



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE
Corso di Laurea in Scienze Biologiche

STUDIO DEI CAMBIAMENTI CORTICALI OSSERVABILI IN SEGUITO ALLO
SVILUPPO DELLA SINDROME DELL'ARTO FANTASMA

STUDY OF CORTICAL CHANGES OBSERVABLE FOLLOWING THE
DEVELOPMENT OF PHANTOM LIMB SYNDROME

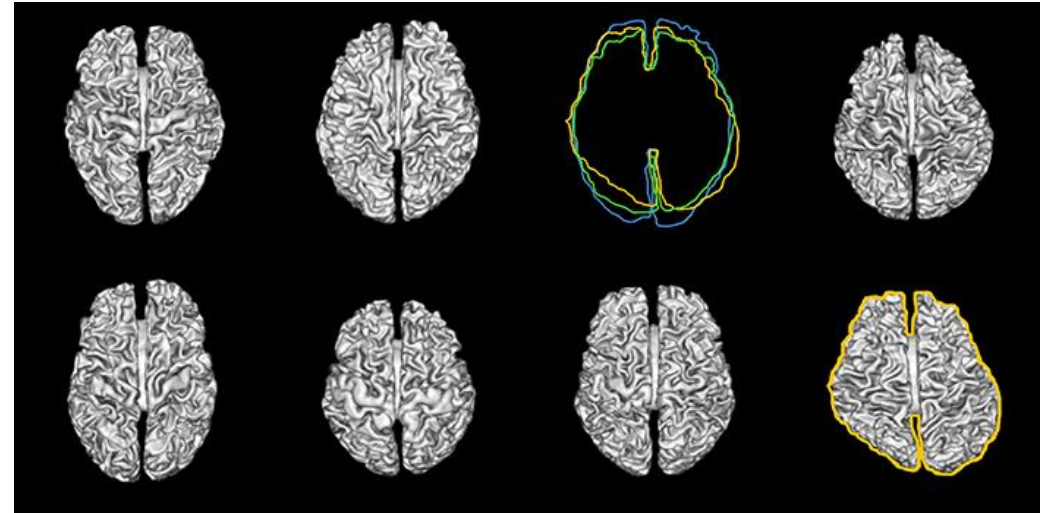
Tesi di laurea di:
Uliva Edoardo

Docente referente:
Fabri Mara

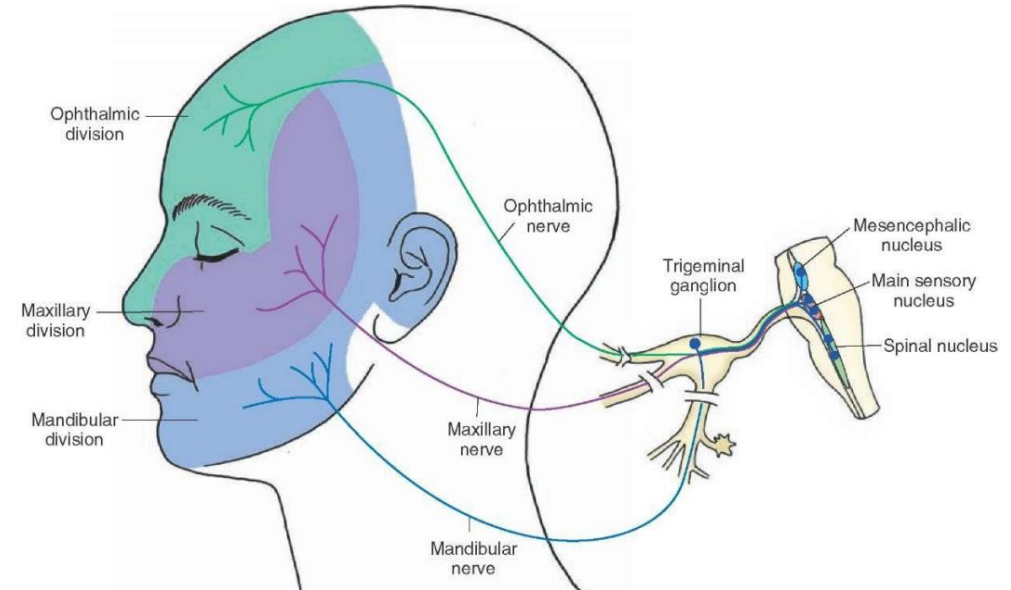
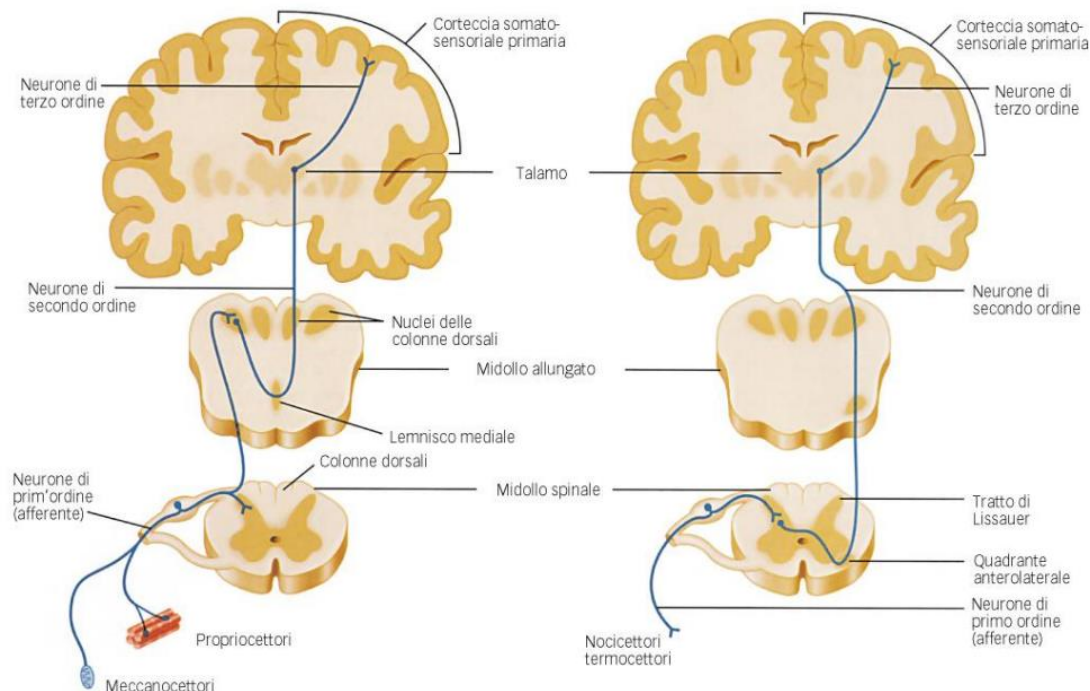
Anno Accademico 2022/2023

