

Abstract:

Questa tesi è una revisione narrativa della letteratura, in cui l'attenzione si concentra sulla definizione, ma soprattutto sul trattamento del dolore da arto fantasma nell'amputato. Si tratta di un disturbo molto frequente nei soggetti che subiscono questo tipo di intervento chirurgico e comporta sintomi con un livello talmente elevato di intensità dolorosa, da limitare lo svolgimento delle normali attività di vita quotidiana e provocare un netto peggioramento della qualità della vita dei soggetti interessati. Si sa ancora molto poco sia per quanto riguarda l'eziologia del disturbo, che le terapie possibili; non esistono infatti linee guida da poter seguire¹. Attualmente l'ipotesi più accreditata riguardante l'eziologia è la riorganizzazione corticale delle cortece somato-sensoriale e motoria, a cui si associa un'alterazione del sistema nervoso periferico e del midollo spinale². Per quanto riguarda il trattamento invece sono state proposte diverse terapie, di tipo chirurgico, farmacologico, cognitivo-comportamentale e fisioterapico, ma nessuna di esse ha dato risultati scientificamente rilevanti per poter essere inserita nelle linee guida³.

Obiettivo:

Gli obiettivi di questa revisione narrativa sono, inizialmente cercare di chiarire e riassumere quali sono le cause che portano allo sviluppo del dolore da arto fantasma; il secondo obiettivo, su cui si basa principalmente la tesi, è quello di ricercare, attraverso la letteratura scientifica, quali sono le migliori evidenze presenti per il trattamento fisioterapico del dolore da arto fantasma nel soggetto amputato, considerando come terapie la mirror therapy, la action observation, la motor imagery e la virtual reality.

¹AmreetKaur, Yuxi Guan. 2018. *Phantom limb pain: a literature review*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6354174/#bib4>. Accessed 2 September 2021.

²L. Nikolajsen, T. S. Jensen. 2001. *Phantom limb pain*. Available at [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36348-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36348-1/fulltext). Accessed 26 August 2021.

³Andrea Aternali, Joel Katz. 2019. *Recent advances in understanding and managing phantom limb pain*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6652103/>. Accessed 23 August 2021.

Metodi:

Si tratta di una revisione narrativa della letteratura, perciò per la ricerca sono state utilizzate le banche dati PubMed, PEDro e The Cochrane Library, prendendo in considerazione gli studi pubblicati dal 2000 in poi, riguardanti il trattamento dell'arto fantasma in soggetti amputati unilateralmente, sia di arto superiore che di arto inferiore; inoltre tutti gli studi scelti hanno partecipanti con età superiore a 18 anni, perciò l'età evolutiva non è stata inserita nella ricerca. Gli studi presi in considerazione sono 12.

Risultati:

Dalla ricerca effettuata sono stati scelti 12 articoli, di cui 4 revisioni della letteratura, 2 studi sperimentali, 5 studi randomizzati controllati e 1 studio pilota prospettico; le terapie analizzate sono state: mirror therapy, motor imagery, virtual reality e action observation.

Conclusioni:

Dai risultati ottenuti attraverso questa revisione narrativa, è emerso chiaramente che non ci sono terapie che garantiscono un risultato positivo e uguale per tutti i pazienti. Tra le terapie fisioterapiche analizzate quella che sembra essere la più efficace nel ridurre il dolore da arto fantasma e per cui sono stati trovati più articoli è la mirror therapy, probabilmente perché si tratta di una delle prime ad essere stata ideata⁴. Nonostante ciò, anche per la mirror therapy non sono ci sono abbastanza evidenze scientifiche che permettano di inserirla nelle linee guida, soprattutto perché in tutti gli studi il campione di popolazione che partecipa è sempre molto ristretto. Per quanto riguarda gli altri trattamenti i risultati ottenuti sono ancora molto limitati e spesso contrastanti tra loro; inoltre hanno tutti una bassa evidenza scientifica. Anche in questo caso sono quindi necessarie più ricerche e maggiori approfondimenti e studi⁵.

⁴ Andrea Aternali, Joel Katz. 2019. *Recent advances in understanding and managing phantom limb pain*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6652103/>. Accessed 23 August 2021.

⁵ Kassandra L. Collins, Hannah G. Russel, Patrick J. Schumacher, Katherine E. Robinson-Freeman, Ellen C. O'Connor, Kyla D. Gibney, Olivia Yambekm, Robert W. Dykes, Robert S. Waters, Jack W. Tsao. 2018. *A review of current theories and treatments for phantom limb pain*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983333/>. Accessed 24 August 2021.

Sommario:

1. Introduzione	6
2. Amputazione.....	8
2.1 Cause ed epidemiologia	8
2.2 Conseguenze dell'amputazione.....	10
3. Sindrome da arto fantasma	12
3.1 Organizzazione topografica della corteccia	13
3.2 Plasticità cerebrale	15
3.3 Immagine e schema corporeo	17
3.4 Dolore e sistema somato-sensoriale del dolore	19
3.5 Neuroni specchio	22
3.6 Dolore da arto fantasma	23
3.7 Eziologia del disturbo	24
4. Trattamento	28
4.1 Mirror therapy	29
4.2 Virtual reality.....	31
4.3 Motor imagery.....	32
4.4 Action observation.....	34
5. Revisione narrativa.....	36
5.1 Descrizione articoli.....	38
5.1.1 Articolo 1.....	38
5.1.2 Articolo 2.....	38
5.1.3 Articolo 3.....	40
5.1.4 Articolo 4.....	41
5.1.5 Articolo 5.....	42
5.1.6 Articolo 6.....	43

5.1.7 Articolo 7.....	44
5.1.8 Articolo 8.....	45
5.1.9 Articolo 9.....	46
5.1.10 Articolo 10.....	47
5.1.11 Articolo 11.....	48
5.1.12 Articolo 12.....	49
6. Capitolo 6.....	51
6.1 Discussione.....	51
6.2 Conclusione.....	54
Bibliografia e sitografia.....	55
Ringraziamenti.....	58

1. INTRODUZIONE:

L'argomento di questa tesi, una revisione della letteratura, è l'approccio fisioterapico nel trattamento del dolore da arto fantasma nell'amputato. Ho scelto questo tema per cercare di avere più chiarezza, sia per quanto riguarda l'eziologia del disturbo, che per quanto riguarda il tipo di trattamento che un fisioterapista può applicare, in quanto si tratta di una problematica molto frequente negli amputati, ma di cui ancora oggi non si hanno teorie certe né linee guida per il trattamento. Si tratta di un disturbo che, come già anticipato, se in passato si pensava colpisse circa il 2% dei soggetti che subivano questo tipo di intervento chirurgico, oggi si è visto che colpisce dal 60 al 90% dei soggetti amputati. Inoltre varia molto da paziente a paziente, sia per il tipo di sintomi che per la loro gravità, ma in alcuni casi diventa talmente invalidante, da limitarne l'autonomia nelle normali attività quotidiane e peggiorare la qualità della vita, già piuttosto compromessa dall'amputazione; il tutto può portare fino a veri e propri casi di depressione⁶. Per quanto riguarda l'eziologia con il tempo si sono sviluppate diverse teorie, a partire da quella, ormai abbandonata, del disturbo psichico; l'ipotesi più accreditata oggi riguarda la riorganizzazione topografica della corteccia cerebrale, secondo cui un'area cerebrale che rimane inattiva, viene invasa dalle aree cerebrali adiacenti, creando i sintomi fantasma. Associati alla riorganizzazione corticale ci sono poi altri fattori che contribuiscono a formare il disturbo, che sono di natura periferica e spinale⁷. Per quanto riguarda il trattamento invece sono state provate diverse terapie, farmacologiche, chirurgiche, fisioterapiche e cognitivo-comportamentali, ma i risultati sono piuttosto contrastanti tra i singoli pazienti, perciò non sono state ancora create delle linee guida a cui fare riferimento⁸. I trattamenti fisioterapici analizzati dalla ricerca effettuata sono la mirror therapy, la motor imagery, la action observation e la virtual reality; si tratta di approcci piuttosto recenti (mirror therapy a parte), di cui si hanno

⁶L. Nikolajsen, T. S. Jensen. 2001. *Phantom limb pain*. Available at [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36348-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36348-1/fulltext). Accessed 26 August 2021.

⁷Bishnu Subedi, George T. Grossberg. 2011. *Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198614/>. Accessed 20 August 2021.

⁸Kassondra L. Collins, Hannah G. Russell, Patrick J. Schumacher, Katherine E. Robinson-Freeman, Ellen C. O'Connor, Kyla D. Gibney, Olivia Yambem, Robert W. Dykes, Robert S. Waters, e Jack W. Tsao. 2018. *A review of current theories and treatments for phantom limb pain*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983333/>. Accessed 13 August 2021.

ancora poche nozioni e gli studi effettuati sono piuttosto limitati, soprattutto se la terapia viene utilizzata per trattare il dolore da arto fantasma nell'amputato. Perciò nel primo capitolo ho affrontato brevemente il tema dell'amputazione, in particolare concentrandomi sull'epidemiologia e sulle conseguenze, tra cui appunto la sindrome dell'arto fantasma. Dal secondo capitolo in poi ho invece trattato il tema del dolore da arto fantasma, spiegando quindi tutti i meccanismi che si ipotizza siano coinvolti nel suo sviluppo, come l'organizzazione topografica della corteccia, lo schema corporeo e l'immagine corporea, i circuiti nervosi di trasporto del dolore, la plasticità cerebrale e i neuroni specchio (importanti anche per il trattamento).

2. AMPUTAZIONE:

L'amputazione risulta essere uno dei primi interventi chirurgici eseguito dall'uomo, con testimonianze che risalgono al 2300 a.C. circa; una figura di spicco in questo campo è stato il chirurgo francese Ambroise Parè, creatore di una delle prime protesi per l'arto inferiore (il "pilone dei poveri") e di altre protesi per l'arto superiore per i soggetti amputati⁹. Gli studi riguardanti amputazione e protesi ebbero una notevole crescita soprattutto durante le guerre, in particolare le campagne napoleoniche e la Rivoluzione francese, in quanto il numero di amputati raggiunse circa 6.000.000 di persone. Negli ultimi anni le ricerche in tale campo stanno aumentando soprattutto negli Stati Uniti, sempre a causa delle guerre (ad esempio in Corea e in Vietnam), migliorando costantemente il livello tecnologico delle protesi¹⁰. Con il termine amputazione si indica l'asportazione del segmento di un arto, attraverso un atto chirurgico che tiene conto di diversi fattori tra cui: l'età del paziente, le reali possibilità di ripresa funzionale e lo stato di salute generale della persona interessata. Solitamente le amputazioni rappresentano l'ultima spiaggia a cui fare riferimento in ambito chirurgico¹¹. (figura 1).



Figura 1

2.1 Cause ed epidemiologia:

Attualmente, se nel mondo occidentale la maggior parte delle amputazioni sono dovute a problemi vascolari, traumi e cancro (figura 2), nei paesi orientali, tra cui soprattutto Afghanistan e Iraq, la causa principale è la guerra. Si può dire che in occidente c'è stata, con il passare del tempo, una sorta di evoluzione per quanto riguarda l'eziologia dell'amputazione; infatti, in passato, anche nel mondo occidentale tra le cause c'eranosoprattutto lesioni da arma da fuoco e mine antiuomo, mentre adesso le cause

⁹ Giuseppina Cavallari, Cosimo Costantino, *Amputazione protesi e riabilitazione*, Milano, edi-ermes, 2011, pp. 1-2.

¹⁰ Giuseppina Cavallari, Cosimo Costantino, *Amputazione protesi e riabilitazione*, Milano, edi-ermes, 2011, pp. 7-11.

¹¹ Giuseppina Cavallari, Cosimo Costantino, *Amputazione protesi e riabilitazione*, Milano, edi-ermes, 2011, pp. 13-14.

principali sono: patologie croniche degenerative vascolari, neoplasie e traumatismi (incidenti stradali, sul lavoro, domestici e sportivi)¹². Tra le neoplasie, quelle che più possono portare all'amputazione di un arto sono l'osteosarcoma e il sarcoma di Ewing; in entrambi i casi si tratta di tumori primitivi maligni dell'osso, che si sviluppano in prevalenza in età giovanile, sotto i 20 anni, colpendo soprattutto il sesso maschile. Esistono anche altre patologie che possono portare all'amputazione di un arto, ma in modo meno frequente, che sono, le infezioni acute, l'osteomielite acuta o cronicizzata (infezione di osso e midollo), gangrena gassosa (malattia infettiva acuta causata da batteri anaerobi), setticemie (stati infettivi dovuti alla presenza di microrganismi patogeni nel sangue), tubercolosi osteoarticolare e lebbra (malattia infettiva che colpisce cute e nervi periferici provocando deformazioni gravi)¹³. Negli ultimi anni inoltre, nel mondo occidentale, le amputazioni conseguenti a incidenti stradali e sul lavoro sono molto diminuite per la presenza di maggiori misure di sicurezza, salute e protezione dei lavoratori. In Italia nello specifico la causa principale di amputazione è il diabete; il piede diabetico, infatti provoca circa il 60% di ricoveri per amputazione per causa non traumatica. Inoltre in Italia sono presenti circa 4.1 milioni di disabili (dato risalente al 2010 dell'ISTAT), di cui gli amputati di arto inferiore

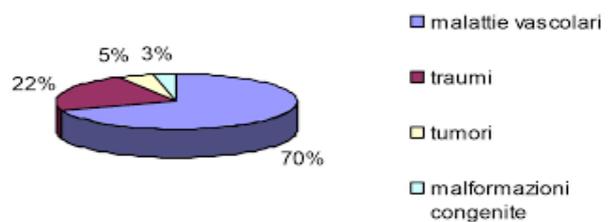


Figura 2

sono circa 200.000. Di questi l'80% sono anziani che subiscono un'amputazione per patologie diabetiche o vascolari, circa il 10% sono adulti di mezza età che vengono amputati per incidenti sul lavoro e il restante 10% sono soggetti giovani, amputati in seguito a incidenti stradali e neoplasie. Da recenti studi è emerso inoltre che le amputazioni interessano soprattutto il sesso maschile, con un tasso quasi due volte superiore rispetto alle donne e con valori che crescono anche all'aumentare dell'età: sotto i 40 anni il tasso è quasi pari allo zero e aumenta poi gradualmente con l'età. È stato

¹²L. Nikolajsen, T. S. Jensen. 2001. *Phantom limb pain*. Available at [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36348-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36348-1/fulltext). Accessed 26 August 2021.

¹³ Giuseppina Cavallari, Cosimo Costantino, *Amputazione protesi e riabilitazione*, Milano, edi-ermes, 2011, pp. 20-32.

valutato che nel 2020 il numero di amputati è circa 1.6 milioni, con una stima di 3.6 milioni nel 2050¹⁴.

2.2 Conseguenze dell'amputazione:

Le conseguenze dopo un'amputazione possono essere molto numerose e variabili tra loro; le più comuni sono rappresentate da:

- Disturbi circolatori: sono presenti soprattutto in caso di amputazione da malattie vascolari e sono rappresentati da edemi, oppure dalla presenza di un moncone pallido, freddo e dolente alla palpazione.
- Disturbi muscolari: soprattutto ipotonofofia (dovuta all'inattività), contratture muscolari e contrazioni cloniche.
- Disturbi delle parti molli: tra queste rientrano il moncone procidente, in cui il moncone osseo può fuoriuscire dalla pelle (figura 3), sovrabbondante, in cui le parti molli rendono il moncone pendulo e flogosi del moncone (moncone arrossato, edematoso, caldo e dolente).
- Disturbi cutanei: si tratta soprattutto di piaghe, ulcere e fistole, ma anche calli e dermatiti.
- Disturbi ossei: riguardano diverse patologie come l'osteoporosi, rigidità articolari, osteofiti, scoliosi e artrosi.
- Disturbi nervoso-sensitivi: i sintomi sono rappresentati da parestesie, paresi, paralisi, neuromi da amputazione, arto fantasma e dolore. Un discorso a parte va fatto per il dolore post-amputazione; questo, infatti, può essere di diversi tipi: esiste il dolore del moncone e il dolore da arto fantasma. Il primo generalmente si sviluppa subito dopo l'amputazione e si dissolve autonomamente con il passare del tempo; si tratta di un dolore nella maggior parte dei casi di tipo nocicettivo, con cause ossee o articolari, ma anche ischemico, per interessamento dei tessuti molli, o neuropatico, dovuto ad aderenze cicatriziali, intrappolamento di nervi e neuromi d'amputazione; è soggettivo da persona a persona, ma nella maggior parte dei casi si tratta di un

¹⁴ Eugene Hsu, Steven P. Cohen, 2013, *Post amputation pain: epidemiology, mechanisms and treatment*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576040/>. Accessed 18 September 2021.

dolore bruciante, tagliente o a scosse elettriche¹⁵. Il secondo, il dolore da arto fantasma, invece spesso è associato alla sindrome da arto fantasma, che rappresenta la percezione della presenza della parte di arto mancante, con disturbi di tipo cinetico (sensazione di movimento della parte mancante), kinestesico (alterata percezione della forma, della grandezza e della posizione dell'arto mancante), esterocettivo (percezione delle alterazioni di temperatura, tocco e vibrazione dell'arto mancante) e telescopico (percezione dell'arto mancante molto vicino o lontano dal tronco). Spesso la percezione della posizione in cui i soggetti sentono l'arto amputato è l'ultima posizione che questo ha assunto prima dell'operazione chirurgica. La sensazione di arto fantasma è più frequente nelle parti distali degli arti, ovvero nelle zone che appaiono più sproporzionate a livello dell'homunculus della corteccia cerebrale, definito successivamente, nel capitolo 3.1. Tra le sensazioni che possono comparire con la sindrome da arto fantasma, quella peggiore è il dolore da arto fantasma, percepito nella parte dell'arto mancante, con insorgenza variabile, durata variabile, gravità e tipo di sintomi variabili, che dipendono dal soggetto interessato. Si manifesta soprattutto nelle parti distali del corpo



Figura 3

(mani e piedi) ed è stato dimostrato che si sviluppa più frequentemente nei pazienti che soffrono per periodi più lunghi di dolore al moncone¹⁶.

