? Inalazioni silenziose (disagio mentre mangia, dolore, continuo masticare, cibo nel naso, assenza di tosse) e inappetenza. Queste sono manifestazioni silenziose da un punto di vista

clinico, ma quando si indaga con l'RX il torace si evidenzia una importante reazione infiammatoria.

L'osteoporosi e scoliosi fanno sì che i muscoli siano imprigionati in una gabbia ossea: si riduce così la capacità vitale ovvero la quantità di aria che entra in un atto respiratorio, il polmone non va incontro alla sufficiente espansione, riducendo dunque il suo volume. In questa condizione i polmoni, per garantire la quantità di aria necessaria per il normale funzionamento corporeo, vanno incontro ad uno sforzo eccessivo, aumentando il numero di atti respiratori. A livello clinico si parla di mismatching tra ventilazione e perfusione: zone del polmone ben perfuse dove però la ventilazione è ridotta poiché è costretto in una condizione rigida. Questa è una situazione preoccupante in quanto il sangue fornisce nutrienti ai germi in queste zone polmonari, che non sono disturbati dai flussi ventilatori, perciò si verifica una condizione di massima possibilità di infezioni. Questa stadio è caratterizzato da ipoventilazione ed è relativamente silente: al verificarsi di un fattore scatenante, come una semplice influenza, si ha il crollo della situazione clinica con un ricovero necessario.

La condizione di reflusso gastroesofageo può anch'essa compromettere le funzioni respiratorie: l'esofagramma mostra come il bolo che raggiunge lo stomaco, risale e può sconfinare nell'apparato respiratorio, dunque si verifica un'inalazione che proviene dal basso e non dalla deglutizione. Le condizioni che favoriscono il reflusso sono ipomobilità e posizione supina. I campanelli d'allarme possono essere: carie dentarie, cavo orale progressivamente devastato, anemia cronica, rifiuto del cibo, perdita di peso, infezione del tratto respiratorio, respirazione rumorosa, meteorismo intestinale.

Quando c'è un accumulo di secrezione le ciglia del sistema di clearance dei polmoni, che hanno il compito di pulire con movimenti continui, si trovano costrette in questo liquido molto denso e risultano immobilizzate o rallentate. Questo causa un alto rischio di polmonite e insufficienza respiratorie.

Per quanto riguarda le infezioni è necessaria una terapia antibiotica mirata, che deve essere messa in atto dopo l'esame culturale delle secrezioni bronchiali in centri specializzati per paziente cronici, perché si cercano germi specifici tipici di patologie croniche. Quando si ha un sintomo clinico di infezione, febbre e peggioramento delle secrezioni, è importante il monitoraggio antimicrobico e l'identificazione di antibiotici mirati. La terapia antibiotica deve essere affiancata dall'utilizzo di un ausilio o presidio come la PEP (sistema pratico che sostituisce il movimento delle ciglia, inducendo la tosse per eliminare le secrezioni in più: l'espiazione contro una resistenza mobilita le secrezioni, interessando anche le vie aeree più piccole). ■



Riabilitazione respiratoria e contributo degli ausili

Paolo Innocente Banfi
IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano



La tosse è un meccanismo di difesa con 3 funzioni di base: mantenere le vie respiratorie libere da elementi estranei, espellere le secrezioni che sono prodotte in eccesso per infezioni delle vie aeree e rispondere a stimoli aspecifici irritativi/infiammatori. La tosse si definisce inefficace quando è incapace di svolgere adeguatamente anche una di queste funzioni.

Anche la tosse può manifestarsi in forma acuta o cronica come sintomo di molte malattie, condizioni, effetti collaterali di farmaci, ecc.

Inoltre la tosse si definisce volontaria quando il paziente è in grado di espettorare su richiesta sviluppando una Massima Pressione Espiratoria (MEP) > 40cmH₂O; è quindi un atto motorio espulsivo a controllo corticale costituito da 3 fasi: inspirazione, compressione ed espulsione. La tosse riflessa al contrario è un sistema di protezione a controllo sottocorticale ed è provocata da uno stato irritativo della laringe e/o del tratto tracheo-bronchiale.

Molte patologie possono influenzare gravemente il riflesso tussigeno e causare tosse inefficace, in particolare le patologie neuromuscolari, quelle che determinano alterazioni delle caratteristiche della secrezione bronchiale e una riduzione e/o abolizione dello stimolo della tosse per problemi centrali. La tosse inefficace si traduce in una tendenza a trattenere le secrezioni bronchiali con alterazione del normale rapporto ventilazione/perfusione (V/Q) e un aumentato rischio d'infezioni respiratorie.

