



# **Università degli Studi di Padova**

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA

PRESIDENTE: *Ch.ma Prof.ssa Veronica Macchi*

## **TESI DI LAUREA**

STIMOLAZIONE ELETTRICA TRANSCRANICA COMBINATA A MIRROR THERAPY PER  
LA GESTIONE DEL DOLORE DA ARTO FANTASMA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA  
LETTERATURA E ANALISI DI UN CASO CLINICO

(Transcranial electrical stimulation combined with mirror therapy for management of phantom limb pain: a  
systematic literature review and analysis a clinical case)

RELATORE: Ft, OMT, MsC Valentina Lazzari

CORRELATORE: Dott., PhD Daniele Coraci

LAUREANDA: Valeria Ranzato

Anno Accademico 2022/2023

*A mia mamma Anna e a mio papà Giuseppe,  
con infinita gratitudine e affetto.*



## ABSTRACT

### Revisione sistematica

**Introduzione:** La sindrome da arto fantasma è una condizione complessa dovuta ad una riorganizzazione cerebrale maladattativa avvenuta in seguito ad amputazione di un arto. Tale quadro clinico è caratterizzato da due componenti principali: il dolore e la sensazione da arto fantasma. La gestione della sintomatologia ad essa correlata, è tutt'oggi un quesito clinico non ancora totalmente risolto. A questo proposito sono stati proposti diversi trattamenti, sia farmacologici che riabilitativi. Tra questi ultimi i più utilizzati e che presentano delle evidenze scientifiche in letteratura sono la Mirror Therapy ed alcune tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS), come la stimolazione elettrica transcranica (tDCS).

**Obiettivi:** indagare l'efficacia del trattamento attraverso mirror therapy in combinazione con stimolazione elettrica transcranica a corrente continua (tDCS) in persone amputate che soffrono di sindrome da arto fantasma, in particolare sull'intensità del dolore percepito.

**Materiali e Metodi:** la revisione sistematica segue le linee guida PRISMA Statement. La ricerca in letteratura è stata eseguita a partire dai seguenti data-base: "Pubmed", "Pedro" e "Scopus". Per definire la stringa di ricerca sono state utilizzate le seguenti parole chiave: "tDCS" OR "Transcranial Electrical Stimulation" OR "Cathodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation" e "phantom limb pain" OR "plp" e "mirror therapy". La valutazione della qualità metodologica dei singoli studi controllati randomizzati (RCT) è stata eseguita applicando la versione 2 del Cochrane risk of bias tool for randomized trials.

**Risultati:** La ricerca ha prodotto 44 risultati, in seguito al processo di selezione ne sono stati selezionati 2, entrambi pubblicati nel 2022. La valutazione della qualità metodologica ha rilevato l'assenza di alto rischio di bias in tutti gli items.

**Conclusioni:** La tDCS attiva sembra essere una valida terapia nel trattamento del dolore da arto fantasma, la Mirror Therapy invece sembra avere risultati contrastanti evidenziando così la necessità di ulteriori studi.

## **Caso Clinico**

Indagare l'effetto del trattamento della Mirror Therapy in combinazione con tDCS sulla gestione della sintomatologia in un paziente amputato di arto superiore con sindrome da arto fantasma cronica refrattaria ad altre tipologie di trattamento, farmacologico e non.

Al follow-up è stata rilevata in particolare una diminuzione della durata dei picchi dolorosi, una differenza statisticamente significativa nel punteggio della scala BPI, un miglioramento delle alterazioni cinestesiche percepite a livello della mano ed una maggiore attivazione dei canali cerebrali prefrontali deputati al controllo, alla programmazione ed all'immaginazione del movimento volontario.

## **ABSTRACT**

### **Systematic Review**

**Introduction:** Phantom limb syndrome is a complex condition resulting from maladaptive brain reorganization following the amputation of a limb. This clinical picture is characterized by two main components: pain and the sensation of a phantom limb. The management of symptoms related to this condition remains a clinical question that is not yet fully resolved. Various treatments, both pharmacological and rehabilitative, have been proposed in this regard. Among the latter, the most commonly used and supported by scientific evidence in the literature are Mirror Therapy and some non-invasive brain stimulation techniques, such as transcranial direct current stimulation (tDCS).

**Objectives:** To investigate the effectiveness of treatment using mirror therapy in combination with transcranial direct current stimulation (tDCS) in individuals with amputations suffering from phantom limb syndrome, particularly on the perceived pain intensity.

**Materials and Methods:** The systematic review follows the PRISMA Statement guidelines. Literature research was conducted using the following databases: "PubMed," "Pedro," and "Scopus." The search string included the following keywords: "tDCS" OR "Transcranial Electrical Stimulations" OR "Cathodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation" and "phantom limb pain" OR "plp" and "mirror therapy." The assessment of the methodological quality of individual randomized

controlled trials (RCT) was carried out using version 2 of the Cochrane risk of bias tool for randomized trials.

Results: The search yielded 15 results, and after the selection process, 2 studies published in 2022 were included. The assessment of methodological quality revealed no high risk of bias in any of the items.

Conclusion: Active tDCS appears to be a valid therapy in the treatment of phantom limb pain, while Mirror Therapy appears to have mixed results, thus highlighting the need for further studies.

### **Clinical Case**

Investigating the effect of Mirror Therapy treatment in combination with tDCS on symptom management in a patient with chronic phantom limb syndrome refractory to other types of treatment, both pharmacological and non-pharmacological, following upper limb amputation.

At the follow-up, a notable reduction in the duration of painful peaks was observed, a statistically significant difference in the BPI scale score, an improvement in perceived kinesthetic disturbances at the hand, and changes in and an increased activation of prefrontal brain channels responsible for control, planning, and imagination of voluntary movement.

## REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

### 1. INTRODUZIONE

La prima descrizione accurata del fenomeno della sindrome da arto fantasma fu elaborata poco dopo la metà dell'Ottocento da parte del medico americano Silas Wier-Mitchell, (1) il quale era specializzato nella cura dei veterani della Guerra Civile americana. Egli notò come molti dei soldati reduci che avevano subito l'amputazione di un arto percepivano ancora la presenza dell'arto scomparso e quest'ultimo provocava loro dei dolori a volte anche molto intensi.

Effettivamente il dolore in questa sindrome è assolutamente una componente predominante in quanto si manifesta molto frequentemente, infatti fino all'80% dei casi di persone amputate dichiara di aver sperimentato tale sintomatologia (2).

Ma cosa si intende per Sindrome da arto fantasma, come si manifesta e quali sono le possibili strategie terapeutiche?

#### 1.1 Sindrome da arto fantasma

La sindrome da arto fantasma è una condizione clinica caratterizzata da due componenti principali:

- Dolore da arto fantasma (PLP): dolore, acuto e poi cronico, che viene percepito in un arto che è stato amputato, e che quindi non esiste più. Spesso descritto come bruciante, crampiforme

o simile alla corrente e si manifesta in episodi distinti nell'arco della giornata, con una durata che varia molto, da qualche minuto fino ad un'ora. (3)

- Sensazione da arto fantasma (PLS): sensazioni di alterata percezione cinestetica dell'arto mancante. Nella maggior parte dei casi tale sintomatologia si verifica poco dopo l'amputazione e riguarda specialmente le zone distali dell'arto amputato con manifestazioni che variano per durata, intensità e frequenza da individuo a individuo. Un'altra percezione riferita frequentemente è il cosiddetto fenomeno del "telescoping" (Foto 1), ovvero la sensazione di rientranza dell'arto fantasma verso il moncone.

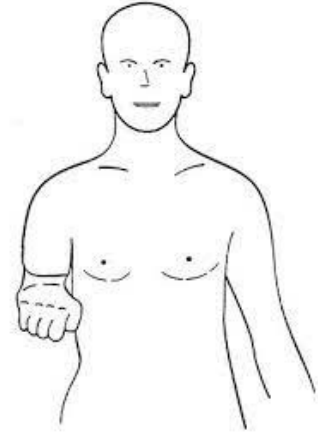


Foto 1 Fenomeno del "telescoping". - Fonte: [amslaurea.unibo.it](http://amslaurea.unibo.it)

Questa sindrome, appartenente sia agli arti superiori che inferiori senza distinzioni, è grave e invalidante, creando così un quadro di forte impatto, oltre che sul benessere fisico, anche su quello psicologico e sociale dell'individuo, compromettendo la qualità di vita delle persone amputate. (4)

L'attenuazione del dolore, per le ragioni suddette, è un obiettivo chiave dell'assistenza sanitaria; tuttavia, identificare un trattamento adeguato e risolutivo per quanto riguarda il PLP si sta dimostrando negli anni una sfida complessa. Il trattamento farmacologico non si è rivelato ancora del tutto efficace, così come quello chirurgico e per questo motivo, negli ultimi anni sempre più, stanno avanzando le tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) come alternativa terapeutica, allo scopo di alleviare i sintomi nonostante ci siano ancora poche evidenze a supporto della loro efficacia clinica.

## 1.2 Stimolazione elettrica transcranica a corrente continua (tDCS)

La stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) è stata ampiamente utilizzata per condizioni generali di dolore cronico negli ultimi anni in quanto facile da usare, portatile, ben tollerata e può essere anche combinata simultaneamente con altre strategie riabilitative con effetti collaterali minimi. (4)



Una delle tipologie di NIBS più accreditate è la stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS), la quale stimola la corteccia cerebrale attraverso correnti elettriche dirette, che permettono un cambiamento della polarità della membrana neuronale modulando così l'eccitabilità corticale. Questa può essere aumentata o diminuita a seconda della localizzazione degli elettrodi e della polarità della stimolazione. E' stato dimostrato infatti, che la stimolazione catodica genera una iperpolarizzazione neuronale diminuendone l'eccitabilità, al contrario invece la stimolazione anodica facilita la depolarizzazione che porta ad un aumento dell'eccitabilità corticale. (5)

Si ritiene che questo tipo di trattamento sia una strategia valida per la gestione del dolore causato dalla sindrome da arto fantasma in quanto genera una modulazione della neuroplasticità, che permette di alleviare il dolore e la sensazione dell'arto fantasma. Sebbene l'eziologia e i meccanismi fisiopatologici del PLP non siano ancora del tutto chiari, diversi lavori indicano i cambiamenti cerebrali come un fattore determinante la sintomatologia, proponendo così la plasticità disadattiva come base neurale per la condizione del PLP. (6)

Infatti secondo la teoria della plasticità corticale disadattiva, il PLP emerge in seguito alla progressiva occupazione delle aree corticali che corrispondono all'arto mancante da parte di aree adiacenti. Ciò sarebbe dovuto all'assenza di segnali sensoriali afferenti provenienti dall'arto mancante e alla disregolazione spinale che aumenta la trasmissione del segnale doloroso, la quale contribuisce all'effetto pro-nocicettivo tramite un meccanismo a cascata. (7)

### **1.3 Mirror Therapy (MT)**

Tra gli interventi non farmacologici la Mirror Therapy, proposta per la prima volta da Ramachandran (8), sembra essere la strategia più accreditata per la gestione del dolore, anche in termini di sicurezza e facilità di somministrazione.

La mirror therapy consiste nel posizionare uno specchio adeguatamente ampio sul piano sagittale (Foto 2), tra l'arto reale e quello amputato, in modo tale che il paziente veda riflesso sullo specchio l'arto sano senza scorgere quello amputato, così da creare una rappresentazione visiva dell'arto mancante: scopo verso il quale tende la mirror therapy, al fine di ripristinare le aree corticali corrispondenti all'arto amputato, sia motorie che sensitive, ricreando uno schema corporeo che era venuto meno in seguito all'amputazione e ridurre così la sintomatologia dolorosa da PLP. (9)



Foto 2 Specchio in posizione sagittale riflesso dell'arto sano a ricreare l'immagine dell'arto amputato. - Fonte: ArmDynamics, 2020.

#### **1.4 Motor Imagery (MI)**

Oltre alla Mirror Therapy, tra gli interventi non farmacologici viene utilizzata anche l'immagine motoria, definita come un processo cognitivo dinamico che coinvolge la rappresentazione interna di un'azione, senza la sua effettiva esecuzione motoria (10).

Evidenze scientifiche hanno dimostrato come, attraverso questa tecnica, si attivino meccanismi neurocognitivi alla base della pianificazione, regolazione ed esecuzione dei movimenti volontari in modo simile a quando l'azione viene effettivamente eseguita (11). Numerosi studi hanno inoltre dimostrato che le strategie di rappresentazione del movimento possono causare un aumento dell'eccitabilità corticale, comprese le aree che inibiscono l'inibizione prodotta in molti casi dai processi fisiologici associati al dolore cronico e perciò questi metodi potrebbero quindi essere correlati ad una riduzione della percezione del dolore (12-14).

## **2. OBIETTIVI**

L'obiettivo di questo lavoro è quello di indagare l'efficacia del trattamento attraverso mirror therapy in combinazione con stimolazione elettrica transcranica a corrente continua (tDCS) in persone amputate che soffrono di sindrome da arto fantasma, in particolare sull'intensità del dolore percepito. A tal proposito si è eseguita una revisione sistematica della letteratura che indagasse l'efficacia del trattamento combinato sopra citato nella gestione del dolore da arto fantasma. A completamento della

revisione si presenta un caso clinico al quale è stata somministrata la terapia in fase di dolore cronico da arto fantasma.

### 3. MATERIALI E METODI

La metodologia intrapresa per trattare la tematica è stata la redazione di una revisione sistematica della letteratura, seguendo le linee guida PRISMA Statement (Page et al., 2021) a partire dai seguenti data-base: “Pubmed”, “PEDro” e “Scopus”.

