

# Le terapie digitali in neurologia

**Luigi Lavorgna, Elisabetta Maida**

Centro Sclerosi Multipla - Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

La *digital health* consiste nell'utilizzo di tecnologie informatiche e di telecomunicazione a vantaggio della salute. È un "termine ombrello" che comprende tutti gli ausili digitali che coinvolgono l'utente al fine di migliorarne lo stile di vita ed il benessere, e immagazzinano e trasmettono dati clinici, supportando così la telemedicina<sup>(1)</sup>.

La nuova frontiera della *digital health* è rappresentata dalle terapie digitali (DTx, *digital therapeutics*) ideate per offrire al paziente interventi terapeutici mediante *software* con l'obiettivo di prevenire, gestire o trattare un disturbo medico. Gli strumenti a supporto delle DTx includono diversi dispositivi quali *smartphone*, *tablet*, *computer* e piattaforme di videogiochi che possono essere utilizzati indipendentemente o in concerto con farmaci, apparecchiature ed altre terapie tradizionali per ottimizzare la gestione del paziente e i risultati sulla salute.

Le DTx si propongono di superare i limiti legati alla pratica clinica tradizionale come ridurre i costi associati alla visita ospedaliera, migliorare l'aderen-

za alla terapia prescritta, consentire il monitoraggio continuo del paziente e minimizzare il tempo impiegato in comunicazioni di *routine*. Per queste ragioni, le malattie croniche invalidanti sono quelle che in maggior misura potrebbero trarre un vasto beneficio dalle terapie digitali.

Nel settore della neurologia sono numerosissime le DTx già validate ed introdotte nella pratica clinica corrente per la cura dei pazienti con diverse tipologie di disfunzioni neurologiche. Ugualmente, anche nelle altre branche della medicina, è inevitabile che le terapie digitali si stiano diffondendo sempre di più come ausilio per il personale sanitario nel *management* cronico delle patologie.

## Funzioni sensitivo-motorie

Gli *input* visivi e propriocettivi sono indispensabili per l'acquisizione ed il controllo delle abilità motorie, per cui l'integrità delle funzioni sensoriali è un elemento essenziale per agevolare la riabilitazione motoria.

Negli ultimi anni, diversi studi rando-

mizzati controllati hanno dimostrato l'enorme potenziale degli interventi terapeutici basati sulla realtà virtuale nei pazienti con disabilità motorie degli arti e con disturbi dell'equilibrio e dell'andatura. Difatti, i programmi di realtà virtuale possono simulare digitalmente diverse ambientazioni che permettono l'interazione tra gli oggetti e i movimenti del paziente<sup>(2)</sup>.

*CAREN (Computer-Assisted Rehabilitation ENvironment)* è un *software* di movimento interattivo finalizzato alla riabilitazione degli arti superiori nel periodo post-ictus. L'allenamento simula una scena di *shopping* in un supermercato tridimensionale ed impegna il paziente, in posizione seduta, nel compito di afferrare gli articoli sugli scaffali incoraggiando così l'intera gamma di movimenti della spalla e del gomito.

In uno studio clinico, CAREN è stato confrontato con l'allenamento fisico tradizionale: il programma di esercizio per ambedue i gruppi era di 45 minuti, 3 giorni/settimana per 4 settimane. Entrambi hanno mostrato un miglio-

ramento significativo nei parametri motori degli arti superiori, nei livelli di attività, e nella *reaching performance scale for stroke*, con un incremento maggiore per quanto riguarda i movimenti di adduzione e flessione della spalla e quelli di estensione del gomito. Il *leap motion controller* è un programma di tracciamento ottico che cattura i movimenti degli arti superiori senza la necessità di utilizzare sensori indossabili con una precisione submillimetrica e ne genera un'immagine virtuale nella quale il paziente è guidato ad eseguire dei movimenti prestabiliti. È stato dimostrato che questo sistema elettronico ottimizza la coordinazione degli arti superiori, la velocità dei gesti e la destrezza dei movimenti fin in pazienti con malattia di Parkinson.

Di recente, diverse ricerche si sono focalizzate su metodi di riabilitazione incentrati sul miglioramento della propriocezione. Per ottimizzare la propriocezione, sono stati suggeriti programmi di allenamento sensomotorio rivolti a migliorare il senso di posizione e la stabilità articolare per mezzo del movimento ritmico attivo e cambi di posizione su un cuscino ad aria che stimola la co-attivazione muscolare.

Kim *et al.* hanno valutato un nuovo tipo di sistema di riabilitazione che utilizza il digitale per allenare la propriocezione nel periodo *post-stroke*, e richiede che i pazienti muovano il braccio nella posizione predeterminata basandosi esclusivamente sul riscontro propriocettivo. Tale studio ha concluso che il *training con feedback* propriocettivo mediante realtà virtuale ha notevolmente migliorato il controllo motorio nei pazienti dopo ictus<sup>(3)</sup>.

La realtà virtuale è anche una nuova e promettente alternativa alla terapia riabilitativa tradizionale nella gestione dei disturbi dell'equilibrio. Kalron *et al.* hanno valutato l'efficacia di un



programma di esercizio che utilizza il software CAREN per migliorare l'equilibrio in pazienti con sclerosi multipla. In uno studio randomizzato controllato, i pazienti sono stati divisi in due gruppi, di intervento e di controllo, e ciascuno di essi ha ricevuto un piano di allenamento per 6 settimane, 2 volte/settimana, in sessioni di 30 minuti ciascuna. Entrambi hanno mostrato un miglioramento nei test di valutazione dell'equilibrio e nelle misure posturografiche; in più, il gruppo che si avvaleva delle DTx ha manifestato un progresso più rilevante nel *functional reach test* e nell'autovalutazione del rischio di caduta.

I programmi di riabilitazione mediante videogiochi sono chiamati *exergames* e sono stati proposti per il trattamento di pazienti con malattie neurologiche in numerosi studi clinici. Gli *exergames* sono videogiochi la cui esecuzione richiede uno sforzo fisico, indipendentemente dal loro scopo primario, e possono servirsi di dispositivi in realtà virtuale. Si rivolgono sia alle disfunzioni motorie degli arti, sia alle alterazioni dell'equilibrio<sup>(4)</sup>.