Cos'è la sindrome dell'arto fantasma?

È una sindrome del dolore neuropatico, che si verifica a seguito di un'amputazione. Il dolore dell'arto fantasma (Phantom Limb Pain, PLP) può essere descritto come bruciore o formicolio all'inizio e può alla fine evolvere in un dolore grave, schiacciante, pizzicante o lancinante che potrebbe diventare estremamente intenso. Queste descrizioni suggeriscono che il dolore dell'arto fantasma coinvolge sia sensazioni di superficie che profonde.



Trasmissione delle informazioni sensoriali nelle vie ascendenti verso la corteccia somatosensoriale primaria

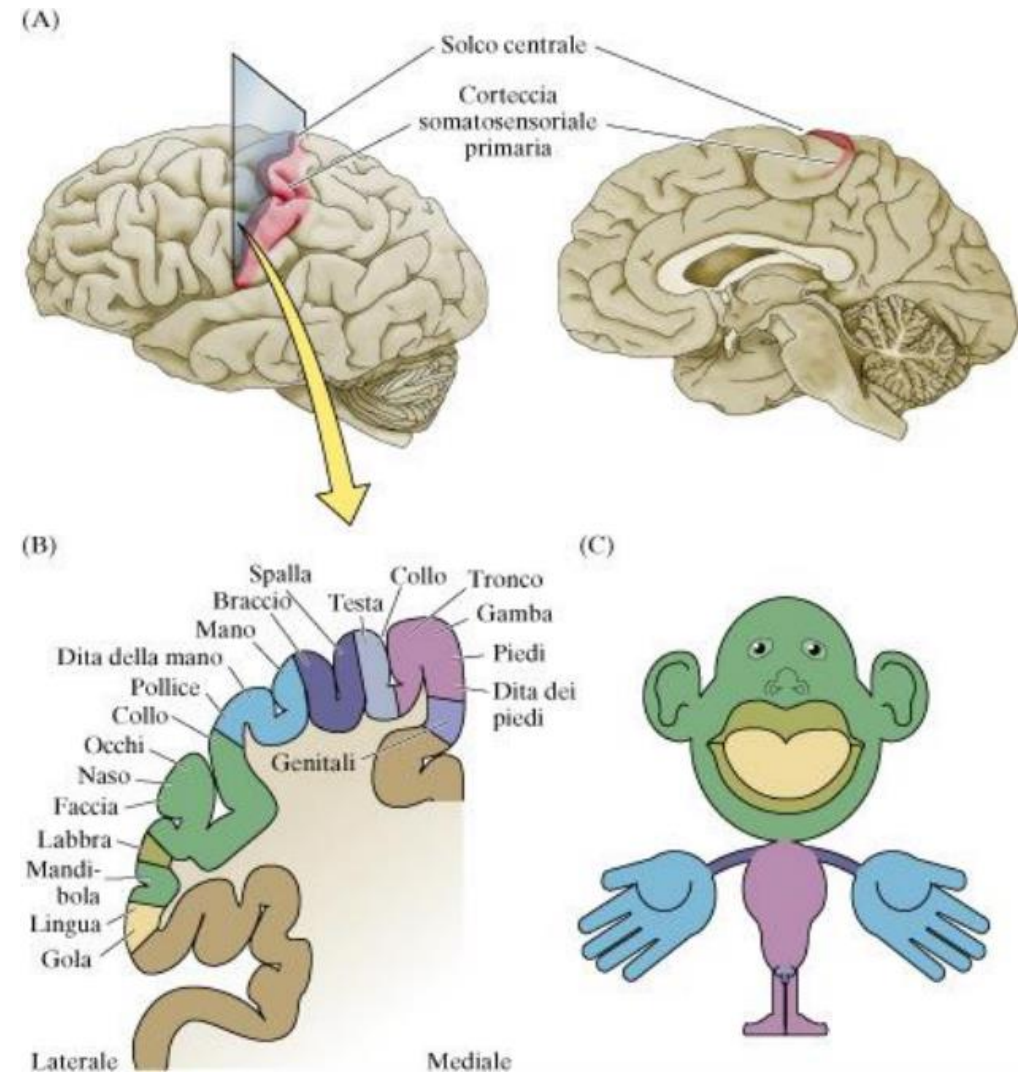


Mappe sensoriali

La rappresentazione topografica del corpo è un principio organizzativo fondamentale nel cervello.

Le mappe sensoriali spiegano come le diverse aree del corpo sono rappresentate a livello corticale; la loro comprensione è alla base dello studio della rimappatura della corteccia S1.

