



**Politecnico  
di Torino**

# Design e Sviluppo di un Videogioco per la Riabilitazione Cognitiva di Persone con Sclerosi Multipla

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Informatica  
Politecnico di Torino

A.a. 2022-2023

Relatore:  
Prof. Andrea BOTTINO

Candidato:  
Keivan AMERI

Correlatore:  
Dott. Giacinto BARRESI

Sessione di Laurea Aprile 2023



# Indice

<b>Acronimi</b>	<b>4</b>
<b>1 Introduzione</b>	<b>6</b>
<b>2 La Sclerosi Multipla</b>	<b>8</b>
2.1 Il Sistema Nervoso . . . . .	9
2.1.1 Componenti funzionali di un neurone . . . . .	10
2.1.2 Sinapsi . . . . .	11
2.1.3 Categorizzazione dei neuroni . . . . .	12
2.1.4 Le cellule di sostegno del sistema nervoso . . . . .	14
2.2 Sclerosi Multipla - Introduzione . . . . .	16
2.3 Epidemiologia e fattori di rischio della sclerosi multipla . . . . .	17
2.3.1 Fattori geografici e ambientali . . . . .	17
2.3.2 Fattori genetici . . . . .	19
2.3.3 Altri fattori di rischio . . . . .	19
2.4 Sintomatologia . . . . .	20
2.5 Fisiopatologia . . . . .	23
2.6 Pattern clinici della malattia . . . . .	24
2.6.1 Sclerosi multipla recidivante e remittente . . . . .	24
2.6.2 Sclerosi multipla secondariamente progressiva . . . . .	25
2.6.3 Sclerosi multipla primariamente progressiva . . . . .	26
2.6.4 Confronto tra le tre forme principali e altre forme . . . . .	27
2.7 Diagnosi della malattia . . . . .	29
2.8 Trattamento della malattia . . . . .	31
2.8.1 Trattamento delle ricadute cliniche . . . . .	32
2.8.2 Trattamento per la modifica del decorso . . . . .	32
2.8.3 Trattamento sintomatico . . . . .	35
2.9 Convivenza con la sclerosi multipla . . . . .	36

<b>3</b>	<b>Riabilitazione della Sclerosi Multipla</b>	<b>38</b>
3.1	Il team interdisciplinare riabilitativo . . . . .	39
3.2	Le fasi del processo riabilitativo . . . . .	40
3.3	Gli stadi della riabilitazione . . . . .	41
3.3.1	Stadio iniziale e precoce del processo riabilitativo . . . . .	41
3.3.2	Stadio intermedio del processo riabilitativo . . . . .	42
3.3.3	Stadio avanzato del processo riabilitativo . . . . .	42
3.4	Il processo riabilitativo . . . . .	43
3.4.1	Riabilitazione per la mobilità . . . . .	43
3.4.2	Riabilitazione degli arti superiori . . . . .	48
3.4.3	Riabilitazione per il tremore muscolare . . . . .	49
3.4.4	Riabilitazione cognitiva . . . . .	52
<b>4</b>	<b>Progetto di tesi</b>	<b>54</b>
4.1	Obiettivo del progetto . . . . .	54
4.1.1	Cos'è la realtà virtuale . . . . .	55
4.1.2	Cos'è un exergame . . . . .	56
4.1.3	Progetto ENACT . . . . .	57
4.2	Tecnologie utilizzate . . . . .	58
4.2.1	Meta Quest 2 . . . . .	58
4.2.2	Microsoft Azure . . . . .	59
4.2.3	Unity . . . . .	60
4.2.4	Blender . . . . .	61
4.3	Tangram VR . . . . .	62
4.3.1	Che cos'è il Tangram . . . . .	62
4.3.2	Regole di gioco . . . . .	63
4.3.3	Modalità di gioco . . . . .	66
4.3.4	Interfaccia utente . . . . .	69
4.3.5	Metriche raccolte dal sistema . . . . .	76
<b>5</b>	<b>Fase di testing</b>	<b>79</b>
5.1	Procedura del test . . . . .	79
5.2	Questionari . . . . .	81
5.2.1	Questionario Post-Test . . . . .	81
5.2.2	NASA Task Load Index . . . . .	81
5.2.3	SUS - System Usability Scale . . . . .	81
5.3	Risultati emersi dai questionari . . . . .	82
5.4	Analisi dei dati . . . . .	86
5.5	Discussione dei dati . . . . .	88

<b>6 Conclusioni</b>	<b>89</b>
6.1 Sviluppi futuri . . . . .	90

# Acronimi

**AIMS** Associazione Italiana Sclerosi Multipla. 57, 79, 80

**BFS** Bain and Findley Spiral scores. 52

**CIS** Sindrome clinicamente isolata. 28, 31, 34

**DIS** Disseminazione spaziale. 29

**DIT** Disseminazione temporale. 29, 30

**DOF** gradi di libertà. 58

**EBV** virus di Epstein-Barr. 20

**ENACT** Employing Neuroergonomic solutions to Attenuate the Cerebellar Tremor. 54, 57

**FISM** Fondazione Italiana Sclerosi Multipla. 57, 80

**IIT** Istituto Italiano di Tecnologia. 57, 79, 80

**IPD** distanza interpupillare. 59

**JCV** virus John Cunnigam. 34

**MWL** Mental Workload. 81

**NPC** Non-Playable Character. 62, 66–69, 76, 79, 81, 87–90

**PML** leucoencefalopatia multifocale progressiva. 34

**PNRR** Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza. 57

**PP** primariamente progressiva. 26, 27, 34

**RAISE** Robotics and AI for Socio-economic Empowerment. 57

**RIS** Sindrome radiologicamente isolata. 28

**RM** risonanze magnetiche. 25, 28, 35

**RMI** risonanza magnetica per immagini. 29, 30

**RR** recidivante e remittente. 24, 25, 27, 28, 34, 41

**SM** sclerosi multipla. 8, 16–20, 22–36, 38–41, 43, 48–50, 52, 54, 57, 63, 79, 80, 89

**SNA** sistema nervoso autonomo. 9

**SNC** sistema nervoso centrale. 9, 12, 13, 15, 16, 20, 22–24, 28, 29, 33, 34, 46, 52

**SNP** sistema nervoso periferico. 9, 14–16, 22

**SNS** sistema nervoso somatico. 9

**SP** secondariamente progressiva. 25–27, 34, 52

**SUS** System Usability Scale. 81, 82, 85, 86, 88, 90

**TTS** Text to Speech. 60, 68

**UVB** raggi ultravioletti di tipo B. 18

# Capitolo 1

## Introduzione

La presente tesi nasce con l'obiettivo di realizzare un ambiente in realtà virtuale per potenziare e affiancare il percorso di riabilitazione cognitiva di persone con sclerosi multipla, considerando anche elementi utili per la riabilitazione degli arti superiori, considerando anche elementi utili per la riabilitazione degli arti superiori.

Nella realizzazione del software ci si è posto l'obiettivo di creare un software che permettesse al paziente di utilizzarlo in autonomia, senza l'aiuto di un tecnico.

L'ambiente interattivo è stato poi utilizzato in sessioni sperimentali per la raccolta e l'analisi dei dati, coinvolgendo persone con e senza disabilità per validare la capacità di tali soluzioni di coinvolgere l'utente.

Il lavoro è stato svolto con la collaborazione dell'IIT - Istituto Italiano di Tecnologia - e dell'AIMS - Associazione Italiana Sclerosi Multipla - assieme al professore Andrea Bottino e al dottor Giacinto Barresi. Il lavoro fa parte del progetto di ricerca ENACT.

Nello specifico, la presente tesi si articola in 6 capitoli, compreso il seguente capitolo di introduzione.

Nel secondo capitolo, dopo una piccola introduzione sul sistema nervoso e sui neuroni, viene fornita una panoramica sulla sclerosi multipla, malattia neurodegenerativa, demielinizzante e autoimmune. Saranno illustrati vari aspetti della malattia, come la sua epidemiologia, i fattori di rischio, la sintomatologia, la fisiopatologia, i suoi pattern clinici, la diagnosi, il trattamento e l'aspetto psicologico del paziente legato alla convivenza con essa.



Successivamente, nel terzo capitolo si parlerà sempre di sclerosi multipla, ma il focus sarà sulla riabilitazione. Verranno illustrate le figure professionali che compongono il team interdisciplinare riabilitativo che segue un paziente. Poi, saranno introdotte le varie fasi del processo riabilitativo, e conseguentemente gli stadi della riabilitazione. Infine, si entrerà più nel dettaglio, andando a descrivere il processo riabilitativo per la mobilità, per gli arti superiori, per il tremore muscolare e per i deficit cognitivi.

A seguire, nel quarto capitolo si entrerà nell'aspetto più tecnico della tesi. Si descrivono dapprima l'obiettivo del progetto e le tecnologie utilizzate, per poi parlare nel dettaglio del progetto di tesi, che prende il nome di **Tangram VR**.

Nel penultimo capitolo si parlerà della fase di testing del progetto, descrivendo la procedura del test, i questionari sottoposti agli utenti, i risultati emersi dalla loro analisi. Infine, vi sarà una discussione di tali risultati.

Infine, il sesto e ultimo capitolo è quello delle conclusioni. In esso si illustreranno le conclusioni finali tratte dall'intero lavoro, andando poi a parlare anche dei possibili sviluppi futuri dell'applicazione.

## Capitolo 2

# La Sclerosi Multipla

Nel seguente capitolo viene fornita una panoramica sull'argomento che si trova alla base della tesi, la sclerosi multipla (SM).

Inizialmente, viene introdotto il sistema nervoso, andando per prima cosa a descrivere come esso è strutturato, per poi focalizzarsi sulla descrizione della cellula che ne sta alla base, il neurone. Infine, si introdurranno le altre cellule tipiche del sistema nervoso, le cellule gliali. L'obiettivo di questo primo paragrafo è quello di porre le basi per poi, nei paragrafi successivi, parlare della SM, essendo quest'ultima una malattia neurodegenerativa che va a danneggiare proprio i neuroni della persona affetta.

Nello specifico, nei paragrafi successivi si parlerà dapprima di che cos'è la SM, qual è la sua epidemiologia e i suoi fattori di rischio. A seguire, verrà fornita una panoramica della sua variegata sintomatologia.

Successivamente, si entrerà più nell'aspetto medico della malattia, parlando della sua patogenesi (descrivendo i fenomeni infiammatori e neurodegenerativi tipici della SM), dei suoi pattern clinici (si parlerà delle forme, comuni e non, della malattia), dei sistemi di diagnosi ed infine dei vari trattamenti.

Successivamente, verrà approfondito come varia l'aspetto sociale delle persone una volta che gli viene diagnosticata tale patologia. Relativamente a ciò, si parlerà di alcune accortezze che dovrebbe avere la persona per una

## 2.1 Il Sistema Nervoso

Il **sistema nervoso** è uno dei sistemi del corpo umano, e può essere visto come una complessa infrastruttura di cellule e nervi, la quale permette lo scambio di messaggi dal cervello e dal midollo spinale verso le varie parti del corpo, e viceversa.

Quest'attività sta alla base del corretto funzionamento degli altri sistemi e degli apparati del corpo umano, e, permette di "comunicare" con il mondo esterno.

Il sistema nervoso, dal punto di vista anatomico, è divisibile in:

- **Sistema nervoso centrale (SNC)**: Formato dal midollo spinale e dall'encefalo;
- **Sistema nervoso periferico (SNP)**: Comprende principalmente i **nervi cranici, spinali e periferici**. I nervi sono strutture anatomiche che si occupano del trasferimento di informazioni, sotto forma di impulsi, dalla periferia al SNC. Un nervo che conduce un impulso verso il SNC viene definito come **nervo afferente** o **sensitivo**, mentre, un nervo che trasporta un informazione proveniente SNC, è detto **nervo efferente** o **motore**. L'interazione tra i nervi di queste due tipologia genera le così dette **vie nervose**.

Dal punto di vista funzionale il SNP è divisibile in **sistema nervoso somatico (SNS)** o volontario, il quale raccoglie informazioni dagli organi di senso e controlla i movimenti volontari, e in **sistema nervoso autonomo (SNA)**, il quale controlla, in modo non volontario, i muscoli lisci (detti anche muscoli involontari) degli organi interni e le ghiandole.

Il tessuto che sta alla base del sistema nervoso è il **tessuto nervoso**, formato principalmente da due tipi di cellule. Il primo è il **neurone** o cellula nervosa, ovvero l'unità funzionale e strutturale del sistema nervoso, essendo la cellula responsabile della trasmissione, elaborazione e ricezione degli **impulsi nervosi**. Mentre il secondo tipo sono le cosiddette **cellule di sostegno** o **cellule gliali**.<sup>[55]</sup>



Figura 2.1: Suddivisione del Sistema Nervoso  
[credits: [www.ugonespoli.com](http://www.ugonespoli.com)]

### 2.1.1 Componenti funzionali di un neurone

Nel nostro corpo vi sono oltre 10 miliardi di neuroni. In ogni neurone è presente un **corpo cellulare** o **soma**, contenente il nucleo, e una serie di prolungamenti. Il prolungamento più lungo viene detto **assone**, mentre gli altri (quelli più corti), sono i **dendriti**.<sup>[55]</sup>

L'assone ha la funzione di trasportare gli impulsi nervosi (e quindi le informazioni) dal corpo cellulare verso un altro neurone o verso un'altra cellula effettrice. Esso è rivestito da una guaina protettiva detta **mielina**, costituita maggiormente da lipidi e proteine, e che ha una doppia funzione: proteggere l'assone e agire da isolante nella conduzione dell'impulso nervoso. L'assone non è rivestito in modo continuo dalla mielina, ma ad intervalli regolari sono presenti dei punti scoperti, detti **nodi di Ranvier**.

L'alternarsi di mielina e punti scoperti permette al segnale di percorrere l'assone ad una velocità elevatissima (fino 150m/s), poiché il segnale, anziché percorrere tutto l'assone, salta da un nodo di Ranvier al successivo, percorrendo di fatto una strada significativamente minore. Si stima che nel caso in cui non fosse presente la mielina, e quindi che l'impulso debba percorrere tutto l'assone, la velocità di trasmissione si ridurrebbe a 5m/s.<sup>[1]</sup>

I dendriti, che generalmente sono localizzati in prossimità del soma, hanno lo scopo di trasportare gli impulsi nervosi dalle zone periferiche verso quest'ultimo e formano arborizzazioni chiamate alberi dendritici. A differenza

dell'assone, i dendriti non sono mielinizzati.[55]

## 2.1.2 Sinapsi

La trasmissione di un impulso da un neurone ad un altro neurone o ad una cellula effettrice è resa possibile da delle giunzioni specializzate dette **sinapsi**. Il neurone "mittente" del messaggio è detto **presinaptico** mentre la cellula "ricevente" è detta **postsinaptica**.

Vi sono vari tipi di sinapsi, ed è per questo che vengono classificate dal punto di vista morfologico, o in base al meccanismo di trasmissione impiegato nella trasmissione dell'informazione.

La classificazione basata sul punto di vista morfologico è basata sulle seguenti categorie:

- **Assodendritiche**: La connessione avviene tra il terminale assonico della cellula presinaptica e i dendriti della cellula postsinaptica. Questo è il tipo di sinapsi più comune;
- **Assosomatiche**: La connessione avviene tra il terminale assonico della cellula presinaptica e il corpo cellulare della cellula postsinaptica;
- **Assoassoniche**: La connessione avviene tra il terminale assonico di un neurone presinaptico e l'assone di un neurone postsinaptico.

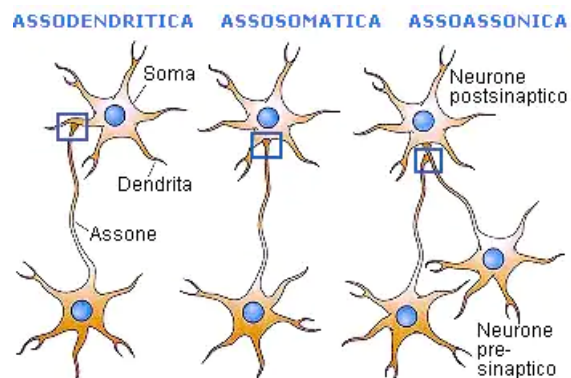


Figura 2.2: I diversi tipi di sinapsi  
[credits: [www.my-personaltrainer.it/](http://www.my-personaltrainer.it/)]

Mentre, la seconda classificazione, quella basata sulla tipologia di meccanismo di trasmissione, divide le sinapsi in:

- **Sinapsi chimiche:** La connessione avviene tramite il rilascio, da parte della cellula presinaptica, di sostanze chimiche, dette **neurotrasmettitori**, che vanno a diffondersi nello spazio intercellulare che separa tale neurone dalla cellula postsinaptica, permettendo così la trasmissione dell'impulso;
- **Sinapsi elettriche:** La connessione tra due cellule avviene per mezzo di giunzioni comunicanti, le quali, permettono la diffusione diretta dell'informazione sotto forma di corrente elettrica. Questa categoria di sinapsi è comune negli invertebrati.

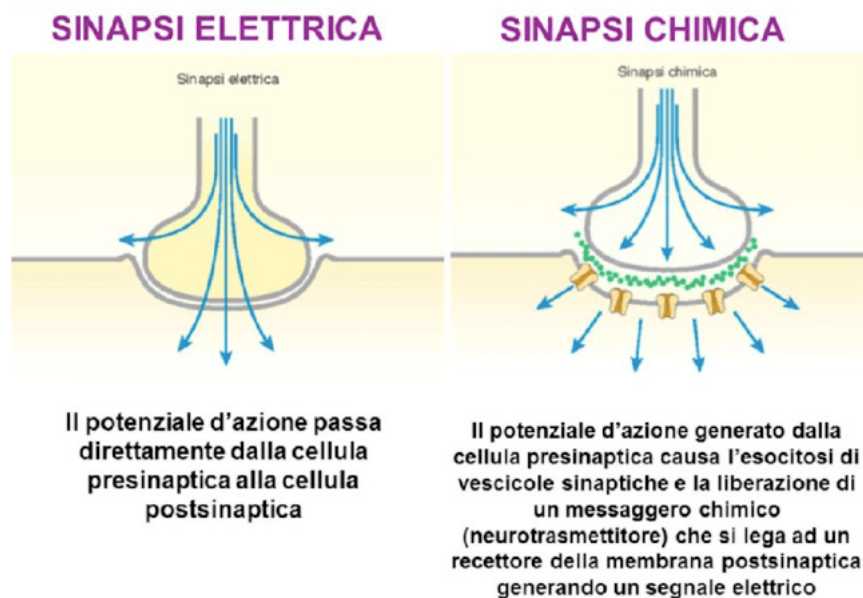


Figura 2.3: Sinapsi elettrica e chimica  
 [credits: [www.chimica-online.it](http://www.chimica-online.it)]

[55]

### 2.1.3 Categorizzazione dei neuroni

Strutturalmente i neuroni non sono tutti uguali tra loro, poiché differiscono per forma e dimensioni. Tenendo conto queste differenze, vengono suddivisi in tre differenti categorie, i **neuroni sensitivi**, che conducono l'impulso elettrico verso il SNC, i **neuroni motori** o **motoneuroni**, che invece lo

conducono dal SNC ai muscoli e ghiandole, e infine i **neuroni intercalari** o **interneuroni**, che sono quelli maggiormente presenti nel sistema nervoso (circa il 99,9%) e che formano un rete di comunicazione tra i neuroni sensitivi e quelli motori.

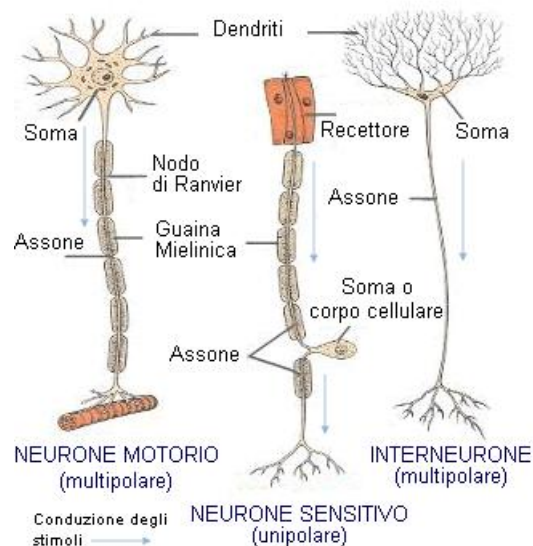


Figura 2.4: I tipi di neurone: Neurone motorio, sensitivo e interneurone  
*[credits: vivereolisticamente.wordpress.com]*

Un'altra possibile categorizzazione dei neuroni può essere fatta in base al numero di prolungamenti che si estendono dal soma:

- **Neuroni multipolari:** Presentano un assone e una serie di dendriti. La maggior parte dei neuroni di questo tipo sono i neuroni motori e quelli intercalari (vedi figura 2.4);
- **Neuroni unipolari o pseudounipolari:** Presentano solamente l'assone, il quale, in prossimità del corpo cellulare, si biforca con un ramo in direzione del SNC e uno verso le zone periferiche (vedi figura 2.4 - neurone sensitivo);
- **Neuroni bipolari:** Presentano un assone e solamente un dendrite. Questa è la tipologia più rara di neuroni e spesso vengono associati ai recettori sensoriali, ovvero quelli legati all'olfatto, alla vista, al gusto, all'udito e all'equilibrio.

