Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA
PRESIDENTE: *Ch.ma Prof.ssa Veronica Macchi*

TESI DI LAUREA

Mild cognitive impairment e realtà virtuale: una revisione narrativa dell'efficacia del trattamento in fisioterapia.

(Mild cognitive impairment and virtual reality: a narrative review of treatment effectiveness in physical therapy.)

RELATORE: Dott.ssa Mag. Pevere Marcella

LAUREANDO: Lamia Leonardo

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

ABSTRACT 1
1.INTRODUZIONE 3
1.1 Il Deterioramento Cognitivo Lieve 3
1.2 La realtà virtuale 4
1.3 Obiettivo 5
2. MATERIALI E METODI 6
2.1 Strategie di ricerca 6
2.2 Selezione degli studi 7
2.3 Criteri di inclusione ed esclusione 7
3. RISULTATI 8
3.1 Inclusione degli articoli 8
3.2 PRISMA Flow Chart 8
3.3 Valutazione degli studi 9
3.4 Presentazione degli articoli inclusi 10
4. DISCUSSIONE 17
4.1 Sintesi delle evidenze 17
4.2 Funzioni motorie 18
4.3 Funzioni cognitive ed esecutive 19
4.4 Punti di forza e limiti della revisione 23
5. CONCLUSIONI 25

ABSTRACT

Background: La realtà virtuale (RV) è un insieme di tecnologie che simula un ambiente realistico nel quale i partecipanti possono muoversi ed interagire. Essa è gradualmente sempre più utilizzata in ambito medico e riabilitativo dove sta dimostrando la sua efficacia, soprattutto nella gestione delle patologie croniche.

Obiettivi: L'obiettivo di questa revisione narrativa è quello di comprendere se la realtà virtuale possa essere un efficace metodo riabilitativo fisioterapico nei pazienti con mild cognitive impairment (MCI), un disturbo neurocognitivo che sta esponenzialmente colpendo sempre più persone sopra i 60 anni.

Metodi: Si è condotta una ricerca sulle banche dati PubMed, EBSCO e Scopus, includendo tutti gli articoli che parlassero di RV come trattamento per il mild cognitive impairment. Sono stati selezionati solo articoli in lingua inglese e ad accesso libero, sono stati invece esclusi articoli che parlassero esclusivamente di demenza o che trattassero tecnologie diverse dalla realtà virtuale.

Risultati: Alla fine della ricerca sono stati inclusi 4 articoli, tutti revisioni sistematiche pubblicate negli ultimi 3 anni che in totale hanno preso in esame 31 articoli differenti. Dall'analisi di tali studi è emerso che la riabilitazione tramite RV in pazienti con MCI è efficace nel migliorare funzioni cognitive e motorie, tra cui l'attenzione e l'equilibrio, mentre emergono dubbi e pareri contrastanti per quanto riguarda le abilità visuo-spaziali e il miglioramento della memoria a breve e lungo termine.

Conclusioni: I risultati suggeriscono che la realtà virtuale può essere un intervento non farmacologico efficace, senza rischi e stimolante per i pazienti. Non vi sono però ancora abbastanza evidenze per quanto riguarda gli effetti a lungo termine ed inoltre la frequenza, durata e tipologia di intervento di RV tra i vari studi risulta essere ancora troppo variabile per poter stabilire un protocollo di trattamento preciso che sia in grado di massimizzare gli effetti positivi.

Background: Virtual reality (VR) is a set of technologies that simulates a realistic environment in which participants can move and interact. It is gradually being used more and more in the medical and rehabilitation fields where it is proving its effectiveness, especially in the management of chronic diseases.

Objectives: The aim of this narrative review is to understand whether virtual reality can be an effective physiotherapeutic rehabilitation method in patients with mild cognitive impairment (MCI), a neurocognitive disorder that is exponentially affecting more and more people over the age of 60.

Methods: A search of PubMed, EBSCO and Scopus databases was conducted, including all articles discussing RV as a treatment for mild cognitive impairment. Only English-language, open-access articles were selected; articles that spoke exclusively about dementia or that dealt with technologies other than virtual reality were excluded.

Results: At the end of the search, 4 articles were included, all of which were systematic reviews published within the last 3 years that in total examined 31 different articles. The analysis of these studies showed that RV rehabilitation in patients with MCI is effective in improving cognitive and motor functions, including attention and balance, while doubts and conflicting opinions emerged regarding visual-spatial abilities and improvement of short- and long-term memory.

Conclusions: The results suggest that virtual reality can be an effective, risk-free and stimulating non-pharmacological intervention for patients. However, there is still not enough evidence regarding long-term effects and furthermore, the frequency, duration and type of VR intervention across studies is still too variable to be able to establish a precise treatment protocol that can maximise positive effects.

1.INTRODUZIONE

1.1 Il Deterioramento Cognitivo Lieve

Con Disturbo Neurocognitivo Maggiore (demenza), si intende una sindrome clinica che provoca la perdita di più funzioni cognitive in misura tale da interferire con le attività sociali e lavorative. Le persone affette da demenza presentano sintomi anche non cognitivi, che riguardano la sfera della personalità, l'affettività, l'ideazione, la percezione, le funzioni vegetative e il comportamento. Sono numerosi i processi patologici che possono portare ad un quadro di demenza, la causa più frequente è la malattia di Alzheimer (50-60%), il 10-20% è su base vascolare, mentre altre patologie neurodegenerative, come la malattia a corpi di Lewy e le demenze fronto-temporali, costituiscono la causa della demenza nel 10-30% dei casi [1].

Il passaggio da una condizione di efficienza cognitiva a demenza non è quasi mai un evento improvviso, ma avviene attraverso una fase iniziale di comparsa di deficit cognitivi. Questa condizione di lieve declino cognitivo viene definita come deterioramento cognitivo lieve (MCI), o anche con il nome di disturbo neurocognitivo lieve.

Il Deterioramento Cognitivo Lieve (MCI), descritto per la prima volta in modo completo da Petersen e collaboratori nel 1997 [2], si riferisce, in generale, ad una compromissione cognitiva superiore a quella che si osserva con il normale declino cognitivo correlato all'età, ma non abbastanza grave da causare una significativa compromissione delle attività della vita quotidiana.

I criteri diagnostici del MCI vengono descritti dall'ultima edizione del "Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali": il DSM-V, pubblicata nel 2013 dall'APA (American Psychiatric Association), ossia il manuale, giunto ormai al quinto aggiornamento, utilizzato dai professionisti sanitari nella maggior parte del mondo come guida autorevole per la diagnosi dei disturbi mentali. Secondo quest'ultimo si parla di MCI quando vi è, innanzitutto, un'alterazione di uno o più dei 6 domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, percettivo-motorio e cognizione sociale) preferibilmente documentato da test neuropsicologici standardizzati o da altre valutazioni cliniche quantitative. In questo caso, inoltre, i deficit cognitivi non compaiono esclusivamente nel contesto di un delirio, non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale, e, come accennato in precedenza, non interferiscono con l'autonomia nelle attività quotidiane [3].

Esistono diversi test neuropsicologici standardizzati per la diagnosi di MCI, il più utilizzato è la Mini-Mental State Examination, pubblicata nel 1975, questo test, però, ha dimostrato alcuni limiti, tra cui una ridotta sensibilità, in alternativa è stata creata la Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA).

Il confronto fra le due scale in letteratura fa emergere come la MoCA abbia sensibilità e specificità maggiori, garantisca una buona rilevazione della eterogeneità cognitiva in assenza del cosiddetto "effetto soffitto", risultando, quindi, uno strumento più accurato nella diagnosi [4] [5].

Numerosi studi internazionali sono stati completati coinvolgendo diverse migliaia di soggetti: essi tendono a stimare la prevalenza complessiva dell'MCI tra il 12% e il 18% nelle persone di età superiore ai 60 anni [6]. Tra questi, uno studio sull'invecchiamento della Mayo Clinic, un'organizzazione no profit per la pratica e ricerca medica nota per essere in cima alla lista dei più accreditati standard di qualità [7], ha seguito soggetti di 70 anni e più per una media di 5 anni, riscontrando un tasso di progressione tra il 5% e il 6% annuo. Questi tassi sono più bassi nei soggetti giovani ed aumentano progressivamente con l'avanzare dell'età [8].

I soggetti con MCI hanno, inoltre, un rischio di sviluppare demenza di 3-4 volte superiore rispetto ai soggetti sani e presentano un aumentato rischio di mortalità; in alcuni casi, tuttavia, questa condizione può rimanere stabile per molti anni o addirittura regredire fino alla normalità. Il Deterioramento Neurocognitivo Lieve, MCI, è, dunque, frequente nella popolazione ultrasessantenne ed è evidente l'importanza di saperlo riconoscere e trattare al meglio nella pratica clinica

1.2 La realtà virtuale

La Realtà Virtuale (VR) è un'avanzata interfaccia uomo-computer che simula un ambiente realistico. I partecipanti possono muoversi nel mondo virtuale, vederlo da diverse angolazioni, raggiungerlo, afferrarlo e rimodellarlo [9].