**JRS WAVE** (*Jintronix Rehabilitation*

*System*) è un software per la realtà virtuale che si avvale dell'accessorio *Microsoft-Kinect* ed è stato ampiamente sfruttato nella riabilitazione motoria, in particolare nell'implemento della funzionalità degli arti superiori, dell'equilibrio sia in posizione eretta che seduta e dell'andatura. L'utente ha a sua disposizione videogiochi divertenti e coinvolgenti con cui può giocare sia a casa che in ambulatorio. Nel corso dello studio che ha confrontato l'allenamento con il *Kinect*, sotto supervisione di un terapeuta, con la fisioterapia standard, i soggetti del gruppo di intervento hanno usato il dispositivo per 1 ora/settimana, per 8 settimane. Entrambi hanno mostrato un miglioramento nell'equilibrio in piedi, confermando di fatto che gli *exergames* possono essere un utile complemento, o persino alternativa, ai tradizionali strumenti di riabilitazione.

Yazgan *et al.* hanno studiato gli effetti dell'allenamento con due diversi sistemi di *exergaming* – *Nintendo Wii Fit* e *Balance Trainer* – su equilibrio, funzionalità, affaticamento e qualità della vita in pazienti con sclerosi multipla. I soggetti nel gruppo di interven-

to hanno ricevuto un programma di esercizi da eseguire con la supervisione di un fisioterapista 2 giorni/settimana, per 8 settimane. I risultati hanno mostrato un notevole progresso dei parametri presi in considerazione in seguito ad allenamento con *Nintendo Wii Fit e Balance Trainer*.

*Nintendo Wii Fit Board Balance* è stato inoltre il protagonista di due studi clinici randomizzati condotti al fine di valutare la sua efficacia nell'affrontare il peggioramento dell'equilibrio in pazienti con malattia di Parkinson. Liao *et al.* hanno valutato l'effetto dello strumento sull'equilibrio dinamico: nelle persone con malattia di Parkinson, difatti, l'attraversamento degli ostacoli è un compito difficoltoso che può determinare un aumento del rischio di cadute. Per esaminare gli effetti dell'esercizio basato sulla realtà virtuale sulle prestazioni di attraversamento degli ostacoli e sull'equilibrio dinamico, i pazienti con malattia di Parkinson sono stati divisi in tre gruppi. Nei gruppi di esercizio, i partecipanti hanno ricevuto o un allenamento basato sulla realtà virtuale *Wii Fit* o uno tradizionale mantenuto per 45 minuti, seguito da 15 minuti di *tapis roulant*, per un totale di 12 sessioni in 6 settimane. I componenti del gruppo di controllo, invece, non hanno ricevuto alcun programma. I pazienti che hanno utilizzato la *Wii* hanno mostrato un miglioramento maggiore nei risultati primari, quali rapidità di attraversamento degli ostacoli, equilibrio dinamico e velocità dei movimenti al test dei limiti di stabilità. Ulteriori prove a sostegno della validità di questo strumento per affrontare la disabilità senso-motoria di pazienti con malattia di Parkinson provengono da un più recente studio clinico che ha analizzato l'efficacia dell'*exergaming* con *Wii Balance Board* nel migliorare l'equilibrio funzionale, la fatica, la ca-

pacità di esercizio e la qualità della vita. I pazienti nel gruppo di intervento sono stati sottoposti a una sessione di 30 minuti di *exergaming* dopo aver imparato preliminarmente le posture e i movimenti richiesti per 2 sessioni/settimana, per 12 settimane. Al contrario, i pazienti del gruppo di controllo sono stati sottoposti ad una sessione di esercizio tradizionale di 30 minuti, 2 sessioni/settimana, per 12 settimane. L'*exergame* si è rivelato efficace nel migliorare l'equilibrio e ridurre la fatica nei pazienti con Parkinson dopo 12 settimane di trattamento; tuttavia, tale beneficio non è stato sostenuto a lungo termine. Al di là della relazione tra funzione sensoriale e motoria, molti studi suggeriscono un effetto positivo dell'attività fisica e dell'esercizio strutturato sulle funzioni cognitive, con risultati più consistenti riportati per le funzioni esecutive.

Ozdogar *et al.*, in un recente studio controllato randomizzato, hanno cercato di indagare l'effetto dell'allenamento *exergaming* sulle estremità superiori, sulle funzioni cognitive e su altri sintomi in pazienti con sclerosi multipla. I partecipanti sono stati divisi in tre gruppi: riabilitazione convenzionale, gruppo di controllo e gruppo di intervento con *exergames*, che ha ricevuto sessioni di terapia una volta alla settimana per 8 settimane. I risultati dello studio hanno suggerito che l'*exergaming* è efficace quasi come la riabilitazione classica per quanto riguarda il miglioramento dell'andatura, delle funzioni degli arti superiori e inferiori, delle funzioni cognitive, e di altri sintomi quali fatica, depressione e qualità della vita.

**IREX** (*Interactive Rehabilitation Exercise Software*) è stato progettato per migliorare la coordinazione e l'equilibrio ed è stato adottato in uno studio condotto in un'Unità di riabilitazione per

ictus. I componenti del gruppo di trattamento hanno interagito con giochi di realtà virtuale in posizione eretta (ad esempio, il portiere di calcio, lo *snowboard*, etc.), sfidando così il loro equilibrio e lo spostamento del baricentro. Al contrario, gli individui del gruppo di controllo erano seduti e giocavano a *videogames* che non richiedevano alcuno spostamento del peso all'interno della loro base di supporto. I partecipanti di ambedue i gruppi hanno completato 10-12 sessioni di 20 minuti di esercizio interattivo in realtà virtuale utilizzando IREX in aggiunta alle loro regolari sessioni di terapia riabilitativa in degenza. La misura principale di risultato era il test *Timed Up and Go*, mentre misure secondarie includevano il *Two-Minute Walking Test* e il *Chedoke McMaster Stroke Assessment Scale Leg domain*. Entrambi i gruppi hanno raggiunto una differenza clinicamente significativa dopo l'ultima sessione di allenamento sia per il test *Timed Up and Go*, sia per il *Two-Minute Walking Test*; in aggiunta, più individui nel gruppo di trattamento rispetto a quello di controllo hanno mostrato progressi nella *Chedoke McMaster Stroke Assessment Scale Leg domain*. I risultati di questo studio suggeriscono che esercizi in realtà virtuale di equilibrio e mobilità potrebbero avere un impatto positivo sulla riabilitazione dell'ictus in lungodegenza.

