

Matricola: 0000812539

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

STUDIO DI PREVALENZA A MEDIO E LUNGO
TERMINE DELLA SINDROME DELL'ARTO FANTASMA
IN PAZIENTI AMPUTATI TRANS FEMORALI E TRANS
TIBIALI

Tesi di Laurea in Medicina Riabilitativa in Geriatria e Reumatologia

Presentata da:

Letizia De Santis

Relatore:

Chiar.mo Prof. Alessandro Zati

Correlatrice:

Chiar.ma Prof.ssa Maria Grazia Benedetti

Sessione I

Anno Accademico 2018/2019

ABSTRACT

Background: La gestione del dolore a seguito di amputazione risulta uno dei problemi principali dal punto di vista clinico; le sensazioni percepite dal paziente possono essere differenziate in tre sindromi principali che si presentano con prevalenze diverse. La sindrome dell'arto fantasma è riscontrabile nel 63-90% dei casi, la sindrome dell'arto fantasma doloroso può comparire nel 46,7-76% dei casi mentre la sindrome del moncone doloroso nel 32-93% dei casi. Tra le tecniche di trattamento specifiche per il tipo di dolore e le sensazioni percepite, si può ricorrere sia ad una terapia farmacologica, che utilizzi tecniche analgesiche e anestesiolgiche, che ad un trattamento riabilitativo. Per quest'ultimo, sono presenti evidenze in letteratura riguardanti: la Mirror Therapy, la GMI, la TENS e la tDCS.

Disegno di Studio: Studio osservazionale retrospettivo.

Obiettivo: Valutazione della prevalenza a medio e lungo termine del dolore e delle sensazioni legate alla sindrome dell'arto fantasma, alla sindrome dell'arto fantasma doloroso e al dolore al moncone in pazienti amputati a livello trans-femorale, trans-tibiale ed emi-pelvectomia, trattati presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli tra il 2008 ed il 2018, ed indagine delle correlazioni con: età del paziente alla data dell'intervento, follow up dall'intervento (a medio o lungo termine), diagnosi, livello di amputazione, BMI, uso di farmaci e trattamento riabilitativo.

Materiali e Metodi: I pazienti sono stati reclutati attraverso il Centro Elaborazione Dati (CED) dell'Istituto mentre i rispettivi dati anagrafici sono stati recuperati dal SIR (Sistema Informatizzato Rizzoli). Dopo una selezione rispetto ai criteri di inclusione, i pazienti eletti sono stati contattati telefonicamente per aderire allo studio e autorizzare l'invio di un questionario da compilare a domicilio, sotto eventuale supervisione telefonica di un fisiatra. I dati dei questionari ricevuti sono stati esaminati secondo analisi statistica.

Risultati: Il 68,5% dei pazienti riferisce di aver avuto la sindrome dell'arto fantasma, il 65,9% la sindrome dell'arto fantasma doloroso ed il 53,3% la sindrome del moncone doloroso. Chi è più anziano prova la sindrome dell'arto fantasma doloroso con maggior frequenza ($p=0,040$). Mentre, per quanto riguarda l'assunzione di farmaci, i pazienti che ne fanno più uso sono quelli che presentano frequenza, durata, intensità e fastidio maggiori

dovuti alla sindrome dell'arto fantasma doloroso ($p=0$, $p=0,014$, $p=0.013$ e $p=0,004$). Non sono state identificate ulteriori correlazioni tra la prevalenza delle sindromi e il follow up a medio o lungo termine (da 1 a 10 anni), la diagnosi, il tipo di amputazione (trans-femorale, trans-tibiale o emi-pelvectomia), il BMI ed il trattamento riabilitativo.

Conclusioni: La sindrome dell'arto fantasma, la sindrome dell'arto fantasma doloroso e quella del moncone doloroso nei pazienti amputati a livello trans-tibiale, trans-femorale ed emi-pelvectomia risultano problematiche clinicamente presenti sia a medio che a lungo termine. A dimostrarlo sono i dati relativi alla loro prevalenza, coerenti con quanto riportato in letteratura. Nonostante l'utilità dei farmaci per il controllo del dolore, un più puntuale e specifico intervento riabilitativo può essere attuato per il contenimento di tale problematica e la disabilità che ne consegue.

ABSTRACT

Background: Pain management following amputation is one of the major clinical problems; the sensations perceived by the patient can be distinguished into three main syndromes that occur with different prevalence. Phantom limb sensation is found in 63-90% of cases, phantom limb pain can appear in 46.7-76% of cases while the residual limb pain in 32-93% of cases. Among the specific treatment techniques for the type of pain and perceived sensations, patients can recourse to both a pharmacological therapy, which uses analgesic and anesthetic techniques, and a rehabilitation treatment. For the latter, there are evidences in the literature concerning: the Mirror Therapy, the GMI, the TENS and the tDCS.

Study Design: Retrospective observational study.

Objective: Evaluation of the medium and long term prevalence of pain and sensations related to phantom limb sensation, phantom limb pain and residual limb pain in patients amputated at trans-femoral, trans-tibial and hemi-pelvectomy level, treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli between 2008 and 2018, and investigation of the correlations with: patient's age on the date of the operation, follow-up from the intervention (medium or long term), diagnosis, amputation level, BMI, use of drugs and rehabilitation treatment.

Materials and Methods: Patients were recruited through the Centro Elaborazione Dati d'Istituto (CED) while their personal data were retrieved from the SIR (Sistema Informatizzato Rizzoli). After a selection with respect to the inclusion criteria, the elected patients were contacted by telephone to take part in the study and to give their authorization to receive a questionnaire to be filled out at home, under possible telephone supervision by a physiatrist. The data of the received questionnaires were examined according to statistical analysis.

Results: The 68.5% of patients report having phantom limb sensation, 65.9% phantom limb pain and 53.3% residual limb pain. Older people experience the syndrome of the phantom limb pain with greater frequency ($p = 0.040$). While, regarding the use of drugs, the most patients using them are those who have the greatest frequency, duration, intensity and discomfort due to the phantom limb pain ($p = 0$, $p = 0.014$, $p = 0.013$ and $p = 0.004$). No further correlations were identified between the prevalence of syndromes and the medium or

long term follow-up (from 1 to 10 years), the diagnosis, the kind of amputation (trans-femoral, trans-tibial or hemi-pelvectomy), BMI and treatment rehabilitation.

Conclusions: *Phantom limb sensation, phantom limb pain and residual limb pain in trans-tibial, trans-femoral and hemi-pelvectomy patients are clinically present both medium and long term. This is demonstrated by the data relating to their prevalence, coherent with what the literature reports. Despite the usefulness of pain control drugs, a more punctual and specific rehabilitative intervention can be implemented to contain this problem and the resulting in disability.*

INDICE	Pagina
INTRODUZIONE	9
1.0 LE SINDROMI NELL'AMPUTATO	11
1.1 Cenni storici	11
1.2 Definizioni	11
1.3 Prevalenza delle sindromi	16
2.0 TECNICHE DI TRATTAMENTO	19
2.1 Trattamento farmacologico	19
2.1.1 Farmaci analgesici e anestetici.....	19
2.1.2 Tecniche analgesiche e anestesilogiche.....	22
2.2 Trattamento riabilitativo	27
2.2.1 Mirror Therapy.....	27
2.2.2 Graded Motor Imagery.....	31
2.2.3 TENS.....	38
2.2.4 tDCS.....	40
3.0 PROGETTO SPERIMENTALE “AMPU-PHANTOM” PRESSO IOR	43
3.1 Obiettivi	43
3.2 Materiali e metodi	43
3.3 Risultati	47
3.3.1 Progressione dello studio.....	47
3.3.2 Percentuali delle risposte al questionario.....	49
3.3.3 Correlazioni.....	59
3.4 Discussione	63
CONCLUSIONI	67
ALLEGATI	69
BIBLIOGRAFIA	77
RINGRAZIAMENTI	83

INTRODUZIONE

La sindrome dell'arto fantasma è una sensazione comune nei pazienti che subiscono un intervento di amputazione. Viene definita come: *una sensazione non dolorifica riferita ad un arto mancante*.⁴⁵ Oltre alla sindrome dell'arto fantasma, è possibile che un paziente operato di amputazione incorra nella sindrome dell'arto fantasma doloroso o nella sindrome del moncone doloroso. Queste sindromi presentano un'incidenza differente. La sindrome dell'arto fantasma varia tra il 60% e l'80% nei pazienti amputati;³⁰ similmente, la sindrome dolorosa dell'arto fantasma ha un'incidenza del 50-80%.⁴⁹ Per quanto riguarda la sindrome del moncone doloroso, questa è comune all'inizio del periodo post-amputazione ma, nella maggior parte dei pazienti, si attenua con la guarigione dei tessuti interessati. Tuttavia, nel 5-10% dei casi il dolore al moncone persiste e può anche peggiorare col tempo. Il dolore al moncone e il dolore all'arto fantasma sembrano essere fenomeni correlati; infatti, diversi autori riportano una maggior prevalenza del dolore all'arto fantasma tra amputati con dolore al moncone coesistente, rispetto agli amputati senza dolore al moncone.⁴⁵

Un tempo si pensava che il “dolore fantasma” fosse principalmente una malattia psichiatrica. Con l'accumulo di prove da studi di ricerca degli ultimi decenni, la causalità si è spostata verso i mutamenti che l'amputazione induce a diversi livelli dell'asse neurale, in particolare nella corteccia. I meccanismi proposti per spiegare il dolore dell'arto fantasma sono di tipo periferico, neurale centrale e psicogeno. Tra i meccanismi periferici coinvolti vi sono l'iperattività del moncone e la presenza di neuroma. I meccanismi neurali centrali individuati sono, invece: la sensibilizzazione e le alterazioni del midollo spinale, la riorganizzazione corticale, la dissociazione sensoriale corticale-motoria e il cambiamento dello schema del corpo. Tuttavia, nessuno di questi costrutti teorici sembra essere in grado di spiegare il fenomeno del dolore all'arto fantasma in modo indipendente e molti esperti ritengono che probabilmente siano responsabili ulteriori meccanismi.⁵⁵

Per i pazienti che le presentano, queste sindromi possono risultare limitanti sia nello svolgimento delle attività della vita quotidiana sia per quanto riguarda la sfera della partecipazione sociale. Infatti, l'amputazione dell'arto inferiore è una procedura invalidante, che compromette l'aspetto fisico e mentale della vita del paziente, il quale si trova a dover cambiare e riorganizzare la propria vita insieme a quella dei propri familiari. Tutto questo è dimostrato causare una diminuzione della qualità della vita; pertanto, è importante fornire ai pazienti un'assistenza sanitaria completa. Una terapia farmacologica e una proposta

riabilitativa adeguati possono migliorare la qualità della vita del paziente e consentire un ritorno alla partecipazione sociale.²⁵

Esistono diversi articoli in letteratura a favore dell'utilizzo di tecniche riabilitative nell'ambito della cura del dolore del paziente amputato. Tra queste, vi sono: Mirror Therapy (terapia con lo specchio), GMI (Graded Motor Imagery), TENS (stimolazione elettrica nervosa transcutanea) e tDCS (stimolazione transcranica a corrente diretta). Altre terapie adiuvanti comprendono: il biofeedback, l'agopuntura, il massaggio,³⁰ gli ultrasuoni, il *training* sulla discriminazione sensoriale, il *training* per l'utilizzo della protesi e la gestione cognitiva del dolore dal punto di vista comportamentale.⁵⁵

Lo scopo di questa tesi sperimentale è stato quello di indagare la prevalenza della sindrome dell'arto fantasma, della sindrome dolorosa dell'arto fantasma e della sindrome del moncone doloroso in una popolazione di pazienti amputati presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli e le loro correlazioni con: età del paziente alla data dell'intervento, follow up dall'intervento (a medio o lungo termine), diagnosi, tipo di amputazione (trans-femorale, trans-tibiale o emipelvectomy), BMI, uso di farmaci e trattamento riabilitativo.

1.0 LE SINDROMI NELL'AMPUTATO

1.1 Cenni storici

La prima descrizione, dal punto di vista clinico, delle sensazioni percepite a seguito di un intervento di amputazione è stata effettuata da *Ambroise Parè* (1510-1590), chirurgo militare francese, il quale notò che i pazienti lamentavano un importante dolore all'arto mancante. Nel suo trattato intitolato "*Haquebusses and other guns*", Parè propose differenti modelli per spiegare il dolore presente nel periodo post-amputazione e ne individuò una sindrome caratteristica. Successivamente, alcuni studi condotti da *Charles Bell* (1830), *Magendie* (1833), *Rhone* (1842) e *Gueniot* (1861) fornirono dettagliate descrizioni del fenomeno, ma solo nel 1871 fu coniato per la prima volta il termine "arto fantasma" da *Weir Mitchell*.

Nell'età moderna, tra le cause di amputazione più frequenti è prevalsa quella traumatica, a seguito della Prima e della Seconda Guerra Mondiale e della guerra in Vietnam. Le esplosioni di mine terrestri e ordigni hanno provocato un importante incremento di amputazioni e quindi il diffondersi della sindrome dell'arto fantasma in persone altrimenti sane.⁴⁵ Basti pensare che ogni anno negli USA circa 185.000 individui subiscono un intervento di amputazione. Le principali cause di amputazione degli arti inferiori sono le malattie vascolari periferiche (54%), inclusi diabete e arteriopatia periferica, traumi (45%) e cancro (meno del 2%), mentre per le amputazioni degli arti superiori, le cause principali sono i traumi (77%) e l'assenza congenita degli arti e tumori (6%).³⁵

Oggi è conoscenza comune il fatto che la maggior parte degli amputati sperimentino la sensazione dell'arto fantasma, dolorosa o non dolorosa, dopo l'amputazione di uno o più arti. La sensazione dell'arto fantasma non dolorosa pone difficilmente problemi a livello diagnostico.⁴⁵

1.2 Definizioni

La gestione del dolore conseguente all'amputazione di un arto risulta uno tra i problemi principali.⁵³ Col termine "dolore post-amputazione" si include in realtà un'ampia gamma di

sensazioni dolorifiche e non dolorifiche, che possono essere racchiuse in tre sindromi principali.

- Sindrome dell'arto fantasma (*phantom limb sensation*, PLS)
- Sindrome del moncone doloroso (*residual limb pain*, RLP)
- Sindrome dolorosa dell'arto fantasma (*phantom limb pain*, PLP)

La sindrome dell'arto fantasma (PLS) è definita come qualsiasi sensazione non dolorifica riferita all'arto mancante.⁴⁵ La sua incidenza varia dal 30% al 90%, con un picco iniziale nel primo periodo postoperatorio del 75% dei casi, e una durata media di 7 anni dopo l'amputazione degli arti.¹¹

Le sensazioni che vengono spesso riferite possono essere suddivise in cinetiche, cinestesiche, esteroceettive e completate da altre componenti aggiuntive.

Le sensazioni di tipo *cinetico* sono descritte come la percezione del movimento all'interno dell'arto, mentre quelle *cinestesiche* sono associate alla dimensione, alla forma e alla componente propriocettiva dell'arto fantasma. Per quanto riguarda le *esteroceettive*, queste non sono altro che l'impressione soggettiva che riferisce la persona all'interno dell'arto fantasma, per esempio: formicolio, solletico, intorpidimento o arto addormentato (ma anche pressione, temperatura, prurito, vibrazione, “spilli e aghi”, sensazione di scosse elettriche).²³ Infine, la percezione di possedere componenti aggiuntive è identificata similmente alla sensazione di indossare un anello o un orologio da polso se si tratta di arto superiore, oppure di indossare una scarpa sull'arto fantasma inferiormente.⁴⁸ Alcuni pazienti descrivono l'arto fantasma inferiore come “un'estensione al moncone, ma non al piede, circa 3 centimetri sotto il moncone” oppure come “una consapevolezza solo dello stinco” o ancora “una semplice sensazione sotto al moncone”.²³

Uno studio realizzato in Australia nel 2010 ha esaminato gli aspetti somatici e percettivi in una popolazione di 283 pazienti amputati di età compresa tra i 22 e i 96 anni che presentavano la sindrome dell'arto fantasma, con date d'intervento molto eterogenee: alcuni avevano subito l'intervento da 9 giorni, altri addirittura da 70 anni. Lo studio ha dimostrato che la maggior parte degli amputati percepiva un arto fantasma di dimensioni e postura normale, oppure percepiva la sensazione di allungamento o accorciamento dell'arto fantasma; questa sensazione è detta anche *telescoping*: si riferisce al “restringimento” dell'arto fantasma, ovvero le parti distali gradualmente vanno a raggiungere il moncone. Il 12% degli amputati

invece riferiva un arto fantasma che occupava posizioni anormali o anatomicamente impossibili, per esempio un arto attorcigliato, che puntava nella direzione sbagliata oppure il numero delle dita della mano o del piede era cambiato o addirittura erano scomparse. Questa percezione sembra essere legata alla perdita dell'arto per cause traumatiche, come conseguenza dell'osservazione e percezione dell'arto colpito che assume posizioni innaturali durante la lesione accidentale [Figura 1]. Tuttavia, normalmente, la maggior parte degli amputati non permette al proprio arto fantasma di entrare nel proprio conscio e nella propria consapevolezza perché risulta fastidioso o doloroso: la consapevolezza dell'arto fantasma quindi deriva da meccanismi molto più complessi e non da semplici esperienze di coscienza rispetto alle sensazioni di quell'arto. La maggior parte delle sensazioni si verificano in genere spontaneamente e vanno contro la propria volontà.²³

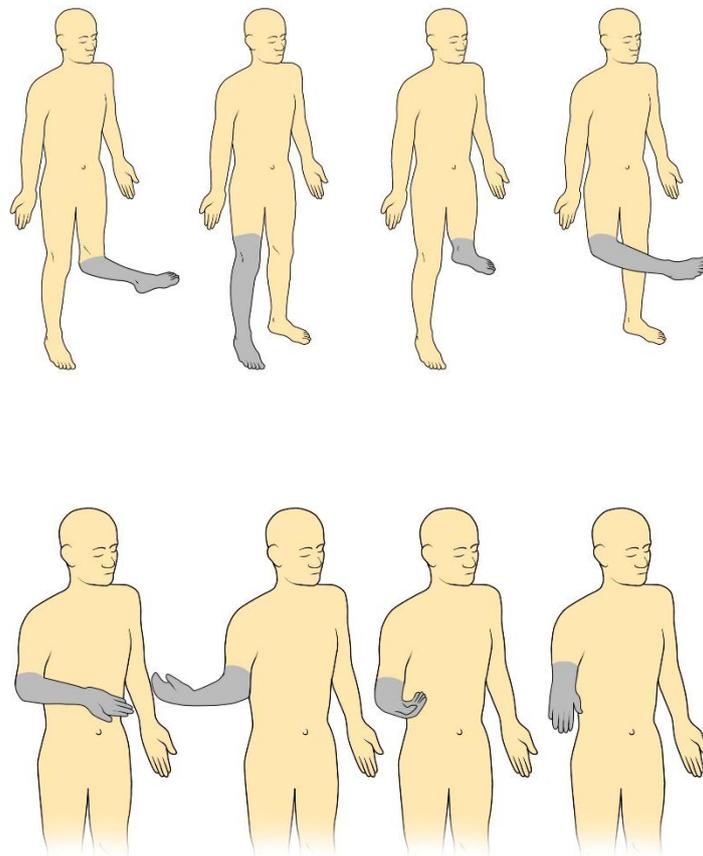


Figura 1 – Raffigurazione di alcune possibili percezioni riferite dal paziente con arto fantasma.⁶¹

La sindrome del moncone doloroso (RLP o SP, *stump pain*) rappresenta un altro tipo di sensazione del paziente amputato, comune dell'immediato post-operatorio, che tende a diminuire gradualmente con la guarigione dei tessuti.²⁰ È definita come una sensazione

dolorosa percepita nella parte dell'arto amputato che è ancora fisicamente presente. La prevalenza della sindrome è stata stimata tra il 10% e il 74%.³ In alcuni casi (10-13%) persiste fino a 2 anni dall'operazione e col tempo può anche peggiorare: negli amputati di vecchia data la prevalenza può salire fino al 55-76%.²⁰ Viene delineato dalla maggior parte dei pazienti come un dolore intermittente e i descrittori più comuni rispetto alla qualità sono: “acuto”, “pulsante”, “un bruciore a caldo”, “un dolore simile ad un formicolio”, “un dolore shockante”. In uno studio condotto a *Washington*, il 4% dei pazienti con RLP ha descritto il dolore al moncone “per nulla fastidioso”, il 36% “leggermente fastidioso”, il 27% “moderatamente fastidioso” e il 33% lo ha descritto come “gravemente fastidioso”.¹⁹

Esaminare attentamente lo stato del moncone ed averne cura risultano prassi favorevoli per diminuire quelle che possono esserne le cause. I fattori che possono causare la sindrome del moncone doloroso, infatti, sono relativi a patologie come infezioni, speroni ossei, cicatrici aderenti⁴⁵ oppure stati infiammatori, edema, neuroma e ascesso.³ Alcuni studi dimostrano come un dolore già presente prima dell'amputazione sia correlato con lo sviluppo di un dolore acuto o cronico dopo l'amputazione.⁵³ Anche fattori intrinseci alla persona come ansia, depressione, plasticità neurale, memoria del dolore e capacità nell'elaborazione di stimoli dolorosi sembrano influenzare l'intensità del dolore post-operatorio a lungo termine. Molti di questi fattori possono essere condizionati dall'ambiente esterno.⁵⁴

La sindrome del moncone doloroso può essere considerata, quindi, una grave condizione invalidante nei pazienti con amputazione degli arti che può portare ad una compromissione delle funzioni fisiche e psicosociali. Può infatti ostacolare la mobilità e influire sulle condizioni psicologiche e mentali di una persona. È inoltre correlata negativamente con l'esecuzione dell'attività lavorativa e sembra essere un predittore per il disturbo della qualità della vita.³

La sindrome dolorosa dell'arto fantasma (PLP) è invece una percezione dolorosa riferita all'arto che non esiste più.²³ Sembra essere un fenomeno “dall'alto verso il basso”, innescato cioè dalla perdita di input sensoriale (afferente) e da una plasticità corticale disadattiva. Tuttavia, il PLP è anche un processo “dal basso verso l'alto”, dovuto ad una maggiore attività sinaptica generata ectopicamente nei neuroni del ganglio della radice dorsale assotomizzati che avevano innervato l'arto. Le sensazioni dolorose possono essere correlate all'incongruenza dell'intenzione motoria e del feedback sensoriale e alla corrispondente attivazione delle aree frontali e parietali del cervello.

Sebbene il dolore dell'arto fantasma possa diminuire o scomparire nel tempo, se il dolore persiste per almeno 6 mesi, la prognosi per la successiva riduzione del dolore è scarsa. La

sensazione può presentarsi sotto forma di *iperalgisia*; questa è una maggiore sensibilità al dolore derivante da uno stimolo periferico e può essere primaria o secondaria. L'iperalgisia primaria è una maggiore sensibilità al dolore nel sito della lesione e sembra derivare da cambiamenti nel sistema nervoso periferico. L'iperalgisia secondaria si sviluppa al di fuori del sito della lesione ed è mediata dai cambiamenti nel sistema nervoso centrale (SNC). L'*allodinia* è un dolore derivante da stimoli o attività normalmente innocui mediati dai cambiamenti del SNC, in cui l'attivazione di un non-nocicettore localizzato in periferia viene percepita come dolorosa.³⁴

Oltre alla percezione di dolore in termini di intensità, il PLP varia anche nella tipologia di dolore percepito. Esso è di tipo fluttuante e frequentemente descritta dai pazienti in termini neuropatici come un bruciore, un dolore lancinante, martellante o la percezione di puntura da aghi e spilli. Il dolore da scosse elettriche (indice di disfunzione periferica) e il dolore caratterizzato da crampi sembrano essere associati a movimenti spontanei dell'arto fantasma. Coloro che sono in grado di muovere intenzionalmente il proprio moncone hanno più possibilità di percepire le dimensioni, la forma e la posizione del loro arto fantasma, portando un'immagine corporea dell'arto più conservata.²³

La sindrome dolorosa dell'arto fantasma ha un'incidenza del 50-80% negli amputati;⁴⁹ nel 25% circa degli amputati si sviluppa nella prima settimana post-operatoria⁵³ ma può durare anche anni. Uno studio pubblicato sul "*American Journal of Hospice & Palliative Medicine*" riporta che l'incidenza del dolore fantasma è del 60% ad 1 mese, 39% a 6 mesi, 37% a 1 anno e 32% a 2 anni.⁴¹

Il verificarsi del dolore all'arto fantasma negli adulti sembra essere indipendente dall'età, dal genere e dal sito o livello dell'amputazione. È meno frequente in età pediatrica e negli amputati per cause congenite.⁴⁵ Inoltre, non sono state trovate associazioni tra dolore all'arto fantasma e la presenza di malattie psichiatriche,¹⁸ ad eccezione di ansia e depressione che sono ancora oggetto di studio per migliori accertamenti.