Per l’individuazione del quesito clinico è stato utilizzato l’acronimo PICOS, relativo alle revisioni di studi di efficacia: Popolazione, Intervento, Controllo, Outcome, disegno di Studio. Nel caso del presente studio i criteri presi in considerazione sono stati i seguenti:

- Popolazione: la popolazione studiata doveva essere composta da persone con dolore da arto fantasma, senza discriminazione tra arto superiore o inferiore né di tempistica di comparsa.
- Intervento: tDCS, stimolazione elettrica transcranica a corrente diretta continua combinato con mirror therapy e motor imagery. Il trattamento fisioterapico doveva includere questo tipo di intervento allo scopo di ridurre l’intensità del dolore percepito.
- Controllo: il gruppo controllo poteva essere trattato con qualsiasi altro tipo di trattamento, compreso il “non trattamento”
- Outcome: dolore da arto fantasma. Gli studi dovevano includere almeno una misurazione della variazione del dolore.
- Disegno di Studio: RCT, Randomized Controlled Trial
- Per definire la stringa di ricerca sono state utilizzate le seguenti parole chiave: “tDCS” OR “Transcranial Electrical Stimulation” OR “Cathodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation” e “phantom limb pain” OR “plp” e “mirror therapy” e “motor imagery”, associate tra loro mediante l’utilizzo degli operatori booleani e, per quanto riguarda PubMed, del database MeSH (Home - MeSH - NCBI, s.d.).

Sono stati applicati filtri relativi alla lingua, includendo gli articoli scritti in lingua inglese e italiana.

Nel processo di selezione degli studi sono stati scelti quelli che rispettavano i seguenti criteri di inclusione:

- Target di popolazione: la popolazione studiata doveva comprendere pazienti di ogni sesso e età con dolore da arto fantasma presente in un qualsiasi distretto corporeo e presente da qualsiasi lasso di tempo
- Tipo di Intervento: tDCS combinata a mirror therapy per la gestione del dolore da arto fantasma
- Lingua: inglese e italiano
- Tipologia di Studio: RCT
- Reperibilità di full text
- Anno di pubblicazione: nessun limite
  
- Sono stati inclusi anche gli articoli che studiavano gli effetti della tDCS associata ad altri trattamenti, solo se all'interno dell'articolo era presente un braccio di ricerca che considerava la tDCS combinata a Mirror Therapy.

Dopo l'eliminazione dei duplicati, il processo di selezione degli studi è stato effettuato da due revisori indipendenti, mediante condivisione del progetto utilizzando il software "Rayyan". Ciò si è svolto in tre fasi di selezione: una prima legata al titolo, una seconda legata all'abstract e una terza legata al full text.

### **3.1 Valutazione della qualità metodologica**

La valutazione del rischio di bias e quindi la valutazione della qualità metodologica dei singoli studi controllati randomizzati (RCT) è stata eseguita applicando la versione 2 del Cochrane risk of bias tool (ROB 2) (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, s.d.) for randomized trials.

Per ogni dominio è stato seguito l'algoritmo corrispondente, allo scopo di assegnare un alto o basso rischio di bias o rischio non chiaro. Gli algoritmi sono riportati nell'allegato 1.

### **3.2 Raccolta dei dati**

Il processo di raccolta dati è stato eseguito mediante lettura full text dei due articoli inclusi nella revisione. Al fine di evincere le caratteristiche principali di questi, è stata sviluppata una tabella sinottica, la quale riassume e mette in relazione tra loro le informazioni degli studi. (Tabella 3)

## **4. RISULTATI**

### **4.1 Selezione degli studi**

La ricerca ha portato all'individuazione di 44 record: 34 dal database PubMed e 10 da Scopus, la ricerca invece su altri database, quali PEDro e Web of Science non ha portato a risultati. Successivamente all'esclusione dei duplicati (4) e all'esclusione degli articoli non combacianti i criteri di inclusione dichiarati (37), sono stati selezionati 3 articoli per la lettura del full-text.

Al termine della lettura completa di questi 3 studi, ne sono stati inclusi 2: (Gunduz et al., 2021); (Segal et al., 2021).

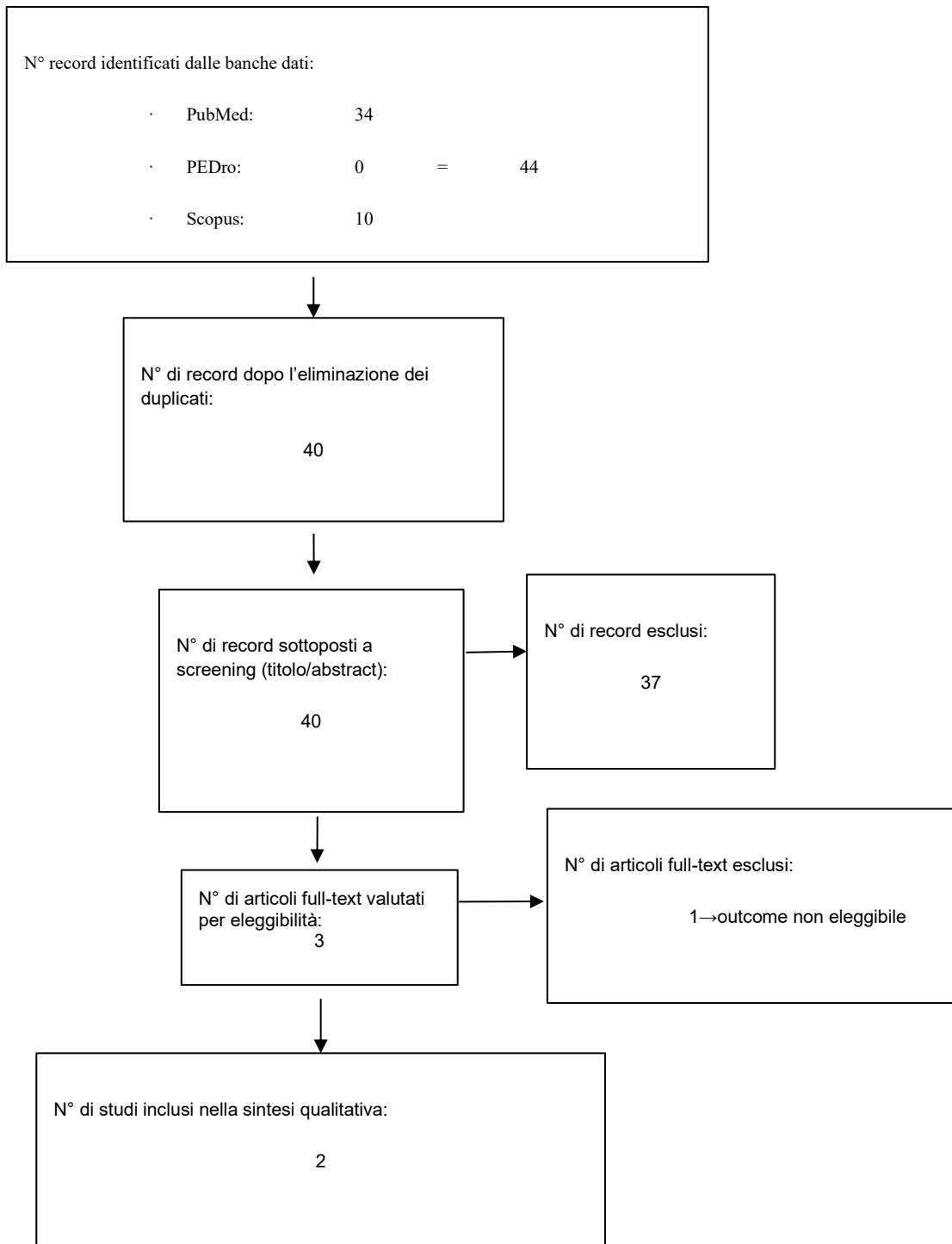


Figura 4 Flowchart processo di selezione degli studi

## 4.2 Valutazione della qualità metodologica

Il rischio di bias è stato misurato con il “Cochrane risk of bias tool (ROB 2) for randomized trials”. La figura 5 riporta per ogni studio il rischio di bias relativo ad ogni dominio.

Figura 5

	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Gunduz, 2021	+	+	+	+	+	+
Segal, 2021	+	?	+	+	+	?

**Domains:**

- D1: Bias arising from randomization process
- D2: Bias due to deviations from intended interventions
- D3: Bias due to missing outcome data
- D4: Bias in measurement of the outcome
- D5: Bias in selection of the reported result
- D6: Overall risk of bias

**Giudizi:**

- Low Risk
- Some Concerns
- High Risk

Successivamente alla qualità metodologica valutata su ogni singolo studio, è stata fatta una sintesi della qualità metodologica dei due studi assieme. La considerazione che emerge fin da subito dall'osservazione della tabella soprastante è l'assenza di alto rischio di bias in tutti gli items, che ci permette così di considerarli ad elevata qualità metodologica.

**4.3 Raccolta dei dati:**

Le caratteristiche dei due studi sono state sintetizzate all'interno di una tabella sinottica al fine di avere una visione d'insieme delle componenti principali e di poterli confrontare in modo immediato.

AUTORE	TIPO DI STUDIO	OBIETTIVI DELLO STUDIO	POPOLAZIONE INCLUSA	INTERVENTO	CONTROLO	OUTCOME	RISULTATI
Gunduz, 2021	RCT	Valutare gli effetti della tDCS e della MT in pazienti con sindrome da arto fantasma e valutare se questi risultati siano determinati da cambiamenti della plasticità nella corteccia motoria	Individui con sindrome da arto fantasma unilaterale agli arti inferiori da più di 3 mesi a causa traumatica	10 sessioni da 20 minuti ciascuna di tDCS attiva combinata a mirror therapy + programma di 10 sessioni di mirror therapy da svolgere in autonomia al domicilio	Sham tDCS+ mirror therapy  tDCS+ sham mirror therapy  sham tDCS+ sham mirror therapy	VAS  BDI  BAI  TMS	<p>Gli effetti degli interventi non risultano avere interazioni statisticamente significative tra loro nonostante ci sia stato un miglioramento del PLP in tutti i gruppi, per questo motivo MT e tDCS vengono analizzate separatamente: c'è stato un miglioramento significativo del dolore nel gruppo tDCS (P=0.04), ma non nel gruppo MT (P=0.16).</p> <p>tDCS ha indotto cambiamenti di plasticità nella mappatura corticale statisticamente e significativi</p>



							a differenza della MT
Segal, 2021	RCT	Studiare gli effetti della riduzione del dolore mediante co-somministrazione di mirror therapy e tDCS in pazienti con sindrome da arto fantasma in fase acuta	Individui con sindrome da arto fantasma agli arti inferiori con amputazione e avvenuta da meno di 2 mesi e con un valore VAS>4	10 sessioni da 20 minuti ciascuna di tDCS attiva combinata a mirror therapy	Mirror therapy  Mirror therapy+sham tDCS	VA S  BPI  SF-MPQ	L'effetto del trattamento combinato (MT+tDCS) ha ridotto significativamente l'intensità del dolore rispetto agli altri bracci dello studio.  Anche i risultati secondari erano in linea con l'esito primario.

Tabella 2: VAS: visual analogue scale; BDI: beck depression inventory; BAI: beck anxiety inventory; TMS: stimolazione magnetica transcranica; BPI: brief pain inventory; SF-MPQ: short form McGill pain questionnaire

#### 4.4 Analisi degli studi e Sintesi dei risultati:

Il primo studio che è stato preso in considerazione è quello elaborato da Segal et al., sviluppato nel 2021.

Il lavoro ha preso in esame 30 pazienti (dei quali 29 hanno completato lo studio) amputati ad un arto inferiore da meno di otto settimane dovuto a qualsiasi causa e con un dolore giornaliero medio di almeno 4 sulla scala di valutazione NRS. Questi sono stati poi distribuiti in modo casuale ad uno dei tre gruppi:

1. mirror therapy: ai partecipanti è stato chiesto di focalizzare la loro attenzione sul riflesso del loro arto sano nello specchio, il quale era posizionato tra le cosce del paziente. A tutti i pazienti è stato chiesto di alternare movimenti di flessione plantare e dorsiflessione e di inversione ed eversione, in quest'ordine.

2. mirror therapy + tDCS attiva: in aggiunta alla mirror therapy esplicitata nel punto precedente, viene somministrata in concomitanza anche corrente continua transcranica anodale ad intensità di 1,5 mA. L'anodo è stato posizionato a livello di M1 sul lato controlaterale all'amputazione mentre il catodo nella zona frontale ipsilaterale all'amputazione.
3. mirror therapy + tDCS fittizia: in questo caso invece, la tDCS fittizia è stata somministrata nello stesso modo di quella attiva spiegata precedentemente ma con la differenza che non è stata applicata nessuna corrente durante i venti minuti di sessione, se non solamente all'inizio e alla fine per indurre una sensazione sensoriale che continuasse ad assicurare la cecità dei partecipanti.

Ad ogni paziente sono state somministrate 10 sessioni di trattamento, ciascuna della durata di venti minuti.

A quattro settimane dopo il termine delle sedute, lo studio ha evidenziato riduzioni in tutte e tre le condizioni di trattamento con un effetto significativo del tempo per ciò che concerne il punteggio dell'outcome primario, ovvero l'intensità del dolore ( $F[10,125]=5.63$ ;  $P<0.001$ ;  $\eta^2p=0.311$ ). In particolare rilevando una differenza significativa tra il trattamento combinato MT+tDCS attiva rispetto alla sola MT.

