



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato finale

**Approcci di trattamento per la sindrome dell'arto
fantasma e loro applicazione ad un contesto home-based**

**Phantom limb pain treatment approaches and their application to a
home-based context**

Relatrice

Prof.ssa Chiara Begliomini

Laureanda: Annalisa Giacone

Matricola: 2046271

Anno Accademico 2023/2024

ABSTRACT

Introduzione: il dolore da arto fantasma è un fenomeno che consiste nella presenza di sensazioni dolorose che sembrano originare dall'arto rimosso in seguito alla sua amputazione. Ha un'incidenza che secondo le stime varia dal 40% al 90% (Kooijman et al., 2000; Shukla et al., 1982) e, a causa della sintomatologia invadente e spesso intensa, riduce nettamente la qualità della vita e l'autonomia di chi ne soffre.

Obiettivi: l'obiettivo dell'elaborato è di analizzare le principali teorie che si propongono di spiegare l'eziologia del dolore da arto fantasma, basate sia sul coinvolgimento del sistema nervoso periferico, sia centrale. Successivamente vengono esaminate efficacia e modalità di applicazione dei principali trattamenti attualmente utilizzati, suddivisi in categorie: terapie farmacologiche, trattamenti di neuromodulazione non invasiva, terapie derivanti dal meccanismo mirror e approcci basati sull'immaginazione mentale. Infine, si passerà ad approfondire come alcuni di questi trattamenti possano essere sfruttati in un contesto home-based, con l'effetto di rendere le terapie maggiormente accessibili da parte di chi soffre di questo disturbo.

Materiali e metodi: per esplorare questi argomenti è stata svolta una ricerca nella letteratura attualmente disponibile, utilizzando PubMed come database e parole chiave come "phantom limb pain", "treatment", "home".

Risultati: la ricerca ha evidenziato studi che tentano di spiegare l'origine del dolore da arto fantasma sia attraverso un coinvolgimento del sistema nervoso centrale che periferico. Tra queste, assumono particolare rilievo il "Neuromatrix" (Melzack, 2001), la "Cortical remapping theory" (Merzenich e Jenkins, 1993) o il "persistent representation model" (Makin et al., 2013). Per quanto riguarda i trattamenti analizzati, la letteratura attualmente disponibile riporta risultati contrastanti, non permettendo di definirne con chiarezza l'efficacia. Infine, solo per alcune di queste tipologie di trattamento, tra cui la mirror therapy e la realtà virtuale o aumentata, sono stati condotti studi pilota o con campioni troppo ridotti per valutare l'efficacia in un contesto home-based. Nel complesso si evidenzia la mancanza di una terapia di elezione per trattare il dolore da arto fantasma, e si sottolinea la necessità di ulteriore ricerca per definire la possibilità di applicazione dei trattamenti più efficaci a un contesto home-based.

ABSTRACT

Introduction: phantom limb pain is a phenomenon which consists in the presence of painful sensations that seem to originate from the removed limb following amputation. Its incidence is estimated to vary between 40% and 90% (Kooijman et al., 2000; Shukla et al., 1982) and, because of the intrusive and often intense symptomatology, it considerably reduces life quality and autonomy of the ones affected.

Objectives: this paper's objective is to analyze the main theories aiming to explain the etiology of phantom limb pain, based both on the involvement of the peripheral and central nervous system. Afterwards, the effectiveness and application mode of the main treatments currently employed were examined, divided into different categories: pharmacological therapies, treatments based on non-invasive neuromodulation techniques, therapies resulting from the mirror mechanism and approaches based on mental imagery. Finally, how some of these treatment categories can be implemented into a home-based context will be investigated, with the aim of making these therapies easier to access for those who suffer from this disorder.

Materials e methods: to explore these themes, a search into the currently available literature was performed, using PubMed as a database and keywords like "phantom limb pain", "treatment", "home".

Results: the research highlighted studies that try to explain the origin of phantom limb pain both concerning the involvement of the peripheral and central nervous system. Among these, the "*Neuromatrix*" (Melzack, 2001), the "*Cortical remapping theory*" (Merzenich & Jenkins, 1993) or the "*persistent representation model*" (Makin et al., 2013) are particularly relevant. Concerning the examined treatments, the studies currently available in the literature show conflicting findings, not allowing the possibility to clearly define their effectiveness. Finally, only for some of the treatment strategies examined, including *mirror therapy* and treatments based on virtual and augmented reality, the effectiveness into a home-based context has been tested, with pilot studies or with a way too limited sample of patients. Overall, it can be highlighted how there currently is a lack of a therapy of choice to treat phantom limb pain, and the need to further the research in this field is emphasized, to better define the possibility of implementing the most effective treatments into a home-based context.

INDICE

<i>Introduzione</i>	1
CAPITOLO 1: LA SINDROME DELL'ARTO FANTASMA.....	3
1. <i>Cos'è l'arto fantasma e quando si verifica</i>	3
2. <i>Plasticità nel sistema nervoso centrale</i>	6
CAPITOLO 2: TRATTAMENTI PER LA SINDROME DELL'ARTO FANTASMA..	9
1. <i>Approcci farmacologici</i>	9
2. <i>Approcci di neuromodulazione non invasiva</i>	10
2.1 <i>Stimolazione magnetica transcranica (TMS)</i>	10
2.2 <i>Stimolazione elettrica transcutanea dei nervi (TENS)</i>	11
3. <i>Approcci basati sul meccanismo mirror</i>	12
3.1 <i>La mirror therapy</i>	13
3.2 <i>Realtà virtuale e realtà aumentata</i>	14
3.3 <i>Action observation treatment</i>	15
4. <i>Approcci basati sull'immaginazione mentale</i>	17
CAPITOLO 3: TRATTAMENTI HOME-BASED PER LA SINDROME DELL'ARTO FANTASMA: A CHE PUNTO SIAMO.....	19
<i>CONCLUSIONI</i>	23
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	25
<i>RINGRAZIAMENTI</i>	33

Introduzione

Il dolore da arto fantasma è stato descritto e teorizzato per la prima volta nel XVI secolo dal chirurgo francese Ambroise Paré, definito successivamente il fondatore della chirurgia moderna. Nel suo libro del 1564 “*Treatise on surgery*” (trattato sulla chirurgia), infatti, ipotizzò che la sensazione o il dolore provati dagli individui che avevano subito un’amputazione nel punto in cui precedentemente era presente l’arto originassero dal cervello e non dal moncone (Splavski et al., 2020). Successivamente, il termine *phantom limb pain* (dolore da arto fantasma) fu inserito per la prima volta in uno studio del 1872 dal chirurgo militare Silas Weir Mitchell, che notò un’incidenza del fenomeno di circa il 90% tra i pazienti che avevano subito un’amputazione in seguito a eventi traumatici durante la Guerra Civile Americana (Collins et al., 2018; Culp e Abdi, 2022). La reale incidenza del dolore da arto fantasma non è stata però pienamente nota fino a studi recenti, a causa dello stigma legato all’attribuzione del fenomeno a cause psicologiche e non fisiologiche. Questo avvenne già durante la Guerra Civile ma risultò ancora più evidente nella Seconda Guerra Mondiale, nella quale, infatti, le stime riportano meno del 5% di nuovi casi (Urits et al., 2019). La letteratura attuale ne attesta l’incidenza approssimativamente tra il 78% e l’85% dei casi, con stime che variano dal 40% fino al 90% (Kooijman et al., 2000; Shukla et al., 1982). Inoltre, Angheliescu riporta come la sindrome si osservi più frequentemente negli adulti rispetto ai bambini, nei casi in cui era già presente dolore precedentemente all’amputazione, e in seguito ad amputazioni dovute ad eventi traumatici (Angheliescu et al., 2016). Le sensazioni riportate sono solitamente descritte da termini come “pungente”, “lancinante”, “bruciore”, “pugnalata”, “sparo”, “stritolare”, “palpitante”, “crampo”, “prurito”, “formicolio”, “strappo”, “schacciare”, “scossa”, dimostrando come le caratteristiche del dolore varino a seconda della persona che lo riporta per tipologia, frequenza, durata e intensità (Shukla et al., 1982; Wang et al., 2023; Wang et al., 2021). A prescindere dalle sfumature del dolore, nella maggior parte dei casi la sindrome dell’arto fantasma riduce significativamente la qualità della vita di chi ne è affetto (Van der Schans et al., 2002), influenzando aspetti come il sonno, l’appetito, la sfera relazionale, la concentrazione e l’indipendenza nello svolgere azioni quotidiane o il proprio lavoro, richiedendo spesso l’aiuto costante del caregiver (Padovani et al., 2015). L’amputazione inoltre può includere ulteriori sfide oltre alla convivenza con il dolore da arto fantasma, come ad esempio la necessità di reimparare a camminare con

la protesi dopo la rimozione di un arto inferiore. Questo può a volte essere reso ancora più difficile da complicazioni legate alla guarigione del sito di amputazione, o da condizioni di salute concomitanti come diabete, artrosi o problemi respiratori, che rischiano anche di limitare la quantità di esercizio fisico o riabilitazione che la persona è in grado di svolgere (Saruco et al., 2019). Inoltre, chi soffre di arto fantasma può sviluppare disturbi psicologici quali ansia o depressione, già più frequenti nelle persone che hanno subito un'amputazione rispetto alla popolazione normale (Fuchs et al., 2018), o incorrere in un uso eccessivo di alcool per ridurre la percezione del dolore (Whyte e Niven, 2001). Risulta quindi di estrema importanza trovare un trattamento efficace per il dolore da arto fantasma. Attualmente, a causa dell'incertezza riguardante l'effettiva origine del fenomeno, anche i trattamenti più validati tra quelli proposti non garantiscono una probabilità di successo solida. Di conseguenza, ulteriore ricerca in questo ambito è necessaria per assicurare un miglioramento della qualità della vita a coloro che in seguito ad amputazione soffrono di questo disturbo.