¹⁵L. Nikolajsen, T. S. Jensen. 2001. *Phantom limb pain*. Available at [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36348-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36348-1/fulltext). Accessed 26 August 2021.

¹⁶ Giuseppina Cavallari, Cosimo Costantino, *Amputazione protesi e riabilitazione*, Milano, edi-ermes, 2011, pp. 158-172.

3. SINDROME DA ARTO FANTASMA:

La sindrome dell'arto fantasma è un disturbo molto comune nei soggetti che hanno subito un'amputazione, tanto che ne interessa dal 60 all'85%. Comporta diversi tipi di sintomi che vanno dalla percezione della posizione, fino alla percezione del dolore vero e proprio della parte amputata; i soggetti possono riferire anche sintomi di tipo tattile, sensazioni motorie o anche di immobilizzazione fissa dell'arto amputato, generalmente nella posizione che precede l'amputazione¹⁷. Si è visto che colpisce in modo uguale amputati di arto superiore e di arto inferiore. La sindrome fu descritta, da un punto di vista medico, per la prima volta nel 1552 circa, grazie al chirurgo francese Ambroise Paré; egli, operando numerosi soldati, vide che molti di essi, in seguito ad un'amputazione, manifestavano sensazioni e dolori particolari all'arto mancante¹⁸. Successivamente un'altra figura molto importante per lo studio di questo disturbo fu Renè Weir Mitchell, un fisico e matematico americano nel 1860 circa. Mitchell, che si occupava dei soldati della guerra civile americana nell'ospedale di Philadelphia, ipotizzò per la prima volta che questo disturbo fosse dovuto ad una rappresentazione corticale dell'arto, presente nel cervello. Egli pubblicò nel 1866, nel giornale "Atlantic Monthly", un racconto intitolato: "Il caso di George Dedlow", per cercare di spiegare la presenza di tali sintomi di una parte del corpo che non c'era più. La storia infatti aveva come protagonista un soldato che, dopo aver perso gli arti inferiori nella Guerra Civile americana, si era risvegliato in ospedale riferendo di avere dolori crampiformi molto forti nella parte amputata¹⁹. Mitchell, dopo una serie di studi, associò la sindrome dell'arto fantasma ad un disturbo dell'immagine corporea, dovuto sia a cause centrali, tra cui le alterazioni della corteccia cerebrale, che a cause periferiche, come la presenza di un neuroma, l'intrappolamento di un nervo nel moncone, o disturbi alle radici dei nervi spinali²⁰. Oggi la sindrome viene descritta come la sensazione anomala di persistenza di un arto dopo la sua amputazione; il soggetto amputato avverte la posizione dell'arto, di solito immobilizzato nell'ultima posizione assunta prima dell'intervento chirurgico, sensazioni dolorose e non dolorose e

¹⁷ Cindy L. Stanfield, *Fisiologia*, Napoli, EdiSES, 2017, 5 edizione, pp. 270.

¹⁸ L. Nikolajsen, T. S. Jensen. 2001. *Phantom limb pain*. Available at [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36348-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36348-1/fulltext). Accessed 26 August 2021.

¹⁹ David G. Kline, 2016, *Silas Weir Mitchell and "The strange case of George Dedlow"*. Available at <https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/41/1/article-pE5.xml>. Accessed 25 August 2021.

²⁰ Oliver Sacks, *L'uomo che scambiò sua moglie per un cappello*, Milano, Gli Adelphi, 2001, pp. 97-98.

il movimento. Generalmente i sintomi e le sensazioni più comuni che si riscontrano sono: sensazione di caldo/freddo, prurito, compressione, rigidità, formicolio e bruciore; inoltre, molti soggetti interessati da tale sindrome, riferiscono un dolore di elevata intensità, tipo scossa elettrica o puntura di aghi, di durata variabile nel tempo da pochi minuti fino a qualche ora. Il dolore da arto fantasma, infatti, è molto variabile da soggetto a soggetto, cambia il tipo di dolore, l'intensità, la durata, la data dell'esordio (può manifestarsi subito dopo l'intervento di amputazione, fino a qualche settimana dopo) e, se in alcuni casi scompare spontaneamente, senza neanche il bisogno di terapie, in altri casi può durare per tutta la vita, senza avere alcun riscontro positivo dai diversi trattamenti effettuati²¹. In base ad alcuni studi eseguiti sono emersi alcuni fattori che potrebbero predisporre allo sviluppo del disturbo, anche se da altri studi sono emersi risultati contrastanti; tra questi fattori predisponenti ci sono: il sesso (gli uomini sono più colpiti rispetto alle donne), la severità del dolore pre e post amputazione (più è elevato e maggiore sarà la probabilità di sviluppare il disturbo), il tipo di amputazione, la presenza di stress, ansia e depressione e un atteggiamento catastrofico da parte del soggetto amputato. Alla base dello sviluppo della sindrome si ha l'alterazione di alcuni elementi quali l'organizzazione topografica della corteccia cerebrale, la plasticità cerebrale, lo schema e l'immagine corporea e il sistema somato-sensoriale che permette il trasporto delle sensazioni dolore; questi aspetti verranno definiti e spiegati nei capitoli successivi, per poter fare chiarezza sui meccanismi che si pensa siano alla base dello sviluppo della sindrome da arto fantasma.

3.1 Organizzazione topografica della corteccia:

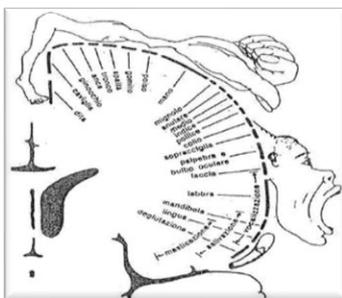


Figura 4

Con le parole organizzazione topografica della corteccia si intende una sorta di mappa della corteccia cerebrale in cui si suddividono le diverse aree corticali, in base alla parte del corpo che rappresentano; se ne iniziò a parlare per la prima volta intorno al 1930 circa, attraverso alcuni esperimenti fatti ad opera di Wade Marshall sugli animali. Egli vide che toccando una parte qualunque del corpo della scimmia si poteva registrare

²¹L. Nikolajsen, T. S. Jensen. 2001. *Phantom limb pain*. Available at [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36348-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36348-1/fulltext). Accessed 26 August 2021.

un potenziale evocato a livello corticale: si tratta di segnali elettrici che indicano la somma dell'attività delle cellule, attraverso l'utilizzo di macro-elettrodi. Tutto ciò venne utilizzato per ricostruire la mappa della rappresentazione nervosa della scimmia della superficie corporea. Gli stessi esperimenti vennero fatti successivamente anche nell'uomo, ad opera del neurochirurgo canadese Wilder Penfield; egli durante alcuni interventi chirurgici stimolò la corteccia somato-sensoriale primaria in punti diversi e vide che ciò provocava nei soggetti interessati sensazioni di tipo tattile, pressorio, formicolii e parestesie in aree precise dell'emisoma controlaterale rispetto all'area cerebrale stimolata. Questi esperimenti permisero a Penfield di dimostrare la presenza di mappe topografiche a livello corticale, in particolare nelle aree somato-sensoriali (lobo parietale) e motorie primarie (lobo frontale) dell'uomo. Queste mappe topografiche sono state chiamate con il termine homunculus motorio (figura 4) e sensoriale (figura 5), in quanto parti del corpo diverse sono rappresentate sulla superficie corticale in aree adiacenti, in modo da creare una rappresentazione del corpo umano quasi grottesca e sproporzionata²². Ogni parte del corpo viene disegnata vicina alla superficie cerebrale che la rappresenta, mentre le dimensioni che vengono date a ciascuna componente dipendono dalla densità della loro innervazione; ad esempio le dita delle mani, così come la lingua e le labbra sono rappresentate con dimensioni molto maggiori rispetto a



Figura 5

quelle dell'arto inferiore perché sono capaci di effettuare movimenti molto più fini, hanno una maggiore discriminazione tattile (dita delle mani) e hanno una sensibilità molto fine e precisa (labbra e lingua)²³. Non si tratta di mappe fisse, ma in continuo cambiamento in base alle esperienze vissute e all'utilizzo delle vie afferenti; per dimostrare ciò è stato condotto uno studio su soggetti affetti da sindattilia: è stato visto che a livello corticale la rappresentazione della mano appariva molto più piccola rispetto a quella di un soggetto sano e senza neanche una organizzazione topografica delle singole dita. Separando chirurgicamente le dita, dopo poche settimane si è visto che queste avevano acquisito una rappresentazione distinta a livello corticale e che la

²² Wilder Penfield, Edwin Boldrey. *Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation*. Available at <https://academic.oup.com/brain>. Accessed 23 August 2021.

²³ Cindy L. Stanfield, *Fisiologia*, Napoli, EdiSES, 2017, 5 edizione, pp. 231-232.

rappresentazione della mano aveva raggiunto le stesse dimensioni di quella di un soggetto sano. Ramachandran, un neurologo indiano, fu uno dei primi a verificare la stretta corrispondenza tra la riorganizzazione della corteccia, soprattutto quella sensoriale, e la sindrome da arto fantasma: egli fece alcuni esperimenti, stimolando con il tatto alcune parti della superficie corporea di soggetti amputati, chiedendogli dove percepissero lo stimolo; essi riferirono di aver percepito il tocco non solo nel punto realmente interessato, ma anche nell'arto amputato: infatti mentre veniva stimolata con il tatto una parte del viso, il paziente percepiva il tocco anche a livello dell'arto superiore²⁴. Ciò dimostra che, come spiegato anche più avanti, dopo un'amputazione si creano mappe fantasma nella corteccia cerebrale dei pazienti, anche in regioni lontane dalla linea di amputazione. La capacità della corteccia cerebrale di riorganizzarsi e modificarsi in base all'esperienza avviene grazie ad una caratteristica del cervello definita come plasticità corticale.

3.2 Plasticità cerebrale:

La plasticità cerebrale rappresenta la capacità del nostro corpo e in particolare del sistema nervoso centrale, di modificarsi, sia a livello strutturale che funzionale, in modo continuativo nel tempo in base alle esperienze vissute e quindi in base ad input sensoriali e motori che riceve. Può essere definita come un processo che comporta il trasferimento di alcune funzioni ad aree cerebrali diverse rispetto a quelle da cui originavano, prima di una lesione o un danno, con l'obiettivo di creare nuove "strategie" per il recupero dopo una patologia. Queste modifiche, infatti, sono alla base di ogni tipo di intervento riabilitativo, per poter recuperare dopo patologie diverse come un ictus. Si tratta di una caratteristica che si riduce negli uomini e negli animali, man mano che l'età aumenta. I primi esperimenti sulla plasticità cerebrale sono stati fatti nel 1780 circa ad opera di Vincenzo Malacarne; egli utilizzò per i suoi studi alcune coppie di gemelli di animali di varie razze e fece fare ad uno dei due animali un esercizio continuo e di educazione, vedendo, come risultato, che questo sviluppò maggiormente le circonvoluzioni cerebrali rispetto all'altro animale che non aveva seguito il processo di educazione. Un'importante svolta si ebbe intorno agli anni 1890 circa, grazie alla "teoria del neurone" di Cajal, secondo cui i neuroni sono separati l'uno dall'altro e comunicano tra di loro attraverso le

²⁴ V.S. Ramachandran, 2005, *Plasticity and functional recovery in neurology*, Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4954210/>. Accessed 23 August 2021.

sinapsi; grazie a questa scoperta, l'italiano Eugenio Tanzi cercò di spiegare il fenomeno dell'apprendimento: egli pensò che, stimolando in modo continuo il sistema nervoso centrale, si riducesse la distanza tra due neuroni, facilitando quindi l'eccitazione nervosa. I neuroni per fare ciò devono poter andare incontro a cambiamenti morfologici come le arborizzazioni dei terminali assonici, cioè la loro ramificazione²⁵. Secondo Maladou esistono tre diversi tipi di plasticità:

- Di sviluppo: comporta la genesi delle connessioni neuronali ed è tipica dell'età evolutiva.
- Di riparazione: in seguito ad un trauma il cervello può riorganizzarsi ed adattarsi.
- Di modulazione: in caso di necessità o bisogni il cervello, durante tutto il corso della vita, è in grado di modificare le connessioni neuronali.

Perciò si può affermare che in seguito ad una lesione si ha la crescita di nuovi terminali nervosi che partono dalle zone adiacenti a quella lesionata e si dirigono verso le aree deafferentate del midollo spinale o dell'encefalo; questo processo può essere definito come *spourting collaterale*. Sono stati fatti ulteriori studi di approfondimento su tale argomento, utilizzando animali da laboratorio: sono stati fatti vivere alcuni topi in un ambiente standard e altri in un ambiente arricchito, con labirinti e problemi da risolvere; ciò che è emerso successivamente è che i topi vissuti nell'ambiente arricchito avevano una corteccia cerebrale maggiormente sviluppata rispetto agli altri topi. Inoltre, si è potuto osservare che i topi con la corteccia cerebrale più sviluppata presentavano anche un aumento del volume e del peso del cervello, possedevano neuroni più interconnessi con un aumento della densità delle ramificazioni dendritiche e l'efficacia della trasmissione sinaptica risultava migliore. Un altro aspetto molto importante, secondo Wall, è che quando al sistema nervoso vengono a mancare alcune connessioni, come nel caso di neuroni lesionati, si ha una iniziale fase di inibizione a cui segue una fase di massima plasticità, in cui i neuroni rimasti aumentano in modo eccessivo la propria eccitabilità per ricostruire le sinapsi che sono state interrotte²⁶. Non sempre però la plasticità cerebrale può essere considerata un elemento positivo, come nel caso della spasticità o del disturbo

²⁵ Andrea Ferri. 2012. *La plasticità neurale*. Available at <http://www.laboratorioneurocognitivo.it/?p=2634>. Accessed 22 August 2021.

²⁶ Andrea Ferri. 2012. *La plasticità neurale*. Available at <http://www.laboratorioneurocognitivo.it/?p=2634>. Accessed 22 August 2021.

dell'arto fantasma; infatti, in quest'ultimo caso la plasticità cerebrale, che permette la ramificazione dei terminali assonici, ha come conseguenza lo sviluppo del dolore in una parte di corpo non più presente. In seguito ad amputazione, infatti, le aree corticali che rappresentano la parte mancante vengono rilevate dalle zone adiacenti nella corteccia somato-sensoriale e motoria; ad esempio, è stato visto che le mappe della corteccia somato-sensoriale dell'arto superiore amputato, senza più ricevere alcuno stimolo tattile, vengono invase dalle mappe corticali più vicine, in questo caso il viso e quando questo viene toccato, la sensazione è avvertita anche a livello dell'arto superiore amputato²⁷. In caso di amputazione inoltre, a livello corticale, sono stati dimostrati anche veri e propri cambiamenti strutturali, tra cui la riduzione della materia grigia nella rappresentazione della mano negli amputati di arti superiori e cambiamenti della sostanza bianca nel corpo calloso in amputati di arti inferiori.