Mentre, nel comparare i gruppi di studio MT+tDCS attiva e MT+tDCS fittizia è stata riscontrata soltanto una tendenza verso una differenza significativa dei risultati a favore del braccio di studio MT+tDCS attiva, cosa che invece non è stata rilevata dal confronto tra MT+tDCS fittizia e MT.

Per quanto riguarda gli esiti secondari, anche questi sono in linea con i risultati derivanti dalla variazione dell'intensità del dolore. Nello specifico la valutazione tramite SF-MPQ ha evidenziato a quattro settimane dal termine del trattamento una variazione significativa tra il gruppo MT+tDCS attiva e solo MT. Allo stesso modo, la valutazione eseguita tramite scala BPI, anch'essa a quattro settimane dal termine del trattamento, ha evidenziato una differenza significativa dei punteggi tra il trattamento MT+tDCS rispetto ad entrambe le altre condizioni, sia per ciò che riguarda i punteggi medi di dolore sia quelli riportati come i peggiori.

Il secondo studio analizzato è stato quello sviluppato nel 2021 da Gunduz et al.

Questo lavoro ha preso in considerazione 112 (dei quali 98 hanno completato lo studio) pazienti con amputazione traumatica monolaterale dell'arto inferiore, presenza di dolore da arto fantasma cronico (intendendo da almeno 3 mesi) e con un punteggio di almeno 4 su 10 sulla scala di valutazione NRS.

I partecipanti reclutati sono stati poi assegnati casualmente ad uno dei quattro gruppi di trattamento per ricevere una sessione quotidiana di terapia da venti minuti ciascuna per un totale di dieci sedute:

1. tDCS attivo + MT
2. tDCS fittizia + MT
3. tDCS attivo + MT coperto
4. tDCS fittizia + MT coperto

A prescindere dal gruppo di trattamento, le due terapie sono sempre state somministrate in contemporanea.

tDCS attiva: l'elettrodo anodale è stato posizionato sopra l'area cerebrale M1 controlaterale al lato dell'amputazione, mentre l'elettrodo catodico sopra l'area sopraorbitaria ipsilaterale al lato dell'amputazione. La stimolazione è stata somministrata per tutti i venti minuti del trattamento, ad una intensità di 2mA.

tDCS fittizia: è stata somministrata con lo stesso montaggio della tDCS attiva, tuttavia la corrente è stata applicata solo per i primi 30 secondi in modo tale da garantire la cecità dei partecipanti rispetto al trattamento attraverso la percezione sensoriale.

Mirror Therapy attiva: ai partecipanti è stato chiesto di eseguire degli esercizi con l'arto inferiore sano focalizzandosi sul riflesso che questo generava sullo specchio, mettendo consapevolmente in relazione quest'ultimo con il proprio arto fantasma. Gli esercizi comprendevano stimolazione tattile, movimenti di estensione-flessione e più complessi come ad esempio scrivere l'alfabeto con l'arto inferiore.

A differenza della tDCS, la MT (sia attiva che coperta) è stata svolta per 12-15 minuti per sessione e al termine delle dieci sedute è stata svolta per altrettante dieci volte in autonomia al domicilio del paziente.

Mirror Therapy coperta: in questo caso gli esercizi sono stati svolti in maniera equivalente rispetto alla MT attiva, con la differenza che lo specchio era coperto, perciò non appariva alcuna immagine riflessa, quest'ultima infatti è stata solamente immaginata dai pazienti (su richiesta da parte degli esaminatori) come se fosse il riflesso dell'arto fantasma.

Tutti i gruppi hanno indotto un miglioramento del PLP a quattro settimane dal termine del trattamento. Dallo studio dei risultati però non è stata trovata alcuna interazione statisticamente significativa tra tDCS e MT, per questo motivo è stata svolta un'analisi separata degli effetti principali, dalla quale è emerso un effetto statisticamente significativo sull'outcome primario, ovvero sulla

riduzione dell'intensità del dolore da arto fantasma da parte della tDCS attiva rispetto a quella fittizia. La stessa cosa non si è verificata per la MT attiva, anzi al contrario paradossalmente la MT coperta ha avuto maggiore influenza.

Per quanto riguarda i cambiamenti di plasticità nella mappatura corticale, solamente il trattamento tDCS ha riscontrato effetti positivi, nonostante questi non fossero associati a i miglioramenti del PLP. Allo stesso modo però, solo la stimolazione tDCS è stata in grado di aumentare la risposta SICI (percentuali di inibizione intracorticale a breve intervallo), ma in questo caso i cambiamenti erano correlati alla diminuzione del PLP.

I trattamenti somministrati non hanno invece generato differenze statisticamente significative all'interno o tra i gruppi sul BDI o sul BAI.

## 5. DISCUSSIONE

I risultati di questa revisione sistematica, ed in particolare di entrambi gli studi presi in considerazione, indicano la presenza di effetti positivi sul trattamento della sindrome da arto fantasma e più precisamente sulla gestione del dolore derivante da essa, mediante l'utilizzo della Mirror Therapy e della stimolazione cerebrale transcranica (tDCS). Entrambi gli studi hanno osservato come la tDCS attiva abbia avuto un effetto positivo sulla riduzione del dolore da arto fantasma, suggerendo come la stimolazione elettrica cerebrale transcranica potrebbe essere una terapia promettente.

Tuttavia, ci sono anche alcune differenze che sono emerse dal lavoro di revisione e che possono avere implicazioni significative, in particolare ci sono differenze tra i due studi nei risultati della Mirror Therapy.

Questa discrepanza di risultati è un dato che emerge anche dal confronto con altre revisioni sistematiche per ciò che concerne l'efficacia della Mirror Therapy nel trattamento del PLP. I risultati che emergono dalla letteratura sono infatti complessivamente molto contrastanti tra loro, ed in particolare analizzando le due revisioni sistematiche più recenti, condotte nel 2023 rispettivamente da Limakatso et al., (15) e Guémann et al., (9), entrambe rispecchiano ciò che nel complesso si trova sulle evidenze in questo ambito: si nota infatti come la prima riponga fiducia in questa tipologia di trattamento nonostante le prove vengano dichiarate insufficienti, mentre nella seconda revisione non compaia nessun beneficio in termini di riduzione della sintomatologia a favore della Mirror Therapy rispetto ad una sham MT, mentre risulta efficace rispetto ad altri trattamenti. Questo disaccordo e divergenza di risultati, che è riscontrabile in maniera omogenea in tutta la letteratura, sottolinea la necessità di fare chiarezza sull'efficacia del trattamento proposto attraverso ulteriori studi.

Per quanto riguarda la revisione effettuata, le discrepanze emerse potrebbero essere attribuite a differenze nei protocolli di reclutamento o alle differenti caratteristiche dei partecipanti, più che alla terapia in sé, infatti l'intervento comprendeva lo stesso trattamento in entrambi gli studi. In particolare potrebbero riguardare la precocità della somministrazione di MT + tDCS, in quanto lo studio condotto da Segal et al., include pazienti molto acuti, di cui il 40% è stato sottoposto ad intervento appena un mese prima dell'arruolamento, mentre il restante 60% fino a due mesi prima, caratteristica in contrasto con lo studio condotto da Gunduz et al., nel quale in media i partecipanti sono stati sottoposti ad intervento di amputazione 6 anni prima dell'inclusione nello studio. Questa netta eterogeneità tra i gruppi di partecipanti potrebbe aver influito nell'efficacia del trattamento, ed in particolare della MT, a causa dell'instaurarsi di una possibile cronicità dolorosa dovuta ad una riorganizzazione disadattativa e prolungata nel tempo della mappatura cerebrale somatotopica. Ma cos'è la mappatura cerebrale e in particolare, può modificarsi? E con quali conseguenze?

Le varie aree cerebrali sono organizzate topograficamente a livello della corteccia somatosensoriale secondo uno schema ed un ordine ben precisi. (16) Questa "mappatura" è rappresentata dal cosiddetto homunculus somatosensoriale di Penfield. (Foto 3)

Ogni distretto corporeo è rappresentato quindi a livello corticale in dimensioni variabili, non corrispondenti alle grandezze del rispettivo distretto anatomico ma al numero di terminazioni nervose che esso ha, tuttavia è importante sottolineare come in realtà i confini dei vari distretti corporei non siano netti, ma si potrebbe dire "sfocati", a causa della sovrapposizione delle rappresentazione di parti del corpo. (17)

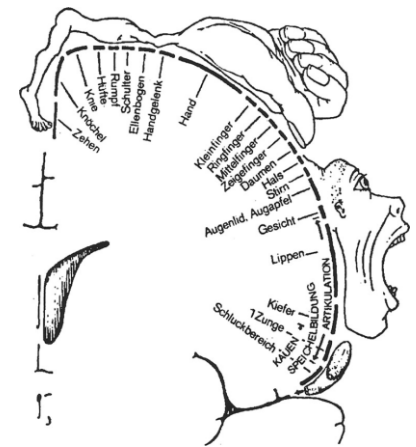


Foto 3: Homunculus somatosensoriale - Fonte: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function

Infatti, le proprietà e i confini della mappatura non sono fissi, ma possono cambiare nel tempo in seguito a diversi fattori, quali ad esempio l'allenamento e le stimolazioni o successivamente, come nel nostro caso, a lesioni e più in particolare in seguito ad amputazione di un distretto.

Sono stati rilevati infatti notevoli cambiamenti nella mappa dopo questo tipo di interventi, in quanto una volta privati del loro input primario, i neuroni diventano sensibili alla stimolazione che attiva i vicini corticali dell'area deprivata. Questo cambiamento di attività è correlato ad uno spostamento dei confini dei singoli distretti della mappa, fenomeno chiamato riorganizzazione corticale, la quale si traduce in sensazioni sconcertanti e/o dolorose, in particolare la gravità del PLP sembra essere strettamente connessa (18), in modo direttamente proporzionale, all'estensione della

riorganizzazione: maggiore è il dolore provato e più estesa è l'area deafferentata e di conseguenza maggiore sarà il numero di nuove connessioni create per riorganizzare le aree corticali. Perciò questo meccanismo neurofisiologico potrebbe suggerire e dare spunto per la prosecuzione di altre ricerche su una possibile necessità di iniziare il trattamento durante la massima acuità della sindrome o addirittura a scopo preventivo, in modo da evitare una estesa riorganizzazione cerebrale.

## **5.1 Confronto con altre revisioni sull'effetto della tDCS**

L'effetto positivo della tDCS riscontrato nella presente revisione è una conclusione che è stata raggiunta anche da altri lavori di revisioni sistematiche recenti che hanno indagato in merito all'efficacia di tale terapia in condizione di dolore cronico da arto fantasma, come quelle condotte da García-Pallero et al. nel 2021 (19), Pacheco-Barrios nel 2021 (20) e in particolare quella di Navarro-López et al. nel 2022 (4) che prende in analisi 7 studi, compresi anche i due analizzati nella presente revisione. Da tutti e tre gli studi emerge come la tDCS sia da considerare un trattamento di prima scelta in termini di praticità, possibilità di combinazione con altre terapie e soprattutto di sollievo dal dolore. Quest'ultimo sembra essere spiegato dagli effetti della tDCS sui meccanismi fisiopatologici centrali del dolore associati al PLP. È stato suggerito infatti che la tDCS anodica su M1 si regoli in modo top-down, inviando segnali verso le connessioni talamo-corticali, la corteccia prefrontale, il giro del cingolo e il grigio periacqueduttale. Sulla base di questo presupposto, uno studio (21) ha riportato un'attivazione significativa delle aree corticali e sottocorticali correlate al dolore con la stimolazione anodica in soggetti sani. Inoltre, uno studio sulla tDCS anodica M1 ha rilevato un aumento del rilascio di oppioidi endogeni nel talamo (6), nell'insula e nel cingolato in un paziente con dolore cronico. Questi risultati potrebbero portarci ad ipotizzare che la corteccia motoria non solo sia un bersaglio passivo ma potrebbe anche essere attivamente coinvolta nella modulazione delle reti del dolore. Questo fenomeno potrebbe comportare la modulazione diffusa di altre aree neurali correlate al dolore, come il talamo, modulando così la via di segnalazione nocicettiva a monte (22). Ciononostante, sono necessari ulteriori studi per comprendere veramente la funzione della stimolazione della corteccia motoria come bersaglio nel trattamento dei pazienti con PLP e la sua influenza sulla percezione del dolore.

## **5.2 Limiti**

Tra i limiti di questa revisione sistematica c'è il numero molto ristretto di studi presi in considerazione e nella loro eterogeneità di campione in termini di precocità della somministrazione del trattamento.

Nello studio condotto da Gunduz et al., infatti, un criterio di inclusione corrispondeva ad un intervento di amputazione avvenuto da più di tre mesi, esattamente in contrapposizione allo studio condotto da Segal et al., nel quale i partecipanti inclusi avevano subito l'intervento da meno di due mesi.

## **6. CONCLUSIONE**

Da questo lavoro di revisione sistematica della letteratura emergono alcune indicazioni sul trattamento della sindrome da arto fantasma ed in particolare dal dolore derivante da questa, attribuendo alla tDCS attiva un ruolo chiave nella gestione del dolore ed alla Mirror Therapy un ruolo ancora non del tutto chiaro, sottolineando così l'importanza e la necessità di ulteriori ricerche in questo ambito. Studi aggiuntivi infatti potrebbero essere necessari per comprendere meglio i meccanismi specifici attraverso i quali le terapie proposte influenzano il dolore di questa sindrome e per identificare quali pazienti potrebbero trarre il massimo beneficio dalla combinazione delle due terapie proposte, al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da sindrome da arto fantasma.