La tosse inefficace è stata ampiamente studiata nei pazienti con disturbi che causano debolezza muscolare, come nella malattia

neuromuscolare. Nei pazienti critici, l'impossibilità nella gestione delle secrezioni è un fattore determinante l'insufficienza respiratoria, mancato svezzamento da una ventilazione meccanica invasiva o fallimento di una ventilazione meccanica non invasiva e ricorso quindi alla ventilazione invasiva attraverso la via tracheostomica.

Le tecniche di disostruzione bronchiale devono essere adattate e dosate alla luce del quadro clinico, alla compliance del paziente e alla risposta terapeutica.

È quindi di fondamentale importanza, quando ci si trova di fronte ad un paziente con deficit di mobilizzazione ed eliminazione delle secrezioni, garantirgli un'adeguata disostruzione con una pronta e valida espettorazione.

Esistono strumenti validi ed efficaci per rimuovere le secrezioni anche nei pazienti non collaboranti e addirittura nei portatori di cannula tracheostomica.

In questi casi è in pratica impossibile realizzare delle prove di fun-

zionalità respiratoria quali si somministrerebbero ad un paziente collaborante in un contesto ambulatoriale (per esempio: spirometria completa, misurazione della massima forza in-espiratoria e del piccolo di tosse), anche se alcuni lavori hanno dimostrato la possibilità di misurare MIP, sMEP e PCF anche in pazienti non collaboranti.

Gli strumenti che abbiamo a nostra disposizione sono comunque validi per pianificare un trattamento di disostruzione delle vie aeree.

Oggi parliamo d'intervento personalizzato di disostruzione e non più di tecnica, dove per intervento s'intende un insieme di manovre applicate al singolo paziente al fine di ottenere un risultato efficace.

Mentre questo avviene in diverse patologie, purtroppo nella Sindrome di Rett mancano studi mirati in tal senso, pertanto verranno trattati solo metodiche applicate a pazienti non o poco collaboranti.

L'albero respiratorio pur essendo un'unica entità a seconda del distretto considerato risponde a



Le bambine presenti al convegno in un momento di gioco con gli animatori

stimoli fisici differenti: quindi è indispensabile suddividere tutte le 23 diramazioni bronchiali in zone contraddistinte da una peculiare funzione in modo che l'operatore possa applicare gli strumenti più opportuni allo scopo.

Distinguiamo essenzialmente tre zone:

- polmone profondo (dalla 23° alla 20° diramazione bronchiale);
- vie aeree intermedie (dalla 19° alla 9° diramazione bronchiale);
- vie aeree prossimali costituite dalle prime vie aeree intratoraciche.

La prima zona è il punto d'origine e la sede principale dell'ostruzione nella maggior parte delle patologie bronco-secretive.

In questo caso è indicato l'uso della PEP (Pressione Positiva Espiratoria). Il trattamento con la maschera PEP è indicato per rimuovere le secrezioni in eccesso, diminuire la chiusura delle vie aeree, espandere in modo omogeneo zone atelettasiche o ipoventilanti.

Il set per la PEP è composto di: un'interfaccia facciale, una valvola unidirezionale e una resistenza applicata all'uscita espiratoria della valvola.

La resistenza è scelta individualmente per ogni paziente in base all'età e alla situazione clinica, individuando quella che permette al paziente di mantenere stabile un valore di pressione espiratoria di almeno 10 centimetri di acqua per due minuti senza affaticarsi.

Il diametro della resistenza è individuato dal fisioterapista con l'ausilio di un manometro.

Altro strumento è costituito dalla IPV (Ventilazione Percussiva Intrapolmonare) erogata da un ventilatore a percussione (Percussionaire). La IPV è una tecnica progettata per creare un effetto globale di percussione all'interno dei polmoni che mira a liberare la periferia dell'albero bronchiale dalle secrezioni. Inoltre l'IPV sembra migliorare l'efficacia di un aerosolterapia combinata con assistenza manuale alla tosse migliorando il

trasporto del muco dalle vie respiratorie periferiche.

Possiamo anche considerare la T-PEP (Temporary PEP) che, utilizzando una pressione positiva di circa 1 cmH₂O (molto bassa) solo in fase espiratoria, genera una resistenza sufficiente a mobilizzare le secrezioni profonde.