Uno dei vantaggi fondamentali per la riabilitazione è proprio rappresentato dall'ambiente più naturalistico della RV, poiché permette ai pazienti di fare un'esperienza nella quale dimenticano di trovarsi in un contesto riabilitativo, consentendo, quindi, una valutazione dei comportamenti in condizioni più naturali. L'utilizzo di tale tecnologia può essere sfruttato in quanto propone ambienti stimolanti, sicuri, costantemente controllati e monitorati. Questo tipo di tecnologia, inoltre, offre la possibilità di personalizzare il trattamento in base alle esigenze del singolo soggetto in un contesto funzionale e motivante, potendo prontamente documentare e rintracciare le performance del paziente [10].

La RV può essere suddivisa in non immersiva, semi-immersiva ed immersiva, dove quest'ultima è quella che offre una maggiore validità ecologica e che rende più coinvolgente la riabilitazione dal momento che un livello di immersione più elevato corrisponde anche ad una realisticità maggiore dell'ambiente. La RV immersiva è stata, infatti, maggiormente utilizzata per la valutazione neurofisiologica e per la riabilitazione cognitiva, grazie all'effetto che ha sui 6 domini cognitivi citati in precedenza [11].

È stato dimostrato che questa tecnologia riesce ad essere motivante e piacevole nel contesto riabilitativo non solo per i giovani, ma anche per le persone più anziane che vengono intrinsecamente motivate dalla gioia del gioco ed estrinsecamente motivate dagli effetti percepiti sulla salute fisica e cognitiva [12].

1.3 Obiettivo

Lo scopo di questa revisione narrativa è, perciò, quello di fornire una panoramica della letteratura per comprendere se, al momento, è dimostrata l'efficacia nel contesto fisioterapico dell'utilizzo della realtà virtuale nei pazienti con deterioramento cognitivo lieve, considerando anche il crescente interesse negli anni per questo nuovo strumento riabilitativo, come dimostra l'aumento esponenziale del numero di pubblicazioni che è possibile trovare nei principali motori di ricerca scientifica.

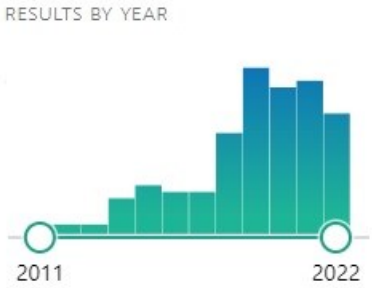


Figura 1- Trend studi pubblicati su PubMed (ottobre 2022)

2. MATERIALI E METODI

Questo lavoro di tesi è una revisione narrativa della letteratura il cui quesito di ricerca è stato strutturato secondo il PICOS Framework.

P	Popolazione	Soggetti con decadimento cognitivo lieve
I	Intervento	Realtà virtuale
C	Comparazione	Trattamento tradizionale
O	Outcome	Miglioramento funzioni cognitive e motorie

Quesito di ricerca: "può essere efficace il trattamento fisioterapico nei pazienti con mild cognitive impairment utilizzando sistemi di realtà virtuale?"

2.1 Strategie di ricerca

A partire da tale quesito, è stata svolta la ricerca all'interno delle banche dati nel periodo compreso tra gennaio 2022 e luglio 2022, cercando solo materiale disponibile gratuitamente anche per rendere la ricerca maggiormente riproducibile.

Sono state utilizzate le banche dati PubMed, EBSCO e Scopus, vista la loro qualità e quantità di articoli reperibili.

Banca dati	Stringa di ricerca	Risultati
PubMed	((rehabilitation[MeSH] OR rehabilitation[sh] OR rehabilitat*[tiab] OR "cognitive training"[tiab]) AND ("cognitive dysfunction"[MeSH] OR "mild cognitive"[tiab] OR "mild neurocognitive"[tiab])) AND ("virtual reality"[tiab] OR "Virtual Reality"[Mesh])	106
EBSCO	AND "virtual reality" AllFields AND TI ("mild cognitive" or "mild neurocognitive") OR AB ("mild cognitive" or "mild neurocognitive") AllFields AND TI ("rehabilitation" OR "cognitive training") OR AB ("rehabilitation" OR "cognitive training") AllFields	127
Scopus	ABS ("virtual reality") AND (TITLE ("mild cognitive impairment") OR ABS ("mild cognitive impairment") OR TITLE ("mild cognitive"	67

	) OR TITLE ("mild neurocognitive")) AND (ABS ("rehabilitat*") OR ABS ("rehabilitation") OR ABS ("cognitive training"))	

2.2 Selezione degli studi

Per scegliere gli studi da inserire all'interno di questa revisione della letteratura, si è partiti da un'iniziale selezione dopo la lettura dei titoli e degli abstract. Dopodiché, sono stati letti i full text degli articoli rimasti e sono stati eliminati quelli che non rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione stabiliti.

2.3 Criteri di inclusione ed esclusione

Gli articoli selezionati descrivono studi che trattano pazienti con un'età superiore ai 60 anni e con una diagnosi di Mild Cognitive Impairment stabilita da scale di valutazione validate (MMSE, MoCa) o da una valutazione da parte di esperti. Sono stati esclusi studi che utilizzassero tecnologie diverse dalla realtà virtuale (software per computer, serious videogames ecc.) e che prendessero in esame solo pazienti con decadimento cognitivo in stadio avanzato.

Si è deciso di effettuare una ricerca ampia per quanto riguarda criteri di inclusione, esclusione e di selezione della tipologia degli studi, poiché attualmente, nonostante la crescita del numero di studi che analizzano l'utilizzo della RV, gli articoli in merito alla riabilitazione fisioterapica nei soggetti con MCI sono ancora un numero esiguo.

Per questo motivo sono state prese inizialmente in esame tutte le tipologie di studi in lingua inglese di cui si è reperito il full text e sono stati inclusi studi che trattassero anche pazienti con Disturbo neurocognitivo Maggiore (demenza), ove questi trattassero principalmente pazienti con MCI.

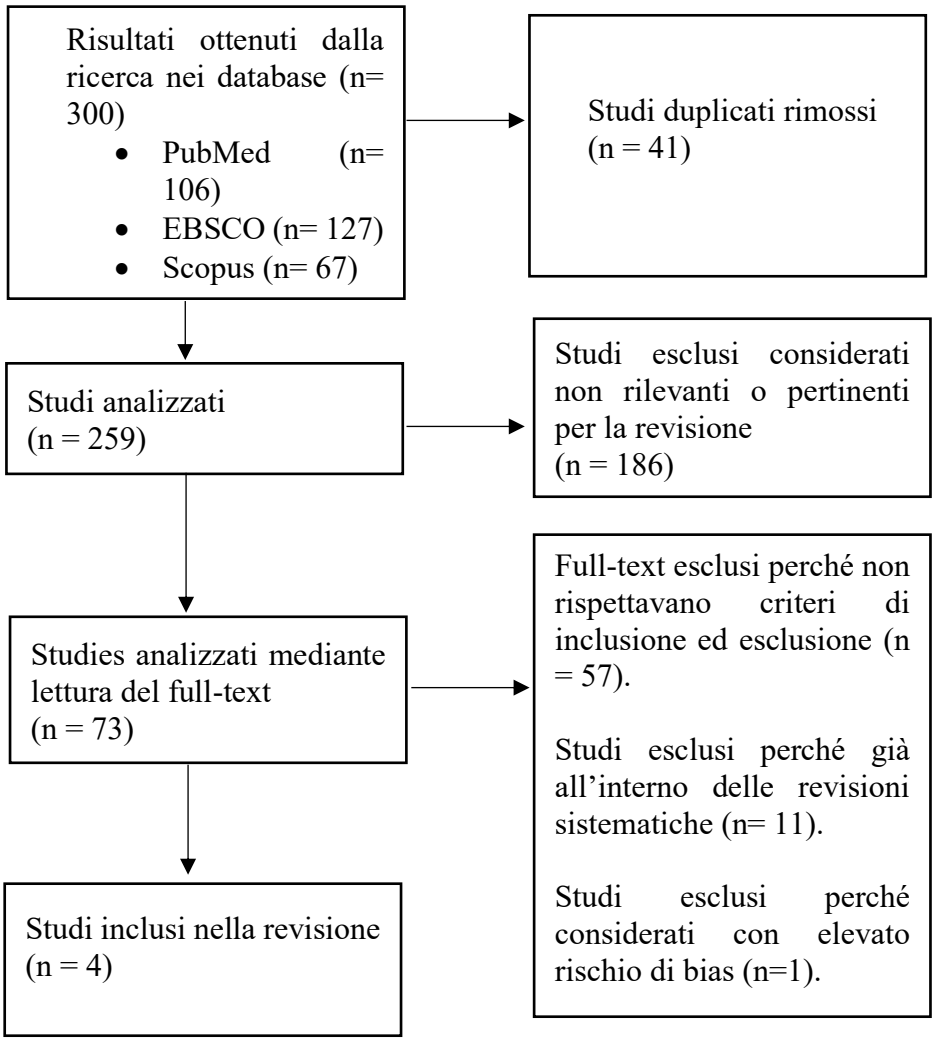
3. RISULTATI

3.1 Inclusione degli articoli

La strategia di ricerca, al netto di 41 duplicati, ha prodotto 259 risultati. Dalla lettura dei titoli e degli abstract sono stati esclusi 186 articoli non ritenuti pertinenti ai fini della ricerca. Dei 73 rimasti sono stati letti i full text e ne sono stati scartati 57 che non rispettavano i criteri di esclusione ed inclusione.