3.3 Immagine e schema corporeo:

Il termine schema corporeo è stato introdotto intorno all'800 circa per spiegare la presenza di alcuni disturbi quali l'arto fantasma e la somatognosia nell'uomo. Il primo ad introdurre il termine di schema corporeo fu Pierre Bonnier nel 1893, dandogli il significato di consapevolezza dell'uomo di occupare un determinato luogo con il proprio corpo, grazie a cui può orientarsi nel mondo e localizzare le parti del proprio corpo. Un'altra figura di spicco, successiva a Bonnier, fu Pick che nel 1908 circa introdusse in neurologia il concetto di schema corporeo, definendolo come l'incapacità di individuare le diverse parti del corpo, ipotizzando quindi la presenza di un'immagine spaziale del corpo che si definisce durante lo sviluppo e basata sulle diverse esperienze e sulle afferenze sensoriali. Sempre in questo ambito va citato anche Head, che lo descrive come una immagine tridimensionale del corpo aggiungendo anche la dimensione temporale: lo schema corporeo risulta perciò come un qualcosa in continua evoluzione, dinamico e non statico. Diverso dal concetto di schema corporeo c'è quello di immagine corporea: se il primo, secondo Russo, è la rappresentazione mentale del corpo, che dipende dalle basi cognitive delle sensazioni che derivano dal corpo stesso, la seconda è la rappresentazione

²⁷Katja Guenther, Volker Hess. 2016. *'It's All Done with Mirrors': V.S. Ramachandran and the Material Culture of Phantom Limb Research*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904333/>. Accessed 12 September 2021

mentale che ognuno ha del proprio corpo, in base alle esperienze e al vissuto passato; l'immagine corporea può essere quindi definita come il quadro mentale che ognuno si fa del proprio corpo, cioè il modo in cui esso appare a noi stessi. Se lo schema corporeo è inconsapevole, in quanto composto da rappresentazioni innate del corpo, l'immagine corporea risulta consapevole, perciò presente nella coscienza²⁸. Schema corporeo e immagine corporea possono interagire tra di loro e influenzarsi l'uno con l'altra: ad esempio indossare una protesi è un evento che viene incorporato sia nell'immagine corporea (movimento), che nello schema corporeo (approccio automatico con il mondo esterno)²⁹. Quando lo schema corporeo risulta alterato, l'immagine corporea permette di compensare la perdita subita. I disturbi dello schema corporeo possono essere positivi (illusione che una parte del corpo che non c'è più sia ancora presente, come nel caso dell'amputato) oppure negativi (mancata consapevolezza della presenza di alcune parti del corpo). Si ritiene che il disturbo da arto fantasma sia perciò strettamente correlato ai disturbi dello schema corporeo; questa sindrome, infatti, si sviluppa soprattutto dopo i 6-8 anni d'età, in quanto prima di tale data non si ha ancora il riconoscimento e l'esperienza necessaria per l'integrazione di aree cerebrali separate³⁰. Ultimamente lo studio sullo schema corporeo è stato rivoluzionato per la scoperta della presenza, sia nell'animale che nell'uomo di neuroni detti multimodali, chiamati così per la loro capacità di rispondere a stimoli diversi, sia tattili che visivi, che acustici, in prossimità del corpo. L'aspetto fondamentale di questi neuroni è rappresentato dal fatto che la loro attivazione è strettamente correlata con la vicinanza del corpo dallo stimolo: la risposta è maggiore al diminuire della distanza tra la sorgente e il soggetto interessato dallo stimolo. Tutto ciò comporta, secondo i ricercatori, la presenza di confini definiti del corpo, che dipendono da informazioni somato-sensoriali, visive e acustiche che si hanno nello spazio strettamente vicino al corpo (peri-corporeo o peri-personale). Queste ipotesi sono state dimostrate grazie ad alcuni studi effettuati su pazienti amputati, che presentavano la sindrome dell'arto fantasma, con percezioni dolorose e non della parte amputata: si è visto che posizionando uno specchio sulla linea mediana del corpo, l'immagine riflessa

²⁸Pernigo S., Moro V., *Alterazioni dell'immagine corporea dopo danno cerebrale: dati clinici e risultati sperimentali*. 2016. Google Scholar. Accessed 22 August 2021.

²⁹ Lukas A. Holzer, Florian Sevelde, Georg Fraberger, Olivia Bluder, Wolfgang Kicking, Gerold Holzer. *Body image and self-esteem in lower-limb amputees*. 2014. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963966/>. Accessed 22 September 2021.

dell'arto rimanente, può dare al paziente amputato la sensazione di poter controllare l'arto fantasma. Strettamente correlato allo schema corporeo e con l'arto fantasma inoltre c'è il concetto di Neuromatrix e neurosignature, introdotto per la prima volta da Ronald Melzack nel 1989. Si tratta di una rete di neuroni interna al cervello, che integra più input provenienti da aree cerebrali diverse e che si traduce con un output di dolore o altre sensazioni particolari. Il termine neurosignature sta ad indicare il fatto che le diverse attività prodotte nel cervello vengono aggiornate in un processo continuo, che dipende dall'autoconsapevolezza e dalla percezione conscia che ognuno ha del proprio corpo; in caso di amputazione non arrivano più input dall'arto amputato alla neuromatrice, provocando alterazioni alla neurosignature e ciò porta alla formazione del dolore da arto fantasma³¹.

3.4 Dolore e Sistema somato-sensoriale del dolore:

Con il termine dolore si intende un'esperienza sensoriale sgradevole e negativa, associata ad un danno reale o potenziale ad un tessuto³². Può essere di diversi tipi: in base alla durata può essere permanente o cronico; il permanente a sua volta può essere nocicettivo (dovuto ad una attivazione diretta dei nocicettori cutanei o dei tessuti molli) e neuropatico. Il dolore nocicettivo generalmente è ben definito e delimitato; viene percepito dai nocicettori a livello periferico e poi inviato al sistema nervoso centrale dove viene elaborato, inibito o potenziato e memorizzato. A livello clinico può avere diversi tipi di manifestazioni, in quanto può essere sordo, pulsante, riferito, intermittente o continuo, crescente, tipo crampo o fitta. Il dolore neuropatico invece origina a livello periferico per un deterioramento o un malfunzionamento dei nervi periferici, o di alcune strutture del sistema nervoso centrale. Può avere diverse cause come alcune malattie infettive che coinvolgono il sistema nervoso, come la sclerosi multipla, traumi alla colonna vertebrale, la neuropatia diabetica e anche il dolore da arto fantasma, provocando infatti in alcuni

³¹Bishnu Subedi, George T. Grossberg. 2011. *Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198614/>. Accessed 20 August 2021.

³² C. Loeb, E. Favale, *Neurologia di Fazio Loeb 1*, Roma, Società Editrice Universo, 2003, IV edizione, pp. 101-102.

casi modificazioni plastiche del cervello³³. In presenza di dolore neuropatico i sintomi più comuni sono rappresentati da formicolii, prurito, dolore lancinante e urente, a fitte, intermittente, tipo scariche elettriche, crampi forme, edeccessiva sensibilità agli stimoli tattili e termici (soprattutto il freddo); inoltre può essere continuo o spontaneo e può provocare, parestesie, disestesie e in alcuni casi anche anestesie³⁴. In generale uno stimolo doloroso viene percepito attraverso recettori specifici detti nocicettori; i nocicettori possono essere termici, meccanici oppure polimodali, in base al tipo di stimolo che sono in grado di captare. Le fibre afferenti nocicettive, dalla periferia in cui captano lo stimolo arrivano nel sistema nervoso centrale, a livello del corno dorsale delmidollo spinale. A questo punto le fibre afferenti primarie, che possono essere A δ o C, formano sinapsi con i neuroni di secondo ordine presenti sempre nel corno dorsale del midollo. (Figura 6). Il fascio responsabile del trasporto delle sensazioni dolorose all'encefalo è quello spino-talamico, che può essere diviso a sua volta in laterale (per il trasporto di dolore e temperatura) e in ventrale o anteriore (per il tatto e la pressione). I neuroni pseudounipolari dei gangli spinali, una volta ricevuto lo stimolo da parte dei nocicettori, lo portano al midollo spinale, nel corno dorsale, dove avviene la sinapsi con i neuroni di secondo ordine; l'informazione a questo punto inizia a salire attraverso il midollo e poi verso l'encefalo, creando il fascio spino-talamico. Questo, prima di arrivare all'encefalo, decussa passando nella parte controlaterale rispetto a quella da cui è originato e le informazioni si dividono: quelle dolorifiche e termiche passano nel cordone laterale, mentre quelle tattili e pressorie passano nel cordone anteriore. I due fasci a questo punto salgono, riunendosi nel bulbo del tronco encefalico a formare il lemnisco spinale che arriva fino al talamo e da qui, dopo una nuova sinapsi, lo stimolo arriva al lobo parietale della corteccia cerebrale, dove viene elaborato³⁵. L'elaborazione dello stimolo doloroso avviene in buona parte attraverso i diversi nuclei del talamo, ma, con alcuni studi, si è potuto osservare che esistono altre componenti cerebrali implicate in tale ruolo: il giro del cingolo (interessato soprattutto alla componente emozionale del dolore) e la corteccia

³³ Luana Colloca, Taylor Ludman, Didier Bouhassira, Ralf Baron, Roy Freeman, Andrea Truini. *Neuropathic pain*. 2017. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371025/>. Accessed 24 August 2021.

³⁴ C. Loeb, E. Favale, *Neurologia di Fazio Loeb 1*, Roma, Società Editrice Universo, 2003, IV edizione, pp. 106.

³⁵ Cindy L. Stanfield, *Fisiologia*, Napoli, EdiSES, 2017, 5 edizione, pp. 264-265.

dell'insula (riceve informazioni dai visceri). Il sistema nervoso centrale è inoltre in grado di regolare la percezione del dolore attraverso alcuni siti di modulazione; uno di questi si trova nel midollo spinale. L'inibizione della percezione del dolore avviene, secondo la teoria del controllo a cancello (gate control), attraverso afferenze somatiche non dolorifiche: esistono alcuni interneuroni spinali che inibiscono i neuroni di secondo ordine, presenti a livello del midollo, che trasportano la sensibilità dolorifica, limitando così la percezione del dolore. Questi interneuroni vengono attivati da alcuni collaterali che trasportano stimoli tattili, pressori e vibratori: nel momento in cui si applica uno stimolo meccanico non dolorifico in contemporanea con uno stimolo dolorifico, le collaterali stimolano gli interneuroni inibitori limitando la trasmissione e quindi la percezione del dolore. Questa teoria riesce a spiegare il perché, in caso di un attacco acuto di dolore dell'arto

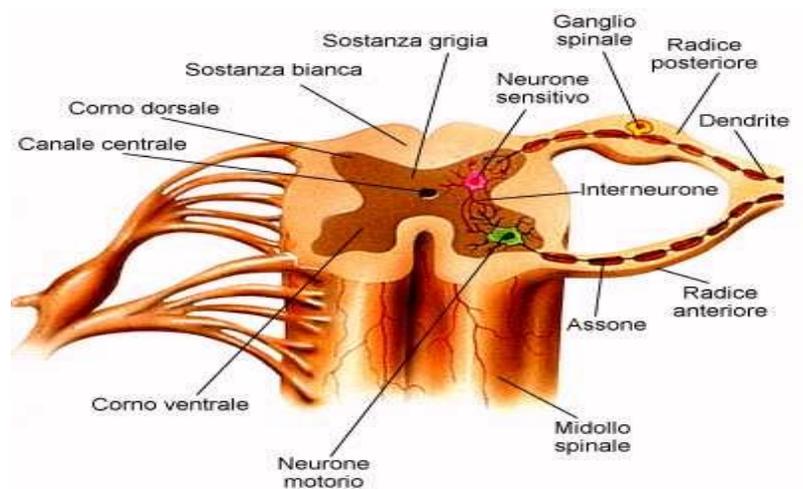


Figura 6

fantasma, gli amputati riferiscono una riduzione dei sintomi nel momento in cui, con le mani (stimolo tattile e pressorio), vanno a comprimere il moncone o a massaggiarlo. Inoltre, situazioni di stress possono attivare un'area del mesencefalo detta sostanza grigia periacqueduttale, i cui neuroni si dirigono verso il midollo fino a bloccare la comunicazione tra neuroni afferenti nocicettivi e neuroni di secondo ordine. In alcuni casi questi interneuroni possono rilasciare l'encefalina, una sostanza che si lega ai neuroni di secondo ordine e a quelli afferenti nocicettivi, inibendo il rilascio della sostanza P; in questo modo si ha una riduzione nella trasmissione dello stimolo doloroso ai neuroni di secondo ordine, limitando perciò anche la percezione del dolore. Il dolore da arto fantasma nel soggetto amputato è un esempio di dolore neuropatico, dovuto ad un malfunzionamento di questi sistemi di trasmissione e modulazione del segnale nocicettivo, che portano quindi ad una alterata percezione del dolore³⁶.

³⁶ Cindy L. Stanfield, *Fisiologia*, Napoli, EdiSES, 2017, 5 edizione, pp. 267-269.

3.5 Neuroni specchio:

Si tratta di neuroni presenti nella corteccia motoria primaria, che sembra siano collegati al concetto di arto fantasma e perciò vengono sfruttati soprattutto durante il trattamento di tale sindrome. Sono stati scoperti e studiati per la prima volta intorno agli anni 80/90 da un gruppo di ricercatori, tra cui Giacomo Rizzolatti, dell'università di Parma³⁷. Sono stati osservati durante uno studio, indirizzato in realtà ad un altro scopo, effettuato sulla corteccia premotoria del macaco; posizionando alcuni elettrodi nella corteccia frontale inferiore della scimmia, i ricercatori avevano come obiettivo quello di studiare i neuroni specializzati nel controllo dei movimenti della mano. Durante gli esperimenti si è scoperta invece la presenza di neuroni specchio; mentre uno sperimentatore stava prendendo una banana in un cesto di frutta, preparato apposta per lo studio, si erano attivati alcuni neuroni della scimmia che osservava la scena³⁸. Nel 1995 la presenza dei neuroni specchio è stata dimostrata anche nell'uomo, attraverso l'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica (TMS), con cui è stato osservato che la corteccia motoria dell'uomo viene facilitata dall'osservazione di azioni e movimenti altrui. Sono stati trovati sia nell'uomo che nella scimmia nella corteccia frontale (area premotoria) e in quella parietale inferiore; inoltre nell'uomo la loro presenza è stata dimostrata anche nella parte posteriore del giro frontale inferiore e nell'area di Broca (perciò sono correlati anche con il linguaggio)³⁹. Le funzioni dei neuroni specchio possono spaziare dall'apprendimento (sfruttando l'imitazione), alle emozioni/empatia, fino al linguaggio e alla comunicazione e spesso vengono utilizzati anche per la riabilitazione in caso di patologie quali autismo e stroke. I neuroni specchio si possono definire come una classe di neuroni che si attivano nel momento in cui si compie o si osserva un'azione effettuata da altri; il soggetto capta queste azioni attraverso i sistemi sensoriali e poi vengono trasferite in modo automatico al sistema motorio. In questo modo si avrà una sorta di copia del comportamento osservato, come se fosse il soggetto interessato ad averlo effettuato. Dopo una serie di esperimenti effettuati su ballerini di danza classica e di capoeira si è visto inoltre che il

³⁷ Giacomo Rizzolatti, Leonardo Fogassi. 2014. *The mirror mechanism: recent findings and perspectives*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006191/>. Accessed 23 September 2021.

³⁸ J.M. Kilner, R.M. Lemon. 2013. *What we knew currently about mirror neurons*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898692/>. Accessed 20 September 2021.

³⁹ Richard Cook, Geoffrey Bird, Caroline Catmur, Clare Press, Cecilia Heyes. 2014. *Mirror neurons: from origin to function*. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24775147/>. Accessed 21 September 2021.

sistema specchio dipende maggiormente dalla conoscenza motoria che dall'esperienza visiva: in questi esperimenti sono stati fatti vedere alcuni filmini di capoeira a ballerini classici e viceversa e si è visto che i neuroni specchio si attivano in modo diverso; nei ballerini classici si attivano maggiormente guardando video di danza classica che di capoeira e viceversa per il ballerini di capoeira. I neuroni specchio permettono perciò al nostro cervello di correlare i movimenti osservati a quelli propri e di riconoscerne il significato. Nell'uomo la loro rappresentazione risulta molto più ampia che nella scimmia e se in quest'ultima si attivano se nei movimenti si ha una reale interazione tra la mano e l'oggetto e solo se l'oggetto è presente, nell'uomo si attivano anche in caso di movimenti intransitivi (semplicemente mimati) e senza oggetto; inoltre, nell'uomo, a differenza della scimmia, può essere codificata ogni singola parte dell'azione e non solamente l'azione nella sua completezza. Sembra che i neuroni specchio siano strettamente correlati con la terapia dello specchio, ideata da Ramachandran per limitare il dolore da arto fantasma: toccando l'immagine virtuale dell'arto amputato nello specchio, il paziente percepisce una sensazione tattile nell'arto fantasma; tale fenomeno è da attribuire alla presenza dei neuroni specchio che creano appunto la percezione della sensazione tattile⁴⁰.