La seconda zona è caratterizzata da un flusso laminare, ma a questo livello entrano in causa le resistenze delle vie aeree che nel polmone profondo sono trascurabili per cui devono esser attuate altre strategie.

La prima, la più "vecchia", è la DP (Chest Physiotherapy) caratterizzata da manovre di percussione/vibrazione per favorire lo spostamento di secrezioni dalla periferia alle vie aeree centrali sfruttando la forza di gravità (drenaggio) e varie posture.

Altro device è costituito dalla EZ-PAP in cui si applica una pressione positiva durante tutto il ciclo respiratorio proporzionale al flusso d'aria utilizzato. Si crea quindi una specie di effetto Venturi (miscela di aria respirata ed O₂ somministrato e respirato) che permette una miglior disostruzione bronchiale, riespansione polmonare e prevenzione delle atelettasie.

Come ultimo sistema di disostruzione di questo gruppo inseriamo il HFCC (High frequency chest compression). Esistono in commercio diversi tipi ma il principio fondamentale è lo stesso cioè l'applicazione all'esterno del torace di percussioni/vibrazioni ad alta frequenza che creano, all'interno delle vie aeree, dei flussi oscillatori tali da favorire la mobilizzazione delle secrezioni bronchiali.

Per le vie aeree prossimali nel nostro caso esiste solo l'assistente meccanico alla tosse (In-Ex) eseguito in soggetti non collaboranti e a volte quindi scarsamente efficace mentre lo è nel caso del paziente portatore di tracheotomia.

Un altro aspetto che va ricordato è la disostruzione nel paziente disfagico a rischio di polmonite ab-ingestis. Sappiamo che il 77% delle morti di bambini con severa disabilità neurologica istituzionalizzati è

riconducibile a polmonite e che il 52% delle morti occorse in bambini e adulti con disabilità cognitiva è riferita a problemi respiratori.

Ecco le condizioni favorevoli all'insorgenza della disfagia:

- alterato livello di coscienza;
- riduzione delle abilità cognitive;
- aumento dell'impulsività e dell'agitazione;
- uso di farmaci come psicotropi, neurolettici, antidepressivi, anticolinergici e fenotiazine;
- iperestensione del rachide cervicale;
- intubazione prolungata.

Alcuni segni, se compaiono più volte nel corso del pasto o in più pasti nel corso della settimana, possono essere indicativi di un tipo di alimentazione non sicura.

Ecco i principali segni cui prestare seria attenzione:

- tosse durante o subito dopo la deglutizione del cibo;
- fuoriuscita di cibo dal naso;
- voce gorgogliante o raclage (come se ci fosse del liquido intorno alle corde vocali) nonostante le manovre di tosse volontaria (dove stimolabile) e deglutizione a vuoto.

Inoltre, altri segni più evidenti nelle ore che seguono il pasto sono:

- aumento della salivazione;
- comparsa di tosse o secrezioni dopo il pasto;
- presenza di frequente rialzo febbrile.

Non esistono ricette preconfezionate per interventi di disostruzione in questo caso, esiste una prevenzione che non tratterò perché non è questa la sede ed alcune volte l'assistente meccanico alla tosse può essere un valido aiuto.

Da quanto esposto si evince quindi che non esiste ancora per la Sindrome di Rett un trattamento di disostruzione bronchiale personalizzato, ma occorre di volta in volta costruirlo e sarà però interessante verificare mediante studi mirati quale di questi sistemi potrà rivelarsi il più efficace. ■

Valutazioni delle irregolarità respiratorie in veglia tramite monitoraggio in pazienti australiane e italiane con Sindrome di Rett

Agliaia Vignoli – Centro Epilessia, Neuropsichiatria Infantile – ASST Santi Paolo Carlo – Dipartimento di Scienze della Salute – Università degli Studi di Milano



Dai dati presenti in letteratura, è noto che il disturbo del respiro inteso come alternanza di apnee e iperventilazioni, interessa la maggior parte dei soggetti con Sindrome di Rett.