Per quanto riguarda le applicazioni per *tablet* destinate alla riabilitazione motoria, sono disponibili alcuni strumenti tra cui **FINDEX**, un gioco per *tablet* fruibile su sistema operativo *Android*, che valuta e monitora la destrezza dei movimenti fini come il controllo delle dita e la coordinazione. I pazienti con ictus sono stati preparati in ambiente ospedaliero ad utilizzare l'applicazione. I risultati dello studio hanno mostrato un migliora-

mento della destrezza manuale in tutti i pazienti e concluso che *videogame* come FINDEX possono essere usati come un efficace strumento terapeutico per la riabilitazione della motricità fine in un contesto clinico. Altri strumenti terapeutici su *iPad*, sviluppati per migliorare abilità motorie fini, includono *Fruit Ninja* e *Dexterity*. Tra le applicazioni per *tablet* finalizzate ad esercitare l'arto superiore, un ulteriore approccio per i pazienti colpiti da ictus è costituito dalla musicoterapia, incentrata sull'ipotesi che l'integrazione del circuito motorio uditivo-sensoriale possa migliorare la velocità e la precisione del movimento. Un esempio è *Music-Supported Therapy*, che prevede una serie di esercizi da eseguire con strumenti musicali elettronici che ha dimostrato di incrementare la funzionalità dell'arto superiore. È importante però tener conto che l'allenamento deve essere seguito da esercizio, ripetizione e pratica; in questa prospettiva, un obiettivo principale dei dispositivi digitali dovrebbe essere quello di migliorare la *compliance* dei pazienti convincendoli a continuare l'allenamento motorio.

Il programma di allenamento a casa *eTraining* è stato progettato per affrontare i problemi di equilibrio. Uno studio controllato randomizzato ne ha esplorato l'efficacia rispetto all'ippoterapia: i pazienti con sclerosi multipla hanno ricevuto l'ippoterapia o l'*home training* digitale due volte alla settimana, per 12 settimane. I risultati hanno mostrato un comparabile progresso dell'equilibrio statico e dinamico con entrambi i programmi di intervento. Le tecnologie a domicilio sono state anche utilizzate per promuovere l'attività fisica e disincentivare la sedentarietà, attraverso un intervento digitale comportamentale, e per fornire esercizi di fisioterapia.

## Funzioni cognitive

La riabilitazione cognitiva attraverso dispositivi digitali è ritenuta sempre di più un'opzione valida e potenzialmente efficace per incrementare la neuroplasticità del cervello<sup>(5)</sup>.

Un esempio è rappresentato da *Cogmed*, una piattaforma *on-line* che garantisce un allenamento utile per potenziare la memoria di lavoro. *Cogmed* è stato esaminato in due studi randomizzati controllati che hanno mostrato un significativo incremento della memoria di lavoro e delle funzioni esecutive nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo.

*Constant Therapy*, invece, è un'applicazione che utilizza l'*iPad* per la riabilitazione dei pazienti con deficit cognitivi e del linguaggio dovuti a ictus, traumi cerebrali ed altre malattie neurologiche. In uno studio clinico, l'applicazione è stata confrontata con l'approccio tradizionale: entrambi i gruppi hanno eseguito una sessione di 1 ora con un medico, ma i pazienti del gruppo di intervento hanno utilizzato l'applicazione anche al proprio domicilio sempre per 1 ora, una volta alla settimana, per 10 settimane. *Constant Therapy* ha comprovato di migliorare i parametri di memoria nei pazienti che utilizzavano l'*iPad* rispetto agli altri, dimostrando in questo modo la realizzabilità dell'uso di un *tablet* nella terapia di riabilitazione cognitiva e vocale. Ad oggi, l'addestramento cognitivo basato sulla realtà virtuale è meno esplorato rispetto alle piattaforme su computer e sulle applicazioni per *iPad*. Un recente studio ha mostrato un incremento dell'attenzione e della memoria nel gruppo che utilizzava dispositivi in realtà virtuale rispetto ai soggetti sottoposti a riabilitazione cognitiva *standard*.

La riabilitazione dell'afasia comprende, per i pazienti con afasia fluen-

te, un *training* semantico, mentre per i pazienti con afasia non fluente, un *training* fonologico; di norma, nella pratica clinica, entrambi i tipi di allenamento sono utilizzati in combinazione tra loro. Strumenti di *training* semantico e fonologico sono disponibili come applicazioni per computer, per *tablet* o anche come *software* per la realtà virtuale. *StepByStep* e *Multi-cue*, sono terapie digitali che assistono i pazienti colpiti da ictus nel campo del linguaggio e sono stati valutati in due studi clinici che hanno documentato un incremento significativo nelle abilità di denominazione in seguito al loro utilizzo. Altri strumenti di *training* semantico e fonologico sono disponibili anche per *iPad*: *Constant Therapy*, *Lingraphica Talkpath Therapy*, *Language TherAppy*, e *iBook* ne sono solo alcuni esempi. In particolare, *Constant Therapy* include 37 esercizi cognitivi e linguistici e ha mostrato di migliorare l'accuratezza del linguaggio ed il tempo di latenza nelle risposte in pazienti *post-stroke* affetti da afasia. *Lingraphica TalkPath Therapy* presenta diversi test che si rivolgono alla scrittura, al linguaggio, alla lettura e all'ascolto. In uno studio clinico, i pazienti sottoposti a riabilitazione con tale strumento hanno mostrato un progresso significativo nel discorso spontaneo, nella ripetizione, nella denominazione e nella comprensione uditivo-verbale. *Language TherAppy* è una terapia logopedica autosomministrata mediante *tablet* che ha dimostrato di migliorare diversi ambiti linguistici, quali la comprensione, la denominazione, la lettura e la scrittura. Infine, *iBook* è applicazione che investiga i deficit di comunicazione ed è esplorata in uno studio clinico nel quale tutti i partecipanti che l'hanno utilizzata a domicilio hanno mostrato di mantenere e prolungare il miglioramento ottenuto durante

le precedenti due settimane di terapia riabilitativa tradizionale.