Nel grafico sottostante (dallo studio di Ahmed, et al.) si può osservare l'andamento dell'intensità del dolore secondo la scala di valutazione NRS (*numerical rating scale*, che valuta la percezione del dolore con un punteggio da 0 a 10) tra dolore all'arto fantasma e sindrome del moncone doloroso, in relazione al tempo. È apprezzabile un andamento di intensità del dolore quasi costante a 3, 6 e 12 mesi dall'amputazione per quanto riguarda il dolore all'arto fantasma, a differenza della sindrome del moncone doloroso che sembra diminuire di intensità durante lo stesso lasso di tempo. [Figura II]

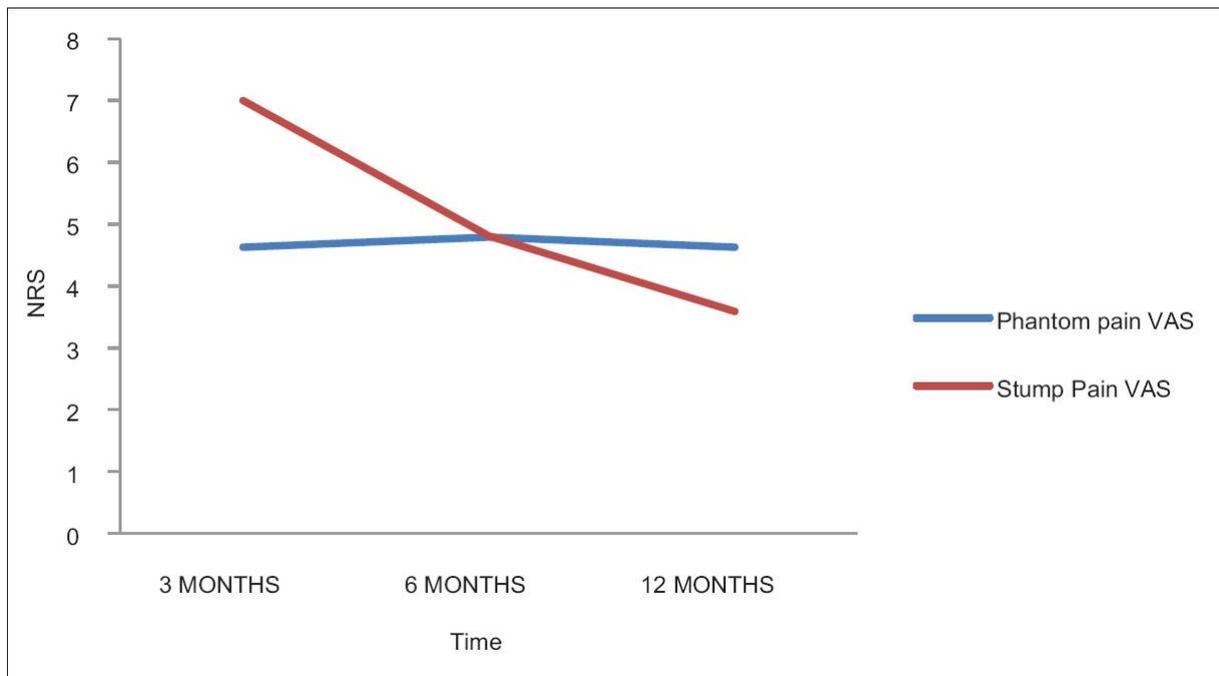


Figura II – Andamento dell'intensità del dolore da PLP e da RLP a distanza di 3, 6, 12 mesi. ¹

1.3 Prevalenza delle sindromi

Uno studio realizzato a New Delhi (India) nel 2017 ha riportato la prevalenza del dolore all'arto fantasma (PLP), del dolore al moncone (RLP) e della sindrome dell'arto fantasma (PLS), in una popolazione di pazienti amputati a seguito di cancro. La prevalenza di PLP è risultata del 41% a 3 e 12 mesi e del 45.3% a 6 mesi dall'amputazione; invece quella di RLP e PLS è risultata rispettivamente del 14.4% e del 71.2% a 3 mesi, del 18.75% e del 37.1% a 6 mesi, del 15.8% e del 32.4% a 12 mesi.¹ Questi dati quindi dimostrano che la prevalenza di PLP e PLS risulti più alta rispetto a quella di RLP, in pazienti amputati per cancro.

Il grafico sottostante, prodotto dagli autori dello stesso studio, rappresenta i dati appena descritti. Si può osservare la prevalenza delle tre sindromi, quindi il numero di pazienti con sindrome dolorosa dell'arto fantasma (linea blu), sindrome dell'arto fantasma (linea verde) e moncone doloroso (linea rossa) in relazione all'andamento del tempo (3, 6 e 12 mesi). [Figura III]

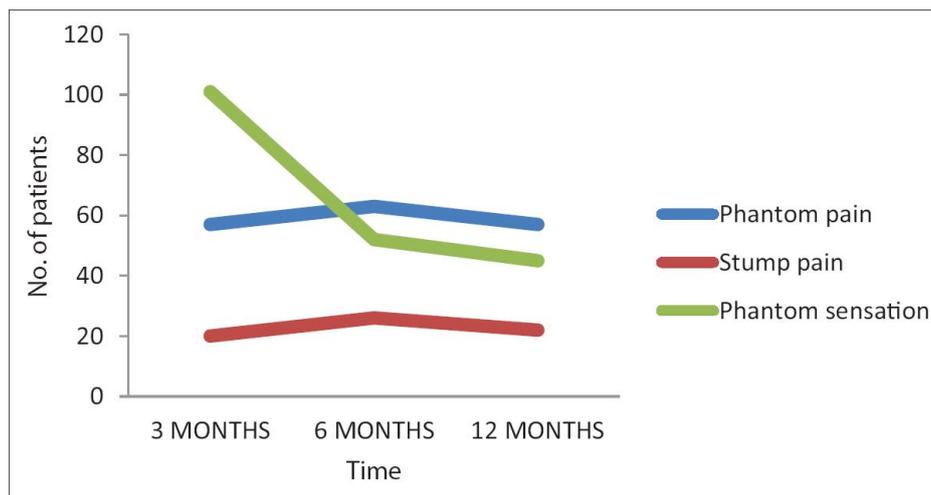


Figura III – Grafico sulla prevalenza delle sindromi PLP, RLP e PLS. ¹

Sono state individuate inoltre delle correlazioni tra prevalenza delle sindromi e aspetti riguardanti l'andamento pre e post-operatorio. Per esempio, PLP e PLS sono risultati più frequenti in pazienti che presentavano: vizio di fumo, dolore prima dell'operazione o dolore immediato e intenso post-operatorio, cure con chemioterapia, anestesia generale, neuroma o infezioni post-operazione, gestione analgesica post-operatoria mediante terapia oppioide IV (intra-venosa) e un livello di amputazione prossimale.¹ Lo studio ha inoltre identificato che non sussistono differenze tra sessi nella manifestazione della PLP. Dunque, il genere di appartenenza non sembra essere un fattore di rischio di questa sindrome; resta da domandarsi se la prevalenza della sindrome subisca delle variazioni rilevanti tra persone appartenenti a nazioni differenti.

A tal proposito, uno studio realizzato in Nuova Zelanda nel 2011 si è proposto di confrontare la prevalenza del dolore all'arto fantasma in due gruppi di amputati: uno con pazienti della Nuova Zelanda e uno dalla Cambogia. Inoltre, come secondo obiettivo si è voluta comparare la prevalenza tra le tre sindromi post amputazione (PLS, PLP e RLP). Dallo studio sembra che tra le due comunità non ci siano differenze tra sindrome dell'arto fantasma, dolore all'arto fantasma e moncone doloroso nonostante l'esposizione ad ambienti abbastanza differenti. Viene dimostrato inoltre che il dolore all'arto fantasma sia un problema considerevole tra le due comunità ma, comparando il gruppo della Nuova Zelanda con quello della Cambogia, non compare alcuna differenza nella prevalenza delle sindromi. Dunque, questo risultato sembra indicare che l'ambiente culturale, sociale ed economico a cui è esposto un amputato non influenzi lo sviluppo del dolore all'arto fantasma.¹⁴

2.0 TECNICHE DI TRATTAMENTO

2.1 Trattamento farmacologico

2.1.1 Farmaci analgesici e anestetici

Alla luce del capitolo precedente, dolore e sensazioni legate alle tre sindromi descritte possono quindi presentarsi immediatamente dopo l'intervento e perdurare, a volte, per tutto il resto della vita del paziente amputato. È stato dimostrato che maggiore è l'intensità del dolore pre-amputazione maggiore è la possibilità che il paziente sviluppi dolore persistente post-amputazione.

Inoltre, la presenza di fattori quali l'uso pre-operatorio di oppioidi o la presenza di disturbi dell'ansia o del tratto psicologico possono favorire la persistenza del dolore post-operatorio.³¹

Il dolore post-operatorio: la scala a tre gradini WHO.

Il trattamento del dolore post-operatorio si basa su farmaci che appartengono a diverse categorie e si può avvalere già in fase peri-operatoria dell'ausilio di cateteri centrali o perinevrosi, attraverso i quali viene infuso un anestetico locale associato o meno ad adiuvanti.

Anestetici. I farmaci anestetici rendono i pazienti analgesici, amnesici e privi di coscienza causando contemporaneamente rilassamento muscolare e soppressione dei riflessi indesiderabili.⁴³ L'anestesia può essere generale o loco-regionale. La prima si realizza attraverso l'uso di farmaci ipnotici, che deprimono il sistema nervoso centrale; determina la perdita di coscienza. La tecnica loco-regionale determina l'anestesia di porzioni del corpo, mediante l'azione di farmaci anestetici locali su tronchi o radici nervose. Tali farmaci bloccano la conduzione centripeta delle sensazioni che originano solo da una regione del corpo, senza modificare lo stato di coscienza.⁴⁰

Analgesici. Questi farmaci, detti anche antidolorifici, sono sostanze che riducono o annullano il dolore agendo sul sistema nervoso centrale, in particolare agendo sulla via somato-sensoriale, legandosi ai recettori specifici del SNC, riproducono l'azione dei vari neurotrasmettitori, in base al meccanismo di azione che ha il farmaco.⁴³

È consigliato seguire una certa sequenza nella somministrazione dei farmaci: inizialmente si utilizzano agenti non oppioidi, ad esempio il paracetamolo, passando successivamente ad antinfiammatori (FANS); quindi, nei casi di dolore moderato e severo, rispettivamente agli oppioidi minori e agli oppioidi maggiori.⁵⁹

Nel 1996 l'Organizzazione mondiale della sanità (WHO, 1996) ha proposto una scala a tre gradini per la gestione farmacologica del dolore, in prima istanza applicata al settore oncologico, utilizzata successivamente anche per il trattamento del dolore non oncologico. Tale approccio fornisce specifiche indicazioni per la scelta della terapia antidolorifica, che non va somministrata al bisogno ma a orari fissi, e consta di tre *step* basati sull'intensità del dolore da cui deriva l'indicazione alla scelta della terapia analgesica più appropriata:⁵⁰

- *dolore lieve (1-4 sulla scala NRS): è indicato il trattamento con FANS o paracetamolo ± adiuvanti;*
- *dolore moderato (5-6): è indicato il trattamento con oppioidi minori ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti;*
- *dolore severo (7-10): è indicato il trattamento con oppioidi maggiori ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti.*

Ad oggi, in carenza di studi che dimostrino nuovi e alternativi approcci, la scala a tre gradini dell'OMS è ancora da considerarsi il caposaldo della strategia farmacologica per una appropriata gestione del dolore. Vi è un sempre più largo consenso circa l'uso flessibile della scala OMS e sull'indicazione a procedere rapidamente al gradino successivo, in caso di inefficacia terapeutica.

Una corretta scelta della strategia terapeutica deve basarsi sull'intensità del dolore, sulla sua tipologia e sulle caratteristiche soggettive del malato. L'approccio a tre gradini, secondo l'OMS, deve essere inserito in una strategia complessiva che comprenda anche terapie non farmacologiche (anestesiologiche, oncologiche, radioterapiche, fisioterapiche, psico-sociali e spirituali).⁵⁹

Il dolore post-amputazione è un dolore moderato-grave; pertanto, la scelta di farmaci analgesici riguarda solitamente la categoria degli oppiacei, che deve essere personalizzata per ciascun paziente.⁷

Gli oppiacei (ossicodone, metadone, morfina, fentanyl) forniscono analgesia senza causare la perdita della propriocezione, del tatto o della coscienza, legandosi ai recettori oppiacei periferici e centrali. Riducono anche la riorganizzazione corticale, che interrompe i meccanismi del dolore all'arto fantasma.³⁴ Tipo di oppiaceo, dosaggio e formulazione devono essere valutati di volta in volta. È noto come nel dolore cronico la risposta al farmaco oppiaceo sia particolarmente soggettiva, così come la comparsa degli effetti collaterali, talvolta intollerabili.⁷

Gli effetti collaterali più comuni associati all'uso di oppiacei sono nausea, vomito, stipsi, depressione respiratoria, sonnolenza e delirio; quest'ultimo è noto per contribuire ad aumentare i tassi di mortalità, ridurre la capacità funzionale e prolungare la degenza ospedaliera.¹²

Le strategie risultate vincenti sul dolore neuropatico da arto fantasma prevedono l'associazione di più farmaci con differente meccanismo di azione. Le associazioni farmacologiche possono riguardare farmaci ad azione complementare o sinergica come per esempio il pregabalin ed il tramadolo o l'ossicodone.

Nella fase peri-operatoria si possono considerare i farmaci anestetici che agiscono sui canali del sodio e del calcio inibendo la trasmissione dell'impulso nervoso dalla periferia al centro. L'utilizzo di tali farmaci per via peri-nervosa consente di agire sulla componente periferica del dolore, creando un blocco di trasmissione della fibra sensitiva. Ad essi possono essere associati farmaci ad azione centrale (come gli oppioidi) o farmaci ad azione nocirecettoriale (come i FANS).

Farmaci per il dolore neuropatico da arto fantasma.

I farmaci scelti per il trattamento del dolore neuropatico da arto fantasma includono farmaci di prima linea e di seconda linea. Alla prima linea appartengono farmaci come gli antidepressivi maggiori, per esempio la duloxetina o la venlafaxina, farmaci anticonvulsivanti come il pregabalin ed il gabapentin, oppure farmaci topici come la crema di capsaicina. I farmaci di seconda linea sono gli oppioidi deboli (come il tramadolo) o gli oppioidi forti (come l'ossicodone, la morfina o il fentanyl) o farmaci ad azione topica come il cerotto di lidocaina o l'associazione di 3 farmaci della prima linea.¹⁵

Tra i farmaci di prima linea, i gabapentinoidi sono efficaci nella diminuzione del dolore nel periodo di peri-amputazione. Il loro uso deve essere bilanciato in relazione a rischi collaterali (sedazione, vertigini, depressione respiratoria e disturbi visivi) anche perché la somministrazione dei farmaci va sempre adattata alla tipologia di paziente (per esempio: la dose va ridotta in caso di presenza di insufficienza renale).³¹

Il gabapentin è il farmaco scelto con più frequenza dai pazienti amputati per il trattamento del PLP.³²

Simile al gabapentin, il pregabalin ha mostrato efficacia nel ridurre l'uso di oppioidi entro le prime 24 ore dopo l'intervento. Oltre a un effetto di risparmio degli oppiacei nel periodo postoperatorio acuto, è stato dimostrato che un ciclo di pregabalin di due settimane riduce i sintomi del dolore neuropatico fino a 6 mesi dopo la chirurgia. Tuttavia, l'incidenza di effetti

collaterali (sedazione e vertigini) è stata individuata come significativa. Pertanto, nonostante pregabalin sia una buona opzione per l'immediato post-amputazione, è richiesta comunque una vigilanza simile a quella della somministrazione di gabapentin, proprio per i suoi effetti collaterali.³¹

2.1.2 Tecniche analgesiche e anestesilogiche

A ciascun livello di amputazione all'arto inferiore corrisponde un sito per la somministrazione della tecnica analgesica, che può essere neuro-assiale o periferica. Nella tabella sottostante si può osservare la corrispondenza tra livello di amputazione e sito per la tecnica anestesilogica. [Figura IV]

CORRISPONDENZA TRA LIVELLO DI AMPUTAZIONE E SITO PER LA TECNICA ANESTESIOLOGICA		
Amputation	Neuroanatomical Correlates	Interventional Option
→Hemipelvectomy →Hip Disarticulation	Lumbar Plexus (T12-L4) Sacral Plexus (L4-S4)	1) Epidural 2) Lumbar Plexus + Sacral Plexus Blockade
→Above the Knee	Femoral Nerve (L2-L4) Sciatic Nerve (L4-S2) Obturator Nerve (L2-L4) Lateral Femoral Cutaneous Nerve (L2/3)	1) Epidural 2) Lumbar Plexus + Sacral Plexus Blockade 3) Femoral (Saphenous for below the knee surgeries) and Sciatic Nerve Blockade
→Through the Knee	Femoral Nerve (L2-L4) Sciatic Nerve (L4-S2) Obturator Nerve (L2-L4)	
→Below the Knee →Ankle Disarticulation	Common Peroneal (L4-S2) Tibial (L4-S2) Saphenous (L2-L4)	
→ Partial Foot Amputation	Common Peroneal (L4-S2) Tibial (L4-S2) +/- Saphenous (L2-L4)	1) Sciatic Nerve Blockade 2) +/- Femoral/Saphenous Nerve Blockade

Figura IV – Schema riassuntivo sul livello di amputazione e sito di anestesia corrispondente.³¹

L'anestesia epidurale (o neuro-assiale) è una procedura che consiste nella penetrazione del catetere nello spazio epidurale, che è uno spazio virtuale, e che si estende dal *foramen magnum* allo *hiatus* sacrale.⁴⁰

La tecnica peridurale deve essere eseguita da mani esperte in quanto gravata dal rischio di puntura durale. Tale evento avverso si manifesta clinicamente con cefalea posturale fino a segni di meningismo. Lo spazio peridurale è lo spazio tra la dura madre e l'aracnoide. Come detto in precedenza, tale spazio è virtuale cioè non abitato dal liquor cefalorachidiano, che

invece è presente nello spazio subaracnoideo. La lesione della dura madre, e quindi dell'aracnoide, determina l'inoculazione di farmaci anestetici ad alte concentrazioni in uno spazio non idoneo, con conseguente anestesia sub-aracnoidea, che può indurre un'anestesia prolungata e complicata dall'effetto emodinamico di tali farmaci.²⁷

L'analgesia epidurale offre la capacità di fornire una densa perdita sensoriale bilaterale insieme all'impiego di additivi sinergici (come oppioidi o agonisti alfa 2) che possono migliorare l'analgesia.³¹ Uno studio prospettico randomizzato condotto da Karanikolas et al. ha dimostrato che l'analgesia peri-operatoria ottimizzata, utilizzando analgesia epidurale e/o PCA (analgesia controllata dal paziente) per via endovenosa, che inizia 48 ore prima e continua per 48 ore dopo l'amputazione degli arti inferiori, è associata a ridotte intensità, prevalenza e frequenza del PLP, 6 mesi dopo l'amputazione. Inoltre, l'analgesia epidurale e il PCA per via endovenosa sono entrambi efficaci nel controllo del dolore ischemico e/o neuropatico grave nell'immediato periodo perioperatorio.²⁹

Un altro studio condotto su una popolazione di amputati agli arti inferiori, ha concluso che l'uso preventivo della calcitonina epidurale migliora il grado di dolore all'arto fantasma e riduce l'incidenza di allodinia e iperalgesia in pazienti sottoposti all'intervento in anestesia spinale-epidurale combinata, durante un anno di follow-up.⁶⁰

Tuttavia, l'analgesia epidurale non è sempre la scelta ideale.³¹ Infatti, l'analgesia epidurale pur efficace nei pazienti amputati, non è indicata in presenza di terapie anti-coagulative, molto comuni nei pazienti cardiopatici o con patologie vascolari.⁵⁶

Oltre a questo, risulta interessante riportare lo studio comparativo prospettico randomizzato di Lambert et al. rispetto all'uso di cateteri epidurali e cateteri peri-neurali posizionati chirurgicamente. Nei risultati dello studio, i pazienti che avevano ricevuto analgesia epidurale hanno mostrato punteggi di dolore superiori nei primi tre giorni post-operatori rispetto ai pazienti che avevano ricevuto cateteri peri-neurali distali posizionati chirurgicamente. Da notare che i pazienti nel gruppo epidurale sono stati sottoposti a posizionamento 24 ore prima dell'intervento chirurgico con conseguente beneficio significativo pre-operatorio per il dolore, mentre i pazienti nel gruppo peri-neurale chirurgico non hanno ricevuto il posizionamento del catetere fino all'intervento chirurgico.³¹ Lo studio porta quindi l'attenzione sull'utilizzo di un'altra modalità di somministrazione differente rispetto a quella neuroassiale: la periferica.

Cateteri perineurali periferici. Sono stati utilizzati in vari contesti con l'obiettivo dell'analgesia site-specific, che elude la necessità di analgesia epidurale evitandone gli effetti collaterali intrinseci o l'incapacità di fornire una copertura adeguata. Nei pazienti sottoposti ad amputazione, le tecniche comprendono il posizionamento di un catetere distale direttamente

sul nervo al momento della resezione chirurgica, oppure i cateteri prossimali, posizionati perioperatoriamente dall'anestesista.³¹

Descritto per la prima volta per gli amputati da Malwer et al. nel 1991, il catetere peri-neurale (PNC) è inserito adiacente al nervo sciatico per l'amputazione sopra il ginocchio e al nervo tibiale per l'amputazione sotto il ginocchio, ed è utilizzato per ridurre sia l'immediato dolore post-operatorio al moncone che il dolore all'arto fantasma.¹²

Negli ultimi 10 anni l'ausilio dell'ecografia consente il corretto posizionamento del catetere peri-neurale, che viene inserito nel perinervio, per prevenire la sua dislocazione dovuta alla fisiologica retrazione del nervo causata dalla sezione (che avviene nelle prime 24 ore), poi fissato alla cute.¹¹ [Figura V]

Il posizionamento avviene quindi su un singolo nervo dove la nocicezione nell'amputazione si sviluppa in numerose diramazioni nervose, che contribuiscono al diffondersi del dolore acuto.³¹

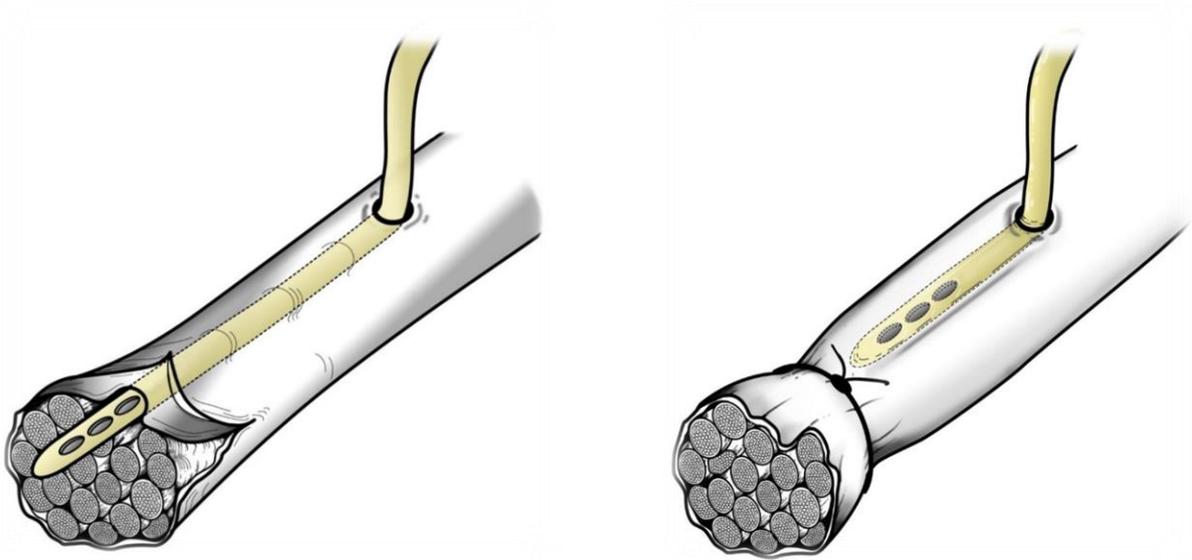


Figura V – Rappresentazione dell'inserimento del catetere intra-nervoso come blocco nervoso periferico.

Fonte: Gentile concessione di Battista Borghi, Scuola di Disegno Anatomico, Istituto Ortopedico Rizzoli - via Pupilli, 1 Bologna.