Ad oggi, si sono identificate associazioni significative fra le irregolarità del respiro e l'età delle pazienti e il loro profilo genetico, tuttavia questi studi si basano su questionari e indagini effettuate tramite i caregiver. Questi aspetti non sono mai stati studiati su larga scala attraverso l'utilizzo di strumenti clinici diretti sulle pazienti in modo da fornire un campione significativamente rappresentativo e in grado di ottenere misure quantitative. Per migliorare la conoscenza delle irregolarità del respiro nella Sindrome di Rett appare quindi fondamentale ottenere queste misurazioni. Gli obiettivi dello studio sono:

- analisi del pattern respiratorio e dati relativi alla frequenza cardiaca in situazione basale nelle ragazze e donne affette da Sindrome di Rett, mediante monitoraggio ambulatoriale;
- correlazioni dei pattern rilevati con altri fattori genetici e clinici (es. età, comorbidità);
- individuazione di profili genetici e clinici che possono beneficiare di inquadramento e trattamento precoce;
- identificazione della corretta tempistica per questo tipo di valutazione e per l'impostazione di eventuali interventi.

Lo studio prevede l'arruolamento di 180 pazienti con mutazione del gene MeCP2 (140 in Australia, 40 in Italia), senza limiti di età.

Per la registrazione verrà utilizzato un dispositivo di monitoraggio ambulatoriale della respirazione (BioRadio), al domicilio, per 6 ore consecutive (durante periodo di veglia). Già utilizzato in pazienti con Sindrome di Rett, il dispositivo utilizzato è risultato ben tollerato dalle pazienti e facilmente gestibile dai caregiver. Il sistema di monitoraggio raccoglie informazioni sui movimenti respiratori, mediante fasce elastiche a livello del torace e dell'addome, e sulla frequenza cardiaca attraverso l'applicazione di un sensore di frequenza cardiaca e di saturazione dell'ossigeno. I segnali vengono trasmessi attraverso onde radio ad un piccolo dispositivo portatile. Le variabili ottenute dai dati grezzi verranno elaborate mediante software VivoSense®, al fine di rilevare indici per caratterizzare i pattern di apnea e iperventilazione.

I caregiver dovranno compilare inoltre un diario per identificare periodi di sonno, pasti, accessi di tosse, agitazione o movimenti persistenti e attività motoria, occorsi durante il periodo della registrazione.

I dati ottenuti verranno comparati per età, genotipo e parametri clinici (in particolare abilità motorie, epilessia, disturbi del sonno). Questi dati verranno raccolti dagli sperimentatori attraverso un'indagine con i genitori.

Il progetto ha ottenuto un finanziamento da AIRett nell'autunno 2018. Dopo il passaggio ai Comitati Etici, le prime pazienti sono state arruolate nel mese di maggio 2019 in Australia. In Italia prevediamo di arruolare le prime pazienti a partire da ottobre 2019.

Le potenziali applicazioni cliniche e terapeutiche e l'impatto del progetto sono:

- 1) conoscere la prevalenza del disturbo respiratorio e interpretarne le caratteristiche cliniche, per indirizzare un'eventuale management terapeutico;
- 2) indirizzare gruppi di pazienti, in base all'età o al genotipo, che potrebbero beneficiare di nuovi protocolli farmacologici;
- 3) dimostrare quali comorbidità si associano al disturbo respiratorio, informazione rilevante per l'approccio clinico;
- 4) valutare se il dispositivo si presti ad essere utilizzato come misura di outcome respiratorio nei trial clinici.

Per le pazienti italiane, il progetto verrà svolto presso il Centro Epilessia-Neuropsichiatria Infantile dell'ASST Santi Paolo Carlo di Milano, Referente: aglaia.vignoli@asst-santipaolocarlo.it ■



Alcuni dei relatori del convegno

La dilatazione della pupilla e la frequenza cardiaca, analizzate dall'intelligenza artificiale, possono offrire una diagnosi precoce dell'autismo*

Tratto dal blog del Boston Children's Hospital, presentiamo la sintesi di un interessante articolo di Michela Fagiolini e Pietro Artoni pubblicato sulla rivista americana PNAS