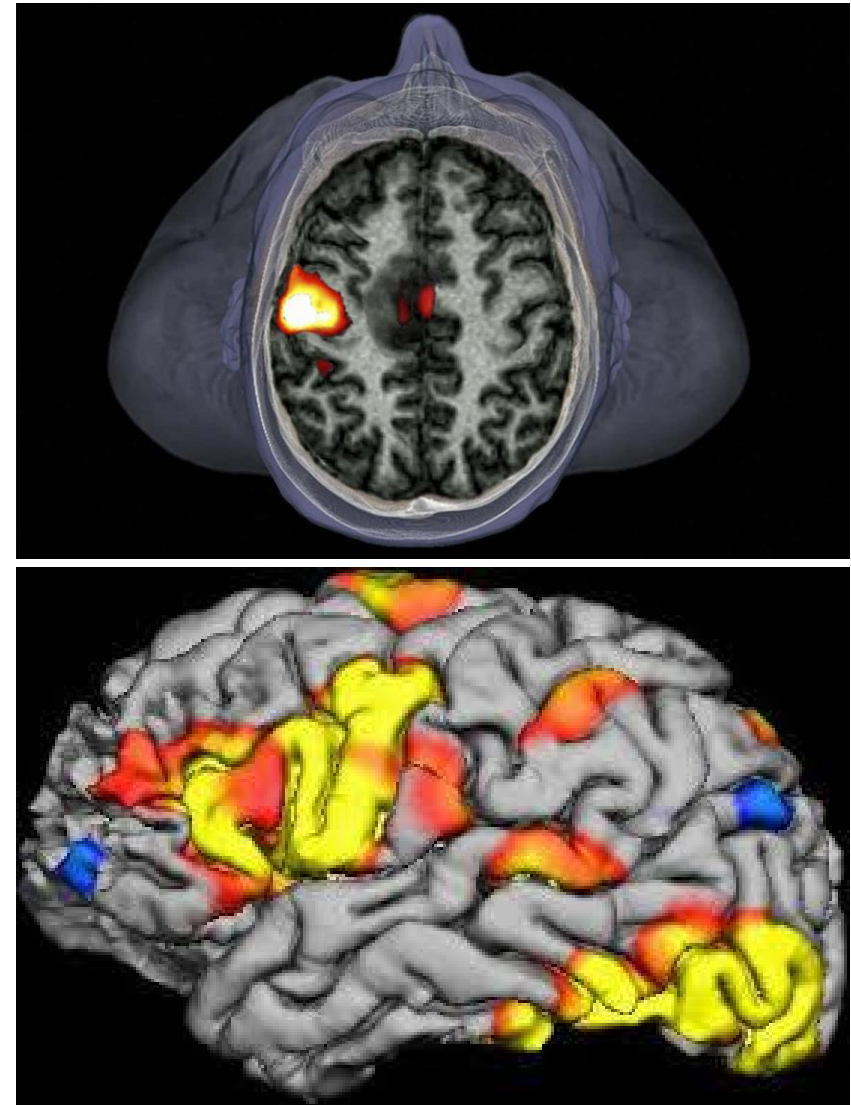
Le mappe sono spesso rappresentate graficamente attraverso l'homunculus sensitivo.



Un esempio di tecniche di neuroimaging

La Risonanza Magnetica funzionale (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) permette di osservare indirettamente l'attività dei neuroni registrando una risposta vascolare, visto che neuroni attivi richiedono una maggiore quantità di ossigeno, e quindi di sangue.

Sfruttando la variazione del rapporto tra le concentrazioni di ossiemoglobina e desossiemoglobina, ed il diverso comportamento di queste molecole nel campo magnetico, si ottiene un segnale che può essere visualizzato in un'immagine del cervello.