Il sistema di infusione continua del farmaco avviene mediante pompa elastomerica ed è mantenuto almeno per 1 settimana (ogni settimana si valuta la tolleranza al dolore e all'arto fantasma del paziente per valutarne la continuità).¹¹ [Figura VI e VII]

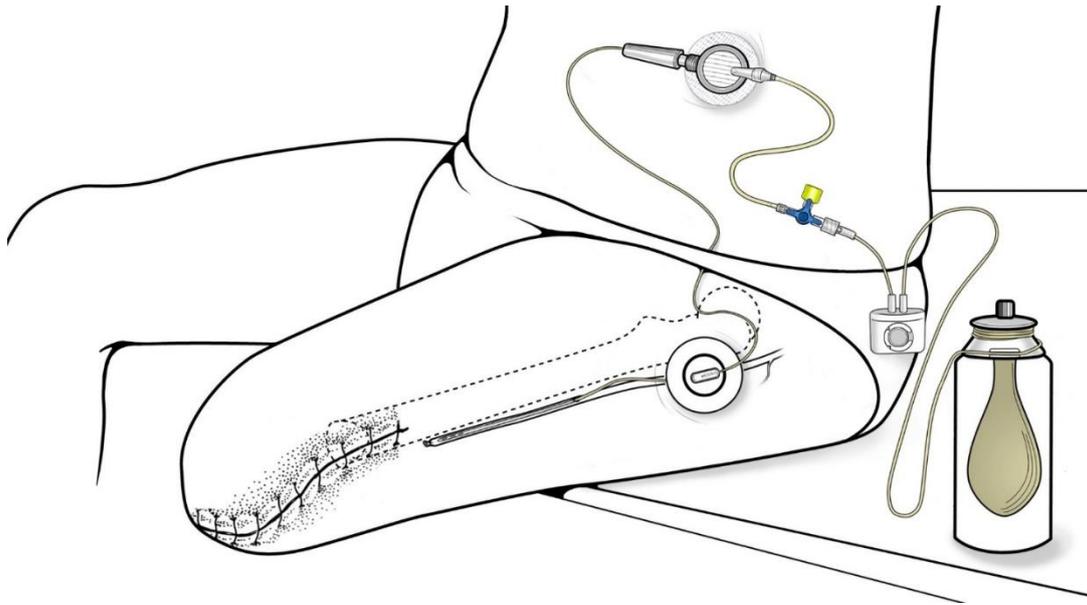


Figura VI – Sistema di infusione continua mediante pompa elastomerica.

Fonte: Gentile concessione di Battista Borghi, Scuola di Disegno Anatomico, Istituto Ortopedico Rizzoli - via Pupilli, 1 Bologna.



Figura VII – Rappresentazione di paziente amputato all'arto inferiore con sistema di infusione continua mediante pompa elastomerica.

Fonte: SC Medicina Fisica e Riabilitativa, Istituto Ortopedico Rizzoli, Via Pupilli, 1 Bologna.

L'*American Society of Anesthesiologists* raccomanda di utilizzare strategie analgesiche multimodali per gestire il dolore postoperatorio; questo implica l'associazione dei presidi perineurali con quelli farmacologici generali. L'utilizzo contemporaneo di entrambe le tecniche consente di ridurre il consumo dei farmaci oppioidi o di altri analgesici nella fase peri-operatoria.

È infatti dimostrato che l'uso di PNC è complessivamente associato ad una riduzione significativa dei punteggi del dolore postoperatorio a riposo e in movimento e dell'uso di oppiacei (del 50% circa). Ayling et al. hanno riportato una riduzione del consumo di oppioidi e quindi una riduzione dei loro effetti collaterali, come nausea e vomito, stipsi e quindi una riduzione dei tempi di degenza ospedaliera.^{4, 12} Nel caso del posizionamento dei cateteri peridurali per interventi demolitivi come l'emi-pelvectomia, bisogna ricordare che esistono controindicazioni legate alle gravi coagulopatie per il rischio di ematoma spinale, con conseguente rischio di paralisi. Pertanto, in tal caso si deve prendere in considerazione il posizionamento dei cateteri perineurali per via chirurgica.³¹

Il miglioramento del dolore con tecniche multifarmacologiche e con approccio multidisciplinare consente di velocizzare la riabilitazione del paziente amputato, accelerando l'utilizzo della protesi temporanea e riducendo così l'impatto sociale del paziente. Inoltre, una adeguata gestione del dolore postoperatorio consente una riduzione delle complicanze post-operatorie (infettive, metaboliche e cardiovascolari) legate all'intervento di amputazione.¹²

La gestione del dolore acuto peri-operatorio tramite farmaci nei pazienti sottoposti ad amputazione è solo una parte delle cure riabilitative necessarie per ottimizzare i risultati funzionali.

E'auspicabile la messa in pratica di un team di professionisti che, con approccio multidisciplinare, ottimizzi il dolore correlato alle sindromi dei pazienti amputati.

Tale team deve includere anestesisti, algologi, ortopedici, fisiatra, infermieri, fisioterapisti, terapisti occupazionali, psicologi, assistenti sociali, professionisti delle cure primarie. Ciascuna di queste figure professionali è essenziale per affrontare la miriade di variabili che incidono sia sul recupero immediato sia sulla riabilitazione funzionale a lungo termine del paziente sottoposto ad amputazione.³¹

2.2 Trattamento riabilitativo

Tra le tecniche non farmacologiche e non invasive, esistono numerose strategie nell'ambito riabilitativo. La riabilitazione precoce nell'amputato favorisce un buon raggiungimento dell'obiettivo finale, che è il miglior recupero possibile dal punto di vista fisico, psicologico e sociale del paziente. Le fasi riabilitative si dividono in: fase pre-operatoria, fase post-operatoria, fase pre-protetica e fase protetica.⁵⁷

A seconda della fase riabilitativa, delle necessità proprie del paziente in relazione al suo quadro clinico e degli obiettivi specifici fissati, è possibile fare riferimento ad alcune tecniche fisioterapiche volte al recupero funzionale e alla diminuzione della sindrome dolorosa dell'arto fantasma. Tra queste, individuiamo: la Mirror Therapy, la GMI (Graded Motor Imagery), la TENS (stimolazione elettrica nervosa transcutanea) e la tDCS (stimolazione transcranica a corrente diretta).

2.2.1 Mirror Therapy

La Mirror Therapy (MT) o terapia dello specchio è stata descritta per la prima volta nel 1995 da Ramachandran et al. che usò uno specchio, per 10 pazienti amputati all'arto superiore,¹⁰ creando l'illusione che l'arto amputato apparisse completamente intatto, mostrando semplicemente il riflesso dell'arto sano. L'individuo osserva quindi il riflesso dell'arto intatto in uno specchio, ricevendo un feedback visivo di bilateralità e simmetria degli arti.

Il sollievo dal dolore associato alla MT deriva dalla manipolazione dell'integrazione sensoriale e motoria all'interno del sistema nervoso centrale. Durante l'esecuzione di un movimento le informazioni sensoriali vengono utilizzate per confrontare la relazione tra intenzione e prestazioni, così i comandi motori vengono continuamente aggiornati per correggere discrepanze, garantendo che il movimento corrisponda effettivamente all'intenzione motoria. I segnali motori associati al movimento previsto non vengono inviati solo ai fasci muscolari ma anche ai centri superiori del sistema nervoso centrale (corteccia motoria primaria controlaterale,³⁴ in modo tale da controllare gli output motori e confrontarli con le informazioni sensoriali derivanti dal movimento effettivo. Alcune condizioni dolorose possono essere mediate, in parte, dall'incongruenza delle informazioni sensoriali e motorie. La MT fornisce un feedback sensoriale correttivo per ripristinare la congruenza tra output motorio ed input sensoriale.⁵⁸

Il concetto teorico alla base della terapia dello specchio si basa quindi sulla riorganizzazione corticale nella corteccia somato-sensoriale dopo l'amputazione. In questi termini, si ritiene che il PLP sia dovuto alle aree corticali somato-sensoriali e motorie vicine che invadono le aree rappresentate dall'arto amputato; con la MT si inibiscono questi cambiamenti neurologici al fine di ridurre il PLP.¹⁷ Alla base di questo complesso sistema si ipotizza vi sia l'attivazione dei neuroni specchio, mediante i quali la MT svolgerebbe una sorta di funzione antidolorifica.⁵ In generale, i neuroni specchio presenti nel sistema corticale (studiati per la prima volta da un gruppo di neuroscienziati italiani)⁴² si attivano sia quando si esegue un'azione sia quando si osserva un'azione. Con l'amputazione cessa la percezione periferica relativa all'arto eliminato e questa assenza percettiva viene colmata dal SNC con l'idea fantasma che assume un connotato doloroso, perché basato sulla discrepanza con la realtà. La percezione di un'immagine virtuale, come quella fornita dallo specchio, attiva i relativi neuroni specchio, la cui azione modula la percezione protopatica a contenuto doloroso che si configura nel PLP o nel PLS.

La MT sembra essere una tecnica assai valida rispetto ai farmaci o alla chirurgia per ridurre il PLP (è utilizzata anche per aumentare la capacità di movimento negli emiparetici dopo un ictus).³⁴

Modalità di esecuzione della Mirror Therapy

Per effettuare la MT, il paziente deve essere seduto comodamente con lo specchio posizionato tra gli arti. Viene chiesto di allineare il riflesso dell'arto integro e la posizione dell'arto amputato, in modo che il riflesso appaia nella stessa posizione dell'arto amputato nascosto dietro allo specchio. Lo specchio deve essere sufficientemente grande da permettere di osservare l'arto riflesso mentre si muove, senza vedere l'arto nascosto dietro allo specchio.

È importante che lo specchio sia di facile accesso, per incoraggiare il paziente a usarlo e che abbia una buona qualità di riflessione o non sia piegato, per evitare riflessi sfocati o distorti.⁵⁸ In alternativa, esistono scatole rettangolari chiamate "mirror box" senza coperchio o superfici frontali, che sono divise al centro da uno specchio verticale.²² [Figura VIII].

Prima del trattamento, si consiglia di rimuovere tutti i gioielli dagli arti. Il trattamento inizia con una fase adattiva, in cui il paziente guarda il riflesso allo specchio senza muovere gli arti. Il riflesso dell'arto sano deve entrare percettivamente nello schema corporeo del paziente in modo che abbia la sensazione che l'arto riflesso sia il suo arto reale. Alcuni pazienti hanno difficoltà a sperimentare il senso di proprietà di quella parte del corpo; in questa situazione il fisioterapista può facilitare il processo istruendo il paziente a immaginare di guardare

attraverso un vetro anziché uno specchio. Un'altra opzione può essere quella di iniziare con uno stimolo sensoriale passivo e poi con movimenti bilaterali lenti e facili da ottenere mentre il paziente osserva la riflessione. Quindi, il fisioterapista incoraggia il paziente a muovere l'arto amputato, che è nascosto alla sua vista, in sincronia con l'arto sano.

Per coloro a cui il movimento dell'arto amputato non è possibile o se il dolore o la rigidità limitano la durata del movimento, si richiede semplicemente di guardare l'immagine riflessa dell'arto sano fino a quando il paziente non si sente pronto a progredire nei movimenti. I risultati migliorano ripetendo regolarmente la tecnica nel tempo, per questo i pazienti sono incoraggiati ad eseguire quotidianamente la MT nell'ambito di un programma di trattamento domiciliare autogestito.

La MT deve essere eseguita per brevi periodi di tempo e spesso, per esempio: cinque minuti di sessione, cinque-sei volte al giorno. Una singola sessione di mezz'ora al giorno o una volta alla settimana non è consigliata. Per mantenere la continuità del trattamento può essere d'aiuto un diario in cui il paziente documenta le tempistiche di utilizzo dello specchio, i tipi di movimento, i sintomi e i risultati. [Figura IX]

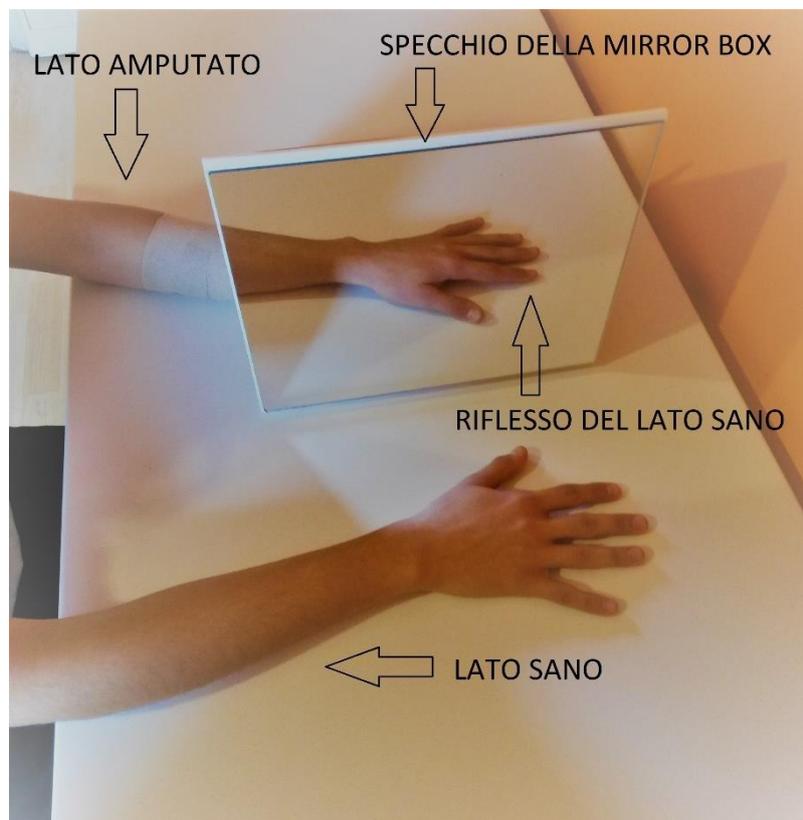


Figura VIII – Rappresentazione della mirror box per esercizi di Mirror Therapy (amputato all'arto superiore).

Fonte: foto realizzata e modificata autonomamente.



*Figura IX – Rappresentazione di esercizi effettuati con uso di Mirror Therapy (amputato all'arto inferiore).
Fonte: Palestra della SC Medicina Fisica e Riabilitativa, Istituto Ortopedico Rizzoli, Via Pupilli,1 Bologna.*

Effetti collaterali della MT

Gli effetti della MT sono possibili, frequenti e vari; i più comuni sono: l'estinzione motoria (perdita della capacità di poter immaginare il movimento sull'arto fantasma), l'aumento del dolore, l'esacerbazione dei disturbi del movimento, la confusione e le vertigini.⁵⁸ Può anche verificarsi una distorsione della sensazione di *telescoping*.⁵

Se si verificano uno o più di questi sintomi durante un ciclo di MT, il trattamento viene sospeso e controindicato.⁵⁸

Alcuni studi riferiscono che la MT riduca la gravità del dolore quando praticata per 4–8 settimane continuative e che normalizzi le rappresentazioni neurali dell'arto mancante.²⁴

La MT può essere utilizzata anche nelle fasi più avanzate di dolore cronico. Lo dimostra lo studio di Foell et al., che ha riscontrato una riduzione del dolore del 27%, valutato con la scala analogica visiva (VAS) in 13 pazienti con amputazione unilaterale dell'arto superiore e PLP cronico, dopo 4 settimane di trattamento con MT (con sessioni di 15 minuti al giorno).¹⁰

Tuttavia, la terapia a specchio non è efficace per tutti i pazienti, specialmente quando il dolore si presenta sotto forma di crampi, quando l'arto fantasma è paralizzato o immobile, o se il paziente ha amputazioni bilaterali.²⁴

Normalmente, nella MT vengono utilizzati i riflessi degli arti di dimensioni normali, ma specchi, lenti, binocoli e realtà virtuale possono essere utilizzati per ingrandire e minimizzare l'aspetto visivo di parti del corpo dolorose.⁵⁸

Sistemi Mirror in Realtà Virtuale

Da pochi anni il modello concettuale che sta alla base della MT è stato ampliato con un incremento della realtà virtuale interattiva (VR), che è un ambiente artificiale e immersivo

sperimentabile attraverso uno speciale dispositivo, e della realtà aumentata (AR), che consiste in miglioramenti virtuali a strati in un *real-world video* (Boyajian, 2015).¹⁷

La *Virtual and Augmented Reality* (realtà virtuale e aumentata) ha offerto nuove opportunità di utilizzo della tecnologia della Mirror Therapy. I ricercatori sono stati in grado di programmare schemi di movimento mioelettrici dell'arto residuo all'interno di dispositivi per la realtà virtuale o aumentata, e quindi dare la possibilità di poter correlare tali movimenti ai movimenti dell'arto "completo" nel mondo virtuale. Questo approccio è stato dimostrato efficace da diversi studi per il trattamento del dolore all'arto fantasma, soprattutto in pazienti resistenti alla semplice MT,¹⁷ ma non sono stati ancora condotti studi di grandi dimensioni.²⁶

2.2.2 Graded Motor Imagery

Come già introdotto nel capitolo della Mirror Therapy, i soggetti che presentano PLP mostrano riorganizzazioni anomale della corteccia somato-sensoriale, con invasione delle regioni amputate da parte delle regioni circostanti dell'omuncolo sensoriale. La riorganizzazione corticale, dovuta al processo di disinibizione,⁴² insieme al dolore concomitante dell'arto fantasma alterano le immagini dell'arto.²

Le componenti che supportano la rappresentazione interna del movimento sono zone encefaliche sia corticali che sottocorticali; tra le corticali individuiamo la corteccia somato-sensoriale (nota anche come area S1 e situata nel lobo parietale), mentre le sottocorticali sono i nuclei del talamo, in particolare i nuclei intralaminari, ventrale anteriore e ventrale laterale.² Considerando solo i cambiamenti della parte corticale, nei pazienti con PLP l'area S1 corrispondente alla regione amputata tende a diminuire.⁴² Per identificare quale regione anatomica del corpo corrisponde ad un'area corticale, lo studioso canadese Wilder Penfield nel XX secolo propose una mappa molto dettagliata che chiamò homunculus. Il termine omuncolo è dovuto al fatto che la rappresentazione del corpo umano appare grottesca e sproporzionata. Esistono l'omuncolo sensitivo, che è la rappresentazione della suddivisione anatomica dell'area somestesica primaria e l'omuncolo motorio, rappresentazione della suddivisione anatomica dell'area motoria primaria.³⁷ [Figura X]

In quello sensitivo alcune regioni, soprattutto la mano, il piede e la bocca, sono ingrandite, perché la grandezza di una regione è proporzionale al numero di recettori cutanei in essa presenti; allo stesso modo in quello motorio, mano e volto sono ingranditi proporzionalmente al numero di placche motorie, che permettono un movimento più fino.³⁷

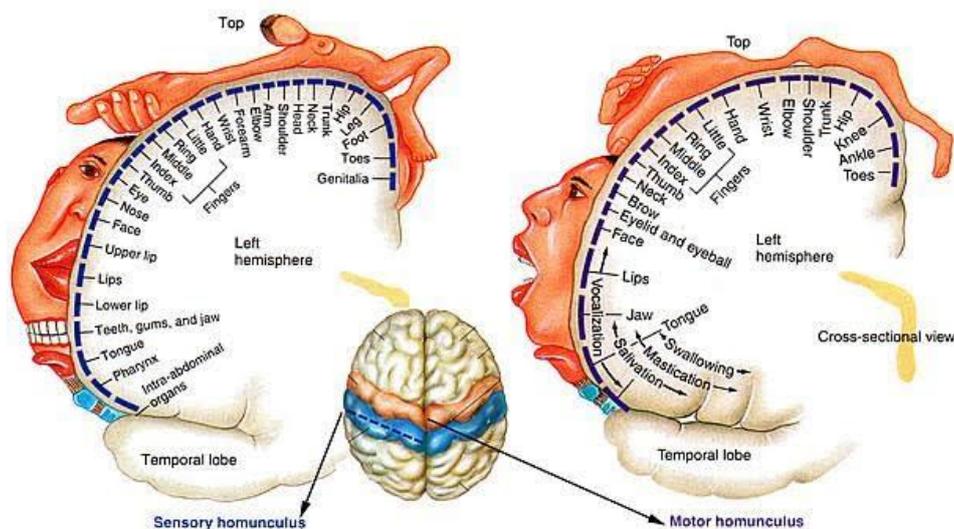


Figura X – Rappresentazione dell'omuncolo sensitivo e dell'omuncolo motorio.

Fonte: <https://thebrainstimulator.net/brain-stimulation-comparison/>

L'immaginazione di un'azione motoria, o di immagini motorie, può comportare l'attivazione di molte delle stesse strutture cerebrali attivate dal sistema motorio esecutivo.² Anche se non si sa esattamente a quale scopo una copia di efferenza motoria sarebbe utilizzata dal cervello (alcuni sostengono che potrebbe essere usato come segnale di correzione dell'errore per il movimento, e questo confronto potrebbe avvenire nella corteccia parietale),² è proprio su questo principio d'azione che si basa la tecnica fisioterapica della GMI.

La *Graded Motor Imagery* è una serie complessa di trattamenti che comprende esercizi di valutazione sinistra/destra, movimenti immaginati e uso di specchi mirati alla risoluzione del dolore neuropatico. Il trattamento (non è un programma in quanto non sono esercizi preimpostati) richiede un'attenta personalizzazione dei singoli pazienti e non può essere condotto senza un addestramento, un supporto interdisciplinare e un'efficace relazione terapeutica.⁴²

Per prima cosa bisogna comprendere il processo che sta alla base per cui siamo in grado di differenziare una foto di una mano destra da quella di una mano sinistra: i giudizi tra destra e sinistra implicano tre processi distinti. Il primo è un giudizio immediato, spontaneo e inconscio. Il secondo è un movimento mentale attraverso il quale manovriamo la parte del corpo nella nostra mente, usando alcune delle stesse aree cerebrali che utilizzeremmo per spostare effettivamente la parte del corpo. Se quel movimento mentale conferma il giudizio iniziale, allora rispondiamo di conseguenza. Se quel movimento mentale non conferma il giudizio iniziale, allora ricominciamo.

Quando giudichiamo per la prima volta destra/sinistra, siamo spesso consapevoli che stiamo immaginando il movimento che ci consente di confermare il nostro giudizio iniziale. Se ne siamo consapevoli, stiamo realizzando una *motor imagery* esplicita o movimenti immaginati. Più la pratichiamo, meno ci rendiamo conto che stiamo muovendo la nostra mano nel nostro cervello (studi di imaging del cervello suggeriscono che ci vogliono circa 40 giudizi per mutare questa consapevolezza). Anche se non immaginiamo più esplicitamente il movimento, stiamo ancora spostando mentalmente il nostro arto, semplicemente non sappiamo di farlo. Una volta che siamo a questo stadio, stiamo realizzando una *motor imagery* implicita. Nella tabella sottostante si possono osservare le differenze fondamentali tra *motor imagery* implicita ed esplicita. [Figura XI]

DIFFERENZE TRA <i>MOTOR IMAGERY</i> IMPLICITA E <i>MOTOR IMAGERY</i> ESPLICITA	
Motor imagery implicita (giudicare destra/sinistra)	Motor imagery esplicita (immaginare i movimenti)
Non sai che stai muovendo mentalmente la tua parte del corpo	Sai che stai muovendo mentalmente la tua parte del corpo
Le cellule premotorie modificano le cellule motorie primarie senza attivarle	Le cellule motorie primarie sono attivate
Meno probabilità di attivare l'area del dolore	Più probabilità di attivare l'area del dolore

Figura XI – Riassunto delle principali differenze tra *Motor Imagery* implicita ed esplicita.⁴²

Il trattamento GMI consiste in tre diverse componenti che includono la riabilitazione della discriminazione destra/sinistra dell'area interessata, l'immaginazione motoria e la Mirror Therapy (di cui abbiamo già parlato al capitolo precedente). Queste tecniche possono comprendere anche l'uso di computer, riviste, schede, specchi ma soprattutto immaginazione.

I Fase: Motor Imagery Implicita. La prima fase è quella in cui al paziente viene proposto di osservare immagini che raffigurano parti del corpo (di solito mani o piedi, dipende se l'amputazione è di arto superiore o inferiore), poste in posizioni diverse nello spazio e riconoscere se si tratta di destra o sinistra. Esistono delle carte chiamate *Flash Cards*

specifiche per la GMI, con raffigurazioni di diverse parti del corpo, ruotate o in posizioni particolari che possono confondere la scelta. La rotazione dell'immagine ha un impatto sulla velocità e sull'accuratezza del test. La risposta del paziente deve essere effettuata il più velocemente possibile; il paziente non deve riferire i gradi di rotazione ma solo riconoscere destra/sinistra. [Figura XII e XIII]

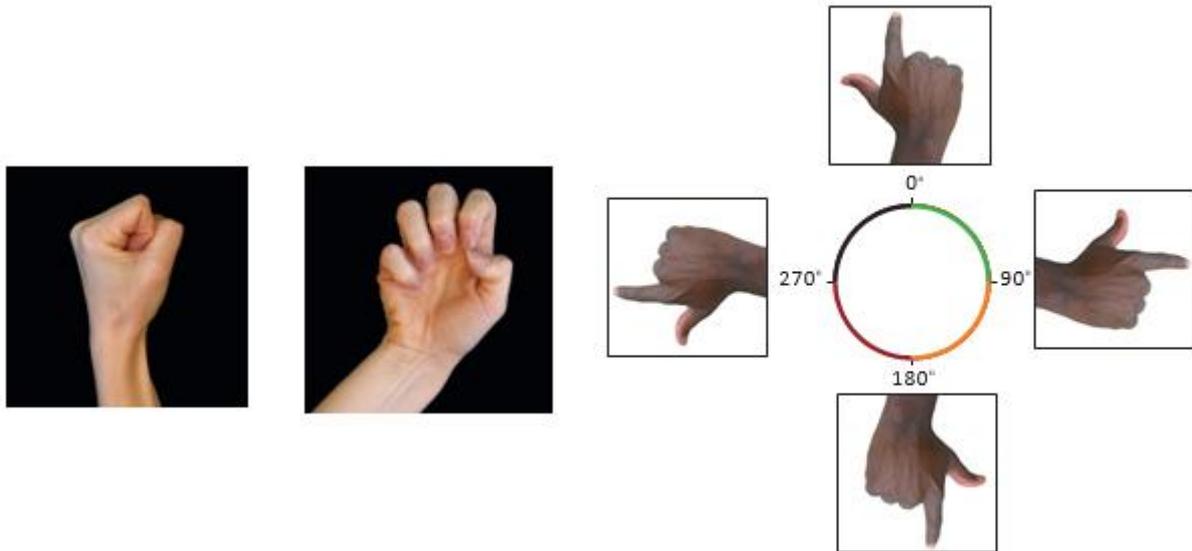


Figure XII e XIII – Esempio di Flash Cards utilizzate per la tecnica del GMI, e possibili rotazioni e posizioni della parte anatomica nello spazio. ⁴²

Il tempo e l'accuratezza della risposta destra/sinistra sono i principali parametri che vengono valutati. La riduzione della precisione della risposta è data dal numero di risposte giuste minore dell'80%.