[55]

## 2.1.4 Le cellule di sostegno del sistema nervoso

Come detto in precedenza, il sistema nervoso, oltre ai neuroni, presenta un altro tipo di cellule, ovvero le **cellule di sostegno**, dette anche **cellule gliali** o **neuroglia**. Esse sono localizzate in vicinanza dei neuroni e, a differenza di questi, non conducono l'impulso nervoso ma, offrono funzionalità di sostegno ad essi.

La neuroglia può essere suddivisa, così come il sistema nervoso, in:

- **Neuroglia periferica:** Possiamo distinguere le seguenti cellule di sostegno periferiche:
  - **Cellule di Schwann:** queste circondano i prolungamenti dei neuroni periferici, isolandoli dalle altre cellule e dalla matrice extracellulare (ovvero tutta la parte del tessuto che non sono cellule). Infatti, sono proprio queste cellule a produrre la guaina mielinica che riveste gli assoni dei neuroni del SNP, e la giunzione tra due cellule di Schwann è appunto rappresentata dai nodi di Ranvier.

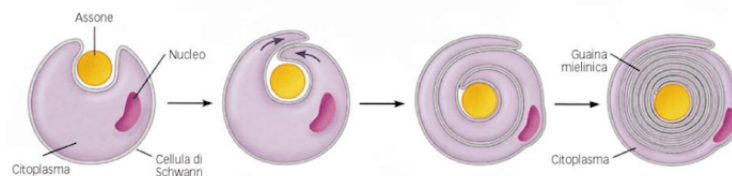


Figura 2.5: Stadi di formazione della guaina mielinica nel SNP

[credits: [www.chimica-online.it](http://www.chimica-online.it)]

Per formare la mielina, la cellula circonda l'assone con la sua membrana cellulare, andando a formare una struttura a doppia membrana, detta **mesassone** (secondo stadio nella figura 2.5). Seguendo un andamento a spirale, il mesassone allungandosi va ad avvolgere l'assone formando più strati concentrici (terzo stadio nella figura 2.5). Durante questo processo, il citoplasma della cellula di Schwann viene spinto verso l'esterno, mentre le superfici delle membrane a contatto si condensano andando a formare i vari strati della guaina mielinica. In corrispondenza della chiusura esterna della spirale si forma il **mesassone esterno**, mentre in corrispondenza dell'anello più interno si ha il **mesassone interno** (ultimo stadio nella figura 2.5);



- **Cellule satelliti:** queste invece circondano la parte contenente il nucleo dei neuroni. Sono piccole e di forma cubica, e il loro funzione è analoga a quella delle cellule di Schwann (funzione isolante), tranne per l'aspetto che riguarda la produzione della mielina;
  - Varietà di altre cellule legate a organi o tessuti specifici, come le **cellule di Müller**, che si trovano nella retina dell'occhio e la **neuroglia enterica**, che è associata ai gangli localizzati nella parete del canale alimentare.
- **Neuroglia centrale:** Possiamo distinguere le seguenti cellule di sostegno centrali:
    - **Oligodendrociti:** queste cellule sono le responsabili della produzione della guaina mielinica nel SNC.  
La guaina mielinica del SNC è differente da quella prodotta dalle cellule di Schwann. Per prima cosa, durante la mielinizzazione gli oligodendrociti esprimono proteine differenti rispetto alla loro controparte del SNP. Inoltre, nella guaina del SNC, non è presente il mesassone esterno, e il citoplasma nell'anello più esterno è poco presente o addirittura mancante.  
Un ulteriore differenza è che i nodi di Ranvier hanno una dimensione maggiore rispetto a quelli del SNP, andando così ad avere una migliore conduzione saltatoria nel SNC;
    - **Astrociti:** sono la tipologia di cellule più grande tra le gliali, e il loro ruolo funzionale è quello di supporto fisico e metabolico ai neuroni del SNC;
    - **Microglia:** il loro ruolo funzionale principale è quello di difesa immunitaria attiva nel SNC, agendo a livello infiammatorio. Esse analizzano continuamente il SNC, con il fine di individuare neuroni danneggiati e agenti infettivi;
    - **Cellule ependimali:** cellule dalla forma cilindrica che proteggono i ventricoli dell'encefalo e il canale midollare, rivestendoli.

[55]

## 2.2 Sclerosi Multipla - Introduzione

La SM, o sclerosi a placche, è una malattia neurodegenerativa, demieliniz-zante, neuroinfiammatoria del SNC, autoimmune e multifocale.

Nel dettaglio:

- **Neurodegenerativa:** Le malattie neurodegenerative sono una tipolo-gia di malattie progressive (ovvero che non si arrestano, ma peggiorano nel tempo) e croniche (ovvero che perdurano per sempre) che compor-tano la degenerazione (e quindi perdita) dei neuroni. Queste malattie possono essere gestite, ma non guarite;
- **Demielinizzante:** Le malattie demielinizzanti sono malattie che alte-rano la mielina, la quale, come detto nel precedente paragrafo, riveste gli assoni delle cellule neuronali. Svanendo, si ha un rallentamento della trasmissione di un segnale da un neurone all'altro;
- **Neuroinfiammatoria:** ovvero, sia ha un'inflammazione dei neuroni;
- **Autoimmune:** si ha una disfunzione del sistema immunitari, il qua-le, anziché difendere l'organismo da cose estranee, attacca i tessuti dell'organismo. In questo caso viene colpita la mielina dei neuroni;
- **Multifocale:** Malattia che colpisce più punti dell'organismo. In que-sto caso colpisce il SNC, comprendendo anche il nervo ottico. Infatti, il nervo ottico, pur essendo un nervo cranico, non rientra nel SNP, ma, essendo la mielina dei suoi neuroni formata da oligodriciti, viene considerato come un'estroffessione del SNC.

Dunque, riassumendo, la SM è una malattia autoimmune in cui una di-sfunzione del sistema immunitario produce un attacco neuro-infiammatorio diretto contro la mielina dei neuroni del SNC. Ciò comporta lesioni o placche (da qui il nome sclerosi a placche) lungo la guaina mielinica, con conseguente alterazione della conduzione nervosa.

La mancata conduzione nelle fibre demielinizzate deriva non solo da una per-dita di mielina, ma anche dal successivo danno molecolare della fibra stessa, la quale può degenerare progressivamente. Tale degenerazione assonale sta alla base strutturale del danno permanente causato dalla malattia.

## 2.3 Epidemiologia e fattori di rischio della sclerosi multipla

Con epidemiologia si intende la parte della medicina che si occupa dell'analisi della frequenza con cui una malattia si manifesta tra la popolazione, e della ricerca delle cause che catalizzano o che inibiscono lo sviluppo di tale malattia.[37]

La SM viene diagnosticata nella maggior parte dei casi tra i 20 e i 50 anni (con il picco di incidenza attorno ai 35 anni), risultando essere una delle principali cause di disabilità tra i giovani.

Inoltre, per quanto riguarda le statistiche relative al sesso, la prevalenza di pazienti è di sesso femminile, con un rapporto di 2:1 con il sesso maschile (Questa è una cosa comune nella maggior parte delle malattie autoimmuni).

Nonostante al giorno d'oggi non si conosca ancora l'esatta eziologia (le cause della malattia) della SM, sono state individuate correlazioni tra l'incidenza della malattia, con dei fattori principalmente ambientali e genetici. Ciò rende di fatto la patologia una patologia multifattoriale e dove nessun fattore preso singolarmente è preponderante sugli altri.

### 2.3.1 Fattori geografici e ambientali

Oggi al mondo vi sono oltre 2,8 milioni di persone malate di sclerosi multipla [35], di cui, secondo un rapporto del 2022 dell'AIMS, Associazione Italiana Sclerosi Multipla, più di 133.000 si trovano in Italia, motivo per il quale il paese è considerato come uno stato ad alto rischio.

Nello specifico, si ha circa un malato ogni 443 persone in Italia, mentre, analizzando le singole regioni, si ha al primo posto per incidenza la Sardegna con un caso ogni 250 persone, distaccando di molto la seconda, la quale risulta essere la Basilicata, con un rapporto 1:442. Tuttavia, la regione con il maggior numero di casi è la Lombardia con circa 21.750 persone (circa 1 su 458 abitanti). La Valle d'Aosta, invece, risulta essere la regione migliore sia per quanto riguarda il rapporto dei casi, con circa 1:465, sia per il numero totale di malati, circa 265 persone.

Secondo recenti ricerche realizzate da BVA Doxa, una società di ricerche di mercato e di opinione pubblica in Italia, un italiano su due conosce una persona affetta da SM.[2]

Osservando la distribuzione geografica dei casi a livello globale, si può notare la presenza di un gradiente geografico, in quanto la frequenza dei casi aumenta con l'allontanarsi dall'equatore. Osservando l'immagine 2.6 sotto riportata, si può notare che, indipendentemente dalla latitudine, i tassi di prevalenza possono differire significativamente tra stati appartenenti alla stessa area geografica.[36]

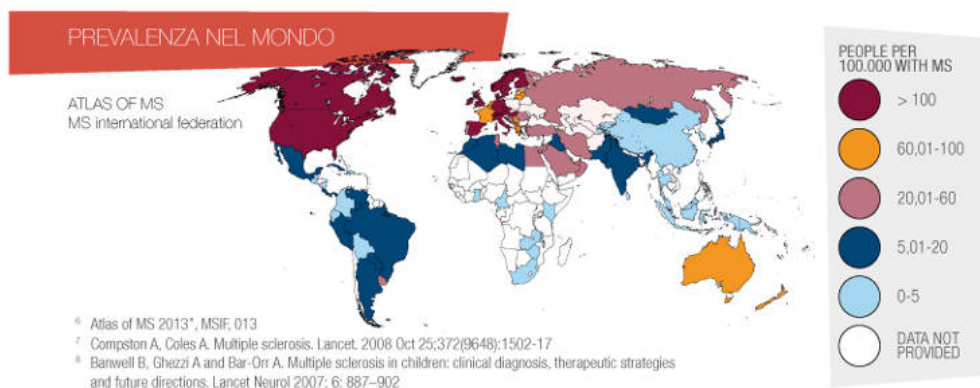


Figura 2.6: Atlante della Sclerosi Multipla (del 2013)

[credits: [www.aism.it](http://www.aism.it)]

Dalla figura sopra riportata (2.6) si può anche evincere come la SM sia più frequente nel mondo Occidentale.

Un altro aspetto ambientale che si può prendere in considerazione è legato alla carenza di vitamina D nella popolazione nelle aree ad elevata latitudine. La produzione di vitamina D è favorita dall'esposizione dell'individuo alla luce solare. Tuttavia, ad un aumento della latitudine corrisponde un decremento dei raggi ultravioletti di tipo B (UVB), e la scarsa presenza di quest'ultimi fa sì che non risultino sufficienti per assicurare la sintesi, da parte della cute, di tale vitamina.

Nonostante ci sia questa correlazione tra il gradiente geografico e l'esposizione agli UVB, e di conseguenza, vi è una correlazione tra il numero di casi di SM e bassi livelli di vitamina D, gli studi a riguardo non hanno ancora dimostrato con certezza che l'integrazione di vitamina D influenzi l'attività della SM.[57]

### 2.3.2 Fattori genetici

La SM non è una malattia che viene ereditata direttamente dai genitori, tuttavia, da studi effettuati sui gruppi familiari, dove si è verificato il tasso di ricorrenza della malattia, è emerso che ad essere ereditabile è la predisposizione genetica alla patologia.

Nello specifico, da tali studi è emerso che una persona con dei parenti di primo grado affetti da SM, rispetto alla popolazione generale, ha una maggiore probabilità di esserne affetto anche lui. Nello specifico, hanno un rischio che va circa dal 2,5% al 5% di svilupparla (attorno a 10-20 volte superiore della norma).[15]

Inoltre, ricerche più approfondite hanno trovato che vi è maggiore concordanza quando si parla di gemelli. In particolare, per i monozigoti (ovvero i cosiddetti gemelli "identici") il tasso si attesta attorno al 20-30%, mentre i gemelli dizigoti, il tasso di concordanza risulta inferiore, attestandosi attorno al 5%.[60]

### 2.3.3 Altri fattori di rischio

Oltre ai fattori genetici, ambientali e legati al sesso della persona, sono stati individuati anche altri fattori di rischio. Tra questi, per citarne alcuni, abbiamo:

- **Fumo:** In generale, il fumo è un qualcosa di dannoso per la salute. Al giorno d'oggi sono stati effettuati studi che dimostrano che il fumo può essere considerato un fattore di rischio per la predisposizione alla SM. In questi studi, non si fa riferimento solamente a persone che fumano, ma anche a quelle che si ritrovano a respirare del fumo passivo. Ovviamente, per entrambe le casistiche, l'incidenza di tale fattore è proporzionale al tempo durante il quale la persona fuma o lo respira passivamente. Inoltre, studi specifici sulle sigarette elettroniche hanno evidenziato il fatto che il respirare il vapore privo di nicotina prodotto da queste ultime porta a subire dei danni cellulari. Questi danni intaccano anche le cellule cerebrali, catalizzando così lo sviluppo della malattia;[19]
- **Obesità nella prima infanzia e nell'adolescenza:** Attualmente, l'obesità è un problema globale di salute pubblica, ed è anche in cresci-

ta. Recenti studi hanno dimostrato che l'obesità infantile e adolescenziale è considerabile come un fattore di rischio per la contrazione della SM;[44]

- **Infezioni virali:** Sono stati effettuati vari studi che dimostrano come infezioni causate da virus, innescando una risposta dal sistema immunitario, portino allo sviluppo della SM. Tra questi, quello maggiormente associato risulta essere il virus di Epstein-Barr (EBV), virus appartenente alla famiglia dei virus DNA detta Herpesvirus. Esso è la causa di una delle sindromi più comuni tra soggetti in età infantile e adolescenziale, ovvero la mononucleosi infettiva (anche detta "malattia del bacio");[61]
- **Modificazioni postgenomiche:** Si intendono modificazioni come il riarrangiamento dei geni, le mutazioni somatiche e lo splicing.

## 2.4 Sintomatologia

I sintomi della malattia sono molteplici, e sono variabili a seconda del paziente, poiché la malattia può colpire zone differenti del SNC. I disturbi più comuni sono:

### 1. Disturbi neuromuscolari e motori:

- **Ipostenia:** si intende la debolezza e l'affaticamento muscolare che può interessare uno o più arti;
- **Rigidità muscolare;**
- **Tremore muscolare;**
- **Spasmi muscolari;**
- **Perdita di coordinazione dei movimenti;**
- **Dolore e paralisi facciale.**

### 2. Disturbi visivi: questi disturbi interessano maggiormente la visione centrale, andando a colpire in maniera minore la vista periferica. I più comuni sono:

- **Perdita dell'acuità vista;**

- **Neurite ottica:** disturbo causato dall'infiammazione del nervo ottico, con conseguente perdita della vista e dolore nel movimento dell'occhio;
- **Visione doppia o diplopia:** osservando un oggetto, lo si percepiscono due immagini differenti di esso;
- **Oftalmoplegia internucleare:** si manifesta a seguito di un danneggiamento del fascicolo longitudinale mediale, fascio di fibre nervose responsabile del coordinamento degli occhi per quanto riguarda il movimento orizzontale. A seguito di ciò, si manifesta nistagmi, ovvero movimenti involontari, rapidi e ripetuti dell'occhio.

### 3. Disturbi della sensibilità:

- **Parestesia:** ovvero la percezione di sensazioni come formicolio e solletico in assenza di una specifica stimolazione;[41]
- **Disestesia:** ovvero un'anomalia del senso tattile che provoca frequentemente dolore e sensazioni disagiati, come prurito, scosse elettriche;[23]
- **Riduzione del senso di tatto e dell'olfatto**

### 4. Disturbi cognitivi:

- **Disturbi d'attenzione;**
- **Disturbi di memoria a breve termine;**
- **Disturbi di memoria visuo-spaziale;**
- **Difficoltà di concentrazione.**

### 5. Disfunzione bulbare:

- **Disartria:** si intende un disturbo nel linguaggio dovuto al mancato controllo dei muscoli utilizzati nell'atto di articolare le parole;
- **Disfagia:** termine con il quale si indica il disturbo nella deglutizione.

### 6. Disturbi all'apparato vestibolare:

- **Vertigini;**
- **Squilibrio dell'andatura;**

### 7. Disturbi sessuali:

- **Disfunzione erettile:** si intende l'incapacità da parte del maschio a ottenere e/o mantenere un'erezione che possa consentire un rapporto sessuale soddisfacente;[38]
- **Riduzione e perdita del desiderio sessuale.**

#### 8. Disturbi vescicali:

- **Incontinenza urinaria:** quando la mancanza di controllo delle strutture nervose e muscolari da parte del SNC e del SNP porta un soggetto ad avere perdite incontrollate e involontarie di urina;[40]
- **Problemi nell'avvio della minzione:** ovvero difficoltà nel compiere l'azione di urinare.
- **Ritenzione urinaria:** si intende l'incapacità di riuscire a svuotare completamente la vescica. L'urina che non viene rilasciata risulta essere estremamente dannosa in quanto funge da terreno fertile per lo sviluppo di batteri, comportando così l'infiammazione delle vie urinarie.

#### 9. Disturbi intestinali:

- **Stipsi o stitichezza:** ovvero la difficoltà nell'evacuare le feci;
- **Incontinenza fecale:** Discorso analogo all'incontinenza urinaria.

#### 10. Disturbi psichiatrici:

- **Depressione;**
- **Sbalzi d'umore;**
- **Ansia.**

[12][60][54]

L'aspettativa di vita di una persona affetta da SM non è molto diversa dalla norma, poiché risulta essere inferiore di 5-10 anni rispetto alla media. Inoltre, grazie allo sviluppo medico, questo dato sembra destinato a ridursi costantemente.

La malattia risulta fatale solo in casi estremi, come infezioni gravi all'intestino e alla vescica o quando si hanno gravi difficoltà nella deglutizione.[26]



## 2.5 Fisiopatologia

Con **fisiopatologia** o **fisiologia patologica**, si intende lo studio delle modificazioni presentate dalle funzioni organiche nel corso di una malattia o in una qualsiasi condizione patologica.[39]

La storia naturale della SM differisce da paziente a paziente, nella sua evoluzione, nei sintomi e nello sviluppo della disabilità. Questo è dovuto dal fatto che lo sviluppo della patologia è caratterizzato da due differenti fenomeni biologici, quello infiammatorio e quello neurodegenerativo, i quali sono coesistenti ma non completamente interdipendenti.

Il **fenomeno infiammatorio** si manifesta normalmente all'esordio della malattia e durante le sue riacutizzazioni. Esso è causato dall'aggressione da parte dei linfociti autoreattivi, ovvero cellule specializzate del sistema immunitario per combattere dei specifici antigeni (molecole riconosciute dal sistema immunitario come estranee e/o pericolose)[24], verso i neuroni del SNC, che porta alla demielinizzazione dei loro assoni e di conseguenza causa le lesioni e la sintomatologia.

Tuttavia, quest'aggressione immunitaria è discontinua, e perciò, grazie ai fenomeni riparativi del cervello, l'infiammazione può essere attenuata.[48]

Mentre, per quanto riguarda l'**attività neurodegenerativa**, essa si manifesta quando la demielizzazione assonale diventa cronica e quindi in uno stato non più recuperabile. Nello specifico, tali assoni demielinizzati vanno incontro a degenerazione, causando una continua e irreversibile perdita di tessuto nervoso del SNC. Tale fenomeno viene detto atrofia cerebrale e ciò che comporta è la perdita di funzioni dell'encefalo, e quindi un conseguente aumento della disabilità[7].

Studi hanno stimato che tale perdita di volume celebrale, in un paziente con SM si aggira attorno il 0,5-1,35% annuo, molto di più rispetto al normale invecchiamento celebrale.[48]

Come vedremo meglio successivamente nel paragrafo 2.8, attualmente non esistono trattamenti per contrastare la neurodegenerazione, tant'è che i farmaci utilizzati oggi giorno combattono l'infiammazione, con il fine di rallentare lo sviluppo della malattia, puntando alla sopravvivenza delle cellule neuronali.

## 2.6 Pattern clinici della malattia

Nel caso della SM, la storia della clinica di un paziente, come detto spiegato nel paragrafo 2.5, varia da persona a persona. Tuttavia, sono stati individuati dei pattern clinici distinti, tramite i quali la SM può essere categorizzata in diverse forme. Di seguito verranno approfondite le tre forme più comuni di SM, ovvero la **recidivante e remittente, secondariamente progressiva** e la **primariamente progressiva**, per poi parlare di alcune delle forme più rare, ovvero la **sindrome clinicamente isolata** e la **sindrome radiologicamente isolata**.

### 2.6.1 Sclerosi multipla recidivante e remittente

Nella forma **recidivante e remittente (RR)**, il paziente è soggetto a delle **ricadute**, dette anche **recidive** o **attacchi acuti**, ovvero si manifestano fenomeni infiammatori autoimmuni che portano al peggioramento dei sintomi e anche alla possibile comparsa di alcuni nuovi, dato che possono essere colpite anche differenti zone del SNC.