CAPITOLO 1: LA SINDROME DELL'ARTO FANTASMA

1. Cos'è l'arto fantasma e quando si verifica

In seguito ad un'amputazione, solitamente la persona può presentare tre tipologie di fenomeni:

- Le *phantom limb sensations* (PLS – sensazioni da arto fantasma), che consistono nel percepire ancora la forma, posizione e dimensione dell'arto amputato come quando era presente, senza provare dolore. Spesso comprendono anche la sensazione di poter controllare l'arto percepito facendogli compiere movimenti cosiddetti “fantasma”, e per questo motivo possono essere utili nel caso di utilizzo di protesi per controllarne i movimenti. In altri casi invece l'arto è percepito come bloccato in una posizione, spesso scomoda (Collins et al., 2018; Kooijman et al., 2000; Urits et al., 2019);
- Lo *stump pain* o *residual limb pain* (RLP - letteralmente “dolore nel moncone” e “dolore nell'arto residuo”), distinto dal precedente per quanto riguarda la posizione del dolore provato. Viene infatti percepito nella parte rimanente dell'arto rimosso, e solitamente si presenta immediatamente dopo l'intervento di amputazione. È tipicamente causato da una protesi mal adattata al moncone, problemi alla cute, infezioni, ferite, nervi sovrapposti, anomalie ossee o da neuromi, formazioni prodotte da una crescita disorganizzata delle connessioni nervose nel sito di amputazione con tendenza all'ipereccitabilità (Culp e Abdi, 2022; Mallik et al., 2020);
- Il *phantom limb pain* (PLP – dolore da arto fantasma), caratterizzato da scariche di dolore di intensità variabile che attraversano l'arto amputato, nonostante questo non sia più presente fisicamente. In alcuni pazienti rimane costante nel tempo senza ridursi in intensità, a volte addirittura intensificandosi, mentre in altri cessa o diminuisce fino a interferire sempre di meno con la qualità della vita (Urits et al., 2019; Wartan et al., 1997). Può essere presente anche in seguito alla rimozione di altre parti del corpo, anche organi interni, ma nella maggior parte dei casi si verifica in seguito all'amputazione di un arto (Culp e Abdi, 2022).

Il dolore da arto fantasma è solitamente presente in associazione con le sensazioni da arto fantasma o con dolore nell'arto residuo, che spesso ne rendono maggiore l'intensità. Il PLP può anche essere caratterizzato da un particolare fenomeno, detto *telescoping*, che consiste nel percepire la parte terminale dell'arto fantasma spostarsi

gradualmente e sempre di più verso la parte rimanente dell'arto amputato, fino a sovrapporsi. La sensazione è quella di avere un arto o una sua parte, spesso la mano, che si accorcia e si posiziona sempre più vicino al sito dell'amputazione andando a "inserirsi" al suo interno, per esempio nella spalla. Questo fenomeno, insieme alla percezione di avere l'arto fantasma bloccato in una posizione scomoda o innaturale, può essere correlato a una maggiore intensità del PLP (Campo-Prieto e Rodríguez-Fuentes, 2022; Grüsser et al., 2001; Urits et al., 2019). L'intensità riferita di tutti i fenomeni correlati all'arto fantasma appare molto variabile in letteratura, anche come conseguenza di differenze negli strumenti utilizzati per rilevarlo e quantificarlo. Inoltre spesso i casi riportati riguardano persone che hanno ricercato trattamenti per la loro condizione, che possono già in partenza rappresentare la parte di tutti gli amputati che prova dolore più intenso. Per quanto riguarda la parte del corpo che più comunemente è associata alla sensazione di dolore da arto fantasma, questa solitamente coincide con la parte distale dell'arto amputato. Per le amputazioni di arto superiore queste parti sono solitamente le dita, il palmo della mano e il polso, mentre per quelle di arto inferiore possono essere le dita, la pianta del piede, il tallone e la caviglia (Mallik et al., 2020).

L'eziologia del dolore da arto fantasma è ancora oggi in parte sconosciuta, e cercando di individuarne l'origine sono state sviluppate diverse teorie. Alcune di queste si focalizzano sul ruolo del sistema nervoso periferico, in particolare sul coinvolgimento dei gangli della radice dorsale, sede dei corpi cellulari dei neuroni afferenti che portano informazioni sensoriali e propriocettive dalla periferia al sistema nervoso centrale. A causa dell'amputazione, gli assoni dei gangli della radice dorsale vengono disconnessi dal loro target, portando allo sviluppo di infiammazione e di nuove connessioni nel sito dell'amputazione per cercare di riconnettersi al bersaglio perso (Navarro et al., 2007), e talvolta alla formazione di un neuroma. Le connessioni disorganizzate che lo costituiscono portano ad un aumento della trasmissione nocicettiva, in quanto caratterizzate da ipereccitabilità dovuta ad una maggiore presenza di canali del sodio voltaggio-dipendenti nel sito del neuroma. L'eccessiva quantità di questi canali sembra portare alla generazione di potenziali d'azione spontanei, sia in risposta a stimoli che normalmente non li eliciterebbero, sia apparentemente senza essere conseguenza di alcuno stimolo, come dimostrato dalla ricerca di Black et al. (2008). Il coinvolgimento dei neuromi potrebbe essere quindi collegato alla generazione di dolore da arto fantasma,

ma alcuni studi mostrano come non possa essere la sola spiegazione per la genesi del fenomeno. Ramachandran e Hirstein (1998) riportano infatti casi di arto fantasma in pazienti nati già senza arti, in cui i neuromi non potevano aver contribuito alla manifestazione del dolore. Appare evidente come la formazione di neuromi possa avere un ruolo nella comparsa del dolore da arto fantasma, ma come non possa esserne l'unica causa: l'amputazione può infatti cambiare la quantità e la distribuzione dei recettori per neurotrasmettitori, peptidi, proteine e altri fattori coinvolti nella percezione e nell'elaborazione della sensazione di dolore a livello di soma dei gangli della radice dorsale. Quest'alterazione potrebbe rendere le cellule maggiormente eccitabili ed avere quindi un ruolo nello sviluppo di PLP (Culp e Abdi, 2022; Devor, 2001).

Il sistema nervoso periferico però non può essere l'unico coinvolto nella genesi della sindrome dell'arto fantasma; se così fosse, anestetizzando la parte rimanente dell'arto amputato, ed eliminando quindi la trasmissione degli impulsi dolorosi al sistema nervoso centrale, la persona affetta non dovrebbe più percepire l'arto fantasma. Birbaumer e colleghi (1997) hanno però dimostrato come l'anestesia locale non sempre si associ a beneficio per le persone affette da questa problematica. Nonostante ciò, la formazione di nuove connessioni nel sistema nervoso periferico potrebbe influenzare il feedback al sistema nervoso centrale, e quindi avere comunque un ruolo nella genesi del dolore da arto fantasma assieme ad altri fattori concomitanti. Infatti, riducendo la trasmissione di informazione nocicettiva al sistema nervoso centrale da parte delle nuove connessioni spontanee dei nervi recisi, si osserva una diminuzione del fenomeno tra il 60% e il 70% (Borghi et al., 2010). Lo studio di Borghi e colleghi aveva lo scopo di ridurre il dolore da arto fantasma anni dopo l'amputazione tramite la somministrazione di anestesia locale (ropivacaina allo 0,5%) per una media di 30 giorni. L'idea a monte dello studio sosteneva che l'anestesia avrebbe fermato l'attività disorganizzata nel sistema nervoso periferico, quindi i feedback diretti al sistema nervoso centrale successivi all'amputazione, bloccando di conseguenza i meccanismi di riorganizzazione corticale alla base del dolore da arto fantasma. In conclusione, si può dire che il sistema nervoso periferico abbia un ruolo nell'eziologia del fenomeno in quanto può variare l'intensità delle modificazioni in atto a livello di sistema nervoso centrale.

2. *Plasticità nel sistema nervoso centrale*

Si definisce plasticità l'insieme dei processi che porta a cambiamenti nell'organizzazione delle connessioni corticali sensoriali e motorie in seguito all'esperienza, sia positiva, come nei processi di apprendimento, sia negativa, come in caso di deprivazione conseguente ad amputazione (Raffin, 2021). I principali meccanismi che permettono la riorganizzazione sono l'*unmasking*, lo smascheramento di connessioni già presenti ma silenti (con attività sinaptica sottosoglia), il *re-routing*, lo spostamento di percorsi preesistenti al fine di svolgere una funzione diversa, e lo *sprouting*, la creazione di nuove connessioni (Ramachandran e Hirstein, 1998). La plasticità può essere adattiva quando permette un migliore adeguamento delle connessioni e del funzionamento del cervello alle richieste dell'ambiente, o maladattiva, quando causa una difficoltà di adattamento alla situazione. Nel caso di dolore da arto fantasma è coinvolta quella maladattiva, rilevata infatti in molteplici aree del sistema nervoso, principalmente nel sistema nervoso centrale (SNC; Mohan e Vanneste, 2017; Raffin, 2021).

Una delle teorie più accreditate in riferimento al coinvolgimento del SNC è quella ipotizzata da Melzack (2001), la quale si basa innanzitutto sull'ipotesi che il dolore da arto fantasma derivi dagli stessi meccanismi che normalmente permettono di percepire le sensazioni provenienti dal corpo, anch'esse non sempre prodotte in seguito a stimolazione diretta. Inoltre afferma che ognuno, grazie a meccanismi derivanti dal sistema nervoso centrale e non periferico, percepisca il proprio corpo come un'unità distinta da quello delle altre persone e dal mondo circostante (il "sé"). Basandosi su queste premesse, Melzack teorizza che il substrato del sé sia una rete di neuroni, detta "*Neuromatrix*", che collega talamo, sistema limbico e corteccia per permettere l'elaborazione parallela delle informazioni. L'elaborazione degli input prende poi la forma di un pattern, detto "*neurosignature*", che questa rete conferisce agli stimoli elaborati al suo interno; questo pattern permette la coscienza del sé e lo svolgimento di movimenti indirizzati a uno scopo, ed è sia determinato geneticamente che influenzato dall'esperienza. Quando si verifica una lesione, nello specifico un'amputazione, questa conduce ad una disregolazione dell'equilibrio omeostatico del cervello, inducendo l'attivazione dei meccanismi sottostanti allo stress e di quelli volti a restaurare l'omeostasi persa, i quali dipendono dall'estensione della lesione. Tra i processi indotti dallo stress c'è il rilascio di cortisolo, un ormone necessario per le risposte a minacce o emergenze, che se presente in dosi

eccessive e in modo continuativo può causare danni al muscolo, all'osso e al tessuto nervoso. Questo meccanismo spinge il pattern (*neurosignature*) a una modifica che va oltre la sua capacità di cambiare, dando origine ad alterazioni maladattive che causano il dolore cronico. In sintesi, lo stress indotto dall'amputazione e la conseguente disregolazione dell'equilibrio omeostatico portano alla modifica dei pattern creati dal *Neuromatrix*, contribuendo all'eziologia del PLP (Melzack, 2001).