Per quanto riguarda la velocità di risposta, 1,6 secondi +/- 0,5 appare abbastanza normale per collo e schiena, mentre per mani e piedi i punteggi sono di 2 secondi +/- 0,5. Un tempo di risposta è considerato lento se risulta maggiore di 2,5 secondi. Si può verificare una difficoltà di riconoscimento tra un lato e l'altro se le tempistiche di risposta tra i due lati differiscono di un punteggio maggiore di 0,3 secondi.

I tempi di risposta lenti generalmente riflettono una compromissione dell'elaborazione del sistema nervoso centrale. In presenza di dolore cronico, il ritardo riflette un pregiudizio valutativo lontano dalla parte dolorosa, (cioè il punteggio del tempo di risposta della parte non dolorosa è spesso inferiore a quello della parte dolorosa) piuttosto che un pregiudizio valutativo verso la parte dolorosa. Al contrario, un pregiudizio valutativo verso la parte dolorosa si manifesta quando è presente dolore acuto in quella regione anatomica. [Figura XIV e XV]

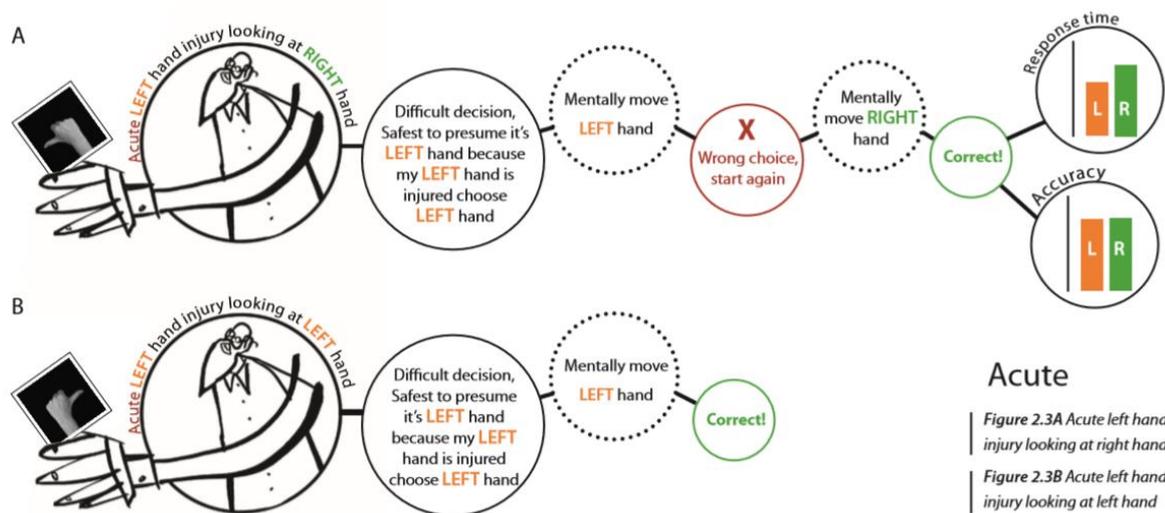


Figura XIV – Processo di ritardo nel riconoscimento di destra/sinistra nel caso di dolore in fase acuta.⁴²

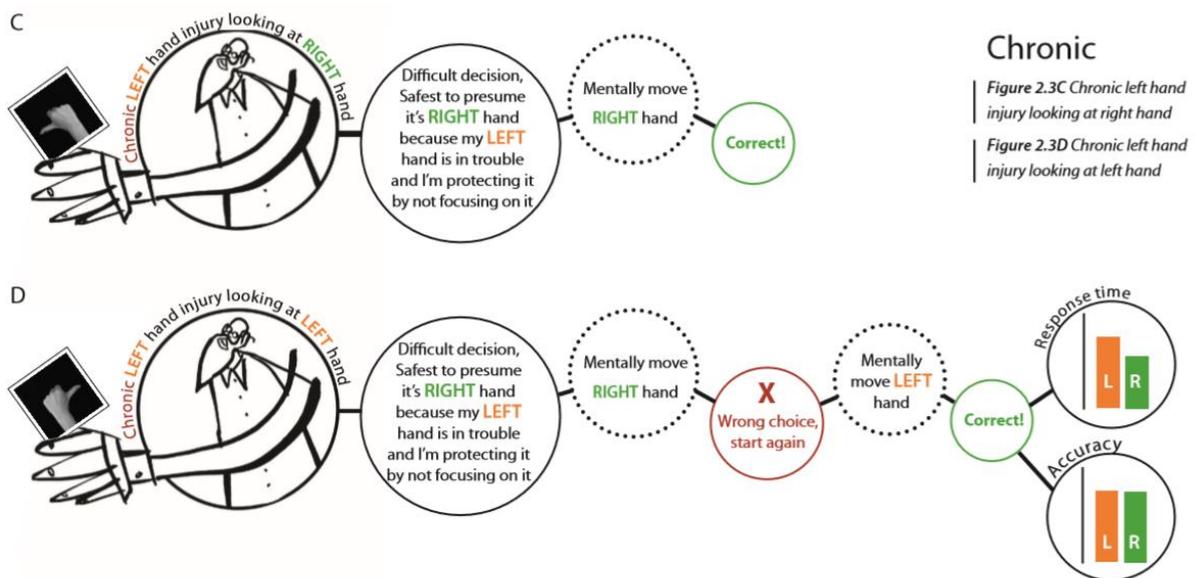


Figura XV – Processo di ritardo nel riconoscimento di destra/sinistra nel caso di dolore in fase cronica.⁴²

Per essere ancora più precisi, questo pregiudizio non è specifico della parte del corpo in questione ma dello “spazio” che normalmente occupa la parte del corpo.

Accade questo perché al dolore cronico sono associati cambiamenti nella rappresentazione spaziale e somatotopica di stimoli correlati al corpo, per cui alcune delle aree che rappresentano l'anatomia della regione dolorosa vengono interrotte, probabilmente a causa della disinibizione.

Questa prima fase può essere interrotta se si verificano: tempi di risposta molto lenti e ridotta precisione dei giudizi destro/sinistro (inferiore all'80%).⁴²

II Fase: Motor Imagery Esplicita. Il processo graduale del metodo prosegue attivando il processo in cui il paziente diviene consapevole del fatto che pensa a ciò che sta facendo. Come regola generale, l'immaginazione motoria esplicita è un esercizio in prima persona, il che significa che bisogna chiedere al paziente di immaginare sé stesso in una particolare postura o di fare un certo movimento. Il movimento deve essere più "sentito" che "visto".

È stato dimostrato che la frequenza cardiaca può cambiare semplicemente immaginando i movimenti. Inoltre, sembra che il tempo impiegato per eseguire i compiti reali e quelli immaginati sia più o meno lo stesso.

Ci sono ovvie implicazioni cliniche per l'utente quando si decide di proporre la *motor imagery* esplicita. Per questo è necessaria massima fiducia e collaborazione tra paziente e fisioterapista. In base alla risposta del dolore, si possono proporre esercizi più o meno difficili, modificando tipi di posture, rotazioni, difficoltà contestuale e diversità del setting.

III Fase: Mirror Therapy. Se il dolore peggiora, è bene consigliare solo la visione di immagini o movimenti (lavorando attraverso l'attività dei neuroni specchio). Se invece il dolore migliora, allora è possibile passare alla Mirror Therapy (vedi paragrafo precedente).

IV Fase: Terapia Occupazionale: Infine si “spezza” la realtà virtuale e si conduce il paziente alla motricità naturale del moncone: si propongono movimenti reali del moncone e successivamente lo si introduce all'attività occupazionale.

Il percorso tortuoso, lento e progressivo conduce dunque il paziente dalla percezione errata dolorosa post-amputazione a quella virtuale, per terminare con quella naturale; da qui il termine “*graded motor imagery*”. [Figura XVI]

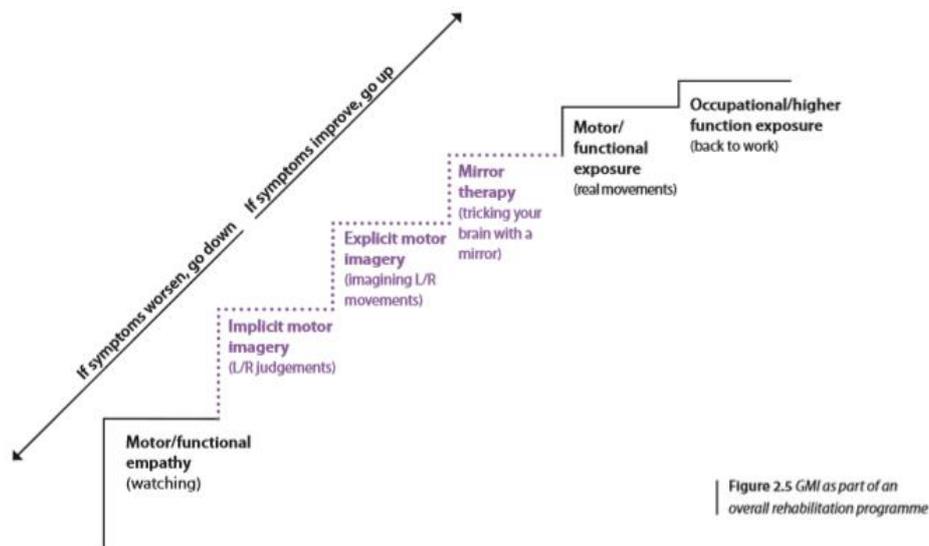


Figura XVI – Programma riabilitativo della GMI sulla base del processo di miglioramento o peggioramento dei sintomi.⁴²

È interessante aggiungere una curiosità che valorizza le conoscenze che stanno alla base della riabilitazione con GMI; i motoneuroni inferiori ricevono circa il 50% delle proiezioni provenienti dalle aree della corteccia motoria primaria. Inoltre, i movimenti sono organizzati funzionalmente nella corteccia motoria, non anatomicamente. Ciò significa che ci sono aree dell'encefalo che possono modulare direttamente l'attività dei neuroni che mandano impulsi ai muscoli, organizzando direttamente l'attività muscolare. La corteccia motoria è organizzata funzionalmente, non per singoli muscoli. Questa è una considerazione molto importante perché significa che un singolo neurone può contribuire all'area della flessione del gomito e a quella della deviazione del polso perché fa parte della funzione di “bere un bicchier d'acqua”. A questo proposito, possiamo comprendere ulteriormente l'importanza della tecnica riabilitativa tramite GMI, che tenta di attivare quelle aree che, a seguito di amputazione, sarebbero disinibite, portando alle conseguenze già descritte.⁴²

Ripetendo gradualmente la GMI in modo appropriato e cambiando le sfide contestuali (a casa, a lavoro, in un momento di stress oppure di tranquillità, con qualcuno o da soli) spesso si consente una riduzione del dolore e un graduale miglioramento dell'attività. Alcune revisioni sistematiche riportano che la GMI sia efficace per ridurre il dolore e la disabilità nelle persone con PLP.⁴²

Uno studio di Batsford et al. riporta che in una popolazione di amputati, la diminuzione media del dolore secondo la scala VAS, prima e dopo il trattamento, era maggiore nel gruppo GMI rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, ci sono prove che la GMI sia efficace per il dolore e il

recupero della funzione a sei mesi dall'intervento ma non immediatamente post trattamento. È importante notare che questa evidenza proviene da uno studio di un campione molto piccolo. Si può concludere che la GMI ha dimostrato miglioramenti clinicamente utili a medio termine.⁶

2.2.3 TENS

La TENS, stimolazione elettrica nervosa transcutanea, è una metodica che sfrutta la corrente continua con diverse modalità di frequenza, per il controllo del dolore. Esistono numerose modalità utili per il paziente. È una metodica utilizzabile anche a domicilio e facilmente eseguibile anche dal paziente, con l'apposito apparecchio a batterie di piccole dimensioni. L'apparecchio presenta uno o due canali e di conseguenza uno o due uscite per il cavo bipolare. La maggior parte degli apparecchi è già programmata e offre una serie di diverse possibilità di applicazione. La modulazione può essere commutata nell'ambito della bassa frequenza (10-150 Hz). Gli elettrodi solitamente sono in gomma e vanno applicati sulla cute con interfaccia di sostanza elettro-conducente. Con lo stimolo nel range di frequenza più elevato si applica l'elettrodo direttamente sul distretto cutaneo da trattare oppure lungo il decorso del nervo appartenente al dermatomero; con lo stimolo nel range di frequenza più basso la TENS viene applicata sul miotomo.^{13, 33} La durata dell'impulso è dell'ordine dei μs con un'intensità del 10% inferiore alla soglia motoria.

Il principio che sta alla base dell'efficacia della TENS nel controllo del dolore è basato sulla teoria del *gate control*, proposto nel 1962 da Ronald Melzack e Patrick Wall in uno studio da loro condotto sui canali ionici controllati da ligandi. La teoria del *gate control* afferma che le grandi fibre mielinizzate, le fibre A β , associate alla percezione di contatto, pressione e vibrazione, possono attivare interneuroni che modulano gli impulsi mandati dai neuroni spinali associati a fibre del dolore afferenti primarie A δ e C (nocicettori).⁴⁷

A livello dello stesso neurone del midollo spinale, infatti, convergono diversi tipi di fibre, ognuna delle quali porta informazioni sensitive di tipo diverso: tattili, termiche, propriocettive, cinestesiche e dolorifiche. Il neurone spinale discrimina i vari tipi di sensibilità e assegna una "priorità" diversa a ciascuno di essi, in modo da portare inviare ai centri corticali superiori un'informazione significativa. Se prevale l'attività lungo le fibre di grosso calibro propriocettive e cinestesiche (A β), la percezione del dolore sarà inibita; se prevale l'attività delle fibre algiche (A δ e C), il dolore verrà percepito come fattore nocicettivo e

potenzialmente patogeno. Si dice quindi che il cancello è “chiuso” se non si percepisce dolore, perché viene attivato l'interneurone inibitorio da parte delle fibre cinestetiche e propriocettive ($A\beta$), con limitazione della trasmissione dolorifica fino al cervello. Si dice che il cancello è “aperto” se si prova dolore, perché lo stimolo delle fibre algiche ($A\delta$ o C) blocca l'interneurone inibitorio con trasmissione dell'impulso doloroso al cervello.^{38,39}

In passato si pensava che le fibre di grande diametro fossero attivate dalla TENS a maggiore frequenza e che la TENS a più bassa frequenza attivasse le fibre afferenti $A\delta$; in realtà l'attività di registrazione dal midollo spinale ha dimostrato che vengono attivate solo fibre afferenti primarie di grande diametro dalla TENS sia ad alta che a bassa frequenza, variando da un'intensità sensoriale fino alla soglia motoria. Invece, un aumento dell'intensità della stimolazione fino al doppio della soglia motoria fa reclutare le fibre afferenti $A\delta$, attivando le fibre afferenti nocicettive.

I vari programmi della TENS prevedono la possibilità di impostare tipi di onde elettriche differenti. Le differenze tra le forme d'onda non cambiano l'analgesia prodotta dalla TENS, poiché l'ipoalgesia è indotta sia dalle onde asimmetriche che da quelle simmetriche: in realtà, la differenza tra i tipi di onda è utile solo per migliorare il comfort del paziente (l'asimmetria riduce la iperpolarizzazione cutanea). La sensibilità al range alto o basso è del tutto personale. Tuttavia, la stimolazione elettrica nervosa indotta dalla TENS nel range più elevato (80-150 Hz) può avere come effetto collaterale l'induzione di indesiderate contrazioni muscolari, se viene stimolato un punto a bassa resistenza cutanea (punto motore).³⁴

La TENS può essere utilizzata come tecnologia per alleviare il dolore dopo l'amputazione.²² È stato studiato che effettuare TENS quotidianamente ad alta frequenza per 12 giorni riduce lo sviluppo dell'iperalgia meccanica nei casi di dolore cronico, mentre la TENS a bassa frequenza diminuisce lo sviluppo dell'iperalgia termica, ma solo se viene erogata sul lato controlaterale.³⁴

A sostegno di questa teoria, Giuffrida et al. in uno studio hanno usato la TENS sull'arto controlaterale (cioè il sano) di alcuni amputati partecipanti per valutare il suo effetto di sollievo dal dolore e ne hanno confermato l'efficacia sull'arto fantasma.²² Sembra quindi che la TENS sia più efficace nel ridurre il PLP e l'iperalgia dell'arto coinvolto quando applicato all'arto controlaterale.³⁴

In uno studio crossover controllato con placebo, i ricercatori Katz e Melzack hanno rilevato che, nei pazienti amputati, la TENS applicata sull'orecchio esterno, riduceva il dolore da arto fantasma.⁴⁵

Altri studi riportano che una corrente alternata di 10 kHz applicata con una tensione fino a 10V per 30 minuti di sessione di trattamento, erogata tramite un elettrodo a bracciale attorno al nervo sciatico o al nervo tibiale recisi, fornisce un blocco nervoso del dolore cronico e del PLP. Questa esperienza ha riportato una riduzione media del dolore del 75%, consentendo di ridurre l'assunzione di antidolorifici.³⁴ Tuttavia, sembra esserci anche una forte componente placebo per l'effetto della TENS e delle correnti ad azione analgesica in generale.³⁴

2.2.4 tDCS

La maggior parte delle attuali terapie del PLP non tengono conto dei cambiamenti plastici corticali che vi sono alla base. Essendo i cambiamenti plastici coinvolti nello sviluppo del PLP cronico di tipo disadattivo, un approccio fisioterapico mirato dovrebbe essere efficace. Una proposta interessante è la stimolazione trans-cranica a corrente continua (tDCS).

La tDCS è una tecnica neuro-modulatoria non invasiva che si basa sull'applicazione di una corrente diretta a bassa intensità sul cuoio capelluto mediante 2 elettrodi, che transita attraverso il cranio e perviene all'encefalo. Il risultato è una facilitazione (stimolazione anodica) o inibizione (stimolazione catodica) dell'attività neuronale spontanea. Il principale meccanismo d'azione è quello dello spostamento del potenziale di membrana a riposo secondo la polarità della tDCS.

Questa corrente, erogata continuamente per diversi minuti, modula il livello di eccitabilità e la frequenza di risposta dei singoli neuroni modificando la soglia della membrana a riposo neuronale (depolarizzazione o iperpolarizzazione, a seconda della polarità attuata), inducendo effetti di lunga durata secondari alle modificazioni sinaptiche. Un numero crescente di prove⁴⁶ mostra l'efficacia della tDCS anodica a livello della corteccia motoria nella gestione di varie sindromi da dolore neuropatico cronico, associate a cambiamenti plastici disadattivi nel sistema nervoso centrale e periferico.

È stato dimostrato che questo approccio è efficace anche per il sollievo del PLP nei pazienti amputati, attraverso la polarizzazione delle aree corticali che mostrano una riorganizzazione plastica a seguito dell'amputazione degli arti. Una singola sessione di 15 minuti di tDCS anodico di 2mA migliora l'eccitabilità di M1 (corteccia motoria primaria) ed è in grado di indurre una riduzione di breve durata del PLP; dopo 90 minuti, l'intensità del PLP sembra ritornare ai livelli di base.

Gli effetti indotti dalla tDCS paiono essere molto selettivi: una singola sessione di tDCS anodica di M1 induce una riduzione di breve durata solo del PLP, mentre una singola sessione

di tDCS catodica della corteccia parietale posteriore induce una riduzione di breve durata solo della sensazione dell'arto fantasma non doloroso. Questi risultati sostengono l'idea che, sebbene il PLP possa essere collegato principalmente ai cambiamenti di riorganizzazione neuronale in M1, le sensazioni non dolorose dell'arto fantasma sono legate maggiormente ai cambiamenti dell'eccitabilità della corteccia parietale posteriore. Invece, per quanto riguarda il dolore al moncone e i fenomeni di *telescoping*, la tDCS anodica di M1 e della corteccia parietale posteriore non ha portato alcun risultato. Questi due fenomeni non sembrano quindi correlati ai cambiamenti dell'eccitabilità corticale di M1 e della corteccia parietale posteriore. Anche se la rilevanza scientifica degli studi di tipo *case report* risulta di scarso impatto, è interessante riportare il caso di un amputato all'arto inferiore al quale ripetute applicazioni di tDCS anodica sulla corteccia motoria primaria hanno indotto effetti analgesici di lunga durata, sia sul PLP che sul dolore del moncone.⁹

Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine della tDCS, non sono ancora presenti sufficienti studi. In un gruppo di pazienti amputati di uno studio condotto da Bolognini et al. sono stati dimostrati gli effetti cumulativi del sollievo dal dolore del TDC con sessioni ripetute. Dopo 5 giorni consecutivi di tDCS anodica su M1 (1,5 mA, 15 min), i partecipanti hanno sperimentato una riduzione prolungata del PLP della durata di 1 settimana dopo la fine del trattamento, insieme a un maggiore controllo dei movimenti degli arti fantasma. Ulteriori risultati hanno mostrato che sessioni multiple di tDCS anodica hanno prodotto effetti di lunga durata riducendo il PLP fino a 2 mesi.¹⁰ È probabile che gli esiti della tDCS a lungo termine siano mediati da meccanismi di potenziamento e depressione sinaptici che nel tempo influenzano la neuroplasticità.⁸

Tra le principali tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva, oltre alla tDCS, troviamo anche la rTMS, stimolazione magnetica transcranica ripetitiva. La TMS eroga singoli impulsi in "treni" con frequenza e intensità costanti per un determinato tempo.⁴⁴ Il passaggio di corrente elettrica è indotto da un campo magnetico erogato con una bobina magnetica sul cuoio capelluto. L'uso di rTMS fornisce sollievo dal dolore nel PLP, ma con risultati di breve durata.³⁴ È stato dimostrato che influenza l'eccitabilità corticale e l'attività metabolica neuronale.⁴⁴ [Figura XVII]

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) sembra essere più efficace della stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS) nel ridurre il PLP; è efficace quando

applicata sulla corteccia motoria primaria corticale precentrale (M1), controlaterale al lato doloroso in un serie di 20 treni di impulsi della durata di 6 secondi ad alta frequenza (5–20 Hz, 200 impulsi, 20 minuti al giorno, per 10 giorni). La riduzione dell'intensità del dolore è duratura per i successivi 15 giorni dopo l'inizio del trattamento. In generale, la somministrazione di 10 Hz di rTMS sulla corteccia motoria primaria controlaterale per 2 settimane negli amputati traumatici con PLP induce un significativo miglioramento clinico del dolore.³⁴

Altri dati molto soddisfacenti, per quanto riguarda l'efficacia della tecnica rTMS negli amputati con PLP, provengono dello studio di Malavera et al.: hanno dimostrato che il trattamento con rTMS di M1 controlaterale a 10 Hz per due settimane in amputati traumatici con PLP induce una riduzione del dolore clinicamente significativa, fino a 15 giorni dopo il trattamento rispetto alla stimolazione simulata (ovvero il “placebo”). Inoltre, durante lo studio non sono stati riscontrati gravi effetti collaterali; ciò significa che rTMS sembra una terapia sicura ed efficace nei pazienti con PLP.³⁶

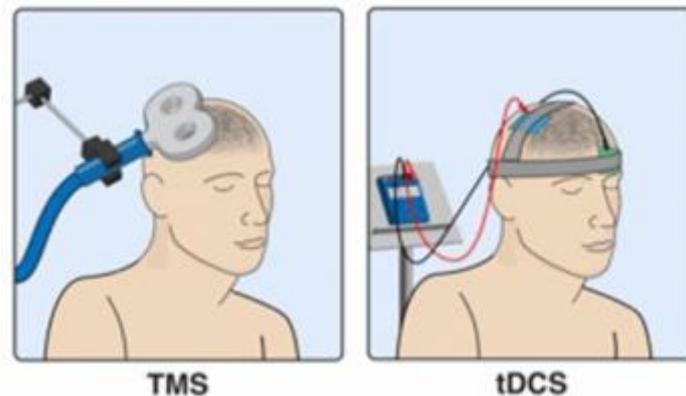


Figura XVII – Differenza tra stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) e stimolazione transcranica a corrente continua (tDCS). Fonte: <http://www.liveconsciouslyconnected.com/the-cortical-homunculus-reshaping-the-brain-through-movement/>

3.0 PROGETTO SPERIMENTALE “AMPU-PHANTOM” PRESSO IOR:

Nel mese di novembre 2018 è stato approvato dal Comitato Etico il progetto dello studio di prevalenza a medio e lungo termine della sindrome dell’arto fantasma in pazienti amputati a livello trans-femorale, trans-tibiale ed emi-pelvectomia, con acronimo “AMPU-PHANTOM”; la sua realizzazione è stata avviata lo stesso mese presso lo IOR, Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna. Per quanto riguarda il disegno, lo studio risulta di tipo osservazionale retrospettivo.