A seguito di una ricaduta, si ha un periodo di **remissione**, durante il quale le nuove lesioni neuronali possono essere completamente o parzialmente recuperate, attraverso il trattamento e grazie ai fenomeni riparativi del cervello.[30]

Normalmente, una ricaduta viene definita tale quando si manifesta con almeno un mese di distanza dalla precedente, in assenza di febbri e infezioni, e se i sintomi perdurano per almeno 24 ore.[4]

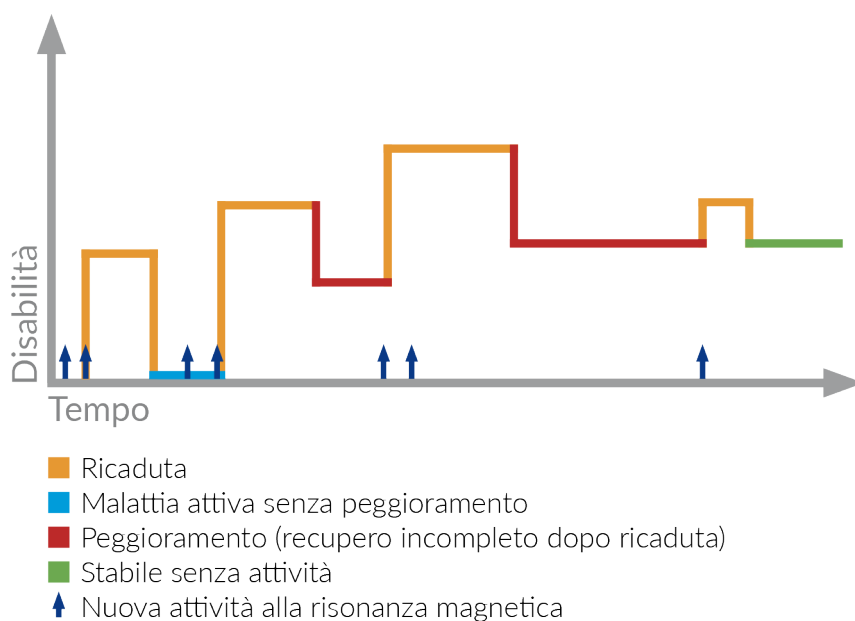


Figura 2.7: Esempio di evoluzione della disabilità nel tempo nella SM-RR

*[credits: www.aism.it]*

A sua volta la forma di SM-RR può essere caratterizzata in:

- **Attiva - Non attiva:** Se ho o meno delle ricadute o prova di una nuova attività, tramite delle risonanze magnetiche (RM) eseguite in tempi vicini (l'utilizzo delle RM per la diagnosi della SM verrà poi approfondito nel paragrafo 2.7 - Diagnosi della malattia);
- **Non peggiorativa - Peggiorativa:** Quando, a seguito di una ricaduta, si ha o meno un recupero totale.

Inoltre, normalmente le persone affette da questa forma, manifestano disturbi muscolari e motori (come ipostenia, rigidità, spasticità), disturbi alla vista, problemi intestinali e vescicali e disturbi cognitivi. [30]

## 2.6.2 Sclerosi multipla secondariamente progressiva

La forma **secondariamente progressiva (SP)** è un'evoluzione della forma RR. Nello specifico accade che dopo i fenomeni infiammatori autoimmuni, iniziano a prevalere quelli neurodegenerativi, portando al paziente ad avere una progressivo peggioramento della propria disabilità.

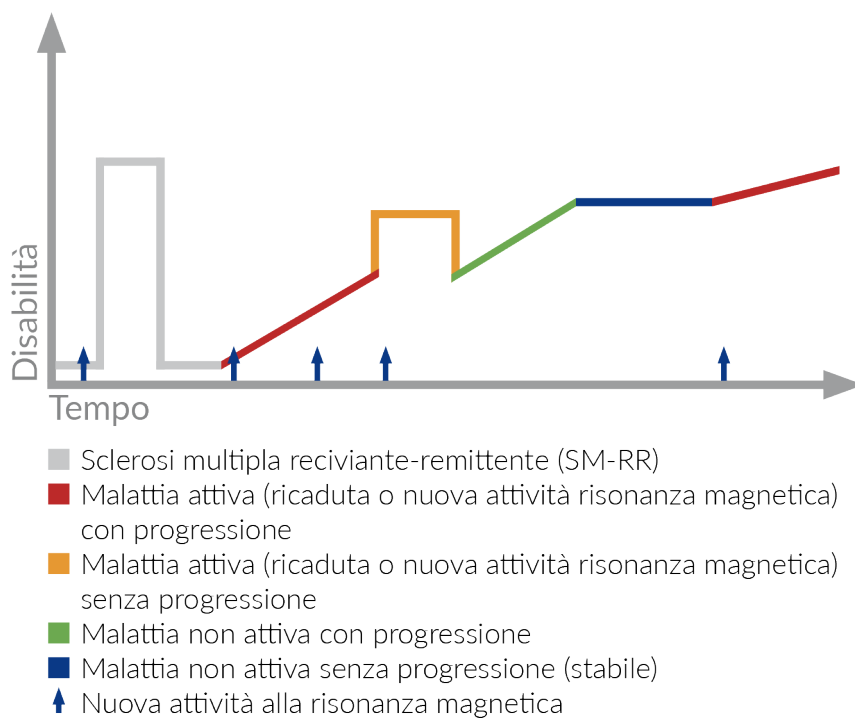


Figura 2.8: Esempio di evoluzione della disabilità nel tempo nella SM-SP  
*[credits: www.aism.it]*

Anche la forma di SM-SP può avere due differenti caratterizzazioni:

- **Attiva - Non attiva;**
- **Con progressione - Senza progressione:** Quando, si ha o meno una progressione dell'accumulo di disabilità.

[31]

### 2.6.3 Sclerosi multipla primariamente progressiva

La forma **primariamente progressiva (PP)** della malattia è invece caratterizzata dalla presenza di fenomeni neurodegenerativi sin dal suo esordio. Perciò il paziente ha sin da subito una progressione dei deficit e uno sviluppo di disabilità.

A differenza delle altre forme, la SM-PP colpisce maschi e femmine con lo stesso rapporto (in tutte le altre forme, il rapporto maschi-femmine è di uno a due) e l'età media di insorgenza è all'incirca 10 anni più tardi (di questi e di

altri fattori epidemiologici se ne è parlato nel paragrafo 2.3 - Epidemiologia e fattori di rischio della SM).

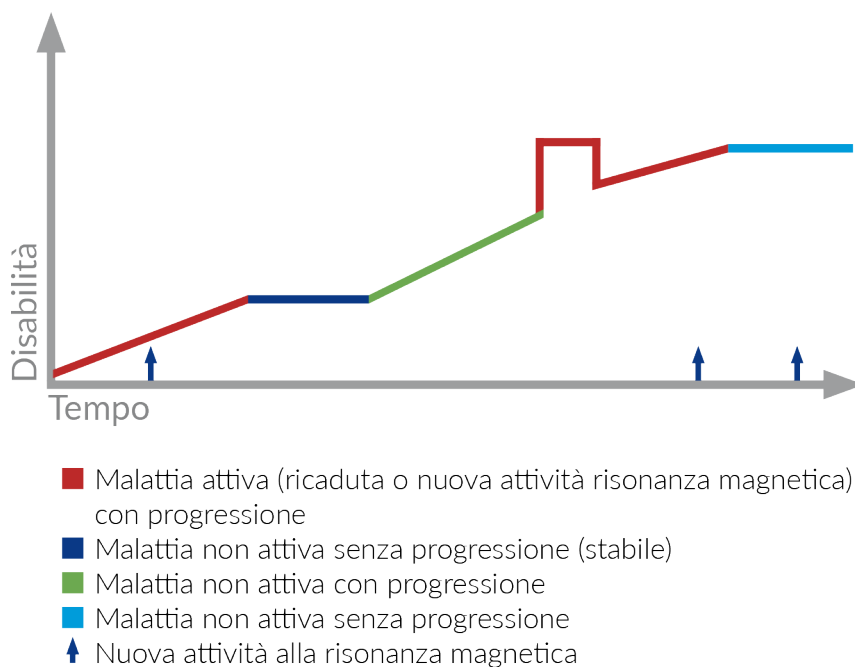


Figura 2.9: Esempio di evoluzione della disabilità nel tempo nella SM-PP  
*[credits: www.aism.it]*

Anche la SM-PP, come accade per la SM-SP, è caratterizzabile come **attiva - non attiva e con progressione - senza progressione**.

Inoltre, i soggetti affetti da PP soffrono maggiormente di problemi di deambulazione, che possono portarli in pochi anni ad utilizzare la seggiola a rotelle. [29]

#### 2.6.4 Confronto tra le tre forme principali e altre forme

Circa nel 80% dei casi, al paziente viene diagnosticata la SM-RR. Conseguentemente, di queste persone, circa il 50% passerà alla forma SP entro 10 anni, e il 90% entro 25 anni[30][31]. Mentre, nel rimanente 20% dei casi rientrano i pazienti ai quali viene diagnosticata la forma PP della malattia o altre forme più rare.

Oltre le differenze tra le varie forme precedentemente riportate, si è notato che nella SM-RR, rispetto alle forme progressive della malattia, si ha un maggior numero di attacchi. Inoltre, per quanto riguarda la sintomatologia, nelle forme progressive, si ha una maggiore possibilità di avere dei peggioramenti nella deambulazione e nella mobilità.[30]

Come detto, esistono anche altre forme più rare di SM, come:

- **Sindrome clinicamente isolata (CIS)**: caso in cui si manifesta un singolo attacco acuto al SNC. Tale episodio può essere **monofocale**, dove sostanzialmente la persona ha solo un sintomo, o **multifocale**, dove la persona manifesta più sintomi a causa di lesioni in punti differenti.

Tecnicamente, una persona colpita da CIS, è una persona che sta sperimentando per la prima volta gli effetti di un attacco, mentre un malato di SM ha subito più ricadute. Per questo motivo la RM, in questo caso, mostrerà solamente le lesioni relative ai sintomi attuali.

La CIS può essere un episodio neurologico isolato, ma in alcuni casi, la persona può sviluppare la SM vera e propria. Nello specifico, se la CIS è accompagnata da significative lesioni cerebrali, simili a quelle riscontrabili nella SM, la persona avrà un'alta probabilità, stimata tra il 60% e l'80%, di sviluppare la SM. Mentre, nel caso di lesioni meno gravi, non rilevate tramite RM, il rischio si attesta attorno al 20%.

Alla luce dei seguenti dati, si ritiene importante che il paziente venga sottoposto ad trattamento precoce, con il fine di ritardare o prevenire una ricaduta, e dunque l'insorgenza della SM.[28]

- **Sindrome radiologicamente isolata (RIS)**: caso che non viene considerato propriamente un decorso della SM. Tale forma viene utilizzata per classificare i casi in cui sono state individuate tramite RM delle anomalie riconducibili alla SM non spiegabili tramite un'altra diagnosi.

Oggi giorno, gli studi sulla RIS, sul suo trattamento e sui fattori che aumentano che un persona con essa sviluppi la SM, sono ancora pochi, motivo per il quale vi è un alto interesse in merito. Nonostante ciò, è stato rilevato che la probabilità che dalla RIS si sviluppi, entro dieci anni, la SM è inferiore al 50%.[34]

## 2.7 Diagnosi della malattia

Per un medico, diagnosticare la SM ai suoi esordi non è poi così semplice, questo perché, non esiste un singolo test per tale patologia e la sintomatologia è estremamente ampia e varia, tuttavia, è importante individuarla al più presto così da poter partire da subito con il trattamento. Dunque è importante che, al momento della visita, i pazienti descrivano in modo chiaro tutti i disturbi di cui soffrono o di cui hanno sofferto, così da permettere al medico di raccogliere tutti i **dati clinici**.

Il criterio diagnostico più seguito in quest'ultimi anni è il cosiddetto **criterio McDonald**, che prende il nome dal neurologo William Ian McDonald, che ha il merito di aver migliorato lo studio della SM stabilendo dei criteri diagnostici che permisero di passare da una serie di approcci disgiunti a un metodo coerente e scientifico.

La prima pubblicazione risale all'aprile 2001, mentre l'ultima revisione dei criteri è del 2017.[58]

In quest'ultima revisione, sono stati modificati e aggiornati i criteri diagnostici con l'obiettivo di perseguire due principi fondamentali:

- **Rapidità**: la diagnosi deve essere fatta il prima possibile, così da poter iniziare un trattamento precoce;
- **Semplicità**: per semplificare la diagnosi vengono utilizzate tecnologie come la risonanza magnetica per immagini.

Secondo McDonald, i criteri clinici non sono sufficienti per la diagnosi, poiché le lesioni possono localizzarsi in zone senza espressività clinica. Motivo per il quale, il medico deve avvalersi anche di:

- **Dati radiologici ricavati tramite risonanza magnetica per immagini (RMI)**: tramite risonanze magnetiche all'encefalo e al midollo spinali si ottengono immagini necessarie per valutare la disseminazione nello spazio e nel tempo:
  - **Disseminazione spaziale (DIS)**: si intende la compresenza in più distretti del SNC di lesioni. Risulta importante poiché una singola lesione in un'area del sistema nervoso non risulterebbe sufficiente per diagnosticare la malattia;
  - **Disseminazione temporale (DIT)**: discorso simile al precedente, ma considerando che non è sufficiente un singolo episodio della malattia nel tempo.

Prima dell'utilizzo della RMI, quando si utilizzavano solo i criteri clinici, per poter valutare la DIT si aspettava che nel paziente si manifestassero nuovamente dei sintomi. Questa attesa comportava un peggioramento della situazione del paziente.

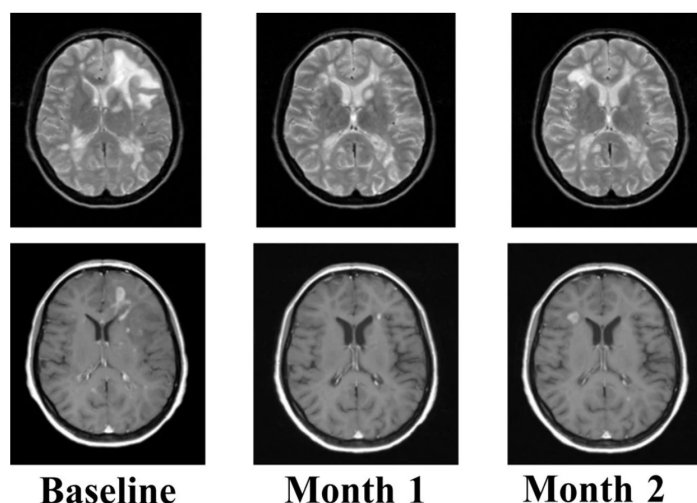


Figura 2.10: Immagini di 3 momenti diversi, ottenute tramite RMI

*[credits: www.chimica-online.it]*

Un limite della RMI è che essa non è in grado di stabilire se la demielinizzazione è stabile o in corso da molto tempo. Per far fronte a ciò, in una risonanza si possono usare dei mezzi di contrasto contenenti gadolinio, un elemento chimico che permette di distinzione delle aree demielinizzate in base alla loro "età".

Può succedere che ad una persona che effettua una RMI per altri motivi, il medico noti lesioni e riesca a diagnosticargli la SM prima ancora che il paziente abbia avuto sintomi.

- **Rachicentesi o Puntura lombare:** è un esame dove si preleva e analizza un campione di liquor cefalorachidiano, ovvero un liquido che si trova nella zona cerebrale. Gli obiettivi dell'esame sono molteplici, ma i più importanti sono il permettere di escludere altre malattie infiammatorie o infettive, e documentare la presenza di bande oligoclonali. Le bande oligoclonali, che sono bande strette e omogenee, sono il reperto di questa analisi e la loro presenza può suggerire la diagnosi di SM.



Questo perché il reperto evidenzia le immunoglobuline G, che essendo degli anticorpi, la loro presenza è sintomo che è in corso un processo infiammatorio.[51]

- **Risposte evocate:** è una tipologia di esami dove vengono posti degli elettrodi in corrispondenza di specifiche aree cerebrali, con il fine di registrare le risposte cerebrali a seguito di determinati stimoli sensoriali. Questa registrazione è detta encefalogramma, e tutto ciò si lega alla SM, poiché le risposte cerebrali di un paziente malato possono essere più lente rispetto alla norma a causa della demielinizzazione neuronale. Maggiormente vengono eseguiti test visivi, come l'utilizzo di luci lampeggianti.
- **Altri esami:** vengono eseguiti per poter escludere altre condizioni patologiche che comportano sintomi simili a quelli della SM, così da evitare una misdiagnosi. Un esempio di esami sono quelli ematologici, per verificare disturbi come vasculiti, malattie infettive e malattie reumatologiche.

[54]

## 2.8 Trattamento della malattia

Nonostante gli enormi passi che sono stati fatti in questi ultimi anni per quanto riguarda il trattamento della SM, ad oggi, non è ancora stata scoperta una cura. Infatti, l'obiettivo del trattamento è quello di modificare il decorso della malattia, puntando a ridurre la formazione di nuove lesioni, a rallentare la progressione della disabilità nel paziente e anche a ridurre la frequenza e la gravità delle ricadute.

Come detto precedentemente, è importante riuscire a diagnosticare la malattia il prima possibile, così da poter iniziare da subito il trattamento. Ciò significa che la terapia deve iniziare anche per i casi di CIS.

La precocità del trattamento riveste un ruolo chiave nella lotta alla malattia, poiché, soprattutto nei giovani, il cervello dispone di una riserva per compensare le lesioni assonali, che potrebbe esaurirsi se si dovessero accumulare i danni. Inoltre, essendo che i farmaci disponibili al giorno d'oggi agiscono solo contro la fase infiammatoria della SM, bisogna intervenire prima che inizi la fase di

neurodegenerazione.[5]

Si possono distinguere tre differenti tipi di trattamento: **trattamento delle ricadute cliniche**, **trattamento per la modifica del decorso** e **trattamento per i sintomi**.

### 2.8.1 Trattamento delle ricadute cliniche

Questa tipologia di trattamento ha l'obiettivo di attenuare la gravità delle ricadute cliniche tipiche della SM, cercando anche di accorciare i tempi per il recupero.

È un **terapia steroidea**, ovvero è una terapia dove vengono somministrati al paziente degli steroidi, o anche detti cortisonici, ovvero dei farmaci antiinfiammatori. Questi, vengono appunto utilizzati per andare a contrastare i fenomeni infiammatori autoimmuni tipici delle recidive.

I farmaci steroidei somministrati normalmente sono il **metil-prednisolone** per via endovenosa e il **prednisone** per via orale. Essi, possono comportare degli effetti collaterali, come insonnia, innalzamento della pressione sanguigna e sbalzi d'umore.

Tuttavia, se l'attacco infiammatorio è grave, la terapia steroidea potrebbe non essere sufficiente. In tal caso, si può ricorrere ad una **terapia di plasmafaresi**, ovvero, viene eseguito uno scambio di plasma, andando a reinfondere nel paziente un certo volume di sangue (da lui precedentemente prelevato), dove sono stati rimossi gli anticorpi e le molecole che accrescono il fenomeno infiammatorio. Tra gli effetti collaterali della terapia ci sono trombosi e infiammazioni.

[43][14]

### 2.8.2 Trattamento per la modifica del decorso

Come il trattamento delle ricadute, il trattamento per la modifica del decorso, punta a ridurre la gravità degli attacchi, ma, in aggiunta, si pone l'obiettivo di cercare di prevenire queste ricadute, riducendone la frequenza. Inoltre, si vuole attenuare la formazione di nuove lesioni e l'avanzamento della disabilità nel paziente.

Nella somministrazione dei farmaci si cerca di trovare il giusto compromesso tra efficacia e sicurezza. Infatti, i farmaci di prima linea, ovvero i farmaci che vengono somministrati inizialmente, sono **farmaci immunomodulanti**, cioè farmaci che regolano le risposte immunitarie dell'organismo. Mentre, i farmaci di seconda linea, ovvero i farmaci che vengono somministrati se quelli di prima linea non hanno gli effetti desiderati, sono **farmaci immunosoppressori**, cioè farmaci che possono sopprimere le risposte immunitarie.

I primi, a fronte di una minore efficacia, sono più sicuri dal punto di vista degli effetti collaterali. Al contrario, i secondi, a fronte di una minore sicurezza, hanno un migliore efficacia (sono utilizzati quando si ha una forma di SM molto aggressiva).

I principali farmaci di prima linea sono:

- **Interferone beta:** viene somministrato con iniezione sottocutanea (sotto la pelle) o intramuscolare (nel muscolo), e ha l'effetto di ridurre la frequenza e la gravità delle recidive e l'accumulo di disabilità nel paziente.

Tra gli effetti collaterali sono inclusi sintomi influenzali, reazione al sito di iniezione, dolori muscolari, gonfiore nel viso, dolori allo stomaco e sonnolenza. Inoltre, è preferibile evitarlo nei casi di pazienti con depressione maggiore;

- **Glatiramer acetato:** viene somministrato tramite iniezione sottocutanea, e ha l'effetto di proteggere la mielina del SNC dagli attacchi autoimmuni del sistema immunitario, illudendo e distogliendo, grazie alla sua somiglianza con la guaina mielinica, le cellule immunitarie dal colpire quest'ultima.