In più, sono disponibili programmi di allenamento fonologico in modalità basate sulla realtà virtuale: **Sentactics**<sup>®</sup> è un trattamento computerizzato ed automatizzato con lo scopo di migliorare l'afasia non fluente che propone un medico virtuale che guida i pazienti durante il *training*. Nello studio clinico che ne ha valutato l'efficacia, *Sentactics*<sup>®</sup> è risultato essere una possibile alternativa alla terapia tradizionale per i programmi di riabilitazione dell'afasia. La difficoltà nella scrittura, o disgrafia, è un'alterazione comune associata all'afasia che interessa sia la scrittura a mano che la digitazione e può recuperare in maniera peggiore rispetto agli altri sintomi afasici.

Un recente studio clinico ha valutato i benefici della terapia potenziata dalla tecnologia per persone con disgrafia acquisita: i pazienti hanno ricevuto 1-2 ore di formazione tecnologica, seguita da 12 sessioni di 1 ora di terapia nell'arco di 6 settimane con notevole miglioramento dei parametri funzionali.

**COGNI-TRAcK** (*Cognitive Training Kit*) è un *software* personalizzato per l'auto-somministrazione di un *training* cognitivo intensivo domiciliare che si basa su esercizi che allenano la memoria di lavoro. In un primo studio, un gruppo di pazienti con sclerosi multipla e deterioramento cognitivo sono stati sottoposti a cinque sessioni di 30 minuti a settimana per 8 settimane. L'applicazione è stata trovata facilmente utilizzabile, motivante e ben accettata dai destinatari. Un altro studio ha analizzato l'efficacia di *Cognitive Training Kit* confrontando l'allenamento cognitivo adattivo con quello non adattivo. Gli Autori hanno concluso che *Cognitive Training Kit* può essere uno strumento adeguato alla riabilitazione cognitiva in pazienti con sclerosi

multipla e che solo con un carico di lavoro adattivo risulta efficace come *training* cognitivo. Un recente studio pilota è stato condotto per valutare se un trattamento digitale su *tablet* simile a un videogioco sia superiore a un gioco di parole di controllo nel migliorare la velocità di elaborazione in adulti con sclerosi multipla. Entrambi gli interventi hanno portato a miglioramenti significativi nella velocità di elaborazione e il 70% dei partecipanti sottoposti all'intervento digitale ha mantenuto un miglioramento clinicamente significativo della velocità di elaborazione alla fine del periodo di osservazione post-trattamento, rispetto al 37% dei partecipanti nel gruppo di controllo con placebo attivo. In aggiunta a ciò, ci sono sempre più evidenze che dimostrano che gli *exergames* motori possano apportare un apprezzabile impatto sulle prestazioni cognitive, come la memoria, l'attenzione e le capacità visuo-spaziali, ma anche sulle funzioni motorie, quali l'equilibrio e l'andatura<sup>(6)</sup>.

I *serious games* (letteralmente "giochi seri") sono giochi progettati non solo per garantire intrattenimento, ma soprattutto a fini educativi. Alcuni di essi, sviluppati di recente, sono specificamente rivolti a pazienti con malattia di Alzheimer.

**MINWii** (su *Nintendo R WiiTM*) è un *serious game* con lo scopo di impartire sessioni di musicoterapia nelle quali il giocatore suona una canzone nota su una tastiera virtuale. Questo è un approccio basato sulla rinarcisizzazione, una procedura terapeutica che mira a ripristinare l'autostima in pazienti che si sono gradualmente abituati a considerarsi come un peso inutile per i loro *caregivers*. Questo approccio assicura loro l'opportunità di impegnarsi e massimizzare le capacità residue per migliorare l'immagine di sé (appunto rinarcisizzazione) e ridurre i sintomi

comportamentali, che sono una causa importante di istituzionalizzazione.

**Kitchen and Cooking** è un *serious game* di cucina su *tablet*: seguendo una ricetta, il giocatore seleziona gli ingredienti giusti dalla cucina, pianifica le azioni necessarie per completare la ricetta e, infine, esegue gesti specifici per compiere ogni azione della preparazione. L'*app* si rivolge alle funzioni esecutive, in particolare alle capacità di pianificazione, ma include anche attività per allenare l'attenzione e il riconoscimento degli oggetti, così come la prassi. Uno studio condotto su pazienti con decadimento cognitivo lieve e con malattia di Alzheimer ha proposto dei questionari *self-report* per valutare la loro esperienza di gioco complessiva. I risultati hanno mostrato una generale accettabilità di *Kitchen and Cooking*, suggerendo la sua efficacia per valutare e stimolare le funzioni esecutive e la prassi, anche in pazienti apatici.

**MeMo** è un'applicazione per la memoria, l'attenzione e l'allenamento della flessibilità mentale. In uno studio randomizzato controllato, i suoi effetti sui sintomi cognitivi e comportamentali sono stati esplorati in pazienti con disturbi neurocognitivi. In dettaglio, lo studio ha confrontato i pazienti che hanno usato *MeMo* per 12 settimane, 4 sessioni a settimana, con quelli che non lo hanno adoperato. I risultati hanno mostrato un piccolo ma significativo miglioramento dell'attenzione e dell'apatia in un periodo di osservazione di 3 mesi con un utilizzo regolare dell'*app*.

## Interazione tra funzioni cognitive e motorie

I meccanismi che spiegano gli effetti dell'esercizio fisico sulle funzioni cognitive sono ancora ben lontani dall'essere completamente conosciuti; tuttavia, sono state formulate diverse ipotesi sia a livello cellulare sia com-

portamentale. A livello cellulare, è stato dimostrato che il cervello dei mammiferi presenta una plasticità persistente durante tutte le fasi della vita, che consente di imparare nuove abilità, di consolidare e recuperare i ricordi e di riorganizzare le reti neuronali in risposta a stimoli ambientali. Diversamente, a livello comportamentale è possibile che con la pratica i compiti diventino automatici e meno esigenti in termini di attenzione. Infatti, si ritiene che la *performance* motoria coinvolga il controllo esecutivo dell'attenzione, il quale è in gran parte regolato dalla corteccia prefrontale. Pertanto, è stato ipotizzato che l'allenamento fisico possa migliorare l'efficienza di processi neurali coinvolti anche nelle funzioni cognitive. Il miglioramento delle prestazioni dopo esercizio aerobico riguarda compiti che coinvolgono il controllo esecutivo dell'attenzione. Inoltre, è stato ipotizzato che il *fitness* cardiovascolare possa migliorare l'efficienza dei processi neurali e possa fornire maggiori risorse metaboliche per l'esecuzione dei compiti.

