# RELAZIONE FINALE DI PROGETTO

**Titolo del progetto:** VIRTUE – Virtual Reality for gait Training in Multiple Sclerosis

**Ente finanziatore:** Fondazione del Monte di Bologna e Ravenna

**Grant:** 2023.0491

**Codice del protocollo clinico:** 001.2024.ISNB.UOSI-RIAB-MS

**Responsabile Scientifico:** Kevin Marcaccini

**Enti coinvolti:**

- IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna (ISNB) – UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla, Ospedale Bellaria
- Dipartimento di Ingegneria dell'Energia Elettrica e dell'Informazione "Guglielmo Marconi" (DEI) – Università di Bologna (Personal Health Systems Lab)

## 1. Background e Razionale

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia autoimmune cronica neurodegenerativa del sistema nervoso centrale caratterizzata da una sintomatologia estremamente eterogenea che coinvolge circa 126.000 individui sul territorio nazionale [1]. Tra i segni clinici di maggiore riscontro e a più alto impatto sulla qualità della vita vi è la compromissione dello schema del cammino, elemento cardine dell'approccio riabilitativo [2,3]. Per vicariare tali deficit, l'ortesizzazione e l'utilizzo di tutori agli arti inferiori rappresentano una strategia consolidata [3,4]. Nell'ambito dei dispositivi di recente generazione, l'ortesi ExoBand si è dimostrata di particolare interesse clinico [5,6]. Si tratta di un tutore passivo indossabile costituito da una cintura pelvica e due cosciali collegati da un meccanismo elastico che immagazzina l'energia nella prima fase del ciclo del passo per restituirla nella seconda, coadiuvando la spinta dei flessori d'anca, migliorando la stabilità del tronco e riducendo il rischio di cadute [6].

Tuttavia, l'adattamento all'uso quotidiano di tali ausili richiede un allenamento prolungato e specifico [7]. Molto spesso, i pazienti dimostrano abilità soddisfacenti durante i test clinici ambulatoriali tradizionali, ma incontrano severe difficoltà nell'integrazione degli stessi nei contesti di vita reale [8], incorrendo in livelli di discomfort e stress che ne determinano il precoce abbandono [9,10]. Attualmente, in

letteratura vi è una carenza di sistemi che permettano di simulare la deambulazione in scenari realistici pur rimanendo all'interno di un ambiente clinico [11]. La realtà virtuale (VR) emergendo come prospettiva promettente per migliorare la funzione motoria [12], si pone come soluzione offrendo ai clinici un ambiente verosimile ed ecologico per valutare l'utilizzo di tutori per il cammino riproducendo le variabilità delle richieste ambientali in termini di dispendio energetico, affaticamento e impegno cognitivo [13]. In questo contesto, è fondamentale distinguere tra VR immersiva, che isola visivamente l'utente immergendolo in un ambiente digitale interamente simulato, e realtà mista (MR, Mixed Reality), che sovrappone elementi e avatar digitali alla visione diretta del contesto reale circostante. L'impiego della MR risulta di primaria importanza nella riabilitazione del cammino, in quanto consente al paziente di mantenere il contatto visivo con il pavimento e gli spazi fisici reali del corridoio clinico, riducendo drasticamente il rischio di cadute e il fenomeno della cybersickness (chinetosi da visore), a discapito però di un minore senso di presenza nell'ambiente virtuale. La combinazione di VR e sensori inerziali indossabili [14,15] o algoritmi di Machine Learning (ML) applicati ai segnali fisiologici [16–18] consente un'analisi oggettiva del livello di stress, comfort e adattamento del paziente al tutore proposto.

## 2. Obiettivi del Progetto

L'obiettivo primario del progetto VIRTUE è esplorare la fattibilità, la sicurezza, l'usabilità e l'accettabilità clinica di un sistema di monitoraggio integrato basato su ambienti di VR e MR per valutare le performance e l'adattamento del paziente al tutore del cammino ExoBand. Il sistema mira a investigare se questa tecnologia possa fornire informazioni oggettive aggiuntive ai clinici rispetto alle scale tradizionali.