3.1 Obiettivi

Valutazione della prevalenza media a medio e lungo termine (da 1 a 10 anni) del dolore al moncone, dell’arto fantasma e della sensazione dell’arto fantasma in pazienti amputati a livello trans-femorale, trans-tibiale ed emi-pelvectomia trattati presso IOR tra il 2008 e il 2018.

Indagine sulla presenza di correlazioni con: età del paziente alla data dell’intervento, follow up dall’intervento (a medio o lungo termine), diagnosi, tipo di amputazione (trans-femorale, trans-tibiale o emi-pelvectomia), BMI, uso di farmaci e trattamento riabilitativo.

3.2 Materiali e metodi

Reclutamento dei pazienti:

I pazienti sono stati reclutati attraverso il Centro Elaborazione Dati (CED) dello IOR tra quelli ricoverati tra il 2008 e il 2018 presso l’Istituto Ortopedico Rizzoli con diagnosi di “Amputazione al di sopra del ginocchio” e “Amputazione al di sotto del ginocchio”. I pazienti eletti sono stati contattati telefonicamente per aderire allo studio e autorizzare l’invio di un questionario da compilare a domicilio, sotto eventuale supervisione telefonica di un fisiatra.

Criteri di inclusione:

I pazienti inclusi nello studio sono: pazienti che sono stati sottoposti ad amputazione trans-tibiale, trans-femorale o emi-pelvectomia di qualsiasi eziologia presso l’Istituto Ortopedico Rizzoli dal 2008 al 2018 (la scelta del periodo è relativa alla disponibilità delle cartelle informatizzate nel sistema informatico di istituto); pazienti viventi e che hanno dato il consenso informato ad essere contattati telefonicamente per la compilazione dei questionari.

Criteri di esclusione:

I pazienti esclusi dallo studio sono: pazienti con cartella clinica inaccessibile o non ancora digitalizzata nel SIR (Sistema Informatico Rizzoli), pazienti di età inferiore ai 18 anni, pazienti di età superiore ai 90 anni, pazienti residenti all'estero e pazienti non deambulanti per comorbidità.

Descrizione della procedura:

Inizialmente sono stati reclutati dal CED tutti i pazienti ricoverati allo IOR nel 2008-2018 con diagnosi di “Amputazione al di sopra del ginocchio” e “Amputazione al di sotto del ginocchio”. Attraverso il SIR dell'Istituto Ortopedico Rizzoli sono stati individuati i dati anagrafici e numeri di telefono di tutti i pazienti. Una volta identificati i dati, sono stati contattati gli Uffici Anagrafe dei corrispettivi Comuni di residenza per l'identificazione di eventuali pazienti deceduti o che hanno effettuato il cambio di residenza, allo scopo di non inviare documentazione all'indirizzo errato o che avrebbe potuto creare disagio ai parenti. I Comuni sono stati contattati via fax e via mail dall'Ufficio di Segreteria dello IOR.

Una volta individuati i pazienti eleggibili per lo studio, sono stati contattati telefonicamente per confermare l'adesione allo studio e autorizzare l'invio di un questionario da compilare a domicilio. Ai partecipanti sono stati inviati i seguenti documenti via posta:

- Lettera di presentazione dello studio (completa di contatti per eventuali necessità nella compilazione supervisionata del questionario proposto)
- Istruzioni per la partecipazione allo studio
- Due copie del modulo per il consenso informato (una per il paziente e una da restituire compilata)
- Due copie del modulo per il trattamento dei dati personali (una per il paziente e una da restituire compilata)
- Questionario da compilare e restituire
- Busta già affrancata e intestata per la restituzione allo IOR dei documenti compilati.

Strumenti di valutazione del dolore del moncone o dell'arto fantasma e della sensazione di arto fantasma:

Nel questionario inviato ai pazienti sono richiesti i dati antropometrici (peso, altezza) oltre alle caratteristiche della protesi indossata e se hanno seguito un periodo di riabilitazione.

Il tempo di utilizzazione della protesi è stato valutato attraverso la *Houghton Scale of Prosthetic Use in People With Lower-Extremity Amputations*.²¹

È stato quindi somministrato un questionario dal quale è stata estratta la sessione dedicata alla valutazione del dolore del moncone, dell'arto fantasma e alla sensazione dell'arto fantasma.

Si tratta del *Prosthetic Evaluation Questionnaire* (PEQ) validato in italiano da Ferrero et al, 2005.¹⁶

Analisi Statistica:

Tutti i dati continui sono stati riassunti in termini di media \pm derivazione standard dalla media, mentre le variabili categoriche sono state riassunte in termini di frequenza e percentuale. Le variabili ordinali sono state analizzate attraverso le tavole di contingenza per lo studio della frequenza e le loro correlazioni analizzate con *tau_b* di Kendall e *Rho* di Spearman. Il test non parametrico di Kruskal Wallis, seguito dal *test post hoc* per confronti multipli di Mann Whitney con correzione di Bonferroni, è stato usato per valutare le differenze tra gruppi delle variabili ordinali e anche delle variabili continue perché non omoschedastiche in base al test di Levene. Per tutti i test, $p < 0.05$ è stato considerato significativo. L'analisi statistica è stata effettuata da un consulente statistico dell'Istituto Ortopedico Rizzoli mediante il pacchetto statistico per le scienze sociali (SPSS), versione del software 15.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

La media riportata nelle tabelle si riferisce a valori che provengono da una codifica che associa ciascuna risposta del questionario ad un numero. Ogni domanda del questionario ha un numero diverso di risposte e quindi una codifica differente. Per l'associazione tra domanda e numero corrispondente si può consultare il questionario (vedi allegati). Sono state applicate le seguenti regole per la codifica:

- Nelle domande 1, 2, 3, 4a, 4b, 4c: ad ogni risposta corrisponde il numero a lato.
- Nelle domande B, C, F, G, I, J: ad ogni risposta corrisponde il numero a lato, mentre a "Oppure faccia una crocetta qui se non ha provato..." è stato associato il numero "11".

- Nelle domande A, D, E, H sono state effettuate le seguenti associazioni: "1"="a"; "2"="b"; "3"="c"; "4"="d"; "5"="e"; "6"="f"; "7"="g". Le risposte hanno lettere uguali ma il significato delle risposte è differente.

Durata dello studio:

Lo studio è durato un anno ed è stata considerata come data di avvio della sperimentazione quella dell'approvazione del Comitato Etico, ovvero Novembre 2018. Di seguito si può osservare l'andamento dello studio nel corso dei mesi.

- Novembre/Dicembre 2018 e Gennaio/Febrero 2019: richiesta al CED degli identificativi delle cartelle dei pazienti con diagnosi di "Amputazione sopra o sotto al ginocchio" negli anni 2008-2018 e selezione dei pazienti idonei secondo i criteri di inclusione.
- Marzo/Aprile/Maggio/Giugno/Luglio/Agosto 2019: consultazione dell'Ufficio Anagrafe dei diversi Comuni di residenza via fax o e-mail per eventuali decessi o cambi di residenza. Consultazione del SIR per i dati anagrafici e numeri di telefono dei pazienti. Telefonate ai pazienti per la partecipazione e invio per posta delle buste contenenti moduli e questionario.
- Settembre/Ottobre 2019: raccolta dei questionari, completamento del database, analisi statistica, verifica e discussione dei risultati ottenuti.

Aspetti etici:

Ad ogni paziente è stato spiegato in modo semplice ed esaustivo lo svolgimento dello studio attraverso una lettera di presentazione che ha ricevuto per posta nella busta. Il modulo del consenso informato è stato inviato in doppia copia al paziente insieme alla lettera di presentazione dello studio e una copia è stata restituita firmata, insieme al questionario compilato. Inoltre, è stato inserito anche il modulo per il trattamento dei dati personali in doppia copia per la stessa ragione. I questionari, i consensi informati e i moduli per il trattamento ai dati personali verranno conservati nei locali della SC di Medicina Fisica e Riabilitativa dello IOR secondo le modalità previste dalla normativa.

3.3 Risultati

3.3.1 Progressione dello studio

Di 207 pazienti amputati a livello trans-femorale, trans-tibiale o emi-pelvectomia allo IOR tra il 2008 ed il 2018 compatibili con i criteri di inclusione dello studio, sono stati realizzati e inviati i moduli di richiesta di esistenza in vita o cambio di residenza ai rispettivi Comuni. Di questi 207 moduli spediti, 186 sono stati ricevuti compilati mentre i restanti 21 non sono mai pervenuti alla Segreteria dello IOR. Delle 186 risposte ricevute dai Comuni, 41 erano certificazioni di avvenuto decesso mentre 145 erano certificazioni di esistenza in vita o cambio di residenza. Sono stati quindi contattati telefonicamente 145 pazienti per il consenso alla partecipazione dello studio. Tra questi, 12 pazienti hanno riferito di non essere interessati, 15 pazienti risultavano irraggiungibili telefonicamente e 118 pazienti erano interessati allo studio. A questi ultimi è stata inviata per posta la busta contenente i moduli ed il questionario. Dei 118 ai quali è stata mandata la busta, 34 pazienti non hanno mai rispedito la busta allo IOR, 1 paziente si è ritirato dallo studio e 83 pazienti hanno rispedito la busta allo IOR. Degli 83 questionari ricevuti, 4 questionari non erano stati compilati correttamente (dunque sono stati esclusi) mentre i restanti 79 questionari sono stati considerati idonei per lo studio poiché compilati correttamente. Tra questi, 34 appartengono alla classe del follow up a “medio termine”, ovvero amputati tra il 2015 ed il 2017, e 45 appartengono alla classe del “lungo termine”, ovvero amputati tra il 2008 ed il 2014. [*Diagramma I*]

Nello studio è risultato che di 79 pazienti, 27 femmine e 52 maschi, 34 sono amputati a livello trans-tibiale (43%), 36 sono amputati a livello trans-femorale (45,6%) e 9 pazienti sono emi-pelvectomie (11,4%).

Le percentuali relative alle diagnosi sono le seguenti: il 35,4% dei pazienti presenta diagnosi di tumore (28 pazienti su 79), il 36,7% ha diagnosi di infezione (29 su 79) mentre il 27,8% dei pazienti presenta altre diagnosi (22 su 79). È risultato che coloro che hanno fatto fisioterapia sono 27 (34%) mentre coloro che non hanno fatto fisioterapia sono 52 (65,8%). Quelli che assumono farmaci relativi alle sindromi sono 17 (21,5%) mentre i pazienti che non assumono farmaci relativi alle sensazioni o dolore delle sindromi sono 62 (78,5%). L'età dei pazienti al momento dell'amputazione è compresa tra i 18 e gli 81 anni, con un'età media di 50 anni circa. Il follow up varia tra 1 e 10 anni, con una media di circa 5 anni. Il BMI dei pazienti varia tra 15,37 e 40,40, con una media di circa 25.

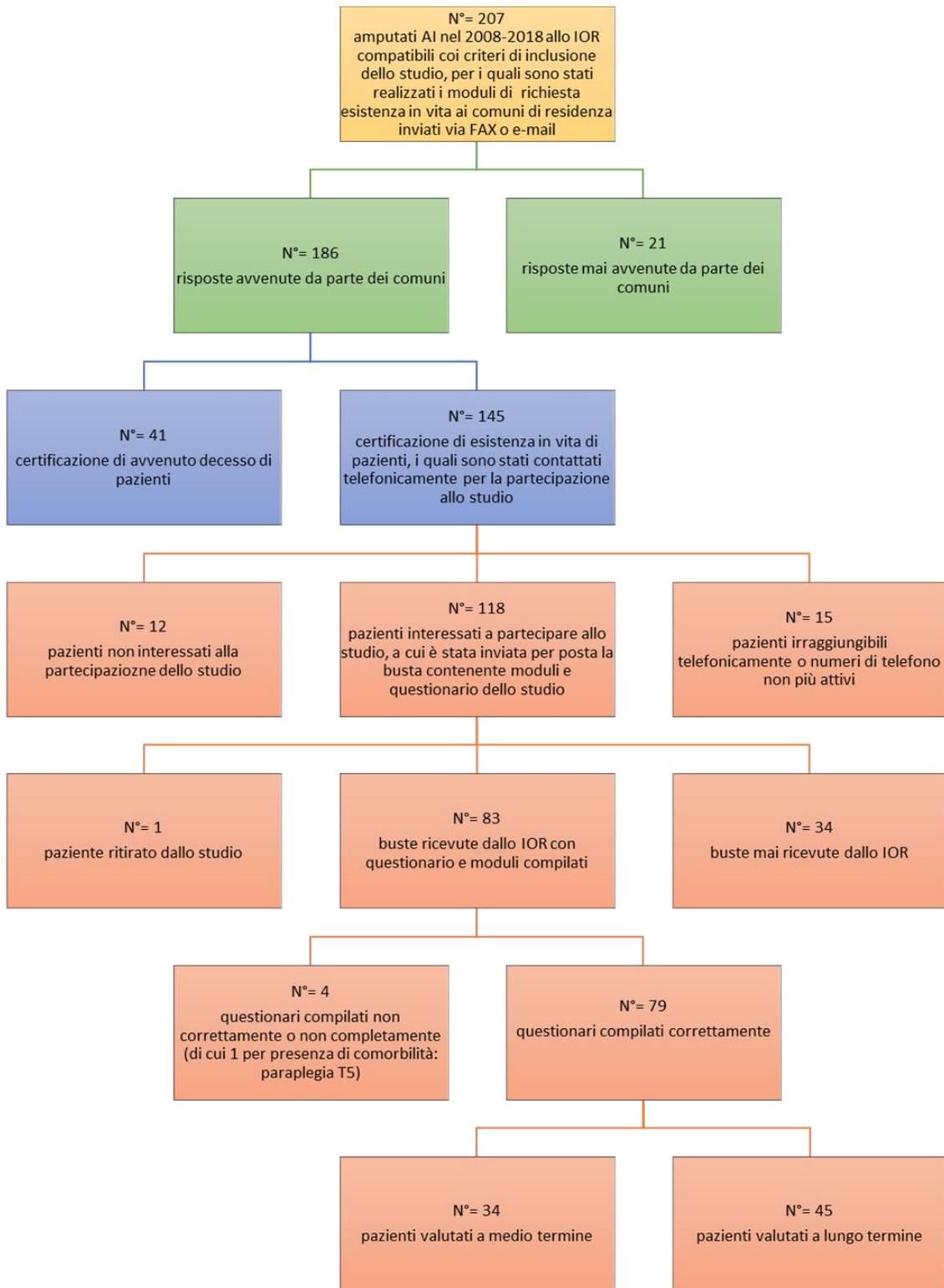


Diagramma I - Diagramma ad albero sull'andamento progressivo dello studio.

3.3.2 Percentuali delle risposte al questionario:

Utilizzo della protesi:

L'89,9% dei pazienti possiedono e indossano la protesi, il 2,5% non possiede e non indossa la protesi mentre il 7,8% non ha risposto alla domanda. A coloro che utilizzano la protesi è stata richiesta la media di ore giornaliere in cui indossano la protesi. La maggioranza (46,8%) utilizza la protesi per tutte le ore in cui è sveglio, il 19% indossa la protesi per più del 50% delle ore in cui è sveglio, l'8,9% utilizza la protesi tra il 25% e il 50% delle ore giornaliere e il 15,2% utilizza la protesi per meno del 25% delle ore in cui è sveglio. [Grafici I e II]

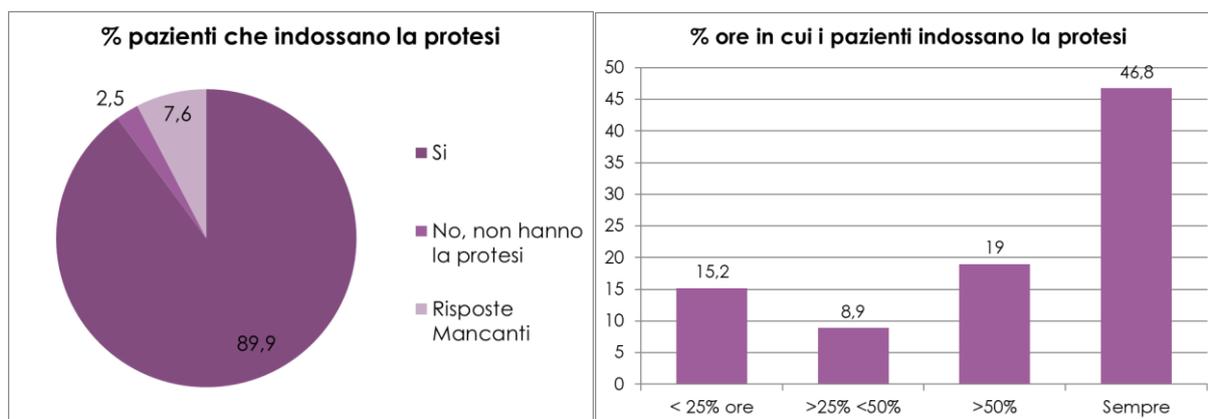


Grafico I - Percentuale di pazienti che indossano la protesi.

Grafico II - Percentuale di ore in cui i pazienti indossano la protesi rispetto al totale di ore in cui sono svegli.

Il 68,4% dei pazienti utilizza la protesi per camminare sia in casa che all'esterno, il 15,2% la utilizza per camminare in casa e fuori casa solo per qualche occasione, il 5,1% dei pazienti indossa la protesi per camminare solo per le visite o al centro protesi mentre l'11,4% dei pazienti non ha risposto a questa domanda. [Grafico III]



Grafico III - Percentuale di pazienti che utilizzano la protesi per camminare in diverse situazioni.

Utilizzo di ausili:

Il 51,9% dei pazienti non utilizza ausili per camminare all'esterno con la protesi, il 39,3% utilizza ausili per la deambulazione esterna con la protesi mentre l'8,9% non ha risposto alla domanda. Di coloro che utilizzano ausili, il 16,5% utilizza un solo bastone, il 15,2% utilizza due bastoni o un deambulatore mentre il 7,6% utilizza la carrozzina. [Grafici IV e V]

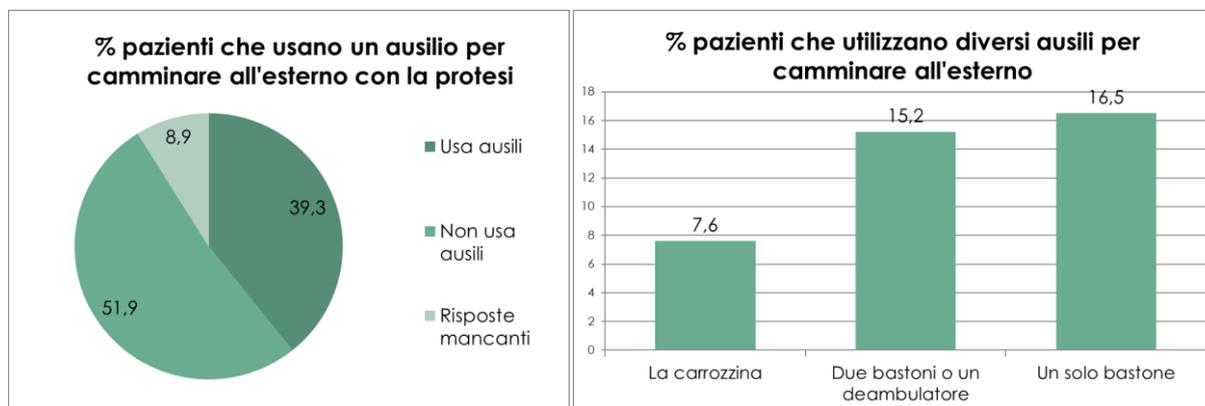


Grafico IV - Percentuale utilizzo di un ausilio per la deambulazione esterna con la protesi.

Grafico V - Percentuale di pazienti che utilizzano ausili differenti per camminare all'esterno.

Sicurezza nella deambulazione esterna con la protesi:

Per quanto riguarda la deambulazione su una superficie piana all'esterno, il 73,4% dei pazienti si sente sicuro a camminare con la protesi, il 16,5% non si sente sicuro a camminare con la protesi e il 10,1% non ha risposto a questa domanda. Per la deambulazione su superfici in discesa, il 55,7% dei pazienti non si sente sicuro a camminare con la protesi, il 32,9% si sente sicuro a camminare con la protesi mentre l'11,4% non ha risposto a questa domanda. Per la deambulazione su una superficie sconnessa all'esterno, il 63,3% non si sente sicuro a camminare con la protesi, il 26,6% si sente sicuro a camminare con la protesi mentre il 10,1% non ha risposto a questa domanda. [Grafici VI, VII, VIII]



Grafico VI - Percentuale di pazienti che si sentono insicuri a camminare con la protesi su una superficie piana all'esterno.

Grafico VII - Percentuale di pazienti che si sentono insicuri a camminare con la protesi su una superficie in discesa all'esterno.

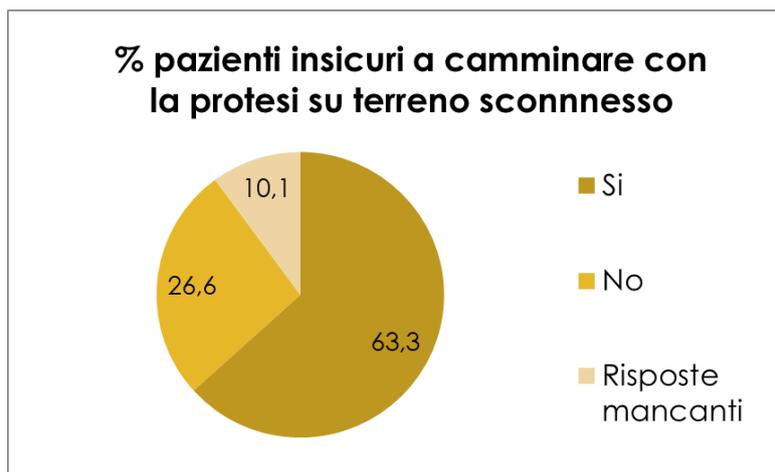


Grafico VIII - Percentuale di pazienti che si sentono insicuri a camminare con la protesi su un terreno sconnesso all'esterno.

Sindrome dell'arto fantasma:

Il 68,5% dei pazienti nel corso delle ultime 4 settimane ha provato sensazioni non dolorose all'arto fantasma, il 30,4% non le ha provate mentre l'1,3% dei pazienti non ha risposto a questa domanda. Di coloro che hanno provato sensazioni non dolorose all'arto fantasma nel corso delle ultime 4 settimane, il 12,7% le ha percepite una o due volte, il 15,2% poche volte (una volta alla settimana circa), il 10,1% qualche volta (2 o 3 volte alla settimana), l'8,9% molto spesso (4 o 6 volte alla settimana), l'8,9% parecchie volte al giorno mentre il 12,7% dei pazienti riferisce di averle percepite sempre. [Grafici IX e X]

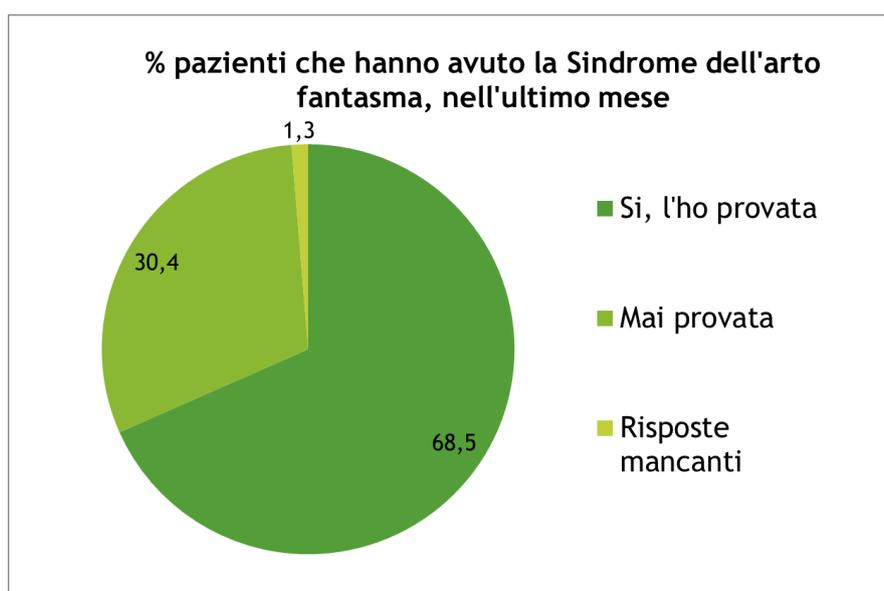


Grafico IX - Percentuale di pazienti che hanno avuto la Sindrome dell'arto fantasma nel corso dell'ultimo mese.