Tra le reazioni indesiderate, anche in questo caso c'è la reazione al sito di iniezione, oltre effetti come eruzioni cutanee, gonfiore nel viso, vampate di calore, convulsioni, dolori alle articolazioni, ansia, mal di testa e nausea;

- **Dimetilfumarato:** viene somministrato per maniera orale, ed ha effetti antinfiammatori e neuroprotettivi. Da differenti studi è emerso che sembrerebbe avere significativi effetti nella riduzione delle lesioni cerebrali.

Gli effetti collaterali sono in linea con quelli dei due farmaci precedenti;

Mentre i farmaci di seconda linea più comuni sono:

- **Natalizumab**: ha una somministrazione endovenosa (in vena), e ha lo scopo di bloccare le cellule immunitarie responsabili di un attacco autoimmune al SNC.  
Il principale effetto collaterale di questo farmaco immunosoppressore è legato alla presenza o meno nel paziente del **virus John Cunningham (JCV)**, ovvero un virus commensale (che è presente nel organismo ma non crea danni) che può essere presente già dall'infanzia. Sostanzialmente, la presenza del JCV in persone che fanno uso di Natalizumab, comporta un aumento del rischio di **leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**, una malattia virale potenzialmente grave che colpisce il cervello;
- **Fingolimod**: farmaco recente, che viene somministrato per maniera orale, adatto per i casi di SM ad elevata attività, poiché può ridurre la frequenza delle ricadute.  
Tra gli effetti collaterali c'è il rallentamento del battito cardiaco, infezioni gravi, dolori alla testa, innalzamento della pressione e offuscamento della vista;
- **Ocrelizumab**: farmaco a base di anticorpi monoclonali, con somministrazione endovenosa ed è il primo ad essere approvato per il trattamento per la modifica del decorso della SM nella sua forma PP, oltre ad essere anche adatto per la SM-RR.  
Tuttavia, può avere gravi effetti collaterali, come l'aumento del rischio di alcune tipologie di cancro, come quello al seno;
- Altri esempi di farmaci immunosoppressori sono la **Teriflunomide**, l'**Alemtuzumab**, il **Cladribina** e il **Mitoxantrone**.

[43][13]

I trattamenti con i farmaci qui sopra indicati adatti per la modifica del decorso della malattia nella sua forma RR, e vengono poi mantenuti quando questa si evolve in SP. Inoltre, nel caso di un forma SP estremamente aggressiva, risulta particolarmente efficace il **trapianto autologo di midollo osseo** (un trapianto autologo è quando la parte prelevata appartiene allo persona dove poi verrà trapiantato). Tuttavia, questa soluzione può anche portare a conseguenze gravi, ed ha un tasso di mortalità che si attesta tra il 3% e il 10%.

Mentre, per i casi di SM-PP, come detto precedentemente, il trattamento attualmente riconosciuto è quello tramite Ocrelizumab.

Infine, per i casi CIS, si ha un trattamento precoce con i farmaci di prima

linea.

In generale, l'approccio da seguire nel delineare un percorso terapeutico, deve essere personalizzato. Bisogna valutare il profilo individuale della persona, per poi, assieme al paziente, andare a discutere e decidere la scelta del farmaco, valutando da un lato le sue preferenze (dettate dal suo stile di vita, il suo lavoro e il suo contesto sociale e familiare) e dall'altro la sicurezza del farmaco.

La collaborazione con il paziente è importante, poiché permette al medico di poter delineare il percorso più adatto per garantirgli la qualità della vita migliore.

Inoltre, si possono distinguere due differenti approcci nel delineare il percorso terapeutico:

- **Strategia incrementale:** si parte con la somministrazione di un farmaco di prima linea, poiché più sicuro, e se ne monitora l'efficacia nel tempo sulle base clinica e avvalendosi di RM. Se la gravità delle ricadute e il numero di lesioni aumentano, si cambia farmaco, passando, nella maggior parte dei casi, ad un farmaco di seconda linea, poiché più efficace. Se anche questo risulta insufficiente, allora si passa ad un altro immunosoppressore più potente, e così via;
- **Strategia a induzione:** strategia terapeutica opposta alla precedente. Si parte con farmaci immunosoppressori molto forti, e quindi con elevati effetti collaterali, per poi andare a scendere, fino a poter arrivare a farmaci immunomodulanti.

Solitamente, la prima strategia viene seguita nei casi di pazienti, normalmente giovani, con uno stato della malattia non ancora grave. Mentre, la seconda, la si segue nei casi pazienti in età avanzata e con molteplici lesioni cerebrali.

[47]

### 2.8.3 Trattamento sintomatico

Il trattamento sintomatico, come suggerisce il suo nome, ha l'obiettivo di trattare i sintomi causati dalla SM. Questi sono trattamenti riabilitativi motori e cognitivi, e verranno approfonditi in seguito nel capitolo 3 - Riabilitazione della Sclerosi Multipla.

## 2.9 Convivenza con la sclerosi multipla

Convivere con la SM non è semplice, ma negli ultimi 20 anni, grazie allo sviluppo di nuovi trattamenti, si è avuto un netto miglioramento della qualità delle vita dei pazienti.[26]

Quando si parla di convivenza con la SM, non è trascurabile l'aspetto psicologico del paziente. Come detto nel paragrafo 2.3, la malattia è la causa principale di disabilità neurologica nei giovani, e ciò, anche in assenza di sintomi, significa condurre quasi l'interezza della propria vita con la consapevolezza di poter avere improvvisamente un peggioramento della propria condizione e dalla propria disabilità.

Questo può portare il malato a vivere con un continuo senso di oppressione dovuto dall'imprevedibilità della malattia, tant'è che è stato stimato che, nell'arco della vita di un paziente, la frequenza di depressione è fino al 50%. Inoltre, oltre all'incertezza del futuro, bisogna considerare che la SM e i suoi sintomi influenzano la quotidianità della persona in ogni suo aspetto: lavoro, istruzione, vita familiare, relazioni personali e la partecipazioni ad eventi sociali e sportivi.[12]

La corretta convivenza con la malattia comporta un maggiore attenzione a diversi aspetti del quotidiano legati al benessere e alla salute personale.

La cura personale è fondamentale. È importante tenersi in forma, mantenere una buona salute fisica e mentale, prevenire malattie o incidenti e affrontare in modo efficace disturbi minori. Lo scopo è quello di migliorare la propria qualità di vita e preservare la propria indipendenza il più possibile.

Le principali accortezze da tenere, al di là del seguire un percorso terapeutico, sono:

- **Revisioni e controlli regolari;**
- **Alimentazione sana:** una dieta sana ed equilibrata è importante per ridurre il rischio di altri problemi di salute (come le malattie cardiache), e per aiutare a gestire problemi specifici come la stanchezza e la stitichezza;
- **Attività fisica regolare:** importante sia per la salute generale che per la forma fisica, aiutando alla riduzione della fatica e al miglioramento della forza, della mobilità e della funzionalità intestinale e vescicale;

- **Smettere di fumare:** il fumo ha conseguenze molto gravi sulle condizioni di salute ed è stato dimostrato che possa anche catalizzare il peggioramento della malattia (riferimento al sotto paragrafo 2.3.3).

[25]

## Capitolo 3

# Riabilitazione della Sclerosi Multipla

Con **riabilitazione** si definisce un processo di cambiamento attivo tramite il quale una persona disabile acquisisce le abilità e le conoscenze necessarie per un funzionamento fisico, psicologico e sociale ottimale.[56]

La SM, come detto nel precedente capitolo, è una malattia che comporta uno sviluppo progressivo di disabilità fisiche e psichiche, impattanti su quasi la totalità degli aspetti della vita del malato e, conseguentemente, della sua famiglia.

Risulta dunque fondamentale per il malato sottoporsi ad un processo di riabilitazione, con il fine di ridurre la disabilità e prevenire eventuali complicazioni. Ed è proprio per questo che gli specialisti forniscono istruzioni e strategie volte a ridurre l'affaticamento fisico e a promuovere la salute e il benessere emotivo del loro paziente.

Nel seguente capitolo, vengono dapprima introdotte le figure professionali che vanno a formare il team interdisciplinare riabilitativo.

Si parlerà poi delle tre fasi in cui può essere schematizzato un processo di riabilitazione.

Successivamente, verranno illustrati i differenti stadi del percorso che possono susseguirsi durante la vita di una persona afflitta da SM.

Infine, nell'ultimo paragrafo, si entrerà nel dettaglio in alcuni percorsi riabilitativi con scopi ben precisi, come la riabilitazione cognitiva e quella degli arti superiori.



### 3.1 Il team interdisciplinare riabilitativo

Ad processo riabilitativo, sia che venga seguito in ospedale, sia che avvenga in strutture private, partecipano, oltre ovviamente al paziente malato di SM, varie figure professionali, come:

- **Medici:** in questo caso si tratta principalmente di neurologi;
- **Infermieri specializzati in SM e riabilitazione:** infermieri, che oltre a fornire il servizio tradizionale di assistenza infermieristica, sono fondamentali nel percorso educativo e di autogestione del paziente;[52]
- **Fisioterapisti:** esperti che, attraverso il trattamento, l'informazione e l'educazione, mirano al mantenimento dell'indipendenza e delle funzionalità del paziente, oltre che ad istruirlo sulla prevenzione da altre malattie o da lesioni;[22]
- **Terapisti occupazionali:** "operatori sanitari che operano nell'ambito della prevenzione, cura e riabilitazione dei soggetti affetti da malattie e disordini fisici, psichici sia con disabilità temporanee che permanenti, utilizzando attività espressive, manuali - rappresentative, ludiche, della vita quotidiana";[8]
- **Logopedisti:** figura che valuta le difficoltà di linguaggio, parola e deglutizione del paziente, e che poi definisce, assieme al paziente, un percorso da seguire in base al suo specifico caso;[56]
- **Psicologi:** figura che offre un supporto psicologico al paziente e a coloro che si prendono cura di lui, poiché, come è stato detto nel capitolo precedente, la diagnosi della malattia porta nel paziente disagio emotivo e conseguenze psicologiche individuali e relazionali. È opportuno che lo psicologo sia specializzato in psicoterapia.[3]

Oltre alle professioni sopra citate, possono far parte di un team riabilitativo anche altre figure professionali, come ad esempio foniatristi, assistenti sociali e dietologi.

Dunque, essendo un team riabilitativo composto da molteplici figure variegate, risulta fondamentale la presenza di comunicazione, collaborazione e scambio di informazioni tra i membri. Ed è proprio per questo fine, che normalmente viene selezionata una persona del gruppo per svolgere anche la funzione di coordinatore e mediatore del team, oltre che ad essere il principale punto di riferimento per la comunicazione con il paziente.[56]

## 3.2 Le fasi del processo riabilitativo

Il team di esperti, assieme al paziente, intraprendono un processo che comunemente può essere schematizzato dividendolo in 3 fasi distinte:

1. **Fase di valutazione:** il team effettua una valutazione approfondita dei sintomi del paziente assegnando ad ognuno un grado di priorità e inoltre analizzano il suo attuale livello di funzionalità;[32]
2. **Fase di definizione degli obiettivi:** il team, partendo da quanto è emerso nella fase di valutazione definisce, assieme al paziente, una serie di obiettivi da raggiungere, indicando anche i tempi e la modalità per farlo.

La definizione delle tempistiche è un aspetto molto importante. Una strategia utilizzata è quella di fissare degli obiettivi generali con una tempistica a lungo/medio termine, assieme ad una serie di obiettivi più specifici con tempistiche brevi. Gli obiettivi brevi definiscono le singole fasi e il tempo generale necessario per l'obiettivo a lungo termine.[45]

La suddivisione di un percorso riabilitativo in una serie di obiettivi porta con sé dei vantaggi. Prima di tutto, il fissare questi traguardi porta il paziente ad avere a livello mentale un'attitudine differente nel relazionarsi a questo suo percorso, sentendosi più motivato ed impegnandosi maggiormente nel conseguimento degli obiettivi. Inoltre, un altro grosso vantaggio è che favoriscono la comunicazione e il coordinamento all'interno del team, oltre che essere un buon feedback sull'efficacia del percorso che sta seguendo il paziente.[12]

3. **Fase di trattamento:** il trattamento si pone il fine di raggiungere il risultato desiderato, facendo uso di tutto ciò che può essere necessario per farlo. Infatti, possono avvenire trattamenti farmacologici o basati sulla terapia, interventi chirurgici o fornire al paziente diverse forme di assistenza o di supporto.

Il team dopo ogni trattamento o dopo un certo lasso di tempo ne analizza l'efficienza, così da valutare se vi siano nel paziente i progressi desiderati o, eventualmente, identificare cosa non sta andando nel suo percorso riabilitativo, e proporre una soluzione.[56]

Data la dinamicità e l'imprevedibilità della SM, e dunque la possibilità che il paziente abbia ricadute che portano a nuovi sintomi e ad una progres-

sione della sua disabilità, queste tre fasi vengono ritrattate ciclicamente.

### 3.3 Gli stadi della riabilitazione

Il processo riabilitativo per la SM, è un processo che accompagnerà il paziente per tutta la sua vita, e, come detto nel paragrafo precedente, è un processo lungo e dinamico.

Possiamo distinguere il processo in tre stadi temporali differenti: lo **stadio iniziale e precoce**, che va dal momento della diagnosi fino a che il livello di disabilità nel paziente rimane basso, lo **stadio intermedio**, che corrisponde a quando il paziente ha un moderato livello di disabilità, e lo **stadio avanzato**, ovvero quando la persona ha un grave livello di disabilità.

#### 3.3.1 Stadio iniziale e precoce del processo riabilitativo

Uno dei periodi più difficili per i malati di SM è il momento in cui gli viene diagnosticata tale patologia. Normalmente, la notizia coglie la persona impreparata, ed è possibile che entri in uno stato di shock e di depressione (riferimento a 2.9). Ciò va a limitare la sua capacità di cogliere appieno le informazioni che gli vengono fornite dal medico. Il supporto psicologico inizia ad essere fondamentale già da subito.

La gestione della prima fase è molto importante, poiché a seconda di come viene trattato il paziente, dipenderà come questo poi si comporterà in futuro nell'adesione alla terapia e nel relazionarsi e convivere con la malattia. Risulta essenziale per la persona fissare appuntamenti regolari con il medico, così da poter avere chiarimenti in merito alla malattia, alla sua situazione personale e in modo da pianificare e stabilire i vari processi terapeutici.

Agli inizi, nella maggior parte dei casi, la persona ha un forma RR di SM dove le prime recidive non hanno un'alta frequenza e il recupero dopo esse, soprattutto nei soggetti giovani, è quasi totale. Ciò non toglie che bisogna iniziare precocemente a seguire i vari trattamenti, come quello sintomatico.

In conclusione, questo stadio può essere visto come un stadio educativo e di consulenza, dove il paziente si interfaccia per la prima volta con la ma-

lattia, inizia ad apprendere le conseguenze sociali e professionali che questa comporta, impara a convivere ed inizia la terapia e la riabilitazione. [12]

### **3.3.2 Stadio intermedio del processo riabilitativo**

Con questa fase si identifica il periodo in cui il paziente raggiunge un livello di disabilità tale da comprometterne l'autosufficienza sociale e lavorativa.

Nel paziente compaiono sempre più sintomi, e quelli comuni più compromettenti nella quotidianità del paziente, e che quindi vanno trattati, sono i disturbi neuromuscolari e motori, come spasmi muscolari, perdita di coordinazione dei movimenti e conseguente difficoltà nel camminare, la perdita dell'acuità vista, i disturbi cognitivi, l'incontinenza urinaria, la disfunzione erettile e i disturbi nel linguaggio (disartria) e nella deglutizione (disfagia). [12]

### **3.3.3 Stadio avanzato del processo riabilitativo**

Questo stadio corrisponde ad uno stato di disabilità avanzato nel paziente. Egli rischia di diventare completamente dipendente da altre persone sia nella sua mobilità che nella sua quotidianità. Questo perché spesso, arrivati a tal punto, i malati presentano in particolare gravi sintomi di spasmi e contratture muscolari.

Perciò, l'obiettivo in questo stadio è quello di cercare di estendere il più possibile il periodo di indipendenza del paziente dal dover ricevere assistenza da altre persone. Per permettere ciò, oltre al seguire un corretto processo riabilitativo, spesso vengono installate presso l'abitazione del malato una serie di apparecchiature per consentirgli una maggiore indipendenza. Tuttavia, non si può pensare che così facendo lo si possa rendere completamente indipendente da assistenza. Infatti, al contempo risulta essere importante la formazione dei caregiver per quanto riguarda l'assistenza fisica e motoria e la gestione di possibili disturbi cognitivi e comportamentali del malato.

Infine, normalmente la struttura che si occupa del malato garantisce servizi a domicilio di assistenza professionale.

Ciononostante, l'avanzamento della disabilità può portare il paziente ad essere costretto a rimanere a letto. In questo caso l'indipendenza è pratica-

mente nulla.  
[12]

Nei casi di stadio avanzato, alcune famiglie decidono di rivolgersi a strutture di supporto che forniscono servizi d'assistenza di sollievo, ovvero assistenza per un periodo limitato di tempo, o servizi residenziali. Tuttavia, in Italia bisogna rivolgersi a strutture generiche, in quanto non vi sono strutture specifiche per la SM, per motivi come la grande varietà di sintomi, le normali condizioni di vita dei malati e la fascia d'età di essi (spesso giovani).[6]

## 3.4 Il processo riabilitativo

Come detto precedentemente, il processo riabilitativo della SM è seguito da un team multidisciplinare di esperti. Nel seguente paragrafo verranno approfonditi in particolare i percorsi riabilitativi che hanno i seguenti scopi: la riabilitazione per la mobilità, per le funzioni degli arti superiori, per contrastare il tremore muscolare e per i disturbi cognitivi.

### 3.4.1 Riabilitazione per la mobilità

I disturbi alla mobilità sono tra i principali fattori che incidono nella vita delle persone con SM.

Tra i sintomi che comportano un difficoltà nella mobilità abbiamo l'ipostenia, il tremore muscolare, gli spasmi muscolari, la perdita di coordinazione dei movimenti, i disturbi visivi e la disestesia.

Per valutare la mobilità dei pazienti, si può ricorrere a differenti metodi, come:

- **La scala del cammino a 12 elementi della sclerosi multipla (MSWS-12)**: è uno strumento di autovalutazione del paziente della propria mobilità, dove deve rispondere a 12 domande assegnando a ciascuna un che va da 1 a 5.

<i>In the past two weeks, how much has your MS ...</i>	Not at all	A little	Moderately	Quite a lot	Extremely
1. Limited your ability to walk?	1	2	3	4	5
2. Limited your ability to run?	1	2	3	4	5
3. Limited your ability to climb up and down stairs?	1	2	3	4	5
4. Made standing when doing things more difficult?	1	2	3	4	5
5. Limited your balance when standing or walking?	1	2	3	4	5
6. Limited how far you are able to walk?	1	2	3	4	5
7. Increased the effort needed for you to walk?	1	2	3	4	5
8. Made it necessary for you to use support when walking indoors (eg holding on to furniture, using a stick, etc.)?	1	2	3	4	5
9. Made it necessary for you to use support when walking outdoors (eg using a stick, a frame, etc.)?	1	2	3	4	5
10. Slowed down your walking?	1	2	3	4	5
11. Affected how smoothly you walk?	1	2	3	4	5
12. Made you concentrate on your walking?	1	2	3	4	5

Figura 3.1: Tabella della MSWS-12  
[credits: [www.sralab.org](http://www.sralab.org)]

- La **distanza del cammino di 6 minuti**: misurazione utilizzata in generale per valutare la capacità di deambulazione di un paziente. Si calcola la distanza percorsa dalla persona in sei minuti di tempo.
- Il **test del cammino a tempo dei 25 piedi (T25FW)**: è un test a tempo in cui viene chiesto al paziente di percorrere, a passo sostenuto, un percorso di 25 piedi (che corrispondono a 7,6 metri) opportunamente segnalato, e poi tornare indietro.[33]



Figura 3.2: Immagine che mostra un paziente eseguire il T25FW in due differenti momenti temporali: prima e dopo il trattamento  
*[credits: ampyra.com]*

Una volta valutata la deambulazione del paziente, assieme ad esso vengono stabiliti gli interventi del processo riabilitativo. Questi interventi possono essere:

- **L'esercizio fisico:** tra i suoi benefici si ha il contrasto della debolezza fisica, la riduzione della fatica e il miglioramento dell'umore.[49] Il mantenimento della forma fisica cardiovascolare aumenta la mobilità e riduce la fatica. Normalmente, i programmi di esercizio comprendono sia esercizi volti al miglioramento della resistenza, sia esercizi volti al rafforzamento muscolare. Solitamente, essi vengono eseguiti tre volte a settimana.

Durante l'esecuzione degli esercizi bisogna fare attenzione che la temperatura corporea del paziente non aumenti eccessivamente poiché si rischierebbe di andare incontro a problemi di debolezza e legati ad altri sintomi.[53]

- **Trattamento degli spasmi muscolari:** a seconda del grado di spasticità, i pazienti possono avere problemi più o meno gravi nella deambulazione, con andature anomale e problemi d'equilibrio, che possono portare a frequenti cadute. Oltre a questo, alcuni pazienti evidenziano

difficoltà nell'alzarsi/sedersi da sedute basse (come quelle della macchina) e alcuni riferiscono che gli spasmi, se molto dolorosi, riducono la loro qualità del sonno.