## 7.0 ANALISI DEL CASO CLINICO

### 7.1 PRESENTAZIONE DEL PAZIENTE

Il paziente P. P. maschio di 74 anni, lavorava come magazziniere, ora in pensione. Ha subito l'amputazione dell'arto superiore sinistro a livello del terzo medio omerale in seguito ad un evento traumatico avvenuto 30 anni fa nel quale è stato investito da un'auto mentre stava spingendo una carriola lungo il bordo della carreggiata stradale.

In seguito all'amputazione, il paziente utilizzò la prima protesi dopo 6 mesi dall'intervento, si trattava di una protesi cinematica, che venne abbandonata dopo 5 o 6 anni per prediligere l'uso di una protesi estetica utilizzata durante le ore di lavoro. Quest'ultima protesi attualmente non è in uso in quanto a revisionare perché non più compatibile con il trofismo del moncone.

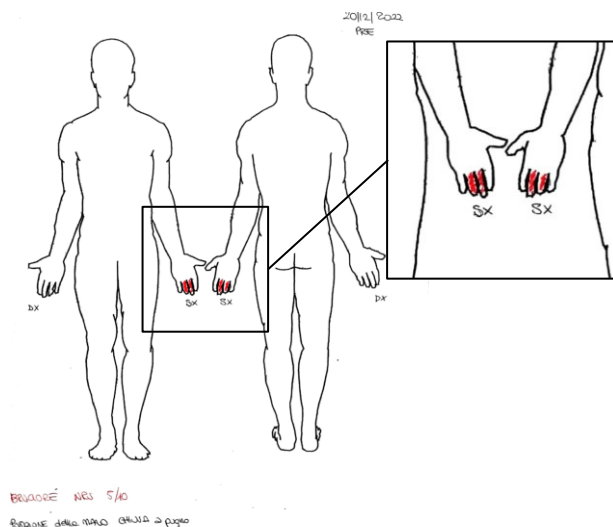
Il paziente riferisce comparsa di sintomatologia dolorosa e sensazione dolorosa all'arto fantasma nei giorni immediatamente successivi all'amputazione. Da quel momento il paziente è stato sottoposto a svariati tipi di trattamento:

- farmacologico: Tegretol (antinevralgico), Laroxyl (antidepressivo), Halcion (per il trattamento dei disturbi del sonno), farmaci antipertensivi
- non farmacologico: il paziente si è sottoposto a training autogeno, agopuntura, terapia manuale e 10 sedute di stimolazione del ganglio spinale mediante elettroterapia.
- Nel 2019 eseguì un programma di trattamento di Mirror Therapy (30 sedute svolte a giorni alterni per un totale di 4 mesi). In seguito a questa modalità di trattamento, il paziente riferì un miglioramento della sintomatologia dolorosa nonostante non scomparve mai completamente.
- Dopo un anno privo di trattamenti la sintomatologia cominciò a ricomparire ingravescente, con i benefici del trattamento che andavano scomparendo. Perciò il paziente si rivolse ancora una volta al servizio dell'Azienda Ospedale Università di Padova dove è stato selezionato ai fini di questo progetto.



### 7.1.1 Sintomatologia

Fin da subito il paziente ha riferito dolore che si presentava costante di sottofondo con un valore 5/10 nella Numerical Rating Scale (NRS) ma con l'ulteriore presenza di scosse cicliche durante la giornata, (5 o 6 al giorno), e sensazione di arto fantasma, riferendo alterazioni cinestesiche propriocettive dell'arto amputato, riconducibili al fenomeno che in letteratura prende il nome di "telescoping". Riferiva inoltre la sensazione della mano statica, chiusa.



Bodychart 1

Il dolore è descritto come bruciante, in particolare a livello del terzo e quarto dito (Bodychart 1) ed occasionalmente anche alle altre dita ed a livello palmare. Il paziente riferisce come spine irritative causanti la comparsa del dolore i cambi di postura improvvisi o i cambi di attività. Riferisce invece la necessità di muovere e di stringere il moncone e/o la zona pettorale o di "urlare per alleviare la sintomatologia dolorosa" durante le ore di veglia. Se il dolore compare di notte invece riferisce come migliorativo il coricarsi sul fianco sx, perciò con il peso corporeo sopra il moncone.

La motilità dell'arto fantasma è riportata come impossibile, con la mano "bloccata" in posizione statica di presa, come era posizionata per l'appunto al momento del trauma, quando il paziente stava impugnando i manici della carriola.

Per capire esattamente la posizione in cui si trovava la mano fantasma abbiamo chiesto al paziente di imitare con l'arto destro la posizione percepita a sinistra (foto. 1)

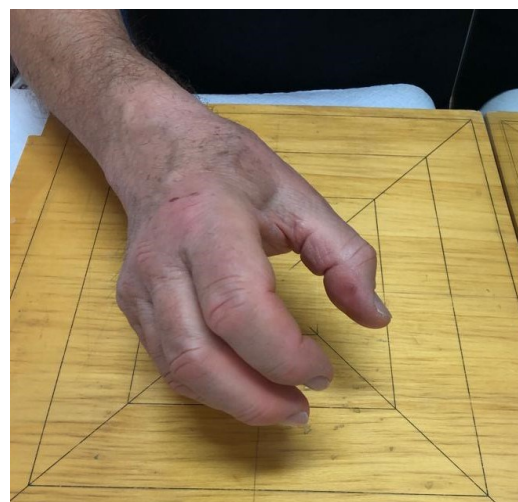


Foto 1

## 7.2.0 DESCRIZIONE E VALUTAZIONE DEL MONCONE

Il moncone si presenta con una lunghezza di 23 cm e con una circonferenza di 24 cm prendendo come riferimento una distanza di 15 cm dallo spazio subacromiale. (foto. 2)

È stato valutato l' Active Range of Motion (AROM) dell'articolazione gleno-omeroale sinistra nelle seguenti direzioni in data 12.12.2022:

- estensione: 10°
- flessione: 48°
- abduzione: 80°
- adduzione: non valutabile per incapacità di eseguire il movimento



Foto 2

E' stata inoltre valutata la forza dell'articolazione gleno-omeroale di sinistra secondo la scala MRC:

- estensione: 3+/5
- flessione: 4/5
- abduzione: 4/5
- adduzione: non valutabile per incapacità di eseguire il movimento

La valutazione dell'articolazione gleno-omeroale di destra risulta compatibile, per sesso ed età, al normale ROM e alla normale forza.

E' stato eseguito anche un esame della sensibilità:

- i deficit di sensibilità si presentano in modo marcato nella zona distale del moncone presentando importante ipoestesia, la quale va diminuendo verso la zona prossimale dell'arto

## 7.3.0 MISURE DI OUTCOME

### 7.3.1 Patient Reported Outcome Measures

Si è scelto di utilizzare scelto di utilizzare le seguenti PROMs per indagare:

#### A. dolore:

- Numerical Rating Scale (NRS): allo scopo di valutare l'intensità del dolore percepito dal paziente
- McGill Pain Questionnaire (MPQ): indaga la significatività che ha il dolore percepito nella vita del paziente
- Brief Pain Inventory (BPI): indaga l'intensità del dolore percepito e l'impatto di questo nella qualità di vita del paziente
- Diario del dolore: è stato chiesto al paziente di indicare all'interno di un diario i picchi dolorosi percepiti durante la giornata, indicando l'orario in cui si manifestano, l'intensità, la durata e la tipologia di dolore. Allo scopo di monitorare l'andamento del dolore durante la quotidianità.
- Body Chart: allo scopo di indagare la localizzazione del dolore e la tipologia di quest'ultimo (urente, bruciante, scossa, formicolio etc)

#### B. Qualità di vita:

- Short-Form Health Survey(SF-12): indaga la qualità di vita

#### C. Fattori psicologici:

- Beck Inventory Scale (BDI): indaga la gravità della depressione.

La scala NRS è stata considerata l'outcome primario ed è stata somministrata ad ogni seduta, pre e post trattamento, assieme alla body chart.

Tutti gli altri outcome sono stati considerati come secondari e sono stati somministrati alla prima (12.12.2022) e all'ultima seduta (10.02.2023), ad eccezione della BDI la quale è stata somministrata solamente alla prima seduta in quanto ci permetteva di raccogliere informazioni alla baseline.

### **3.2 Sensazioni cinestesiche provenienti dall'arto fantasma**

Per capire esattamente la posizione in cui si trovava la mano fantasma si è chiesto al paziente di imitare con l'arto destro la posizione percepita a sinistra.

### **7.3.3 EEG**

Si è scelto di valutare l'attività elettroencefalografica mediante sistema MUSE EEG (InterAxon Inc.) (23).

Più precisamente, sono stati valutati i canali cerebrali prefrontali che sono deputati alla programmazione, al controllo del movimento volontario ed anche all'immaginazione del movimento una volta dato un task motorio, identificato nel nostro caso come motor imagery. La rilevazione è stata effettuata allo scopo di analizzare l'ampiezza e la frequenza delle onde beta, manifestazione di attivazione dei canali. (23)

La registrazione è stata eseguita a 220 hz. e sono stati analizzati 4 canali, 2 prefrontali e due frontali, ma è stato riportato per praticità e assenza di artefatti solo il canale 3, ovvero quello prefrontale controlaterale al lato dell'amputazione.

Il suddetto dispositivo è in grado di rilevare l'ampiezza delle onde nel range di frequenza beta, ovvero tra 10 e 30 hz, in caso di rilevazione di un picco di frequenza in quell'intervallo significherebbe una maggior attivazione dei rispettivi canali.

## **7.4.0 TRATTAMENTO**

Per l'applicazione del trattamento è stato individuato e seguito il protocollo di studio proposto da Pinto et al. pubblicato nel 2016. (24)

Il paziente quindi è stato sottoposto a 29 sedute di trattamento tDCS + mirror therapy della durata di 20 minuti ciascuna.

### **7.4.1 tDCS**

La tDCS è stata erogata ad una intensità di 2mA da uno stimolatore a corrente costante alimentato a batteria EMS BrainStim device (EMS srl Bologna, Italy) utilizzando una coppia di elettrodi ricoperti

da un cappuccio di spugna di una superficie di 35 cm<sup>2</sup> imbevuta d'acqua e ricoperti di gel ad alta capacità conduttiva al fine di migliorare il contatto tra cute ed elettrodi.

L'anodo è stato posizionato a livello corrispondente della corteccia motoria primaria M1, il catodo invece nella zona sopraorbitale omolaterale all'amputazione.

Contemporaneamente alla stimolazione elettrica transcranica è stata somministrata, in ogni seduta, anche la mirror therapy ed esercizi di immaginazione del movimento.

#### **7.4.2 Mirror Therapy e immaginazione del movimento**

Il paziente si trovava seduto ad un tavolo, con un ampio specchio posizionato perpendicolarmente al piano d'appoggio, ad altezza della spalla sinistra, e l'arto destro disposto sul piano. Lo specchio doveva essere posizionato in modo tale da creare un'immagine riflessa dell'arto superiore vivida.

Il trattamento iniziava con una osservazione intensa del riflesso allo specchio del suo arto destro, fino al momento in cui il paziente percepiva l'immagine come l'arto proprio. A quel punto venivano fatti eseguire al paziente diversi compiti, sia manipolativi che sensoriali, più o meno complessi, come ad esempio la costruzione di una torre con dei cubi o l'aprire e chiudere la mano o ancora manipolare della plastilina. Tutti gli esercizi proposti necessitavano di alta e prolungata concentrazione, con sguardo fisso sullo specchio al fine di percepire l'arto mancante.

In alternanza a questa tipologia di esercizi appena descritti, è stato chiesto al paziente di eseguirne altri tenendo gli occhi chiusi, immaginando solamente di eseguire il gesto motorio richiesto con l'arto amputato, al fine di percepire sé stesso come se stesse compiendo realmente l'azione, cercando di rievocare le sensazioni derivanti da quel determinato movimento immaginato.

In caso di aumento della sintomatologia dolorosa o intolleranza da parte del paziente all'esecuzione del trattamento, questo sarebbe stato sospeso.

#### **7.4.3 Auto-trattamento a domicilio**

Al termine delle 29 sedute di trattamento al paziente è stato chiesto di proseguire gli esercizi di mirror therapy in autonomia consigliando terapie da 10-15 minuti da eseguire anche più volte al giorno ed utilizzabili come strategia alleviante la sintomatologia.

Il paziente è stato istruito a riprodurre i movimenti e i gesti proposti durante le sedute ambulatoriali. Il programma di trattamenti a domicilio è stato svolto in autonomia fino alla data dell'ultimo follow-up, ovvero fino al 10.2.2023, in seguito a verifica della conformità dello specchio utilizzato e del setting a disposizione.

## 7.5.0 RISULTATI

All'inizio della prima seduta ed al termine dell'ultima sono state somministrate al paziente delle scale di valutazione riguardanti la qualità della vita, il tipo di disabilità che il dolore reca al paziente, il tipo di dolore e l'impatto emotivo che crea. In particolare, sono state usate le seguenti scale:

### 7.5.1 PROMS

**Tabella 1: PROMS baseline e follow-up (2 mesi)**

		TO	T1 (2 mesi FU)	differenza T1- T0 (MCID di riferimento)
SF-12 (25)	PCS- 12	44.2	47.7	<b>3.5 (3.29)</b>
	MCS- 12	59.3	57.4	-1.9 (3.77)
McGill Pain Questionnaire (MPQ) (26)	PRI	38/78	41/78	<b>3 (1-2.3)</b>
	PPI	2/5	2/5	0 (1-2.3)
Brief Pain Inventory (BPI) (27)	Intensità dolore in diverse situazioni	6/10	4.75/10	21% (30%-35%)
	Interferenza del dolore nella quotidianità	3.85/10	1.71/10	<b>55% (30%-35%)</b>
Beck Inventory Scale (BDI)		6/63		

Per quanto riguarda la scala BDI, è stata somministrata solamente in data al T0 poiché era necessaria per avere informazioni alla baseline per quanto riguarda lo stato di depressione del paziente, il quale è risultato essere minimo.