Pertanto, una combinazione tra il *training* cognitivo e l'allenamento fisico potrebbe risultare più promettente rispetto ad interventi focalizzati su un solo dominio per indurre uno stabile miglioramento delle funzioni cognitive in adulti anziani sani. I videogiochi che richiedono al paziente di eseguire movimenti fisici durante l'esecuzione di esercizi cognitivi hanno infatti mostrato un grande potenziale per la riabilitazione cognitiva. Un esempio di questo approccio è *X-Torp* (su *Microsoft R Kinect*), un *serious game* in cui il giocatore controlla un sottomarino in tempo reale con movimenti che coinvolgono principalmente gli arti inferiori. L'obiettivo del gioco è distruggere altre navi nel mare e compiere brevi missioni seguendo una trama presta-

bilità. Nonostante la loro potenziale efficacia per la riabilitazione neurologica, l'uso di giochi con contenuti violenti è attualmente fonte di dibattito ed è un tema che dovrebbe essere affrontato con attenzione. Tuttavia, uno studio recente ha verificato che i videogiochi violenti riducono i tassi di aggressività nei bambini e gli studi longitudinali compiuti su questo delicato argomento non hanno accertato alcun sostanziale legame a lungo termine tra contenuto digitale violento e aggressività giovanile.

Inoltre, la combinazione di allenamento motorio e cognitivo potrebbe essere vantaggiosa a causa dell'effetto di trasferimento tra abilità motorie e cognitive. Negli ultimi anni, le DTx basate su realtà virtuale sono state sempre più impiegate nella riabilitazione dei pazienti con malattia di Parkinson. Uno studio clinico su larga scala ha infatti rivelato che il *training* in realtà virtuale migliora alcuni parametri clinici in pazienti con malattia di Parkinson, come le funzioni cognitive, le funzioni motorie, l'equilibrio, la coordinazione e la qualità della vita.

Gli *exergames*, di cui i più utilizzati sono il *Microsoft Kinect* e la *Wii Balanced Board*, richiedono all'utente di eseguire movimenti fisici mentre effettua esercizi cognitivi e, pertanto, hanno mostrato un grande potenziale per la riabilitazione nella malattia di Parkinson.

### Altri sintomi neurologici

Oltre al deterioramento sensorimotorio e cognitivo, le DTx possono essere rivolte ad affrontare altri sintomi neurologici come le disfunzioni visive, i disturbi del linguaggio, la disfagia, l'affaticamento, la depressione e il dolore.

### Compromissione del campo visivo

La terapia di riabilitazione tradizionale per i difetti del campo visivo è basata da un lato sulla compensazione da parte delle capacità residue intatte, dall'altro agevolando la rigenerazione della plasticità del tessuto neurale presentando stimoli luminosi ripetitivi nella zona di confine tra il campo cieco e quello risparmiato<sup>(2)</sup>. Alcuni studi hanno esplorato la realizzabilità e l'efficacia delle DTx per il trattamento del dan-



no visivo dopo ictus. *NeuroEyeCoach* e *VISIOcoach* sono un esempio di terapia di compensazione digitale e hanno dimostrato di essere efficaci in pazienti con difetti del campo visivo. Al contrario, l'apprendimento percettivo visivo è stato introdotto solo recentemente come terapia di ripristino. Huxling *et al.* hanno dimostrato che l'addestramento alla discriminazione migliora le prestazioni nel test del campo visivo (perimetria Humphey) in pazienti con ictus cronico con cecità corticale.

### Disartria e disfagia

Le soluzioni digitali per gestire la disartria e i problemi di deglutizione sono al momento abbastanza carenti; ricerche precedenti hanno mostrato gli effetti benefici degli esercizi di deglutizione combinati con terapia miofunzionale di rafforzamento della lingua <sup>(7)</sup>. Uno studio clinico ha esplorato gli effetti immediati e di mantenimento a lungo termine di 8 settimane di esercizi per la lingua praticati a casa per mezzo di tecnologie sanitarie mobili in anziani che lamentavano difficoltà di deglutizione. L'intervento mirava

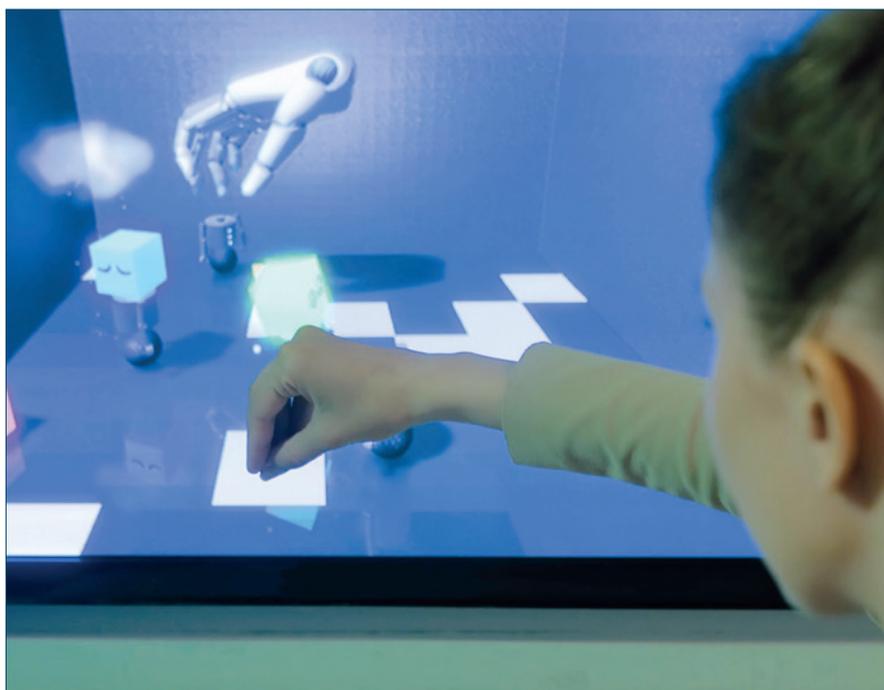
a migliorare la pressione della lingua nel corso della deglutizione mediante monitoraggio della stessa ed un protocollo di intervento con tre manovre terapeutiche: deglutizione prolungata, rotazione della lingua con sforzo, ed esercizi vocali. I partecipanti hanno dimostrato un significativo aumento della pressione della lingua nel corso della deglutizione; tuttavia, questi risultati non sono stati mantenuti dopo 12 settimane post-intervento. In più, un numero circoscritto di studi con l'applicazione *Lee Silverman Voice Treatment* ha mostrato effetti positivi sulla funzione di deglutizione, sulla qualità della voce, sull'intelligibilità del discorso e sull'ipomimia. Una recente ricerca ha confrontato le differenze nelle variabili vocali registrate tra i pazienti con malattia di Parkinson trattati di persona con *Lee Silverman Voice Treatment* e quelli che hanno eseguito sedute riabilitative a distanza con *Facetime* via *iPad*. I risultati dello studio hanno constatato che il trattamento con *Lee Silverman Voice Treatment* via *iPad* non è in nessun modo inferiore a quello in persona.