3.6 Dolore da arto fantasma:

Tra tutti i sintomi tipici della sindrome da arto fantasma, tra cui, la percezione di movimento dell'arto o la sua paralisi, il telescoping, il senso di compressione, di prurito o di formicolio, la sensazione di caldo/freddo, la rigidità e il bruciore, il dolore rappresenta probabilmente il disturbo più invalidante, in quanto può essere talmente intenso in alcuni soggetti, da limitarne le attività di vita quotidiana e provocare importanti situazioni di stress e depressione. È considerato anche il disturbo più frequente nei soggetti amputati, tanto che ne colpisce dal 60 al 90%. Il dolore nella maggior parte dei casi insorge entro una settimana dall'operazione chirurgica, ma in alcuni soggetti è insorto anche dopo mesi dall'amputazione; inoltre varia di durata da soggetto a soggetto: in alcuni casi insorge e scompare dopo poco tempo, anche senza il bisogno di alcuna terapia, mentre in altre situazioni permane lungo tutto il corso della vita, senza essere minimamente ridotto e

⁴⁰Katja Guenther, Volker Hess. 2016. *'It's All Done With Mirrors': V.S. Ramachandran and the Material Culture of Phantom Limb Research*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904333/>. Accessed 12 September 2021.

alleviato dai trattamenti effettuati⁴¹. Esistono alcune condizioni che possono accentuare l'intensità del dolore, che sono: il clima, l'esposizione al freddo, oppure condizioni molto stressanti; inoltre si pensa che l'intensità del dolore dipenda anche dal livello di dolore presente prima dell'amputazione⁴². Si tratta di un disturbo molto soggettivo, infatti, oltre alla durata e all'intensità, possono variare anche il tipo di sintomi e il periodo di insorgenza. Il dolore può essere costantemente presente, manifestarsi in modo intermittente, oppure insorgere in periodi precisi e manifestarsi in modo ciclico nel tempo. Per quanto riguarda invece le caratteristiche cliniche del dolore, possono essere molto varie e diverse da soggetto a soggetto; i sintomi dolorosi che più comunemente gli amputati riferiscono sono: pulsazione, bruciore, pizzicamento, puntura, scossa elettrica, compressione, o dolore simile ad una morsa. Un fenomeno molto particolare, spesso associato al dolore da arto fantasma è il "Telescoping"; si tratta di un disturbo che colpisce soprattutto gli amputati di arto superiore e comporta la percezione che, con il passare del tempo, l'arto sembra diventare sempre più corto, fino a quando il paziente sente che la mano o il piede fantasma sono attaccati direttamente al moncone. Le cause che portano a sviluppare questo disturbo sono ancora oggi sconosciute.

3.7 Eziologia del disturbo:

Per quanto riguarda l'eziologia del disturbo, ancora oggi non si hanno le idee ben chiare; con il tempo si sono sviluppate diverse teorie che cercavano di spiegare tale sindrome. In passato l'ipotesi più accreditata era quella di malattia psichiatrica e perciò si tendeva a rifiutare la presenza reale di tale disturbo, pensando fosse solo nella testa del paziente. È stato dimostrato però che il dolore esiste realmente e non solo nella testa del soggetto amputato⁴³. Si avanzò quindi prima l'ipotesi che il dolore da arto fantasma fosse dovuto al tentativo, da parte del soggetto interessato, di muovere l'arto amputato e quindi contraendo i muscoli adiacenti alla cicatrice si irritavano i neuromi. Solo successivamente questa teoria è stata abbandonata in quanto è emerso che il dolore si sviluppava anche

⁴¹L. Nikolajsen, T. S. Jensen. 2001. *Phantom limb pain*. Available at [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36348-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36348-1/fulltext). Accessed 26 August 2021.

⁴²L. Nikolajsen, T. S. Jensen. 2001. *Phantom limb pain*. Available at [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36348-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36348-1/fulltext). Accessed 26 August 2021.

⁴³Bishnu Subedi, George T. Grossberg. 2011. *Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198614/>. Accessed 20 August 2021.

solo con l'intenzione di muovere l'arto mancante. Oggi si ritiene che le cause siano riscontrabili sia a livello del sistema nervoso centrale che di quello periferico; perciò non esiste ancora una teoria certa a cui fare affidamento, ma si pensa che la causa sia un insieme di eventi che associati tra loro provocano lo sviluppo di tale sindrome. Una figura fondamentale quando si parla di sindrome da arto fantasma è il neurologo indiano Vilayanur Ramachandran: egli ideò uno dei trattamenti per tale disturbo, che ancora oggi risulta tra quelli più efficaci per ridurre il dolore (mirror box therapy), basandosi sulla teoria secondo cui, in mancanza di segnali provenienti da una parte specifica del corpo, il cervello interpreta questa mancanza come sensazione dolorosa⁴⁴. Infatti, come spiegato più avanti, la terapia dello specchio si basa appunto su un'illusione visiva, che cerca di ingannare il cervello per fare in modo che questo disimpari ciò che ha appena imparato e si limiti il dolore. Questa teoria è stata rafforzata con l'introduzione del concetto di neuromatrice, ad opera di Melzack, nel 1992 circa; si tratta di un agglomerato di neuroni che integra più informazioni di diverso tipo provenienti dal corpo, formando output di dolore. Quando un soggetto subisce un'amputazione, perciò, alla neuromatrice non arrivano gli input e di conseguenza non può produrre output corretti, ma solo dolorosi⁴⁵. Oggi si ritiene che la sindrome e il dolore da arto fantasma originino a livello periferico, per poi andare a compromettere anche il sistema nervoso centrale e il midollo spinale. L'ipotesi più accreditata attualmente riguarda un'alterazione del sistema nervoso centrale e fa riferimento alla riorganizzazione corticale della corteccia somato-sensoriale e motoria, dovuta alla plasticità cerebrale: aree corticali adiacenti a quella che rappresenta l'arto amputato, invadono tale regione corticale⁴⁶. Da alcuni studi effettuati su soggetti amputati di arto superiore è emerso che riferiscono, ogni volta che vengono toccati in punti specifici del viso, di sentire il tocco anche a livello del braccio amputato; ciò è dovuto alla vicinanza presente tra l'area cerebrale che percepisce gli stimoli dell'arto superiore e quella che percepisce gli stimoli del volto, a livello dell'homunculus somato-sensoriale: nel momento in cui arriva uno stimolo al viso i neuroni che percepiscono lo

⁴⁴Katja Guenther, Volker Hess. 2016. *'It's All Done With Mirrors': V.S. Ramachandran and the Material Culture of Phantom Limb Research*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904333/>. Accessed 12 September 2021.

⁴⁵Bishnu Subedi, George T. Grossberg. 2011. *Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198614/>. Accessed 20 August 2021.

⁴⁶L. Nikolajsen, T. S. Jensen. 2001. *Phantom limb pain*. Available at [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36348-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36348-1/fulltext). Accessed 26 August 2021.

stimolo invadono, a livello corticale, anche l'area adiacente, in questo caso dell'arto superiore amputato, creando quindi una risposta di attivazione multipla e contemporanea. In seguito ad una lesione e ad una deafferentazione, si ha un rimodellamento della corteccia somato-sensoriale, con l'obiettivo di compensare e sostituire le zone non più stimolate dall'arto mancante, con quelle vicine, grazie alla plasticità cerebrale della corteccia sia somato-sensoriale che motoria (per questo motivo il soggetto interessato percepisce anche i movimenti dell'arto amputato). Perciò si può dire che la sindrome da arto fantasma è dovuta ad un'errata riorganizzazione della corteccia cerebrale, che non è in grado di escludere la parte di corpo amputata dagli schemi motori e sensitivi cerebrali; ciò significa che l'encefalo continua a ricevere segnali dalle terminazioni nervose dell'arto amputato. Questo processo è possibile anche per la presenza di una memoria cellulare, detta propriocettiva, innata, che resiste alle modificazioni plastiche e tissutali e che favorisce quindi lo sviluppo di tale sindrome⁴⁷. Oltre alla teoria della riorganizzazione corticale, che riguarda quindi il sistema nervoso centrale, esistono altre teorie che fanno riferimento al sistema nervoso periferico. Un'ipotesi molto accreditata è appunto quella che sostiene un'irritazione delle terminazioni nervose recise nel momento dell'amputazione; questa teoria è stata rafforzata per la presenza, in molti soggetti interessati da tale disturbo, di neuromi: quando un soggetto subisce un intervento di amputazione, vengono tagliati alcuni nervi e la conseguenza è l'interruzione dei segnali che vengono trasmessi da alcuni di essi⁴⁸. La parte prossimale del nervo reciso, dopo poco tempo inizia a germogliare neuromi e perciò i nervi diventano ipereccitabili, causando anche scariche spontanee: nei neuromi si accumulano infatti molecole che migliorano l'espressione dei canali del sodio, provocando ipereccitabilità e scariche spontanee. Un'altra causa è riscontrabile nel midollo spinale: grazie ad alcuni studi sono stati visti mutamenti nel midollo spinale, attraverso il processo di sensibilizzazione centrale, con cui l'attività neurale aumenta, il campo neuronale si espande e i nervi diventano ipersensibili; tutto ciò è causato dall'aumento dell'NMDA (N-metil-D-aspartato) nel

⁴⁷Kassondra L. Collins, Hannah G. Russel, Patrick J. Schumacher, Katherine E. Robinson-Freeman, Ellen C. O'Connor, Kyla D. Gibney, Olivia Yambem, Robert W. Dykes, Robert S. Waters, Jack W. Tsao. 2018. *A review of current theories and treatments for phantom limb pain*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983333/>. Accessed 10 September 2021.

⁴⁸Bishnu Subedi, George T. Grossberg. 2011. *Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198614/>. Accessed 20 August 2021.

corno dorsale del midollo, che causa la perdita, da parte delle fibre discendenti, dei loro siti bersaglio, con un aumento dei segnali nocicettivi⁴⁹. Inoltre nel midollo spinale in caso di danno ad un nervo periferico, si può avere una degenerazione delle fibre C, di solito coinvolte nella normale conduzione degli stimoli dolorosi: le fibre mieliniche A β , che generalmente percepiscono il tatto, la pressione e la propriocezione, spostano le loro connessioni dalle lamine 3 e 4 del corno dorsale del midollo, alle lamine 1 e 2, dove generalmente arrivano le fibre C, con conseguente trasformazione degli stimoli non dolorosi in dolorosi⁵⁰. Tutti questi aspetti appena descritti si pensa che possano causare lo sviluppo del dolore da arto fantasma; tali ipotesi non sono però ancora oggi del tutto certe e necessitano di maggiori approfondimenti e studi, in modo da poter ricercare poi un trattamento adeguato per i pazienti che ne soffrono.

⁴⁹Bishnu Subedi, George T. Grossberg. 2011. *Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198614/>. Accessed 20 August 2021.

⁵⁰ Aaron Hanyu-Deutmeyer, Marco Cascella, Matteo Varacallo. 2021. *Phantom limb pain*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448188/>. Accessed 21 September 2021.

4. TRATTAMENTO:

Come già scritto in precedenza la sindrome dell'arto fantasma, nonostante sia così frequente negli amputati e se ne discuta da numerosi anni, è ancora molto poco conosciuta, sia per quanto riguarda l'eziologia e quindi i meccanismi che ne sono alla base, che per quanto riguarda il trattamento. Infatti, con il tempo sono state provate più terapie diverse, ma nessuna di esse è risultata efficace nel ridurre i sintomi; dagli studi effettuati infatti emergono risultati contrastanti anche utilizzando lo stesso trattamento. Se una terapia risulta efficace per alcuni pazienti, per altri non dà alcun risultato. Inoltre, tutti gli studi che sono stati effettuati fino ad ora nel trattamento dell'arto fantasma nell'amputato, hanno un campione molto basso di persone incluse, perciò, anche se i risultati sembrano essere positivi, non si può avere comunque la certezza che sia realmente efficace quel tipo di trattamento. Per questo motivo e per l'ampia variabilità di risposte che i pazienti danno alle terapie, non si è riusciti ancora oggi a creare delle linee guida sicure ed efficaci a cui poter fare affidamento⁵¹. Con il tempo sono stati proposti numerosi tipi di trattamento per limitare questo disturbo e attualmente esistono diversi approcci che un amputato può scegliere; tra le terapie più utilizzate ci sono quelle:

- Farmacologiche (antagonisti dell'NMDA, oppioidi...)
- Chirurgiche (spinalcordstimulation)
- Riabilitative (mirror therapy, action observation, motor imagery, virtual reality, massaggio...)
- Altro (biofeedback, ipnosi, TENS...)

Questa tesi prende in considerazione solamente alcune tra le terapie riabilitative proposte fino ad ora; in particolare i trattamenti analizzati sono: mirror therapy, motor imagery, virtual reality e action observation. Tutte queste terapie sfruttano i neuroni specchio, con l'obiettivo di ristabilire l'organizzazione della corteccia cerebrale, "ingannando" il cervello attraverso un feedback visivo dell'arto amputato. Esiste anche una terapia sensori motoria, non descritta in questa tesi, ma comunque di competenza fisioterapica, che consiste nel massaggiare il moncone con strumenti e materiali diversi in modo da stimolare i nervi presenti nel moncone stesso; questo tipo di trattamento si è visto che può

⁵¹L. Nikolajsen, T. S. Jensen. 2001. *Phantom limb pain*. Available at [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36348-1/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36348-1/fulltext). Accessed 26 August 2021.

servire sia per limitare il dolore da arto fantasma, ma allo stesso tempo viene applicato dai fisioterapisti per cercare di desensibilizzare la cute del moncone, che risulta essere molto sensibile dopo l'intervento chirurgico. Alcuni amputati hanno inoltre riferito che anche portare la protesi può avere un effetto benefico sul dolore: indossandola si può infatti stimolare il moncone da un punto di vista sensoriale, dando al cervello la percezione e il feedback che l'arto amputato sia ancora presente; inoltre utilizzare la protesi può essere molto utile, non solo per limitare il dolore, ma anche perché può aiutare l'amputato nel recuperare la deambulazione più facilmente e più velocemente.

4.1 Mirror therapy:

La mirror therapy, ideata dal neurologo indiano Vilayanur Ramachandran nei primi anni 90, con il nome di “mirror box therapy” (figura 7), rappresenta uno dei primi trattamenti ideati per limitare il dolore da arto fantasma; Ramachandran inserì all'interno di una scatola, al centro, uno specchio verticale. Il soggetto amputato inseriva quindi l'arto “sano” all'interno della scatola da un lato e in automatico questo veniva riflesso sull'altro lato, dando l'illusione al paziente che ci fosse anche l'arto amputato. La parte superiore e anteriore della scatola, infatti, erano aperte in modo che il soggetto potesse guardare all'interno e osservare il riflesso del suo arto; in seguito, ai



Figura 7

pazienti veniva chiesto di muovere l'arto sano all'interno della scatola, in modo che il suo riflesso si sovrapponesse a quello dell'arto amputato. In questo modo il cervello dei pazienti è come se venisse “ingannato”, ricevendo la percezione della presenza di un arto che in realtà non c'è più⁵². Egli adottò inizialmente questo trattamento per gli amputati di arto superiore, con risultati molto soddisfacenti per i pazienti stessi, che percepivano una netta riduzione dell'intensità del dolore, con un conseguente miglioramento della qualità di vita. Secondo Ramachandran il presupposto alla base della mirror therapy è che esistono una serie di schemi interni al corpo che ogni persona acquisisce con l'esperienza

⁵²Katja Guenther, Volker Hess. 2016. *'It's All Done with Mirrors': V.S. Ramachandran and the Material Culture of Phantom Limb Research*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904333/>. Accessed 12 September 2021.

e che aiutano il cervello a dare un senso e ad elaborare le afferenze visive. Gli stimoli sensoriali provenienti dal nostro corpo (in questo caso gli arti), che riguardano il tatto, la sensazione di movimento e gli stimoli visivi, sono ordinati da una serie di “regole” precise: ad esempio, quando abbiamo l’intenzione di flettere un braccio, viene inviato un segnale dalla corteccia motoria al bicipite brachiale; una copia del segnale (copia efferente) nel frattempo viene inviata alle cortecce parietali a formare quella che Ramachandran definisce “immagine corporea dinamica” e che definisce la rappresentazione interna del braccio in movimento. Esistono perciò, secondo Ramachandran, due corpi, l’immagine dinamica interna e il corpo fisico esterno; quando viene alterata la rappresentazione mentale dell’arto amputato che permane a livello cerebrale, nonostante a livello fisico non sia più presente, si viene a creare il disturbo da arto fantasma⁵³. Egli ha ideato, come conseguenza a queste teorie, la mirror therapy, con l’obiettivo di creare, appunto con il riflesso dell’arto sano, una rappresentazione dinamica, un’immagine virtuale del corpo fisico, ovvero dell’arto fantasma. Riflettendo ad esempio la mano destra di un soggetto, il paziente aveva la percezione di vedere la mano sinistra attraverso lo specchio; per fare ciò il soggetto amputato doveva, riprodurre con la mano sana (destra in questo caso), i movimenti e le posizioni che assumeva la mano fantasma, per far coincidere l’immagine corporea dinamica e l’immagine speculare. In questo modo è come se si rendesse un arto fantasma reale e presente, attraverso il riflesso che l’arto sano produceva allo specchio⁵⁴. Sembra che i segnali visivi ripetuti possano far spostare e modificare le mappe corticali, fino a far scomparire del tutto il dolore, attraverso una lenta riorganizzazione della corteccia⁵⁵. Ramachandran vide che inizialmente, dopo poche ore dalla fine della mirror therapy i sintomi dei pazienti tornavano; egli, quindi, fece esercitare con questo metodo i pazienti anche a casa, quotidianamente e dopo circa tre settimane alcuni di essi riferivano che il disturbo era quasi del tutto sparito. L’effetto positivo a lungo termine è stato spiegato da Ramachandran attraverso l’introduzione e la scoperta dei neuroni specchio: la mirror box

⁵³Katja Guenther, Volker Hess. 2016. *‘It’s All Done with Mirrors’: V.S. Ramachandran and the Material Culture of Phantom Limb Research*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904333/>. Accessed 12 September 2021.