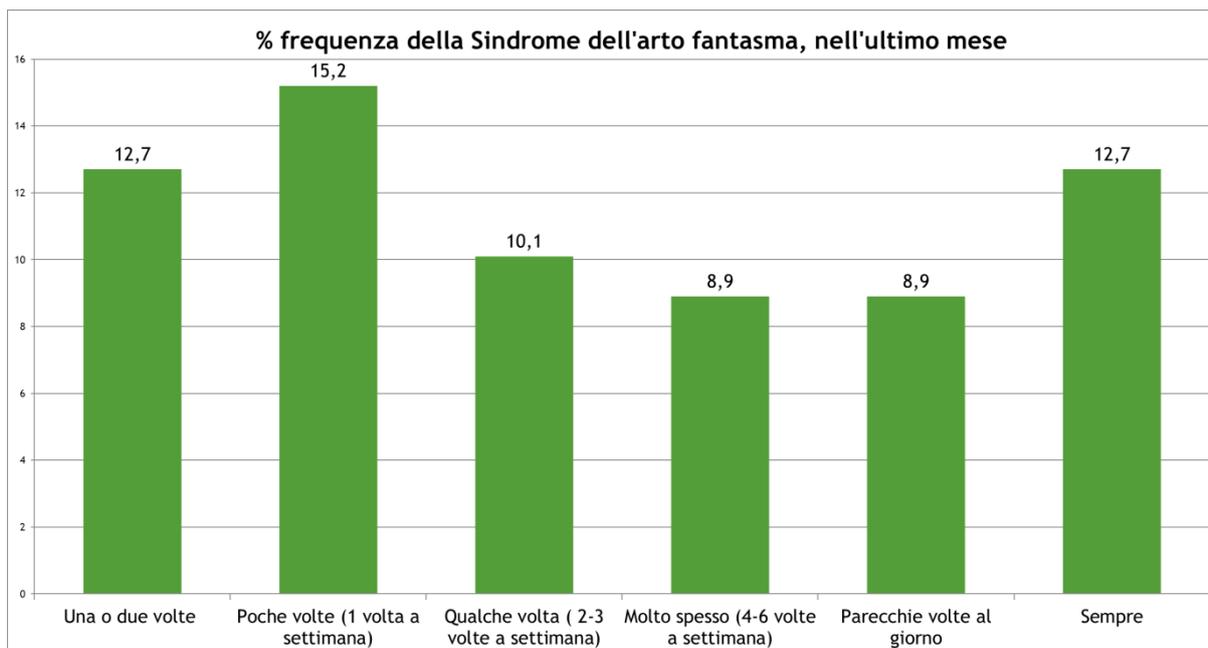


Grafico X - Percentuale di frequenza della Sindrome dell'arto fantasma nel corso dell'ultimo mese.

Di coloro che hanno percepito sensazioni non dolorose all'arto fantasma nel corso delle ultime 4 settimane, è stata valutata l'intensità della sindrome su una scala da 0= estremamente intensa a 10= estremamente lieve. L'1,3% dei pazienti le ha riferite di intensità "0", il 3,8% di intensità "1", l'1,3% di intensità "2", l'11,4% di intensità "3", il 7,6% di intensità "4", l'11,4% di intensità "5", l'8,9% di intensità "6", l'8,9% di intensità "7", l'11,4% di intensità "8", l'1,3% di intensità "9" e il 6,3% di intensità "10". [Grafico XI]

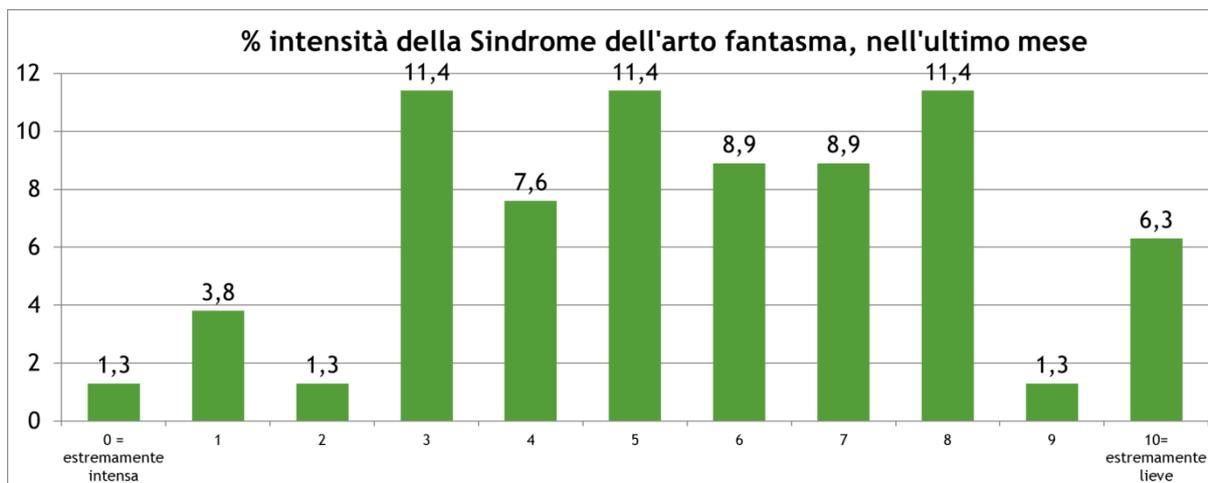


Grafico XI - Percentuale dell'intensità della Sindrome dell'arto fantasma nel corso dell'ultimo mese, su scala da 0= estremamente intensa a 10= estremamente lieve.

Considerando sempre coloro che hanno avuto sensazioni non dolorose all'arto fantasma nel corso delle ultime 4 settimane, è stata valutata la quantità di fastidio dovuto alla sindrome su una scala da 0= estremamente fastidiosa a 10= per nulla fastidiosa. Il 2,5% dei pazienti le riferisce con punteggio "0", il 3,8% con punteggio "1", l'1,3% con punteggio "2", il 13,9% con punteggio "3", l'8,9% con punteggio "4", l'11,4% con punteggio "5", l'8,9% con punteggio "6", il 6,3% con punteggio "7", l'8,9% con punteggio "8", il 2,5% con punteggio "9" e il 7,6% con punteggio "10". [Grafico XII]

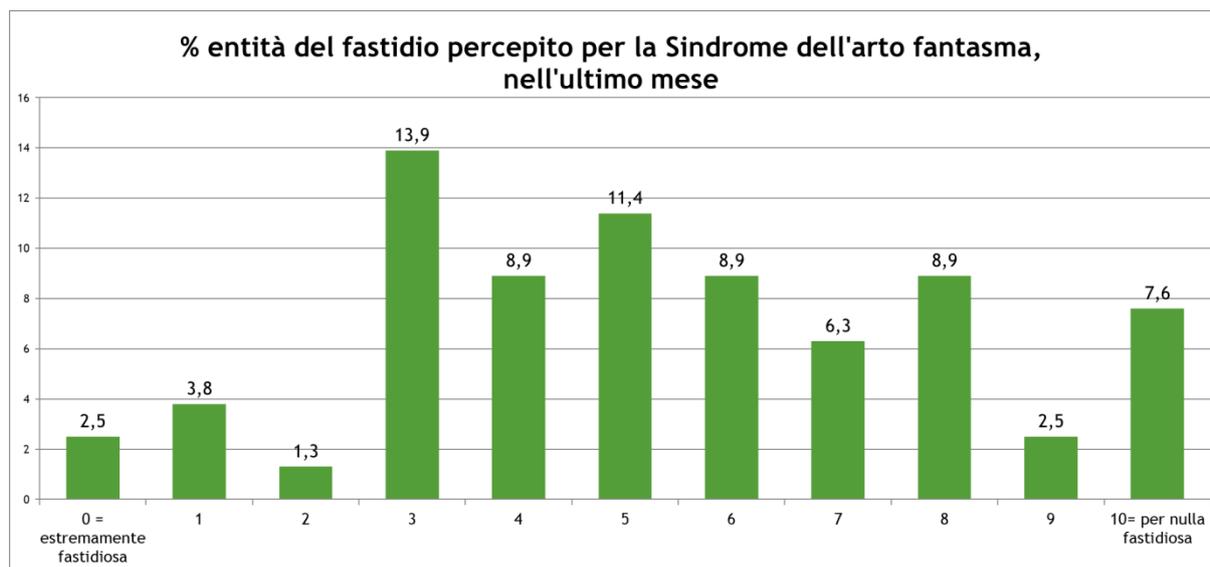


Grafico XII - Percentuale dell'entità del fastidio percepito per la Sindrome dell'arto fantasma nel corso dell'ultimo mese su una scala da 0= estremamente fastidiosa a 10= per nulla fastidiosa.

Sindrome dell'arto fantasma doloroso:

Il 65,9% dei pazienti nel corso delle ultime 4 settimane ha provato sensazioni dolorose all'arto fantasma mentre il 34,2% non le ha provate. Di coloro che hanno provato sensazioni dolorose all'arto fantasma nel corso delle ultime 4 settimane, il 16,5% le ha percepite una o due volte, il 13,9% poche volte (una volta alla settimana circa), il 19% qualche volta (2 o 3 volte alla settimana), il 7,6% molto spesso (4 o 6 volte alla settimana), il 5,1% parecchie volte al giorno mentre il 3,8% dei pazienti riferisce di averle percepite sempre. [Grafico XIII e XIV]

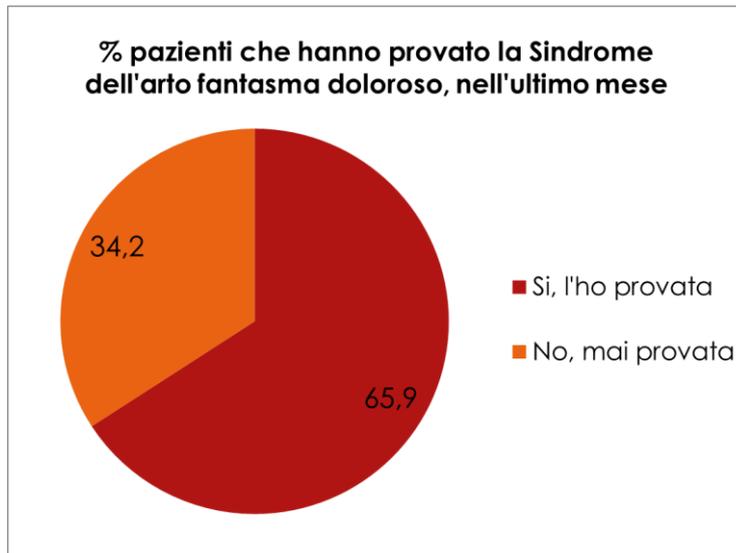


Grafico XIII - Percentuale di pazienti che hanno avuto la Sindrome dell'arto fantasma doloroso nel corso dell'ultimo mese.

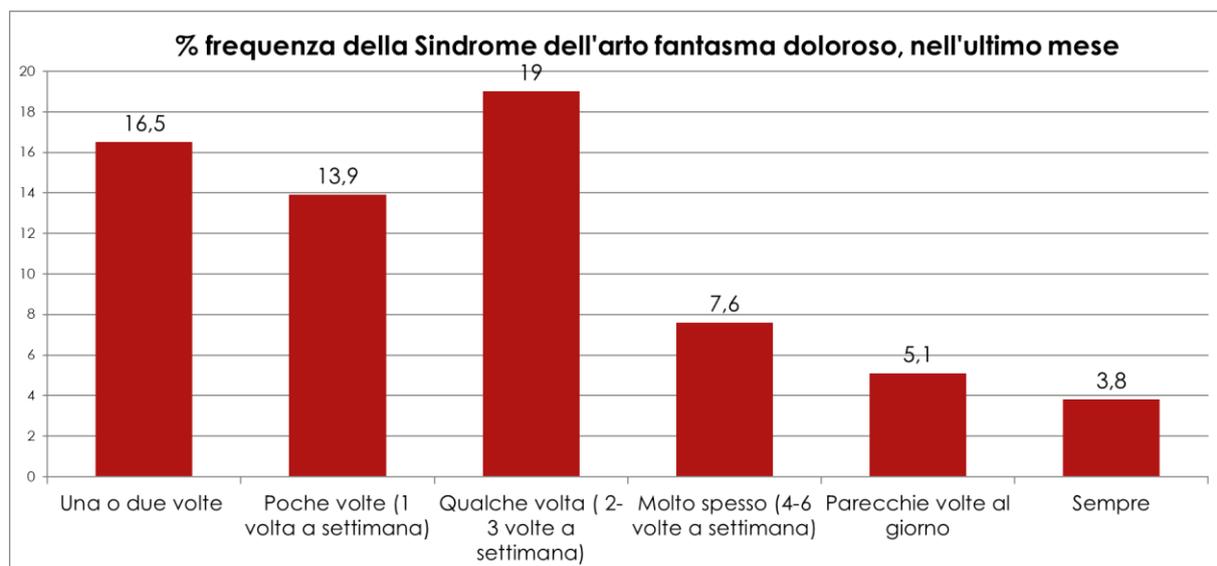


Grafico XIV - Percentuale di frequenza della Sindrome dell'arto fantasma doloroso nel corso dell'ultimo mese.

Di coloro che hanno percepito sensazioni dolorose all'arto fantasma nel corso delle ultime 4 settimane, è stata valutata la durata media del dolore. Il 19% dei pazienti percepisce il dolore per pochi secondi, il 24,1% per pochi minuti, l'8,9% per parecchi minuti fino ad un'ora, il 10,1% per diverse ore, il 2,5% per un giorno o due e al 5,1% dei pazienti perdura più di due giorni. [Grafico XV]

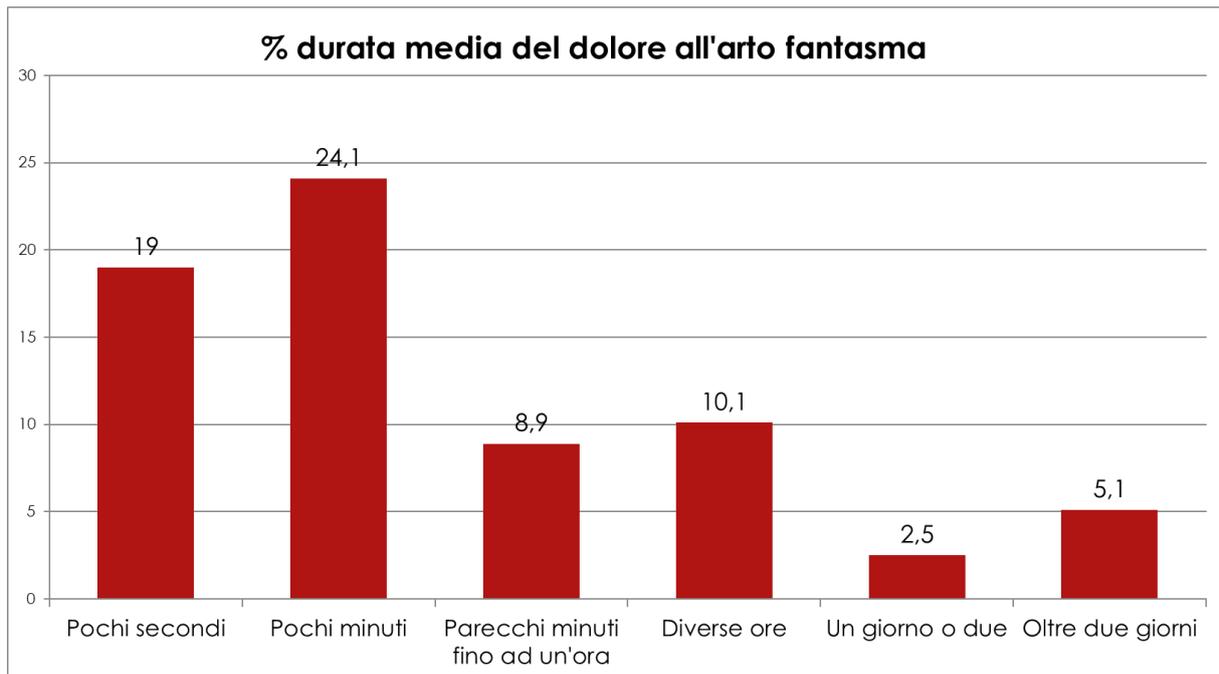


Grafico XV - Percentuale della durata media del dolore dovuto alla Sindrome dell'arto fantasma doloroso.

Di coloro che hanno percepito sensazioni dolorose all'arto fantasma nel corso delle ultime 4 settimane, è stata valutata l'intensità del dolore su una scala da 0= estremamente intenso a 10= estremamente lieve. Lo 0% dei pazienti ha riferito un dolore di intensità "0", il 6,3% di intensità "1", il 7,6% di intensità "2", 12,7% di intensità "3", l'11,4% di intensità "4", il 5,1% di intensità "5", il 6,3% di intensità "6", il 3,8% di intensità "7", il 7,6% di intensità "8", l'1,3% di intensità "9" e il 3,8% di intensità "10". [Grafico XVI]

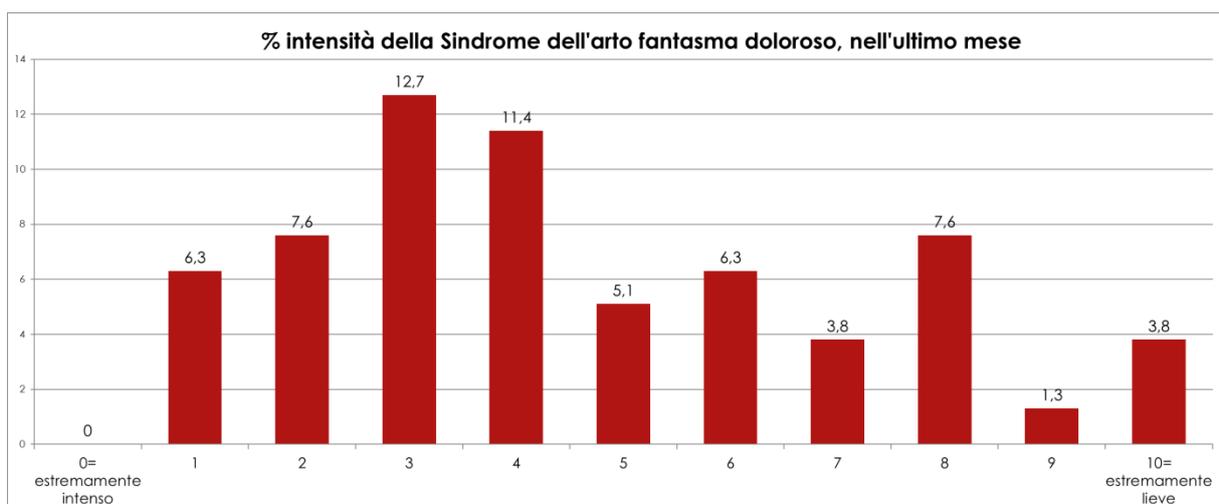


Grafico XVI - Percentuale dell'intensità della Sindrome dell'arto fantasma doloroso, nell'ultimo mese, su una scala da 0= estremamente intensa a 10= estremamente lieve.

Considerando sempre coloro che hanno avuto sensazioni dolorose all'arto fantasma nel corso delle ultime 4 settimane, è stata valutata la quantità di fastidio dovuto alla sindrome su una scala da 0= estremamente fastidiosa a 10= per nulla fastidiosa. Lo 0% dei pazienti le riferisce con punteggio "0", il 3,8% con punteggio "1", il 10,1% con punteggio "2", il 10,1% con punteggio "3", il 10,1% con punteggio "4", il 3,8% con punteggio "5", l'11,4% con punteggio "6", il 3,8% con punteggio "7", il 6,3% con punteggio "8", il 3,8% con punteggio "9" e l'1,3% con punteggio "10". [Grafico XVII]

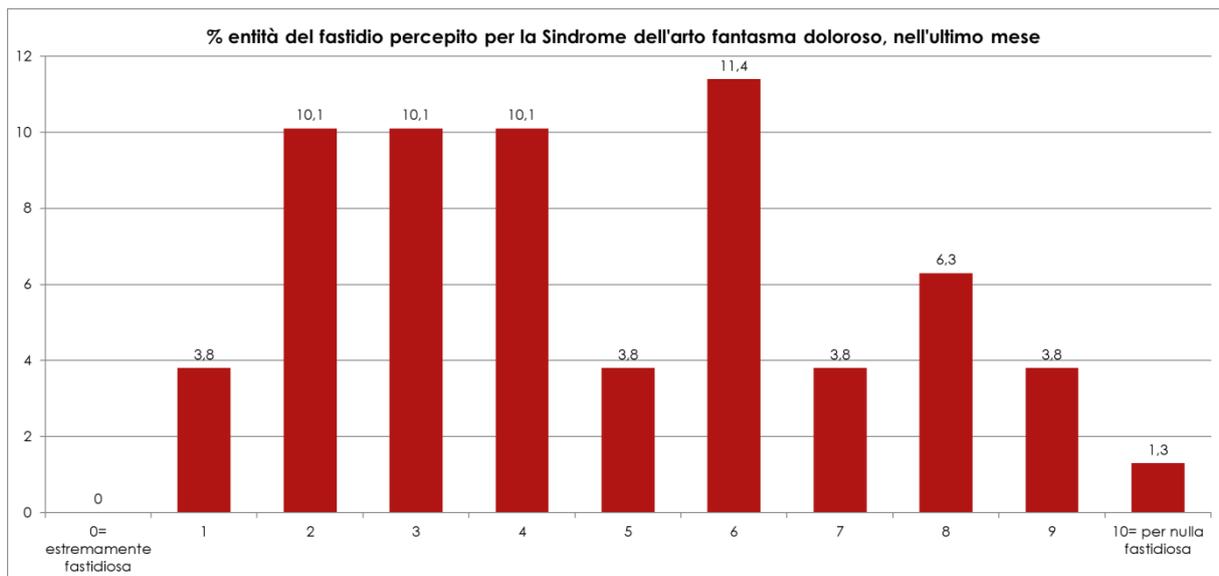


Grafico XVII - Percentuale dell'entità del fastidio percepito per la Sindrome dell'arto fantasma doloroso nel corso dell'ultimo mese su una scala da 0= estremamente fastidiosa a 10= per nulla fastidiosa.

Sindrome del moncone doloroso:

Il 53,3% dei pazienti nel corso delle ultime 4 settimane ha provato dolore al moncone, il 45,6% non le ha provate mentre l'1,3% dei pazienti non ha risposto a questa domanda. Di coloro che hanno provato dolore al moncone nel corso delle ultime 4 settimane, il 24,1% lo ha percepito una o due volte, il 7,6% poche volte (una volta alla settimana circa), il 5,1% qualche volta (2 o 3 volte alla settimana), il 7,6% molto spesso (4 o 6 volte alla settimana), il 3,8% parecchie volte al giorno mentre il 5,1% dei pazienti riferisce di averlo percepito sempre. [Grafici XVIII e XIX]

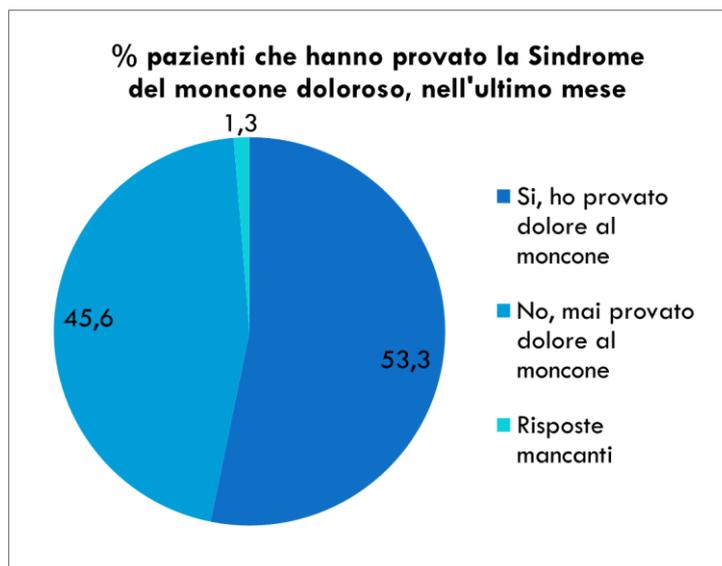


Grafico XVIII - Percentuale di pazienti che hanno avuto la Sindrome del moncone doloroso nel corso dell'ultimo mese.