### **7.5.2 Localizzazione del sintomo**

Relativamente alla valutazione tramite Body Chart, la localizzazione della sintomatologia dolorosa è sempre rimasta localizzata alle dita ed occasionalmente al palmo della mano dell'arto fantasma, presentandosi sempre come un dolore "bruciante", senza significative variazioni in nessuno dei due item.

### **7.5.3 Diario del dolore**

Durante l'intero periodo di trattamento al paziente è stato consegnato un diario del dolore (fig. 5) da compilare giornalmente, nel quale gli veniva richiesto di indicare l'ora alla quale si manifestava il picco doloroso, l'intensità e la tipologia con le quali compariva il dolore, specificando anche la durata della permanenza dei sintomi e la loro localizzazione. E' stato così possibile monitorare l'andamento e le variazioni della sintomatologia nel tempo.

Giorno	Ora	Sensazione (es. bruciore, morsa, aghi..)	Intensità da 0 a 10	Durata	Posizione mano	Note
14-12-2022	14	Brennero	7-8	3 minuti	solito 3 dita	
16	16	u	7-8	u	u	
	18	v	7-	1	u	
	20,30	u	8	5 u	u	
15/12	5,10	u	7	3	u	
	8,30	u	7	1,30	u	
	14,00	u	7	2,00	v	
	16,30	u	8	3,00	dite e polso	
	20,00	u	7	1,50	u	
16/12	5,10	u	8	3,00	dite e polso	
	10,00	u	7	3,00	u	
	14,30	u	8	4,00	u	
	19,00	u	7	2,00	u	
	22,00	u	5	5	u	
17/12	1,30	u	10	10,00	u	
	12,00	u	5	7	u	

Fig. 5 - Diario del dolore

Successivamente alla completa compilazione del diario del dolore da parte del paziente, ci è stato possibile studiare l'andamento della variabili nel tempo, precisamente dal 15 dicembre 2022 al 19 febbraio 2023.

Concentrandoci in particolare sulle variabili intensità e durata del picco doloroso e numero di episodi dolorosi.

#### 7.5.4 Intensità, durata e numero di episodi dolorosi

Una volta raccolti i dati dalla compilazione del diario del dolore, sono stati sviluppati dei grafici per rappresentare l'andamento di ciascuna delle tre variabili, (fig. 6-8) e metterla in correlazione rispettivamente con le altre due.

Per quanto riguarda l'intensità del sintomo e la durata delle manifestazioni è stato calcolato e poi inserito nel grafico il valore di mediana giornaliero.



Per rappresentare la frequenza invece, non è stato possibile sviluppare una media ed una mediana giornaliera, ma i grafici sono stati elaborati con i valori “puri” ricavati dal diario del dolore.

Per ciascuna variabile è stata poi rappresentata la linea di tendenza lineare in modo tale da visualizzare in modo immediato l’andamento nel tempo.

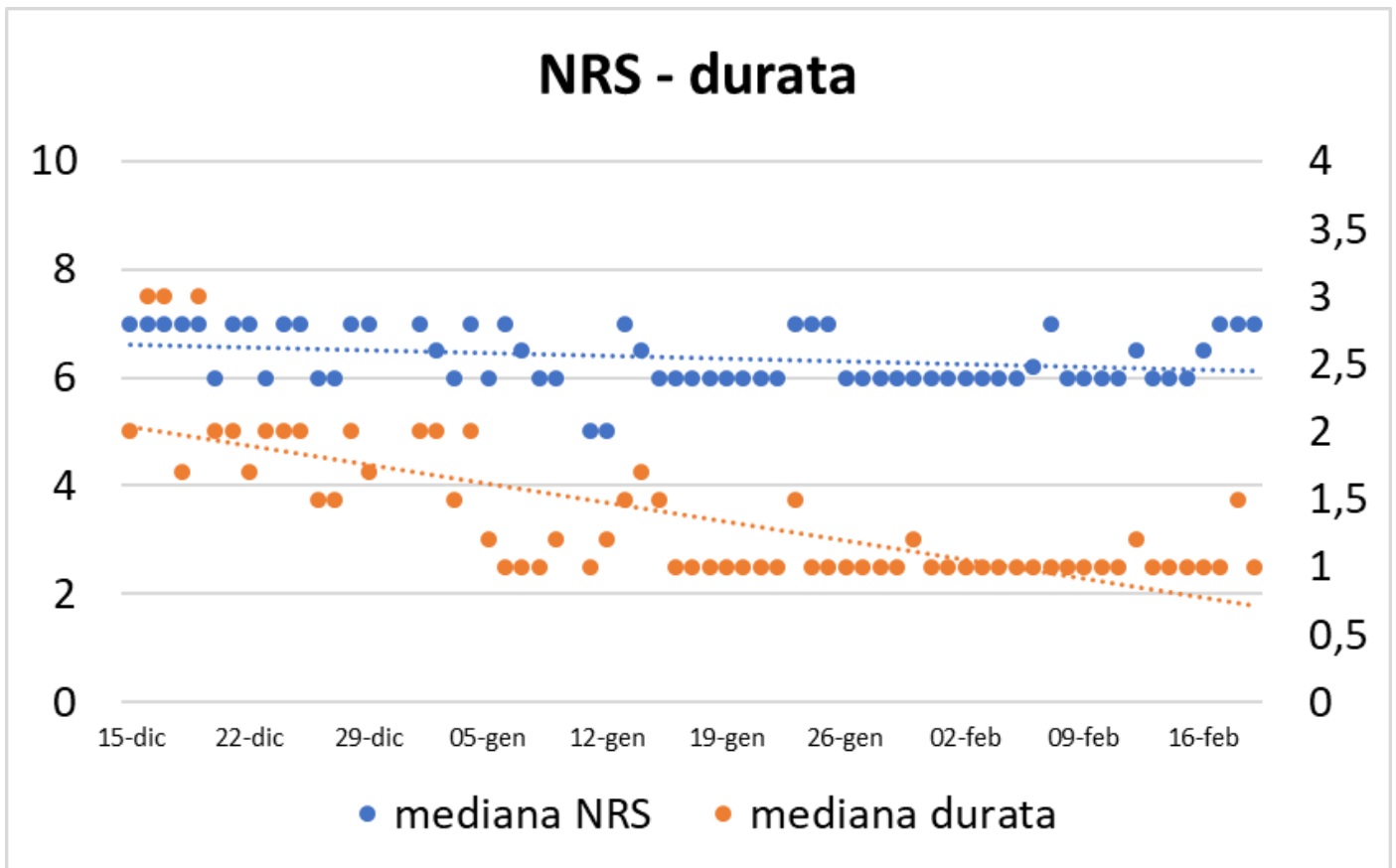


Figura n. 6: Andamento della mediana giornaliera dell’intensità del dolore (NRS 0-10, pallini blu) e andamento della mediana giornaliera della durata del sintomo (minuti, pallini arancioni). Trend di entrambe le variabili (linea tratteggiata)

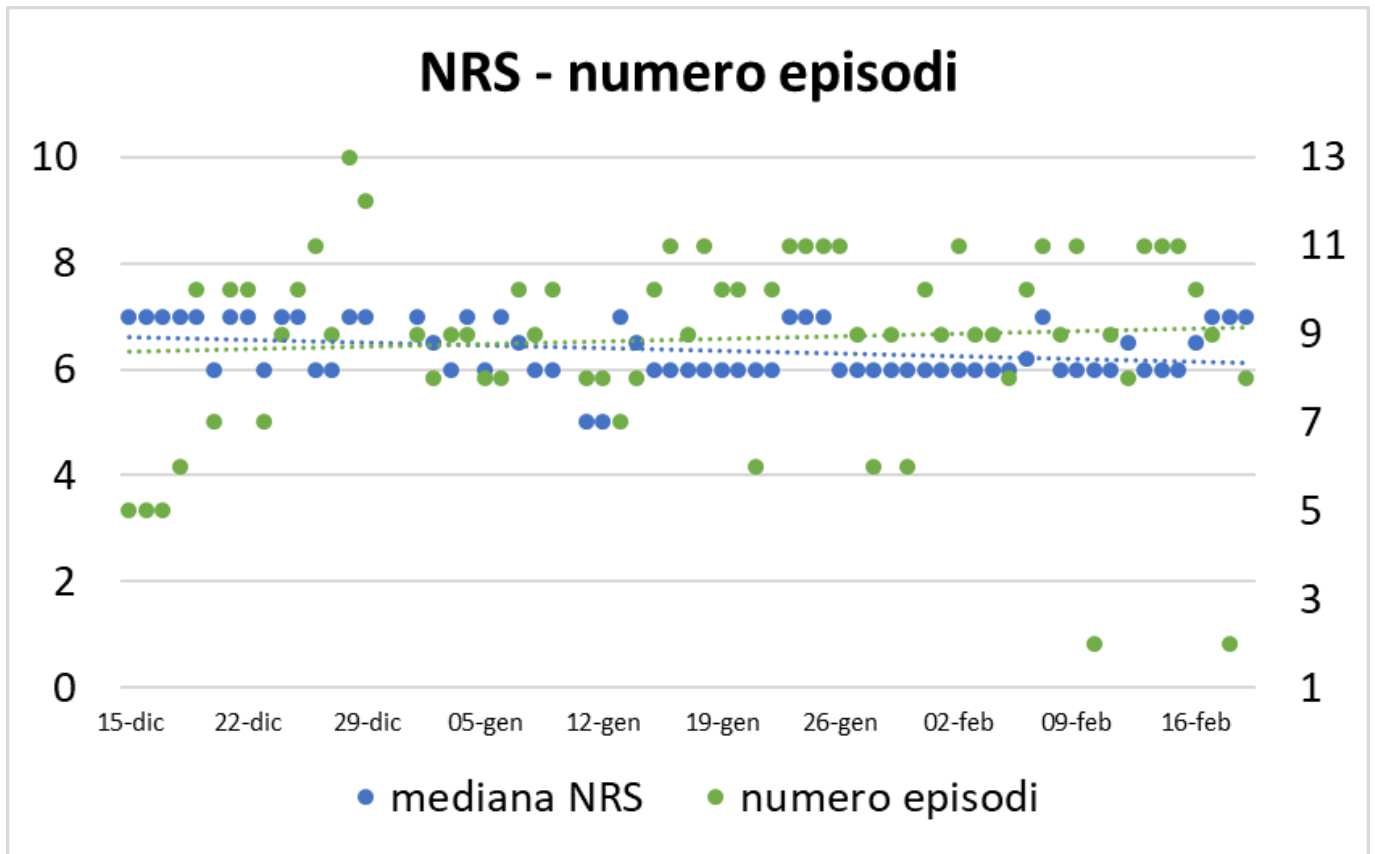


Figura n.7: Andamento della mediana giornaliera dell'intensità del dolore (NRS 0-10, pallini blu) e andamento della mediana giornaliera del numero di episodi di comparsa del sintomo (pallini verdi). Trend di entrambe le variabili (linea tratteggiata)