Un'altra teoria riguardante la plasticità nel SNC in relazione all'origine del PLP è la "*Cortical remapping theory*". In breve, essa sostiene che nella corteccia somatosensoriale primaria ci sia una rappresentazione topografica delle diverse parti del corpo, ognuna riprodotta nel corrispondente "*cortical receptive field*" (campo recettivo corticale), e che i neuroni che la costituiscono vengano eccitati in seguito alla stimolazione sensoriale della zona correlata sulla pelle. In seguito all'amputazione di un arto, la corrispondente zona nella corteccia viene "invasa" da stimoli adiacenti, riorganizzando la distribuzione originale. Questa teoria è stata dimostrata per la prima volta da studi condotti su primati da Merzenich, che ha analizzato come la rappresentazione della superficie corporea a livello della corteccia sia rimodellata da esperienze tattili o manipolazioni, tra cui l'amputazione. Grazie all'utilizzo di microelettrodi, egli ha potuto ricostruire la mappa della rappresentazione corticale della mano di un primate adulto. Successivamente ha osservato la sua modificazione in seguito ad amputazione di un dito o recisione di nervi: le zone adiacenti alla rappresentazione della parte rimossa hanno iniziato ad invaderla subito dopo l'amputazione. Essendo questa riorganizzazione competitiva, essa è avvenuta inizialmente in modo veloce, incompleto e non rifinito, ma con il passare delle settimane la nuova mappa ha acquisito una risoluzione superiore a quella originale. L'occupazione della zona da parte degli input limitrofi è stata definita "espansione della rappresentazione topografica", la quale si è sovrapposta alla superficie precedentemente riferita al dito rimosso. Questo ha causato una maggiore sensibilità della pelle nella zona dell'amputazione che, se stimolata, elicitava sensazioni dolorose dette "fantasma", le quali sembravano provenire dalla parte amputata (Merzenich e Jenkins, 1993). Al contrario Makin, in uno studio con risonanza magnetica funzionale (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI), ha rilevato come i pazienti che riportavano una maggiore presenza di dolore da arto fantasma fossero quelli in cui la rappresentazione strutturale e funzionale dell'arto amputato era maggiormente

preservata. Questi risultati hanno costituito la base per il “*persistent representation model*” (modello della rappresentazione persistente), che sostiene che l’intensità del PLP sia maggiormente correlata con il mantenimento della rappresentazione dell’arto amputato nella corteccia, rispetto che all’invasione della stessa regione da input adiacenti (Makin et al., 2013). Infine Lotze, in uno studio sull’uomo con fMRI, ha osservato riorganizzazione corticale non solo nella corteccia somatosensoriale primaria, ma anche nella motoria primaria controlaterale al sito dell’amputazione. Inoltre, l’attivazione controlaterale durante l’immaginazione di movimenti fantasma è apparsa nettamente superiore negli individui amputati rispetto ai sani, e tale attivazione risultava tanto più intensa quanto più il paziente riferiva che il movimento immaginato sembrasse realistico. Solamente poi nei pazienti con PLP lo svolgimento di movimenti immaginari con l’arto amputato provocava anche l’attivazione della zona di corteccia corrispondente alla bocca (Lotze et al., 2001; Raffin et al., 2016). Questo sarebbe un ulteriore indicatore che la riorganizzazione corticale post amputazione sia uno dei principali correlati neurali del fenomeno. Ulteriori studi hanno poi evidenziato come l’entità della riorganizzazione corticale sia correlata all’intensità del dolore da arto fantasma: maggiore lo spostamento della mappa, maggiore il dolore percepito (Flor et al., 1995; Raffin et al., 2016).

In sintesi, diversi studi sostengono il *maladaptive plasticity model* (modello della plasticità maladattiva), secondo cui più è ampia la riorganizzazione corticale più è intenso il dolore da arto fantasma (Melzack, 2001; Merzenich e Jenkins, 1993); altri supportano il *persistent representation model*, secondo cui minore è la riorganizzazione più è intenso il dolore (Makin et al., 2013). Come suggerisce Kikkert, non necessariamente le due teorie sono mutuamente esclusive: uno studio fMRI aveva infatti evidenziato come a livello di corteccia somatosensoriale primaria controlaterale alla mano amputata fosse presente una nuova mappa della mano intatta, a seguito della riorganizzazione delle aree circostanti, sovrapposta però a quella originale dell’arto mancante. Di conseguenza queste due rappresentazioni sarebbero indipendenti tra loro e potrebbero coesistere (Kikkert et al., 2018; Kikkert et al., 2016), rendendo difficile determinare se a causare il dolore da arto fantasma sia la persistenza della rappresentazione originale o la nuova mappa causata dalla riorganizzazione corticale. Per questo sarebbe necessario svolgere ulteriore ricerca sull’argomento in modo da giungere a un chiarimento sul loro ruolo nell’origine del disturbo.

CAPITOLO 2: TRATTAMENTI PER LA SINDROME DELL'ARTO FANTASMA

1. Approcci farmacologici

Per trattare il dolore da arto fantasma una delle metodologie attualmente utilizzate è la somministrazione di farmaci, non senza creare contrasti tra gli esperti riguardo il loro impiego. Si tratta di un approccio non invasivo ma soprattutto reversibile, poiché nel caso il trattamento non ottenga gli effetti desiderati, o ne causi invece di collaterali, è possibile interromperlo gradualmente. Le tre principali categorie di farmaci di cui è stata testata l'efficacia sono gli oppioidi, gli antagonisti dei recettori NMDA (N-metil-D-aspartato) e gli anticonvulsivanti: questi ultimi nella maggior parte dei casi non hanno però portato a una riduzione significativa del PLP (Nikolajsen et al., 2006; Smith et al., 2005).

Per quanto riguarda gli oppioidi, il maggiormente utilizzato è la morfina. Questa si è rivelata efficace anche nel trattare il dolore da arto residuo, sia se confrontata con un anestetico locale (lidocaina) sia rispetto al placebo (Wu et al., 2002). Uno studio si è avvalso della magnetoencefalografia per valutare se la somministrazione della morfina fosse associata anche a una riduzione di riorganizzazione nella corteccia somatosensoriale primaria. I risultati, indipendentemente dalla sua entità originaria, hanno confermato una diminuzione della riorganizzazione, in seguito alla quale è emerso anche un decremento di PLP. Dati i limiti dello studio, come le ridotte dimensioni del campione, sono necessari ulteriori approfondimenti per chiarire le modalità di azione degli oppioidi nel trattamento del disturbo (Huse et al., 2001). Inoltre, è importante sottolineare come questi farmaci comportino notevoli effetti collaterali, tra cui costipazione, nausea, vomito, depressione respiratoria e sedazione, e della possibilità di sviluppare tolleranza, che ne riduce l'efficacia e richiede la necessità di aumentare la dose nel tempo (Benyamin et al., 2008).

Considerando invece gli antagonisti dei recettori NMDA, diversi studi hanno dimostrato come la memantina non abbia effetto sul dolore da arto fantasma (Maier et al., 2003; Wiech et al., 2004), mentre la ketamina sembra invece in grado di ridurlo fino al 50% (Eichenberger et al., 2008). Nonostante il funzionamento e l'efficacia di questi farmaci non sia ancora del tutto chiaro, si pensa che siano da ricondursi al coinvolgimento dei recettori NMDA nell'aumento di attività periferica spontanea che contribuisce al processo di sensibilizzazione centrale. Questo meccanismo sembra provocare una risposta sproporzionata alla percezione nocicettiva, chiamata iperalgesia, che potrebbe essere implicata nell'origine del PLP (Jackson e Simpson, 2004; Wu et al., 2002).

2. Approcci di neuromodulazione non invasiva

Le tecniche di neuromodulazione si basano sulla stimolazione del sistema nervoso come trattamento di problemi neurologici, tra cui il dolore cronico e in particolare il dolore da arto fantasma. Esse possono essere divise in due categorie principali, invasive e non invasive. Tra le tecniche invasive testate sul dolore da arto fantasma sono presenti: la neurostimolazione midollare (*spinal cord stimulation*, SCS), tramite l'impianto di uno o più elettrodi lungo il midollo spinale nello spazio epidurale; la stimolazione dei gangli della radice dorsale (*dorsal root ganglion stimulation*, DRGs), dove gli elettrodi sono inseriti direttamente all'interno dei gangli onde evitare spostamenti che ridurrebbero l'efficacia del trattamento; la neurostimolazione periferica (*peripheral nerve stimulation*, PNS), in cui gli elettrodi risultano inseriti lateralmente a nervi periferici (Petersen et al., 2019). Per quanto riguarda invece le tecniche non invasive, sono definite tali in quanto non comportano l'inserimento chirurgico di elettrodi. Infatti la corrente elettrica, come nel caso della stimolazione elettrica transcutanea dei nervi (*transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS), o il campo magnetico, come nel caso della stimolazione magnetica transcranica (*transcranial magnetic stimulation*, TMS), sono applicati esternamente sulla superficie della pelle o sul cuoio capelluto (Culp e Abdi, 2022).

2.1 Stimolazione magnetica transcranica (TMS)

La stimolazione magnetica transcranica è una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva che prevede l'applicazione sullo scalpo di una corrente elettrica, indotta da un campo magnetico, la quale è in grado di stimolare i neuroni della corteccia. A seconda della modalità con cui viene utilizzata consente di ottenere informazioni diverse circa il funzionamento delle regioni coinvolte. In particolare, la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (*repetitive transcranial magnetic stimulation*, rTMS) consente di inviare più di due stimoli contemporaneamente ad intervalli costanti con diverse frequenze: se inferiori a 1 Hz la sua applicazione causa l'inibizione dell'area stimolata, mentre frequenze maggiori, come ad esempio 20 Hz, ne causano l'attivazione (Fang et al., 2013; Rollnik et al., 2002). Malavera e colleghi (2016) hanno testato l'efficacia di venti minuti giornalieri di trattamento con stimolazione magnetica transcranica ripetitiva ad alta frequenza, applicata sulla corteccia motoria primaria controlaterale all'arto amputato. I risultati hanno evidenziato una diminuzione clinicamente significativa del

dolore negli individui con amputazione, senza causare effetti collaterali solitamente presenti come la cefalea. Tale miglioramento, tuttavia, si è rivelato di breve durata (inferiore a trenta giorni). L'effetto del trattamento risulta infatti transitorio in assenza di somministrazione regolare e costante (Gatzinsky et al., 2021).

2.2 Stimolazione elettrica transcutanea dei nervi (TENS)

La stimolazione elettrica transcutanea dei nervi è una tecnica che necessita di essere ulteriormente investigata come possibile trattamento del dolore da arto fantasma, in quanto gli studi che ne esaminano l'efficacia differiscono tra loro per le modalità di somministrazione. Uno studio pilota ha riportato il successo dell'applicazione della TENS nel trattare il PLP posizionando gli elettrodi sopra il moncone, senza rilevare effetti collaterali come irritazione della cute (Mulvey et al., 2012). Questi risultati sono testimoniati anche da uno studio che mette a confronto la TENS con la *mirror therapy* (Tilak et al., 2016), evidenziandone l'efficacia anche posizionando gli elettrodi nel punto corrispondente alla sede del dolore fantasma nell'arto controlaterale all'amputazione. Entrambi gli studi presentano però delle limitazioni, come la breve durata del trattamento, senza verificarne gli effetti a distanza di tempo, o la mancanza di un gruppo di controllo.