Gli obiettivi secondari comprendono:

- Esplorare l'impatto della VR nel simulare contesti realistici della vita quotidiana (es. casa, lavoro, supermercato) per migliorare l'adattamento agli ausili.
- Valutare i livelli di chinetosi, l'accettazione della tecnologia e la soddisfazione del paziente rispetto ai dispositivi indossabili.
- Analizzare l'effetto dell'apprendimento a lungo termine tramite una sessione di follow-up a due mesi (T3).
- Caratterizzare il cammino assistito tramite i dati estratti dai sensori inerziali e da video-analisi markerless basata su modelli skeleton.
- Esplorare l'applicazione di algoritmi di ML per predire un indice di qualità del cammino e di benessere psicofisico durante l'attività quotidiana.

Tabella 1: Tabella degli Obiettivi Raggiunti rispetto a quelli Previsti

| Obiettivo Previsto | Stato di Raggiungimento | Dettaglio e Risultati Conseguiti |
|---|---|---|
| Sviluppo piattaforma VIRTUE4ms | Raggiunto | Progettata, sviluppata e collaudata l'applicazione per visore Meta Quest 3 con scenari in Realtà Virtuale e Mista (*passthrough*). |
| Integrazione sensoristica multimodale | Raggiunto | Sincronizzati con successo i sensori IMU mTest3, il braccialetto fisiologico Embrace Plus, i tracker VIVE e la video-analisi *markerless* GoPro. |
| Predisposizione infrastruttura clinica | Raggiunto | Approvazione del protocollo, definizione delle procedure operative standard e configurazione del database elettronico pseudonimizzato su REDCap. |
| Reclutamento e valutazione pazienti | In corso (Avanzato) | Arruolati 13 pazienti affetti da Sclerosi Multipla. 5 pazienti hanno completato l'intero iter (incluso domiciliare) e 8 hanno completato T1 e proseguono il protocollo. |
| Valutazione sicurezza e tollerabilità | Raggiunto (Parzialmente) | Sul campione attualmente raccolto è stata registrata totale assenza di eventi avversi o episodi di *cybersickness*. Tasso di aderenza del 100% tra i soggetti arruolati. |
| Creazione database multimodale per Machine Learning | In corso (Fase finale) | Strutturata la raccolta dati per l'addestramento futuro degli algoritmi di predizione su affaticamento, stabilità e benessere psicofisico. |

## 3. Attività Realizzate

Durante il periodo di finanziamento sono state completate le principali attività previste dal progetto.

### *Sviluppo della piattaforma tecnologica*

È stata progettata, realizzata e collaudata la piattaforma software **VIRTUE4ms** (*Virtual Reality for gait Training in Multiple Sclerosis*), sviluppata specificamente per consentire l'interazione del paziente con scenari virtuali rappresentativi di contesti di vita quotidiana (es. casa, parco, supermercato) e superfici differenziate (strade, sentieri, ghiaia, scalini).

L'applicazione consente l'utilizzo sia in modalità VR immersiva sia in modalità MR, permettendo l'integrazione con il tutore ExoBand e con sistemi di tracciamento del movimento in tempo reale.

Sono stati inoltre acquisiti e integrati nell'infrastruttura sperimentale:

- **Visore Meta Quest 3:** Generazione degli ambienti VR immersivi e MR.
- **Tracker VIVE Ultimate:** Posizionati su caviglie e tronco per il tracciamento dell'avatar e del contapassi in tempo reale.
- **Sensori Inerziali mTest3:** Dispositivi inerziali indossabili su scarpe, tronco e spalle per quantificare i parametri spazio-temporali del cammino (velocità, cadenza, lunghezza del passo, cicli del passo).
- **Sistema di Monitoraggio Fisiologico Embrace Plus:** Braccialetto medico per la registrazione continua di Fotopletismografia (PPG / *Heart Rate Variability* - HRV), Attività Elettrodermica (EDA / stress e *arousal* simpatico), Temperatura Cutanea (SKT) e accelerometria (ACC).
- **Sistema di Videoanalisi Markerless Skeleton:** Setup di ripresa costituito da due telecamere ad alta definizione (GoPro HERO12, vista frontale e laterale) accoppiate ad algoritmi di intelligenza artificiale/visione artificiale (*OpenPose*) per il tracciamento della cinematica articolare senza l'applicazione di marcatori fisici sulla pelle.