⁵⁴ V.S. Ramachandran, 2005, *Plasticity and functional recovery in neurology*, Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4954210/>. Accessed 23 August 2021.

⁵⁵Bishnu Subedi, George T. Grossberg. 2011. *Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198614/>. Accessed 20 August 2021.

è stata chiamata anche scatola della realtà virtuale in quanto comportava la formazione di un arto virtuale che sostituisse quello amputato. In questo modo venivano attivati i neuroni specchio, che creavano a loro volta una realtà virtuale, copiando l'arto sano. Secondo una teoria di Ramachandran, inoltre, questi neuroni possono attivare a loro volta alcuni motoneuroni che, a seguito dell'amputazione, erano rimasti inattivi, reclutandoli per azioni e scopi nuovi. Nel momento in cui il paziente vede il suo arto amputato dal riflesso nello specchio, si attivano i neuroni specchio del tocco, ma non vengono attivati i recettori della pelle dell'arto fantasma; in questo modo si crea una sorta di segnale nullo che va a informare i neuroni tattili, non specchio, che l'arto amputato non viene toccato. Perciò viene alterato anche l'output tattile e gli input somato-sensoriali vengono modificati; tutto ciò probabilmente porta a bloccare la percezione del dolore da arto fantasma. Quando il dolore da arto fantasma si riduce, attraverso l'input visivo, la rappresentazione nella corteccia somato-sensoriale di entrambi gli emisferi si eguaglia, ritornando alla formazione naturale.

4.2 Virtual reality:

La realtà virtuale (figura 8) rappresenta una nuova tecnica di trattamento, utilizzata per patologie diverse (ad esempio l'ictus), nata negli ultimi anni; si tratta di una terapia che sfrutta le nuove tecnologie, perciò esistono ancora pochi studi che ne testimoniano l'efficacia, soprattutto se usata per trattare il dolore da arto fantasma, anche perché si tratta di metodiche piuttosto costose⁵⁶. È



Figura 8

una terapia molto simile a quella precedentemente descritta della mirror therapy, ma con più vantaggi rispetto a questa, in quanto permette di effettuare una gamma più ampia di esercizi per la riabilitazione. Oltre ad essere molto poco economica ha però, come la terapia dello specchio un altro limite, ovvero che può essere sfruttata solamente da

⁵⁶Kassondra L. Collins, Hannah G. Russel, Patrick J. Schumacher, Katherine E. Robinson-Freeman, Ellen C. O'Connor, Kyla D. Gibney, Olivia Yambem, Robert W. Dykes, Robert S. Waters, Jack W. Tsao. 2018. *A review of current theories and treatments for phantom limb pain*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983333/>. Accessed 10 September 2021.

soggetti amputati unilaterali⁵⁷. La realtà virtuale permette inoltre di fare giochi interattivi molto più stimolanti e motivanti per il paziente, con livelli di difficoltà diversi. Bisogna fare una distinzione tra realtà virtuale e aumentata; la prima, infatti, consiste nel creare un mondo virtuale in cui il paziente si deve immergere completamente, mentre la realtà aumentata consiste nell'aggiungere ad un ambiente reale, alcune componenti digitali, come l'arto mancante. Questo tipo di trattamento ha come obiettivo quello di creare una rappresentazione virtuale dell'arto mancante, abbinando i movimenti dell'arto presente, in modo da dare al paziente il feedback visivo dell'arto amputato. I pazienti, perciò, eseguono contemporaneamente movimenti identici con entrambi gli arti; questo sistema, in modo molto simile alla mirror therapy, permette la riattivazione delle aree cerebrali legate ad un determinato movimento che il paziente effettua con l'arto amputato. Si crea quindi un feedback visivo in grado di ingannare il cervello, in quanto gli fa credere che i movimenti siano fatti realmente dall'arto amputato. Ciò permette un duplice risultato, in quanto oltre a ridurre il dolore dell'arto fantasma, il paziente riesce ad allenare la muscolatura del moncone. Nonostante gli studi effettuati fino ad ora sembrano essere positivi e quindi incoraggianti, sono ancora troppo pochi, con campioni troppo bassi di popolazione inclusa, per poter valutare oggettivamente la reale efficacia di tale trattamento. Inoltre, in alcuni casi, si è vista una diversa risposta a questo trattamento tra pazienti, probabilmente dovuta alla diversa suscettibilità tra gli individui al feedback visivo⁵⁸.

4.3 Motor imagery:

La terza tecnica di trattamento analizzata per ridurre il dolore da arto fantasma è la motor imagery; è stata utilizzata inizialmente per migliorare la performance degli atleti. Si è visto infatti che simulare mentalmente un movimento evoca risposte autonome simili a quelle che si sviluppano quando il movimento viene compiuto realmente, reclutando perciò le stesse reti neurali. La motor imagery, così come la terapia dello specchio, sfrutta

⁵⁷ Max Ortiz Catalan, Nichlas Sander, Morten B. Kristoffersen, Bo Hakansson, Richard Branemark. 2014. *Treatment of phantomlimbpain (PLP) based on augmented reality and gaming controlled by myoelectric pattern recognition: a case study of a chronic PLP patient.*

Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3935120/>. Accessed 15 September 2021.

⁵⁸ JaiKulkarni, Steve Pettifer, Sue Turner, Cliff Richardson. 2019. *An investigation into the effects of a virtual reality system on phantomlimbpain: a pilot study.* Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265600/>. Accessed 9 September 2021.

l'azione dei neuroni specchio, in quanto si attivano quando si compie un'azione, quando si osserva compierla e quando si immagina di compierla, perciò possono essere considerati come un metodo particolare e alternativo per lavorare sul sistema motorio. In particolare, le aree cerebrali coinvolte nella motor imagery sono:

- Lobo frontale: comprende la corteccia premotoria (importante per la pianificazione, la preparazione e l'esecuzione dei movimenti) e l'area motoria supplementare (interviene in caso di associazione di azioni che richiedono sequenze di movimenti).
- Lobo parietale: è importante per l'integrazione sensoriale e per guidare visivamente i compiti motori; permette inoltre di mantenere la rappresentazione posturale dell'arto superiore anche in assenza di afferenze visive.
- Regioni sottocorticali
- Cervelletto: può avere un effetto inibitorio sulla motorimagery, limitando il raggiungimento, da parte di impulsi efferenti, di raggiungere il midollo spinale e il sistema muscolo-scheletrico⁵⁹.

Dai diversi studi effettuati è emerso che non esiste un protocollo preciso con cui applicare la motor imagery, ma una serie di interventi che la associano ad altri interventi riabilitativi, oppure spesso viene preceduta da un rilassamento iniziale dei muscoli. L'intervento di motor imagery in particolare consiste nell'utilizzare immagini mentali ed esercizi immaginativi, effettuati con l'arto amputato. Oltre ai movimenti, che permettono di attivare le aree cerebrali somato-sensoriale, premotoria e motoria primaria controlaterale all'arto amputato, spesso viene chiesto al paziente anche di riconoscere se una parte del corpo appartiene al suo lato sinistro o destro. Si tratta della lateralità, che nel paziente amputato risulta essere imprecisa e ritardata, perciò se ne valutano la precisione e la velocità; dipende dalla presenza o meno di uno schema corporeo intatto a livello corticale. Per quanto riguarda l'immaginazione dei movimenti, di solito si

⁵⁹ Marc Jeannerod. 2001. *Neuralsimulation of action: a unifyingmechanism for motorcognition*. Availableat<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811901908328?via%3Dihub>. Accessed 21 September 2021.

mostrano alcune immagini di un arto (corrispondente a quello amputato) in alcune posizioni e i pazienti devono immaginare di spostare l'arto fantasma fino a raggiungere la stessa posizione mostrata, per poi tornare alla posizione iniziale⁶⁰. Anche in questo caso gli studi effettuati sono molto pochi, soprattutto se viene associato al dolore da arto fantasma; infatti, questa terapia viene spesso utilizzata per il recupero di un arto dopo un ictus. In questo caso ci sono maggiori testimonianze sull'efficacia di tale trattamento. Per quanto riguarda invece la sindrome da arto fantasma le sperimentazioni sono talmente poche e con campioni troppo bassi di popolazione, che risulta difficile stabilire se la terapia sia realmente efficace nel ridurre il dolore fantasma, nonostante il suo utilizzo abbia migliorato in parecchi pazienti la situazione. La sua efficacia probabilmente è legata al fatto che mira a modificare i meccanismi corticali alla base del dolore da arto fantasma: l'obiettivo è un aumento graduale delle attività, incrementando piano piano anche la rappresentazione corticale dell'arto amputato, cercando di non creare una risposta protettiva al dolore. Di solito, infatti, come già detto, l'immaginazione dei movimenti viene preceduta dagli esercizi di giudizio destro-sinistro, in quanto si tratta di esercizi meno impegnativi, effettuati con lo scopo di evitare lo sviluppo di risposte protettive al dolore.

4.4 Action observation:

Si tratta di un metodo di trattamento piuttosto recente, utilizzato per la riabilitazione sia di disturbi neurologici che ortopedici; si è visto infatti che, osservando un'azione, si può avere un miglioramento della comprensione motoria e un recupero funzionale. Generalmente viene effettuata in due momenti: nel primo si mostrano, attraverso i video, alcuni movimenti, mentre nel secondo momento il paziente deve replicare i movimenti appena osservati. Le azioni effettuate possono essere sia transitive che intransitive; nel primo caso si tratta di azioni che prevedono il contatto diretto con un oggetto (ad esempio bere un caffè o altre azioni di vita quotidiana), mentre nel secondo caso non si ha alcuna interazione con gli oggetti (ad esempio movimenti con un braccio o la mano). I movimenti transitivi permettono di riprodurre azioni indirizzate ad uno scopo preciso e di attivare

⁶⁰KatlehoLimakatso, Victoria J. Madden, Shamila Manie, Romy Parker. 2019. *The effectiveness of graded motor imagery for reducing phantom limb pain in amputees: a randomised controlled trial*. Available at [https://www.physiotherapyjournal.com/article/S0031-9406\(18\)30188-3/fulltext](https://www.physiotherapyjournal.com/article/S0031-9406(18)30188-3/fulltext). Accessed 13 September 2021.

maggiormente i neuroni specchio rispetto ai movimenti intransitivi, che però permettono al paziente di concentrarsi maggiormente sul movimento e sul gesto. Questo tipo di trattamento viene utilizzato non solo per ridurre il dolore da arto fantasma, ma anche per trattare patologie ortopediche e neurologiche; nella ricerca effettuata non sono stati trovati tanti studi che associano la actionobservation all'arto fantasma, tanto che in questa revisione della letteratura solamente un articolo ne parla. Perciò ancora più che per le altre terapie si può affermare che, nonostante i risultati ottenuti fino ad ora siano positivi, soprattutto per l'arto superiore, per avere una reale efficacia clinica e per poter inserire questo trattamento nelle linee guida, sono necessari ulteriori ricerche, con studi che abbiano un livello maggiore di evidenza scientifica e che includano campioni più ampi di popolazione⁶¹. Come nelle terapie descritte precedentemente, ciò che rende efficace anche questo trattamento è la presenza di un feedback visivo, che permette di creare una coerenza tra il comando motorio e l'attivazione motoria nella corteccia cerebrale; in questo modo si riesce a ricreare il controllo volontario sui movimenti dell'arto fantasma.

⁶¹Genevieve Beaumont, Catherine Mercier, Pierre-Emmanuel Michon, Francine Malouin, Philip L. Jackson. 2011. *Decreasingphantomlimbpainthroughobservation of action and imagery: a case series*. Available at <https://academic-oup-com.ezproxy.cad.univpm.it/painmedicine/article/12/2/289/1855587>. Accessed 2 September 2021.

5. REVISIONE NARRATIVA:

Questa tesi è una revisione narrativa della letteratura, che ha come obiettivo quello di comprendere quali sono i migliori trattamenti fisioterapici per ridurre il dolore da arto fantasma nel soggetto amputato; le terapie prese in considerazione sono: la mirror therapy, la motor imagery, la action observation e la virtual reality. Le banche dati utilizzate sono state: PubMed, The Cochrane Library e PEDro; i risultati ottenuti inizialmente dalla ricerca, digitando le seguenti parole, “phantom limb pain treatment”, “mirror therapy in phantom limb pain”, “action observation in phantom limb pain”, “virtual reality in phantom limb pain” e “motor imagery in phantom limb pain”, erano in tutto 490. Sono stati tolti da questi 490 articoli tutti quelli doppi, ovvero presenti in più banche dati, (in totale 45 articoli), quelli che considerano l’età evolutiva (20 totali), gli articoli in cui si trattavano altre patologie, ma con le stesse metodiche (120 in tutto), gli articoli in cui si discuteva sull’utilizzo di altri trattamenti, farmacologici, comportamentali, chirurgici o con terapie fisiche (142 totali); inoltre sono stati eliminati dalla ricerca anche tutti gli articoli con un contenuto non pertinente con l’argomento della tesi, ovvero 92 articoli totali. Sono rimasti perciò 105 articoli, da cui sono stati tolti poi tutti i risultati pubblicati prima del 2000 (50 in tutto); in totale quindi gli articoli selezionati sono stati 21. Dopo un’attenta lettura sono stati eliminati tutti gli articoli con il livello più basso di evidenza scientifica, anche se quasi tutti non avevano livelli elevati di evidenza scientifica. Inoltre, sono stati inclusi nello studio solo articoli che trattano soggetti amputati unilateralmente, in modo indifferente se di arto superiore o inferiore e non sono state definite le cause che hanno portato all’amputazione. Perciò alla fine sono stati scelti in tutto, per questa tesi, 12 articoli, di cui, 4 sono revisioni della letteratura, 5 sono studi randomizzati controllati, 2 sono studi sperimentali e 1 studio pilota prospettico (figura 9, flowchart). Sono stati selezionati in particolare 3 articoli riguardanti la mirror therapy, 1 solo articolo sulla observation therapy, 2 articoli per la virtual reality e 2 articoli per motor imagery. Inoltre, sono stati scelti altri 2 articoli che mettono in confronto le diverse terapie: uno associa mirror therapy e motor imagery, mentre l’altro mirror therapy con esercizi fantasma. Infine, sono stati inseriti anche 2 articoli di revisione della letteratura, incentrati sui trattamenti generali possibili per l’arto fantasma, inclusi quelli farmacologici e chirurgici.