3. Approcci basati sul meccanismo mirror

Come descritto da Rizzolatti, i neuroni specchio (*mirror neurons*) sono una classe di neuroni che si attivano sia quando si svolge un'azione, sia quando si osserva un cospecifico svolgerla. I neuroni mirror sono stati individuati inizialmente nella corteccia premotoria di primati non umani (fig. 1) in risposta ad interazioni tra un oggetto e un effetto, la mano o la bocca. Si è ipotizzato che un meccanismo analogo possa esistere anche nell'uomo. Durante l'osservazione di un'azione, infatti, si verifica l'attivazione di regioni cerebrali analoghe a quelle coinvolte nella sua esecuzione. È stato poi evidenziato che questo sistema, sia nei primati sia nell'uomo, risponda solamente ad azioni che fanno parte del repertorio comportamentale della specie (se un uomo osserva un cane abbaiare, non si attiva). Inoltre, nell'uomo il sistema mirror sembra comprendere un circuito più ampio rispetto a quanto osservato fino ad oggi nel primate non umano. Evidenze a supporto di questo meccanismo sono state individuate sia a livello di corteccia premotoria, ma anche parietale, temporale ed insulare (Rizzolatti e Craighero, 2004). L'utilizzo dell'fMRI ha inoltre permesso di rilevare una somatotopia nell'attivazione della corteccia premotoria, durante l'osservazione di azioni, a seconda dell'effetto utilizzato (bocca, mano / braccio, piede). Questo suggerisce come nell'uomo il sistema mirror risponda ad una gamma più ampia di azioni corporee (Buccino et al., 2001).

Il possibile coinvolgimento del sistema mirror nel trattamento del PLP è stato ipotizzato da Ramachandran dopo aver sviluppato la *mirror therapy* e averne testato l'efficacia. Egli ha infatti dimostrato come fosse possibile elicitarne sensazioni provenienti dall'arto fantasma in seguito all'osservazione di un altro individuo che effettuava una stimolazione tattile sul proprio arto (Ramachandran e Altschuler, 2009).

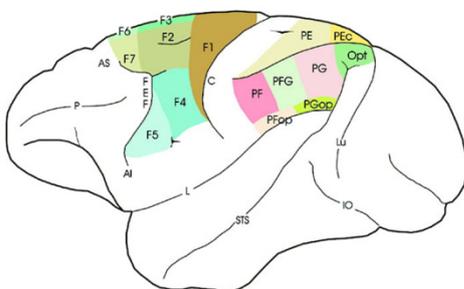


Figura 1: visione laterale del cervello di un primate non umano evidenziando le aree motorie del lobo frontale e le aree parietali posteriori.

Fonte: Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The Mirror-Neuron System. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27, 169-92.

3.1 La mirror therapy

La *mirror therapy* (terapia dello specchio) è una possibilità di trattamento del dolore da arto fantasma testata per la prima volta da Ramachandran all'inizio degli anni '90. Egli stava cercando un modo per far riacquisire la capacità di muovere l'arto fantasma ai pazienti che lo percepivano "bloccato" in una posizione dolorosa. Perciò, per permettere loro di compiere dei movimenti con un arto che effettivamente non esisteva più, ha costruito quella che è stata definita come "*virtual reality box*" (scatola della realtà virtuale) o "*mirror box*" (scatola dello specchio). Essa è composta da una scatola a cui sono state rimosse la parete superiore e una di quelle laterali, in modo da poter posizionare uno specchio verticale al centro (fig. 2). Inserendo l'arto intatto in modo che possa essere visto nello specchio e quello amputato dall'altro lato, il paziente può inviare il comando motorio per effettuare movimenti con entrambi gli arti; vedendo quelli dell'arto illeso riflessi nello specchio, la persona ha l'illusione di muovere contemporaneamente il proprio arto fantasma. Questo ha portato i primi pazienti di Ramachandran, che percepivano il loro arto fantasma irrigidito e indolenzito, a essere in grado di "muoverlo" e riposizionarlo, in molti casi riducendo o facendo scomparire il dolore provato (Ramachandran e Rogers-Ramachandran, 1996). Successivamente si è teorizzato che questo fosse possibile in quanto la possibilità di muovere l'arto fantasma è in grado di influenzare e invertire la riorganizzazione corticale maladattiva che causa il PLP (Zaheer et al., 2021). Ramachandran stesso, grazie alle testimonianze dei suoi pazienti, aveva dedotto che questa riorganizzazione portasse l'input sensoriale proveniente dal volto a invadere le zone adiacenti nella corteccia, provocando sensazioni riferite dal volto all'arto fantasma (Ramachandran e Rogers-Ramachandran, 1996).

Ramachandran ha ipotizzato che il funzionamento della *mirror therapy* fosse basato sulla rete di neuroni specchio identificata da Rizzolatti, e che potessero essere proprio questi ad essere stimolati dalla vista riflessa del movimento dell'arto intatto nello specchio. Per provare la sua teoria, Ramachandran ha condotto uno studio in cui ad alcuni pazienti, che avevano subito un'amputazione all'arto superiore, veniva mostrata un'azione di stimolazione sensoriale effettuata con un tocco o con del ghiaccio su un'altra persona, sull'arto corrispondente a quello amputato nell'osservatore. Tutti gli individui coinvolti hanno riferito di aver percepito la sensazione del tocco o del freddo sul loro arto fantasma, nel punto corrispondente a quello stimolato sulla persona osservata

(Ramachandran e Altschuler, 2009). Inoltre, Ramachandran aveva già scoperto che un suo paziente fosse in grado di effettuare movimenti fantasma osservando nella *mirror box* il riflesso di gesti e azioni compiute dall'arto dello sperimentatore, e non tramite l'osservazione del proprio arto illeso (Ramachandran e Rogers-Ramachandran, 1996).

Per provare l'efficacia di questa terapia, Wang ha confrontato ventidue studi riguardanti tredici diverse tipologie di trattamento per il PLP, concludendo come la *mirror therapy* fosse l'opzione migliore in quanto ad efficacia, e che dalla ricerca condotta nessuna delle altre terapie considerate risultasse invece pienamente validata (Wang et al., 2023). Risultati analoghi sul successo della tecnica sono stati ottenuti anche da Campo-Prieto e Rodríguez-Fuentes (2022) e Wang e colleghi (2021).



Figura 2: la mirror box ideata da Ramachandran.

Fonte: Ramachandran, V. S., & Hirstein, W. (1998). The Perception of Phantom Limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain*, 121, 1603-1630.

3.2 Realtà virtuale e realtà aumentata

La realtà virtuale è un ambiente digitale che permette di generare, nel caso del trattamento del dolore da arto fantasma, un'immagine realistica dell'arto amputato a partire da quello intatto. Tramite una tecnologia di rilevamento del movimento, questa permette di osservare il proprio arto fantasma compiere gesti simmetrici e strettamente corrispondenti a quelli che si svolgono con l'arto opposto, dando la sensazione di poterlo spostare intenzionalmente. Inoltre, la realtà virtuale consente l'interazione con oggetti virtuali, per eseguire ad esempio degli esercizi. La realtà aumentata, invece, permette di integrare all'interno della realtà virtuale dettagli appartenenti al mondo reale, per sviluppare un'immagine più realistica sia dell'ambiente circostante, sia dell'arto e del suo movimento (Ortiz-Catalan et al., 2014; Osumi et al., 2017).

Si suppone che la base biologica dell'efficacia della realtà virtuale per il trattamento del dolore da arto fantasma sia sempre il meccanismo mirror, che permette di attivare la corteccia premotoria anche solo osservando un movimento svolto da un

cospecifico. Il training tramite realtà virtuale è di conseguenza attualmente una valida alternativa alla *mirror therapy*, soprattutto perché somministrabile anche nel caso di amputazione bilaterale. Ha però lo svantaggio di avere un costo elevato, che non lo rende ancora accessibile nella maggior parte dei casi (Zaheer et al., 2021). Inoltre, allo stato attuale la reale efficacia non è stata ancora completamente accertata. Ad esempio, Osumi ha testato un protocollo di riabilitazione con realtà virtuale su pazienti amputati o con avulsione del plesso brachiale per valutarne l'effetto sulla percezione dell'arto fantasma. I movimenti dell'arto intatto venivano registrati con delle telecamere e le immagini erano poi invertire simmetricamente, in modo da dare la percezione che a svolgere le azioni fosse l'arto amputato. Venivano poi successivamente mostrate tramite un visore di realtà virtuale al paziente, che partecipava ad una sessione di trattamento della durata di venti minuti in cui svolgeva tre diversi esercizi. I risultati dello studio hanno confermato che l'osservazione in realtà virtuale di immagini registrate e invertite dell'arto illeso producesse effettivamente la sensazione di movimento dell'arto fantasma, e hanno inoltre provato che questo tipo di trattamento sia in grado di ridurre significativamente il PLP. Le limitazioni di questa ricerca però, come il fatto che la realtà virtuale sia stata testata in un'unica sessione, senza verificare i risultati a lungo termine o dopo una somministrazione multipla, o la maggiore riduzione di dolore rilevata nel gruppo con l'avulsione del plesso brachiale rispetto ai pazienti con amputazione, confermano la necessità di condurre ulteriori studi a riguardo (Osumi et al., 2018). La medesima conclusione si può trarre dallo studio di Ortiz-Catalan, che ha testato un protocollo che comprendeva movimenti con l'arto fantasma associati sia a realtà aumentata che virtuale. Dopo dodici sessioni di trattamento il dolore dell'arto fantasma è stato ridotto fino al 50%, ma non essendo la realtà virtuale il componente principale della terapia proposta non si può pienamente concludere che essa abbia inciso significativamente sull'esito (Ortiz-Catalan et al., 2016).

3.3 *Action observation treatment*

L'*action observation treatment* (letteralmente “trattamento tramite osservazione dell'azione”) è una terapia che consiste nella combinazione di osservazione di movimenti, immaginazione mentale ed esecuzione di tali azioni. Il suo funzionamento, basato sul meccanismo mirror, induce cambiamenti duraturi nella rappresentazione corticale di

muscoli o movimenti coinvolti nello svolgimento di un'azione, potenziando il programma motorio che permette di portarla a termine. Questo consente di riprodurre gli effetti dell'esercizio attivo anche nel caso in cui, in seguito a un infortunio, sia necessaria riabilitazione ma non sia possibile metterla in pratica tradizionalmente tramite movimenti effettivi. Di conseguenza, l'*action observation treatment* potrebbe permettere di mantenere attiva la rappresentazione corticale dell'arto reso inutilizzabile dall'amputazione, contrapponendosi al processo della riorganizzazione maladattiva coinvolta nel meccanismo di genesi del dolore da arto fantasma (Rizzolatti et al., 2021).