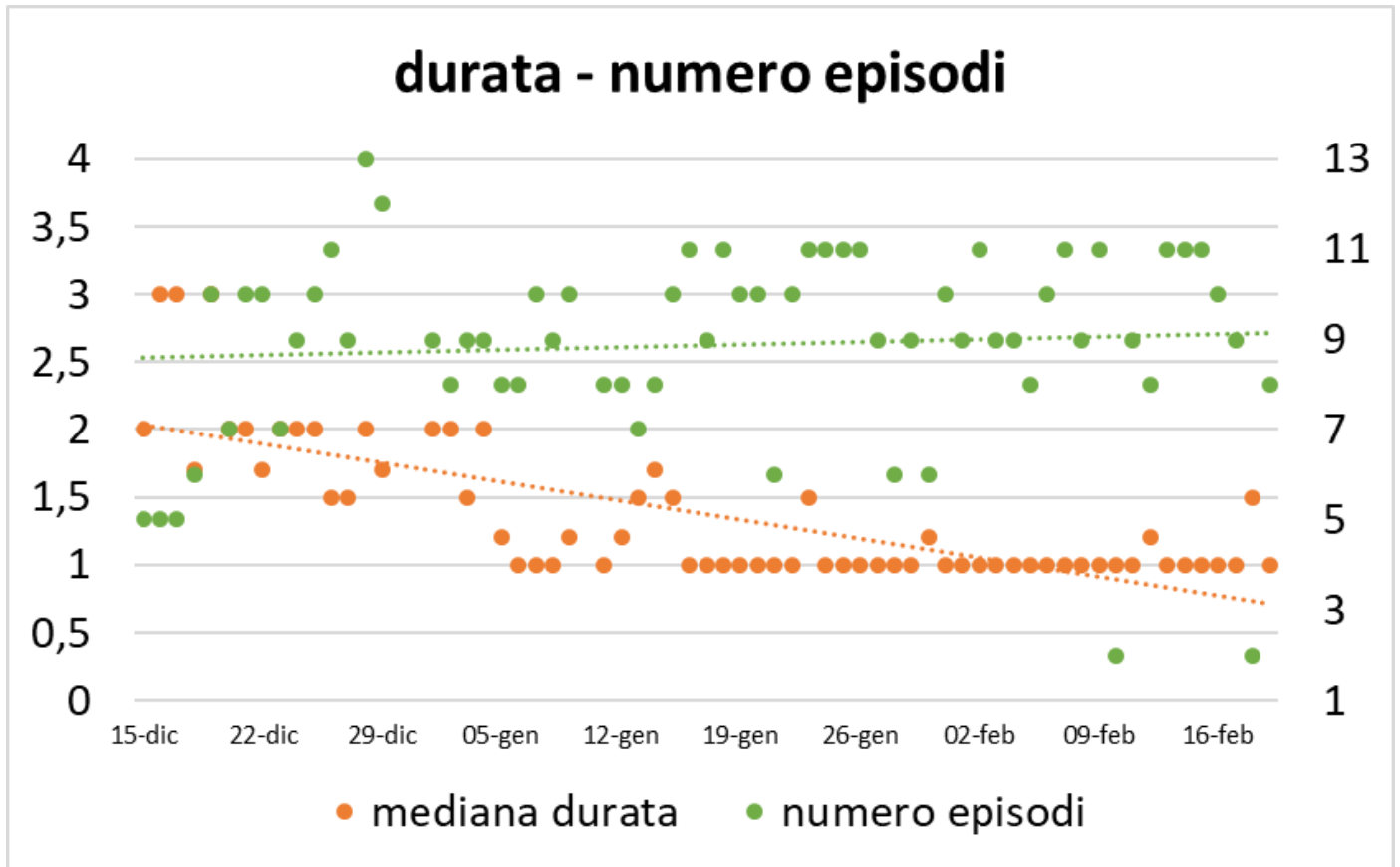


Figura n. 8: Andamento della mediana giornaliera della durata del sintomo (minuti, pallini arancioni) e andamento della mediana giornaliera del numero di episodi di comparsa del sintomo (pallini verdi). Trend di entrambe le variabili (linea tratteggiata)

Una volta sviluppati i grafici attraverso i valori delle mediane giornaliere, è stata fatta la mediana delle suddette, in modo da avere una mediana mensile dell'intensità e durata del sintomo.

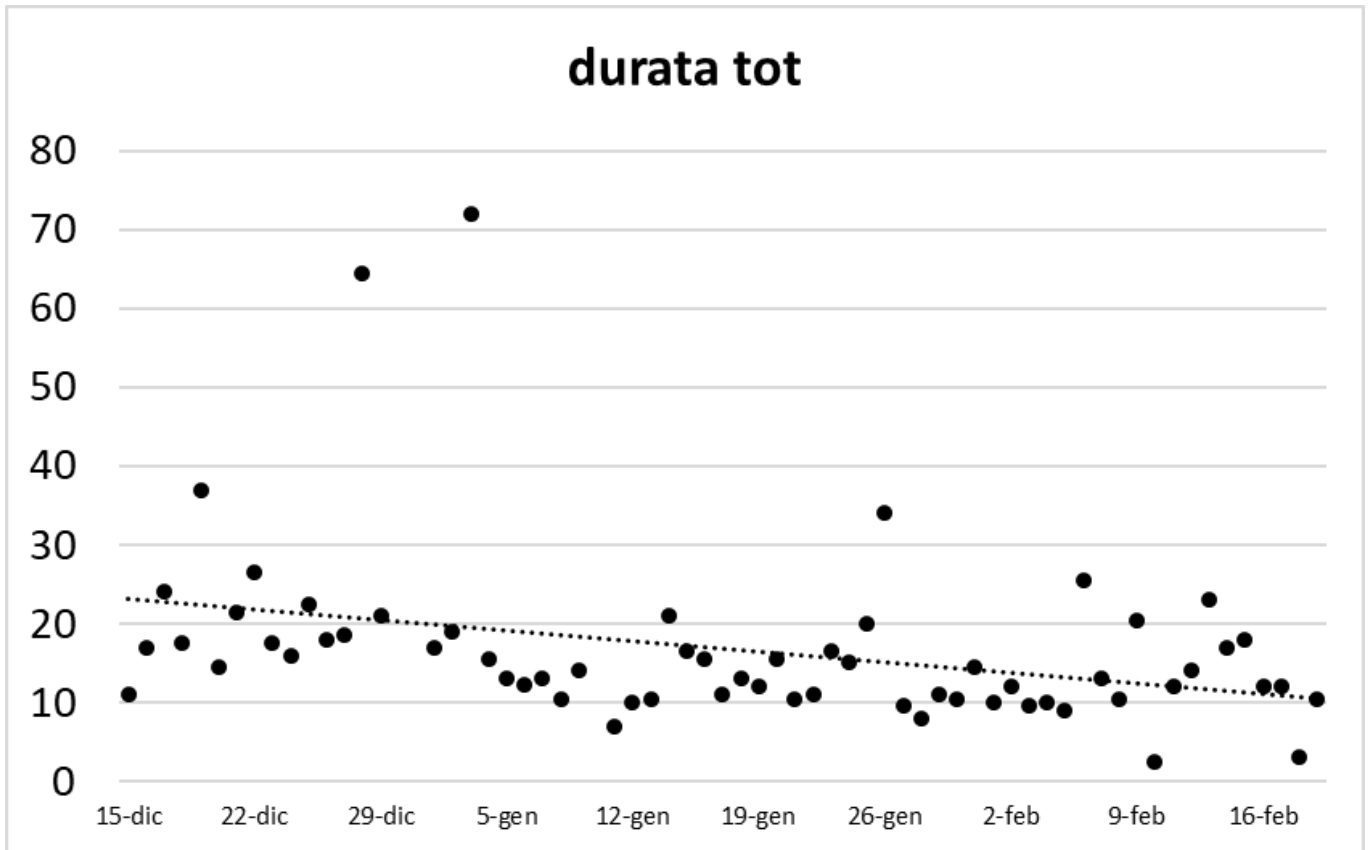


Figura n. 9 - Tempo in minuti di percezione giornaliera della sintomatologia dolorosa (pallini) e trend della variabile (linea tratteggiata).

Rispetto alla variabile durata del dolore, oltre alla mediana giornaliera è stato calcolato anche il valore in minuti di percezione della sintomatologia dolorosa durante ogni giorno (fig. n.9).

### 7.5.5 NRS pre - post singola sessione

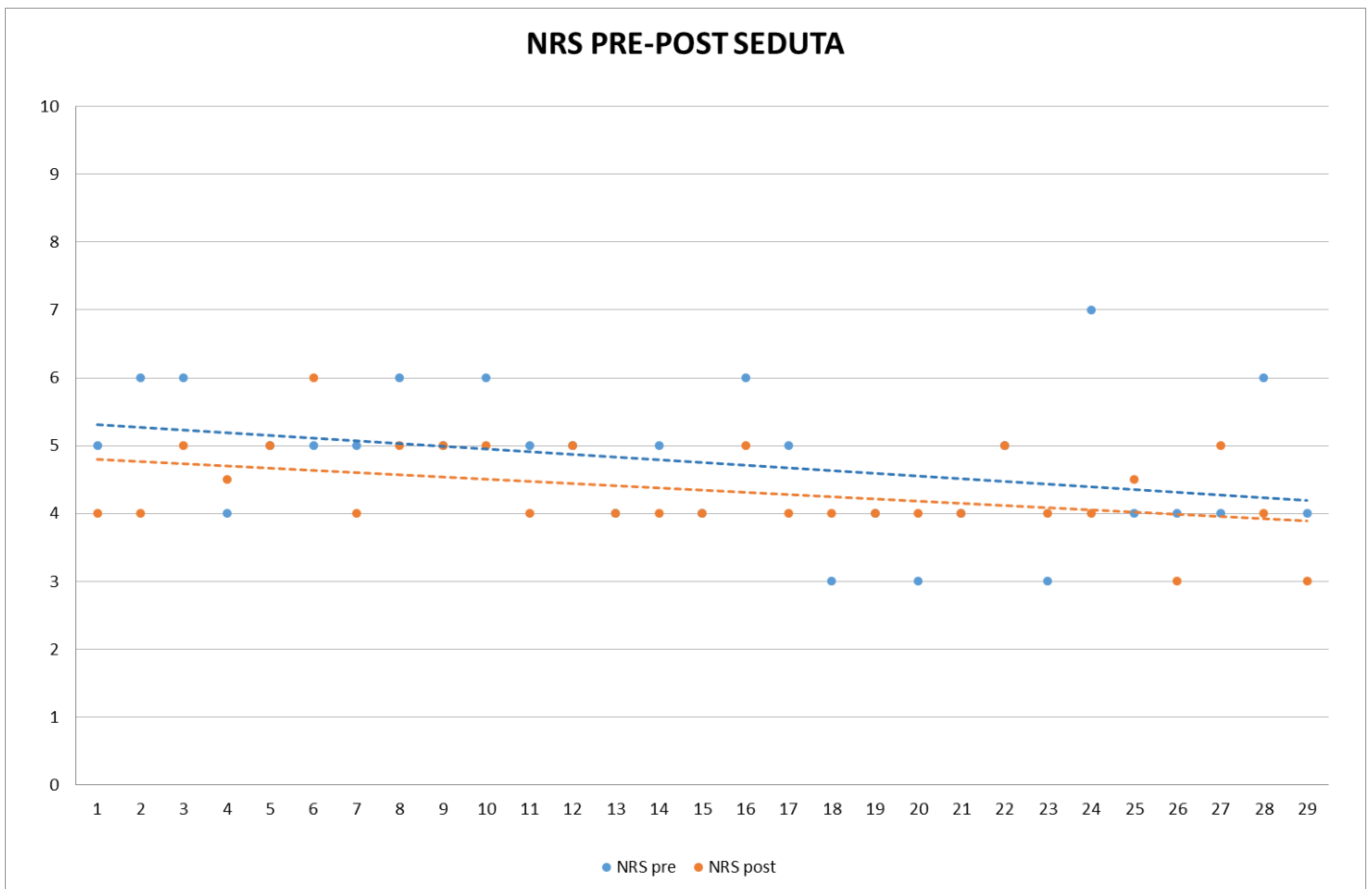


Figura n. 10 - Valori NRS delle variabili NRS pre-seduta (pallini arancioni) e post seduta (pallini blu). Trend di entrambe le variabili (linea tratteggiata).

La scala NRS è stata somministrata ad ogni pre e post trattamento. Da questi dati è stata fatta successivamente l'analisi dell'andamento nel tempo della variabile NRS pre seduta e della variabile NRS post seduta, come si evince dalla figura n.10.

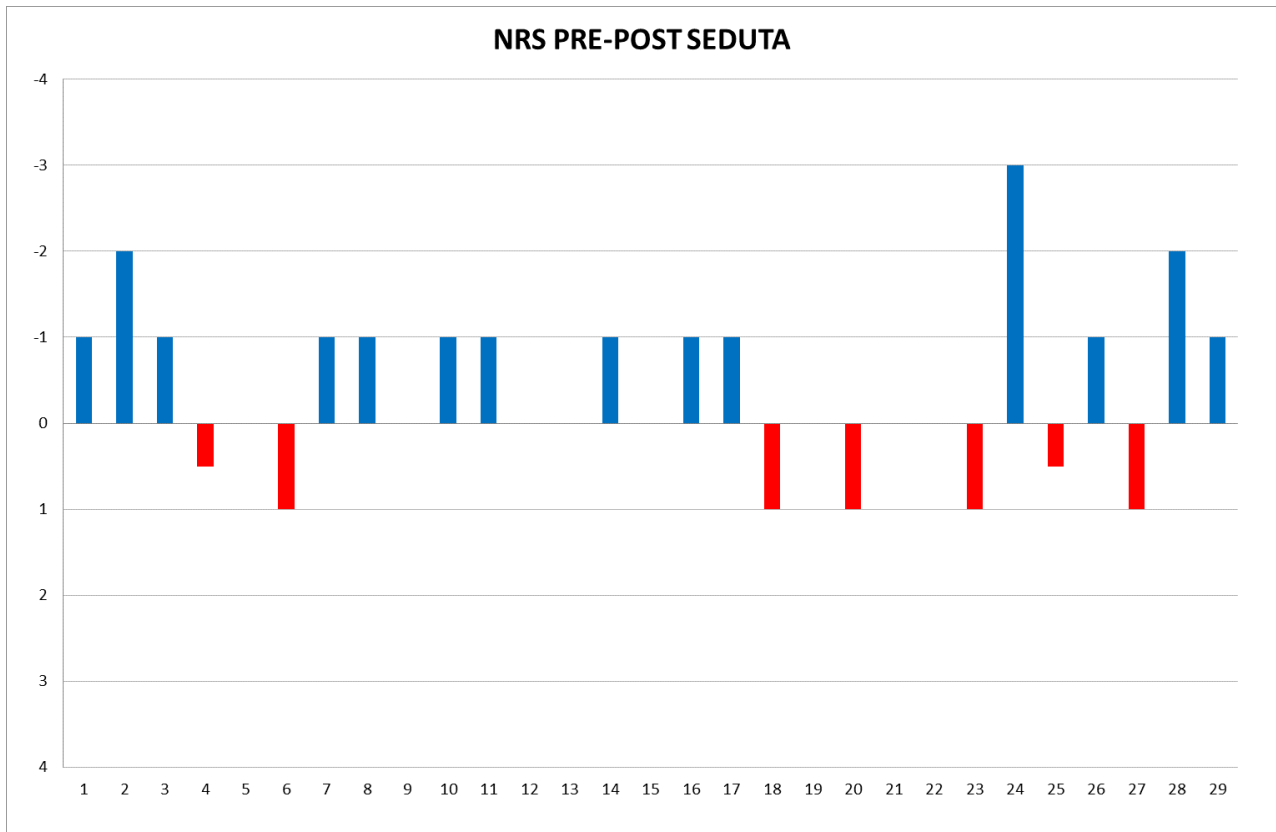


Figura n. 11 - Differenze di punteggio NRS tra pre e post seduta. In blu le variazioni positive di punteggio, in rosso le negative.