L'intera piattaforma è stata collaudata e resa pienamente operativa presso il Laboratorio di Bioingegneria della Riabilitazione dell'IRCCS ISNB (Ospedale Bellaria).

### *Predisposizione dello studio clinico*

Sono state completate tutte le attività preliminari necessarie all'avvio dello studio clinico, comprendenti:

- Definizione del protocollo sperimentale: Strutturazione di un disegno di studio di coorte, monocentrico, spontaneo e no-profit, a misure ripetute entro-soggetto, approvato dal comitato etico CE-AVEC (n. 29-2025-DISP-AUSLBO).
- Predisposizione delle Scale Cliniche e della Documentazione: Selezione delle scale di valutazione clinica - *Expanded Disability Status Scale* (EDSS); *Berg Balance Scale* (BBS); *Brief International Cognitive Assessment for MS* (BICAMS); *Modified Fatigue Impact Scale* (MFIS). Dei test funzionali del cammino - *Timed*

*25-Foot Walk Test* (T25FW); *Timed Up and Go* (TUG); *2-Minute Walk Test* (2MWT). Scale psicometriche/tecnologiche - *NASA Task Load Index* (NASA-TLX); *Igroup Presence Questionnaire* (IPQ); *Motion Sickness Assessment Questionnaire* (MSAQ); *Technology Acceptance Model* (TAM); *Technology Satisfaction Questionnaire for Wearable Technology* (TLSQ-WT); *Multiple Sclerosis Quality of Life* (MusiQoL); *Multiple Sclerosis Walking Scale* (MSWS-12).

- Realizzazione del Database REDCap: Configurazione della piattaforma informatica REDCap (*Research Electronic Data Capture*) per la raccolta digitale, sicura e pseudonimizzata di tutte le schede cliniche (CRF) e dei questionari.
- Standardizzazione delle Procedure e Formazione: Definizione del flusso di intervento articolato in 5 fasi temporali (Sessione Preliminare T0; Prima Sessione Ambulatoriale T1; Seconda Sessione Ambulatoriale T2 a 8 giorni; Monitoraggio Domiciliare *Th* tra T1 e T2; Follow-up T3 a 2 mesi) e formazione del personale dedicato.

## 4. Personale coinvolto

Il progetto è stato realizzato grazie alla stretta collaborazione multidisciplinare tra personale clinico dell'IRCCS ISNB e personale di ricerca del DEI - Università di Bologna.

**Table 2: Personale Coinvolto**

| **Figura professionale** | **Affiliazione e Ruolo** | **Principali attività** |
|---|---|---|
| **Responsabile Scientifico (PI) e Ing. Biomedico**<br>Ing. Kevin Marcaccini | UniBo (DEI) / IRCCS ISNB | Coordinamento scientifico complessivo, ideazione metodologica, supervisione organizzativa, gestione dei rapporti con l'Ente Finanziatore e del budget, progettazione dell'infrastruttura tecnologica, sviluppo del software VIRTUE4ms, sviluppo della pipeline di analisi dati / ML. |
| **Coordinatrice Metodologica** | UniBo (DEI) / IRCCS ISNB | Coordinamento scientifico, ideazione metodologica, supervisione dell'elaborazione dati e dell'analisi |