Beaumont e colleghi hanno condotto uno studio che comprendeva la somministrazione di *action observation* e immaginazione mentale a un gruppo limitato di pazienti affetti da PLP. Il trattamento comprendeva cinque sessioni a settimana, svolte in parte a casa e in parte in laboratorio, per un totale di otto settimane. Ogni sessione comprendeva una doppia *action observation* di un video di un movimento mostrato su uno schermo e successivamente immaginare di ripetere dieci volte lo stesso movimento con l'arto fantasma. Immediatamente dopo il trattamento si è osservata una riduzione del dolore fino al 43%, dimostrandone l'efficacia, ma questi risultati non sono stati mantenuti nel follow-up sei mesi dopo l'intervento. Inoltre, lo studio non presentava una condizione di controllo e coinvolgeva un gruppo limitato di partecipanti (Beaumont et al., 2011). Tung ha condotto uno studio in cui ha confrontato un protocollo di *mental imagery* e uno di *action observation* per verificarne l'esito sul dolore da arto fantasma. I partecipanti svolgevano un training iniziale in cui osservavano lo sperimentatore mostrare un'azione, divisi in due gruppi a seconda della condizione a cui erano stati assegnati: se facevano parte del gruppo di *mental imagery* dovevano immaginare di ripeterla con il proprio arto fantasma ad occhi chiusi dopo che l'azione era stata dimostrata; se appartenevano invece al gruppo di *action observation*, dovevano provare a svolgerla contemporaneamente al movimento dello sperimentatore. Tra le due condizioni, solo quella di *action observation* ha comportato la riduzione significativa del dolore da arto fantasma negli individui coinvolti, sottolineando l'efficacia di questa tipologia di trattamento facilmente somministrabile e dal costo ridotto. Nonostante i risultati positivi, il campione limitato di questo studio e la grossa variabilità dell'intensità del dolore pre-trattamento rendono necessarie ulteriori indagini per confermare l'effettiva validità dell'*action observation treatment* nel ridurre il PLP (Tung et al., 2014).

4. Approcci basati sull'immaginazione mentale

La tecnica della *mental imagery*, anche detta *motor imagery*, consiste nell'immaginare il proprio arto fantasma svolgere movimenti come se fosse intatto. Se praticata regolarmente, si pensa sia in grado di stimolare sufficientemente l'area corticale corrispondente all'arto amputato, attiva normalmente durante la preparazione e l'esecuzione del movimento. In questo modo, dovrebbe riuscire ad invertire il processo di riorganizzazione corticale o ad alterarlo abbastanza da diminuire il dolore da arto fantasma. Per dimostrarlo, MacIver ha svolto uno studio in cui sottoponeva partecipanti che avevano subito un'amputazione a *mental imagery*. Questo ha permesso di rilevare nei pazienti, tramite fMRI, una riduzione della riorganizzazione prevalentemente nelle corteccie somatosensoriale primaria e motoria primaria controlaterali all'arto amputato. Inoltre, la riduzione osservata è risultata essere correlata a una diminuzione del dolore da arto fantasma provato dai partecipanti (MacIver et al., 2008).

Moseley (2006) aveva già verificato l'efficacia di un protocollo di *graded motor imagery* (immaginazione motoria graduata, anche detta *progressive motor imagery*, immaginazione motoria progressiva) su pazienti con diversi disturbi, tra cui la sindrome dell'arto fantasma. Il trattamento comprendeva: due settimane di riconoscimento della lateralità (destra o sinistra) di arti superiori o inferiori, presentati tramite fotografie estratte casualmente da un database; due settimane in cui i pazienti dovevano immaginare di eseguire due volte un movimento con l'arto fantasma per raggiungere la posizione assunta dall'arto presentato nelle fotografie; infine, due settimane in cui la stessa procedura veniva eseguita con una *mirror box*. I risultati hanno dimostrato la maggiore efficacia del protocollo di *motor imagery* rispetto al trattamento di controllo, che consisteva in sei settimane di fisioterapia. Mercier e Sirigu (2009) hanno inoltre testato la *motor imagery* registrando video dell'arto intatto dei pazienti mentre effettuavano dei movimenti, e successivamente presentando i filmati capovolti in modo da dare l'illusione che fosse l'arto fantasma a muoversi. Durante le sessioni di trattamento, sedici in totale, i pazienti osservavano i video e provavano ripetutamente a riprodurre con il proprio arto fantasma i movimenti mostrati. Questa tecnica si è rivelata efficace nel trattare il dolore, ottenendo una diminuzione media del 38%, che in alcuni pazienti si è mantenuta stabile anche quattro settimane dopo la conclusione del trattamento. Nonostante ciò, i partecipanti potevano provare sensazioni dolorose nel caso in cui la difficoltà dei movimenti nei

filmati fosse superiore alla loro abilità di muovere l'arto fantasma. Questo rende necessaria una maggiore accuratezza durante la registrazione delle azioni svolte con l'arto illeso, in quanto una maggiore corrispondenza con la reale capacità di *motor imagery* permetterebbe di ridurre il dolore in modo efficace senza lo sviluppo di effetti collaterali.

Una tipologia di trattamento simile alla *mental imagery* è quella dei *phantom limb exercises* (esercizi dell'arto fantasma), che consistono nell'eseguire ripetuti movimenti con l'arto sano contemporaneamente ai movimenti immaginati dell'arto fantasma. Questa tecnica è stata testata da Ülger e colleghi (2009) e successivamente da Anaforoğlu Külünkoğlu e colleghi (2019), che ne hanno confrontato l'efficacia con la *mirror therapy*. In entrambi i casi, le sessioni di trattamento avvenivano in questo modo: lo sperimentatore chiedeva al paziente in che posizione percepisse l'arto fantasma, e di posizionare l'arto intatto nello stesso modo; la richiesta successiva consisteva nel muovere entrambi gli arti in direzioni opposte e di riportarli poi nella posizione originale, ripetendo questo esercizio per un massimo di quindici volte fino a quando non percepisse più il dolore o le sensazioni fantasma. Gli esercizi dovevano essere svolti una volta al giorno (o ripetuti nel caso di ricomparsa del dolore) per quattro settimane. Entrambi gli studi hanno dimostrato che la tecnica dei *phantom limb exercises* sia una possibilità efficace e sicura di trattamento per il dolore da arto fantasma, nonostante la sua riduzione risultasse minore rispetto ai pazienti appartenenti al gruppo della *mirror therapy*. Considerando quindi i risultati positivi ottenuti e la scarsità di studi riguardo questa terapia, sono necessari maggiori approfondimenti per definirne con maggiore precisione l'efficacia.

CAPITOLO 3: TRATTAMENTI HOME-BASED PER LA SINDROME DELL'ARTO FANTASMA: A CHE PUNTO SIAMO

Come analizzato precedentemente, la sindrome dell'arto fantasma presenta numerose criticità per quanto riguarda il suo trattamento, sia a causa della sua efficacia spesso ridotta o incerta, sia in riferimento alla frequenza e alla continuità della somministrazione necessaria per ottenere l'effetto desiderato. Spesso i pazienti che soffrono di questo disturbo, a causa dell'amputazione legata alla sua insorgenza, hanno problemi di mobilità o faticano a usufruire delle terapie proposte in quanto presentano difficoltà a raggiungere il luogo in cui vengono erogate. Inoltre, queste tipologie di trattamento hanno ancora costi spesso elevati difficili da sostenere in modo costante, come sarebbe invece necessario ai fini di una risoluzione del problema (Pacheco-Barrios et al., 2021). Per queste motivazioni, diversi studi si sono concentrati su come sia possibile rendere questi trattamenti maggiormente accessibili, possibilmente mediante auto-somministrazione.

Darnall e Li (2012) hanno condotto uno studio pilota con quaranta pazienti adulti con amputazione unilaterale e dolore da arto fantasma, con il fine di testare l'applicabilità della *mirror therapy* a un contesto home-based. La procedura comprendeva l'istruzione di svolgere giornalmente la terapia per venticinque minuti, oltre a una breve dimostrazione di come attuare l'auto-somministrazione. Ai partecipanti veniva suggerito di muovere liberamente l'arto intatto assumendo una posizione tale da poterlo osservare contemporaneamente a quello riflesso nello specchio, in modo da consentire una migliore riuscita della terapia. I risultati hanno evidenziato una riduzione significativa dell'intensità del dolore, sia uno che due mesi dopo l'inizio del trattamento. Solamente un terzo dei partecipanti ha riportato effetti collaterali come noia, una maggiore consapevolezza dell'arto mancante, aumento di dolore, sentimenti depressivi alla vista dell'arto amputato nello specchio e crampi durante lo svolgimento degli esercizi. È stato inoltre osservato come i pazienti che presentavano uno stato depressivo all'inizio dello studio avessero una minore probabilità di iniziare il trattamento, sottolineando una maggiore difficoltà di questa categoria di individui nell'usufruire di una terapia autosomministrata. Nonostante le limitazioni dello studio, come il campione ridotto, la mancanza di un gruppo di controllo e la ridotta compilazione del diario giornaliero da parte dei partecipanti, Darnall e Li hanno dimostrato come questo trattamento, grazie a

un'adeguata motivazione e a delle precise istruzioni per la somministrazione, possa essere implementato in un contesto home-based portando effettivamente a una significativa riduzione della sintomatologia dolorosa. Darnall nel 2009 in realtà aveva già testato la somministrazione di *home-based mirror therapy* su un unico paziente di trentacinque anni che soffriva di dolore da arto fantasma e che aveva sperimentato terapia farmacologica e fisioterapia senza successo. Dopo un'auto-somministrazione per un mese di *mirror therapy*, il paziente aveva riportato notevoli miglioramenti sia per quanto riguarda il dolore da arto fantasma che il dolore nel moncone. Questo, nonostante la mancanza di un protocollo strutturato di esercizi da svolgere, ha suggerito per la prima volta come questa tecnica possa costituire una possibile valida alternativa di trattamento. Come evidenziato dal partecipante stesso però, questa pratica richiede una certa costanza per avere effetto e poterlo mantenere, in quanto interrompendone la somministrazione per uno o due giorni il dolore tornava.