Sono rimasti, quindi, 16 articoli, di cui 12 RCT e 4 revisioni sistematiche di cui 3 con meta-analisi. Sono stati analizzati gli articoli presi in esame nelle revisioni sistematiche ed è emerso che venivano compresi 11 degli RCT trovati, ne veniva scartato 1 perché considerato ad "alto rischio di bias". Complessivamente sono state quindi incluse 4 revisioni sistematiche, di cui 3 con meta-analisi, essendo la tipologia di studio con maggiore grado di evidenza.

3.2 PRISMA Flow Chart



3.3 Valutazione degli studi

È stata valutata la validità interna delle revisioni sistematiche con meta-analisi secondo questi criteri:

- Citazione nel testo di un protocollo pubblicato prima dell'inizio della conduzione della revisione in appositi registri (es. Registro PROSPERO) o altrove (es. JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports)
- Ricerca bibliografica effettuata utilizzando un numero adeguato di fonti (numero e tipo di banche dati, descrizione dei termini di ricerca)
- Processo di selezione degli studi ed estrazione dei dati eseguito da due valutatori in modo indipendente con eventuale risoluzione delle discordanze tramite consenso o terzo valutatore e motivazione dell'esclusione degli studi
- Valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi con utilizzo di strumenti validati per l'analisi del rischio di bias e presenza, anche in questo caso, di almeno due valutatori
- Discussione ed interpretazione dei risultati della revisione tenendo conto della qualità metodologica degli studi inclusi
- Se presente meta-analisi, valutazione del grado di eterogeneità degli studi analizzati (test di eterogeneità) associata alla discussione sulle cause di eventuali eterogeneità e discordanze nei risultati
- Utilizzo di strumenti per individuare e discutere il bias di pubblicazione (es. funnel plot).

Infine, per le meta-analisi, è stata valutata la consistenza, ossia se i risultati degli studi fossero omogenei, controllando nel forest plot stime puntiformi, intervalli di confidenza e test statistici di eterogeneità.

È stato assegnato a ciascuno studio un punteggio da 1 a 4, dove 1 rappresenta il più basso livello di validità, mentre 4 rappresenta il massimo.

3.4 Presentazione degli articoli inclusi

Viene di seguito riportata la tabella sinottica con i dati principali degli articoli selezionati e la loro descrizione.

Revisione (anno)	Qualità	Studi (N)	Obiettivo	Partecipanti (N)	Età media (anni)	Intervento	Controllo	Risultati
Zhu et al. (2021)	4	11	Valutare gli effetti del trattamento con VR sulla funzione motoria e cognitiva in adulti anziani con MCI o demenza.	359	75.84	3 studi: VR immersiva 7 studi: VR semi immersiva 1 studio: non immersiva.	3 studi: nessun controllo 8 studi: training fisico e cognitivo classico	Effetti significativi in: attenzione, memoria, equilibrio. Nessun effetto significativo in: abilità visuo-spaziali, passo.
Wu et al. (2020)	4	15	Valutare l'impatto della tecnologia della realtà virtuale (VR) sulle funzioni cognitive di persone con MCI.	612	Range: 59.61–87.5	Sensore Kinect, Nintendo Wii, VR kit.	Educazione, training cognitivo e fisico classico, training della memoria, training computerizzato.	Miglioramento significativo di abilità cognitive e funzioni esecutive. Nessun miglioramento significativo in memoria a breve e lungo termine.

Zhao e al. (2020)	4	10	Valutare gli effetti dell'exergaming sulle funzioni fisiche e cognitive degli anziani con con MCI o demenza.	597	79.8	Training con exergaming di equilibrio e aerobico. Task in RV.	3 studi: nessun controllo. Placebo, educazione, stretching, camminata.	Miglioramenti significativi in equilibrio, prestazioni motorio-cognitive, funzioni cognitive globali e velocità psicomotoria.
Yan et al. (2022)	4	7	Valutare gli effetti del training cognitivo e fisico basato sulla RV negli adulti anziani con MCI.	188	Range: 72.0 – 87.5	5 studi: dual-task training 2 studi: training cognitivo seguito da training fisico	2 studi: training cognitivo + fisico 3 studi: training cognitivo o fisico 2 studi: nessun controllo	Miglioramento cognitivo globale. Effetti sulla memoria e sulle funzioni esecutive non significativo.

Nello studio di Zhu et al. [13] la ricerca è stata condotta sulle banche dati: Cochrane Library, EMBASE, EBSCO, Ovid, PubMed, Scopus e Web of Science, a partire da Aprile 2020, con lo scopo di valutare l'effetto del trattamento con RV nelle funzioni cognitive e motorie degli anziani con MCI.

Sono stati inclusi studi nei quali i partecipanti avessero più di 60 anni e fossero stati trattati tramite RV senza discriminare tra le varie tipologie di immersività.

La ricerca è stata condotta da 2 revisori indipendenti che hanno selezionato gli studi, dei quali poi si è determinato il rischio di bias utilizzando il Cochrane Collaboration's tool [14]. È stata inoltre valutata la qualità degli studi inclusi utilizzando la scala PEDro (Physiotherapy Evidence Database Rating Scale), con un punteggio medio di 8/10, infine è stato utilizzato il funnel plot per individuare i bias di pubblicazione.

Gli studi selezionati sono stati 11 RCT, 9 dei quali riportano anziani con MCI (n= 317) e 2 riportano demenza da Alzheimer (n= 42). L'analisi include, quindi, un totale di 359 pazienti, con una media di 75.84 anni ed il 71.82% di sesso femminile.

Di questi studi, 3 hanno usato RV immersiva, 7 RV semi-immersiva e il rimanente non immersiva. La tipologia di training in tutti gli studi è stata task-oriented, utilizzando strumenti quali: visore, Kinect, depht camera, sensori di movimento, Nintendo Wii, touchscreen, Bio Rescue o gamepad.

Gli outcome che gli autori si propongono di rilevare sono: le funzioni esecutive principalmente tramite il Trail Making Test (che in particolare valuta anche l'attenzione visiva e la velocità grafomotoria) e lo Stroop Color and Word Test; la memoria tramite digit span test; le funzioni cognitive nella loro globalità tramite MoCA e MMSE; il cammino tramite Timed Up and Go e 8-feet Up and Go; infine, l'equilibrio tramite Test di Tinetti e Berg Balance Scale.
Lo Stroop Color and Word Test si basa sul cosiddetto "effetto Stroop", ossia la difficoltà nel dire il nome del colore che viene usato per scrivere il nome di un colore diverso; il test consiste, infatti, nel pronunciare i nomi dei colori correttamente a difficoltà crescente e serve a valutare l'attenzione visiva. Il digit span test, invece, misura la memoria verbale e consiste nel ripetere le sequenze di numeri che l'esaminatore legge, prima in avanti e poi al rovescio.
Il numero delle sessioni variava dalle 10 alle 40, con una frequenza da 1 a 5 sessioni per settimana e con una durata dai 20 ai 90 minuti per sessione. In 3 studi il gruppo di controllo non aveva alcun trattamento, mentre negli altri 8 vi erano diverse tipologie di intervento come: programmi di educazione, terapia occupazionale tradizionale, training fisico e cognitivo combinato o camminata.
Dall'analisi dei risultati emerge che la RV abbia un effetto positivo sulla cognizione globale (ES: $g = 0.45$; 95% CI = 0.31–0.59; $P < 0.001$; $I^2 = 0\%$), compiti attentivi ed esecutivi ($g = 0.49$; 95% CI = 0.26–0.72; $P < 0.001$; $I^2 = 31.45\%$), e memoria ($g = 0.57$; 95% CI = 0.29–0.85; $P < 0.001$; $I^2 = 0\%$), mentre non risulta un trattamento significativo per le abilità visuo-spaziali ($g = 0.33$; 95% CI = −0.08–0.74; $P = 0.11$; $I^2 = 0\%$).
Dal punto di vista motorio nel complesso emerge un lieve miglioramento ($g = 0.28$; 95% CI = 0.05–0.51; $P = 0.018$; $I^2 = 0\%$), soprattutto per quanto riguarda l'equilibrio e ($g = 0.43$; 95% CI = 0.06–0.80; $P = 0.02$; $I^2 = 0\%$); non risulta invece significativo l'effect size nel passo ($g = 0.18$; 95% CI = −0.11–0.47; $P = 0.21$; $I^2 = 0\%$).
Indagando i sottogruppi, risulta che l'intervento con RV sia più efficace nei pazienti con MCI rispetto a quelli con demenza conclamata e che avrebbe più efficacia un intervento con RV immersiva rispetto alla semi-immersiva. Per quanto riguarda la durata, non vi sono state particolari differenze tra chi ha svolto il training per più di 20 ore rispetto a chi ne ha svolte di meno.