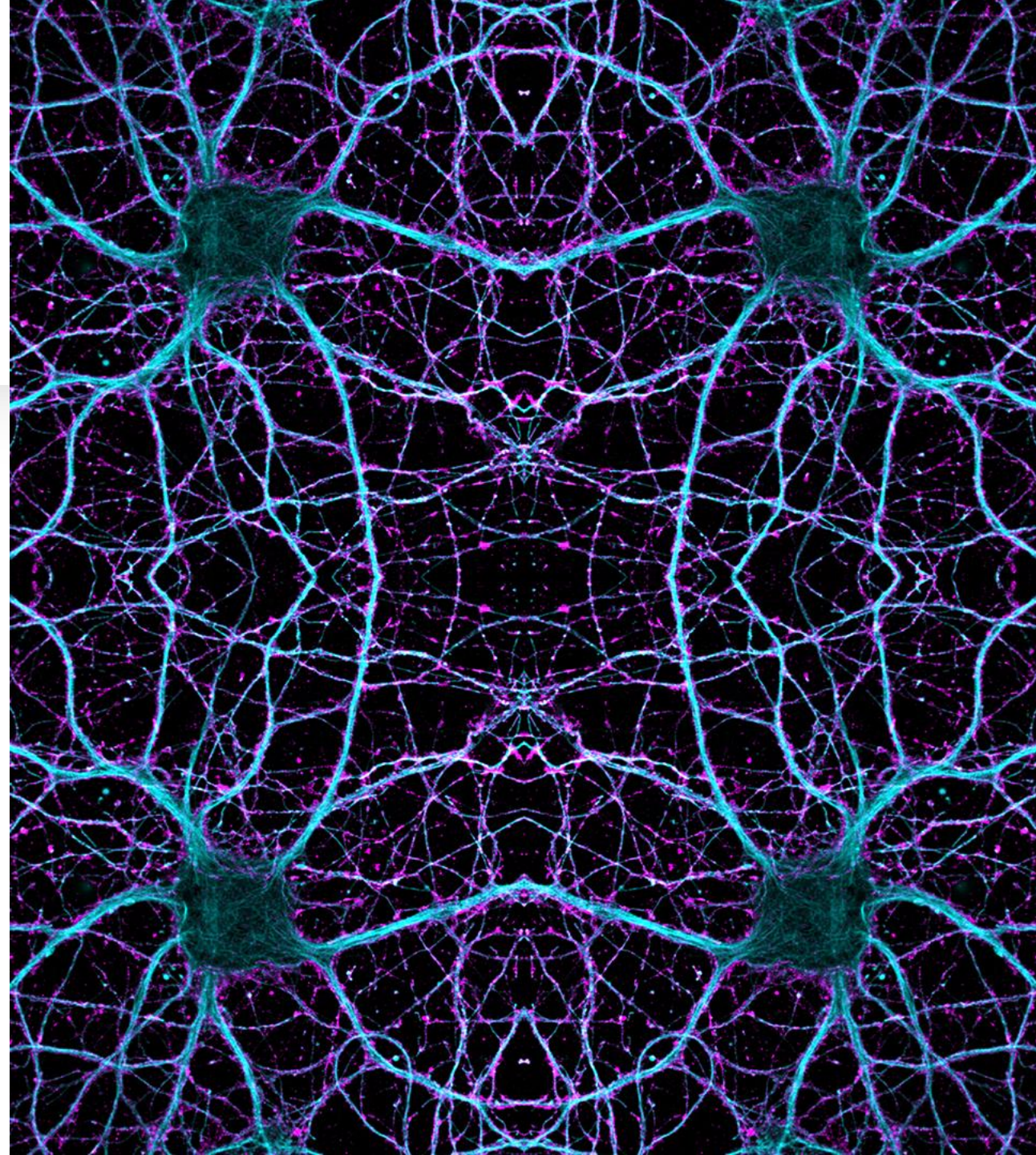
PLP possibili cause: dal basso verso l'alto o dal alto verso il basso?

Meccanismi periferici:

1. Germogliamento e crescita neuronale, formazione di un neuroma
2. Attività anomala del ganglio della radice dorsale

Meccanismi centrali:

1. Neuromatrici di Melzack
2. Memoria propriocettiva
3. Coinvolgimento talamico
4. Rimappatura corticale



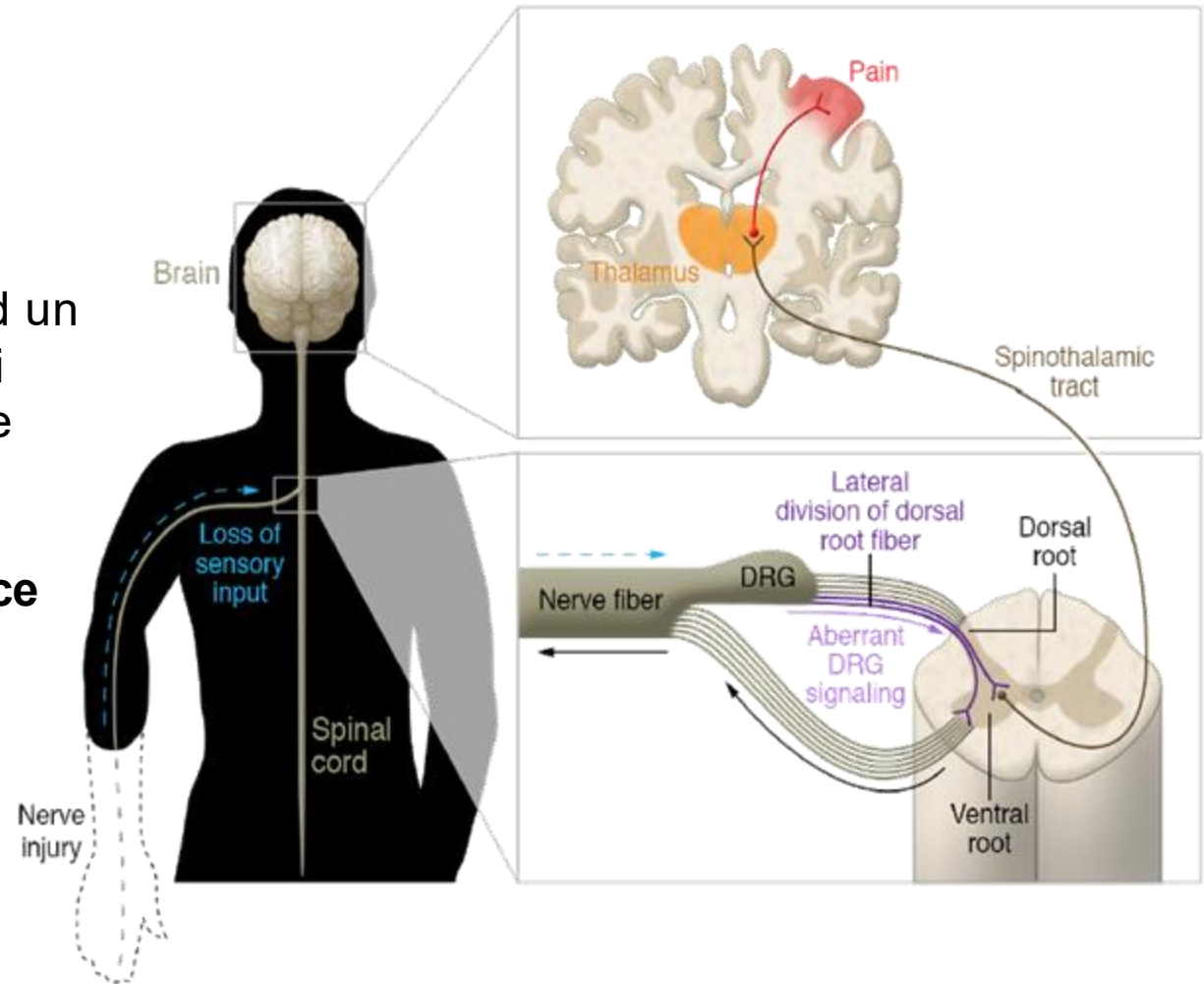
Meccanismi periferici

Germogliamento e crescita neuronale, formazione di un neuroma:

A seguito di amputazione, i nervi periferici risulteranno mozzati, ed andranno incontro ad un processo di germogliamento con possibilità di formare un neuroma o nuove connessioni che possono generare potenziali ectopici.

Attività anomala del ganglio della radice dorsale:

Alcuni studi svolti post-amputazione hanno rilevato attività anomala del ganglio della radice dorsale, con cambiamenti definiti dai ricercatori "fenotipici".

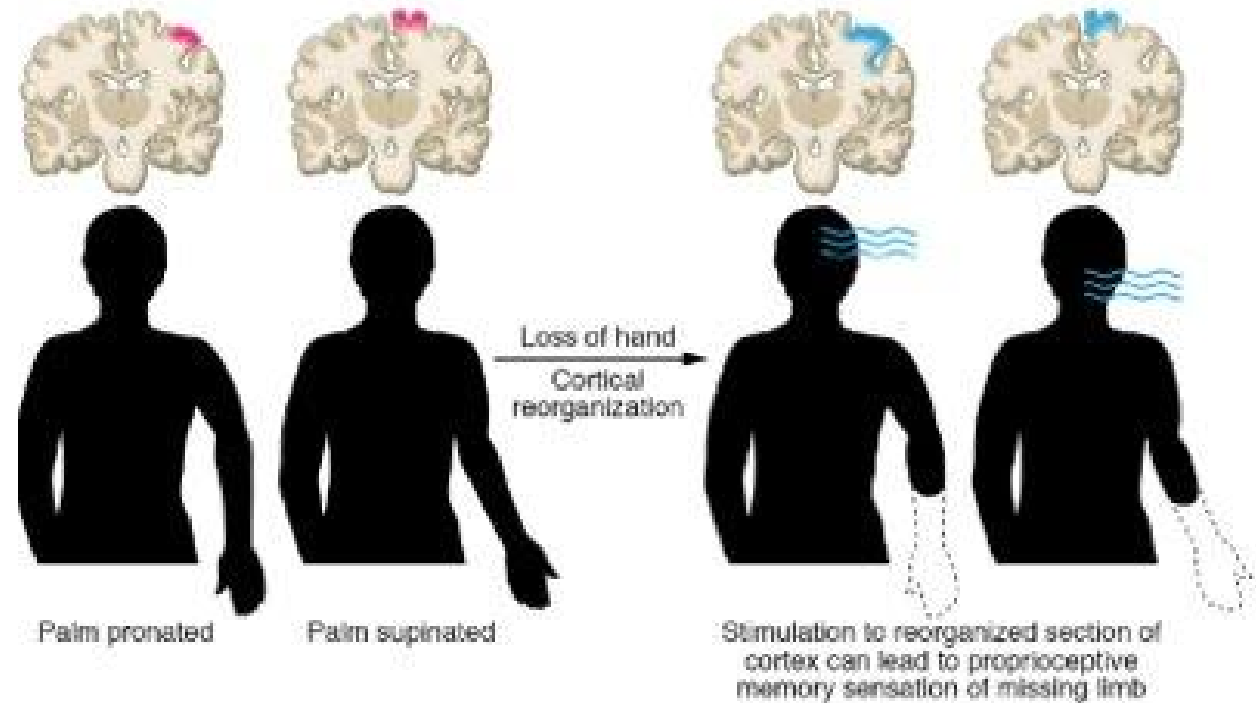


Meccanismi centrali

Neuro-matrice: rappresentazioni di sé a livello corticale.

Le rappresentazioni rimangono intatte ma non corrispondono più alla condizione post-amputazione, non ricevendo inoltre più alcun feedback visivo, per cui causano dolore.