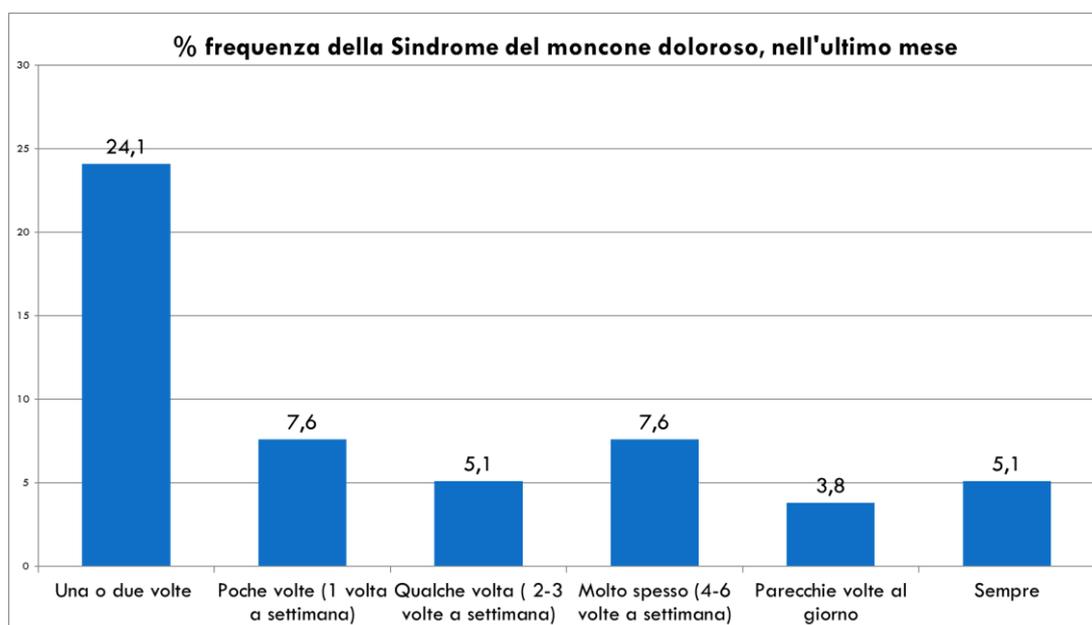


Grafico XIX - Percentuale di frequenza della Sindrome moncone doloroso nel corso dell'ultimo mese.

Di coloro che hanno percepito dolore al moncone nel corso delle ultime 4 settimane, è stata valutata l'intensità della sindrome su una scala da 0= estremamente intensa a 10= estremamente lieve. L'1,3% dei pazienti le ha riferite di intensità "0", il 5,1% di intensità "1", il 3,8% di intensità "2", il 7,6% di intensità "3", l'8,9% di intensità "4", il 10,1% di intensità "5", il 3,8% di intensità "6", il 7,6% di intensità "7", il 6,3% di intensità "8", il 2,5% di intensità "9" e il 3,8% di intensità "10". [Grafico XX]

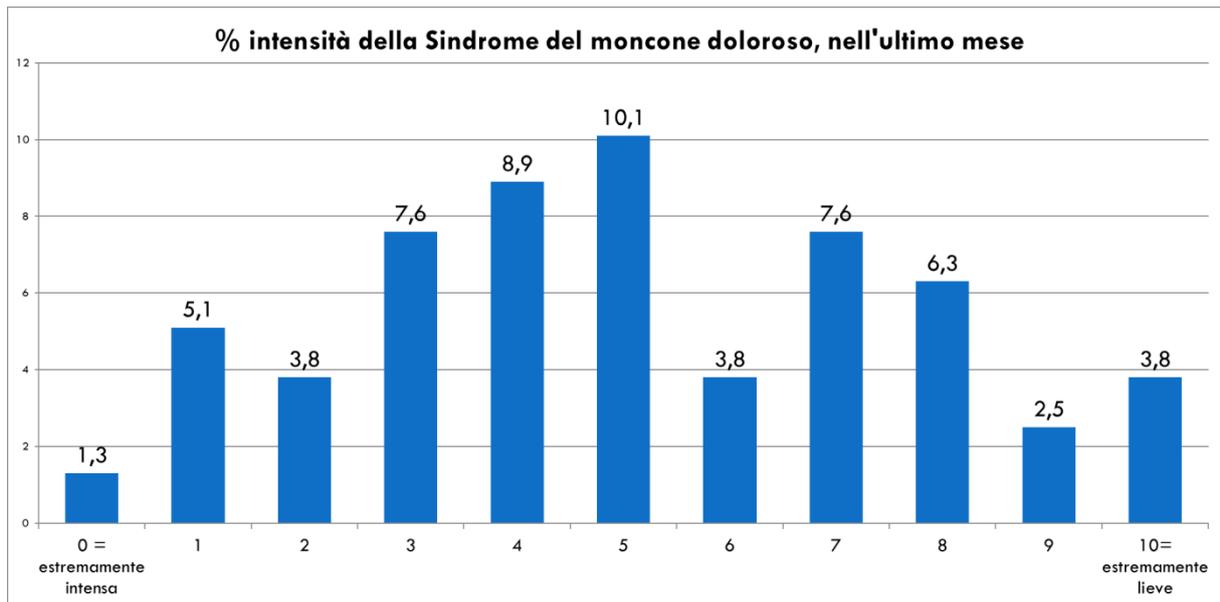


Grafico XX - Percentuale dell'intensità della Sindrome del moncone doloroso, nell'ultimo mese, su una scala da 0= estremamente intensa a 10= estremamente lieve.

Considerando sempre coloro che hanno avuto dolore al moncone nel corso delle ultime 4 settimane, è stata valutata la quantità di fastidio dovuto alla sindrome su una scala da 0= estremamente fastidiosa a 10= per nulla fastidiosa. Lo 0% dei pazienti lo riferisce con punteggio “0”, il 3,8% con punteggio “1”, il 6,3% con punteggio “2”, il 10,1% con punteggio “3”, il 7,6% con punteggio “4”, il 10,1% con punteggio “5”, 5,1% con punteggio “6”, il 7,6% con punteggio “7”, il 2,5% con punteggio “8”, il 2,5% con punteggio “9” e il 3,8% con punteggio “10”. [Grafico XXI]

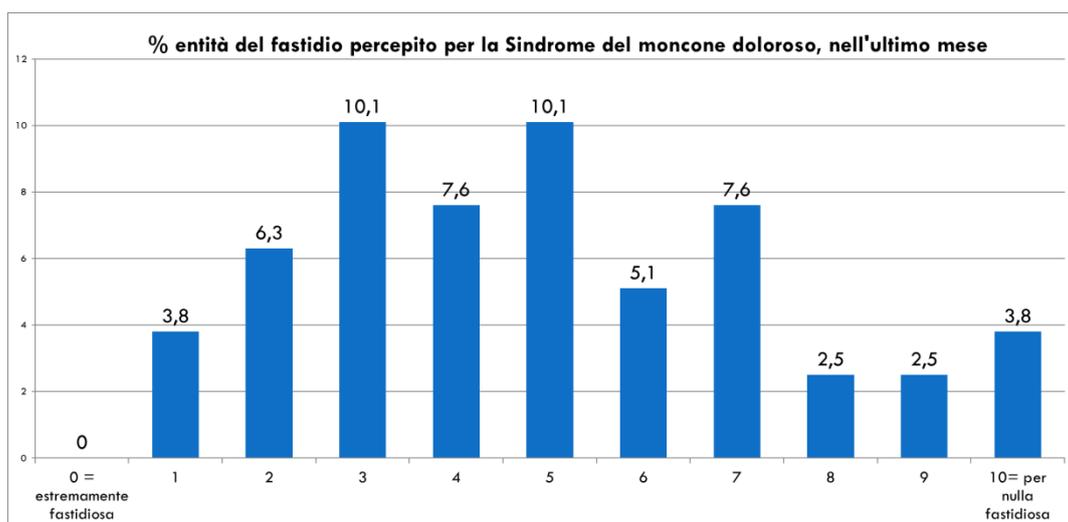


Grafico XXI - Percentuale dell'entità del fastidio percepito per la Sindrome del moncone doloroso nel corso dell'ultimo mese su una scala da 0= estremamente fastidiosa a 10= per nulla fastidiosa.

3.3.3 Correlazioni

Correlazioni con l'Età in anni al momento dell'amputazione e Follow Up:

CORRELAZIONI TRA ITEMS DEL QUESTIONARIO ED ETÀ E FOLLOW UP			
Items del questionario	Test statistico	Età	Follow up
Ausilio che utilizza per camminare all'esterno con la protesi	tau	-0.39	Non significativo
	p	0,0	Non significativo
Quando cammina all'esterno con la protesi si sente insicuro sulle superfici in discesa	tau	Non significativo	0,216
	p	Non significativo	0,029
Quando cammina all'esterno con la protesi si sente insicuro sul terreno sconnesso	tau	Non significativo	0.224
	p	Non significativo	0.023
Frequenza della sindrome dell'arto fantasma doloroso	rho	0,231	Non significativo
	p	0,040	Non significativo

Tabella I - Correlazioni dell'Età del paziente e Follow Up con le risposte dal questionario. I valori sono rappresentati mediante tau (coefficiente di correlazione di Pearson) e p value (livello di significatività osservato)

Per quanto riguarda le correlazioni effettuate con età e follow up, emerge che chi è più anziano utilizza maggiormente gli ausili per camminare all'esterno con la protesi, per esempio due bastoni o carrozzina ($p=0$), e prova più volte dolore all'arto fantasma ($p=0,040$). Inoltre, i pazienti che hanno follow up più lungo si sentono più sicuri a camminare in discesa ($p=0,029$) o su un terreno sconnesso ($p=0,023$) rispetto ai pazienti con follow up minore. [Tabella I]. Per i restanti items del questionario non sono emerse significatività legate ad età in anni al momento dell'amputazione e follow up.

Correlazioni col trattamento Riabilitativo:

Non sono presenti dati statisticamente significativi riguardo alla correlazione tra trattamento riabilitativo dopo l'amputazione e i vari items del questionario, se non che il BMI di coloro che fanno fisioterapia sia minore rispetto a quelli che non la fanno ($p=0,041$).

Correlazioni con l'assunzione di Farmaci:

CORRELAZIONI TRA ITEMS DEL QUESTIONARIO E L'ASSUNZIONE DI FARMACI				
Farmaci	No (Media)	Si (Media)	Deviazione Standard	
			No	Si
Frequenza della sindrome dell'arto fantasma doloroso nell'ultimo mese	2,419	4,176	1,5738	1,7405
Durata della sindrome dell'arto fantasma doloroso nell'ultimo mese	2,559	3,824	1,5231	1,976
Intensità della sindrome dell'arto fantasma doloroso nell'ultimo mese	7,295	4,824	3,6713	3,0667
Fastidio percepito dovuto alla sindrome dell'arto fantasma doloroso, nell'ultimo mese	7,4	4,563	3,5088	2,8745

Tabella II - Correlazione tra utilizzo o meno di Farmaci e frequenza, durata, intensità, fastidio della Sindrome dell'arto fantasma doloroso.

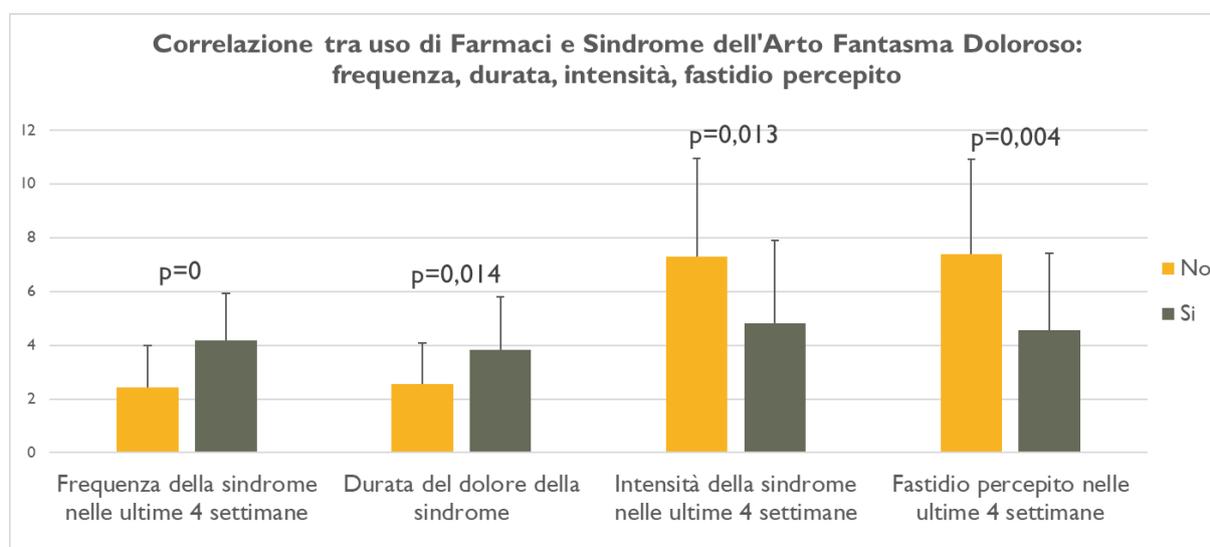


Grafico XXII - Correlazione tra uso o meno di Farmaci e frequenza, durata, intensità, fastidio percepito della Sindrome dell'arto fantasma doloroso.

La correlazione tra Sindrome dell'arto fantasma doloroso e uso di farmaci ha restituito delle significatività: più è alta la frequenza, la durata, l'intensità e il fastidio dovuti alla sindrome, più i pazienti fanno uso di farmaci ($p=0$, $p=0,014$, $p=0,013$ e $p=0,004$). [Tabella II e Grafico XXII]. Per i restanti items del questionario non emergono correlazioni significative legate all'uso o meno di farmaci.

Correlazioni con il tipo di Diagnosi:

CORRELAZIONI TRA ITEMS DEL QUESTIONARIO E TIPO DI DIAGNOSI							
Items del questionario	Gruppo 1 Tumori	Gr. 2 Infezioni	Gr. 3 Altro	Sig.	Gr. 1 Vs Gr. 2	Gr. 1 Vs Gr. 3	Gr. 2 Vs Gr. 3
Follow Up	6.0	4.5	4.8	0.028	0.023	N.s	N.s
Frequenza sindrome arto fantasma nell'ultimo mese	2.6	3.4	4.1	0.039	N.s	0.032	N.s
Intensità sindrome arto fantasma nell'ultimo mese	8.2	6.4	5.8	0.011	N.s	0.014	N.s
Fastidio sindrome arto fantasma nell'ultimo mese	8.1	6.4	5.1	0.006	N.s	0.005	N.s

Tabella III - Correlazioni tra i tipi di Diagnosi e Follow up, Tempo di utilizzo della protesi, Occasioni di utilizzo della protesi, Ausili per la deambulazione esterna. Per "N.s" si intende "Non significativo".

Riguardo alle correlazioni tra le risposte del questionario e le diagnosi (raggruppate in "Tumori", "Infezioni", "Altro"), si evince che è maggiore il follow up dei pazienti con diagnosi di tumore rispetto a quelli con diagnosi di infezione ($p=0,023$). Inoltre, la frequenza della sindrome dell'arto fantasma nel corso dell'ultimo mese risulta maggiore nei pazienti del gruppo "altro" rispetto al gruppo "tumori" ($p=0,039$). L'intensità della sindrome dell'arto fantasma è minore nei pazienti con tumore rispetto a quelli con altro ($p=0,014$) mentre l'entità del fastidio percepito è minore nei pazienti con tumore rispetto ai pazienti con altro ($p=0,005$). [Tabella III]. Per i restanti items del questionario non sono emerse significatività legate ai tipi di diagnosi.

Correlazioni con il Livello di amputazione:

CORRELAZIONI TRA ITEMS DEL QUESTIONARIO E LIVELLO DI AMPUTAZIONE							
Items	Gruppo 1 Trans femorali	Gr. 2 Trans tibiali	Gr. 3 Emi- pelvectomie	Sig.	Gr. 1 Vs Gr. 2	Gr. 1 Vs Gr. 3	Gr. 2 Vs Gr. 3
Follow Up	4.4	5.9	5.0	0.015	0.027	N.s	N.s
Tempo di utilizzo della protesi	2.1	2.4	0.7	0.002	N.s	0.018	<0.0005
Occasioni di utilizzo della protesi	2.7	2.8	1.5	0	N.s	<0.0005	0.004
Ausili per cammino esterno con la protesi	2.1	2.6	1.0	0	N.s	0.025	0.003

Tabella IV - Correlazioni tra i tipi di Livello di amputazione e follow up, frequenza della PLS, intensità della PLS, fastidio dovuto alla PLS. Per "N.s" si intende "Non significativo".

Dalla correlazione tra gli items del questionario e i tipi di amputazione, è risultato che i pazienti amputati a livello trans-tibiale hanno un follow up maggiore degli amputati a livello trans-femorale ($p=0,027$); indossano la protesi più ore al giorno i pazienti con amputazione trans-femorale rispetto alle emi-pelvectomie ($p=0,018$) e i pazienti trans-tibiali rispetto alle emi-pelvectomie ($p<0,0005$). Utilizzano la protesi in più occasioni i trans-femorali rispetto alle emi-pelvectomie ($p=0,0005$) e i trans-tibiali rispetto alle emi-pelvectomie ($p=0,004$). Inoltre, gli amputati a livello trans-femorale usano meno gli ausili per la deambulazione esterna con protesi rispetto alle emi-pelvectomie ($p=0,025$) e i trans-tibiali li usano meno rispetto alle emi-pelvectomie ($p=0,003$). [Tabella IV] Per i restanti items del questionario non sono emerse significatività legate al livello di amputazione.

3.4 Discussione

Dallo studio sperimentale è emerso che la maggior parte dei pazienti amputati a livello trans-tibiale, trans-femorale o emi-pelvectomia possiedono ed utilizzano la protesi. Fra questi, la maggioranza utilizza la protesi per tutte le ore della giornata e più della metà dei pazienti utilizza la protesi sia in casa che all'esterno. Poco più della metà dei pazienti non utilizza ausili per camminare all'esterno con la protesi. Invece, di coloro che utilizzano un ausilio, la maggior parte cammina con un solo bastone. Per quanto riguarda la sicurezza nella deambulazione esterna con la protesi, la maggioranza riferisce di sentirsi sicuro su una superficie piana, in discesa ma non si sente sicuro a camminare su un terreno sconnesso.

La percentuale di pazienti che riferiscono di aver avuto la sindrome dell'arto fantasma nell'ultimo mese è del 68,5%. Inoltre, coloro che l'hanno avuta riportano che si presenti con una frequenza di una volta alla settimana circa, con un'intensità di 3, 5 o 8 (0= estremamente intensa e 10= estremamente lieve) e con un'entità del fastidio di 3 (0= estremamente fastidiosa e 10= per nulla fastidiosa). La sindrome dell'arto fantasma doloroso è stata percepita dal 65,9% dei pazienti nell'ultimo mese. Tra coloro che hanno avuto la sindrome, la maggior parte l'ha avvertita con una frequenza di 2 o 3 volte a settimana, con una durata di pochi minuti, di intensità 3 (0= estremamente intensa e 10= estremamente lieve) e con un'entità del fastidio percepito di 6 (0= estremamente fastidiosa e 10= per nulla fastidiosa). Per quanto riguarda la sindrome del moncone doloroso, il 53,3% dei pazienti riferisce di averla percepita e tra questi, la maggioranza l'ha provata una o due volte nel corso delle ultime 4 settimane. La maggior parte dei pazienti la riferisce con un'intensità di 5 (0= estremamente intensa e 10= estremamente lieve) e un fastidio di 3 o 5 (0= estremamente fastidiosa e 10= per nulla fastidiosa).

Per quanto riguarda le correlazioni effettuate tra gli items del questionario, emerge che chi è più anziano utilizza maggiormente gli ausili per camminare all'esterno con la protesi, per esempio due bastoni o carrozzina, e prova più volte dolore all'arto fantasma. Inoltre, i pazienti che hanno follow up più lungo si sentono più sicuri a camminare in discesa o su un terreno sconnesso rispetto ai pazienti con follow up minore. Non sono presenti dati statisticamente significativi riguardo alla correlazione tra trattamento riabilitativo dopo l'amputazione e i vari items del questionario, se non che il BMI di coloro che fanno fisioterapia sia minore rispetto a quelli che non la fanno. La correlazione tra sindrome dell'arto fantasma doloroso e uso di farmaci ha restituito delle significatività: più è alta la frequenza, la durata, l'intensità e il fastidio dovuti alla sindrome, più i pazienti fanno uso di farmaci. Risulta maggiore il follow

up dei pazienti con diagnosi di tumore rispetto a quelli con diagnosi di infezione. Inoltre, la frequenza della sindrome dell'arto fantasma nel corso dell'ultimo mese risulta maggiore nei pazienti del gruppo "altro" rispetto al gruppo "tumori". L'intensità della sindrome dell'arto fantasma è minore nei pazienti con tumore rispetto a quelli con altro, mentre l'entità del fastidio percepito è minore nei pazienti con tumore rispetto ai pazienti con altro. È poi risultato che i pazienti amputati a livello trans-tibiale hanno un follow up maggiore degli amputati a livello trans-femorale; inoltre, indossano la protesi più ore al giorno e la usano in più occasioni i pazienti con amputazione trans-femorale e trans-tibiale rispetto alle emipelvectomie. Gli amputati a livello trans-femorale e trans-tibiale usano meno gli ausili per la deambulazione esterna con la protesi rispetto alle emipelvectomie.

I risultati di questo studio sono stati confrontati con quelli presenti in letteratura e si evince che la percentuale di pazienti che riferiscono di aver avuto la sindrome dell'arto fantasma nell'ultimo mese (68,5%) rientra del range della prevalenza del PLS, che è tra il 63% ed il 90%.^{1, 28, 52} Anche la sindrome dell'arto fantasma doloroso, percepita dal 65,9% dei pazienti nell'ultimo mese, corrisponde con i dati riportati in letteratura da diversi studi^{1, 41} che avevano infatti riscontrato una prevalenza di PLP nell'intervallo del 46,7%-76%. Per quanto riguarda la durata del PLP, in questo studio risulta essere di pochi minuti; nello studio di Ahmed et al. è risultata <1 ora nell'85% dei casi, mentre in uno studio precedente di Sherman et al. avevano scoperto che la durata del PLP era <1 ora solo nel 20% dei pazienti.^{1, 51} Il dato sulla prevalenza della sindrome del moncone doloroso (53,3%) rientra nel range del RLP riportato dalla letteratura, che risulta compreso tra 32% e 93%.¹ In questo studio, intensità e fastidio dovuti al RLP assumono valori più alti rispetto a quelli delle altre due sindromi; questo è in accordo con quanto riportato da uno studio che spiega che per la sindrome del moncone doloroso si può verificare un aumento delle caratteristiche neuropatiche come allodinia e iperalgesia.¹ Anche la percentuale della prevalenza delle sindromi dell'arto fantasma e dell'arto fantasma doloroso risulta più alta rispetto a quella del moncone doloroso, come riportato in letteratura nello studio di Ahmed et al. del 2017.¹

A seguito di questo studio, è doveroso riportare come la sindrome dell'arto fantasma, la sindrome dell'arto fantasma doloroso e la sindrome del moncone doloroso siano problematiche cliniche da prendere in considerazione e da non sottovalutare, poiché rilevanti soprattutto dal punto di vista della prevalenza. Anche a distanza di anni dall'intervento di amputazione, infatti, i pazienti riferiscono di percepire questo tipo di sindromi che li rendono spesso invalidanti.

La presenza di una casistica numerosa e la disponibilità dell'arco di tempo di 1 anno per il suo svolgimento risultano i punti di forza di questo studio. Per quanto riguarda le limitazioni, l'utilizzo di fax e invio di buste per posta (non elettronica) ha rallentato le tempistiche e si è rivelato uno strumento poco efficiente. Si raccomanda eventualmente di utilizzare metodi più moderni, considerando però la presenza di pazienti anziani che potrebbero avere qualche difficoltà nell'utilizzo. Inoltre, per le correlazioni non sono stati considerati fattori come qualità della vita, sesso e stato sociale.

Studi futuri saranno necessari per confrontare questi risultati e individuare la presenza di correlazioni con fattori che in questo studio non sono stati considerati come ad esempio il trattamento farmacologico eseguito subito dopo l'intervento e il livello di dolore presente prima dell'amputazione, in modo da migliorare sempre di più la presa in carico delle sindromi dell'amputato dal punto di vista clinico e riabilitativo.

CONCLUSIONI

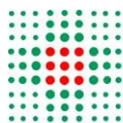
Si può concludere che in una popolazione di 79 pazienti amputati a livello trans-femorale, trans-tibiale o emi-pelvectomia trattati presso lo IOR tra il 2008 ed il 2018, la prevalenza della *sindrome dell'arto fantasma* sia del 68,5%, la prevalenza della *sindrome dell'arto fantasma doloroso* del 65,9% mentre quella della *sindrome del moncone doloroso* del 53,3%.

L'indagine sulla presenza di correlazioni con l'età del paziente alla data dell'intervento ha portato a dati significativi: chi è più anziano prova la *sindrome dell'arto fantasma doloroso* con maggior frequenza. Invece, per quanto riguarda l'assunzione di farmaci, i pazienti che ne fanno più uso sono quelli che presentano frequenza, durata, intensità e fastidio maggiori dovuti alla *sindrome dell'arto fantasma doloroso*. Non sono state identificate differenze sulla prevalenza delle sindromi rispetto a follow up a medio o lungo termine (da 1 a 10 anni), diagnosi, tipo di amputazione (trans-femorale, trans-tibiale o emipelvectomia), BMI e trattamento riabilitativo.

I dati di prevalenza emersi sono sovrapponibili con i dati in letteratura. Non sembra emergere una relazione tra riabilitazione e le sindromi, ma è opportuno considerare che una presa in carico riabilitativa più puntuale e più specifica possa migliorare la sintomatologia dolorosa e migliorare la qualità della vita del paziente amputato.