Lo studio di Wu et al. [15] è partito dalle banche dati: Web of Science, PubMed, Scopus, Proquest e due banche dati cinesi (WanFang e CNKI), a partire da Ottobre 2019, con lo scopo di valutare l'impatto della RV nelle funzioni cognitive degli anziani con MCI.
Sono stati inclusi RCT nei quali la condizione di MCI nei soggetti reclutati venisse diagnosticata da esperti utilizzando strumenti validati (MoCA, Petersen's Criteria, MMSE).

Due revisori indipendenti hanno svolto la ricerca, selezionato gli studi e valutato la validità tramite la scala PEDro con un punteggio medio di 6.27/10. È stata inoltre misurata l'eterogeneità degli studi usando I^2, dove più grande è la misura di I^2 e maggiore è l'eterogeneità. Il livello basso, medio e grande di eterogeneità è indicato rispettivamente da 25, 50 e 75% I^2. Inoltre, è stato utilizzato il funnel plot per valutare il rischio di bias.
Sono stati selezionati 15 RCT, pubblicati tra il 2010 e il 2019, per un totale di 612 pazienti con un'età media tra i 59.61 e gli 87.5 anni, non si ha l'età media precisa poiché uno degli studi non la riportava [16].
La durata in settimane dei training negli studi è molto variabile, va dalle 4 alle 25 settimane, utilizzando visori di RV, Nintendo Wii, schermi interattivi e con sensori, BioRescue e Kinect's.
Gli outcome considerati erano: miglioramento delle funzioni cognitive globali misurate con variazioni ai punteggi della baseline dei test MoCA, Petersen's Criteria, MMSE; miglioramento delle funzioni esecutive misurato con Trail Making Test e miglioramento della memoria a breve e lungo termine tramite Wechsler Memory Scale III.
I gruppi di controllo, invece, hanno svolto esercizio fisico tradizionale a casa, o training neuropsicologico classico o nessun trattamento.
Dalla meta-analisi degli studi emergono miglioramenti statisticamente significativi nelle funzioni cognitive globali (SMD = 0.869, 95% CI = 0.330–1.407, P = 0.002, I^2 = 86.822) e nelle funzioni esecutive (SMD =1.083, 95%CI = 00.134–2.031, P = 0.025, I^2 = 93.748) ma con eterogeneità alta, non emergono invece miglioramenti significativi nella memoria a breve (SMD = 0.488, 95%CI = −0.108–1.084, P = 0.109, I^2 = 62.354) e lungo termine (SMD = 0.335, 95%CI = −1.194–0.863, P = 0.214, I^2 = 58.868) con eterogeneità media.
Dagli studi emerge che, integrando insieme training fisico e cognitivo, vi è una maggiore efficacia della RV sia nel miglioramento delle funzioni somatiche (forza muscolare, equilibrio e resistenza), che in quelle cognitive (attenzione, abilità visuo-spaziali e funzioni esecutive), in particolar modo risulta essere anche superiore al training riabilitativo convenzionale.

Lo studio di Zhao et al. [17] è stato svolto da due ricercatori indipendenti a partire da Gennaio 2019, sulle banche dati: Cochrane, Medline, Embase, PsycINFO, Amed e Nursing Database, con l'obiettivo di valutare se l'exergaming può essere di aiuto in anziani con MCI o demenza, valutando eventuali risultati relativi alle funzioni fisiche e cognitive.
Con il termine "exergaming" si intende l'unione tra esercizio e gioco, si tratta infatti di una tipologia di videogiochi nella quale sono richiesti movimenti del corpo, i quali vengono registrati e monitorati attraverso sensori.

Sono stati inclusi 8 studi RCT e 2 PreTest-Posttest Control Group Design, che prendessero in considerazione soggetti con diagnosi di Mild Cognitive Impairment o demenza, sottoposti nel gruppo di intervento a trattamento tramite exergaming. I dati sono stati estratti da due revisori indipendenti che hanno esaminato anche il rischio di bias degli studi tramite il Cochrane Collaboration tool e per gli studi non randomizzati il ROBINS-I [18]. In media gli studi, secondo la valutazione fatta, hanno un basso rischio di bias anche se per alcune voci viene valutato come non chiaro.

Al termine della ricerca sono stati selezionati 10 studi, per un totale di 597 partecipanti con un'età media di 79.8 anni.

Sono state individuate due categorie principali di interventi di exergaming negli studi inclusi. La prima categoria corrispondeva all'allenamento tramite exergame, come l'allenamento dell'equilibrio, l'allenamento della mobilità e l'allenamento aerobico; la seconda categoria corrispondeva a compiti situazionali basati sulla realtà virtuale, come, ad esempio andare in bicicletta in un parco, attraversare la strada evitando le auto e fare la spesa in un supermercato.

La durata media dell'intervento è stata di 8 settimane, con un range dalle 4 alle 24 settimane, anche se molti studi hanno utilizzato durate comprese tra le 6 e le 8 settimane.

Nove articoli hanno riportato la durata delle sessioni, che variava da 30 a 120 minuti.

Gli exergame in 5 degli studi sono stati implementati con l'utilizzo di piattaforme con sensori come: Nintendo Wii-Fit e FitForAll; 4 studi hanno utilizzato un sistema di video camere come: Xbox 360 Kinect, X-torp, e il Bike Labyrinth per catturare i movimenti dei partecipanti; uno studio ha utilizzato invece controller manuali.

Come per i precedenti studi, gli interventi del gruppo di controllo erano principalmente training fisico e cognitivo classico, o tramite computer, o nessun trattamento.

Le funzioni motorie sono state valutate in 7 studi, ma solo 3 di questi hanno dato risultati positivi. Schwent et al. [19], per valutare il miglioramento dell'equilibrio, hanno utilizzato 3 sensori attaccati ad entrambi gli arti inferiori ed uno alla zona lombare della schiena, chiedendo di rimanere in stazione eretta con i piedi vicini tra loro, prima ad occhi aperti e poi ad occhi chiusi, ed hanno riscontrato effettivamente un miglioramento significativo dell'equilibrio. Altri 2 studi hanno invece valutato l'equilibrio utilizzando la Berg Balance Scale, ed uno di questi ha riportato un miglioramento fino al raggiungimento di oltre 45 punti che, su un massimo di 56, indicano un buon equilibrio per il quale non è necessario l'utilizzo di ausili.

Le funzioni cognitive sono state valutate in tutti e 10 gli studi e 4 hanno riportato risultati positivi.

Wiloth et al. [20] hanno utilizzato una valutazione specifica che includesse parametri temporali e spaziali per misurare le prestazioni motorio-cognitive e hanno riscontrato che il training con exergaming ha migliorato significativamente i parametri di durata ed accuratezza.

Bamidis et al. [21] hanno utilizzato i punteggi medi standardizzati-Z della memoria episodica, della memoria di lavoro e delle funzioni esecutive per valutare la cognizione globale, riscontrando un miglioramento significativo di quest'ultima nel gruppo sperimentale rispetto a quello di controllo.
Amjad et al. [16] hanno utilizzato la Mini-Mental State Examination e il Montreal Cognitive Assessment per testare le capacità cognitive dei partecipanti, riscontrando significativi miglioramenti di entrambi i punteggi. Inoltre, è stato utilizzato il Trail Making Test per valutare le funzioni esecutive che ha mostrato un miglioramento significativo di queste.
Un altro studio ha rilevato che la velocità psicomotoria del gruppo di training con exergame era significativamente più alta rispetto a quella del gruppo di controllo dopo 12 settimane, e che era presente un effetto di mantenimento dei risultati al follow-up di 24 settimane. Per velocità psicomotoria si intende la capacità di un individuo di rilevare e rispondere a rapidi cambiamenti nell'ambiente, come la presenza di uno stimolo. Serve a valutare il tempo di reazione e la vigilanza ed è stata valutata dallo studio tramite Trail Making Test e la parte I e II dello Stroop Color Word Test abbreviato [22].

Lo studio di Yan et al. [23], è stato condotto da due revisori indipendenti sulle banche dati: PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, Cochrane Library, PsycINFO, CINAHL e IEEE, a partire da Maggio 2021, con l'obiettivo di valutare gli effetti dell'intervento fisico e cognitivo combinati con realtà virtuale negli anziani con MCI. Sono stati inclusi gli studi con pazienti over 60 che avessero un MCI diagnosticato, e che dessero informazioni sufficienti per calcolare l'effect size per almeno uno degli outcome (funzioni cognitive, memoria o funzioni esecutive). Sono stati esclusi articoli non pubblicati o nei quali gli anziani avevano un MCI causato da danni cerebrali, cancro, storia di patologie neurologiche o psichiatriche.
Due revisori indipendenti hanno valutato il rischio di bias degli studi utilizzando lo strumento ROB 2 [24]. Il rischio di bias è risultato mediamente basso; per alcuni item dello strumento, tuttavia, i ricercatori erano incerti se attribuire un basso o un alto rischio di bias ad un determinato studio, per cui hanno preferito lasciare la dicitura "some concerns" (alcuni dubbi). Per la meta-analisi è stato utilizzato il Review Manager 5.4, la differenza media (MD) o la differenza media standardizzata (SMD) è stata calcolata con un intervallo di confidenza del 95%. Inoltre, dal momento che gli studi selezionati hanno utilizzato diverse combinazioni di interventi, la meta-analisi ha svolto analisi di sottogruppi di interventi seriali e paralleli.
Anche in questo articolo, è stato condotto il test di eterogeneità I^2, ed è stato classificato come livello basso (25%), moderato (50%) o grande (75%). Dato però il numero limitato di studi inclusi, non è

stato fatto il funnel plot per testare il bias di pubblicazione [25]. Quando $I^2 > 50\%$, è stata condotta una analisi di sensibilità.