Nel caso di spasmi non troppo gravi, si può optare per esercizi e tecniche riabilitative volte ad alleviare la tensione muscolare, come:

- **Stretching**: sono esercizi volti all'allungamento dei muscoli;
- **Miglioramento del range of motion**: sono esercizi volti a mantenere e migliorare i gradi di libertà di un'articolazione. Ciò è utile poiché riduce la rigidità muscolare ed aiuta a prevenire l'irrigidimento dell'articolazione che altrimenti si avrebbe per il suo mancato utilizzo;
- **Leggere pressioni o carezze**: servono a rilassare il muscolo, facilitando il suo allungamento e la sua mobilità;
- **Rafforzamento muscolare**: sono esercizi volti alla prevenzione della debolezza muscolare;
- **Terapie complementari o meditazione**.

Per condizioni di spasmi più gravi, per aiutare il paziente nel conseguimento degli esercizi, essi possono essere svolti in piscine con acqua fresca, dove il galleggiamento nell'acqua aiuta la persona nella fluidità dei propri movimenti.

In casi ancora più gravi, dove il malato è costretto a letto, si seguono esercizi passivi, dove il paziente deve mantenere un posizionamento specifico per un dato lasso di tempo.

Non sempre la fisioterapia è sufficiente per il trattamento degli spasmi muscolari. Nei casi più gravi, può essere affiancata da:

- **Trattamento farmacologico**: esistono farmaci antispastici che possono essere d'aiuto nel contrastare tale sintomo, tuttavia, vanno somministrati con cautela poiché possono avere anche gravi effetti collaterali.

Per citare alcuni principi attivi, abbiamo il *baclofene*, utile per ridurre il numero di spasmi e la rigidità muscolare, la *tizanidina*, particolarmente utile per trattare gli spasmi notturni, e il *gabapentin*, un anticonvulsivo che calma i messaggi iperattivi che possono portare a spasmi inviati dal SNC;



- **Terapie d’elettro-stimolazione:** sono terapie dove si induce stimolazione muscolare tramite impulsi elettrici. Possono aiutare il paziente a recuperare la mobilità di determinati muscoli;
- **Interventi chirurgici:** in casi molto gravi, la chirurgia ortopedica e la neurochirurgia possono essere impiegate per ripristinare il movimento di determinati muscoli e alleviare gli spasmi.

[21]

- **Uso di ausili per la deambulazione e per la mobilità:** essi sono vari e hanno funzioni differenti. Per citarne alcuni, abbiamo:
  - **Bastoni e stampelle:** supporti d’appoggio che servono al paziente ad avere un migliore equilibrio e ad alleviare il peso sulla o sulle gambe deboli;
  - **Deambulatore:** sostegno in metallo, normalmente dotato di 4 ruote, usato come supporto alla camminata nei casi debolezza degli arti inferiori e di problemi d’equilibrio.
  - **Sedie a rotelle e scooter elettrici:** ausili, utili quando il paziente è impossibilitato o con grandi difficoltà a camminare, che permettono di spostarsi stando seduti;
  - **Maniglie da muro e sponde del letto:** strumenti di supporto alla mobilità, che possono aiutare il paziente a muoversi con maggiore sicurezza e ad alzarsi in piedi;
  - **Ortesi caviglia-piede (AFO):** è un tutore che serve a rafforzare le gambe del paziente, offrendo stabilità laterale all’articolazione della caviglia, sostenendo la flessione plantare e permettendo la distensione completa del piede.

[12]



Figura 3.3: Esempi di ausili per la mobilità.  
Da sinistra: bastone, deambulatore, scooter elettrico,  
maniglia da muro e AFO  
*[credits: www.ortopediamontanaro.it]*

- **Farmaci:** come abbiamo già visto nel caso degli spasmi muscolari, alcuni sintomi che rendono più difficile la mobilità possono essere curati o alleviati tramite trattamento terapeutico. La somministrazione dei farmaci va valutata accuratamente dal team riabilitativo, andando a considerare tutti gli effetti collaterali e le loro possibili conseguenze sul paziente.

### 3.4.2 Riabilitazione degli arti superiori

Come accade per la mobilità, le limitazioni portate dai sintomi della SM nelle funzioni degli arti superiori possono andare ad intaccare l'indipendenza del malato nello svolgere le attività di vita quotidiana.

I sintomi principali che comportano complicazioni nelle funzioni delle braccia sono abbastanza simili a quelli che comportano difficoltà nella deambulazione, e sono: atrofia, spasmi muscolari, difficoltà nella coordinazione dei movimenti, i disturbi visivi e deficit cognitivi.

La disfunzione degli arti superiori, normalmente, si verifica nei pazienti con un stadio di disabilità complessiva avanzata.

Tra i metodi di valutazione del grado di disabilità si ha:

- **Misura del test d'indipendenza funzionale:** viene chiesto al paziente di rispondere ad una serie di domande per fare un'autovalutazione della sua indipendenza funzionale;
- **Test dei 9 fori (9-HPT):** nel test viene richiesto al paziente di posizionarsi di fronte ad una tavoletta con 9 nove fori, e posizionare, uno alla volta, 9 pioli all'interno di tali fori, e successivamente rimuoverli.

Il test è cronometrato e viene svolto per un totale di 4 volte, le prime 2 utilizzando la mano dominante e le altre 2 usando la seconda l'altra mano.[27]

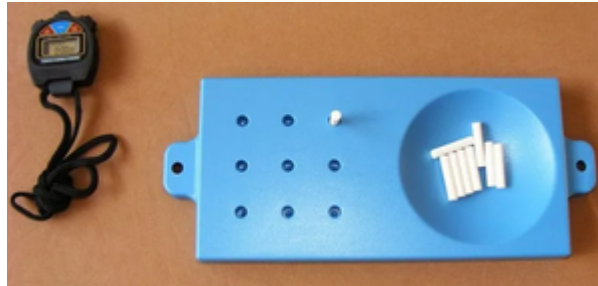


Figura 3.4: Strumentazione per il 9-HPT  
*[credits: www.physio-pedia.com]*

In questo caso, gli interventi sono analoghi a quanto visto per i problemi motori: esercizio fisico, trattamento per la spasticità e eventuali terapie farmacologiche.  
[12]

### 3.4.3 Riabilitazione per il tremore muscolare

Con tremore muscolare si indica il movimento ritmico e involontario di alcune parti del corpo, come mani, gambe e testa. Il tremore può essere di due tipi:

- **Tremore da riposo:** tipologia di tremore che colpisce un muscolo quando è a riposo. La SM non causa questo tipo di tremore;
- **Tremore d'azione:** tipologia di tremore che colpisce anche i pazienti con SM, e va a colpire una zona del corpo che viene mossa in maniera volontaria. A sua volta, si possono distinguere tre tipi di tremore d'azione:
  1. **Tremore intenzionale:** si manifesta quando vi è un movimento verso un obiettivo;
  2. **Tremore posturale:** si manifesta quando si mantiene una certa posizione dove il muscolo è allungato;
  3. **Tremore cinetico:** si manifesta al termine di movimenti particolari.

[10]

Il tremore d'azione è un sintomo molto diffuso tra i malati di SM. Si è stimato che circa il 25%-50% dei pazienti ne soffre.

Non è un aspetto da sottovalutare poiché è sintomo che può andare ad impattare significativamente la vita quotidiana delle persone, anche perché il tremore comporta anche problemi di coordinazione e disagio sia di tipo sociale, facendo sentire la persona in imbarazzo, sia di tipo emotivo. [12]

Seppur il tremore è considerato un sintomo difficile da trattare con buoni risultati, è importante seguire una terapia di riabilitazione per contrastarlo. La terapia può concentrarsi su vari aspetti, tra i più importanti abbiamo:

- **Postura ed equilibrio:** La postura non corretta, sia quando si sta in piedi, che seduti o sdraiati, può andare ad influire sui tremori, perché potrebbero essere sforati in modo eccessivo o scorretto, muscoli che non hanno la funzione di mantenimento dell'equilibrio, oltre che potrebbero essere tenuti in tensione muscoli anche in posizioni di riposo. Dunque, è compito del fisioterapista individuare eventuali problemi posturali ed aiutare il paziente ad avere una postura stabile e controllata;
- **Allineamento:** Con allineamento si intende quando i muscoli lavorano bene tra loro. Un buon allineamento può aiutare sia la postura, sia a mantenere l'equilibrio. In questo caso, è il terapeuta occupazionale ad insegnare al paziente come mantenere il proprio corpo il più allineato e sostenuto possibile, indicandogli come svolgere le attività quotidiane nel modo corretto. Una delle cose più importanti per migliorare l'allineamento è cercare di mantenere una posizione eretta. Anche nei casi in cui il paziente sia su sedia a rotelle, è importante cercare di utilizzare dispositivi di supporto per stare in piedi;
- **Rafforzamento muscolare:** risulta importante fare esercizi per evitare l'indebolimento muscolare. Tali esercizi possono sia essere mirati al miglioramento dell'equilibrio, sia essere esercizi focalizzati sul conseguimento di una specifica attività quotidiana;
- **Stabilità del nucleo:** Con nucleo si intendono tutti quei muscoli che si trovano nella zona del busto. Migliorarne la stabilità attraverso appositi esercizi può ridurre il tremore degli arti superiori e inferiori.

[20]

Per aiutare l'equipe di esperti a valutare l'evoluzione del grado di tremore di un paziente nel tempo, e quindi capire se il trattamento sta avendo o meno effetto, può essere richiesto alla persona di tenere un "**diario del tremore**". Sostanzialmente, il "diario del tremore" è un quaderno dove il paziente deve disegnare ogni uno/due giorni, sempre alla stessa ora, due spirali di Archimede, una per ogni mano.

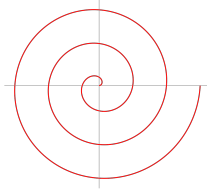


Figura 3.5: Esempio di spirale di Archimede

[credits: wikipedia.org]

Queste spirali devono essere disegnate cercando di non appoggiare la mano sul tavolo e cercando di disegnarle sempre allo stesso modo, preferibilmente usando una penna.



Figura 3.6: Esempio illustrativo di 16 spirali

[credits: The "Tremor Diary": A Useful Tool in the Management of Patients with Tremor [59] ]

Il medico, valuterà poi queste spirali utilizzando la Bain and Findley Spiral scores (BFS), ovvero una scala oggettiva per la valutazione delle spirali. Il metodo del diario porta con sé vari vantaggi, rispetto all'utilizzo di specifiche apparecchiature elettroniche per la valutazione del tremore. Per prima cosa, è facilmente somministrabile al paziente. In secondo luogo, le spirali forniscono delle informazioni oggettive. Inoltre, permette agli stessi pazienti di avere un feedback regolare sul proprio stato.

[59]

### 3.4.4 Riabilitazione cognitiva

I deficit cognitivi colpiscono più della metà delle persone malate di SM, e hanno un alto grado di variabilità tra i singoli individui.

In generale, i domini cognitivi che vengono maggiormente intaccati sono l'attenzione, la memoria, l'apprendimento, la pianificazione, la flessibilità mentale, la capacità di risoluzione di problemi e la ricerca delle parole quando si parla.

Si è visto che normalmente vi è una corrispondenza tra i sintomi di deficit cognitivo e l'inizio della forma SP di SM, e quindi con la comparsa di varie lesioni cerebrali. Di conseguenza, con l'aumento delle lesioni nel tempo, si ha anche una progressione del deterioramento cognitivo.

Risulta dunque importante che il paziente con problemi cognitivi si sottoponga ad una valutazione neuropsicologica, così da cercare di valutare le cause di questi problemi, oltre a decidere come intervenire per cercare di ridurre la compromissione cognitiva.

La riabilitazione neuro cognitiva può essere suddivisa in quattro differenti aspetti:

- **Riparazione:** si cerca, tramite allenamenti mirati, di stimolare il SNC a compensare uno specifico deficit, portando il cervello a compensarli attivando dei "percorsi alternativi";
- **Sostituzione:** in questo caso si cerca di compensare un deficit tramite sostituzione con un altro metodo mentale che porti comunque allo stesso risultato;
- **Adattamento:** ovvero, si cerca di compiere un determinato obiettivo adeguandolo alle proprie capacità;

- **Assimilazione:** si intende che il malato, dopo aver compreso i propri deficit, informa le persone con le quali interagisce maggiormente nella sua vita quotidiana, come i caregiver e i colleghi. In altre parole, la persona attua un adeguamento delle aspettative di altre persone.

# Capitolo 4

## Progetto di tesi

Il seguente capitolo è incentrato sul progetto sviluppato per la tesi, che prende il nome di **Tangram VR**.

Nello specifico, si parlerà dettagliatamente di tutte le fasi che hanno composto l'iter dello sviluppo dell'applicazione, a partire dalla fase di definizione degli obiettivi.

Successivamente, verranno descritte le tecnologie che si è scelto di utilizzare, arrivando infine a parlare nel dettaglio dell'applicazione stessa, spiegando le sue regole, le meccaniche, le modalità, come è strutturata e il sistema di raccolta di metriche oggettive.

### 4.1 Obiettivo del progetto

L'obiettivo che ci si è posti nella realizzazione del progetto è stato quello di voler sviluppare un **exergame** in **realtà virtuale** che potesse affiancare e potenziare principalmente il percorso di riabilitazione cognitiva di persone con SM, considerando anche elementi utili per la riabilitazione degli arti superiori. Inoltre, il gioco doveva essere sviluppato in modo tale che fosse facile da utilizzare dal paziente anche in autonomia a casa propria.

Il lavoro fa parte del progetto di ricerca **Employing Neuroergonomic solutions to Attenuate the Cerebellar Tremor (ENACT)**, del quale se ne parla nel sotto paragrafo 4.1.3.



### 4.1.1 Cos'è la realtà virtuale

Con realtà virtuale (comunemente abbreviata in VR) si intende un ambiente virtuale tridimensionale con il quale l'utente può interfacciarsi e interagire.

A seconda della tecnologia utilizzata, l'interazione dell'utente con la VR può essere o meno immersiva. Un esempio di **approccio non immersivo** sono i videogiochi classici per PC o console, dove il giocatore interagisce con il mondo di gioco attraverso periferiche come mouse, tastiera o controller. Mentre, un **approccio immersivo** con il mondo simulato lo si può ottenere attraverso l'uso di **visori**, ovvero periferiche come caschi o occhiali che vengono posti dall'utente ad una distanza ravvicinata dai propri occhi con l'effetto di isolarlo dalla realtà.

È possibile aumentare ulteriormente il grado di immersione della persona in vari modi. Uno dei più comuni è il fornire la possibilità all'utente di utilizzare le proprie mani per interagire con gli oggetti del mondo. Normalmente, ciò è reso possibile attraverso l'utilizzo di appositi **controller** o **guanti**, che possono in aggiunta fornire anche un feedback tattile in modo da simulare il senso del tatto, o **sistemi di tracciamento** delle mani.

Inoltre, vi sono apparecchiature, come opportuni **tapis roulant**, che permettono la simulazione anche del movimento degli arti inferiori nel mondo virtuale.

Vi è poi l'utilizzo di **cuffie** come metodo di isolamento ulteriore dal mondo reale.

Infine, vi sono anche tecnologie e studi che cercano di simulare anche il senso dell'olfatto e del gusto.

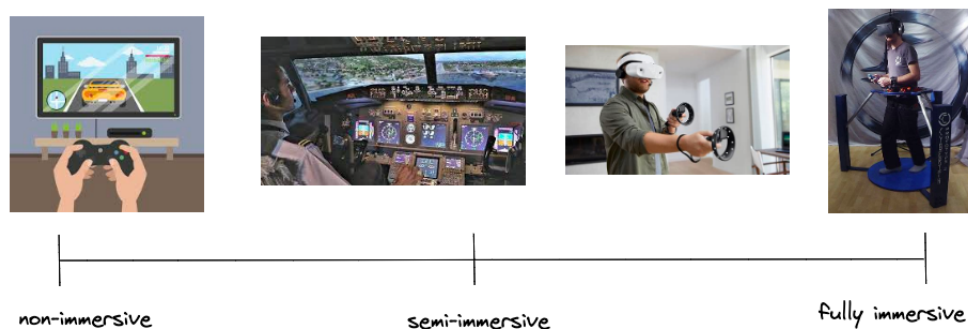


Figura 4.1: Rappresentazione dell'aumento del senso di immersione  
*[credits: eventgarde.com]*

### 4.1.2 Cos'è un exergame

Con il termine **exergames** si indicano tutti quei videogiochi che, tramite elementi ludici, portano l'utente ad effettuare un esercizio motorio o motorio-cognitivo.

Un esempio di exergame è **Ring Fit Adventure**, videogioco uscito nel 2019 per la console Nintendo Switch. L'obiettivo nel gioco è quello di sconfiggere dei mostri attraverso il conseguimento di determinati esercizi fisici. Lo svolgimento degli esercizi è reso possibile dai sensori di movimento dei controller e dall'utilizzo appositi supporti hardware, che permettono il rilevamento dei movimenti del giocatore.

Il gioco ha venduto oltre 15 milioni di copie, rivelandosi un successo commerciale e dimostrando che vi è un certo interesse da parte del pubblico anche per gli exergames.



Figura 4.2: Esempi di gioco di Ring Fit Adventure  
[credits: cnet.com]

Per quanto riguarda il campo medico, l'utilizzo di exergame permette di rendere le attività di riabilitazione più coinvolgenti rispetto ai comuni esercizi, e ciò ha l'effetto positivo di aumentare la probabilità che il soggetto abbia delle prestazioni attese con risultati conformi a quelli che si avrebbero in ambienti reali, anche per quel che riguarda la sfera emotiva e il senso di

presenza.[50]

Vi sono poi vari studi sull'utilizzo di applicazioni VR nella riabilitazione motoria e cognitiva dei pazienti affette da SM che hanno mostrato come l'utilizzo della realtà aumentata influisca positivamente sui risultati dei pazienti, andando ad aumentare la loro motivazione nel seguire il trattamento.[46]

### 4.1.3 Progetto ENACT

Il progetto **ENACT** è un progetto di ricerca avviato nell'ottobre 2021 e dalla durata di 3 anni, che si pone un duplice obiettivo: la realizzazione di soluzioni neuro-ergonomiche per attenuare il tremore cerebellare nelle attività quotidiane delle persone colpite da SM, e la realizzazione di exergame per il supporto e l'affiancamento dei percorsi di riabilitazione di tali persone.

ENACT nasce dalla collaborazione tra l'**Istituto Italiano di Tecnologia (IIT)** e **Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM)**, con il contributo di **Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM)** e di un'ampia rete di partner internazionali.



Figura 4.3: Logo del progetto ENACT

Inoltre, il progetto lavora sinergicamente con **Robotics and AI for Socio-economic Empowerment (RAISE)**, un progetto sostenuto dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) e nato dalla collaborazione tra il Consiglio nazionale delle ricerche, IIT e l'Università di Genova.

[11]

## 4.2 Tecnologie utilizzate

Nel realizzare l'applicazione, dopo un attento studio delle varie tecnologie da poter utilizzare, si è scelto di optare per il **Meta Quest 2** come visore per la realtà virtuale. Mentre, come motore di gioco, è stato usato **Unity**, e come software per l'animazione e la modellazione 3D è stato scelto **Blender**. Infine, visto che per il gioco serviva un meccanismo di conversione da testo alla voce, sono stati utilizzati anche i servizi forniti da **Microsoft Azure**.

Nei seguenti sotto-paragrafi verranno approfonditi questi aspetti.

### 4.2.1 Meta Quest 2

Il **Meta Quest 2** è un visore per la VR della azienda Meta, rilasciato nel 2022, e venduto assieme a due controller. Il visore è a 6 gradi di libertà (DOF), ovvero, oltre a tracciare il movimento della testa, rileva in modo realistico anche i movimenti del corpo nello spazio, senza l'utilizzo di sensori esterni.



Figura 4.4: Meta Quest 2

Il visore può essere utilizzato sia in **modalità stand-alone**, ovvero senza la necessità di hardware esterni, come computer, sia in **modalità linked**, ovvero collegato ad un PC in modo tale da sfruttarne la potenza di calcolo, così da far girare applicazioni che richiedono prestazioni maggiori. Il collegamento con il computer può avvenire in due modi:

- **Cavo USB-C:** soluzione migliore a livello di prestazioni e latenza;
- **Wireless:** soluzione dove si ha una maggiore comodità nei movimenti per via dell'assenza del cavo, a discapito di un incremento della latenza.

A livello tecnico, il visore ha come *SoC*, System on a Chip, un Qualcomm Snapdragon XR2 e una *memoria RAM* LPDDR4X da 6GB e uno *spazio di archiviazione* di 128Gb o 256Gb.

Il *display* è un pannello LCD con una frequenza d'aggiornamento fino a 120Hz e una risoluzione di 2K per occhio.

Inoltre, è possibile muovere fisicamente le lenti del visore per regolare la distanza interpupillare (IPD) a 58mm, 63mm o 68mm.

Per quanto riguarda il comparto *audio*, il dispositivo ha un audio posizionale 3D integrato, oltre ad avere un porta audio da 3,5mm per l'utilizzo di eventuali cuffie.