| | | |
|---|---|---|
| Ing. Silvia Orlandi | | formale, supporto alla gestione del finanziamento, revisione della documentazione e delle pubblicazioni. |
| **Medici Fisiatri e Referenti Clinici**<br>Dott.ssa Loredana Sabattini | IRCCS ISNB / Ospedale Bellaria | Screening clinico, reclutamento e presa in carico dei pazienti, somministrazione delle scale neurologiche (EDSS, BBS), coordinamento delle attività di reparto (*site facilitators*) e supervisione della sicurezza medica durante le prove. |
| **Fisioterapiste e Specialist del Movimento**<br>Dott.ssa Stefania Pozzi (Fisioterapista)<br>Dott.ssa Giorgia Sgambato (Sc. Motorie - Borsista FdM) | IRCCS ISNB / Ospedale Bellaria | Calendarizzazione ed esecuzione delle sessioni sperimentali ambulatoriali (T0–T3), addestramento all'uso dell'ortesi ExoBand, gestione del monitoraggio domiciliare, assistenza diretta nei test del cammino e valutazione della sicurezza del paziente. |
| **Ingegneri Biomedici e Software Developer**<br>Ing. Inva Myzyri<br>Dott.ssa Maria Giovanna Verrengia | IRCCS ISNB | Progettazione dell'infrastruttura tecnologica, sviluppo e collaudo dell'applicazione VIRTUE4ms, integrazione e sincronizzazione hardware (IMU, Embrace Plus, Quest 3, GoPro) e supporto tecnico durante le acquisizioni. |

| | | |
|---|---|---|
| **Ricercatori e Data Scientist**<br><br>Ing. Valerio Antonio Arcobelli<br><br>Ing. Serena Moscato<br><br>Dott. Alessandro Aleo<br><br>Prof. Sabato Mellone<br><br>Prof. Lorenzo Chiari | UniBo (DEI) | Supporto per l'ideazione metodologica, supporto all'elaborazione dei segnali fisiologici e cinematici. |

## 5. Stato di avanzamento dello studio

Alla data di redazione della presente relazione, la fase di reclutamento ha registrato la presa in carico e l'arruolamento di un totale di **13 partecipanti** affetti da Sclerosi Multipla (7 donne e 6 uomini), con un'età media del campione pari a **48,7 ± 9,9 anni** (range 32–62 anni, comprendendo 1 giovane adulto e 12 adulti).

Lo stato di avanzamento all'interno del protocollo clinico risulta il seguente:

- **5 pazienti:** Hanno completato integralmente tutte le fasi previste dallo studio, portando a termine le sessioni ambulatoriali (T1, T2), la settimana di monitoraggio ecologico domiciliare (*Th*) e il follow-up.
- **8 pazienti:** Hanno completato con successo la sessione preliminare (T0) e la prima sessione sperimentale ambulatoriale (T1) e stanno proseguendo il protocollo secondo il cronoprogramma stabilito.

Le attività di reclutamento stanno procedendo regolarmente presso l'UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla e risultano pienamente coerenti con le tempistiche programmate.

## 6. Principali risultati conseguiti

Sebbene lo studio sia tuttora nella fase attiva di acquisizione dei dati clinici, i riscontri intermedi hanno evidenziato risultati particolarmente incoraggianti:

- **Fattibilità e Aderenza:** L'intera infrastruttura tecnologica si è dimostrata pienamente utilizzabile ed integrabile nel contesto ambulatoriale ospedaliero. Si registra un tasso di aderenza del 100% tra i soggetti arruolati, senza criticità organizzative.
- **Sicurezza e Tollerabilità della VR/MR:** Non si sono verificati eventi avversi legati all'impiego dei dispositivi. L'assenza di episodi significativi di *cybersickness* o chinetosi ha consentito l'utilizzo in totale sicurezza degli scenari virtuali in tutti i soggetti finora arruolati. Inoltre, i test preliminari hanno permesso di definire con precisione la sicurezza dei protocolli: il test dei 2 minuti di cammino (2MWT) viene infatti eseguito solo senza visore per garantire la massima tutela del paziente sugli spazi del corridoio clinico.
- **Accettabilità e Gradimento:** I feedback dei pazienti indicano un elevato entusiasmo per l'esperienza immersiva. La familiarizzazione guidata in ambienti simulati ha mostrato di ridurre l'ansia da prestazione e la timidezza legate al primo utilizzo dell'ortesi ExoBand.
- **Costruzione del Database Multimodale:** È stata strutturata e validata la base dati multimodale che raccoglie in maniera pseudonimizzata:
    - Dati clinico-anamnestici e cognitivi (REDCap);
    - Parametri spazio-temporali del passo (sensori mTest3);
    - Tracciati cinematici e modelli *skeleton* (video-analisi GoPro);
    - Segnali fisiologici continui di stress/arousal (Embrace Plus);
    - Punteggi delle scale psicometriche e di usabilità.