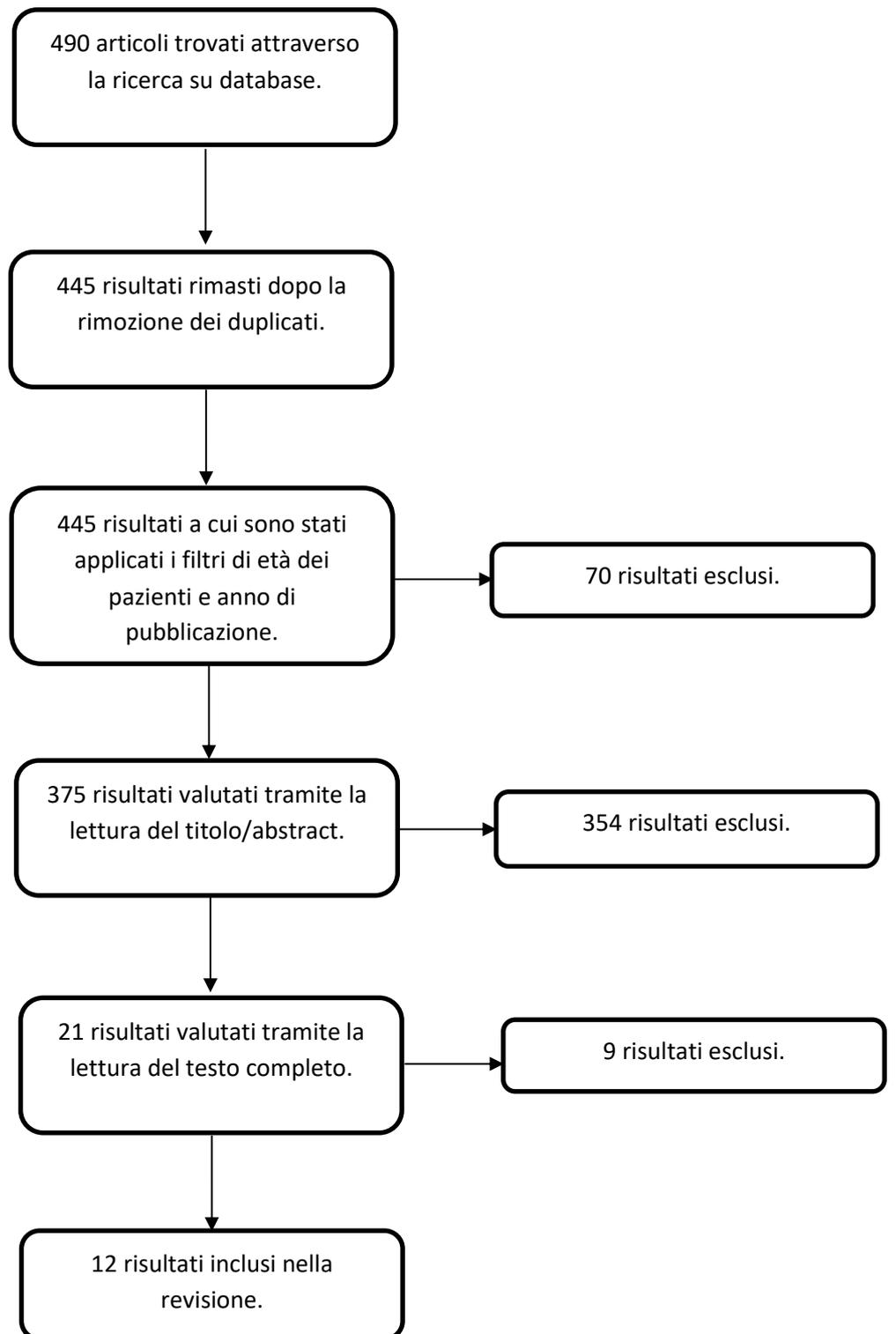


Figura 9. Flowchart

5.1 Descrizione articoli:

5.1.1 Articolo 1:

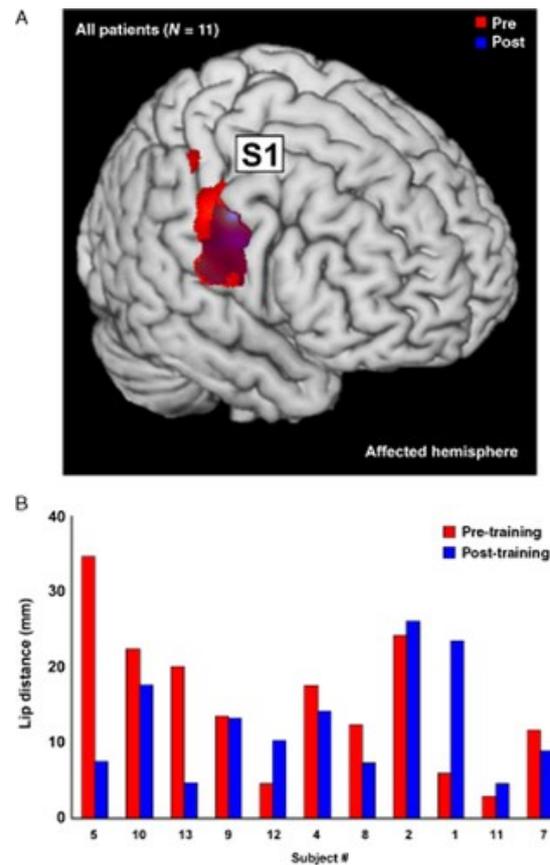
Il primo articolo è una revisione della letteratura, il cui titolo è: “A review of current theories and treatments for phantom limb pain”, in cui vengono descritti in modo piuttosto generale l’eziologia e alcuni dei trattamenti farmacologici e fisioterapici più utilizzati. Come prima cosa l’articolo analizza l’effetto che può avere una protesi indossata nel ridurre e limitare i sintomi della sindrome da arto fantasma; sembra infatti che l’utilizzo della protesi possa ridurre l’intensità del dolore, limitando la riorganizzazione corticale. A questo punto la revisione analizza i diversi tipi di trattamenti, sottolineando però che non esistono linee guida o protocolli possibili da seguire, in quanto le terapie proposte portano quasi tutte a risultati contrastanti tra i vari studi. Per quanto riguarda i trattamenti non farmacologici il primo ad essere citato è la mirror therapy, che risulta essere uno dei metodi più efficaci; da uno studio randomizzato controllato è emerso infatti che nel 93% dei soggetti trattati con tale terapia si è verificata una riduzione del dolore da arto fantasma. La revisione va poi ad analizzare un’altra terapia, più recente e sofisticata della precedente, definita come realtà virtuale: consiste nel creare immagini virtuali degli arti amputati, con lo scopo di ridurre il dolore fantasma. Questo trattamento risulta ancora molto poco studiato per poterne definire una reale efficacia clinica. Lo studio nella conclusione sottolinea il fatto che nonostante la sindrome dell’arto fantasma sia molto comune nei soggetti amputati, né l’eziologia, né i trattamenti sono ancora chiari. Sono perciò necessari ulteriori approfondimenti e ulteriori ricerche su tale argomento; dai risultati sembra comunque emergere un ruolo molto importante delle afferenze visive nel ridurre il dolore. Oltre alla vista secondo la revisione bisognerebbe porre l’attenzione anche sull’attivazione muscolare dell’arto residuo, che sembra ridurre la riorganizzazione corticale.

5.1.2 Articolo 2:

Rappresenta il primo dei tre articoli scelti che trattano la mirror therapy come metodo di approccio alla sindrome; ha come titolo: “Mirror therapy for phantom limb pain: Brain changes and the role of body representation”. È uno studio sperimentale che ha l’obiettivo di valutare l’efficacia della mirror therapy nel ridurre il dolore fantasma in un soggetto

amputato. Per lo studio sono stati scelti 13 pazienti amputati unilateralmente all'arto superiore, con dolore fantasma cronico, trattati con la terapia dello specchio per 4 settimane. Lo studio sottolinea che l'utilizzo della mirror therapy come strategia di trattamento è una delle migliori ipotesi per questo disturbo: la causa principale a cui probabilmente si deve il dolore è la riorganizzazione corticale, con l'invasione della zona che rappresenta l'arto amputato dalle zone corticali adiacenti. Gli stimoli visivi ottenuti con la terapia dello specchio influenzano e rallentano fortemente il processo di riorganizzazione corticale. Gli obiettivi dello studio, oltre a definire l'efficacia della mirror therapy per ridurre il dolore sono: confrontare i cambiamenti cerebrali prima e dopo la terapia e identificare i predittori del successo del trattamento. Dei 13 pazienti scelti per l'esperimento, solamente 2 sono stati esclusi dall'imaging cerebrale con la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Lo studio è durato in tutto 8 settimane, di cui le prime due sono servite per valutare giornalmente il livello di dolore, nelle quattro successive si è svolto il trattamento e nelle ultime due non si è svolta nessuna terapia, per valutare gli effetti a lungo termine. Nel frattempo, è stata valutata anche, a inizio trattamento e alla fine, l'attivazione cerebrale (attraverso la risonanza magnetica) dei pazienti con diversi movimenti tra cui: movimenti speculari della mano e contrazione delle labbra. Si è osservato che, durante i movimenti delle labbra e della mano si attivava tutto il cervello, sia prima che dopo le terapie, mentre si sono osservate alcune differenze nell'attivazione delle aree correlate all'elaborazione delle informazioni corporee e dolorose, oltre alla corteccia somato-sensoriale secondaria, motoria primaria, cingolata anteriore e insula, con i movimenti della mano. Alla fine dello studio, per quanto riguarda il dolore, i pazienti hanno riferito dalla seconda settimana di trattamento in poi una riduzione del dolore da arto fantasma; alla fine dello studio è emerso che il dolore si è ridotto del 27% circa nei pazienti. Nella risonanza magnetica invece sono stati divisi i risultati individuali da quelli di gruppo; a livello di gruppo si è vista una attivazione bilaterale delle cortecce somato-sensoriale e motoria primaria, sia nella contrazione delle

labbrache nei movimenti della mano, sia prima che dopo il trattamento; con i movimenti della mano, prima e dopo la terapia si è notata una minor attivazione della corteccia somato-sensoriale del lato amputato. A livello individuale si è visto uno spostamento corticale durante l'attività di contrazione delle labbra, maggiore nella corteccia somato-sensoriale rispetto alla motoria, nell'emisfero interessato dall'amputazione. Da ciò emerge che lo spostamento della corteccia somato-sensoriale è maggiormente associato alla riduzione del dolore fantasma. Ciò significa che gli effetti del trattamento sono strettamente correlati con la rappresentazione corticale: quando il dolore si riduce si è visto che la rappresentazione corticale in entrambe le corteccie somato-sensoriali dei due emisferi diventa simile, ricreando una sorta di normalità. Per la corteccia motoria non è stata trovata invece alcuna connessione con il trattamento. I risultati ottenuti non possono però essere estesi a tutti i pazienti, in quanto hanno una capacità diversa di correlare l'immagine speculare con l'arto fantasma. Si può dedurre comunque che la mirror therapy è efficace nel limitare il dolore da arto fantasma, con la riduzione della riorganizzazione corticale nella corteccia somato-sensoriale primaria; il tutto è dovuto alla capacità del soggetto di relazionare l'immagine allo specchio con quella dell'arto fantasma.



5.1.3 Articolo 3:

Il secondo articolo scelto, riguardante la terapia con la mirrortherapy, ha come titolo: "Intervention for phantom limb pain: A randomized single crossover study of mirror therapy". Si tratta di uno studio prospettico randomizzato controllato che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia della mirrortherapy nei soggetti con dolore da arto fantasma. Si tratta di uno degli studi effettuati fino a questo momento, con il numero più alto di partecipanti, perciò è considerato uno dei più affidabili su questo campo. I pazienti scelti sono in tutto 65, con un'età compresa tra i 15 e i 75 anni, che presentano dolore da arto fantasma e che sono stati amputati per una causa diversa dal trauma; inoltre non devono

presentare malattie psichiatriche gravi. Sono stati divisi in due gruppi in modo casuale, uno di controllo e uno sperimentale (mirror therapy) e sono stati valutati con la scala per il dolore VAS e con il McGill Pain Questionnaire in forma breve, alla 4, 8 e 12 settimana dal trattamento. La mirror therapy consiste appunto nel mettere uno specchio che rifletta l'arto sano in modo da sembrare quello amputato e muoverli simultaneamente; nel gruppo di controllo il riflesso era coperto per le prime 4 settimane; perciò, i pazienti non potevano vedere il loro arto fantasma, ed è stato scoperto per le 4 settimane successive (per questo motivo è stato fatto un follow up anche dopo 16 settimane). Nessuno dei pazienti al termine del trattamento ha riferito effetti avversi dovuti alla terapia. Per quanto riguarda l'intensità del dolore i partecipanti hanno riferito una riduzione del sintomo alla 4 e alla 8 settimana dopo la terapia, mentre la durata del dolore è risultata ridotta anche alla 16 settimana post trattamento. Un dato di particolare importanza è che il gruppo di controllo non aveva dato risultati positivi nelle prime 4 settimane, periodo in cui lo specchio era rimasto coperto, mentre ci sono stati miglioramenti significativi nelle settimane successive, quando i pazienti potevano vedere il riflesso del loro arto allo specchio. Da questo studio si può dedurre quindi che la mirror therapy sembra essere efficace nel ridurre il dolore da arto fantasma, in quanto i miglioramenti in questo caso ci sono stati per un campione più ampio di pazienti; inoltre si tratta di uno dei pochi studi che valutano i risultati con follow up piuttosto distanti nel tempo, perciò si può aggiungere che i cambiamenti che si ottengono a livello corticale con tale terapia permangono a lungo, anche se su tale teoria si consigliano ulteriori approfondimenti.

5.1.4 Articolo 4:

Il terzo articolo sulla mirror therapy infine ha come titolo: "The effect of mirror therapy on the management of phantom limb pain". Si tratta di uno studio sperimentale effettuato in Turchia che ha incluso 15 amputati unilaterali di arto superiore o inferiore con età maggiore di 18 anni. I partecipanti hanno effettuato la terapia in modo autonomo, al proprio domicilio, per 4 settimane, riportando giornalmente l'intensità del dolore in una scala numerica del dolore, con punteggio da 0 a 10. Da questo studio è emerso che i soggetti amputati che non usano alcun tipo di protesi, ottengono risultati migliori nel trattamento con la mirror therapy, rispetto a soggetti che utilizzano e indossano regolarmente la protesi. Ciò è dovuto probabilmente al fatto che la protesi può dare l'idea

di avere un arto paralizzato, che va quindi a bloccare gli effetti positivi della mirror therapy nella riorganizzazione corticale. I pazienti al termine dello studio hanno comunque manifestato un miglioramento e perciò una riduzione dell'intensità del dolore provato, anche se emergono alcuni limiti dallo studio: il trattamento può essere effettuato infatti solamente ad amputati unilaterali e il numero di soggetti inclusi è molto piccolo per poter fare un'analisi statistica appropriata.

5.1.5 Articolo 5:

Un'altra terapia fisioterapica piuttosto utilizzata, ma in modo minore rispetto alla mirror therapy è la motor imagery; in questo caso sono stati trovati meno studi con la ricerca che ho effettuato, rispetto al trattamento precedente. Gli articoli che ho deciso di descrivere e includere nella revisione, riguardanti la motorimagery sono in tutto 2, uno studio randomizzato controllato e una revisione narrativa. Il primo: "The effectiveness of graded motor imagery for reducing phantom limb pain in amputees: a randomised controlled trial", è uno studio randomizzato controllato, che mira a valutare l'efficacia del trattamento con il metodo della motor imagery (immaginazione motoria graduata) per limitare il dolore da arto fantasma nel soggetto amputato, rispetto ad un trattamento fisioterapico tradizionale. Per lo studio sono stati scelti 21 soggetti, con amputazione unilaterale dell'arto superiore o inferiore e dolore da arto fantasma persistente da almeno 3 mesi. Lo studio si è svolto per circa 6 settimane, con dei controlli dopo 6 settimane, 3 mesi e 6 mesi. Gli elementi su cui è stata fatta la valutazione sono: la gravità del dolore, l'interferenza del dolore con la funzione e la qualità di vita. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale ad uno dei due gruppi, uno di controllo e uno sperimentale; il gruppo sperimentale è stato trattato con la motor imagery, suddivisa in tre fasi, ognuna di esse della durata di 2 settimane. Nelle prime due settimane l'attenzione si è concentrata sui giudizi destra-sinistra: venivano mostrate delle fotografie al paziente, che rappresentavano gli arti amputati e non, in posizioni diverse. Il paziente in questo caso doveva riconoscere se si trattava dell'arto destro o sinistro. Nelle due settimane successive invece l'attenzione si è spostata sui movimenti immaginati: i pazienti dovevano immaginare di muovere gli arti amputati dalla posizione in cui questi si trovavano ad una posizione che veniva mostrata loro con un'immagine. Nelle ultime due settimane infine è stata utilizzata la mirror therapy. Alla fine dello studio si è visto che,

per quanto riguarda l'intensità del dolore, a sei settimane e a tre mesi era diminuita sia nel gruppo di controllo che in quello sperimentale, ma a sei mesi solo il gruppo sperimentale ha avuto ulteriori miglioramenti. Per quanto riguarda l'interferenza del dolore con la funzione invece, se il gruppo di controllo non ha avuto alcun miglioramento, il gruppo sperimentale è migliorato sia a 6 settimane, sia a 3 mesi, sia a 6 mesi. Lo stesso discorso va fatto anche per la terza valutazione, cioè la qualità della vita. Da ciò è stato dedotto che solo il gruppo sperimentale ha avuto una riduzione del dolore clinicamente significativa, e perciò l'immaginazione motoria graduata può essere considerata come trattamento efficace nel limitare il dolore da arto fantasma, anche se, come viene ammesso nello studio stesso, i risultati sono abbastanza limitati.