Yildirim e Kanan (2016) hanno condotto uno studio su quindici pazienti con amputazione unilaterale di arto superiore o inferiore, testando un protocollo di quattro settimane di *mirror therapy* da svolgere a casa. Ai partecipanti veniva fornito uno specchio adatto al loro sito di amputazione, accompagnato da un diario giornaliero da compilare per monitorare l'andamento della terapia. Essi ricevevano inoltre un training di circa quaranta minuti in cui imparavano come preparare l'ambiente alla somministrazione, i benefici attesi dall'applicazione del trattamento, una spiegazione pratica di come svolgere gli esercizi e infine istruzioni sulla compilazione del diario; durante il periodo di trattamento venivano inoltre incoraggiati a seguire il protocollo tramite telefonate periodiche degli sperimentatori. I risultati dello studio riportano una riduzione significativa del dolore da arto fantasma a ogni settimana di trattamento, compresa quella conclusiva a un mese dall'inizio. Come riportato da precedenti ricerche, anche in questo caso si sottolinea la necessità di praticare la terapia regolarmente per poter usufruire dei benefici che è in grado di dare. Inoltre, i partecipanti di questo studio hanno riferito una minore riduzione del dolore nel caso utilizzassero una protesi, che potrebbe di conseguenza risultare un ostacolo alla somministrazione con successo della *mirror therapy*. Nonostante le limitazioni presenti, come l'attuabilità del trattamento solo nel caso di amputati unilaterali e la scarsa numerosità del campione, anche questo studio sembra confermare l'applicabilità della *mirror therapy* a un contesto *home-based* con

risultati promettenti, sottolineando ulteriormente la necessità di svolgere altre ricerche in questo campo per renderne l'utilizzo più diffuso e validato.

Un'altra tipologia di trattamento per la sindrome dell'arto fantasma, di cui sono presenti in letteratura alcuni tentativi di applicazione a un contesto *home-based*, è quella basata sull'utilizzo di realtà virtuale o realtà aumentata. Lendaro e colleghi (2020) hanno testato un programma di *phantom motor execution* sviluppato in realtà aumentata per verificare se una terapia personalizzabile e adattabile alla propria routine al di fuori del contesto ospedaliero o clinico potesse aumentare l'aderenza dei pazienti al trattamento e di conseguenza la sua efficacia. Lo studio comprende l'analisi dei casi clinici di quattro pazienti che, per un periodo di dodici mesi, erano stati spinti a usare liberamente gli ambienti di realtà virtuale ed aumentata loro forniti, nei quali potevano controllare l'arto virtuale, assumere con esso determinate posizioni o partecipare ad un gioco; era comunque raccomandato un utilizzo di due volte a settimana per un'ora e mezza. I risultati hanno mostrato però una generale diminuzione nell'aderenza al trattamento con il passare del tempo e una costanza nel dolore percepito secondo quanto riportato dai diari e dai questionari. Questo suggerisce l'utilità di un ulteriore approfondimento riguardo all'applicazione di questa tipologia di trattamento per il PLP a un contesto *home-based*, come quello condotto da Thøgersen e colleghi (2020). Egli ha infatti testato l'efficacia di un intervento composto da otto sessioni di trattamento in realtà aumentata da quarantacinque minuti, somministrato sotto supervisione a un gruppo di sette partecipanti. Il paradigma comprendeva inoltre la possibilità di rendere più realistico possibile l'arto che i pazienti avrebbero visto in realtà virtuale, rispettando la descrizione fornita durante la fase iniziale e tenendo conto anche del grado di *telescoping* che riportavano. Il trattamento, oltre a un diario giornaliero da compilare per il monitoraggio del dolore, era composto da tre compiti da svolgere in realtà aumentata (afferrare e ri-posizionare degli oggetti; imitare una postura; suddividere degli oggetti nella corretta categoria). I risultati dello studio riportano una riduzione significativa del dolore da arto fantasma in sei su sette dei partecipanti, nonostante la presenza del *telescoping*. È stata inoltre rilevata una significativa riorganizzazione nella corteccia somatosensoriale primaria tramite valutazioni fMRI.

Un ulteriore tentativo di applicazione della realtà virtuale alla terapia *home-based* per il PLP è stato condotto da Annapureddy e colleghi (2023), con la creazione di un

sistema chiamato Mr.MAPP (*Mixed Reality System for Managing Phantom Pain*, sistema di realtà mista per gestire il dolore da arto fantasma) che integra realtà virtuale con immagini e video dell'arto intatto, per realizzare un'esperienza di trattamento quanto più immersiva e realistica possibile. I partecipanti, dopo aver ricevuto un training di un'ora su come utilizzarlo, ricevevano un sistema Mr.MAPP completo da portare a casa, con l'opzione di usufruire di assistenza settimanale nel caso di dubbi o problemi. Una sessione di trattamento durava circa una decina di minuti e comprendeva tre tipologie di esercizi riservati a pazienti con amputazione inferiore, da ripetere almeno due volte al giorno per un mese. Nonostante le limitazioni, come il campione ridotto (otto partecipanti), questo studio pilota sembrerebbe indicare l'applicabilità del sistema Mr.MAPP a un contesto *home-based*, senza effetti collaterali, con la completa risoluzione delle difficoltà tecniche incontrate e con una concreta diminuzione del livello di dolore percepito in seguito al trattamento. Di conseguenza, considerando anche gli studi analizzati precedentemente, ulteriore ricerca in questo ambito è necessaria per poter sviluppare una soluzione terapeutica che sia sicura, relativamente poco costosa, flessibile ed utilizzabile da casa da coloro che soffrono di dolore da arto fantasma senza la necessità di supervisione da parte di professionisti.

CONCLUSIONI

L'analisi degli studi attualmente presenti in letteratura ha evidenziato come il dolore da arto fantasma sia un fenomeno altamente variegato e complesso, sia per quanto riguarda l'indagine della sua origine, ma soprattutto per l'individuazione di un trattamento per gestirlo. È chiaro quindi che comprendere più a fondo le cause che lo scatenano sia fondamentale per poter ideare nuove modalità di trattamento o per migliorare l'applicazione di quelle già in uso. Ad oggi, il coinvolgimento del sistema nervoso centrale è stato ampiamente esplorato riguardo all'eziologia del fenomeno rispetto al ruolo, non ancora del tutto chiaro, del sistema nervoso periferico (Collins et al., 2018). Inoltre, l'ipotesi che il dolore da arto fantasma sia in realtà un fenomeno potenzialmente provocato dalla coesistenza di più fattori, porta alla conclusione che identificare una causa univoca potrebbe addirittura risultare errato. Questo è in parte supportato dai dati circa la maggiore efficacia dell'utilizzo di strategie multimodali, che si propongono di trattare il disturbo prendendo in considerazione diversi punti di vista simultaneamente (Raffin, 2021). Ad esempio, Zaheer e colleghi (2021) hanno verificato che l'aggiunta di *phantom exercises* a un protocollo di trattamento già costituito da *mirror therapy* e fisioterapia aumentasse significativamente la riduzione del dolore da arto fantasma.

Ci sono però diverse ragioni che rendono difficile lo studio del fenomeno. Innanzitutto, nonostante l'alta incidenza del PLP tra gli amputati, ciò che si sa sul dolore da arto fantasma e sul suo trattamento è dovuto principalmente a studi di casi singoli o a studi pilota, nei quali è spesso impossibile isolare l'effetto placebo e trarre conclusioni significative (Culp e Abdi, 2022). Le ricerche riguardanti l'eziologia e le modalità di trattamento del PLP, infatti, spesso non tengono conto di variabili come l'età dei pazienti, l'uso di protesi, l'assunzione di farmaci contemporaneamente ad altre forme di terapia, effetti collaterali, volontà o disposizione psicologica dei partecipanti al trattamento, dosaggio, tempo di somministrazione o frequenza della terapia. Questo porta sia a difficoltà nell'identificare un protocollo standardizzato per la somministrazione dei diversi trattamenti e per la valutazione dell'intensità del dolore, sia ad una minore chiarezza circa la solidità degli studi condotti. In seguito all'analisi della letteratura attuale risulta infatti come nessuna tipologia di trattamento sia chiaramente superiore alle altre nel ridurre con successo il PLP. L'unico approccio i cui benefici sembrano essere definiti

con una maggiore certezza è quello basato sulla *mirror therapy*, la cui combinazione con altre opzioni di trattamento, come quelle farmacologiche o i *phantom exercises*, in molti casi ha portato a risultati promettenti (Campo-Prieto e Rodríguez-Fuentes, 2022; Wang et al., 2023; Xie et al., 2022). Spesso però questa opzione di trattamento implica effetti collaterali non sottovalutabili, come la possibilità che il dolore o il *telescoping* peggiorino, la presenza di nausea, vertigini, confusione e irritazione o sofferenza alla vista dell'arto riflesso (Wang et al., 2021). Nonostante ciò, la *mirror therapy* sembra essere potenzialmente adeguata alla somministrazione in un contesto home-based, permettendo un utilizzo della terapia indipendente dal contesto ospedaliero e adattabile allo stile di vita e alle preferenze del paziente, consentendo anche a popolazioni svantaggiate o a chi ha difficoltà ad accedere a strutture mediche di usufruirne (Campo-Prieto e Rodríguez-Fuentes, 2022; Lendaro et al., 2020). L'utilizzo della *mirror therapy* può però risultare complesso ad esempio nel caso di amputazione di arto inferiore, che richiede uno specchio di ampie dimensioni e peso notevole. Di conseguenza, future ricerche dovrebbero focalizzarsi sull'ambito in recente crescita della realtà virtuale e aumentata, che consentirebbero di superare questa problematica (Culp e Abdi, 2022; Walsh e Bannister, 2010). Inoltre, grazie alla tecnologia si potrebbe superare l'impossibilità d'impiego della *mirror therapy* nel caso di amputazione bilaterale, generando l'immagine di entrambi gli arti tramite realtà virtuale o aumentata (Zaheer et al., 2021). Infine, ulteriori studi dovrebbero concentrarsi sul coinvolgimento di campioni più ampi e di un gruppo di controllo, svolgendo indagini più approfondite anche riguardo agli effetti a lungo termine delle terapie somministrate (Saruco et al., 2019; Wang et al., 2021).