Al termine della ricerca sono stati individuati 7 studi, nessuno dei quali aveva un alto rischio di bias, per un totale di 188 pazienti. I vari interventi in RV degli studi scelti differiscono per modalità, frequenza, durata e setting. In 3 studi il gruppo di controllo era attivo e svolgeva attività per le abilità fisiche o cognitive; in 2 studi il gruppo di controllo svolgeva training fisico e cognitivo combinato e in 2 studi il gruppo di controllo non riceveva trattamento.

In 5 studi è stato proposto un compito dual-task, ossia una task cognitiva contemporaneamente ad un esercizio fisico in RV, i rimanenti 2 studi, invece, hanno proposto un compito cognitivo seguito da un esercizio fisico.

La durata degli interventi varia dalle 6 alle 24 settimane, ma per la maggior parte si attestano sulle 6 settimane, con una frequenza che varia dalle 2 alle 5 sessioni a settimana, anche se più frequentemente sono 2.

Gli outcome misurati erano: la funzione cognitiva tramite MMSE o MoCA, la memoria tramite Verbal Learning Test e le funzioni esecutive tramite Trial Making Test o Digit Span Test.

Il Verbal Learning Test valuta l'apprendimento verbale ed episodico, quindi la memoria, attraverso il richiamo spontaneo e guidato di gruppi di parole selezionate in quattro diverse categorie semantiche (strumenti, frutti, vestiti e spezie o erbe)

Cinque degli studi hanno indagato gli effetti degli interventi combinati con RV nella cognizione globale e ne è emerso un effettivo beneficio, ma con medio-alta eterogeneità fra gli studi ($MD = 2.66$, $95\%\ CI = 1.79–3.54$; $I^2 = 68\%$). Dall'analisi dei sottogruppi emerge che gli interventi in RV con differenti modalità di combinazione potrebbero essere la causa di eterogeneità.

Quattro studi hanno invece indagato gli effetti sulla memoria: uno di questi ha dimostrato un miglioramento, ma non significativamente diverso dal gruppo di controllo; uno ha dimostrato invece un miglioramento significativo rispetto al controllo, 2 hanno dimostrato che non vi era alcun effetto significativo sulla memoria.

Nelle funzioni esecutive non ci sono state differenze significative con i gruppi di controllo e gli studi hanno moderata eterogeneità fra di loro ($SMD = -0.19$, $95\%\ CI = -0.74$ to 0.36, $I^2 = 53\%$).

4. DISCUSSIONE

4.1 Sintesi delle evidenze

Lo scopo di questa revisione della letteratura è quello di trovare se vi sono evidenze circa la riabilitazione tramite realtà virtuale nei pazienti con decadimento cognitivo lieve.
Risultano non ancora del tutto chiari e, soprattutto, poco indagati in letteratura, i meccanismi per cui l'esercizio condotto con la tecnologia della RV produce delle modifiche negli outcome dei pazienti con MCI. Nonostante ciò, si pensa che siano due le caratteristiche uniche che possano rendere benefico l'uso di questa tecnologia: l'immersione e l'interazione.
La caratteristica dell'immersione può portare ad un amplificato senso di incarnazione nell'avatar virtuale, il quale, sostituendosi al corpo reale, è in grado di dare l'illusione che il corpo virtuale appartenga effettivamente all'osservatore, suscitando perfino reazioni fisiologiche e psicologiche reali [26].
Nell'analisi dei sottogruppi degli studi, è stato riscontrato che la RV a bassa immersività non produce nei pazienti con MCI variazioni alla baseline statisticamente significative, a differenza della RV semi-immersiva o immersiva. Questo dato ci indica che l'immersività gioca un ruolo importante nel miglioramento delle funzioni di questi pazienti.
La caratteristica dell'interazione permette, invece, di restituire le informazioni in tempo reale e consente di utilizzare un sistema di ricompensa. Combinando diverse apparecchiature esterne, come motion tracker, cuffie o guanti aptici, si possono fornire informazioni sui cambiamenti del corpo reale risultanti dalle reazioni all'ambiente virtuale. Inoltre, il sistema di feedback può fornire ai partecipanti informazioni immediate che possono essere utilizzate per rinforzare il controllo dei parametri e ridurre eventuali movimenti di compensazione [27]. Infine, il sistema di ricompensa può accrescere la motivazione dei partecipanti, facilita la ripetizione del movimento corporeo, migliora la compliance del paziente e l'aderenza al trattamento. È stato inoltre scoperto che il processo di neuroplasticità nello striato ventrale può essere potenziato proprio dalle ricompense [28].
Il tema della motivazione viene in particolare approfondito nello studio di Zhao et al. [17], 7 dei 10 inclusi indagano proprio questo aspetto. Tutti gli studi sono concordi sul fatto che gli exergame abbiano migliorato la motivazione e l'impegno dei partecipanti nelle attività riabilitative.

Nelle revisioni sistematiche selezionate, che includono larga parte degli articoli presenti al momento in letteratura sul tema, vengono analizzati gli effetti del trattamento a seconda delle funzioni. Si parla infatti di: funzioni motorie, funzioni cognitive e funzioni esecutive.

4.2 Funzioni motorie

Le funzioni motorie prevalentemente indagate sono state il cammino e l'equilibrio. Per la valutazione del cammino sono state utilizzate come misure di outcome il Time Up and Go test [29] ed il Six Minute Walking test. Per l'equilibrio invece sono stati scelti per la valutazione prevalentemente il test di Tinetti [30] e la Berg Balance Scale [31].

Il trattamento tramite realtà virtuale adottato per la riabilitazione delle funzioni motorie nei vari studi comprende:

- BioRescue contenente nove esercizi utilizzati per allenare l'equilibrio come, ad esempio, camminare su una strada virtuale con l'obiettivo di schivare le barriere spostando il peso sulla gamba destra o sinistra in un momento specifico;
- Nintendo Wii con proposte di gioco quali il bowling, golf, tennis e baseball;
- Esercizi con il Kinect system (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) nei quali i pazienti imitavano i personaggi virtuali e adattavano i loro movimenti in tempo reale in base al feedback visivo e uditivo istantaneo. Gli esercizi proposti comprendevano una forma semplificata di Tai Chi, esercizi di resistenza, esercizi aerobici e compiti orientati alla funzione come, ad esempio, la pulizia di finestre, la pesca di pesci rossi, attraversamento di ostacoli, scale e cammino per migliorare equilibrio, stabilità, forza muscolare e resistenza;
- Wii-Fit per lo yoga, esercizi di rinforzo, esercizi aerobici e per l'equilibrio.

Figura 2.- Training fisico tramite Nintendo Wii. Autore: Anne Graham. Fonte: https://www.neura.edu.au/project/physiology-improved-functional-movement-wii-therapy/

Per quanto riguarda gli outcome, lo studio di Zhu et al. riporta un miglioramento significativo nell'equilibrio, viceversa non sono stati riscontrati miglioramenti significativi nella velocità del passo. Gli autori sottolineano come, oltre al deterioramento cognitivo, i pazienti affetti da MCI o demenza possano avere anche una compromissione lieve della funzione motoria spesso sottovalutata dagli studi attuali.
Sulle scarse prestazioni nella funzione motoria, infatti, viene raramente posta l'attenzione da parte dei ricercatori perché, durante un singolo compito motorio o di deambulazione, i pazienti possono sacrificare l'efficienza nei compiti cognitivi per compensare i deficit nelle prestazioni motorie. Aggiungendo, invece, un compito cognitivo complesso da presentare in contemporanea a quello motorio, come è stato fatto negli studi sul dual-task training, emergono più facilmente eventuali deficit motori, grazie ai quali si possono ottenere misure di outcome più veritiere e diventa possibile impostare un trattamento più efficace in base alle necessità dell'anziano [32].
Nella revisione di Zhao et al., 4 studi hanno incluso l'equilibrio tra le misure di outcome, 3 dei quali hanno trovato risultati statisticamente significativi rispetto al controllo e l'altro ha riscontrato un effetto di dimensioni più moderate. I risultati di tali studi indicano che gli exergame migliorano il controllo posturale negli anziani con MCI, rispetto al tradizionale training del cammino [33] [34] [19]. Due di questi studi hanno usato lo stesso intervento di exergame, ossia la Nintendo Wii-Fit, e lo stesso programma di cammino nel gruppo di controllo, entrambi per una durata di 8 settimane. Uno studio ha riportato nessuna differenza significativa fra i gruppi nel punteggio della BBS [33], mentre l'altro ha dimostrato il contrario [34]. Questa discrepanza, secondo gli autori della revisione, può essere causata in parte da un campione di dimensioni ridotte, oppure da una scarsa efficienza del test, ma ritengono comunque promettente che uno studio abbia dimostrato l'efficacia dell'intervento.