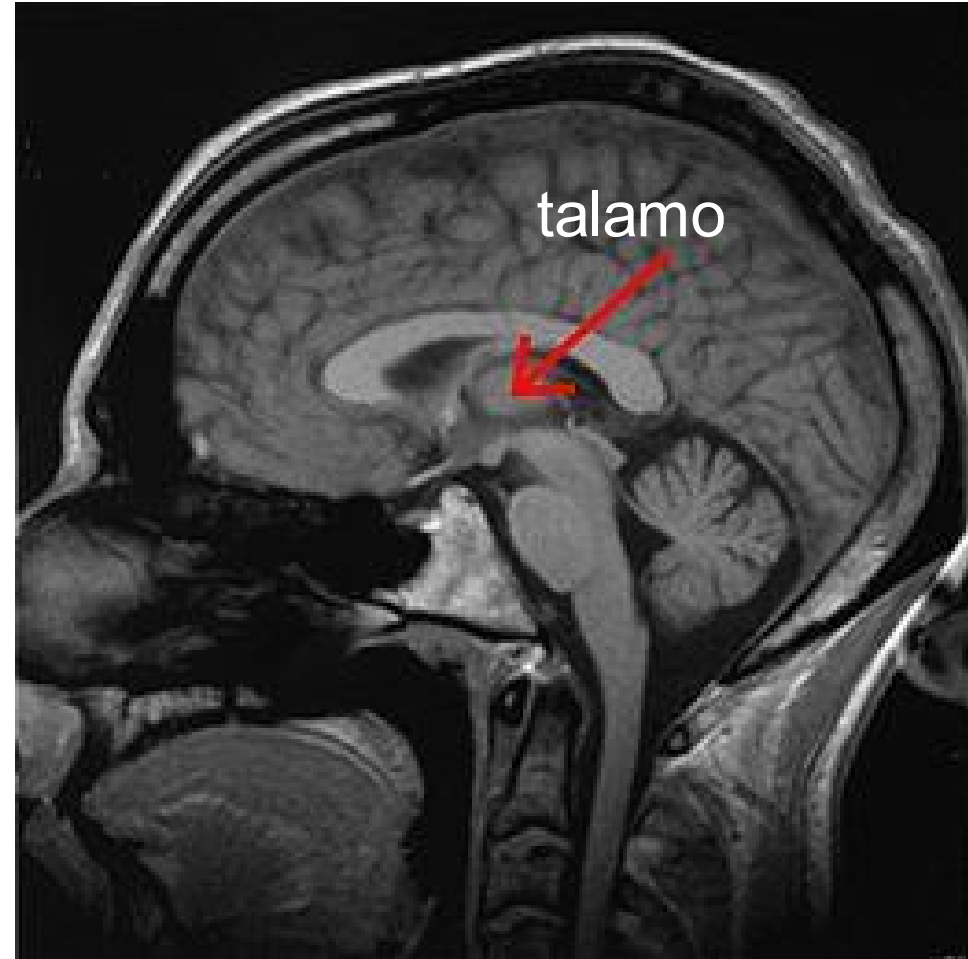
Memoria propriocettiva:
potrebbe svolgere una funzione protettiva fungendo da promemoria di situazioni dolorose dovute alla posizione dell'arto.



Meccanismi centrali

Coinvolgimento talamico

- ❖ la rappresentazione talamica dell'arto deafferentato è risultata ingrandita rispetto ai controlli in soggetti che soffrono di PLP.
- ❖ inoltre, la stimolazione con microelettrodi di tali regioni talamiche, evoca sensazioni simili a quelle riferite provenire dall'arto fantasma.
- ❖ coinvolgimento nella generazione autonoma di segnali di dolore.
- ❖ possibile interconnessione con la rimappatura corticale.