Traduzione di Tindara Capri

Fagiolini e Artoni, in stretta collaborazione con Takao Hensch e Charles Nelson presso Boston Children, hanno proposto l'ipotesi secondo cui le persone con disturbi dello spettro autistico (ASD) presentano un'alterazione degli stati comportamentali. Studi precedenti indicano che i circuiti colinergici del cervello, che sono coinvolti nell'eccitazione, sono particolarmente perturbati e che l'eccitazione alterata influisce sia sulla dilatazione/costrizione della pupilla spontanea sia sulla frequenza cardiaca. Il gruppo di ricerca di Fagiolini, supportato dall'IRCN presso il Boston Children's F.M. Kirby Neurobiology Center, ha condotto una ricerca volta a misurare le fluttuazioni della pupilla in diversi modelli animali con ASD, compresi i topi con le mutazioni che causano la Sindrome di Rett o il disturbo CDKL5, nonché i topi BTBR. I risultati della ricerca hanno dimostrato che la dilatazione e la costrizione spontanee della pupilla sono modificate anche prima che gli animali iniziassero a mostrare sintomi simili all'ASD. Inoltre, nei topi privi del gene MeCP2, il gene mutato nella Sindrome di Rett, la ripristinazione di una normale copia del gene ha prevenuto l'insorgenza di anomalie pupillari e sintomi comporta-

mentali solo nei circuiti cerebrali colinergici.

In seguito al suddetto studio preliminare il gruppo di ricerca, sulla base di circa 60 ore di osservazione di questi topi, hanno progettato un algoritmo di apprendimento profondo per riconoscere modelli pupillari anomali. Lo stesso algoritmo ha stimato accuratamente la disfunzione colinergica nei topi con deficienza di BTBR, CDKL5 e MeCP2. Dunque, in un altro loro studio i ricercatori hanno utilizzato tale algoritmo in 35 ragazze con Sindrome di Rett e in 40 ragazze con sviluppo tipico. Invece di misurare la dilatazione e fluttuazione pupillare delle ragazze (poiché i

pazienti possono agitarsi), hanno usato le fluttuazioni della frequenza cardiaca come misura dell'eccitazione. L'algoritmo ha comunque identificato con successo le ragazze con Sindrome di Rett, con un'accuratezza dell'80% nel primo e nel secondo anno di vita.

In sostanza, i ricercatori hanno identificato due biomarcatori (fluttuazione pupillare e frequenza cardiaca) dei soggetti con ASD e Sindrome di Rett. Fagiolini e Artoni concludono asserendo che l'eccitazione autonoma, una proprietà del cervello che è fortemente preservata tra le diverse specie, è un robusto indicatore di una traiettoria evolutiva alterata. ■



* I coautori dello studio erano Arianna Piffer, Viviana Vinci, Jocelyn LeBlanc, Charles A. Nelson e Takao K. Hensch. Lo studio è stato supportato dalla borsa di studio interdisciplinare Human Frontier Science Program (LT000975 / 2015C), Retttsyndrome.org, Associazione Italiana Sindrome di Rett, Istituto nazionale di patologie neurologiche e ictus (R01NS095959), Iniziativa del Centro internazionale di ricerca internazionale Premier -International Research Center for Neurointelligence (IRCN) e il National Institute of Mental Health Silvio Conte Center (P50MH094271). Gli autori non dichiarano conflitti di interesse.



Per associarsi

Per iscriversi all'AIrett (Associazione Italiana Rett) Onlus e/o ricevere la rivista ViviRett è necessario compilare il seguente modello ed inviarlo **via fax al n. 045.9239904 oppure via email all'indirizzo info@airett.it**, unitamente alla fotocopia della ricevuta dell'avvenuto pagamento della quota associativa annuale nella modalità prescelta (c/c postale o bancario).

Nome Cognome

Via N°

Cap..... Città. Prov.

Tel. e-mail

- Desidero ricevere la rivista ViviRett versando la somma di € 16,00
- Desidero iscrivermi come Socio Genitore all'AIrett versando la somma di € 50,00
- Desidero rinnovare l'iscrizione come Socio Genitore all'AIrett versando la somma di € 50,00
- Desidero iscrivermi come Sostenitore all'AIrett versando la somma di €

I versamenti devono essere effettuati su:

- ☞ C/C postale n. 10976538 intestato a AIrett - Viale Bracci, 1 - 53100 Siena che trovate allegato alla rivista
- ☞ C/C bancario intestato all'AIrett IBAN IT64P0200811770000100878449

L'abbonamento alla rivista ViviRett è gratuito per i Soci Genitori e Sostenitori.

Ai sensi dell'art. 13 del decreto legislativo 30 giugno 2003 n. 196, recante il Codice in materia di protezione dei dati personali desideriamo informarLa che i dati personali da Lei volontariamente forniti saranno trattati, da parte dell' AIrett adottando le misure idonee a garantirne la sicurezza e la riservatezza, nel rispetto della normativa sopra richiamata.