4.3 Funzioni cognitive ed esecutive

In aggiunta a questi exergame, per stimolare le funzioni cognitive ed esecutive, sono stati creati ambienti virtuali come una cucina, una casa, uno shop, o software con giochi di logica, calcolo e memoria.
Nello studio di Tarnanas et al. [35], ad esempio, è stato ricreato un museo virtuale con opere esposte tramite modelli 3D che i partecipanti potevano esplorare tramite una semplice interfaccia con joystick o mouse. Tutte le opere erano accompagnate da immagini, testi, descrizioni e suoni. È stato visto come un ambiente di questo tipo, ricco di feedback frequenti e di immersività, abbia mantenuto nei partecipanti la motivazione ad impegnarsi nella pratica per molto più a lungo rispetto ai laboratori tradizionali. Ai pazienti venivano chiesti principalmente tre compiti:

1. Ascolto e pianificazione: gli anziani seguono delle istruzioni per individuare e trovare gli elementi all'interno del museo in un certo ordine. Le istruzioni, poi, diventano man mano sempre più difficili foneticamente e sintatticamente (allenamento della navigazione spaziale e pianificazione).
2. Cantastorie: gli anziani ascoltano segmenti di storie sugli oggetti del museo e successivamente sono invitati a rispondere ad alcune domande (allenamento della comprensione e della memoria).

Figura 3.- Immagine del museo virtuale. Fonte: Tarnanas, I.A., Tsolakis, A.C., & Tsolaki, M. (2014). Assessing Virtual Reality Environments as Cognitive Stimulation Method for Patients with MCI. Technologies of Inclusive Well-Being.

3. Esercitazione: agli anziani viene chiesto di rappresentare concretamente la scena presente nei manufatti archeologici o nelle descrizioni multimediali, come, ad esempio, scene in movimento o di danza (allenamento funzioni esecutive e motorie).

Questo è solo un esempio di ciò che è possibile ricreare e proporre tramite realtà virtuale, ovviamente tutte le proposte di trattamento sopra descritte sono state svolte sotto supervisione di uno o più professionisti quali: fisioterapisti, terapisti occupazionali, ricercatori, neuropsicologi e/o altro personale ospedaliero.

Per la valutazione delle funzioni cognitive ed esecutive, sono state usate maggiormente nei vari studi le già citate scale MMSE e MoCA; un'altra misura di outcome spesso utilizzata negli studi è stata il Trail Making Test. Quest'ultimo è un test neuropsicologico che valuta attenzione visiva, velocità grafomotoria e funzioni esecutive. Si divide in prova A, dove gli stimoli sono costituiti da una serie di numeri da 1 a 25, e prova B, dove gli stimoli sono formati sia da numeri che da lettere e risulta quindi essere più complessa in quanto, oltre al compito di ricerca visiva e spaziale, viene richiesta una continua alternanza da uno stimolo di tipo numerico ad uno di tipo alfabetico [36].

Alcuni degli studi selezionati nelle revisioni sistematiche hanno dimostrato che i maggiori vantaggi dalla riabilitazione tramite RV si ottengono combinando il training fisico con quello cognitivo. Questo può essere dovuto al fatto che gli interventi combinati massimizzino i processi neurobiologici che promuovono la neurogenesi e la sopravvivenza delle cellule [37]. Tuttavia, la maggior parte degli

studi si concentra solo sull'allenamento fisico o solo sull'allenamento cognitivo, mentre sono ancora pochi gli studi che indagano gli effetti dei due allenamenti combinati tra loro.
La revisione sistematica di Yan et al. [23] ha come obiettivo proprio quello di indagare quest'ultimo aspetto. Nella revisione, gli studi selezionati combinano esercizi cognitivi, come giochi in RV di logica, memoria o pianificazione, ad esercizi fisici, come pedalare o altri esercizi aerobici e di resistenza. Dalla meta-analisi emerge efficacia nelle funzioni cognitive globali rispetto ai gruppi di controllo con trattamento tradizionale, ma con eterogeneità medio-alta fra i vari studi.
Con il miglioramento nelle funzioni cognitive globali sono concordi anche le altre tre revisioni [13] [15] [17], anche se queste non hanno indagato nello specifico gli effetti dei trattamenti combinati. Ne emerge comunque un miglioramento dell'attenzione dei partecipanti, oltre al fatto che la revisione di Zhao et al. sottolinea come uno studio, in particolare, riporti un miglioramento significativamente maggiore nella velocità psicomotoria del gruppo con exergame training rispetto ai gruppi di controllo dopo 12 settimane, con un mantenimento degli effetti al follow-up di 24 settimane.
Per quanto riguarda gli effetti sulla memoria, gli studi di Wu et al. e di Yan et al. sono concordi nell'affermare che non vi sono miglioramenti significativi né su quella a breve termine, né su quella a lungo termine. Anche in questo caso i risultati non significativi potrebbero essere dati sia dal numero esiguo di studi che dalla varietà di intervento nei gruppi di controllo. Uno studio, in particolare, ha dimostrato che il gruppo sperimentale e quello di controllo avevano un miglioramento nella memoria; il miglioramento nel gruppo di intervento era maggiore, la differenza con il controllo, tuttavia, non era statisticamente significativa [38]. Un altro studio ha invece dimostrato che gli interventi combinati di RV potevano migliorare la memoria degli anziani con MCI e in questo caso la differenza tra gruppi era statisticamente significativa [39].
La revisione di Zhu et al. riporta invece miglioramenti significativi nella memoria a breve e lungo termine nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo, ma quest'ultima ha preso in considerazione anche individui con demenza. Se si va, infatti, a vedere quali studi che indagano gli effetti della memoria sono stati scelti [40] [41], si nota che quelli in cui la differenza è statisticamente significativa sono studi su pazienti con demenza e non con MCI. È quindi probabile che ci sia, effettivamente, un miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo negli anziani con demenza, miglioramento non evidenziato negli studi che prendono in esame esclusivamente anziani con MCI.
La revisione di Zhu et al. indaga anche le abilità visuo-spaziali, questa volta da 2 soli articoli [35] [42] che però hanno reclutato unicamente pazienti con MCI. I compiti richiesti, tuttavia, non sono stati progettati appositamente per il miglioramento delle abilità visuo-spaziali, di conseguenza, gli effetti

non si sono potuti tradurre in un miglioramento significativo delle capacità rispetto al gruppo di controllo.

Come accennato in precedenza, nelle revisioni viene indagato anche l'impatto della riabilitazione tramite realtà virtuale nelle funzioni esecutive, ossia quei processi cognitivi coinvolti nella pianificazione, avvio, monitoraggio e regolamentazione dei comportamenti alla base delle attività quotidiane dei pazienti con MCI [43].
La meta-analisi dello studio di Wu et al., mostra che la RV ha un impatto relativamente positivo sulle funzioni esecutive degli anziani affetti da MCI, impatto che sembrerebbe essere merito del feedback tempestivo nei passaggi tra diversi compiti ottenibile tramite tecnologia virtuale [38]. È stato proposto, ad esempio, un gioco virtuale in cucina nel quale il partecipante doveva passare da un compito all'altro per completare l'obiettivo. Pertanto, grazie al feedback in tempo reale, venivano allenate più parti delle funzioni esecutive degli anziani con MCI con un impatto significativo maggiore [38].
Lo studio di Yan et al., che ha indagato gli effetti dell'intervento fisico e cognitivo combinato, sottolinea comunque che, per quanto si sia dimostrato più efficace, quest'ultimo possa rappresentare una doppia sfida per alcuni pazienti, portando ad uno stress eccessivo con conseguente riduzione delle capacità esecutive.

Questa revisione della letteratura suggerisce che la tecnologia di RV può aiutare a rallentare la progressione del MCI verso la demenza, migliorando le funzioni cognitive globali, le funzioni esecutive e motorie del paziente. La maggior parte degli studi inclusi nelle revisioni ha utilizzato attrezzature semplici come, ad esempio, occhiali, guanti, schermi o console, per costruire gli ambienti virtuali e, attraverso i vari compiti, sono state attivate regioni cerebrali specifiche che hanno portato a dei miglioramenti. Inoltre, la RV offre la possibilità di interventi accessibili, flessibili e completi anche per pazienti che possono avere difficoltà a recarsi agli appuntamenti ambulatoriali a causa della distanza, della mancanza di trasporto o della disabilità. La realtà virtuale può anche integrare una grafica computerizzata in tempo reale, dispositivi di tracciamento del corpo, display visivi e altri input sensoriali che possono essere utilizzati per il trattamento a distanza. Le apparecchiature sono relativamente costose, ma alcuni ricercatori stanno cercando di utilizzare anche gli smartphone per creare un ambiente virtuale [44], il che significherebbe che in futuro i pazienti dovranno solo acquistare il visore di RV e potranno realizzare il trattamento da casa. I primi tentativi con questi dispositivi potrebbero richiedere l'assistenza del terapeuta, ma, a lungo termine, anche chi vive a casa del paziente potrà aiutarlo riducendo il numero di visite in ospedale e trasformando così l'intervento con RV in un trattamento domiciliare di facile utilizzo.