## 7. Impatto del finanziamento

Il contributo della Fondazione del Monte di Bologna e Ravenna (Grant n. 2023.0491) ha svolto un ruolo determinante, rendendo possibile la creazione di un'infrastruttura di ricerca all'avanguardia che unisce Realtà Virtuale, biomeccanica e sensoristica indossabile.

Il finanziamento ha inoltre permesso di:

1. Consolidare l'alleanza strategica e multidisciplinare tra l'IRCCS ISNB e il Dipartimento DEI dell'Università di Bologna.

2. Acquisire dispositivi hardware e sviluppare codici software (*VIRTUE4ms*) che rimarranno in dotazione permanente al Laboratorio di Bioingegneria della Riabilitazione.

3. Assunzione di una borsista (Dott.ssa Giorgia Sgambato) attualmente coinvolta nelle procedure di acquisizione dei dati.

4. Garantire la sostenibilità futura della ricerca: l'infrastruttura realizzata potrà essere riutilizzata per ulteriori protocolli e per altre patologie neurologiche a costi operativi azzerati.

## 8. Prospettive future

In linea con il piano operativo, le attività dei prossimi mesi prevedono:

1. Completamento delle analisi sul campione target di pazienti con Sclerosi Multipla.

2. Conclusione delle sessioni ambulatoriali, dei monitoraggi domiciliari e delle visite di follow-up a 2 mesi (T3).

3. Estrazione quantitativa definitiva dei dati spazio-temporali, delle serie temporali fisiologiche e dei modelli *skeleton*.

4. Sviluppo ed addestramento di algoritmi di Machine Learning (approccio supervisionato) per la stima e predizione degli indici di adattamento motorio, fatica e benessere psicofisico.

5. Trasferimento delle metodologie validate verso la pratica clinica ordinaria e preparazione di futuri studi multicentrici.

## 9. Disseminazione

I risultati conclusivi del progetto VIRTUE saranno valorizzati e diffusi attraverso:

- **Pubblicazioni Scientifiche:** Sottomissione di articoli scientifici a riviste internazionali *peer-reviewed* ad alto impatto nei settori della neuroriabilitazione, della bioingegneria e delle tecnologie mediche.

- **Congressi e Convegni:** Presentazione dei risultati a congressi nazionali ed internazionali di neurologia, neuroriabilitazione e ingegneria biomedica.

- **Divulgazione e Formazione:** Iniziative di condivisione rivolte ad associazioni di pazienti e seminari formativi dedicati al personale sanitario.

In ogni pubblicazione, presentazione o materiale promozionale verrà formalmente riportato e ringraziato il sostegno finanziario della **Fondazione del Monte di Bologna e Ravenna (Grant n. 2023.0491)**.

## Bibliografia

[1] MSIF. Atlas of MS 3 rd edition. Mult Scler Int Fed (MSIF), Sept 2020 2020:1–37.

[2] Santisteban L, Teremetz M, Irazusta J, Lindberg PG, Rodriguez-Larrad A. Outcome measures used in trials on gait rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic literature review. PLoS One 2021;16:e0257809. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257809.

[3] Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, Pérez-San-Gregorio MÁ. Quality of life in adults with multiple sclerosis: A systematic review. BMJ Open 2020;10. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041249.

[4] Homayuni A, Abedini S, Hosseini Z, Etemadifar M, Ghanbarnejad A. Explaining the facilitators of quality of life in patients with multiple sclerosis: a qualitative study. BMC Neurol 2021;21:193. https://doi.org/10.1186/s12883-021-02213-9.