### Fatica

*More Stamina* è una soluzione digitale che presenta un *design* incentrato sull'utente, con l'obiettivo di aiutare i pazienti con sclerosi multipla a gestire la loro fatica. Un *trial* in corso sta esplorando l'accettabilità e l'utilizzabilità di *More Stamina*. Si tratta di uno strumento di organizzazione dei compiti che mira ad aiutare le persone con sclerosi multipla a gestire la loro energia, minimizzando l'impatto della fatica sulla loro vita quotidiana. Lo strumento agisce come una lista di cose da fare nel quale gli utenti possono inserire l'obiettivo che vogliono realizzare quel giorno.

### Depressione

Un altro sintomo comune è la depressione e solo un trattamento adeguato può migliorare la qualità della vita dei pazienti. Un esempio di terapia digitale per gestire la depressione è *Deprexis*, un programma di auto-aiuto che combina la terapia cognitivo-comportamentale con un *software* mobile e una piattaforma di dialogo. La sua efficacia è stata esplorata in pazienti con sclerosi multipla con depressione; i risultati hanno rivelato un miglioramento del *Beck Depression Inventory Score* per il gruppo di intervento ed un peggioramento in quello di controllo, evidenziando dunque l'efficacia dei programmi digitali per la gestione della depressione in pazienti con sclerosi multipla. Nelle persone con demenza, in molte strutture di lungodegenza è stata utilizzata la terapia della reminiscenza che consiste nel ricordare eventi positivi, persone e luoghi dalla loro vita passata. Su questa base, è stato sviluppato un *software* chiamato *ReminX* per attenuare i sintomi di agitazione e depressione associati alla malattia di Alzheimer. Questa *app* permette di caricare immagini e storie per creare



diapositive che ritraggono momenti essenziali della vita del paziente. Uno studio clinico ha indicato che il *software* ha portato un'immediata e significativa diminuzione dell'ansia, della depressione e del disagio emotivo generale dopo aver visto la loro storia.

## Dolore

La realtà virtuale ha anche dimostrato di essere efficace nel ridurre l'intensità del dolore e il disagio percepito in pazienti con diverse tipologie di dolore cronico; garantisce un intervento basato su una tecnica di distrazione poiché distoglie l'attenzione dall'elaborazione mentale, diminuendo così la quantità di dolore sperimentato consapevolmente<sup>(8)</sup>.

Un recente studio ha esplorato l'efficacia di un dispositivo di realtà virtuale 3D montato sul capo per diminuire il dolore neuropatico in pazienti con lesioni al midollo spinale rispetto all'uso di un dispositivo con schermo 2D. I partecipanti dello studio hanno riportato un'intensità del dolore significativamente più bassa dopo l'intervento con realtà virtuale immersiva rispetto allo schermo bidimensionale, suggerendo che il digitale potrebbe essere un utile complemento all'attuale farmacoterapia.

Un ulteriore approccio basato sulla realtà virtuale, basato sul fenomeno della "sensazione riferita", è stato esplorato per i pazienti che soffrono di dolore da arto fantasma. Questi pazienti possono sperimentare stimoli tattili applicati alla guancia dal lato interessato come se provenissero dal loro arto fantasma. In uno studio clinico che ha esplorato tale approccio, i partecipanti hanno eseguito esercizi di neuroriabilitazione in realtà virtuale in cui toccavano ripetutamente un oggetto *target* con una rappresentazione digitale del loro arto colpito. Quando il loro arto virtuale

raggiungeva l'oggetto, veniva applicato un *feedback* tattile sulla loro guancia. Sono state incluse due condizioni di controllo: il *feedback* tattile veniva applicato o sulla loro mano non colpita o, al contrario, non applicato affatto. I risultati dello studio hanno mostrato che l'effetto analgesico del *feedback* visivo neuro-riabilitativo durante il movimento dell'arto fantasma è stato notevolmente migliorato grazie al *feedback* somato-sensoriale alla guancia del lato interessato.

Altri studi hanno valutato l'efficacia della riabilitazione propriocettiva basata sulla realtà virtuale per i pazienti con dolore. Rezei *et al.* hanno studiato un nuovo strumento di gioco basato sulla realtà virtuale chiamato *Cervigame*, progettato per ridurre la sensazione dolorifica e migliorare la funzione propriocettiva in pazienti con dolenza al collo. Sia il gruppo di intervento attivo che quello di controllo con allenamento propriocettivo tradizionale hanno completato 8 sessioni di allenamento per 4 settimane. Ci sono stati miglioramenti significativi in tutti i parametri di entrambi i gruppi sia al momento che 5 settimane dopo l'intervento. Inoltre, i risultati hanno indicato che l'addestramento in realtà virtuale risultava più efficace nel ridurre il dolore e la disabilità rispetto all'allenamento propriocettivo convenzionale.

## Aderenza e autogestione della terapia

Gli interventi con le DTx potrebbero anche risultare validi per aumentare l'aderenza alla terapia, mantenere uno stile di vita sano e migliorare l'efficacia delle cure, facilitandone l'accesso e abbassandone i costi<sup>(9)</sup>.