Alcuni studi hanno dimostrato un'efficacia maggiore nell'intervento con realtà virtuale immersiva o semi-immersiva, ma nonostante non ci sia rilevanza statisticamente significativa nel tipo di RV a bassa immersività, essa viene molto accettata dai partecipanti più anziani in quanto sviluppano in misura decisamente minore la sintomatologia della "cybersickness" [45]. Questo tipo di disturbo è caratterizzato dalla cinetosi, responsabile di altri fenomeni come il mal d'auto, per cui durante la percezione del movimento in un ambiente di realtà virtuale si manifestano nausea, vomito e disorientamento; non è ancora ben chiaro il meccanismo neurofisiologico che porta alla cinetosi durante l'esperienza il RV [46].

4.4 Punti di forza e limiti della revisione

Il punto di forza principale di questa revisione narrativa è l'innovatività dell'argomento, testimoniato anche dalla tendenza in crescita delle pubblicazioni negli ultimi anni. Si sente sempre più parlare di realtà virtuale, a partire dal campo ludico e dell'intrattenimento, ma è necessario proseguire le ricerche affinché possa essere sfruttata al massimo anche in ambito sanitario, in quanto si sono visti in precedenza tutti i vantaggi che essa comporterebbe.

Nonostante sia necessario implementare ancora il numero degli studi che approfondiscono le diverse sfaccettature dell'argomento, tuttavia il presente lavoro ha potuto includere 4 revisioni sistematiche, quindi studi con il massimo livello di evidenza, 3 dei quali con anche la meta-analisi e tutti pubblicati negli ultimi 2 anni.
La principale criticità di queste 4 revisioni, tuttavia, è il numero relativamente piccolo delle ricerche prese in esame e la moderata qualità degli studi inclusi.
Nei vari studi, poi, le caratteristiche dei trattamenti, sia del gruppo di intervento, che di quello di controllo, sono molto varie. Vengono utilizzate tipologie di realtà virtuale diverse tra loro, i gruppi di controllo alcune volte sono attivi, altre passivi, e non vi è una frequenza e durata del trattamento fissa o per lo meno simile tra gli studi tale da poter stabilire quale possa essere quella ottimale.
Sarà quindi necessario negli studi futuri cercare di standardizzare sempre di più i trattamenti, in modo tale da riuscire a pensare ad un protocollo di intervento quanto più efficace possibile che poi andrà comunque adattato ad ogni singolo paziente.

Un altro aspetto di criticità riguarda la scarsa presenza di indagini sulle funzioni motorie degli anziani con MCI, risultando quindi ancora poveri gli aspetti di riabilitazione motoria tramite RV per un

fisioterapista. Nonostante ciò, bisogna ricordare che anche la riabilitazione cognitiva è presente tra le competenze del fisioterapista in quanto rientra nel suo profilo professionale (D.M. 741/94):
"il fisioterapista è l'operatore sanitario, in possesso del diploma universitario abilitante, che svolge in via autonoma, o in collaborazione con altre figure sanitarie, gli interventi di prevenzione, cura e riabilitazione nelle aree della motricità, delle funzioni corticali superiori, e di quelle viscerali conseguenti a eventi patologici, a varia eziologia, congenita od acquisita." [47].
Oltre a questo, come si rileva anche dagli studi esaminati in questa revisione, il fisioterapista è spesso riportato tra le figure che supervisionano i trattamenti in RV, in quanto molti di essi sono comunque training fisici e, soprattutto, vengono riabilitati pazienti che hanno bisogno di un particolare approccio multidisciplinare per una qualità del trattamento quanto più alta possibile.

5. CONCLUSIONI

Il trattamento dei pazienti con MCI tramite realtà virtuale ha dimostrato che nel complesso può essere efficace e, nel caso delle funzioni cognitive (tranne la memoria), delle funzioni esecutive e dell'equilibrio, anche migliore rispetto al trattamento tradizionale.

È stato inoltre visto come l'intervento di training fisico e cognitivo combinato potrebbe essere la soluzione più efficace per buona parte dei pazienti; la modalità immersiva e quella semi-immersiva sembrano essere più efficaci rispetto a quella a bassa immersività che tuttavia è da preferire in alcuni soggetti, perché non produce cybersickness.

La riabilitazione con questo tipo di tecnologia si è dimostrata sicura e, soprattutto, stimolante per i pazienti, aumentando la loro motivazione e aderenza al trattamento. È necessario, quindi, proseguire gli studi sulla realtà virtuale, in quanto si è visto come il trattamento possa essere gestito anche a distanza o a domicilio, riducendo, in tal modo, gli ingressi negli ambulatori, i costi e venendo incontro a chi non ha possibilità di spostamento.

Un altro aspetto fondamentale emerso è la possibilità di personalizzazione del trattamento a seconda delle esigenze e caratteristiche del paziente. È bene, infatti, ricordare che l'Evidence-Based Medicine si basa sulle evidenze, ma anche sull'esperienza clinica del professionista e gli obiettivi del paziente, adattandosi alle risorse ambientali disponibili in un determinato contesto. La realtà virtuale può permettere proprio questo, ossia una grande versatilità in base alle esigenze e una importante varietà di protocolli a seconda delle problematiche principali del paziente.

È necessario, tuttavia, osservare che, sebbene la qualità delle revisioni analizzate risulti elevata, gli studi presi in esame da questi lavori siano in media di qualità moderata, elemento che non permette di attribuire un elevato grado di evidenza alle conclusioni raggiunte dai diversi autori delle revisioni. In futuro, sarà poi necessario anche ridurre l'eterogeneità degli studi in termini di durata, frequenza e piattaforme utilizzate e si dovranno pubblicare più follow-up per verificare il mantenimento dei risultati ottenuti tramite il trattamento.

Al momento, la strumentazione impiegata nella RV è ancora costosa e non accessibile a tutti, ma sicuramente con l'avanzamento del progresso tecnologico potrà essere impiegata sempre di più, a costi minori e con un incremento esponenziale delle potenzialità di applicazione ed efficacia nell'ambito medico e riabilitativo.

Bibliografia

1. Incalzi Antonelli Raffaele, Cesari Matteo, Leosco Dario, Pedone Claudio, Ungar Andrea, & Volpato Stefano. (2019). *Manuale di geriatria* (Edra, Ed.; I).
2. Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangelos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, *9 Suppl 1*, 65–69. https://doi.org/10.1017/s1041610297004717
3. American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing. https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787
4. Ciesielska, N., Sokołowski, R., Mazur, E., Podhorecka, M., Polak-Szabela, A., & Kędziora-Kornatowska, K. (2016). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatria Polska*, *50*(5), 1039–1052. https://doi.org/10.12740/PP/45368
5. Jia, X., Wang, Z., Huang, F., Su, C., Du, W., Jiang, H., Wang, H., Wang, J., Wang, F., Su, W., Xiao, H., Wang, Y., & Zhang, B. (2021). A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, *21*(1), 485. https://doi.org/10.1186/s12888-021-03495-6
6. Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *22*(2, Dementia), 404–418. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313
7. U.S. News Best Hospitals. (2022). *https://health.usnews.com/best-hospitals*.
8. Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., Ivnik, R. J., Rocca, W. A., & Petersen, R. C. (2012). The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*, *78*(5), 342–351. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182452862
9. Zheng, J. M., Chan, K. W., & Gibson, I. (1998). Virtual reality. *IEEE Potentials*, *17*(2), 20–23. https://doi.org/10.1109/45.666641
10. Schultheis, M. T., & Rizzo, A. A. (2001). The application of virtual reality technology in rehabilitation. *Rehabilitation Psychology*, *46*(3), 296–311. https://doi.org/10.1037/0090-5550.46.3.296
11. García-Betances, R. I., Jiménez-Mixco, V., Arredondo, M. T., & Cabrera-Umpiérrez, M. F. (2015). Using Virtual Reality for Cognitive Training of the Elderly. *American Journal of*

Alzheimer's Disease & Other Dementiasr, *30*(1), 49–54. https://doi.org/10.1177/1533317514545866