BIBLIOGRAFIA

1. Anaforoğlu Külünkoğlu, B., Erbahçeci, F., & Alkan, A. (2019). A comparison of the effects of mirror therapy and phantom exercises on phantom limb pain. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 49, 101-109.
2. Anghelescu, D. L., Kelly, C. N., Steen, B. D., Wu, J., Wu, H., DeFeo, B. M., Scobey, K., & Burgoyne, L. (2016). Mirror Therapy for Phantom Limb Pain at a Pediatric Oncology Institution. *Rehabil Oncol.*, 34(3), 104-110.
3. Annapureddy, D., Annaswamy, T. M., Raval, G., Chung, Y-Y. & Prabhakaran, B. (2023). A novel mixed reality system to manage phantom pain in-home: results of a pilot clinical trial. *Frontiers in Pain Research*, 4:1183954.
4. Beaumont, G., Mercier, C., Michon, P.-E., Malouin, F., & Jackson, P. L. (2011). Decreasing Phantom Limb Pain Through Observation of Action and Imagery: A Case Series. *Pain Medicine*, 12, 289-299.
5. Benyamin, R., Trescot, A. M., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., Glaser, S. E., & Vallejo, R. (2008). Opioid Complications and Side Effects. *Pain Physician*, 11, S105-S120.
6. Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Montoya, P., Larbig, W., Unert, K., Topfner, S., Grodd, W., Taub, E., & Flor, H. (1997). Effects of Regional Anesthesia on Phantom Limb Pain Are Mirrored in Changes in Cortical Reorganization. *The Journal of Neuroscience*, 17(14), 5503-5508.
7. Black, J. A., Nikolajsen, L., Kroner, K., Jensen, T. S., & Waxman, S. G. (2008). Multiple Sodium Channel Isoforms and Mitogen-Activated Protein Kinases Are Present in Painful Human Neuromas. *Annals of Neurology*, 64(6), 644-653.
8. Borghi, B., D'Addabbo, M., White, P. F., Gallerani, P., Toccaceli, L., Raffaelli, W., Tognù, A., Fabbri, N., & Mercuri, M. (2010). The Use of Prolonged Peripheral Neural Blockade After Lower Extremity Amputation: The Effect on Symptoms Associated with Phantom Limb Syndrome. *International Anesthesia Research Society*, 111(5), 1308-1315.
9. Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G. R., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Seitz, R. J., Zilles, K., Rizzolatti, G., & Freund, H.-J. (2001). Action observation

- activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 13, 400-404.
10. Campo-Prieto, P., & Rodríguez-Fuentes, G., (2022). Efectividad de la terapia de espejo en el dolor del miembro fantasma. Una revisión actual de la literatura (Effectiveness of mirror therapy in phantom limb pain: a literature review). *Neurología*, 37, 668-681.
 11. Collins, K. L., Russell, H. G., Schumacher, P. J., Robinson-Freeman, K. E., O’Conor, E. C., Gibney, K. D., Yambem, O., Dykes, R. W., Waters, R. S., & Tsao, J. W. (2018). A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(6), 2168-2176.
 12. Culp, C. J., & Abdi, S. (2022). Current Understanding of Phantom Pain and its Treatment. *Pain Physician*, 25, E941-E957.
 13. Darnall, B. D. (2009). Self-Delivered Home-Based Mirror Therapy for Lower Limb Phantom Pain. *Am J Phys Med Rehabil.*, 88(1), 78-81.
 14. Darnall, B. D., & Li, H. (2012). Home-based self-delivered mirror therapy for phantom pain: a pilot study. *J Rehabil Med*, 44(3), 254-260.
 15. Devor, M. (2001). Neuropathic pain: what do we do with all these theories? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45, 1121-1127.
 16. Eichenberger, U., Neff, F., Svetcic, G., Björger, S., Petersen-Felix, S., Arendt-Nielsen, L., & Curatolo, M. (2008). Chronic Phantom Limb Pain: The Effects of Calcitonin, Ketamine, and Their Combination on Pain and Sensory Thresholds. *Anesthesia & Analgesia*, 106(4), 1265-1273.
 17. Fang, J., Zhou, M., Yang, M., Zhu, C., & He, L. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, CD008554.
 18. Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W. & Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375, 482-484.
 19. Fuchs, X., Flor, H., & Bekrater-Bodmann, R. (2018). Psychological Factors Associated with Phantom Limb Pain: A Review of Recent Findings. *Pain Research and Management*, 5080123.

20. Gatzinsky, K., Bergh, C., Liljegren, A., Silander, H., Samuelsson, J., Svanberg, T., & Samuelsson, O. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in management of chronic neuropathic pain: a systematic review. *Scandinavian Journal of Pain*, 21(1), 8-21.
21. Grüsser, S. M., Winter, C., Mühlnickel, W., Denke, C., Karl, A., Villringer, K., & Flor, H. (2001). The Relationship of Perceptual Phenomena and Cortical Reorganization in Upper Extremity Amputees. *Neuroscience*, 102(2), 263-272.
22. Huse, E., Larbig, W., Flor, H., & Birbaumer, N. (2001). The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*, 90, 47-55.
23. Jackson, M. A., & Simpson, K. H. (2004). Pain after amputation. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 4(1), 20-23.
24. Kikkert, S., Johansen-Berg, H., Tracey, I., & Makin, T. R. (2018). Reaffirming the link between chronic phantom limb pain and maintained missing hand representation. *Cortex*, 106, 174-184.
25. Kikkert, S., Kolasinski, J., Jbabdi, S., Tracey, I., Beckmann, C. F., Johansen-Berg, H., & Makin, T. R. (2016). Revealing the neural fingerprints of a missing hand. *eLife*, 5, e15292.
26. Kooijman, C. M., Dijkstra, P. U., Geertzen, J. H. B., Elzinga, A., & Van der Schans, C. P. (2000). Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain*, 87, 33-41.
27. Lendaro, E., Middleton, A., Brown, S., & Ortiz-Catalan, M. (2020). Out of the Clinic, into the Home: The in-Home Use of Phantom Motor Execution Aided by Machine Learning and Augmented Reality for the Treatment of Phantom Limb Pain. *Journal of Pain Research*, 13, 195-209.
28. Lotze, M., Flor, H., Grodd, W., Larbig, W., & Birbaumer, N. (2001). Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain*, 124, 2268-2277.
29. MacIver, K., Lloyd, D. M., Kelly, S., Roberts, N., & Nurmikko, T. (2008). Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain*, 131, 2181-2191.
30. Maier, C., Dertwinkel, R., Mansourian, N., Hosbach, I., Schwenkreis, P., Senne, I., Skipka, G., Zenz, M., & Tegenthoff, M. (2003). Efficacy of the NMDA-

- receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain – results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain*, 103, 277-283.
31. Makin, T. R., Scholz, J., Filippini, N., Slater, D. H., Tracey, I., & Johansen-Berg, H. (2013). Phantom pain is associated with preserved structure and function in the former hand area. *Nature Communications*, 4, 1570.
 32. Malavera, A., Silva, F. A., Fregni, F., Carrillo, S., & Garcia, R. G. (2016). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Phantom Limb Pain in Land Mine Victims: A Double-Blinded, Randomized, Sham-Controlled Trial. *The Journal of Pain*, 17(8), 911-918.
 33. Mallik, A. K., Pandey, S. K., Srivastava, A., Kumar, S., & Kumar, A. (2020). Comparison of Relative Benefits of Mirror Therapy and Mental Imagery in Phantom Limb Pain in Amputee Patients at a Tertiary Care Center. *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*, 2(4), 100081.
 34. Melzack, R. (2001). Pain and the Neuromatrix in the Brain. *Journal of Dental Education*, 65(12), 1378-1382.
 35. Mercier, C., & Sirigu, A. (2009). Training With Virtual Visual Feedback to Alleviate Phantom Limb Pain. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(6), 587-594.
 36. Merzenich, M. M., & Jenkins, W. M. (1993). Reorganization of Cortical Representations of the Hand Following Alterations of Skin Inputs Induced by Nerve Injury, Skin Island Transfers, and Experience. *Journal of Hand Therapy*, 6(2), 89-104.
 37. Mohan, A., & Vanneste, S. (2017). Adaptive and maladaptive neural compensatory consequences of sensory deprivation—From a phantom percept perspective. *Progress in Neurobiology*, 153, 1-17.
 38. Moseley, G. L. (2006). Graded motor imagery for pathologic pain. A randomized controlled trial. *Neurology*, 67(2), 2129-2134.
 39. Mulvey, M. R., Radford, H. E., Fawkner, H. J., Hirst, L., Neumann, V., & Johnson, M. I. (2012). Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Phantom Pain and Stump Pain in Adult Amputees. *Pain Practice*, 13(4), 289-296.

40. Navarro, X., Vivó, M., & Valero-Cabré, A. (2007). Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Progress in Neurobiology*, 82, 163-201.
41. Nikolajsen, L., Finnerup, N. B., Kramp, S., Vimtrup, A. S., Keller, J., & Jensen, T. S. (2006). A Randomized Study of the Effects of Gabapentin on Postamputation Pain. *Anesthesiology*, 105(5), 1008-1015.
42. Ortiz-Catalan, M., Guðmundsdóttir, R. A., Kristoffersen, M. B., Zepeda-Echavarria, A., Caine-Winterberger, K., Kulbacka-Ortiz, K., Widehammar, C., Eriksson, K., Stocksélius, A., Ragnö, C., Pihlar, Z., Burger, H., & Hermansson, L. (2016). Phantom motor execution facilitated by machine learning and augmented reality as treatment for phantom limb pain: a single group, clinical trial in patients with chronic intractable phantom limb pain. *Lancet*, 388, 2885-2894.
43. Ortiz-Catalan, M., Sander, N., Kristoffersen, M. B., Håkansson, B., & Brånemark, R. (2014). 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. *Frontiers in Neuroscience*, 8(24), 1-7.
44. Osumi, M., Ichinose, A., Sumitani, M., Wake, N., Sano, Y., Yozu, A., Kumagaya, S., Kuniyoshi, Y., & Morioka, S. (2017). Restoring movement representation and alleviating phantom limb pain through short-term neurorehabilitation with a virtual reality system. *European Journal of Pain*, 21(1), 140-147.
45. Osumi, M., Inomata, K., Inoue, Y., Otake, Y., Morioka, S., & Sumitani, M. (2018). Characteristics of Phantom Limb Pain Alleviated with Virtual Reality Rehabilitation. *Pain Medicine*, 20(5), 1038-1046.
46. Pacheco-Barrios, K., Cardenas-Rojas, A., de Melo, P. S., Marduy, A., Gonzalez-Mego, P., Castelo-Branco, L., Mendes, A. J., Vásquez-Ávila, K., Teixeira, P. E. P., Lepesteur Gianlorenco, A. C., & Fregni, F. (2021). Home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) and motor imagery for phantom limb pain using statistical learning to predict treatment response: an open-label study protocol. *Princ Pract Clin Res.*, 7(4), 8-22.
47. Padovani, M. T., Martins, M. R. I., Venâncio, A., & Forni, J. E. N. (2015). Anxiety, Depression and Quality of Life in Individuals with Phantom Limb Pain. *Acta Ortopédica Brasileira*, 23(2), 107-110.