Sulla parte frontale del dispositivo sono presenti 4 differenti telecamere, le quali permettono per prima cosa la possibilità di usare la funzionalità Pass-through, ovvero una funzione che permette di vedere il mondo reale in bianco e nero, senza dover rimuovere il visore. In aggiunta, rendono anche possibile la funzionalità di tracciamento delle mani, come alternativa all'uso dei controller.

Infine, il *sistema operativo* del visore è Android.

Si è scelto di utilizzare il Meta Quest 2, piuttosto che un visore di un'altra marca, poiché attualmente risulta essere uno dei migliori a livello di prestazioni e di funzionalità in rapporto con il prezzo. Infatti, il visore ha un costo inferiore ai 500€, rendendolo quindi anche un spesa più sostenibile per un paziente che vuole acquistarlo per poter magari fare riabilitazione giocando da casa.

[16]

#### 4.2.2 Microsoft Azure

Azure è una piattaforma cloud di Microsoft, che è stata, citando quanto riportato sul sito ufficiale, "progettata per semplificare il processo di creazione di applicazioni moderne. Sia che si scelga di ospitare completamente le applicazioni in Azure o di estendere le applicazioni locali con i servizi di Azure, Azure consente di creare applicazioni *scalabili, affidabili e gestibili*"[18].



Figura 4.5: Logo di Microsoft Azure

Nel caso specifico di questa tesi, Azure è stato incorporato nel progetto attraverso l'utilizzo del servizio cloud "**Voce**", ovvero il servizio di sintesi vocale che converte un testo fornito in input in parlato. Ciò è comunemente noto come **Text to Speech (TTS)**.

Risulta possibile scegliere tra un'ampia gamma di tipi di voci differenti, categorizzate in base alla lingua.

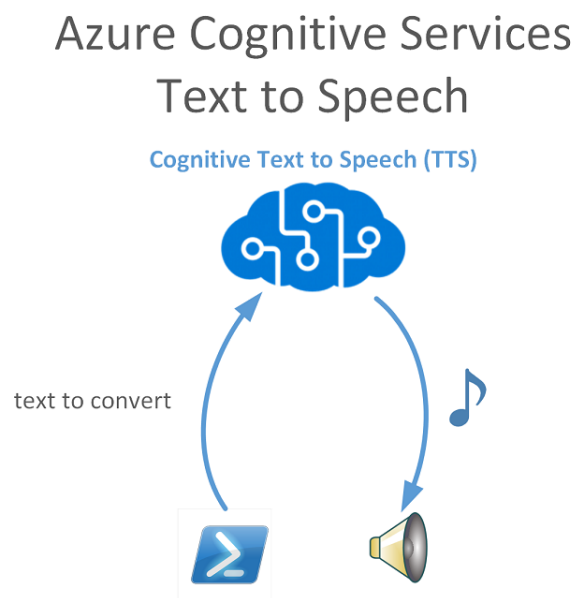


Figura 4.6: Rappresentazione grafica della funzionalità di TTS

*[credits: blog.darrenjrobinson.com]*

### 4.2.3 Unity

**Unity** è un motore di gioco 3D/2D multi-piattaforma, ovvero, è un software nato per lo sviluppo di videogiochi che include tra le proprie funzionalità un motore di gestione della fisica e delle collisioni, un motore di rendering, un API di scripting in C#, e meccanismi per la gestione del suono e delle animazioni.

Oggi giorno, oltre che per sviluppare videogiochi, viene utilizzato anche in altri campi, come il cinema, l'architettura e l'automotive.



Figura 4.7: Logo di Unity

Unity dispone di un proprio store, lo **Unity Asset Store**, che raccoglie risorse con licenze gratuite e commerciali create sia da Unity Technologies (azienda proprietaria di Unity), che dai membri della community.

Dall'Asset Store è possibile scaricare gratuitamente l'**Oculus Integration**, una libreria offerta da Meta, che è risultata estremamente utile per sviluppare il progetto per il dispositivo Meta Quest 2.

Per quanto riguarda l'integrazione dei servizi di Azure, Microsoft fornisce, sempre gratuitamente, il pacchetto **Speech SDK**.

Per la realizzazione del progetto di tesi si è usata la versione *2021.3.15f*, e sono state sfruttate sia la Oculus Integration che lo Speech SDK.

#### 4.2.4 Blender

**Blender** è un software multiplatforma per la modellazione e animazione 3D, e presenta anche funzionalità come rigging, sculpting, editing video, rendering, texturing, simulazione di fluidi e particelle, e tante altre.

Nel nostro caso, si è scelto di utilizzare Blender poiché è un software gratuito, è royalty-free ed è ampiamente utilizzato a livello globale. La versione utilizzata è la 3.4.1.



Figura 4.8: Logo di Blender

## 4.3 Tangram VR

L'applicazione che si è andata a realizzare prende il nome di **Tangram VR** ed è un puzzle game (o videogioco rompicapo) in cui l'obiettivo principale dell'utente è quello di risolvere il gioco del Tangram. La particolarità del gioco è che l'utente potrà ritrovarsi in compagnia di un Non-Playable Character (NPC) che potrebbe aiutarlo o disturbarlo durante la partita.

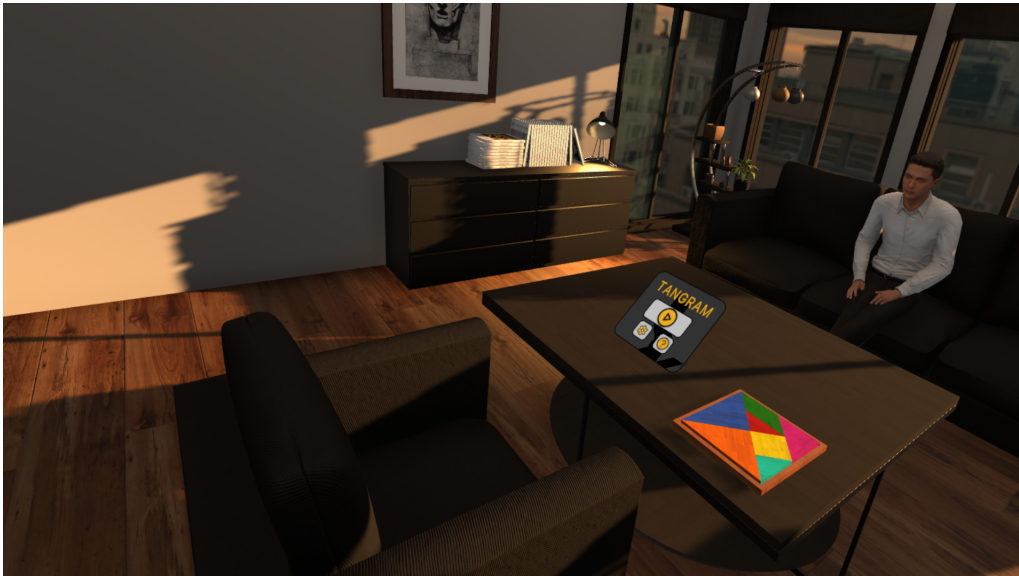


Figura 4.9: Ambiente di gioco

Nel creare l'ambiente di gioco in Unity si è scelto di puntare al realismo dell'ambiente, in modo da aumentare il livello d'immersione del giocatore, utilizzando modelli, luci e ombre adeguate allo scopo. Il modello della stanza e i modelli del tangram sono stati realizzati sfruttando Blender.

### 4.3.1 Che cos'è il Tangram

Il **Tangram** è un rompicapo di origine cinese costituito da sette pezzi di differenti forme geometriche, che devono essere posizionati in modo tale da andare a comporre una determinata forma. Una forma può presentare più soluzioni differenti, e ogni soluzione richiede che tutti e sette i pezzi vengano necessariamente disposti.



I sette pezzi del tangram, nello specifico sono: un quadrato, un parallelogramma, due triangoli rettangoli di piccole dimensioni, un triangolo rettangolo di medie dimensioni e due triangoli rettangoli grandi.

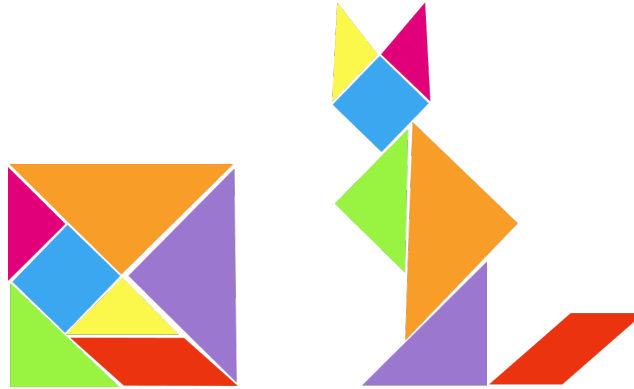


Figura 4.10: Esempio di gioco:

A sinistra i sette pezzi sono nella loro disposizione iniziale a quadrato;

A destra i pezzi sono stati disposti in modo tale da formare un gatto

[credits: [www.smartick.com](http://www.smartick.com)]

Si è scelto il tangram poiché è un gioco di logica che richiede sia un buono sforzo mentale che di concentrazione, risultando quindi particolarmente adeguato come esercizio per la riabilitazione cognitiva di persone malate di SM. Inoltre, l'applicazione risulta anche adatta alla riabilitazione degli arti superiori, poiché l'utente dovrà comunque effettuare movimenti ampi e con l'arto disteso per spostare i pezzi, oltre al fatto che viene richiesta una certa precisione e fermezza della mano nel posizionamento dei pezzi.

### 4.3.2 Regole di gioco

Tangram VR presenta un totale di *30 figure* o *forme* risolvibili, tutte ispirate ad un animale differente. In una sessione di gioco, l'utente dovrà risolvere un totale di *6 figure* differenti, ciascuna entro il tempo limite di 5 minuti. Per ciascuna figura risolta verrà salvato il miglior tempo fatto dal giocatore, mentre, nel caso in cui dovesse scadere il tempo a disposizione, la figura verrà contata come non risolta.

Nella selezione delle 6 figure di una sessione viene data priorità alle forme mai completate, andando a selezionarle in maniera casuale. Poi, quando il numero di forme irrisolte è inferiore a sei, vengono riproposte al giocatore figure da lui già risolte, andando a selezionare quelle dove ha totalizzato i tempi peggiori. Quest'ultime vengono poi a loro volta riordinate da quella

con il tempo migliore (tra i peggiori) a quella con il tempo peggiore in assoluto, così da creare un senso di progressione della difficoltà.

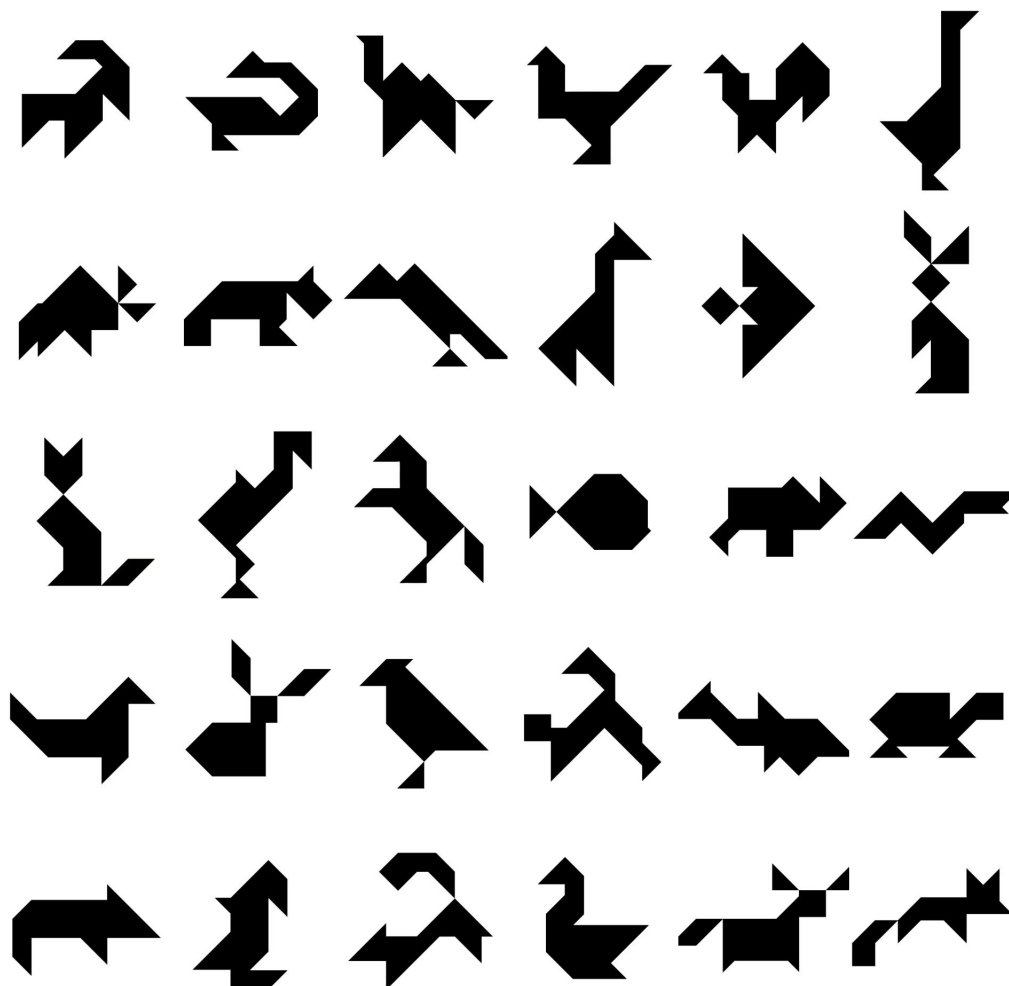


Figura 4.11: Le 30 figure disponibili nel gioco

Durante la risoluzione di una figura, il giocatore inizialmente troverà disposti sul tavolo i 7 pezzi del tangram, e, al centro del tavolo, sarà presente la preview della figura da andare a formare.

Sarà possibile interagire con tali pezzi e spostarli, sia utilizzando i controller, sia sfruttando il sistema di tracciamento della mano fornito da Meta Quest 2.

Per completare la figura, il giocatore dovrà disporre i pezzi appoggiandoli correttamente al di sopra della preview. Il gioco presenta un *sistema*

*di snapping automatico* dei pezzi, che si aziona quando essi vengono portati ad una distanza ravvicinata alla preview e se l'eventuale posizione di snap è valida. Il posizionamento di un pezzo viene considerato non valido quando la sua area risulterebbe non completamente all'interno di quella della figura o/e la sua area si interseca con quella di un altro pezzo già posizionato. Quando il giocatore rilascia un pezzo snappato, questo rimane attaccato alla preview della figura e diventa di color marrone

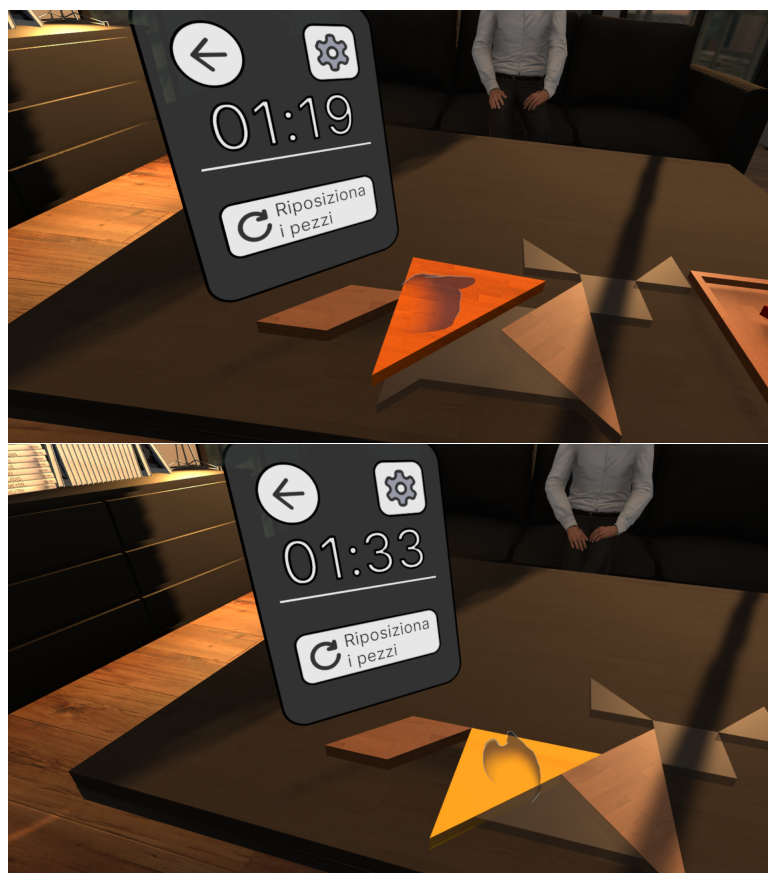


Figura 4.12: Esempio del funzionamento dello snapping dei pezzo

Quando il giocatore completa una figura, gli verrà assegnato un punteggio in stelle in base al tempo di completamento. Per ottenere la prima stella è sufficiente completare la figura, per la seconda bisogna stare sotto i due minuti di tempo, mentre per la terza bisogna stare sotto i 45 secondi. Il limite per ottenere la terza stella è stato volutamente scelto basso, così da spingere il giocatore a dare il massimo e a rimanere sempre concentrato durante la

partita.

Infine, in Tangram VR, per aiutare gli utenti ad ottenere familiarità con il gioco, le sue regole e il dispositivo, è presente un **tutorial**, dove l’NPC, partendo dalle basi, spiegherà al giocatore che cos’è il gioco del tangram e come funziona, andando poi ad indicargli come utilizzare correttamente il controller per muovere i pezzi e come sfruttare il sistema di snapping di essi. Infine, il giocatore verrà guidato, passo per passo, nella risoluzione della sua prima figura.



Figura 4.13: Immagine del tutorial in corso

### 4.3.3 Modalità di gioco

Per il gioco sono state pensate tre differenti modalità, che prevedono o meno la presenza di un NPC:

1. **Modalità Neutrale:** Il giocatore sarà da solo all’interno del mondo di gioco. L’NPC entrerà nella stanza solo nell’eventualità in cui il giocatore avvii il tutorial, per poi andarsene nuovamente al termine di quest’ultimo;
2. **Modalità Supporto:** All’interno della stanza, assieme al giocatore ci sarà seduto sul divano davanti a lui l’NPC. Quest’ultimo aiuterà l’utente nella risoluzione delle varie figure, fornendogli dei consigli sul come posizionare un determinato pezzo, o indicandogli che un determinato pezzo è stato posizionato nel punto sbagliato. Per fare qualche esempio, l’NPC pronuncia frasi del tipo: "*Perché non*

*provi a mettere il parallelepipedo nella coda", "Il quadrato è stato messo nel posto sbagliato" o "Il triangolo piccolo è stato messo nel posto corretto";*



Figura 4.14: NPC durante la modalità supporto

- 3. Modalità Interferenza:** All'interno della stanza, assieme al giocatore sarà presente l'NPC, che a differenza della modalità precedente, alternerà casualmente fasi durante le quali starà seduto a fasi durante le quali girovagherà per la stanza, guardando, spesso in modo non rassicurante, il giocatore. Inoltre, durante questo suo iter, l'NPC pronuncerà frasi demoralizzanti per il giocatore.

Per fare qualche esempio, l'NPC pronuncia frasi del tipo: "*Dai forza! Il tempo sta scorrendo*", "*Mi sto per addormentare*", "*Uffa, che lentezza!*" o "*Ti ricordavo più bravo!*".

Inizialmente era stata implementata un'ulteriore funzionalità: l'NPC ogni tanto si sarebbe dovuto avvicinare al tavolo del giocatore per sottrarre dei pezzi del tangram, che gli avrebbe riportato solo in un secondo momento. Questa meccanica riusciva nell'intento di creare disagio e fretta al giocatore, tuttavia si è scelto di rimuoverla perché avrebbe portato problemi durante la fase di testing dell'applicazione sui pazienti. Il giocatore, infatti, si sarebbe potuto trovare nella situazione in cui sarebbe stato costretto ad aspettare la restituzione del pezzo da parte del per completare la figura. In questo modo, si sarebbe registrato un tempo di completamento non significativo della sua prestazione, poiché influenzato dal tempo d'attesa.



Figura 4.15: NPC durante la modalità interferenza

L'obiettivo di avere tre modalità differenti è quello di andare a verificare come il paziente reagisce diversamente ai differenti stimoli e come questi possano andare ad intaccare il suo grado di concentrazione nel risolvere il rompicapo.

L'NPC per parlare sfrutta il servizio di TTS di Microsoft Azure. Per aumentare il realismo dell'ambiente di gioco, si è sfruttato **Oculus Lipsync**, un'integrazione Unity che permette la sincronizzazione dei movimenti delle labbra di un avatar virtuale con i suoni del parlato e le risate.

Analizzando il flusso audio preso in input dal microfono o da un file audio, predice un insieme di valori chiamati **visemi**.