12. Subramanian, S., Dahl, Y., Skjæret Maroni, N., Vereijken, B., & Svanæs, D. (2020). Assessing Motivational Differences Between Young and Older Adults When Playing an Exergame. *Games for Health Journal*, *9*(1), 24–30. https://doi.org/10.1089/g4h.2019.0082
13. Zhu, S., Sui, Y., Shen, Y., Zhu, Y., Ali, N., Guo, C., & Wang, T. (2021). Effects of Virtual Reality Intervention on Cognition and Motor Function in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.586999
14. Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gotzsche, P. C., Juni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savovic, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, *343*(oct18 2), d5928–d5928. https://doi.org/10.1136/bmj.d5928
15. Wu, J., Ma, Y., & Ren, Z. (2020). Rehabilitative Effects of Virtual Reality Technology for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, *11*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01811
16. Amjad, I., Toor, H., Niazi, I. K., Pervaiz, S., Jochumsen, M., Shafique, M., Haavik, H., & Ahmed, T. (2019). Xbox 360 Kinect Cognitive Games Improve Slowness, Complexity of EEG, and Cognitive Functions in Subjects with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. *Games for Health Journal*, *8*(2), 144–152. https://doi.org/10.1089/g4h.2018.0029
17. Zhao, Y., Feng, H., Wu, X., Du, Y., Yang, X., Hu, M., Ning, H., Liao, L., Chen, H., & Zhao, Y. (2020). Effectiveness of Exergaming in Improving Cognitive and Physical Function in People With Mild Cognitive Impairment or Dementia: Systematic Review. *JMIR Serious Games*, *8*(2), e16841. https://doi.org/10.2196/16841
18. Hinneburg, I. (2017). ROBINS-1: A tool for asssessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Medizinische Monatsschrift Fur Pharmazeuten*, *40*(4), 175–177.
19. Schwenk, M., Sabbagh, M., Lin, I., Morgan, P., Grewal, G. S., Mohler, J., Coon, D. W., & Najafi, B. (2016). Sensor-based balance training with motion feedback in people with mild cognitive impairment. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, *53*(6), 945–958. https://doi.org/10.1682/JRRD.2015.05.0089
20. Wiloth, S., Werner, C., Lemke, N. C., Bauer, J., & Hauer, K. (2018). Motor-cognitive effects of a computerized game-based training method in people with dementia: a randomized controlled trial. *Aging & Mental Health*, *22*(9), 1130–1141. https://doi.org/10.1080/13607863.2017.1348472

21. Bamidis, P. D., Fissler, P., Papageorgiou, S. G., Zilidou, V., Konstantinidis, E. I., Billis, A. S., Romanopoulou, E., Karagianni, M., Beratis, I., Tsapanou, A., Tsilikopoulou, G., Grigoriadou, E., Ladas, A., Kyrillidou, A., Tsolaki, A., Frantzidis, C., Sidiropoulos, E., Siountas, A., Matsi, S., … Kolassa, I.-T. (2015). Gains in cognition through combined cognitive and physical training: the role of training dosage and severity of neurocognitive disorder. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *7*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00152
22. Karssemeijer, E. G. A., Aaronson, J. A., Bossers, W. J. R., Donders, R., Olde Rikkert, M. G. M., & Kessels, R. P. C. (2019). The quest for synergy between physical exercise and cognitive stimulation via exergaming in people with dementia: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, *11*(1), 3. https://doi.org/10.1186/s13195-018-0454-z
23. Yan, M., Zhao, Y., Meng, Q., Wang, S., Ding, Y., Liu, Q., Yin, H., & Chen, L. (2022). Effects of virtual reality combined cognitive and physical interventions on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, *81*, 101708. https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101708
24. Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., … Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, l4898. https://doi.org/10.1136/bmj.l4898
25. Julian PT Higgins, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, & Welch VA. (2022). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (6.3).
26. Meehan, M., Razzaque, S., Insko, B., Whitton, M., & Brooks, F. P. (2005). Review of Four Studies on the Use of Physiological Reaction as a Measure of Presence in StressfulVirtual Environments. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *30*(3), 239–258. https://doi.org/10.1007/s10484-005-6381-3
27. Subramanian, S. K., Lourenço, C. B., Chilingaryan, G., Sveistrup, H., & Levin, M. F. (2013). Arm Motor Recovery Using a Virtual Reality Intervention in Chronic Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *27*(1), 13–23. https://doi.org/10.1177/1545968312449695
28. Schmidt, L., Lebreton, M., Cléry-Melin, M.-L., Daunizeau, J., & Pessiglione, M. (2012). Neural Mechanisms Underlying Motivation of Mental Versus Physical Effort. *PLoS Biology*, *10*(2), e1001266. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001266

29. Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, *39*(2), 142–148. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x

30. Tinetti, M. E., Franklin Williams, T., & Mayewski, R. (1986). Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *The American Journal of Medicine*, *80*(3), 429–434. https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90717-5

31. Muir, S. W., Berg, K., Chesworth, B., & Speechley, M. (2008). Use of the Berg Balance Scale for Predicting Multiple Falls in Community-Dwelling Elderly People: A Prospective Study. *Physical Therapy*, *88*(4), 449–459. https://doi.org/10.2522/ptj.20070251

32. Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A. M., van Dijk, J. G., & Munneke, M. (2006). The "posture second" strategy: A review of wrong priorities in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *248*(1–2), 196–204. https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.010

33. Padala, K. P., Padala, P. R., Malloy, T. R., Geske, J. A., Dubbert, P. M., Dennis, R. A., Garner, K. K., Bopp, M. M., Burke, W. J., & Sullivan, D. H. (2012). Wii-Fit for Improving Gait and Balance in an Assisted Living Facility: A Pilot Study. *Journal of Aging Research*, *2012*, 1–6. https://doi.org/10.1155/2012/597573

34. Padala, K. P., Padala, P. R., Lensing, S. Y., Dennis, R. A., Bopp, M. M., Roberson, P. K., & Sullivan, D. H. (2017). Home-Based Exercise Program Improves Balance and Fear of Falling in Community-Dwelling Older Adults with Mild Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *59*(2), 565–574. https://doi.org/10.3233/JAD-170120

35. Tarnanas, I., Tsolakis, A., & Tsolaki, M. (2014). *Assessing Virtual Reality Environments as Cognitive Stimulation Method for Patients with MCI* (pp. 39–74). https://doi.org/10.1007/978-3-642-45432-5_4

36. Llinàs-Reglà, J., Vilalta-Franch, J., López-Pousa, S., Calvó-Perxas, L., Torrents Rodas, D., & Garre-Olmo, J. (2017). The Trail Making Test. *Assessment*, *24*(2), 183–196. https://doi.org/10.1177/1073191115602552

37. Anderson-Hanley, C., Stark, J., Wall, K. M., VanBrakle, M., Michel, M., Maloney, M., Barcelos, N., Striegnitz, K., Cohen, B., & Kramer, A. F. (2018). The interactive Physical and Cognitive Exercise System (iPACES™): effects of a 3-month in-home pilot clinical trial for mild cognitive impairment and caregivers. *Clinical Interventions in Aging*, *Volume 13*, 1565–1577. https://doi.org/10.2147/CIA.S160756

38. Liao, Y.-Y., Tseng, H.-Y., Lin, Y.-J., Wang, C.-J., & Hsu, W.-C. (2020). Using virtual reality-based training to improve cognitive function, instrumental activities of daily living and neural

efficiency in older adults with mild cognitive impairment. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, *56*(1). https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05899-4

39. Hwang, J.-H., & Park, M.-S. (2018). Effect of a Dual-task Virtual Reality Program for Seniors with Mild Cognitive Impairment. *The Korean Journal of Clinical Laboratory Science*, *50*(4), 492–500. https://doi.org/10.15324/kjcls.2018.50.4.492
40. Man, D. W. K., Chung, J. C. C., & Lee, G. Y. Y. (2012). Evaluation of a virtual reality-based memory training programme for Hong Kong Chinese older adults with questionable dementia: a pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(5), 513–520. https://doi.org/10.1002/gps.2746
41. Serino, S., Pedroli, E., Tuena, C., de Leo, G., Stramba-Badiale, M., Goulene, K., Mariotti, N. G., & Riva, G. (2017). A Novel Virtual Reality-Based Training Protocol for the Enhancement of the "Mental Frame Syncing" in Individuals with Alzheimer's Disease: A Development-of-Concept Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00240
42. Park, E., Yun, B.-J., Min, Y.-S., Lee, Y.-S., Moon, S.-J., Huh, J.-W., Cha, H., Chang, Y., & Jung, T.-D. (2019). Effects of a Mixed Reality-based Cognitive Training System Compared to a Conventional Computer-assisted Cognitive Training System on Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *32*(3), 172–178. https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000197
43. Gilbert, S. J., & Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology*, *18*(3), R110–R114. https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.12.014
44. Donker, T., Cornelisz, I., van Klaveren, C., van Straten, A., Carlbring, P., Cuijpers, P., & van Gelder, J.-L. (2019). Effectiveness of Self-guided App-Based Virtual Reality Cognitive Behavior Therapy for Acrophobia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, *76*(7), 682. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0219
45. An, C.-M., & Park, Y.-H. (2018). The effects of semi-immersive virtual reality therapy on standing balance and upright mobility function in individuals with chronic incomplete spinal cord injury: A preliminary study. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, *41*(2), 223–229. https://doi.org/10.1080/10790268.2017.1369217
46. Gallagher, M., & Ferrè, E. R. (2018). Cybersickness: a Multisensory Integration Perspective. *Multisensory Research*, *31*(7), 645–674. https://doi.org/10.1163/22134808-20181293
47. Ministero della Salute. *https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=6627*.