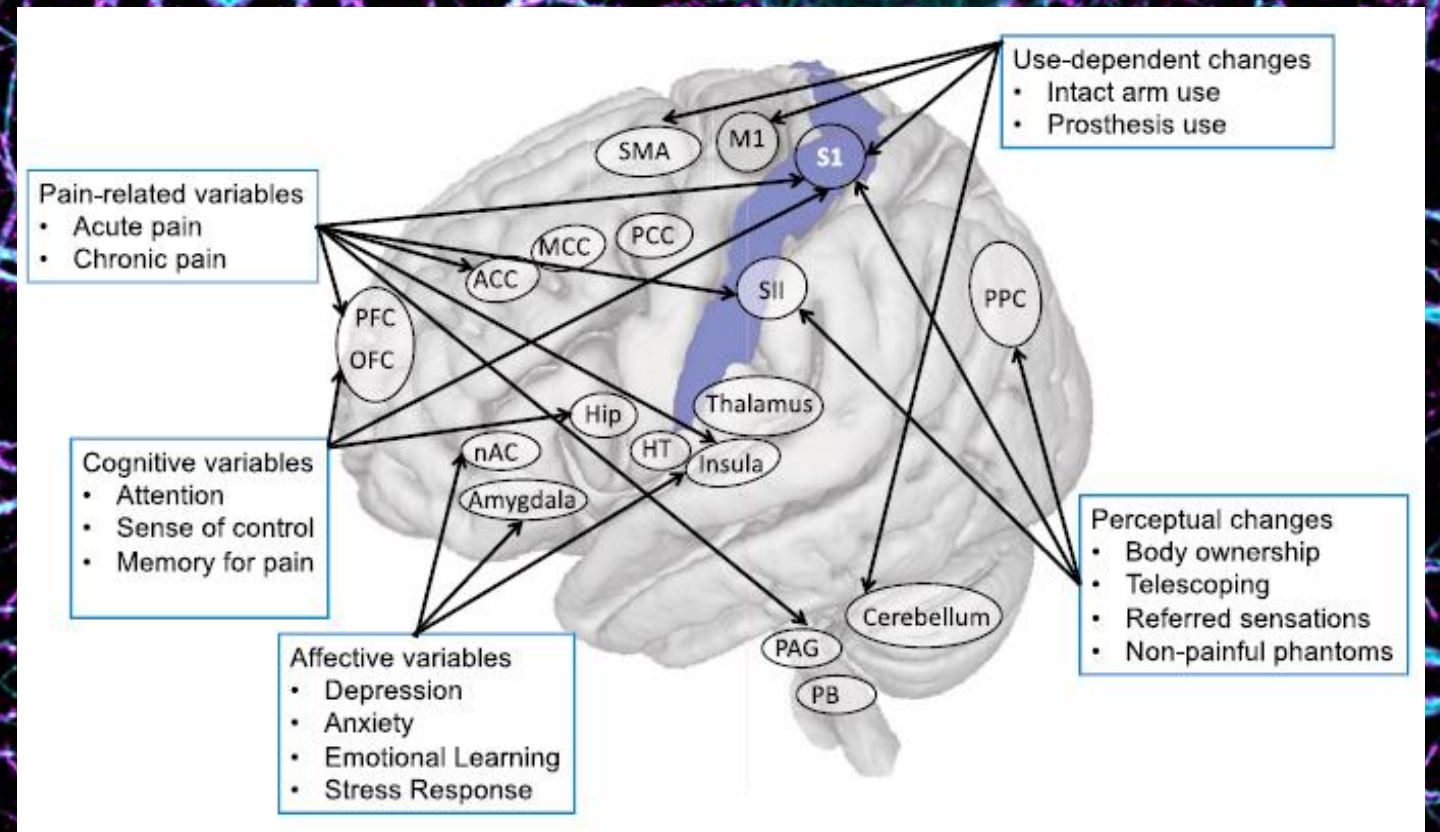


Meccanismi centrali

Rimappatura di S1 e PLP

La rimappatura è il processo per cui le dimensioni delle zone di rappresentazione di aree specifiche del corpo nella corteccia somatosensoriale subiscono cambiamenti.

Il processo di rimappatura può essere associato ad una condizione dolorosa (PLP), ma può anche essere frutto della risposta cerebrale positiva a modificazioni ambientali.