La completa aderenza alla terapia medica nei pazienti con ictus rimane tuttora un obiettivo lontano e conti-

nua a gravare sul sistema sanitario. *FARMALARM* è un'applicazione per *smartphone* utilizzata nella prevenzione secondaria dell'ictus che permette al paziente di monitorare la sua attività fisica, di registrare e condividere con il medico i parametri vitali e i livelli di zucchero nel sangue capillare, di appuntare l'aderenza alla terapia e di ricevere consigli sullo stile di vita. Attraverso notifiche visive e sonore, l'*app* si è dimostrata un valido strumento nella prevenzione secondaria dell'ictus, migliorando l'aderenza farmacologica e aiutando il paziente a mantenere comportamenti sani. Difatti, i risultati dello studio hanno rivelato un tasso più elevato di controllo totale dei fattori di rischio vascolari critici nel gruppo che ha seguito il programma *FARMALARM*.

In un altro studio pilota è stato sviluppato un programma di autogestione virtuale con un *coach* personale e una piattaforma digitale al fine di migliorare il monitoraggio dei fattori di rischio vascolari dopo l'ictus. I pazienti hanno potuto registrare i propri parametri cardiovascolari attraverso l'applicazione e se i valori risultavano superiori alla soglia predefinita, la piattaforma inviava un avviso al *coach*. Il rischio vascolare, valutato mediante il *Systematic COronary Risk Evaluation: High and Low cardiovascular Risk Charts*, è risultato significativamente ridotto a 6 mesi nel gruppo di intervento rispetto ai punteggi basali.

Per i pazienti con sclerosi multipla, raggiungere l'aderenza alla terapia con farmaci iniettabili e mantenerla a lungo termine è molto impegnativo ed è legato sia a fattori personali del paziente che alla soddisfazione con il farmaco stesso e con i sistemi di applicazione. Un maggiore appagamento con un dispositivo può influenzare positivamente l'aderenza e, di conse-

guenza, una piattaforma digitale progettata per controllare un complesso regime di trattamento e consentirne il monitoraggio, nonché permettere l'interazione tra il paziente e il neurologo, può risultare oltremodo pratica. Ad oggi, sono disponibili numerose applicazioni per *smartphone* per l'autogestione di farmaci e iniezioni nella sclerosi multipla. Le caratteristiche più frequentemente osservate includono: inserimento del nome della preparazione farmaceutica, registrazione delle dosi saltate, gestione delle iniezioni, monitoraggio dei siti di iniezione, segnalazione e condivisione dei dati, notifica della fine delle scorte, e accesso alle informazioni farmaceutiche.

**MSDialog** è un'applicazione disponibile sia su *computer* che su cellulare che cattura i dati sull'autosomministrazione dell'interferone  $\beta$ -1a sottocutaneo. In uno studio che ha esplorato la comodità di utilizzo tra pazienti e medici, **MSDialog** è stato considerato facile da usare e superiore alle metodiche precedenti nel miglioramento dell'autogestione della loro condizione. Uno strumento digitale più organizzato nella gestione della terapia della sclerosi multipla è **Betaconnect**: il sistema comprende un iniettore per IFN $\beta$ -1b, un'applicazione per i pazienti e una piattaforma per il sanitario che permette la valutazione dell'aderenza alla terapia. L'*app* è dotata di pianificazione e registrazione delle iniezioni, nonché di uno schema di rotazione del sito d'iniezione. I pazienti possono scegliere di essere avvisati via *e-mail* o per messaggio *push* al momento della successiva assunzione. Ciononostante, uno studio che esplora l'utilità e la validità di un diario elettronico su *smartphone* per promuovere l'aderenza alla terapia nei pazienti con sclerosi multipla ha concluso che i promemoria del cellulare non hanno migliorato significati-

vamente il *Medication Possession Rate*, ovvero il numero cumulativo di giorni di copertura farmacologica, sulla base della prescrizione medica.

Una *compliance* medica ottimale e un controllo soddisfacente delle crisi sono ancora bisogni insoddisfatti nelle persone con epilessia. Uno dei primi strumenti per fornire contenuti di autogestione è la piattaforma **WebEase**. Questa comprende tre moduli - aderenza ai farmaci, sonno e stress - che i pazienti con epilessia possono completare *on-line*. In uno studio clinico, la piattaforma ha dimostrato di migliorare l'aderenza, l'autogestione e di ridurre il livello di stress nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. Ancora, un recente studio condotto su adulti affetti da epilessia ha indagato se un intervento basato su un'applicazione per *smartphone* potesse migliorare l'autogestione e il controllo delle crisi. I partecipanti sono stati stimolati a migliorare la loro *compliance* terapeutica e il loro stile di vita per raggiungere il controllo delle crisi e una qualità di vita ottimale. L'*app* ha fornito ai pazienti un'assistenza digitale multipla che comprendeva un calendario dei farmaci, forum educativi *on-line* e *blog*, una struttura per la segnalazione immediata *on-line* di crisi e consultazioni, e sondaggi *on-line*. I risultati hanno fornito importanti prove a sostegno del beneficio delle *app* specifiche per l'epilessia nel migliorare l'autogestione della terapia e nella riduzione della frequenza delle crisi.

Inoltre, anche altri interventi non farmacologici come la terapia cognitiva, gli interventi psicosociali ed educativi, hanno dimostrato di ridurre la frequenza delle crisi epilettiche. **Epicadance** è un'applicazione medica per cellulare rivolta ad individui con epilessia che integra nel *software* tutte queste modalità terapeutiche abbinando l'autogestio-

ne della malattia, interventi comportamentali, promemoria dei farmaci e musica anti-epilessia, come ad esempio la sonata di Mozart K.448.

Un'ulteriore soluzione digitale per migliorare l'aderenza al trattamento e la cura di sé è stata esplorata in un recente studio, nel quale i pazienti del gruppo di intervento hanno scaricato la **Parkinson Tracker App** e il gruppo di controllo si è sottoposto al trattamento convenzionale. Attraverso l'*app*, sono stati raccolti dati auto-monitorati sulle seguenti misure: sonno, esercizio fisico, dieta equilibrata, umore, energia, farmaci e movimento. Rispetto al trattamento convenzionale, **Parkinson TrackerApp** ha migliorato significativamente l'aderenza farmacologica a breve termine e la percezione della qualità della consultazione clinica.