I visemi sono espressioni del volto (labbra e viso) che corrispondono alla pronuncia di uno o più fonemi. Oculus Lipsync prevede 15 visemi: sil, PP, FF, TH, DD, kk, CH, SS, nn, RR, aa, E, ih, oh e ou. [17]

Viseme Name	Phonemes	Examples	Mild Production	3/4 Rotation	Viseme Name	Phonemes	Examples	Mild Production	3/4 Rotation
sil	neutral	(none - silence)			nn	n, l	lot, not		
PP	p, b, m	put, bat, mat			RR	r	red		
FF	f, v	fat, vat			aa	A:	car		
TH	th	think, that			E	e	bed		
DD	t, d	tip, doll			I	ih	tip		
kk	k, g	call, gas			O	oh	toe		
CH	tS, dZ, S	chair, join, she			U	ou	book		
SS	s, z	sir, zeal							

Figura 4.16: I 15 visemi previsti da Lipsync  
*[credits: developer.oculus.com]*

Quindi, a partire da un testo scritto, si ottiene tramite i servizi di Azure la traccia audio di parlato corrispondente, la quale viene presa in input da Lipsync, che anima il volto del NPC di conseguenza. Tutte le animazioni dei 15 visemi sono state realizzate in Blender.

#### 4.3.4 Interfaccia utente

Ad inizio partita, il giocatore si ritroverà davanti, all'altezza del tavolo, il menù iniziale.



Figura 4.17: Menù iniziale

Questo menu presenta tre tasti:

- **Tasto Play:** è il tasto di dimensione maggiore, con l'icona con il triangolo. Schiacciandolo, si aprirà il menu di selezione della figura da andare a risolvere;



Figura 4.18: Menù di selezione della figura

Il menù presenterà tutte e 6 le figure che compongono la partita, di cui solamente la prima è inizialmente sbloccata e giocabile. Risolvendola, il giocatore sbloccherà la successiva, e così via.

Inoltre, nella parte inferiore del menù è indicata la modalità di gioco (neutrale, supporto o interferenza).





Figura 4.19: Menù dopo che il giocatore ha risolto la prima figura

Quando il giocatore selezionerà una figura, toccando il corrispettivo pannello, inizierà la sessione di gioco e il timer si azionerà. Il giocatore troverà il menù della partita alla sua sinistra. In questo menù è presente il cronometro e il bottone per riposizionare i pezzi nella loro posizione iniziale



Figura 4.20: Menù della partita

La partita terminerà o con una vittoria, se il giocatore riesce a completare la figura, o con una sconfitta, se saranno trascorsi 5 minuti.



Figura 4.21: Menù di vittoria e sconfitta

In questi menù, oltre ad essere presente il tempo di gioco, sono presenti le stelle che indicano il punteggio.

- **Tasto Impostazioni:** è il tasto con l'icona dell'ingranaggio. Premendolo, si aprirà, alla sinistra del giocatore, il menu di impostazioni.



Figura 4.22: Menù delle impostazioni

Per prima cosa, in questo menù sono mostrate le informazioni sull'utente, indicandone il nome, il cognome, la data di nascita e la mano principale.

Vi sono poi due bottoni. Il primo, il bottone "**Credits**", permette all'utente di visualizzare il credits del gioco.



Figura 4.23: Crediti del gioco

Il bottone "**Reset Salvataggi**" permette di cancellare tutti i punteggi del gioco.



Figura 4.24: Pop-up di conferma per il reset dei salvataggi

- **Tasto Informazioni:** è il tasto con l'icona dell'ingranaggio. Premendolo, si aprirà, alla sinistra del giocatore, il menu di impostazioni.



Figura 4.25: Menù delle informazioni

Il primo, il bottone "**La Realtà Virtuale**", permette all'utente di accedere ad una sezione illustrativa con informazioni su che cos'è la realtà virtuale e su come funziona il Meta Quest 2.



Figura 4.26: Prima pagina di spiegazione della VR

Mentre, il bottone "**Regole Tangram**", similmente al precedente, apre una sezione illustrativa con informazioni sul gioco del tangram e sulle sue regole.



Figura 4.27: Prima pagina di spiegazione del tangram

Infine, il bottone "**Avvia Tutorial**", apre il pop-up tramite il quale l'utente può avviare il tutorial del gioco.



Figura 4.28: Pop-up di conferma per l'avvio del tutorial

#### 4.3.5 Metriche raccolte dal sistema

L'applicazione presenta un sistema di raccolta di **metriche oggettive** relative alla risoluzione di una figura. Nello specifico, per ogni figura del tangram a cui l'utente si sottopone, vengono raccolte dal sistema le seguenti informazioni:

- **Dati anagrafici:** nello specifico il nome, il cognome, la data di nascita e la mano utilizzata durante il test;
- **Dati sulla figura:** nello specifico il livello, il nome, il tempo impiegato, lo modalità, e la data e l'ora d'inizio;
- **Concentrazione:** percentuale che indica quanto tempo il giocatore è rimasto concentrato sul gioco durante la risoluzione della figura. Il tempo durante il quale il giocatore guarda elementi della stanza diversi dal tangram, ad esempio l'NPC che cammina, viene considerato come tempo in cui la persona è distratta;
- **Dati sui pezzi del tangram:** Viene salvata la sequenza di spostamento dei singoli pezzi del tangram, registrando, per ogni pezzo raccolto dal giocatore, il tempo di raccolta, il tempo di rilascio e il tempo totale in cui è stato tenuto in mano. Inoltre, vengono salvati anche il tempo totale di inattività, ovvero il tempo in cui il giocatore non ha spostato alcun pezzo, e il conteggio dei movimenti totali di ogni singolo pezzo;

NOME:	Keivan		
COGNOME:	Ameri		
DATA DI NASCITA:	16/09/1998		
MANO UTILIZZATA:	Destra		
<hr/>			
LIVELLO:	1		
MODALITA':	Interferenza		
DATA:	01/04/2023 01:01:30		
<hr/>			
NOME FORMA:	Corvo		
TEMPO:	30.5757	(Forma Completata)	
CONCENTRAZIONE:	90%		
SEQUENZA MOVIMENTO PEZZI	INIZIO	RILASCIO	TOTALE TEMPO
triangolo grande 1	0.9978	2.8334	1.8356
parallelepipedo	3.3479	3.3627	0.0148
parallelepipedo	3.3901	7.4187	4.0287
triangolo grande 2	9.3535	11.1638	1.8103
triangolo piccolo 2	11.9999	13.1547	1.1548
triangolo piccolo 2	13.4759	17.0267	3.5508
triangolo piccolo 2	17.5000	18.5721	1.0721
triangolo piccolo 2	19.0457	19.9921	0.9463
quadrato	20.9933	22.6928	1.6995
quadrato	23.0546	24.1409	1.0863
triangolo medio	25.0298	26.0039	0.9741
triangolo medio	26.4780	27.5931	1.1151
triangolo piccolo 1	28.4838	29.0409	0.5571
triangolo piccolo 1	29.4729	30.5579	1.0850
TOTALE:			20.9305
TEMPO INATTIVITA':	9.6452		
CONTEGGIO MOVIMENTO DEI PEZZI			
triangolo grande 1	1		
parallelepipedo	2		
triangolo grande 2	1		
triangolo piccolo 2	4		
quadrato	2		
triangolo medio	2		
triangolo piccolo 1	2		

Figura 4.29: Esempio di un file di raccolta dati

- **Posizione della mano:** Viene registrata, con una frequenza di 16Hz, la posizione della mano principale, in modo tale da poter ricostruire i suoi movimenti;
- **Dati di Empatica E4:** Empatica E4 è un braccialetto per la raccolta in tempo reale di dati fisiologici. In questo caso, è stato utilizzato per rilevare due parametri: **BVP, Blood Volume Pulse**, valore raccolto con una frequenza di 64Hz ed utilizzato come metodo di misurazione

della frequenza cardiaca, e il **GSR, Galvanic Skin Response**, valore raccolto con una frequenza di 4Hz ed è un dato che riflette l'intensità dello stato emotivo della persona.



Figura 4.30: Braccialetto Empatica E4

La raccolta di dati tramite Empatica E4 è opzionale, e può essere disabilitata prima dell'inizio di una partita, così da rendere il sistema utilizzabile anche qualora il giocatore non avesse disponibile il braccialetto.

Questa funzione verrà testata in esperimenti futuri.



# Capitolo 5

## Fase di testing

Per quanto concerne la fase di testing, l'applicazione Tangram VR è stata testata su **dodici pazienti sani**, 7 donne e 5 uomini, e su **una paziente rappresentativa** affetta da SM. I test con le persone sane sono stati svolti presso la sede dell'IIT, e le persone selezionate erano tutte giovani (età media 27/28 anni). Mentre, il test con la paziente affetta da SM è stato eseguito presso la sede nazionale di AISM. La donna, di anni 60 anni, presentava un evidente problema di tremore delle mani e che non aveva mai utilizzato visori per la realtà virtuale.

Il disegno utilizzato per questo studio è un **within-group** con una sola variabile a 3 livelli, ciascuno dei quali definisce una condizione sperimentale (modalità neutrale, modalità supporto e modalità interferenza) per valutare l'effetto del tipo di contesto sociale (senza NPC, con NPC collaborativo, con NPC disturbatore). Perciò, ogni utente ha testato tutte e tre le condizioni, e l'ordine con il quale tali condizioni venivano sottoposte era casuale per ogni paziente.

Nel seguente capitolo, verrà dapprima descritta la procedura di testing seguita per ogni persona e i dati raccolti. Successivamente, verranno presentati i tre questionari a cui sono stati sottoposti i soggetti, per andare poi a descrivere i risultati emersi dalla loro analisi. Infine, vi sarà una discussione dove verranno interpretati tali risultati.

### 5.1 Procedura del test

In questo paragrafo verrà descritta la procedura seguita per ogni persona durante la fase di testing.

Per prima cosa è stata fornita una descrizione riguardante il progetto e l'obiettivo della tesi. Poi, è stato chiesto di prendere visione e firmare l'informativa per il consenso dei dati personali sia del progetto ENACT, sia quella di FISM.

In seguito, a chi non si era mai interfacciato prima con il Meta Quest 2 o dispositivi simili, è stato spiegato come funzionasse il visore e i suoi controller.

A questo punto, l'utente ha indossato il visore ed ha iniziato il test dell'applicazione. Inizialmente, il giocatore ha eseguito il tutorial, così da poter prendere confidenza con il sistema ed apprendere le regole di gioco, poi, ha svolto una partita intera del gioco, dovendo risolvere sei figure. La modalità di gioco è stata scelta in modo casuale per ogni tester.



Figura 5.1: A sinistra: test svolto presso la sede di AISM  
A destra: test svolto presso la sede dell'IIT

Ogni persona ha poi conseguito altre due partite a Tangram VR, cercando di distanziarle temporalmente il più possibile tra loro, in modo tale da testare tutte e tre le differenti modalità di gioco.

Purtroppo, i test eseguiti presso la sede di AISM sulla paziente affetta da SM, sono stati svolti consecutivamente. Questo per motivi di disponibilità del paziente in termini di tempo.

Al termine di ciascuna partita, sono stati sottoposti all'utente tre differenti questionari (approfonditi nel paragrafo 5.2, per la raccolta di dati).

## 5.2 Questionari

Nel seguente paragrafo verranno descritti i tre differenti questionari che sono stati sottoposti agli utenti al termine di ciascuna sessione di testing.

Per primo, verrà descritto il questionario **Post-Test**, un questionario scritto ad-hoc per la valutazione dell'applicazione. Poi, si parlerà del **NASA Task Load Index**, un questionario per valutare il carico di lavoro mentale richiesto dal gioco. Infine, si vedrà il **System Usability Scale**, un questionario per valutare l'usabilità del sistema.

### 5.2.1 Questionario Post-Test

Il **questionario Post-Test** è un questionario scritto ad-hoc per la valutazione dell'applicazione subito dopo aver eseguito una sessione di test. Vengono principalmente poste domande all'utente relative all'immersione nel mondo di gioco, all'esercizio fisico e mentale richiesto, e alNPC virtuale.

### 5.2.2 NASA Task Load Index

Il **NASA Task Load Index**, normalmente abbreviato in **NASA TLX** è un metodo di valutazione soggettiva del Mental Workload (MWL), ovvero il carico di lavoro mentale.

Attraverso 6 domande, riguardanti rispettivamente la domanda mentale, la domanda fisica, la domanda temporale, le performance, lo sforzo e il livello di frustrazione, il questionario consente di avere una misurazione del MWL dell'utente durante l'esecuzione di un compito. [9]

### 5.2.3 SUS - System Usability Scale

Il **System Usability Scale (SUS)**, o, in italiano, Scala dell'Usabilità del Sistema, è un questionario ideato da John Brooke nel 1986 con lo scopo di creare un strumento rapido e affidabile per valutare l'usabilità di un prodotto o di un servizio.

Il questionario è formato da 10 domande, ognuna con 5 opzioni di risposta: la prima opzione è "totalmente in disaccordo", l'ultima è "totalmente d'accordo", mentre le altre sono risposte intermedie.[42]

I motivi per i quali si è scelto di utilizzare il questionario SUS sono la sua facile somministrazione agli utenti e il fatto che conferisce risultati affidabili anche con campioni di piccole dimensioni.

	Strongly disagree				Strongly agree
1. I think that I would like to use this system frequently	1	2	3	4	5
2. I found the system unnecessarily complex	1	2	3	4	5
3. I thought the system was easy to use	1	2	3	4	5
4. I think that I would need the support of a technical person to be able to use this system	1	2	3	4	5
5. I found the various functions in this system were well integrated	1	2	3	4	5
6. I thought there was too much inconsistency in this system	1	2	3	4	5
7. I would imagine that most people would learn to use this system very quickly	1	2	3	4	5
8. I found the system very cumbersome to use	1	2	3	4	5
9. I felt very confident using the system	1	2	3	4	5
10. I needed to learn a lot of things before I could get going with this system	1	2	3	4	5

Figura 5.2: Questionario SUS

### 5.3 Risultati emersi dai questionari

In questo paragrafo verranno riportati, sotto forma di tabelle, i dati ricavati dal questionario Post-Test, dal SUS e dal NASA TLX. Le voci più significative verranno riportate sottolineate con il color giallo.

Inoltre, per ogni voce dei questionari, si riporta la **media aritmetica (M)** e la **deviazione standard (SD)** di tutte le risposte date dai dodici soggetti sani.

La deviazione standard (SD) indica la dispersione di un insieme di valori. Un valore basso di SD indica che i valori tendono ad avvicinarsi alla media

dell'insieme, mentre un valore alto indica che i valori sono distribuiti su un intervallo ampio.

I dati ricavati dal questionario **Post-Test**, sono i seguenti:

N	Affermazioni Questionario	Modalità neutrale		Modalità supporto		Modalità interferenza	
		M	SD	M	SD	M	SD
1	Quanto tempo è durata la partita? (minuti)	10,58	3,926	11,67	5,233	12,25	5,732
2	Come valuterebbe la sua prestazione?	3,833	0,799	3,667	0,745	3,417	1,037
3	Mi sembrava di aver perso la cognizione del tempo mentre giocavo	3,75	1,09	3,583	0,862	3,833	0,553
4	Ero concentrato sul gioco	4,75	0,433	4,75	0,433	4,917	0,276
5	Ho provato una forte sensazione di essere nel mondo del gioco, al punto da non rendermi conto di ciò che mi circondava	3,75	1,01	3,917	0,64	3,833	1,067
6	Non ho sentito il desiderio di progredire nel gioco	1,25	0,433	1,5	0,866	1,167	0,553
7	Non sentivo di voler continuare a giocare	1,417	0,493	1,75	0,829	1,5	0,957
8	Mi è sembrato che questo gioco abbia rappresentato una sfida divertente	4,583	0,64	4,333	0,624	4,5	0,645
9	Ho ritenuto che il gioco fosse eccessivamente difficile	2,333	0,85	2,167	0,799	2	0,816
10	Ho provato un senso di soddisfazione nel giocare	4,333	0,745	4,083	0,64	4,333	0,624
11	Mi è sembrato che il gioco reagisse rapidamente alle mie azioni	4,333	0,624	4,25	0,595	4,25	0,595
12	Mi sentivo in controllo del gioco	4,25	0,595	4,167	0,687	4,417	0,64
13	Mi sono sentito molto sicuro nel giocare	4,167	0,898	3,833	0,799	3,917	0,64
14	Considero il gioco come un esercizio fisico	2,667	1,247	2,75	1,362	3,083	1,256
15	Mi sono sentito entusiasta delle attività fisiche del gioco	2,5	0,866	3	0,816	2,833	0,898
16	Mi sentivo eccitato per la sfida mentale del gioco	4,167	0,799	3,917	0,862	4	1,08
17	L'esercizio in questo gioco mi ha fatto sentire bene	3,667	1,106	3,417	1,115	3,333	0,943
18	Preferirei non fare esercizio, anche se l'esercizio è accompagnato da elementi di gioco	2,083	0,862	2	0,913	1,917	0,862
19	Ho sentito che l'attività fisica era troppo intensa per me	1,417	0,493	1,5	0,866	1,25	0,433
20	Ho ritenuto che lo sforzo mentale richiesto fosse estenuante	2,083	0,862	2,25	1,01	1,833	0,799
21	Ho sentito che il gioco è stato utile per il mio benessere fisico	3	1,155	2,917	1,187	2,917	0,954

N	Affermazioni Questionario	Modalità neutrale		Modalità supporto		Modalità interferenza	
		M	SD	M	SD	M	SD
22	Ho sentito che concentrarmi sul gioco era utile per il mio stato mentale	4,083	0,954	3,667	0,943	4	0,913
23	Preferirei che questa attività non fosse accompagnata da elementi di gioco	1,333	0,624	1,25	0,433	1,167	0,373
24	Lo sforzo mentale è stato più intenso di quello fisico durante la partita	3,5	1,258	3,667	1,247	3,417	1,498
25	Sento che i muscoli del mio braccio hanno bisogno di riposo	1,917	1,037	1,917	0,954	1,833	0,799
26	La situazione mi faceva sentire il desiderio di migliorare le mie prestazioni	4,417	1,115	4,333	0,745	4,583	0,64
27	Ho sentito il bisogno di riposare o di cambiare braccio tra una sessione e l'altra	1,583	0,759	1,667	0,943	1,25	0,433
28	Mi è sembrato che fosse più difficile concentrarsi man mano che la partita procedeva	1,75	0,924	1,833	1,143	1,667	0,85
29	Sentivo che le mie prestazioni diminuivano con l'avanzare della partita	2,25	1,164	1,833	0,898	1,833	0,687
30	Ho avuto l'impressione che fosse difficile capire il funzionamento del gioco	1,417	0,862	1	0	1,167	0,373
31	Ho ritenuto che fosse facile familiarizzare con i diversi elementi del gioco durante le sessioni	4,25	0,829	4,417	0,64	4,417	0,759
32	Sentivo che il mio ritmo e le mie prestazioni dipendevano molto dalla sessione di gioco	2,917	0,954	3,417	0,862	2,833	1,067
33	Preferisco un ambiente virtuale senza personaggi durante questo esercizio	2,833	1,143	1,75	1,164	3	0,913
34	Preferirei che questo gioco avesse diverse sessioni, ma più brevi	1,833	1,213	2,167	1,213	2	1,225
35	Mi è sembrato divertente testare diverse configurazioni del tangram	4,417	0,759	4,417	0,759	4,583	0,64
36	Penso che la presenza di un personaggio virtuale possa essere utile per motivarmi durante l'esercizio	2,917	0,862	3,75	1,01	2,583	1,441
37	Ritengo che la presenza di un personaggio virtuale sia fastidiosa durante l'esercizio	2,333	0,943	2,167	0,898	3,583	1,256

Nello specifico, esclusa la prima domanda, dove viene chiesta una stima in minuti della durata della partita percepita dall'utente, e la seconda, dove viene chiesto all'utente di assegnare un punteggio che va da 1 (molto bassa) a 5 (molto alta) alla propria prestazione, tutte le altre sono delle affermazioni sulle quali la persona deve esprimersi indicando se si trova d'accordo o meno con esse, tramite una scala che va da 1 (fortemente in disaccordo) a 5

(fortemente d'accordo).

Mentre, per quanto riguarda il NASA TLX, ho:

N	Domanda Questionario	Modalità neutrale		Modalità supporto		Modalità interferenza	
		M	SD	M	SD	M	SD
1	Quanto è stato impegnativo mentalmente il compito?	13,25	2,487	11,42	3,328	13,83	4,81
2	Quanto era impegnativo fisicamente il compito?	4,583	2,842	4,333	2,779	5,25	3,631
3	Quanto era frettoloso o affrettato il ritmo del compito?	7,583	3,968	13,42	17,68	9,583	4,329
4	Quanto siete riusciti a portare a termine ciò che vi era stato chiesto?	4,333	3,091	7,417	4,092	7,167	4,964
5	Quanto avete dovuto lavorare per raggiungere il vostro livello di prestazione?	10,42	4,573	9,917	4,873	12,33	4,403
6	Quanto eravate insicuri, scoraggiati, irritati, stressati e infastiditi?	4,667	4,069	4,25	4,284	6,917	4,462

Ad ogni risposta, l'utente ha dovuto assegnare un punteggio su una scala di valori che andava da 0 a 20, dove, in tutte le domande esclusa la quarta, lo 0 corrispondeva a "molto basso" e il 20 a "molto alto". Invece, per la domanda numero 4, lo 0 stava per "perfetto" e il 20 per "fallimento".