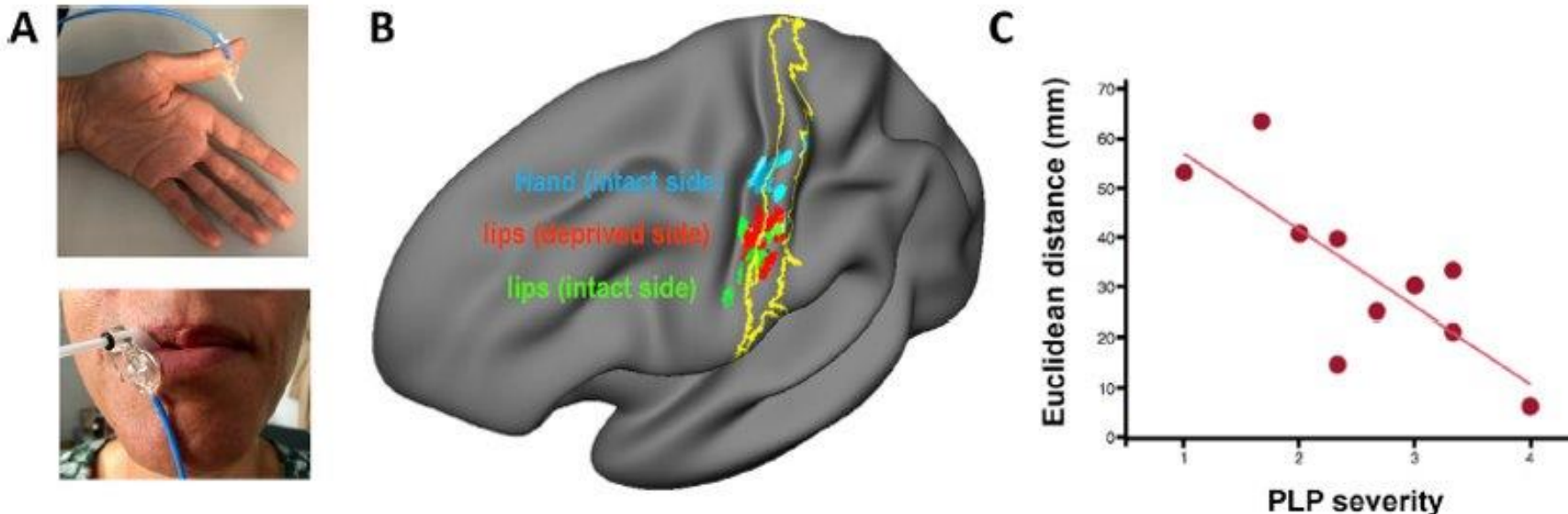
Rimappatura

Base dello spostamento della rappresentazione del labbro

Meccanismi di compenso dell'arto amputato

Base dello spostamento nella rappresentazione del labbro

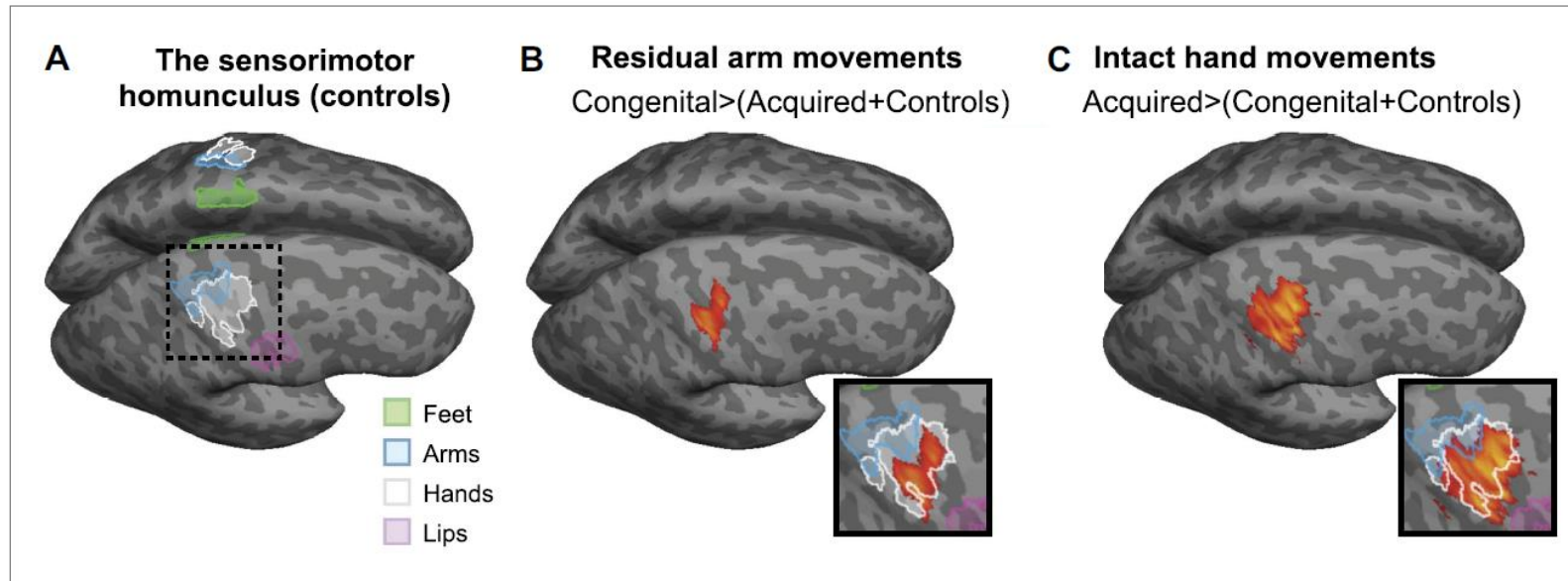
- Infrazione dei confini nella mappa corporea della corteccia cerebrale, dovuta a input già presenti ma mascherati, o all'aumento della sensibilità delle zone vicine a quelle colpite: ciò porta al cambiamento noto come riorganizzazione cerebrale.
- Un esempio è rappresentato dall'aumento della rappresentazione corticale della mano nei confronti di input sensitivi della parte inferiore del volto, il cui confine è vicino a quello precedentemente dedicato alla mano.
- Spostamento mediale della zona delle labbra verso l'area precedentemente occupata dall'arto superiore mancante, è risultato positivamente correlato all'aumento del PLP.



Meccanismi di compenso dell'arto amputato

La rimappatura dell'area deafferentata da parte della mano ancora presente può essere considerata un meccanismo compensatorio nei confronti dell'arto amputato, sia nella corteccia somatosensoriale che nella corteccia motoria:

- studi su individui con mancanza di una mano (congenita, B, o acquisita, C) dimostrano una maggiore attivazione della regione corticale dedicata alla mano amputata, a seguito dell'esecuzione di alcuni compiti funzionali con il moncone e con la mano rimasta (B,C).
- lo spostamento della zona corticale di rappresentazione delle labbra osservato nelle scimmie potrebbe essere dovuto all'uso delle labbra per compiti prima svolti dalla mano.



Conclusioni

- Al momento non esistono evidenze per quanto riguarda il ruolo della rimappatura compensativa nella sindrome dell'arto fantasma. Studi futuri potrebbero concentrarsi nella ricerca di questa eventuale connessione.
- Gli studi affrontati indicano una stretta interazione tra cambiamenti sensoriali e alterazioni nelle regioni corticali di rappresentazione delle zone corporee, nell'elaborazione del dolore e nel controllo motorio.
- Risulta evidente una relazione del processo di rimappatura con il PLP, per cui sarebbe fondamentale comprendere l'eventuale correlazione tra cambiamenti corticali e contributi subcorticali.
- La comprensione delle cause della sindrome dell'arto fantasma è alla base dello sviluppo di nuovi trattamenti terapeutici, che tengano sempre presente la molteplicità dei fattori coinvolti.

Riassunto esteso

Dopo l'amputazione di un arto, la regione di rappresentazione dell'arto amputato nella corteccia somatosensoriale primaria (S1) viene privata del suo input principale; questo genera un cambiamento dei confini della mappa corporea di S1. Il processo di rimappatura è stato chiamato 'riorganizzazione' ed è attribuito a molteplici meccanismi, tra cui l'aumento dell'espressione di input precedentemente mascherati.

In un modello di plasticità maladattativa, tale riorganizzazione è stata associata al dolore all'arto fantasma ("phantom limb pain" - PLP). L'attività cerebrale associata ai movimenti immaginati dell'arto fantasma è anche correlata al PLP, suggerendo che la rappresentazione funzionale conservata dell'arto possa svolgere un ruolo complementare.

In questo studio vengono esaminate alcune evidenze recenti, basate su studi di neuroimaging nell'Uomo, sulle possibili cause e le conseguenze della riorganizzazione cerebrale dopo l'amputazione. Vengono descritti i fattori percettivi e comportamentali legati all'amputazione dell'arto, come le sensazioni non dolorose provenienti dal moncone, la percezione dell'arto come proprio, il comportamento compensatorio dell'arto intatto, che sono stati correlati sia alla riorganizzazione corticale che al PLP.

Questi studi indicano una stretta interazione tra cambiamenti sensoriali e alterazioni nelle regioni cerebrali coinvolte nella rappresentazione corporea, nell'elaborazione del dolore e nel controllo motorio. I nuovi risultati di questi studi possono portare alla elaborazione di interventi terapeutici volti a modificare la rappresentazione corticale del moncone. In sintesi, queste ricerche sottolineano la necessità di considerare, per comprendere e alleviare il PLP, il contributo di meccanismi cerebrali aggiuntivi, oltre alla rimappatura di S1, e l'interazione dinamica di fattori contestuali con i cambiamenti cerebrali.

Bibliografia

1. Brain (re)organisation following amputation: Implications for phantom limb pain <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7422832/>
2. Current Understanding of Phantom Pain and its Treatment <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36288580/>
3. A review of current theories and treatments for phantom limb pain <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29856366/>
4. Deprivation-related and use-dependent plasticity go hand in hand <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24220510/>
5. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17643733/>