Infine, sono stati sviluppati alcuni sensori indossabili come accelerometri o registrazioni elettromiografiche per rilevare le crisi motorie nelle persone con epilessia. Un esempio è **Epi-Care free**, un accelerometro *wireless* da polso che registra le crisi tonico-cloniche generalizzate con alta sensibilità (90%) e un basso tasso di falsi allarmi (0,1/giorno) che si avvicina a quello che è stato determinato nelle unità di monitoraggio dell'epilessia.

Il controllo della malattia nell'ambiente domestico include anche il potenziale utilizzo di tecnologie indossabili sulla pelle, come tatuaggi temporanei o permanenti, che funzionano come un *touchpad* o addirittura memorizzano e trasmettono informazioni sulla salute. Tali strumenti potrebbero superare le limitazioni relative al monitoraggio dell'EEG in un ambulatorio o in una clinica, permettendo la registrazione non invasiva a lungo termine dei segnali cerebrali mentre le persone sono fuori dall'ambiente ospedaliero e svolgono attività quotidiane.

A tal proposito, è stato studiato il controllo in tempo reale della respirazione attraverso misure di impedenza transtoracica utilizzando elettrodi temporanei impercettibili tatuati. Questa tecnologia ha dimostrato di essere adatta al monitoraggio in tempo reale della respirazione, ma anche di diversi segnali bioelettrici, come quelli elettromiografici ed elettrocardiografici. L'autogestione dell'emicrania negli adolescenti è complessa e ha importanti ripercussioni sulla salute e sulla vita quotidiana.

**Migraine Manager's** è uno strumento digitale di autogestione terapeutica per adolescenti con emicrania. I pazienti arruolati in uno studio clinico volto a dimostrare l'efficacia dell'*app* hanno sperimentato una diminuzione significativa dei giorni di cefalea da 17 al basale fino a 8 dopo 2 mesi, nonché un incremento della qualità della vita in termini di funzionalità.

## Conclusioni

I dati disponibili suggeriscono che le DTx possono essere applicate efficacemente come supporto alle cure tradizionali in molteplici disfunzioni

neurologiche e malattie croniche. In più, tali metodiche sono risultate essere globalmente ben accettate poiché pongono il paziente al centro dell'attenzione, assicurando un'assistenza costante ed un programma terapeutico altamente personalizzato.

Tuttavia, ci sono alcune questioni aperte ancora da affrontare: in primo luogo il cosiddetto *digital divide*, ovvero il divario tecnologico esistente tra chi ha accesso alle tecnologie dell'informazione e chi invece ne è escluso. I motivi di esclusione possono essere diversi, tra cui bisogna citare le condizioni economiche, il livello d'istruzione digitale o la difficoltà di accesso ad internet a banda larga nelle aree meno sviluppate.

Una differente problematica riguarda l'assenza di vere e proprie linee guida standardizzate che concernono la durata e l'intensità dell'allenamento ed i tipi di *exergames* da utilizzare per massimizzare il risultato sulla condizione clinica dei pazienti.

Infine, un'ulteriore controversia che minaccia l'introduzione in modo definitivo e continuativo delle DTx nella pratica clinica è l'attuale mancanza di

una regolamentazione nazionale che ne disciplini la produzione, l'utilizzo ed il rimborso da parte del SSN.

Sono dunque necessari studi futuri per identificare il miglior tipo di intervento in termini di protocollo, efficacia, sicurezza, utilizzabilità e rapporto costo-beneficio per promuovere l'uso di dispositivi di DTx rimborsati in contesti clinici. A tal proposito, durante la pandemia da SARS-CoV-2 la telemedicina e i dispositivi digitali hanno avuto un ruolo essenziale: non solo hanno permesso la consultazione a distanza, ma anche la trasmissione simultanea di immagini e la comunicazione di informazioni, riducendo così notevolmente la pressione sul personale medico di prima linea<sup>(10)</sup>. In questa prospettiva, l'intervento digitale può essere utile in tutte quelle condizioni che non permettono un approccio tradizionale, come appunto durante una crisi pandemica o nel caso di persone non autonome, ma ugualmente in aggiunta alla terapia tradizionale per consolidarne i benefici. Più sforzi, dunque, dovrebbero essere sollecitati in futuro per promuovere i servizi delle DTx nelle cure di *routine* ■

## Bibliografia

1. WHO guideline Recommendations on Digital Interventions for Health System Strengthening. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541905/>.
2. Choi MJ, Kim H, Nah HW, Kang DW. Digital therapeutics: emerging new therapy for neurologic deficits after stroke. *J Stroke*. 2019;21(3):242-58.
3. Adamovich SV, Fluet GG, Tunik E, Merians AS. Sensorimotor training in virtual reality: a review. *NeuroRehabilitation*. 2009;25(1):29-44.
4. Garcia-Agundez A, Folkerts AK, Konrad R, et al. Recent advances in rehabilitation for Parkinson's Disease with Exergames: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil*. 2019;16(1):17.
5. Bonavita S, Sacco R, Della Corte M, et al. Computer-aided cognitive rehabilitation improves cognitive performances and induces brain functional connectivity changes in relapsing remitting multiple sclerosis patients: an exploratory study. *J Neurol*. 2021;262(1):91-100.
6. Taylor MJ, Griffin M. The use of gaming technology for rehabilitation in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(4):355-71.
7. Kim H, Cho NB, Kim J, et al. Implementation of a home-based mHealth App intervention program with human mediation for swallowing tongue pressure strengthening exercises in older adults: longitudinal observational study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(10):e22080.
8. Austin PD, Craig A, Middleton JW, et al. The short-term effects of head-mounted virtual-reality on neuropathic pain intensity in people with spinal cord injury pain: a randomised cross-over pilot study. *Spinal Cord*. 2021;59(7):738-46.
9. Kamoen O, Maqueda V, Yperzeele L, et al. Stroke coach: a pilot study of a personal digital coaching program for patients after ischemic stroke. *Acta Neurol Belg*. 2020;120(1):91-7.
10. Wang Y, Li B, Liu L. Telemedicine experience in China: our response to the pandemic and current challenges. *Front Public Health*. 2020;8:549669.