5.1.6 Articolo 6:

Il secondo articolo scelto per la motor imagery ha come titolo: "The effects of graded motor imagery and its components on phantom limb pain and disability in upper and lower limb amputees: a systematic review protocol". Si tratta di una revisione sistematica della letteratura, che mira a valutare l'efficacia del trattamento con la motor imagery (immaginazione motoria) per limitare il dolore da arto fantasma nell'amputato. Gli studi presi in considerazione sono principalmente studi randomizzati controllati, studi quasi sperimentali, studi incrociati randomizzati controllati e studi incrociati quasi sperimentali. Gli articoli scelti fanno anche paragoni tra la terapia della motor imagery, trattamenti fisioterapici tradizionali (massaggio, agopuntura, crioterapia, esercizi...) e altri tipi di trattamento (trattamento farmacologico, psicoterapia, stimolazione cerebrale...). La revisione sottolinea come questo trattamento sia piuttosto facile da applicare, non invasivo, con pochi effetti avversi e molto economico. I risultati ottenuti per tale trattamento dalla revisione effettuata sono contrastanti, se in alcuni casi hanno dato risultati positivi, in altri casi non hanno portato ad alcun miglioramento. Questa revisione puntava a dare un giudizio oggettivo e critico agli articoli selezionati, in modo da creare delle raccomandazioni per la pratica clinica e per ulteriori studi successivi.

5.1.7 Articolo 7:

Per quanto riguarda il trattamento con la action observation, si tratta della terapia con meno studi effettuati fino ad ora, tanto che nella mia ricerca sono riuscita a trovare solamente un articolo che descrive questo trattamento per limitare il dolore da arto fantasma. L'articolo, dal titolo "Decreasing Phantom Limb Pain Through Observation of Action and Imagery: A Case Series", si tratta di uno studio randomizzato a caso singolo in cui si sfrutta oltre all'osservazione delle azioni anche la motor imagery come terapia. L'obiettivo era infatti di valutare l'efficacia di questi due trattamenti effettuati in contemporanea, nel ridurre il dolore da arto fantasma. Sono stati inclusi in tutto 7 partecipanti, di cui solo 1 non ha portato a termine lo studio; i pazienti scelti avevano tutti il dolore da arto fantasma da più di sei mesi, amputati unilateralmente di arto superiore o inferiore. I pazienti sono stati divisi, a inizio trattamento, in tre gruppi in modo randomizzato; ogni gruppo aveva una durata di trattamento diverso: il primo 3 settimane, il secondo 4 settimane e il terzo 5 settimane. La prima fase dell'intervento consisteva nel far vedere ai pazienti alcuni video di movimenti fatti con l'arto superiore e inferiore; il paziente doveva poi immaginare di muovere l'arto amputato allo stesso modo e valutare la sua capacità di fare ciò; la stessa cosa doveva essere poi ripetuta ad occhi chiusi. Dopo ciò la terapia è stata interrotta, facendo comunque continuare i pazienti ad annotare il livello di dolore ed è stato fatto un follow-up a 6 mesi. Alla fine del trattamento sono emersi risultati contrastanti: in 4 pazienti su 6 il dolore sembra essersi ridotto alla fine dell'intervento terapeutico, mentre per altri due pazienti non ci sono stati miglioramenti significativi nella percezione del dolore; inoltre, a 6 mesi i risultati ottenuti sono stati mantenuti solamente da un paziente. In tutti i soggetti però a fine trattamento è migliorata la capacità di muovere l'arto fantasma. Da questo studio emerge che il trattamento con la action observation e l'immaginazione dei movimenti potrebbe essere efficace nel ridurre il dolore da arto fantasma; dovrebbero essere fatti più studi per approfondire tale terapia, con campioni di pazienti molto maggiori, in modo da ottenere risultati migliori e più affidabili.

5.1.8 Articolo 8:

L'ultimo trattamento analizzato è la virtual reality; in questo caso gli articoli scelti sono in tutto 2. Il primo ha come titolo: "Virtual and augmented reality in the treatment of phantom limb pain: A literature review". Si tratta di una revisione della letteratura che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia del trattamento con la realtà virtuale e aumentata per ridurre il dolore da arto fantasma. Sono stati presi in considerazione in tutto 8 studi, anche se avevano tutti un livello di evidenza basso. Nell'articolo vengono analizzati e descritti tutti gli studi singolarmente, partendo da quelli che utilizzano misure quantitative e passando poi a descrivere quelli basati su misure qualitative. Nel primo studio sono stati fatti fare ai pazienti amputati di arto superiore esercizi di virtual reality, attraverso movimenti di presa di una mela, mentre per gli amputati di arto inferiore movimenti di spinta e rilascio di un pedale. È stato misurato il dolore prima e dopo il trattamento. La maggior parte dei pazienti ha riferito un miglioramento dei sintomi a fine terapia. Il secondo studio analizzato considera 8 amputati di arto superiore: gli sono stati fatti fare 10 movimenti diversi con l'arto sano, modificato poi digitalmente a sostituire l'arto amputato; i risultati anche in questo caso sono stati piuttosto positivi, con un miglioramento in 5 pazienti su otto, mantenuti poi nel tempo in 4 pazienti. Nel terzo studio sono stati considerati 7 amputati di arto superiore, a cui è stata effettuata la terapia con la virtual reality, controllata con elettrodi mioelettrici; in questo caso i pazienti dovevano prima imitare i gesti di un avatar digitale e poi interagire con esso. In questo caso i risultati sono contrastanti tra i diversi pazienti: se in alcuni è stata valutata una riduzione del dolore, in altri pazienti ciò non si è verificato. Nel quarto studio considerato sono stati inclusi 5 pazienti con amputazione di arto superiore, a cui sono stati fatti raggiungere, attraverso la virtual reality, oggetti digitali con entrambe le mani. 4 su 5 pazienti hanno riportato un miglioramento della loro condizione. Nel quinto studio l'esperimento era molto simile al precedente, con 7 pazienti amputati di arto superiore che ricevevano due trattamenti sperimentali diversi: in uno ricevevano uno stimolo tattile nella mano sana, mentre nell'altro non c'era nessun feedback; da ciò è emerso che il miglioramento c'è stato, ma solamente nel trattamento con il feedback tattile. Nel sesto studio sono stati considerati 7 amputati di arto superiore trattati attraverso l'uso di un display posizionato sulla testa; i pazienti dovevano muovere l'arto superiore amputato e in automatico,

attraverso la realtà virtuale, vedevano muoversi l'arto fantasma. Gli ultimi studi analizzati riguardano le misure qualitative; il primo di questi ha incluso due pazienti amputati di arto superiore e uno di arto inferiore, a cui sono stati fatti fare movimenti diversi attraverso la realtà virtuale. È emerso che i tre pazienti hanno avuto risultati diversi l'uno dall'altro: il primo subito dopo la terapia aveva un netto miglioramento, che scompariva poche ore dopo il trattamento, il secondo fino alla seconda settimana di trattamento non aveva riferito alcun miglioramento, manifestatosi successivamente, al termine della terapia e il terzo infine ha avuto una riduzione del dolore dopo due settimane di trattamento. L'ultimo studio ha sfruttato invece la realtà virtuale e aumentata attraverso la guida virtuale e un controllo mioelettrico della mano presente; la terapia è risultata piuttosto efficace nel limitare il dolore, soprattutto dopo alcune settimane di trattamento. Da questa revisione della letteratura emerge perciò che la virtual reality può essere un metodo efficace per il trattamento del dolore da arto fantasma, ma non c'è ancora una evidenza scientifica che permetta di inserirla nelle linee guida per il trattamento del dolore da arto fantasma. I risultati ottenuti dimostrano che in molti pazienti il dolore a breve termine si è ridotto e senza causare ulteriori disturbi o effetti negativi; non si hanno però dati certi che permettano di valutare l'efficacia del trattamento a lungo termine. Inoltre si tratta di studi con evidenza scientifica limitata, la cui affidabilità è perciò precaria.

5.1.9 Articolo 9:

Il secondo studio che analizza la virtual reality ha come titolo: "An investigation into the effects of a virtual reality system on phantom limb pain: a pilot study". Si tratta di uno studio pilota prospettico che ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia della terapia della virtual reality nel trattamento del dolore da arto fantasma negli amputati di arto superiore, attraverso alcuni questionari. I partecipanti allo studio erano in tutto 9, che hanno effettuato 3 mesi di terapia con tre sessioni di virtualreality; al termine del trattamento sono stati valutati l'intensità del dolore, la durata e il numero degli episodi di dolore fantasma. I soggetti inclusi nello studio erano tutti amputati unilaterali di arto superiore da almeno un anno, con dolore da arto fantasma ed età superiore a 18 anni. Lo studio consisteva nel dare ai pazienti un visore, con un software che mostrava l'arto superiore mancante attraverso un avatar; i pazienti non dovevano far altro che "giocare" con una palla virtuale, utilizzando il loro arto fantasma (Figura 10). Al termine di ogni

sessione il paziente doveva compilare alcuni questionari riguardanti il livello del dolore, il numero e la durata degli episodi dolorosi. Lo stesso questionario è stato fatto compilare anche dopo un anno dalla fine della terapia. Dopo i primi tre mesi di trattamento i risultati ottenuti tra i partecipanti risultano essere diversi: in 6 hanno riportato una riduzione del dolore, 2 non hanno manifestato alcun miglioramento, mentre uno solo ha riportato un aumento del dolore. Al follow up



Figura 10

effettuato dopo un anno 4 soggetti ritenevano che il dolore fosse ulteriormente ridotto, anche se di poco, altri 4 che fosse rimasto invariato e uno solo che fosse aumentato. Anche per quanto riguarda la frequenza degli episodi alcuni soggetti ritenevano che si fosse ridotta, altri che fosse aumentata e altri ancora che fosse rimasta invariata. I risultati al termine dello studio sono perciò piuttosto contrastanti tra loro; alcuni dei pazienti che hanno manifestato un miglioramento hanno anche sottolineato che la terapia sarebbe più efficace se fosse più duratura nel tempo; infatti, dopo un anno, i risultati ottenuti erano tornati quasi tutti al livello iniziale. Da ciò si può dedurre quindi che la terapia della virtual reality può essere efficace in alcuni pazienti, anche se i risultati sono contrastanti; servirebbero ulteriori studi con campioni di pazienti più numerosi e con terapie più durature nel tempo per valutarne l'efficacia clinica anche a lungo termine. Uno dei limiti della virtual reality è però che si tratta di una terapia molto costosa; perciò, è difficile ottenere risultati con un numero maggiore di partecipanti allo studio, oppure avere sessioni più durature sfruttando questo tipo di trattamento.

5.1.10 Articolo 10:

L'articolo numero 10 ha come titolo: "Mirror Therapy and Mental Imagery in Phantom Limb Pain in Amputee Patients at a Tertiary Care Center". Si tratta di uno studio prospettico randomizzato controllato che ha l'obiettivo di valutare l'efficacia della mirror therapy e della terapia che sfrutta le immagini mentali, per ridurre il dolore da arto fantasma. Per lo studio sono stati scelti 92 pazienti, divisi in due gruppi uguali, di cui uno effettuava la terapia dello specchio e l'altro il trattamento con immagini mentali. Il dolore è stato valutato con la scala VAS, in follow up diversi: a 4, 8 e 12 mesi. I pazienti di

entrambi i gruppi hanno affrontato un programma di terapia tradizionale per l'amputazione, seguito dalla mirror therapy o dalla terapia con immagini mentali. Quest'ultima consisteva nel far rilassare l'arto amputato e poi immaginarne diverse posizioni e movimenti vari. Alla fine del trattamento si è visto un miglioramento nella percezione del dolore in entrambi i gruppi, anche se è stata riscontrata una maggiore riduzione del dolore nel gruppo trattato con la terapia dello specchio, probabilmente perché garantisce un input visivo a differenza delle semplici immagini mentali. Perciò dallo studio si può dedurre che queste due terapie sono entrambe piuttosto efficaci nel ridurre il dolore da arto fantasma, anche se la mirror therapy sembra dare risultati migliori; l'articolo suggerisce di approfondire entrambi i trattamenti con studi che includano più pazienti e che valutino più aspetti, oltre all'intensità del dolore.

5.1.11 Articolo 11:

Questo articolo mette in confronto altre terapie, ovvero, la mirror therapy e gli esercizi fantasma; il titolo di tale studio è: "A comparison of the effects of mirror therapy and phantom exercises on phantom limb pain". Si tratta di uno studio randomizzato controllato, che mira a confrontare l'effetto che può avere un trattamento basato sulla mirror therapy ed uno basato su esercizi fantasma, attraverso 4 settimane di terapia, in particolare valutando la qualità della vita, lo stato psicologico e il dolore. Per lo studio sono stati scelti 40 soggetti amputati unilateralmente a livello trans-tibiale, con età compresa tra i 18 e i 45 anni; i pazienti sono stati divisi in modo casuale in due gruppi, uno definito MT (mirror therapy) e l'altro PE (phantom exercise). Per quanto riguarda la mirrortherapy ai soggetti è stato chiesto, utilizzando uno specchio e guardando il riflesso dell'arto sano, di eseguire alcuni movimenti con la caviglia e il ginocchio, a cui seguiva una fase di rilassamento di tutti i muscoli conseguente ad una contrazione molto forte. Per quanto riguarda gli esercizi fantasma invece si basavano su 15 ripetizioni, ma che si interrompevano alla scomparsa del dolore. Come prima cosa il soggetto doveva mantenere la posizione in cui sentiva l'arto fantasma, posizionare l'arto sano allo stesso modo, muoverli in direzioni opposte e tornare alla posizione iniziale. Le misurazioni effettuate sono state fatte prima delle terapie (t0) e dopo di esse (t1) e sono state poi ripetute al terzo (t2) e al sesto mese (t3). I due gruppi sono risultati omogenei all'inizio dello studio, in quanto non sono state riscontrate differenze significative nei punteggi

delle tre scale di misura; alle valutazioni successive invece per tutte e tre le scale ci sono stati miglioramenti in entrambi i tipi di trattamento, anche se i risultati migliori sono stati ottenuti dai pazienti che effettuavano la mirror therapy come trattamento, probabilmente dovuti alla presenza di stimoli visivi durante tutta la terapia. I miglioramenti si sono avuti sia nel dolore, che nella qualità di vita, che nella depressione, in entrambi i gruppi. In generale questo studio ha permesso di verificare l'efficacia e l'appropriatezza sia della mirror therapy che degli esercizi fantasma nel ridurre i sintomi dolorosi di tale sindrome; si tratta inoltre di metodi molto economici e di facile applicazione, che, secondo l'articolo, meriterebbero un maggiore approfondimento e una maggiore attenzione.

5.1.12 Articolo 12:

L'ultimo studio analizzato è una revisione della letteratura che ha come titolo: "Recent advances in understanding and managing phantom limb pain". Si tratta appunto di una revisione narrativa che ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia di trattamenti diversi per limitare il dolore da arto fantasma nell'amputato, attraverso la ricerca di studi randomizzati controllati piuttosto recenti. I trattamenti analizzati sono: reinnervazione muscolare mirata, stimolazione magnetica transcranica ripetitiva, esercizi immaginari dell'arto fantasma, mirror therapy, realtà virtuale e aumentata e terapia di desensibilizzazione e rielaborazione dei movimenti oculari. Il primo trattamento descritto è la reinnervazione muscolare mirata (TMR): si tratta di un intervento chirurgico piuttosto recente, mirato a unire un nervo sezionato, con un nervo motore che innerva un muscolo vicino. I due nervi con il tempo si fissano insieme e reinnervano il muscolo interessato. Non è ancora chiaro il meccanismo con cui questa terapia riesca a ridurre il dolore da arto fantasma. Il secondo trattamento analizzato è la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (TMS), che permette di limitare la rimappatura corticale sensoriale e motoria e di attivare vie discendenti che inibiscono il talamo, riducendo i segnali nocicettivi. Nella terza terapia invece si analizza l'efficacia degli esercizi immaginari, ipotizzando che la riorganizzazione corticale avvenga per immagini mentali ed esercizi per "spostare" l'arto amputato. Anche in questo caso, nonostante il trattamento sembri molto efficace, c'è ancora bisogno di effettuare ulteriori studi e approfondimenti per valutarne l'efficacia clinica reale. La mirror therapy rappresenta invece una delle terapie meno recenti, ma allo stesso tempo più efficaci per ridurre il dolore; la sua peculiarità è che attraverso uno

specchio sfrutta il feedback visivo e tattile per limitare il dolore fantasma. Agisce ripristinando gli input somato-sensoriali e visivi. Un altro trattamento sfrutta la realtà virtuale e aumentata per limitare la sindrome; si tratta di una terapia ideata di recente che permette di includere completamente il paziente in una realtà virtuale, aggiungendo anche elementi digitali, quali l'arto amputato. Essendo terapie molto recenti non si hanno ancora abbastanza studi che permettano di valutarne la reale efficacia clinica. L'ultimo trattamento analizzato dalla revisione si basa sulla desensibilizzazione e rielaborazione dei movimenti oculari (EMDR): sfrutta i ricordi dolorosi e traumatici, basandosi perciò su meccanismi psicologici per ridurre il dolore da arto fantasma. Questa revisione narrativa sottolinea il fatto che nessuna delle terapie descritte precedentemente è scientificamente efficace nel ridurre il dolore da arto fantasma, in quanto si tratta di un disturbo le cui cause sono ancora poco conosciute. Gli autori di tale articolo, perciò, suggeriscono di migliorare la qualità degli studi successivi, aumentando il campione di pazienti inclusi, riducendone l'eterogeneità, dividendo le amputazioni di arto superiore da quelle di arto inferiore, oppure dividendo i pazienti in base alla causa che ha portato all'intervento chirurgico.