[5] Karunakaran KK, Pamula SD, Bach CP, Legelen E, Saleh S, Nolan KJ. Lower extremity robotic exoskeleton devices for overground ambulation recovery in acquired brain injury-A review. Front Neurorobot 2023;17:1014616. https://doi.org/10.3389/fnbot.2023.1014616.

[6] Panizzolo FA, Cimino S, Pettenello E, Belfiore A, Petrone N, Marcolin G. Effect of a passive hip exoskeleton on walking distance in neurological patients. Assist Technol 2022;34:527–32. https://doi.org/10.1080/10400435.2021.1880494.

[7] Rodríguez-Fernández A, Lobo-Prat J, Font-Llagunes JM. Systematic review on wearable lower-limb exoskeletons for gait training in neuromuscular impairments. J Neuroeng Rehabil 2021;18:22. https://doi.org/10.1186/s12984-021-00815-5.

[8] Stolt M, Laitinen A-M, Ruutiainen J, Leino-Kilpi H. Research on lower extremity health in patients with multiple sclerosis: a systematic scoping review. J Foot Ankle Res 2020;13:54. https://doi.org/10.1186/s13047-020-00423-x.

[9] Pecoraro I, Tagliamonte NL, Tamantini C, Cordella F, Bentivoglio F, Pisotta I, et al. Psychophysiological Assessment of Exoskeleton-Assisted Treadmill Walking. vol. 28. 2022. https://doi.org/10.1007/978-3-030-70316-5_33.

[10] Bettoni E, Ferriero G, Bakhsh H, Bravini E, Massazza G, Franchignoni F. A systematic review of questionnaires to assess patient satisfaction with limb orthoses. Prosthet Orthot Int 2014;40:158–69. https://doi.org/10.1177/0309364614556836.

[11] Casuso-Holgado MJ, Martín-Valero R, Carazo AF, Medrano-Sánchez EM, Cortés-Vega MD, Montero-Bancalero FJ. Effectiveness of virtual reality training for balance and gait rehabilitation in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil 2018;32:1220–34. https://doi.org/10.1177/0269215518768084.

[12] Calafiore D, Invernizzi M, Ammendolia A, Marotta N, Fortunato F, Paolucci T, et al. Efficacy of Virtual Reality and Exergaming in Improving Balance in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol 2021;12:773459. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.773459.

[13] Pournajaf S, Morone G, Goffredo M, Bonaiuti D, Franceschini M. Realtà virtuale applicata alla riabilitazione: evidenze cliniche e prospettive future. G Ital Di Med Ribilitativa 2021;36:30–42.

[14] Müller R, Hamacher D, Hansen S, Oschmann P, Keune PM. Wearable inertial sensors are highly sensitive in the detection of gait disturbances and fatigue at early stages of multiple sclerosis. BMC Neurol 2021;21:337. https://doi.org/10.1186/s12883-021-02361-y.

[15] Skevin AJ, Filipovic N, Mijailovic N, Divjak A, Nurkovic J, Radakovic R, et al. Gait analysis using wearable sensors with multiple sclerosis patients. Teh Vjesn 2018;25:339–42. https://doi.org/10.17559/TV-20170603222557.

[16] Hota A, Park S-W. Stress Detection Using Physiological Signals Based On Machine Learning. 2022 Int. Conf. Comput. Sci. Comput. Intell., 2022, p. 379–84. https://doi.org/10.1109/CSCI58124.2022.00074.

[17] Albertetti F, Simalastar A, Rizzotti-Kaddouri A. Stress Detection with Deep Learning Approaches Using Physiological Signals BT - IoT Technologies for HealthCare. In: Goleva R, Garcia NR da C, Pires IM, editors., Cham: Springer International Publishing; 2021, p. 95–111.

[18] Camardella C, Lippi V, Porcini F, Bassani G, Lencioni L, Mauer C, et al. User-Centered Evaluation of the Wearable Walker Lower Limb Exoskeleton; Preliminary Assessment Based on the Experience Protocol. Sensors 2024;24. https://doi.org/10.3390/s24165358.