In seguito le differenze di punteggio tra pre e post seduta, traducibili in miglioramento o peggioramento della sintomatologia una volta terminato il trattamento, sono state sintetizzate nella figura n.11, nella quale vengono rappresentate in blu le variazioni positive di punteggio, dove  $NRS(f) < NRS(i)$  e in rosso le variazioni che indicano una esacerbazione della sintomatologia post seduta, ovvero le situazioni in cui  $NRS(f) > NRS(i)$  e quindi un peggioramento dei sintomi.

Per quanto riguarda la variabile intensità del dolore intra seduta, è stata rilevata tramite una valutazione soggettiva del paziente pre e post trattamento mediante scala NRS.

La moda ci restituisce un valore positivo in quanto la variazione di punteggio maggiormente presente è una riduzione della sintomatologia di un punto, evidenziando una percezione da parte del paziente di miglioramento a termine della seduta.

### 7.5.6 Sensibilità cinestesica

Le sensazioni cinestesiche provenienti dall'arto fantasma sono state ricavate mediante imitazione, attraverso l'arto sano, della posizione nella quale si trovava la mano fantasma: sintomo riferito dal paziente come spiacevole vista la percezione fissa della mano in posizione di impugnatura del manico della carriola.

Il paziente ha riferito un miglioramento della percezione cinestesica immediatamente dopo la seduta di trattamento, con un'apertura discreta delle dita della mano, ma con maggior difficoltà nell'estensione del terzo e quarto dito, quelli a cui corrisponde una con anche sintomatologia dolorosa più grave, come mostrato dalle foto sottostanti rispettivamente di pre e post trattamento.

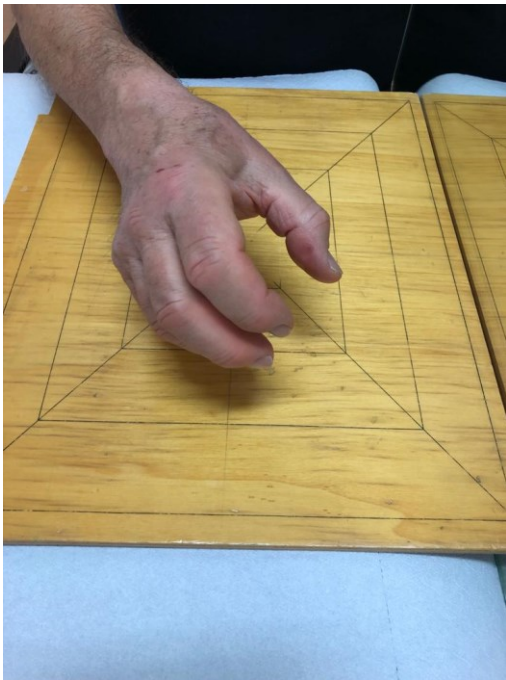


Foto 3: percezione cinestesica pre-trattamento



Foto 4: percezione cinestesica post-trattamento

### 7.5.7 Rilevazione elettroencefalografica (EEG)

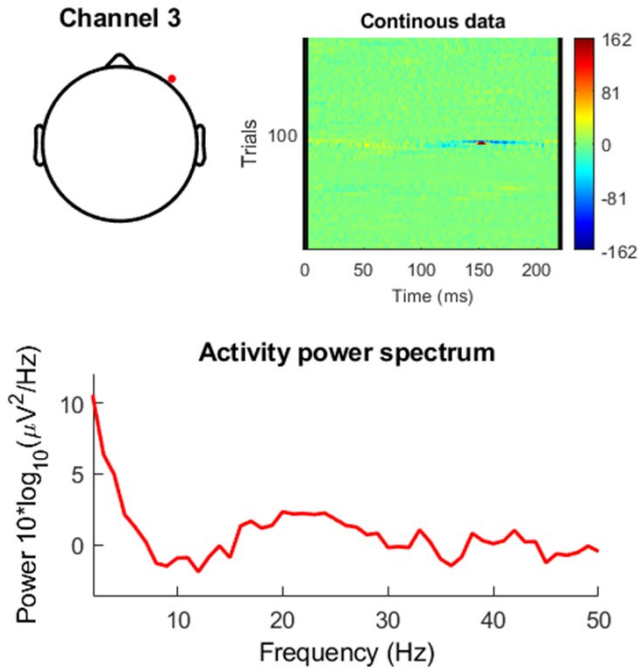


Immagine 1: EEG a T0 a riposo

L'immagine 1 rappresenta il grafico standard, ovvero quello derivante da una condizione di riposo, dal quale infatti non si evidenziano grandi picchi di attivazione nel grafico dell'analisi di frequenza.

Visivamente lo stato di riposo dei canali prefrontali è rappresentato nello spettro di potenza dal colore verde.



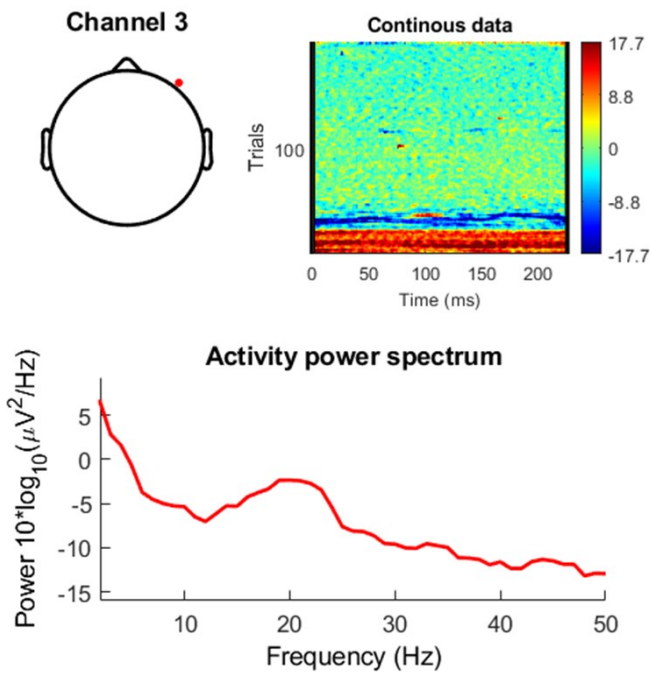


Immagine 2: EEG a T0 durante MI

La rilevazione 2 (immagine 2) è stata eseguita all'inizio della prima seduta di trattamento combinato e mette in evidenza come alla richiesta di un task motorio identificato con motor imagery, i canali prefrontali, deputati al controllo del movimento in senso volontario e anche all'immaginazione creino un picco di iperattivazione di ampiezza [5].

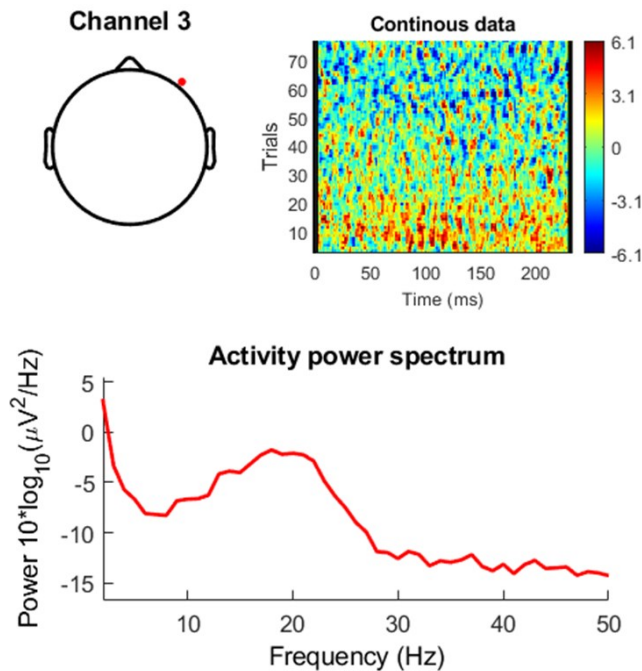


Immagine 3: EEG a T1 durante MI

La rilevazione 3 (Immagine 3) è stata eseguita al termine dell'ultima seduta di trattamento combinato e mette in evidenza come, alla richiesta di un task motorio identificato con motor imagery, i canali prefrontali si iperattivino anche in questo caso, come è stato rilevato al T0, ma creando un picco di ampiezza più che raddoppiata (circa [12]).

Visivamente, nello spettro di potenza, l'iperattivazione dei canali prefrontali è rappresentata dai colori rosso e blu.

## 7.6.0 DISCUSSIONI

Considerando la grave cronicità della sindrome (30 anni) non erano attesi risultati di forte miglioramento della sintomatologia, tuttavia alcuni aspetti positivi sono stati riscontrati e analizzati.

In primis, si è verificata una differenza di punteggio della variabile intensità del dolore, che, seppur minima ci potrebbe indirizzare verso la considerazione del trattamento somministrato, ovvero MT combinata a tDCS, come valido ed efficace, non soltanto se destinato ad una popolazione con sintomatologia acuta ma anche in pazienti più cronici, magari pensando ad un percorso più lungo in termini di numero di trattamenti.

La durata del singolo episodio doloroso, come si evince dal grafico 1 e 3, ma ancor di più dal grafico 4, risulta essere marcatamente ridotta e il suo trend positivo, addirittura con valori dimezzati a febbraio rispetto che a dicembre, rappresenta un traguardo fondamentale per quanto riguarda il raggiungimento dell'obiettivo di una migliore gestione del dolore da parte del paziente, riducendo così il tempo di durata di permanenza del dolore e di conseguenza l'interferenza che quest'ultimo ha nella vita del paziente.

Al contrario delle due precedenti, la frequenza risulta essere l'unica variabile che aumenta in relazione al tempo. Questa constatazione potrebbe essere una conseguenza della richiesta fatta al paziente di compilare il diario del dolore giornaliero aumentando così l'attenzione verso la sintomatologia ed in particolare verso i picchi dolorosi e di conseguenza aumentando anche la capacità di cogliere quest'ultimi, creando quindi una sorta di esercitazione e allenamento percettivo.

Un'altra analisi interessante dei risultati è quella riguardante la variazione dell'intensità del dolore percepito tra pre e post trattamento. Come si può notare dai grafici 5 e 6, la tendenza lineare risulta avere una connotazione positiva, nonostante la riduzione sia modesta e non significativa se non in solamente tre casi, sia dei valori NRS pre sia post seduta. I due trend infatti sono rappresentati da due linee pressoché parallele alla tendenza dei valori post seduta al di sotto di quella dei valori pre seduta, indicando così un decremento nel tempo dei punteggi del dolore.

La riduzione però non è abbastanza sostanziale da poter far pensare che i miglioramenti giornalieri della sintomatologia post seduta siano mantenuti fino al giorno successivo. Nonostante ciò è però da evidenziare come ci sia comunque una pendenza del trend, che ci indica tuttavia un minimo effetto somma, che va quindi a favore dell'efficacia del trattamento somministrato.

Nella figura n. 11 è stato analizzato il numero di sedute che sono terminate con un miglioramento della sintomatologia, valutata con scala NRS, rispetto alle sedute che, al contrario, sono terminate con un aumento dei sintomi. In blu sono rappresentati i giorni dove  $NRS(f) < NRS(i)$ , ovvero i miglioramenti, e in rosso i peggioramenti, cioè le situazioni in cui  $NRS(f) > NRS(i)$ . I primi sono risultati essere 14, ovvero poco meno del 50% delle sedute totali, ad indicare come spesso il trattamento desse sollievo al paziente, i secondi invece sono stati 7, la metà rispetto ai miglioramenti.

Invece, per quanto riguarda la rilevazione elettroencefalografica, questa si è rivelata essere a sostegno del trattamento combinato somministrato. Infatti, dopo le 29 sedute di trattamento l'attivazione cerebrale dei canali prefrontali (Rilevazione 3) risulta aumentata notevolmente se comparata alla rilevazione al T0, (Rilevazione 2) traducibile in un aumento dell'attivazione dei relativi canali stimolati e di conseguenza in un miglioramento della capacità di eseguire il task, nel nostro caso identificato come Motor Imagery. Tutto ciò è visibile graficamente dall'analisi di frequenza che evidenzia picchi caratterizzati da colorazione blu e rossa piuttosto che dal verde, come era nell'immagine 1, a dimostrare la presenza di una iperattivazione dei canali. Questa iperattivazione se considerata nel grafico dello spettro di potenza è data dall'aumento del segnale delle onde beta.

È sicuramente una valutazione limitata, dal numero di rilevazioni e dagli strumenti utilizzati, ma risulta comunque essere una dimostrazione che l'attivazione dei canali prefrontali è maggiore se si utilizza questa tipologia di trattamento combinato.