CAPITOLO 6

6.1 Discussione:

Dagli articoli selezionati per questa revisione si può dedurre che per il dolore dell'arto fantasma nel soggetto amputato non esistono ancora linee guida; sono stati provati con il tempo diversi trattamenti, farmacologici, comportamentali, chirurgici e fisioterapici, ma nessuno di essi sembra essere del tutto efficace nel limitare tale disturbo. In questa tesi in particolare si è cercato di fare chiarezza soprattutto su alcune terapie fisioterapiche proposte, tra cui la mirror therapy, la motor imagery, la virtual reality e la action observation. Leggendo ed analizzando gli articoli sono venuti alla luce alcuni aspetti comuni a tutte e 4 queste terapie, ovvero che, facendo riferimento all'amputato, esistono pochi studi a riguardo, con un basso livello di evidenza scientifica nella maggior parte dei casi e campioni molto bassi di popolazione. Tra questi 4 trattamenti quello più presente nella letteratura, sia associato all'arto fantasma nell'amputato, che ad altre patologie quali l'ictus, è la mirror therapy. Si tratta infatti della terapia che ha dato risultati maggiori nella ricerca effettuata e con cui perciò si possono fare più paragoni tra i diversi studi. Dalla lettura degli articoli si può dedurre che la mirror therapy è efficace nel ridurre i sintomi nella maggior parte dei pazienti e l'efficacia è strettamente correlata con la capacità dei soggetti di relazionare l'immagine allo specchio con quella dell'arto fantasma⁶². Si tratta inoltre di una terapia che viene sempre presa in considerazione dalle revisioni narrative, a differenza degli altri trattamenti che vengono menzionati meno frequentemente, proprio perché sembra essere una delle più efficaci. La mirror therapy inoltre, tra questi trattamenti, è quello per cui sono stati fatti studi con un campione di popolazione maggiore e con follow-up più distanti nel tempo, in modo da riuscire a valutare i risultati anche nel lungo termine; nel terzo articolo citato infatti sono stati fatti follow up fino a 16 settimane e si è visto che i risultati permangono in molti pazienti, anche se l'articolo

⁶² J. Foell, R. Bekrater-Bodmann, M. Diers, H. Flor. 2013. *Mirror therapy for phantom limb pain: Brain changes and the role of body representation*. Available at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/j.1532-2149.2013.00433.x>. Accessed 20 September 2021.

stesso suggerisce di effettuare maggiori ricerche per quanto riguarda il lungo termine⁶³. Si può dire però che la mirror therapy presenta allo stesso tempo alcuni limiti; infatti, può essere applicata solamente ai soggetti amputati unilateralmente⁶⁴. Per quanto riguarda le altre tre terapie analizzate in questa revisione i risultati ottenuti sono numericamente molto inferiori rispetto a quelli della mirror therapy; per quanto riguarda la motor imagery, entrambi gli studi considerati contengono un numero piuttosto basso di popolazione e i risultati non hanno un alto livello di evidenza scientifica. Nonostante ciò, però, in entrambi i casi si è visto che i risultati sono positivi in quasi tutti i pazienti e permangono anche nel lungo termine in molti dei soggetti inclusi nello studio. Nell'articolo 5 infatti è stato fatto un follow up anche dopo 6 mesi dalla fine del trattamento⁶⁵. In un'altra revisione emerge invece che i risultati su tale terapia sembrano essere contrastati tra loro; la stessa revisione sottolinea ancora una volta che esistono pochi studi a riguardo, nonostante si tratti di un trattamento economico, non invasivo, di facile applicazione e che non porta ad alcuna complicanza⁶⁶. Anche per la virtual reality i risultati ottenuti sono piuttosto limitati, soprattutto perché si tratta di una metodica molto costosa e ancora poco conosciuta; nonostante ciò, ha anche alcuni vantaggi, tra cui, ad esempio, permette di effettuare molti più esercizi con l'arto virtuale, è più stimolante per i pazienti e anche in questo caso non provoca effetti avversi. Dalla letteratura emerge però che anche in questo caso i risultati ottenuti sono contrastati tra i soggetti e non ci sono studi che ne indagano l'efficacia nel lungo termine; si può dedurre quindi che anche la virtual reality non può essere inserita nelle linee guida in quanto i risultati ottenuti sono

⁶³Shashikumar Ramadugu, Satish C. Nagabushnam, Nagendra Katuwal, Kaushik Chatterjee. 2017 *Intervention for phantom limb pain: A randomized single crossover study of mirror therapy*.

Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806325/>. Accessed 20 August 2021.

⁶⁴Meltem Yildirim, Nevin Kanan. 2016. *The effect of mirror therapy on the management of phantom limb pain*. Available at <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27813030/>. Accessed 3 September 2021.

⁶⁵Katleho Limakatso, Victoria J. Madden, Shamila Manie, Romy Parker, Metrice Plumx. 2020. *The effectiveness of graded motor imagery for reducing phantom limb pain in amputees: a randomised controlled trial*. Available at [https://www.physiotherapyjournal.com/article/S0031-9406\(18\)30188-3/fulltext](https://www.physiotherapyjournal.com/article/S0031-9406(18)30188-3/fulltext). Accessed 25 August 2021.

⁶⁶Katleho Limakatso, Lieselotte Corten, Romy Parker. 2016. *The effects of graded motor imagery and its components on phantom limb pain and disability in upper and lower limb amputees: a systematic review protocol*. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007706/>. Accessed 25 August 2021.

ancora molto limitati e con una bassa evidenza scientifica⁶⁷. L'ultima terapia analizzata, la action observation, è quella con il minor numero di risultati trovati in assoluto, soprattutto se associata al trattamento del dolore da arto fantasma nell'amputato. L'unico articolo trovato sottolinea come siano necessari maggiori ricerche per verificare la reale efficacia di tale trattamento, in quanto da questo studio, in cui hanno partecipato solamente 6 pazienti, emerge che i risultati sono contrastanti tra loro e solamente in un caso sono stati mantenuti anche 6 mesi dopo la fine della terapia⁶⁸. Perciò si può confermare che nessuno degli studi analizzati può essere integrato nelle linee guida per il trattamento del dolore da arto fantasma; l'unica terapia per cui si hanno più certezze e che risulta essere la più efficace è la mirror therapy. Molto significative sono infatti le due revisioni della letteratura, da cui emerge che si tratta della metodica con il numero maggiore di studi effettuati fino ad ora, molto probabilmente anche perché si tratta della terapia meno recente tra quelle analizzate⁶⁹. Le revisioni scelte inoltre sottolineano anche come, tra tutte le terapie presenti per limitare il dolore da arto fantasma, la mirror therapy sia quella che fino ad ora ha dato risultati migliori nella risoluzione del problema. Anche paragonando la mirror therapy ad altre terapie, come la motor imagery e gli esercizi fantasma (esercizi effettuati con l'arto fantasma), i risultati sembrano essere sempre migliori nei soggetti trattati con la mirror therapy⁷⁰. Tutto ciò permette confermare la superiorità di tale terapia rispetto agli altri trattamenti analizzati in questa tesi, anche se si sottolinea più volte come anche questa non possa essere ancora inserita nelle linee guida, per una mancanza di studi con alta evidenza scientifica e con un numero maggiore di popolazione inclusa.

⁶⁷JaiKulkarni, Steve Pettifer, Sue Turner, Cliff Richardson. 2020. *An investigation into the effects of virtual reality system on phantom limb pain: a pilot study.*

Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265600/>. Accessed 15 September 2021.

⁶⁸Geneviève Beaumont, Catherine Mercier, Pierre-Emmanuel Michon, Francine Malouin, Philip L. Jackson. 2011. *Decreasing Phantom Limb Pain through Observation of Action and Imagery.*

Available at <https://academic-oup-com.ezproxy.cad.univpm.it/painmedicine/article/12/2/289/1855587>. Accessed 4 September 2021.

⁶⁹Andrea Aternali, Joel Katz. 2019. *Recent advances in understanding and managing phantom limb pain.* Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6652103/>. Accessed 23 August 2021.

⁷⁰Bahar AnaforogluKulunkoglu, Faith Erbahceci, Afra Alkan. 2019. *A comparison of the effects of mirror therapy and phantom exercises on phantom limb pain.* Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350828/>. Accessed 2 September 2021.

6.2 Conclusioni:

Dopo un'attenta analisi dei diversi articoli trovati nella letteratura si può concludere la revisione sottolineando il fatto che la sindrome dell'arto fantasma è un disturbo molto comune negli amputati e in alcuni casi può creare sintomi talmente dolorosi da limitare le normali attività di vita quotidiana. Le terapie proposte da un punto di vista fisioterapico non sono molto numerose e quelle incluse in questa revisione sono quattro: la mirror therapy, la motor imagery, la action observation e la virtual reality. Di queste quattro proposte, quella che ha dato più risultati è la mirror therapy; esistono infatti numerosi articoli che ne fanno oggetto di sperimentazione, soprattutto perché si tratta di una terapia economica e di facile applicazione. Inoltre, sembra essere la pratica che ha dato i risultati migliori tra quelle ricercate nella revisione, anche se in alcuni casi i risultati sembrano essere contrastanti tra i pazienti. Per quanto riguarda invece gli altri tre trattamenti proposti, gli studi effettuati sono numericamente inferiori rispetto a quelli presenti per la mirror therapy; i risultati ottenuti in questo caso variano da studio a studio: se alcuni soggetti manifestano un miglioramento, altri non notano alcun effetto a fine trattamento. In generale, comunque, nessuna delle terapie affrontate in questa tesi può essere ancora inserita nelle linee guida, in quanto gli studi effettuati sono pochi e con campioni molto bassi di popolazione; inoltre, quasi tutti hanno una validità piuttosto bassa. È necessario, in futuro, continuare a studiare il meccanismo alla base di tale sindrome ed effettuare ulteriori studi ed esperimenti con un numero più ampio di popolazione e soprattutto valutare gli effetti anche nel lungo termine, cosa che fino ad ora non è stata fatta in letteratura. Inoltre bisognerebbe arruolare i pazienti in maniera da ottenere gruppi più omogenei e che diano risultati più validi; ad esempio, si potrebbero costruire disegni di studio dividendo gli amputati di arto superiore da quelli di arto inferiore, gli amputati bilaterali da quelli unilaterali, gli amputati per causa traumatica e gli amputati per causa non traumatica... In questo modo si potrebbero ottenere risultati più chiari e specifici, soprattutto per giungere ad un trattamento più cucito addosso e personalizzato per ogni singolo paziente.

Bibliografia e sitografia:

- Cindy L. Stanfield, *Fisiologia*, Napoli, EdiSES, 2017, 5 edizione.
- Oliver Sacks, *L'uomo che scambiò sua moglie per un cappello*, Milano, gli Adelphi, 2001.
-
- C. Loeb, E. Favale, *Neurologia di Fazio Loeb*, Roma, Società Editrice Universo, 2003.
- Max Ortiz-Catalan, Nicholas Sander, Morten B. Kristoffersen, Bo Hakansson, Rickard Branemark, *Treatment of phantom limb pain (PLP) based on augmented reality and gaming controlled by myoelectric pattern recognition: a case study of a chronic PLP patient*, 2014,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3935120/>
- Katja Guenther, Volker Hess, 'It's All Done With Mirrors': V.S. Ramachandran and the Material Culture of Phantom Limb Research. 2016
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904333/>
- Katleho Limakatso, Lieselotte Corten, Romy Parker, *The effects of graded motor imagery and its components on phantom limb pain and disability in upper and lower limb amputees: a systematic review protocol*. 2016
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007706/>.
- L. Nikolajsen, T. S. Jensen: *Phantom limb pain*. 2001
[https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36348-1/fulltext](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36348-1/fulltext)
- Bishnu Subedi, George T. Grossberg, *Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches*. 2011
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198614/>
- Kassondra L. Collins, Hannah G. Russell, Patrick J. Schumacher, Katherine E. Robinson-Freeman, Ellen C. O'Connor, Kyla D. Gibney, Olivia Yambem, Robert W. Dykes, Robert S. Waters, e Jack W. Tsao. *A review of current theories and treatments for phantom limb pain*. 2018
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983333/>
- Bahar Anaforoglu Kulunkoglu, Fatih Erbahceci, Afra Alkan, *A comparison of the effects of mirror therapy and phantom exercises on phantom limb pain*. 2011
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350828/>
- Andrea Aternali Joel Katz: *Recent advances in understanding and managing phantom limb pain*. 2019.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6652103/>

- J. Foell, R. Bekrater-Bodmann, M. Diers, H. Flor, *Mirror therapy for phantom limb pain: Brain changes and the role of body representation*. 2020
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/j.1532-2149.2013.00433.x>
- Amit Kumar Mallik, Sanjay Kumar Pandey, Ashish Srivastava, Sanyal Kuma, *Comparison of Relative Benefits of Mirror Therapy and Mental Imagery in Phantom Limb Pain in Amputee Patients at a Tertiary Care Center*. 2019.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590109520300690?via%3Dihub#bib62>.
- Justin Dunna, Elizabeth Yea, ParisahMoghaddampoura, Brian Chaub, Sarah Humbert: *Virtual and augmented reality in the treatment of phantom limb pain: A literature review*. 2019 <https://web-b-ebsohost-com.ezproxy.cad.univpm.it/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=6&sid=e4abc92c-9747-4a48-87f3-fa310874ba15%40sessionmgr103>.
- Geneviève Beaumont, Catherine Mercier, Pierre-Emmanuel Michon, Francine Malouin, Philip L. Jackson: *Decreasing Phantom Limb Pain Through Observation of Action and Imagery: A Case Series*. 2011. <https://academic-oup-com.ezproxy.cad.univpm.it/painmedicine/article/12/2/289/1855587>.
- Shashikumar Ramadugu, Satish C. Nagabushnam, Nagendra Katuwal, Kaushik Chatterjee. *Intervention for phantom limb pain: A randomized single crossover study of mirror therapy*. 2017
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806325/>
- MeltemYıldırım, NevinKanan: *The effect of mirror therapy on the management of phantom limb pain*. 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27813030/>
- Jai Kulkarni, Steve Pettifer, Sue Turner, Cliff Richardson. *An investigation into the effects of a virtual reality system on phantom limb pain: a pilot study*. 2020
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265600/>.
- Marc Jeannerod. *Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition*. 2001.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811901908328?via%3Dihub> .
- Aaron Hanyu-Deutmeyer, Marco Cascella, Matteo Varacallo. *Phantom limb pain*. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448188/> .

- Lukas A. Holzer, Florian Sevelde, Georg Fraberger, Olivia Bluder, Wolfgang Kickingger, Gerold Holzer. 2014. *Body image and self-esteem in lower-limb amputees*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963966/>.
- Richard Cook, Geoffrey Bird, Caroline Catmur, Clare Press, Cecilia Heyes. *Mirror neurons: from origin to function*. 2014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24775147/>.
- J.M. Kilner, R.M. Lemon. *What we knew currently about mirror neurons*. 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898692/>.
- Andrea Ferri. 2012. *La plasticità neurale*. 2012 <http://www.laboratorioneurocognitivo.it/?p=2634>.
- Wilder Penfield, Edwin Boldrey. *Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation*. <https://academic.oup.com/brain>.
- V.S. Ramachandran. *Plasticity and functional recovery in neurology*. 2005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4954210/>.
- Luana Colloca, Taylor Ludman, Didier Bouhassira, Ralf Baron, Roy Freeman, Andrea Truini, Nadine Attal, Anthony H. Dickenson, David Yarnitsky, Nanna B. Finnerup, Christopher Eccleston, Eija Kalso, David L. Bennett, Robert H. Dworkin, Srinivasa N. Raja. 2017. *Neuropathic pain*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371025/>.
- Giacomo Rizzolatti, Leonardo Fogassi. 2014. *The mirror mechanism: recent findings and perspectives*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006191/>.

RINGRAZIAMENTI:

Desidero innanzitutto ringraziare la Professoressa Paola Casoli per gli indispensabili consigli e la disponibilità dimostratami durante la stesura della tesi.

Ringrazio inoltre i miei genitori, mia sorella Viola e tutti i miei familiari per il sostegno che mi hanno dato in questi anni e per essermi stati sempre vicino in qualunque momento.

Inoltre vorrei ringraziare Tommaso per la pazienza e per avermi sostenuta e aiutata in qualunque momento.

Infine vorrei ringraziare tutti i miei amici, in particolare Andrea Maria, che, anche se da lontano non mi ha fatto mai mancare il suo sostegno, e le mie amiche Benedetta, Lucrezia, Linda, Claudia ed Elisabetta per esserci state anche nei momenti difficili.