48. Petersen, B. A., Nanivadekar, A. C., Chandrasekaran, S., & Fisher, L. E. (2019). Phantom Limb Pain: Peripheral Neuromodulatory and Neuroprosthetic Approaches to Treatment. *Muscle and nerve*, 59(2), 154-167.
49. Raffin, E. (2021). The various forms of sensorimotor plasticity following limb amputation and their link with rehabilitation strategies. *Revue neurologique*, 177, 1112-1120.
50. Raffin, E., Richard, N., Giraux, P., & Reilly, K. T. (2016). Primary motor cortex changes after amputation correlate with phantom limb pain and the ability to move the phantom limb. *NeuroImage*, 130, 134-144.
51. Ramachandran, V. S., & Altschuler, E. L. (2009). The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*, 132, 1693-1710.
52. Ramachandran, V. S., & Hirstein, W. (1998). The Perception of Phantom Limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain*, 121, 1603-1630.
53. Ramachandran, V. S., & Rogers-Ramachandran, D. (1996). Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 263, 377-386.
54. Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The Mirror-Neuron System. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169-192.
55. Rizzolatti, G., Fabbri-Destro, M., Nuara, A., Gatti, R., Avanzini, P. (2021). The role of mirror mechanism in the recovery, maintenance, and acquisition of motor abilities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 127, 404-423.
56. Rollnik, J. D., Wüstefeld, S., Däuper, J., Karst, M., Fink, M., Kossev, A., & Dengler R. (2002). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Pain – A Pilot Study. *European Neurology*, 48, 6-10.
57. Saruco, E., Guillot, A., Saimpont, A., Di Rienzo, F., Durand, A., Mercier, C., Malouin, F., & Jackson, P. (2019). Motor imagery ability of patients with lower-limb amputation: exploring the course of rehabilitation effects. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 55(5), 634-645.
58. Shukla, G. D., Sahu, S. C., Tripathi, R. P., & Gupta, D. K. (1982). Phantom Limb: A Phenomenological Study. *British Journal of Psychiatry*, 141, 54-58.
59. Smith, D. G., Ehde, D. M., Hanley, M. A., Campbell, K. M., Jensen, M. P., Hoffman, A. J., Awan, A. B., Czerniecki, J. M., & Robinson, L. R. (2005).

- Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 42(5), 645-654.
60. Splavski, B., Rotim, K., Boop, F. A., Gienapp, A. J., & Arnautovic, K. I. (2020). Ambroise Paré: His Contribution to the Future Advancement of Neurosurgery and the Hardships of His Times Affecting His Life and Brilliant Career. *World Neurosurgery*, 134, 233-239.
 61. Thøgersen, M., Andoh, J., Milde, C., Graven-Nielsen, T., Flor, H., & Petrini, L. (2020). Individualized Augmented Reality Training Reduces Phantom Pain and Cortical Reorganization in Amputees: A Proof of Concept Study. *The Journal of Pain*, 21(11-12), 1257-1269.
 62. Tilak, M., Isaac, S. A., Fletcher, J., Vasanthan, L. T., Subbaiah, R. S., Babu, A., Bhide, R., & Tharion, G. (2016). Mirror Therapy and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Management of Phantom Limb Pain in Amputees - A Single Blinded Randomized Controlled Trial. *Physiother. Res. Int.*, 21, 109-115.
 63. Tung, M. L., Murphy, I. C., Griffin, S. C., Alphonso, A. L., Hussey-Anderson, L., Hughes, K. E., Weeks, S. R., Merritt, V., Yetto, J. M., Pasquina, P. F., & Tsao, J. W. (2014). Observation of limb movements reduces phantom limb pain in bilateral amputees. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1(9), 633-638.
 64. Ülger, Ö, Topuz, S., Bayramlar, K., Şener, G., & Erbahçeci, F. (2009). Effectiveness of phantom exercises for phantom limb pain: a pilot study. *J Rehabil Med*, 41, 582-584.
 65. Urits, I., Seifert, D., Seats, A., Giacomazzi, S., Kipp, M., Orhurhu, V., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2019). Treatment Strategies and Effective Management of Phantom Limb–Associated Pain. *Current Pain and Headache Reports*, 23, 64.
 66. Van der Schans, C. P., Geertzen, J. H. B., Schoppen, T., & Dijkstra, P. U. (2002). Phantom Pain and Health-Related Quality of Life in Lower Limb Amputees. *Journal of Pain and Symptom Management*, 24(4), 429-436.
 67. Walsh, G., & Bannister, J. (2010). A Device for the Relief of Phantom Limb Pain and Rehabilitation in Stroke. *Optometry and Vision Science*, 87(12), E971-E978.
 68. Wang, F., Zhang, R., Zhang, J., Li, D., Wang, Y., Yang, Y-H., & Wei, Q. (2021). Effects of mirror therapy on phantom limb sensation and phantom limb pain in

- amputees: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Rehabilitation*, 35(12), 1710-1721.
69. Wang, J., Fan, J., Raju, G. C., & Zhao, J. (2023). Comparative Effects of Interventions on Phantom Limb Pain: A Network Meta-Analysis. *World Neurosurgery*, 170, E45-E56.
 70. Wartan, S. W., Hamann, W., Wedley, J. R., & McColl, I. (1997). Phantom pain and sensation among British veteran amputees. *British Journal of Anaesthesia*, 78, 652-659.
 71. Whyte, A. S., & Niven, C. A. (2001). Variation in Phantom Limb Pain: Results of a Diary Study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 22(5), 947-953.
 72. Wiech, K., Kiefer, R. T., Töpfner, S., Preissl, H., Braun, C., Unertl, K., Flor, H., & Birbaumer, N. (2004). A Placebo-Controlled Randomized Crossover Trial of the N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Antagonist, Memantine, in Patients with Chronic Phantom Limb Pain. *Anesthesia & Analgesia*, 98, 408-413.
 73. Wu, C. L., Tella, P., Staats, P. S., Vaslav, R., Kazim, D. A., Wesselmann, U., & Raja, S. N. (2002). Analgesic Effects of Intravenous Lidocaine and Morphine on Postamputation Pain. *Anesthesiology*, 96(2), 841-848.
 74. Xie, H-M., Zhang, K-X., Wang, S., Wang, N., Wang, N., Li, X., & Huang, L-P., (2022). Effectiveness of Mirror Therapy for Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 103, 988-997.
 75. Yildirim, M., & Kanan, N. (2016). The effect of mirror therapy on the management of phantom limb pain. *Agri*, 28(3), 127-134.
 76. Zaheer, A., Malik, A. N., Masood, T., & Fatima, S. (2021). Effects of phantom exercises on pain, mobility, and quality of life among lower limb amputees; a randomized controlled trial. *BMC Neurology*, 21, 416-423.

RINGRAZIAMENTI

Vorrei innanzitutto ringraziare la Professoressa Chiara Begliomini per la disponibilità e per il prezioso aiuto dedicatomi durante la stesura dell'elaborato.

In secondo luogo vorrei ringraziare tutte le persone che anche senza far parte della mia vita universitaria mi hanno sempre dato la carica necessaria: compagni e insegnanti di danza, di Danzarmonia che mi accompagnano da tutta la vita, e di CSD21, che in questi anni sono stati una seconda casa; la Co.S.Mi.C.A2 e la mia tutor Simona per aver creduto in me ed avermi accolto; compagni del liceo, che sono dei pezzi di cuore e mi fanno sentire parte di loro ogni volta che torno, anche se ci vediamo raramente; chi è rimasto una costante fin dalle medie; ed infine compagne del ballo, grazie per quest'avventura.

Meritano poi una menzione speciale gli amici dell'università che mi sono rimasti accanto nonostante tutto. Elisa e Linda, grazie per avermi sempre strappato un sorriso. Avete reso questo percorso meno solitario e decisamente più leggero. Leo, grazie per la tua presenza letteralmente in ogni ambito possibile della mia vita, tra cui inaspettatamente anche il crochet. Saper di poter sempre contare su di te, soprattutto in quest'ultimo anno, mi ha dato certezza quando più mi serviva. Sabri, se non ti avessi conosciuta tra i banchi di biologia il primo anno, non penso che in questo momento sarei qui. Grazie per aver reso Padova sopportabile e in alcuni momenti anche piacevole. Anche se facciamo psicologia sarai sempre la mia woman in STEM preferita.

Non penso poi mi sia possibile proseguire senza soffermarmi su chi più di tutti ha influenzato, in modi e momenti completamente diversi, la mia felicità in questi tre anni. Innanzitutto ringrazio Matteo, che mi ha permesso di vivere una delle più emozionanti esperienze della mia vita, ma soprattutto mi ha ridato il sorriso quando ne avevo più bisogno. Qualunque cosa succeda sarò sempre grata per la persona che sei e per i momenti che ho condiviso con te. Ringrazio Letizia, che anche se siamo costantemente a distanza l'una dall'altra è sempre pronta a parlarmi della sua vita mentre io le racconto la mia, ma soprattutto sa sempre darmi consigli qualsiasi dubbio io possa avere. Ringrazio Reb, che per quanto mi ha sopportato e supportato da sempre potrebbe laurearsi al posto mio. Grazie perché so che posso sempre contare su di te ed essere al cento per cento me stessa in tua presenza. Spero di ricambiare anche solo un decimo di cosa tu significhi per me. Ringrazio Kekko, che anche se non ha mai letto una singola parola della tesi è sempre stato presente trecentosessantacinque giorni all'anno, indipendentemente da cosa avessi

bisogno, se ridere, piangere, sfogarmi, divertirmi, spettegolare o fare discorsi profondi sul senso dell'esistenza. Ti voglio un bene che non hai idea.

Ringrazio poi la mia famiglia, gli zii, i nonni e i cugini, per il supporto con cui mi hanno sempre accompagnato nella vita. Ringrazio Manu, anche se a volte ti sento distante e diversa da me alla fine basta una parola e torniamo ad essere le complici di sempre, non dimenticando però di litigare ogni tanto per mantenere equilibrata la nostra sorellanza. Ringrazio papà, perché anche se spesso ci scontriamo su cose banali nei momenti di difficoltà sei sempre disponibile ad aiutarmi. Ma soprattutto ringrazio mamma. Anche se a volte potrei essere una figlia migliore spero che tu sappia quanto io sia grata di quello che fai per me ogni giorno, dalle piccole cose ai momenti più difficili. Senza di te e la tua fiducia non ce l'avrei mai fatta e non sarei la persona che sono oggi. Ringrazio nonno Carlo, sperando che questa tesi possa aiutarti meglio a comprendere quello che vivi ogni giorno. Anche se non posso immaginare pienamente cosa voglia dire, ho cercato nel mio piccolo di capirlo meglio anch'io. Infine ringrazio Otto. Anche se non puoi leggere perché nei cani quest'abilità è stata sostituita dalla capacità di amare incondizionatamente, voglio che tu sappia che mi hai completamente stravolto la vita da quando ci sei e che senza di te non ce l'avrei mai fatta a superare questi tre anni.

E poi ringrazio me stessa, per aver finalmente capito che con volontà (e qualche piantino) si può fare tutto, anche quando nessuno ci crede.

Grazie.