Infine, i dati ricavati dal **SUS** sono i seguenti: I dati ricavati sono schematizzati nella seguente tabella:

N	Affermazioni Questionario	Modalità neutrale		Modalità supporto		Modalità interferenza	
		M	SD	M	SD	M	SD
1	Penso che mi piacerebbe utilizzare questo sistema frequentemente	4,583	0,493	4,25	0,722	4,25	1,164
2	Ho trovato il sistema inutilmente complesso	1,5	0,764	1,583	0,759	1,25	0,433
3	Ho pensato che il sistema fosse facile da usare	4,667	0,471	4,417	0,493	5	0
4	Penso che avrei bisogno del supporto di un tecnico per poter utilizzare questo sistema	1,5	0,957	1,25	0,595	1,333	0,471
5	Ho trovato le varie funzioni di questo sistema ben integrate	4,583	0,759	4,25	0,722	4,5	0,645
6	Ho pensato che ci fosse troppa incoerenza in questo sistema	1,25	0,433	1,167	0,373	1,167	0,373
7	Immagino che la maggior parte delle persone imparerebbe a usare questo sistema molto rapidamente	4,417	0,493	4,583	0,493	4,583	0,493
8	Ho trovato il sistema molto macchinoso da usare	1,833	0,898	1,917	0,759	1,75	0,829
9	Mi sono sentito molto sicuro nell'utilizzo del sistema	4,5	0,5	4,583	0,493	4,083	0,759
10	Ho dovuto imparare molte cose prima di poter iniziare a lavorare con questo sistema	1,333	0,624	1,333	0,85	1,417	0,64

Si ricorda che la scala utilizzata per la valutazione del SUS va da da 1 (totalmente in disaccordo) a 5 (totalmente d'accordo).

## 5.4 Analisi dei dati

Per analizzare le differenze nei punteggi tra le tre condizioni è stato utilizzato il **Friedman test**, un test non parametrico eseguito per rilevare le differenze nei trattamenti tra più tentativi di test. Il test non è parametrico poiché i



dati sono su scala ordinale o non presentano distribuzione normale.

Mentre, per quanto riguarda l'**analisi post-hoc**, ovvero un'analisi statistica approfondita dei dati svolta dopo che i dati sono stati visti, è stato utilizzato il **Nemenyi test**. Tale test è un test non parametrico che effettua confronti post-hoc tra due termini di ciascuna coppia di condizioni utilizzate. Nel nostro caso dunque le coppie sono: neutrale-supporto, neutrale-interferenza e supporto-interferenza. Viene fatto ciò perché ci possono essere delle condizioni che possono essere ininfluenti se prese nell'insieme, ma che, se considerate a coppie possono essere utili per trarre determinate considerazioni.

Nello specifico, nel questionario **SUS** sono state riscontrate differenze statisticamente significative (con  $p < 0,05$ ) solo per la terza affermazione, ovvero quella sulla facilità d'uso del sistema ( $X^2 = 10,571$  e  $p = 0,005$ ) con  $M = 4,67$  e  $SD = 0,47$  nella condizione senza NPC,  $M = 4,42$  e  $SD = 0,49$  nella condizione con NPC cooperativo,  $M = 5,00$  e  $SD = 0,00$  nella condizione con NPC disturbatore. Nessun confronto post-hoc è risultato significativo.

Mentre, il questionario **NASA TLX**, sono state riscontrate differenze statisticamente significative (con  $p < 0,05$ ) per tre domande:

- **Domanda 1:** ovvero, la domanda relativa alla domanda mentale ( $X^2 = 6,2$  e  $p = 0,04$ ) con  $M = 13,25$  e  $SD = 2,49$  nella condizione senza NPC,  $M = 11,42$  e  $SD = 3,33$  nella condizione con NPC cooperativo,  $M = 13,83$  e  $SD = 4,81$  nella condizione con NPC disturbatore;
- **Domanda 4:** ovvero, la domanda sulla facilità d'uso ( $X^2 = 7,6$  e  $p = 0,02$ ) con  $M = 4,33$  e  $SD = 3,09$  nella condizione senza NPC,  $M = 7,42$  e  $SD = 4,09$  nella condizione con NPC cooperativo,  $M = 7,17$  e  $SD = 4,96$  nella condizione con NPC disturbatore;
- **Domanda 6:** ovvero, la domanda sulla facilità d'uso ( $X^2 = 10,158$  e  $p = 0,006$ ) con  $M = 4,67$  e  $SD = 4,07$  nella condizione senza NPC,  $M = 4,25$  e  $SD = 4,28$  nella condizione con NPC cooperativo,  $M = 6,92$  e  $SD = 4,46$  nella condizione con NPC disturbatore.

Inoltre, per quanto riguarda il questionario **post-test**, l'analisi post-hoc ha evidenziato differenze significative (con  $p < 0,05$ ):

- **Affermazione 4:** ovvero, "Ero concentrato sul gioco". La differenza significativa è quella tra la condizione senza NPC e quelle con NPC disturbatore ( $p = 0,038$ );

- **Affermazione 6:** ovvero, "Non ho sentito il desiderio di progredire nel gioco". La differenza significativa è quella tra la condizione con NPC cooperativo e quelle con NPC disturbatore ( $p=0,029$ );

## 5.5 Discussione dei dati

Dal questionario **SUS** si può evincere che l'usabilità generale del sistema è più che soddisfacente. Gli utenti hanno trovato il sistema coerente, non inutilmente complesso, e facile da usare, soprattutto durante la condizione con l'NPC disturbatore.

Inoltre, è stato reputato che per utilizzare il sistema non sia necessario il supporto di un tecnico. Questo è un dato estremamente positivo, considerando che l'obiettivo della tesi era proprio quello di realizzare un exergame per la riabilitazione cognitiva e dell'arto superiore che l'utente potesse comodamente giocare in autonomia da casa propria.

Mentre, dal **NASA TLX** si può notare che la modalità di supporto, ovvero quella dove l'NPC aiuta il giocatore, è quella che richiede il minor sforzo mentale e fisico e con il minor livello di frustrazione (come era lecito aspettarsi). Tuttavia, controintuitivamente a quanto si possa pensare, è la condizione con il più basso livello di performance.

In aggiunta, si può evincere, considerando tutte e tre le condizioni, che lo sforzo fisico richiesto dall'applicazione non è considerato alto. Ciò non è da considerarsi come un qualcosa di negativo, perché lo scopo principale del gioco è quello di essere uno strumento di supporto alla riabilitazione cognitiva, e, solo secondariamente, a quella dell'arto superiore. Inoltre, il maggior impegno mentale rispetto a quello fisico viene confermato anche dai risultati dal questionario **Post-Test**.

Per quanto riguarda l'aspetto ludico, gli utenti hanno reputato il gioco come divertente da giocare, e hanno manifestato il loro piacere nel continuare a giocare anche dopo aver ultimato un'intera partita (ovvero dopo aver risolto le 6 differenti figure). Un ulteriore elemento da considerare è anche il fatto che, per conseguire il massimo punteggio, è necessario concludere la sessione di gioco nella soglia dei 45 secondi (limite volutamente basso e non facile da raggiungere). Ciò ha contribuito ad innalzare il livello di concentrazione dei giocatori, instillando in loro un senso di sfida e spronandoli a concludere la figura il più velocemente possibile.

# Capitolo 6

## Conclusioni

In questo capitolo conclusivo sono state svolte le considerazioni finali sull'elaborato di tesi. Si parlerà anche dei possibili sviluppi futuri del progetto realizzato.

Nell'ambito della presente tesi, è stato realizzato un exergame in realtà virtuale immersiva, per visore Meta Quest 2, che ha l'obiettivo di affiancare e potenziare in primo luogo il percorso di riabilitazione cognitiva di persone con sclerosi multipla, considerando anche aspetti di riabilitazione dell'arto superiore.

La SM è una malattia neurodegenerativa, demielinizzante, neuroinfiammatoria, autoimmune e multifocale, dalla sintomatologia estremamente ampia e che varia da paziente a paziente. Nello specifico, nel nostro studio è stata posta l'attenzione sui disturbi cognitivi, neuromuscolari e motori, andando anche ad illustrare dei possibili percorsi di riabilitazione per tali sintomi.

Il progetto di tesi realizzato è un puzzle game per hardware Meta Quest 2, sviluppato con il motore di gioco Unity, e che prende il nome di Tangram VR. L'obiettivo principale è quello di giocare al gioco del Tangram, un rompicapo costituito da sette pezzi dalla forma differente, che devono essere posizionati in modo tale comporre una determinata figura fornita dal gioco. Il gioco presenta tre differenti modalità: la prima è la modalità neutrale, dove il giocatore si ritrova da solo nell'ambiente virtuale; la seconda è la modalità supporto, dove assieme al giocatore c'è un NPC che lo aiuta nella risoluzione di una figura; la terza è la modalità interferenza, dove è sempre presente l'NPC, ma in questo caso disturba il giocatore con l'obiettivo di deconcentrarlo. L'obiettivo dietro l'implementazione di queste tre differenti modalità è quello di andare a verificare come varia la reazione del paziente

ai differenti stimoli e come questi possano andare ad intaccare il suo grado di concentrazione.

L'applicazione è stata poi testata su 12 soggetti sani (7 donne : 5 uomini, con un età media tra i 27 e i 28 anni) e su una persona con SM. Il disegno seguito è un within-group con una variabile a 3 livelli, ciascuno dei quali definisce una condizione sperimentale (le tre differenti modalità di gioco) per valutare l'effetto del tipo di contesto sociale. L'ordine con il quale i pazienti sono stati sottoposti alle condizioni è stato casuale.

Al termine di ciascuna condizione, l'utente ha compilato tre differenti questionari, un questionario Post-Test realizzato ad-hoc per il progetto, il NASA Task Load Index e il System Usability Scale (SUS).

Dall'analisi dei dati sono emerse considerazioni interessanti. Innanzitutto, il sistema ha un'usabilità elevata, il che è una cosa ottima, considerando anche il fatto che è stato concepito con l'idea che l'utente possa giocarci a casa propria, senza l'aiuto di un tecnico.

Il gioco richiede un buon livello di sforzo mentale e di concentrazione per essere portato a termine correttamente. Ciò è positivo considerando l'obiettivo principale del lavoro.

Infine, il gioco risulta essere divertente, e questo è un aspetto fondamentale per tenere alto il livello di partecipazione dei pazienti al trattamento.

## 6.1 Sviluppi futuri

In generale, è interessante notare che la facilità d'uso sembra più elevata nella condizione con NPC disturbatore, considerando che è tale modalità è la più difficile in termini di richiesta mentale con un impatto negativo sull'autovalutazione della prestazione e sulla frustrazione.

Quindi, i risultati del SUS sembrano contro-intuitivi se confrontati con quelli del NASA TLX, dimostrando come alcune dimensioni dell'usabilità possano essere dissociate da specifici aspetti del carico di lavoro mentale in un contesto socialmente coinvolgente. Ciò sottolinea la necessità di ulteriori indagini per approfondire questo aspetto, magari aumentando anche il numero di tester.

Mentre dal questionario Post-Test si può evincere che, seppur il grado di immersione nell'ambiente di gioco non sia stato reputato come basso, si può lavorare per andare ad aumentarlo ulteriormente.

Per concludere, un ulteriore aspetto che si può sfruttare in futuro è il sistema di raccolta di metriche oggettive, che seppur implementato nel gioco, non è stato utilizzato in questa prima fase di studio.

# Bibliografia

- [1] Assi.SM, Cos'è la mielina.  
<https://www.assism.org/cose-la-mielina/>.
- [2] Associazione Italiana Sclerosi Multipla), Barometro della Sclerosi Multipla e patologie correlate - Versione breve.  
[https://agenda.aism.it/2022/download/Barometro\\_della\\_Sclerosi\\_Multipla\\_2022\\_breve.pdf](https://agenda.aism.it/2022/download/Barometro_della_Sclerosi_Multipla_2022_breve.pdf).  
Pubblicazione: Maggio 2022.
- [3] Associazione Italiana Sclerosi Multipla, L'équipe riabilitativa.  
[https://www.aism.it/lequipe\\_riabilitativa](https://www.aism.it/lequipe_riabilitativa).
- [4] Associazione Italiana Sclerosi Multipla, Ricadute: cosa sono e trattamenti.  
[https://www.aism.it/sclerosi\\_multipla\\_cosa\\_e\\_una\\_ricaduta\\_trattamenti](https://www.aism.it/sclerosi_multipla_cosa_e_una_ricaduta_trattamenti).
- [5] Associazione Italiana Sclerosi Multipla, Sclerosi multipla: quando iniziare la terapia.  
[https://www.aism.it/sclerosi\\_multipla\\_quando\\_iniziare\\_la\\_terapia](https://www.aism.it/sclerosi_multipla_quando_iniziare_la_terapia).
- [6] Associazione Italiana Sclerosi Multipla, Servizi residenziali e semiresidenziali.  
[https://www.aism.it/servizi\\_residenziali\\_e\\_semiresidenziali](https://www.aism.it/servizi_residenziali_e_semiresidenziali).
- [7] Brainzone, Atrofia celebrale:il cervello perde volume.  
<https://www.brainzone.it/anche-il-cervello-invecchia/atrofia-cerebrale-il-cervello-perde-volume>.
- [8] Decreto 17 gennaio 1997, n. 136, Regolamento concernente la individuazione della figura e relativo profilo professionale del terapeuta occupazionale.

- [9] Digital Healthcare Research, NASA Task Load Index.  
<https://digital.ahrq.gov/health-it-tools-and-resources/evaluation-resources/workflow-assessment-health-it-toolkit/all-workflow-tools/nasa-task-load-index>.
- [10] Dott. Alberto Franzin, Tremore.  
<https://www.franzin.org/aree-di-intervento/disordini-del-movimento/tremore#tipi>.
- [11] ENACT, Employing Neuroergonomic solutions to Attenuate the Cerebellar Tremor.  
<https://enactproject.eu/>.
- [12] European Multiple Sclerosis Platform (EMSP), Recommendations on Rehabilitation Services for Persons with Multiple Sclerosis in Europe.  
<https://uems-prm.eu/wp-content/uploads/2017/09/Recommendations-on-MS-Rehabilitation-RIMS-EMSP-2012.pdf>.  
Aprile 2012.
- [13] Fondazione Merck Serono, Multiple Sclerosis: Diagnosis Treatment.  
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/multiple-sclerosis/diagnosis-treatment/drc-20350274>.
- [14] Fondazione Merck Serono, Trattamento delle ricadute e dei sintomi.  
<https://www.fondazione-serono.org/sclerosi-multipla/patologia-sclerosi-multipla/trattamento-sclerosi-multipla/trattamento-delle-ricadute-e-dei-sintomi>.
- [15] Healthline, Multiple Sclerosis: Facts, Statistics, and You.  
<https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/facts-statistics-infographic#risk-factors>.
- [16] Meta Quest 2, Overview.  
<https://www.meta.com/it/en/quest/products/quest-2/#overview>.
- [17] Meta Quest, Oculus Lipsync for Unity Development.  
<https://developer.oculus.com/documentation/unity/audio-ovrlipsync-unity/>.
- [18] Microsoft, Panoramica di Azure per sviluppatori.  
<https://learn.microsoft.com/it-it/azure/developer/intro/azure-developer-overview>.

- [19] MS Society, Smoking and MS.  
<https://www.mssociety.org.uk/care-and-support/everyday-living/smoking-and-ms>.
- [20] MS Society, Treating and managing MS tremors.  
<https://www.mssociety.org.uk/about-ms/signs-and-symptoms/tremor/treating-and-managing-tremor>.
- [21] MS Society, Treating spasms and stiffness.  
<https://www.mssociety.org.uk/about-ms/signs-and-symptoms/spasms-and-stiffness/treating-spasms-and-stiffness>.
- [22] Multiple Sclerosis Trust, Therapists in MS (TiMS).  
<https://mstrust.org.uk/health-professionals/therapists-ms-tims>.
- [23] My Personal Trainer, disestesia.  
<https://www.my-personaltrainer.it/alimentazione/disestesia.html>.
- [24] My Personal Trainer, Linfociti.  
<https://www.my-personaltrainer.it/fisiologia/linfociti>.
- [25] National Health Service, Living with multiple sclerosis.  
<https://www.nhs.uk/conditions/multiple-sclerosis/living-with/>.
- [26] National Health Service, multiple sclerosis - Overview.  
<https://www.nhs.uk/conditions/multiple-sclerosis>.
- [27] National Multiple Sclerosis Society, 9-Hole Peg Test (9-HPT).  
[https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/9-Hole-Peg-Test-\(9-HPT\)](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/9-Hole-Peg-Test-(9-HPT)).
- [28] National Multiple Sclerosis Society, Clinically Isolated Syndrome (CIS).  
[https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-\(CIS\)](https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Clinically-Isolated-Syndrome-(CIS)).
- [29] National Multiple Sclerosis Society, Primary progressive MS.  
<https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Primary-progressive-MS>.



- [30] National Multiple Sclerosis Society, Relapsing-remitting MS.  
<https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Relapsing-remitting-MS>.
- [31] National Multiple Sclerosis Society, Secondary progressive MS.  
<https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Secondary-progressive-MS>.
- [32] National Multiple Sclerosis Society, The MS Rehabilitation Process.  
<https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Clinical-Care/Managing-MS/Rehabilitation/MS-Rehabilitation-Process>.
- [33] National Multiple Sclerosis Society, Timed 25-Foot Walk (T25-FW).  
[https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Timed-25-Foot-Walk-\(T25-FW\)](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Timed-25-Foot-Walk-(T25-FW)).
- [34] National Multiple Sclerosis Society, Types of MS.  
<https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.
- [35] National Multiple Sclerosis Society, Updated Atlas of MS Shows Over 2.8 Million People Worldwide Have Multiple Sclerosis – with Nearly 1 Million in the US.  
<https://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/News/Updated-Atlas-of-MS-Shows-Over-2-8-million-People>.
- [36] National Multiple Sclerosis Society, Who Gets Multiple Sclerosis? Epidemiology of MS.  
<https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Who-Gets-MS>.
- [37] Treccani, epidemiologia.  
<https://www.treccani.it/vocabolario/epidemiologia>.
- [38] Treccani, erezione.  
<https://www.treccani.it/enciclopedia/erezione>.
- [39] Treccani, fisiopatologia.  
<https://www.treccani.it/vocabolario/fisiopatologia>.
- [40] Treccani, incontinenza urinaria.  
[https://www.treccani.it/enciclopedia/incontinenza-urinaria\\_%28Dizionario-di-Medicina%29/](https://www.treccani.it/enciclopedia/incontinenza-urinaria_%28Dizionario-di-Medicina%29/).

- [41] Treccani, parestesia.  
<https://www.treccani.it/enciclopedia/parestesia/>.
- [42] Usability.gov, System Usability Scale (SUS).  
<https://www.usability.gov/how-to-and-tools/methods/system-usability-scale.html>.
- [43] *Manuale di Neurologia e Neurochirurgia, Ottava edizione - Concorso Nazionale SSM 2022*. AIMS, 2021.
- [44] Gianfrancesco MA, Barcellos LF. *Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review*. J Neurol Neuromedicine, 2016.
- [45] Bloom LF, Lapierre NM, Wilson KG, Curran D, DeForge DA, Blackmer J. *Concordance in goal setting between patients with multiple sclerosis and their rehabilitation*. 2006.
- [46] Maggio MG, Russo M, Cuzzola MF, Destro M, La Rosa G, Molonia F, Bramanti P, Lombardo G, De Luca R, Calabrò RS. *Virtual reality in multiple sclerosis rehabilitation: A review on cognitive and motor outcomes*. Journal of Clinical Neuroscience, 2019.
- [47] Fenu G, Lorefice L, Frau F, Coghe GC, Marrosu MG, Cocco E. *Induction and escalation therapies in multiple sclerosis*. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem, 2015.
- [48] Andravizou A, Dardiotis E, Artemiadis A, et al. *Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options*. Autoimmun Highlights, 2019.
- [49] Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J et al. *Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training*. Multiple Sclerosis Journal, 2010.
- [50] Chirico A, Gaggioli A. *When virtual feels real: Comparing emotional responses and presence in virtual and natural environments*. Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking, 2019.
- [51] Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. *Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude*. Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry, 2013.

- [52] Forbes A, While A, Dyson L, Grocott T, Griffiths P. *Impact of clinical nurse specialists in multiple sclerosis—synthesis of the evidence*. J Adv Nurs, 2003.
- [53] Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. *Exercise therapy for multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2005.
- [54] Levin MC. Manuale MSD Versione per i pazienti, Sclerosi multipla (SM).  
<https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-di-cervello,-midollo-spinale-e-nervi/sclerosi-multipla-sm-e-malattie-correlate/sclerosi-multipla-sm>, 2021.
- [55] Ross MH, Pawlina W. *Istologia, Testo e Atlante con elementi di Biologia cellulare e molecolare - Seconda Edizione*. Casa Editrice Ambrosiana, 2016.
- [56] Stevenson VL, Playford ED. *Rehabilitation and MS*. International MS Journal / MS Forum, 2007.
- [57] Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. *Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review*. Neurol Ther, 2018.
- [58] Richmond C. *William Ian McDonald*. BMJ, 2007.
- [59] Louis ED, Shah H. *The “Tremor Diary”: A Useful Tool in the Management of Patients with Tremor*. Tremor and Other Hyperkinet Movements, 2014.
- [60] Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. *Multiple Sclerosis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
- [61] Guan Y, Jakimovski D, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. *The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging*. Neural Regen Res, 2019.