Esistono due metodologie di utilizzo dell'EEG combinata a somministrazione di tDCS: il metodo "offline", quello che è stato utilizzato nel nostro lavoro, con registrazione EEG eseguita dopo la stimolazione tDCS, per valutare gli effetti collaterali a breve e lungo termine indotti dalla tDCS, e il metodo "online", con registrazione EEG eseguita durante la stimolazione tDCS. Questa seconda metodologia potrebbe risultare interessante da utilizzare nei prossimi studi per valutare i cambiamenti in corso che si verificano durante la somministrazione di tDCS, aiutando così la determinazione in vivo delle aree cerebrali direttamente o indirettamente colpite dalla terapia.

Inoltre, dal confronto con la letteratura è interessante notare che i pazienti con presenza del fenomeno del telescoping (in cui la mano fantasma si sposta verso il moncone) secondo alcuni studi non hanno tratto benefici significativi dal trattamento con specchio. Ciò era potenzialmente dovuto alla disgiunzione tra la mano intatta vista allo specchio e la percezione fantasma telescopica, creando una discrepanza percettiva. A questo scopo sono state proposte delle applicazioni di realtà aumentata che possono superare alcune limitazioni del trattamento con gli specchi (34). Nel nostro caso alcuni miglioramenti si sono verificati nonostante il paziente presentasse il fenomeno del telescoping, ma

sarebbe interessante in futuro provare a somministrare un trattamento in realtà aumentata per constatare la presenza di eventuali ulteriori benefici.

I miglioramenti della percezione cinestesica della mano fantasma percepita pre seduta come chiusa in posizione di impugnatura e post seduta come maggiormente aperta sono stati riferiti dal paziente come soddisfacenti e di grande sollievo, nonostante però i risultati guadagnati non permanessero nel tempo.

Per quanto riguarda le PROMS, è da sottolineare il raggiungimento della differenza significativa della componente fisica della scala SF-12, del PRI, ovvero l'indice di dolore indagato attraverso MPQ, ed infine della BPI, nello specifico l'item riguardante l'interferenza che ha il dolore nella vita quotidiana della persona. Questi dati possono essere interpretati come una percezione da parte del paziente di un miglioramento della sintomatologia dolorosa ed in particolare di un minor impatto che questo ha nella sua quotidianità.

#### **7.6.1 Reazione avverse al trattamento**

Occasionalmente il paziente riferiva durante la seduta dei picchi di dolore, non sempre tollerabili e gestibili, che in un paio di occasioni hanno reso necessaria la sospensione momentanea della seduta per poi riprenderla in seguito. Altre volte invece era possibile ed efficace gestire il dolore mediante esercizi individuati come allevianti la sintomatologia, in particolare gesti di avvicinamento della mano allo specchio e di scrittura allo specchio con una penna. Il trattamento si è dimostrato quindi essere facile da utilizzare, economico e privo di importanti eventi avversi, permettendoci così di considerarlo come un trattamento sicuro.

#### **7.7.0 CONCLUSIONI**

Alla luce della grave condizione di cronicità della patologia in questo paziente, si possono considerare i risultati ottenuti come soddisfacenti, in particolar modo per l'obiettivo raggiunto di una migliore gestione della sintomatologia dolorosa, espresso con un miglioramento dei dati di durata degli episodi critici, il quale è traducibile in una minor interferenza del dolore nella vita della persona. Inoltre, questo lavoro va a sostegno dei pochi studi presenti in letteratura al fine di ampliare le ricerche in questo campo ed individuare in futuro un trattamento efficace e valido.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mitchell SW. The Case of George Dedlow. *The Atlantic* [Internet]. 9 novembre 2011 [citato 21 ottobre 2023]; Disponibile su: <https://www.theatlantic.com/magazine/archive/1866/07/the-case-of-george-dedlow/308771/>
2. Hanyu-Deutmeyer AA, Cascella M, Varacallo M. Phantom Limb Pain. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citato 19 ottobre 2023]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448188/>
3. Neumüller J, Lang-Illievich K, Brenna CTA, Klivinyi C, Bornemann-Cimenti H. Calcitonin in the Treatment of Phantom Limb Pain: A Systematic Review. *CNS Drugs*. giugno 2023;37(6):513–21.
4. Navarro-López V, Del-Valle-Gratacós M, Fernández-Vázquez D, Fernández-González P, Carratalá-Tejada M, Molina-Rueda F. Transcranial direct current stimulation in the management of phantom limb pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Phys Rehabil Med*. ottobre 2022;58(5):738–48.
5. Akyuz G, Giray E. Noninvasive neuromodulation techniques for the management of phantom limb pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Rehabil Res Int Z Rehabil Rev Int Rech Readaptation*. marzo 2019;42(1):1–10.
6. Bolognini N, Spandri V, Ferraro F, Salmaggi A, Molinari ACL, Fregni F, et al. Immediate and Sustained Effects of 5-Day Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex in Phantom Limb Pain. *J Pain*. luglio 2015;16(7):657–65.
7. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol*. 1 luglio 2002;1(3):182–9.
8. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. gennaio 1997;263(1369):377–86.
9. Guémann M, Olié E, Raquin L, Courtet P, Risch N. Effect of mirror therapy in the treatment of phantom limb pain in amputees: A systematic review of randomized placebo-controlled trials does not find any evidence of efficacy. *Eur J Pain Lond Engl*. gennaio 2023;27(1):3–13.

10. Decety J. The neurophysiological basis of motor imagery. *Behav Brain Res.* maggio 1996;77(1-2):45-52.
11. Wright DJ, Williams J, Holmes PS. Combined action observation and imagery facilitates corticospinal excitability. *Front Hum Neurosci.* 27 novembre 2014;8:951.
12. Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, et al. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci.* gennaio 2001;13(2):400-4.
13. Caspers S, Zilles K, Laird AR, Eickhoff SB. ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *NeuroImage.* 15 aprile 2010;50(3):1148-67.
14. Larsen DB, Graven-Nielsen T, Boudreau SA. Pain-Induced Reduction in Corticomotor Excitability Is Counteracted by Combined Action-Observation and Motor Imagery. *J Pain.* novembre 2019;20(11):1307-16.
15. Limakatso K, Cashin AG, Williams S, Devonshire J, Parker R, McAuley JH. The Efficacy of Graded Motor Imagery and Its Components on Phantom Limb Pain and Disability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Pain Rev Can Douleur.* 2023;7(1):2188899.
16. Makin TR, Flor H. Brain (re)organisation following amputation: Implications for phantom limb pain. *Neuroimage.* settembre 2020;218:116943.
17. Catani M. A little man of some importance. *Brain.* novembre 2017;140(11):3055-61.
18. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature.* 8 giugno 1995;375(6531):482-4.
19. García-Pallero MÁ, Cardona D, Rueda-Ruzafa L, Rodriguez-Arrastia M, Roman P. Central nervous system stimulation therapies in phantom limb pain: a systematic review of clinical trials. *Neural Regen Res.* 7 giugno 2021;17(1):59-64.
20. Pacheco-Barrios K, Meng X, Fregni F. Neuromodulation Techniques in Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med Off J Am Acad Pain Med.* 16 marzo 2020;21(10):2310-22.

21. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci.* luglio 2005;22(2):495–504.
22. Hughes SW, Ward G, Strutton PH. Anodal transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex attenuates capsaicin-induced dynamic mechanical allodynia and mechanical pain sensitivity in humans. *Eur J Pain.* 2020;24(6):1130–7.
23. Krigolson OE, Hammerstrom MR, Abimbola W, Trska R, Wright BW, Hecker KG, et al. Using Muse: Rapid Mobile Assessment of Brain Performance. *Front Neurosci.* 28 gennaio 2021;15:634147.
24. Pinto CB, Saleh Velez FG, Bolognini N, Crandell D, Merabet LB, Fregni F. Optimizing Rehabilitation for Phantom Limb Pain Using Mirror Therapy and Transcranial Direct Current Stimulation: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial Study Protocol. *JMIR Res Protoc.* 6 luglio 2016;5(3):e138.
25. Díaz-Arribas MJ, Fernández-Serrano M, Royuela A, Kovacs FM, Gallego-Izquierdo T, Ramos-Sánchez M, et al. Minimal Clinically Important Difference in Quality of Life for Patients With Low Back Pain. *Spine.* 15 dicembre 2017;42(24):1908.
26. Sabourin S, Tram J, Sheldon BL, Pilitsis JG. Defining minimal clinically important differences in pain and disability outcomes of patients with chronic pain treated with spinal cord stimulation. *J Neurosurg Spine.* 4 giugno 2021;1–8.
27. Mease PJ, Spaeth M, Clauw DJ, Arnold LM, Bradley LA, Russell IJ, et al. Estimation of minimum clinically important difference for pain in fibromyalgia. *Arthritis Care Res.* giugno 2011;63(6):821–6.

## SITOGRAFIA

Foto1:<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.armdynamics.com%2Fupper-limb-library%2Fmirror-therapy-explanation-steps&psig=AOvVaw2Yr604x3XhLNzqMiDYy622&ust=1698154302772000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CA8QjRxqFwoTCNCw9fKjjIIDFQAAAAAdAAAAABAD>

Foto2:[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Famslaurea.unibo.it%2F21376%2F1%2FTESI%2520%2528def%2529.pdf&psig=AOvVaw2ddc7BIKkujGlwpBis8\\_qr&ust=1698152032868000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CA8QjRxqFwoTCOiK1MWbjIIDFQAAAAAdAAAAABAI](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Famslaurea.unibo.it%2F21376%2F1%2FTESI%2520%2528def%2529.pdf&psig=AOvVaw2ddc7BIKkujGlwpBis8_qr&ust=1698152032868000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CA8QjRxqFwoTCOiK1MWbjIIDFQAAAAAdAAAAABAI)

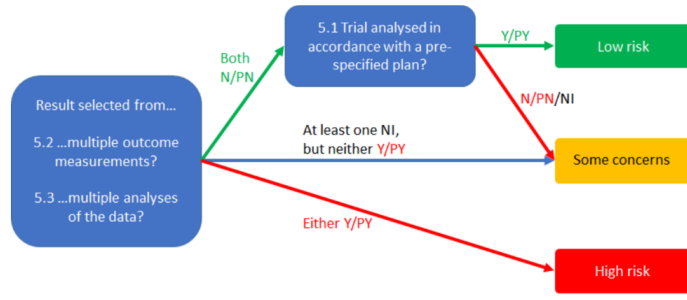
Foto 3: Penfield, W. and Rasmussen, T. (1950) *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. Macmillan, Oxford.



**Allegato 1**

Domini	
<p>Bias derivanti dal processo di randomizzazione</p>	
<p>Bias derivanti da deviazione rispetto all'intervento programmato</p>	
<p>Bias derivanti dalla mancanza di dati</p>	
<p>Bias nella misurazione dell'esito</p>	

## Bias nel riportare i risultati



## RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare la Prof.ssa Valentina Lazzari e il Prof. Daniele Coraci per avermi guidata e accompagnata in questo lavoro con grande dedizione e disponibilità.

Un grazie di cuore alle mie compagne di calcio, che più di chiunque altro condividono quotidianamente insieme a me il valore del Sacrificio, della Passione e del Gruppo. Perché, quando mi dicono “per una volta saltalo un allenamento o una partita...” rispondo di no sapendo che voi mi capite e che rispondete allo stesso modo. Grazie per le emozioni che condividiamo in quel campo di via Vermigli perché le lacrime, sia di tristezza che di gioia, le viviamo Insieme, perché come dice una canzone “solo così sto tanto bene: Completamente.”

Vorrei ringraziare i Goliardi, ed in particolare quelli facenti parte del S.O.V.G.P., mi avete regalato la vera consapevolezza che dietro alle lezioni, lo studio e gli esami c'è nascosta la parte più bella dell'Università: quella fatta di intelligenza e conoscenza, di emozioni, sorrisi e scherzi, fatta di spensieratezza, condivisione, libertà di essere e pensare, quella che canta *Gaudeamus igitur, Iuvenes dum sumus*. A Noi, vorrei augurare di continuare ad avere sempre vent'anni.

Un grazie a tutte le mie amiche ed amici, quelli di una vita intera e quelli conosciuti più tardi, quelli che mi fanno fare mattino, quelli che chiamo quando piango, alle ragazze che si sono trasferite o che vanno in Erasmus in giro per il mondo e mi lasciano a casa, a quelli che lavorano ma non per questo sono diventati grandi, a quelli che invece ancora studiano e che dentro non lo diventeranno proprio, a quelli che vedo tutte le sere e a quelli che anche se li vedo poco è come se fossero passati un paio di giorni, a quelle che “5 minuti e scendo” e invece tocca a te salire, a quelle con cui organizzavamo viaggi lunghissimi ma al momento di pagare nessuna inseriva la carta. Grazie a tutti voi che mi avete fatto capire che la convinzione che è bello star da soli non è per niente una convinzione: mi avete regalato degli anni pieni, vivi, non conformi che ricorderò per sempre con felicità.

Un ringraziamento speciale a mia sorella Claudia e a mio fratello Sergio, per essere una l'antitesi dell'altro ed avermi permesso in questo modo di trovare la mia strada, con il sostegno e la presenza costante.

Il grazie più grande a Mamma e Papà, che mi hanno sempre appoggiata (moralmente e non solo) ed hanno sempre avuto fiducia in me, in questo percorso e nella vita in generale, anche quando voglio fare dieci cose diverse ma ho il tempo per una sola. “Te si na selvadega, te si sempre in giro” me lo avete ripetuto più volte, ma la verità è che quando c'è qualcosa che non va torno sempre a Casa.

Infine, un ringraziamento e un ricordo ad Agnese, che mi ha voluto bene come una figlia e che so che in questo momento è orgogliosa di me.