Ulteriori approfondimenti saranno effettuati in questo gruppo di pazienti rispetto al protocollo analgesico utilizzato subito dopo l'amputazione.

ALLEGATI



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA - ROMAGNA**
Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



Bologna, li 23.5.2019

Gent.mo Sig.re/a

Presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli, dove lei è stato operato/a per l'amputazione di parte dell'arto inferiore, è in atto uno studio di valutazione sulla prevalenza del dolore nella sindrome da arto fantasma. Lo studio permetterà in particolare di valutare la presenza di sindrome dell'arto fantasma a distanza di tempo e il rapporto tra le terapie farmacologiche analgesiche messe in atto in occasione dell'intervento. La sua personale e fondamentale esperienza sarà di aiuto per comprendere quanto l'arto fantasma sia diffuso tra i pazienti operati all'Istituto Ortopedico Rizzoli. I risultati dello studio potranno inoltre essere utili a pazienti che come lei hanno dovuto affrontare questo percorso.

La valutazione della prevalenza avverrà attraverso la compilazione di un questionario che lei troverà allegato a questa lettera. Il questionario verrà sottoposto a tutti i pazienti che come lei hanno subito un'amputazione di coscia o di gamba nel periodo 2008-2018 presso questo Istituto. La compilazione del questionario richiede sostanzialmente 10 minuti di tempo e potrà avvenire sotto la nostra supervisione.

In questo caso le chiediamo gentilmente, nel caso voglia aderire allo studio, di telefonare al numero 0516366838 o al 3391560895 dando la propria disponibilità a ricevere la nostra telefonata, lasciando numero di telefono e orario per ricontattarla.

Per poterle proporre il questionario inoltre abbiamo bisogno, per la legge sulla privacy, del Suo consenso informato alla partecipazione allo studio. Troverà quindi in questa busta un documento per la richiesta di Consenso Informato per la partecipazione allo studio in doppia copia che lei dovrà datare e firmare. Una copia dovrà restare a lei per sua informazione e la copia firmata e datata dovrà essere rispedita a noi insieme al questionario, una volta compilato, nella busta che trova allegata, già completa di indirizzo e francobollo.

Nel caso abbia dei dubbi circa lo studio o la compilazione del questionario può telefonare agli sperimentatori

Prof.ssa Maria Grazia Benedetti 051 6366236

Dott. Alessandro Zati 051 6366359

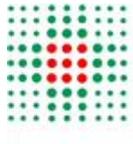
Nel caso in cui inoltre il questionario evidenzia problemi per la presenza di una Sindrome dell'arto Fantasma che non è stata presa in carico dal suo medico curante o dagli specialisti che la seguono, le segnaliamo che durante la telefonata riceverà le informazioni per accedere ai nostri Ambulatori di Terapia Antalgica

Ringraziandola anticipatamente per la collaborazione che ci vorrà accordare

La ringrazio e le invio molti cordiali saluti

Maria Grazia Benedetti
Direttore SC Medicina Fisica e Riabilitativa
e Ricercatore Responsabile della Ricerca

Istituto Ortopedico Rizzoli
Sede legale Via Di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna
Ospedale Via G. C. Pupilli, 1 - 40136 Bologna
Centro di Ricerca Via Di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna
Tel. 051/6366111 - Fax 051/580453 www.ior.it
Codice Fiscale e Partita IVA 00302030374



ISTRUZIONI PER LA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO DI PREVALENZA SULLA SINDROME DELL'ARTO FANTASMA

Gentile paziente,

la ringraziamo per aver acconsentito telefonicamente alla partecipazione di questo studio di ricerca. Di seguito troverà le istruzioni su come procedere:

- La busta che ha ricevuto contiene:
 1. **le istruzioni per la partecipazione allo studio**
 2. **la lettera di presentazione dello studio**
 3. **il questionario**
 4. **una busta già affrancata e intestata**
 5. **due copie della scheda informativa e consenso informato**
 6. **due copie della scheda informativa e consenso informato al trattamento dei dati personali.**
- Quello che le chiediamo è di leggere la **lettera di presentazione dello studio**
- Leggere, compilare e firmare **tutte e due le copie della scheda informativa e consenso informato al trattamento dei dati personali**: una copia rimarrà a lei e una copia la dovrà spedire
- Leggere, compilare e firmare tutte e due le copie della **scheda informativa e consenso informato**: una copia rimarrà a lei e una copia la dovrà spedire
- Compilare il questionario in ogni sua parte, seguendo le istruzioni e gli esempi riportati all'inizio di ogni sezione
- Successivamente, le chiediamo di inserire nella **busta già affrancata e intestata**:
 1. **una sola copia compilata e firmata della scheda informativa e consenso informato**
 2. **una sola copia compilata e firmata della scheda informativa e consenso informato al trattamento dei dati personali**
 3. **la copia compilata del questionario**
- Infine, chiuda e spedisca **la busta** all'Ospedale Rizzoli di Bologna

Le chiediamo di procedere in tempi celeri per poter agevolarci nello svolgimento dello studio di ricerca e nella sua realizzazione. Per qualsiasi dubbio sulle procedure di spedizione, se si sente in

Istituto Ortopedico Rizzoli

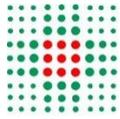
Sede legale Via Di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna

Ospedale Via G. C. Pupilli, 1 - 40136 Bologna

Centro di Ricerca Via Di Barbiano, 1/10 - 40136 Bologna

Tel. 051/6366111 - Fax 051/580453 www.ior.it

Codice Fiscale e Partita IVA 00302030374



Studio di prevalenza a medio e lungo termine della **Sindrome dell'arto fantasma** in pazienti amputati trans femorali e trans tibiali (AMPU-PHANTOM)

Altezza _____ cm

Peso basale (senza protesi): _____ kg

Tipo Protesi: _____

Data consegna protesi: _____

Riabilitazione (in particolare se ha fatto terapie specifiche per arto fantasma come la Mirror

Therapy che consiste nel muovere l'arto sano davanti a uno specchio secondo protocolli riabilitativi allo scopo di creare una illusione ottica sul movimento dell'arto amputato e interrompendo così la sensazione di arto fantasma):

Terapia farmacologica in corso : _____

In questi giorni sta assumendo dei farmaci per il dolore da arto fantasma?

SÌ

NO

Se sì:

Quale farmaco? _____

A quale dosaggio? _____

Lo assume solo al bisogno o regolarmente? _____

QUESTIONARIO N.1

Tempo di utilizzo della protesi

(Devlin M, Pauley T, Head K, Garfinkel S. Houghton Scale of Prosthetic Use in People With Lower- Extremity Amputations: Reliability, Validity, and Responsiveness to Change Arch Phys Med Rehabil. 2004 Aug;85(8):1339-44)

1) Indossa la protesi:

- 0 = Per meno del 25% delle ore in cui è sveglio (1-3 ore)
- 1 = Tra il 25% e il 50% delle ore in cui è sveglio (4-8 ore)
- 2 = Più del 50% delle ore in cui è sveglio (più di 8 ore)
- 3 = Tutte le ore in cui è sveglio (12-16 ore)

2) Usa la protesi per camminare:

- 0 = Soltanto quando deve essere visitato dal medico o al centro protesi
- 1 = Soltanto in casa
- 2 = Fuori casa in qualche occasione
- 3 = Sia in casa che all'esterno

3) Quando esce di casa indossando la protesi, normalmente usa:

- 0 = La carrozzina
- 1 = Due bastoni o un deambulatore
- 2 = Un solo bastone
- 3 = Non usa ausili

4) Quando cammina all'esterno con la protesi si sente *insicuro* quando

4a) cammina su una superficie piana

- 0 = si
- 1 = no

4b) cammina in discesa

- 0 = si
- 1 = no

4c) cammina su un terreno sconnesso

- 0 = si
- 1 = no

ARTO FANTASMA si riferisce alla parte dell'arto che è mancante perché è stata amputata, ma che viene sentita come se fosse presente.

Con la parola “**SENSAZIONI NON DOLOROSE**” si intendono sensazioni a tipo ‘pressione’, ‘solletico’, ‘pizzicore’, ‘alterata posizione’ (ad esempio come se le dita del piede fossero piegate),
‘arto come avvolto nel cotone’, ecc.

Per “**DOLORE**” si intende una sensazione più estrema (molto fastidiosa e/o veramente dolorosa), descritta con termini come ‘lancinante’, ‘urente’, ‘che trafigge’, ‘pungente’ o ‘continuo’. Nel dolore da arto fantasma i pazienti riferiscono di avvertire tali sensazioni come provenienti dalla parte amputata dell'arto.

Per favore, risponda a tutte le domande del questionario:

SENSAZIONI CHE RIGUARDANO IL SUO ARTO FANTASMA

A. Nel corso delle ultime quattro settimane, valuti quante volte si è reso conto di provare sensazioni non dolorose all'arto fantasma.

- a. ____ mai
- b. ____ una o due volte
- c. ____ poche volte (una volta alla settimana circa)
- d. ____ qualche volta (2-3 volte alla settimana)
- e. ____ molto spesso (4-6 volte alla settimana)
- f. ____ parecchie volte al giorno
- g. ____ sempre o quasi sempre

B. Se ha provato sensazioni non dolorose all'arto fantasma nell'ultimo mese, valuti quanto intense erano in media.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ESTREMAMENTE INTENSE										ESTREMAMENTE LIEVI

Oppure faccia una crocetta qui ____ se non ha provato sensazioni non dolorose all'arto fantasma.

C. Nell'ultimo mese, valuti quanto erano fastidiose queste sensazioni all'arto fantasma.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ESTREMAMENTE FASTIDIOSE										PER NULLA FASTIDIOSE

Oppure faccia una crocetta qui ____ se non ha provato sensazioni non dolorose all'arto fantasma.

DOLORE AL SUO ARTO FANTASMA

D. Nel corso delle ultime quattro settimane, valuti quante volte ha provato dolore all'arto fantasma.

- a. ____ mai
- b. ____ una o due volte
- c. ____ poche volte (una volta alla settimana circa)
- d. ____ qualche volta (2-3 volte alla settimana)
- e. ____ molto spesso (4-6 volte alla settimana)
- f. ____ parecchie volte al giorno
- g. ____ sempre o quasi sempre

E. In genere, quanto dura il dolore all'arto fantasma?

- a. ____ non provo dolore
- b. ____ pochi secondi
- c. ____ pochi minuti
- d. ____ parecchi minuti fino ad un'ora
- e. ____ diverse ore
- f. ____ un giorno o due
- g. ____ oltre due giorni

F. Se ha provato dolore all'arto fantasma nel corso dell'ultimo mese, valuti quanto era intenso in media.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ESTREMAMENTE										ESTREMAMENTE
INTENSO										LIEVE

Oppure faccia una crocetta qui ____ se non ha avuto dolore all'arto fantasma.

G. Nelle ultime quattro settimane quanto era fastidioso il dolore all'arto fantasma?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ESTREMAMENTE										PER NULLA
FASTIDIOSO										FASTIDIOSO

Oppure faccia una crocetta qui ____ se non ha avuto dolore all'arto fantasma.

DOLORE AL SUO MONCONE

H. Nel corso delle ultime quattro settimane, valuti quante volte ha avuto dolore al moncone.

- a. ____ mai
- b. ____ una o due volte

- c. ____ poche volte (una volta alla settimana circa)
- d. ____ qualche volta (2-3 volte alla settimana)
- e. ____ molto spesso (4-6 volte alla settimana)
- f. ____ parecchie volte al giorno
- g. ____ sempre o quasi sempre

I. Se ha provato dolore al moncone nel corso delle ultime quattro settimane, valuti quanto era intenso in media.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ESTREMAMENTE							ESTREMAMENTE			
INTENSO							LIEVE			

Oppure faccia una crocetta qui ____ se non ha avuto dolore al moncone.

J. Nel corso delle ultime quattro settimane quanto era fastidioso il dolore al moncone?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ESTREMAMENTE							PER NULLA			
FASTIDIOSO							FASTIDIOSO			

Oppure faccia una crocetta qui ____ se non ha avuto dolore al moncone.

BIBLIOGRAFIA:

1. Ahmed A., Bhatnagar S., Mishra S., Khurana D., Joshi S., Ahmad S.M.: Prevalence of phantom limb pain, stump pain, and phantom limb sensation among the amputated cancer patients in India: A prospective, observational study. *Indian J Palliat Care* 2017; 23: 24-35.
2. Anderson W.S., Lenz F.A.: Review of Motor and Phantom Related Imagery. *Neuroreport*, 2011; 22(17): 939–942.
3. Aydemir K., Demir Y., Güzelküçük Ü., Tezel K., Yılmaz B.: Ultrasound Findings of Young and Traumatic Amputees With Lower Extremity Residual Limb Pain in Turkey. *Am J Phys Med Rehabil*, 2017; 96: 572–577.
4. Ayling O.G.S., Montbriand J., Jiang J., Ladak S., Love L., Eisenberg N., Katz J., Clarke H., Roche-Nagle G.: Continuous Regional Anaesthesia Provides Effective Pain Management and Reduces Opioid Requirement Following Major Lower Limb Amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014; 48(5): 559–564.
5. Barbin J., Seetha V., Casillas J.M., Paysant J., Pérennou D.: The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*, 2016; 59(4):270-5.
6. Batsford, S.; Ryan, C. G.; Martin, D. J.: Non-pharmacological conservative therapy for phantom limb pain: a systematic review of randomised controlled trials. *Physiother Theory Pract*, 2017; 33(3): 173-183.
7. Benini F., Blengini C., Bonezzi C., Caputi A., Fusco B.M., Gatti A., Ivis S., Linetti M., Aprile L.P., Mangione S., Martini M., Melotti R. M., Pittoni G., Raffaeli W., Sabato A.F., Scaccabarozzi G., Spriano P., Ventriglia G., Zagonel V., Zaninetta G., Zuccaro S.M.: Il dolore cronico in Medicina Generale [online]. Disponibile: https://www.ausl.bologna.it/pro/ospedale-senza-dolore/documentazione-per-i-professionisti/corso-sulla-gestione-del-dolore-in-medicina/C-17-pubblicazioni-2076-allegato.pdf/preview_popup/file (data di accesso: 13/08/2019).
8. Bolognini N., Olgiati E., Maravita A., Ferraro F., Fregni F.: Motor and parietal cortex stimulation for phantom limb pain and sensations. *Pain*, 2013; 154(8): 1274-80.
9. Bolognini N., Spandri V., Olgiati E., Fregni F., Ferraro F., Maravita A.: Long-Term Analgesic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex on Phantom Limb and Stump Pain: A Case Report. *J Pain Symptom Manage*, 2013; 46(4): e1-4.

10. Bonin P.C., Saleh Velez F.G., Bolognini N., Crandell D., Merabet L.B., Fregni F.: Optimizing Rehabilitation for Phantom Limb Pain Using Mirror Therapy and Transcranial Direct Current Stimulation: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial Study Protocol. *JMIR Res Protoc*, 2016; 5(3): e138.
11. Borghi B., D'Addabbo M., White P.F., Gallerani P., Toccaceli L., Raffaeli W., Tognù A., Fabbri N., Mercuri M.: The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: the effect on symptoms associated with phantom limb syndrome. *Anesth Analg*, 2010; 111(5): 1308-15.
12. Bosanquet D.C., Glasbey J.C.D., Stimpson A., Williams I.M., Twine C.P.: Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Perineural Local Anaesthetic Catheters after Major Lower Limb Amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015; 50(2): 241–249.
13. Brozman S.B., Wilk K.E.: *La riabilitazione in ortopedia*. Seconda edizione. Torino: Excerpta Medica, 2004: 612.
14. Byrne K.P.A.: Survey of Phantom Limb Pain, Phantom Sensation and Stump Pain in Cambodian and New Zealand Amputees. *Pain Med* 2011; 12: 794-798.
15. Cruccu G., Truini A.: A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*, 2017; 6(1): 35-42.
16. Devlin M., Pauley T., Head K., Garfinkel S.: Houghton Scale of Prosthetic Use in People With Lower- Extremity Amputations: Reliability, Validity, and Responsiveness to Change. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004; 85(8): 1339-44.
17. Dunn J., Yeo E., Moghaddampour P., Chau B., Humbert S.: Virtual and augmented reality in the treatment of phantom limb pain: A literature review. *NeuroRehabilitation*, 2017; 40(4): 595-601.
18. Durmus D., Safaz I., Adigüzel E., Uran A., Sarisoy G., Goktepe A. S., Kenan Tan A.: The relationship between prosthesis use, phantom pain and psychiatric symptoms in male traumatic limb amputees. *Compr Psychiatry* 2015; 59: 45 -53.
19. Ehde D., Czerniecki J., Smith D., Campbell K., Edwards W., Jensen M., Robinson L.: Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000; 81(8): 1039-1044.
20. Ephraim P.L, Wegener S.T., MacKenzie E.J., Dillingham T.R., Pezzin L.E.: Phantom Pain, Residual Limb Pain, and Back Pain in Amputees: Results of a National Survey. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005; 86: 1910-1919.

21. Ferriero G., Dughi D., Orlandini D., Moscato T., Nocita D., Franchignoni F.: Measuring long-term outcome in people with lower limb amputation: cross-validation of the Italian versions of the Prosthetic Profile of the Amputee and Prosthesis Evaluation Questionnaire. *Eur Medicophys* 2005; 41: 1-6.
22. Ghoseiri K., Allami M., Soroush M.R., Rastkhadiv M.Y.: Assistive technologies for pain management in people with amputation: a literature review. *Mil Med Res*, 2018; 5(1): 1.
23. Giummarra M.J., Georgiou-Karistianis N., Nicholls M.E., Gibson S.J, Chou M., Bradshaw J.L.: Corporeal awareness and proprioceptive sense of the phantom. *Br J Psychol*, 2010; 101: 791-808.
24. Giummarra M.J.: Augmented reality for treatment of phantom limb pain - are we there yet? *Lancet*, 2016; 388(10062): 2844-2845.
25. Grzebień A., Chabowski M., Malinowski M., Uchmanowicz I., Milan M., Janczak D.: Analysis of selected factors determining quality of life in patients after lower limb amputation- a review article. *Pol Przegl Chir* 2017; 89 (2): 57-61.
26. Hanyu-Deutmeyer A.A., Cascella M., Varacallo M.: Phantom Limb Pain. *StatPearls* [online serial]. Disponibile: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448188/> (data di accesso: 21/08/2019).
27. Jankovic D., Borghi B., Rainaldi M.P.: *Anestesia Regionale. Seconda Edizione.* Milano: Masson, 2006: 263-391.
28. Jensen T.S., Krebs B., Nielsen J., Rasmussen P.: Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain*, 1985; 21(3): 267-78.
29. Karanikolas M., Aretha D., Tsolakis I., Monantera G., Kiekkas P., Papadoulas S., Swarm R.A., Filos K.S.: Optimized Perioperative Analgesia Reduces Chronic Phantom Limb Pain Intensity, Prevalence, and Frequency. *Anesthesiology*, 2011; 114(5): 1144-54.
30. Kaur A., Guan Y.: Phantom limb pain: A literature review. *Chinese Journal of Traumatology*, 2018; 21(6): 366-368.
31. Kent M.L., Hsia H.J., Van de Ven T.J., Buchheit T.E.: Perioperative Pain Management Strategies for Amputation: A Topical Review. *Pain Medicine* 2017; 18: 504–519.
32. Ketz A.K.: The Experience of Phantom Limb Pain in Patients With Combat-Related Traumatic Amputations. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008; 89(6):1127-32.

33. Kolster B., Ebel-Paprotny G.: *Manuale di fisioterapia*. Prima edizione. Milano: Edi.Ermes, 1999: 160-227.
34. Kuffler D.P.: Coping with Phantom Limb Pain. *Mol Neurobiol*, 2017; 55:70–84.
35. Kuffler D.P.: Origins of Phantom Limb Pain. *Mol Neurobiol*, 2018; 55:60–69.
36. Malavera A., Silva F.A., Fregni F., Carrillo S., Garcia R.G.: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for phantom limb pain in landmine victims: A double-blinded, randomized, shamcontrolled trial. *J Pain*, 2016; 17(8): 911–918.
37. Martini F.H., Nath J.L.: *Fondamenti di anatomia e fisiologia*. Terza Edizione. Napoli: EdiSES, 2010: 517-522.
38. Melzack R., Katz J.: The Gate Control Theory: Reaching for the Brain. In: Hadjistavropoulos T., Craig K.D. (Eds.): *Pain: Psychological perspectives*. Prima Edizione. New York: Psychology Press, 2004: 13-34.
39. Melzack R., Wall P.D.: Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965; 150(3699): 971–9.
40. Meyers F.H., Jawetz E., Goldfien A.: Farmaci del sistema nervoso di relazione. In: *Farmacologia Medica*. Settima Edizione. Padova: Piccin, 1982: 240.
41. Mishra S., Bhatnagar S., Gupta D., Diwedi A.: Incidence and management of phantom limb pain according to World Health Organization analgesic ladder in amputees of malignant origin. *Am J Hosp Palliat Care*, 2007; 24(6): 455-62.
42. Moseley G.L., Butler D.S., Beames T.B., Giles T.J.: *The Graded Motor Imagery Handbook*. Prima Edizione. Adelaide, Australia: Noigroup Publications, 2012: 35-159.
43. Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C.: Anestetici. In: *Farmacologia*. Seconda Edizione. Bologna: Zanichelli, 2000: 107.
44. Nardone R., Höller Y., Leis S., Höller P., Thon N., Thomschewski A., Golaszewski S., Brigo F., Trinka E.: Invasive and non-invasive brain stimulation for treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: A review. *J Spinal Cord Med*, 2014; 37(1): 19-31.
45. Nikolajsen L., Jensen T. S.: Phantom limb pain. *Br J Anaesth*, 2001; 87: 107-16.
46. O'Connell N.E., Marston L., Spencer S., DeSouza L.H., Wand B.M.: Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 3.
47. Pereira P.J.S., Lerner E.A.: Gate Control Theory Springs a Leak. *Neuron*, 2017; 93(4): 723–724.

48. Richardson C., Glenn S., Nurmikko T., Horgan M.: Incidence of Phantom Phenomena Including Phantom Limb Pain 6 Months After Major Lower Limb Amputation in Patients With Peripheral Vascular Disease. *Clin J Pain*,2006; 22(4):353-8.
49. Richardson C., Kulkarni J.: A review of the management of phantom limb pain: challenges and solutions. *J Pain Res*, 2017; 10: 1861-1870.
50. Serlin R.C., Mendoza T.R., Nakamura Y., Edwards K.R., Cleeland C.S.: When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain*, 1995; 61(2): 277-84.
51. Sherman R.A., Sherman C.J., Parker L.: Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey. *Pain*, 1984; 18(1):83-95.
52. Sin E.I., Thong S.Y., Poon K.H.: Incidence of phantom limb phenomena after lower limb amputations in a Singapore tertiary hospital. *Singapore Med J*, 2013; 54(2): 75-81.
53. Srivastava D.: Chronic post-amputation pain: peri-operative management - Review. *Br J Pain*, 2017; 11(4): 192-202.
54. Streit F., Bekrater-Bodmann R., Diers M., Reinhard I., Frank J., Wüst S., Seltzer Z., Flor H., Rietschel M.: Concordance of Phantom and Residual Limb Pain Phenotypes in Double Amputees: Evidence for the Contribution of Distinct and Common Individual Factors. *The Journal of Pain*, 2015; 16:1377-1385.
55. Subedi B., Grossberg G.T.: Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches. *Pain Res Treat*, 2011; 2011: 864605.
56. Von Plato H., Kontinen V., Hamunen K.: Efficacy and safety of epidural, continuous perineural infusion and adjuvant analgesics for acute postoperative pain after major limb amputation – a systematic review. *Scand J Pain*, 2018; 18(1): 3–17.
57. Webster J.B., Crunkhorn A., Sall J., Highsmith M.J., Pruziner A., Randolph B.J.: Clinical Practice Guidelines for the Rehabilitation of Lower Limb Amputation: An Update from the Department of Veterans Affairs and Department of Defense. *Am J Phys Med Rehabil*, 2019; 98(9): 820-829.
58. Wittkopf P.G., Johnson M.I.: Mirror therapy: A potential intervention for pain management. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2017; 63(11): 1000-1005.
59. World Health Organization (1996): Cancer pain relief: with a guide to opioid availability, 2nd ed. World Health Organization. [online] Disponibile: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896> (data di accesso: 07/10/19).

60. Yousef A.A., Aborahma A.M.: The Preventive Value of Epidural Calcitonin in Patients with Lower Limb Amputation. *Pain Med*,2017; 18(9):1745-1751.
61. Zati A., Gelsomini L.: La Mirror Therapy. In: *Chinesiterapia, tecniche di ieri oggi e domani*. Bologna: Timeo, 2017: 213-222.

RINGRAZIAMENTI

Un sincero ringraziamento alla Prof.ssa Maria Grazia Benedetti per avermi guidata e inserita in questo progetto di ricerca, per aver condiviso problematiche e consigli, per avermi accompagnata verso una maggiore consapevolezza della gestione del lavoro e diventando per me figura di riferimento e di esempio. Un generoso ringraziamento al Prof. Alessandro Zati, che grazie alla passione che ha posto nelle sue lezioni ha scaturito in me la curiosità di intraprendere questo percorso di tesi da lui proposto. Ringrazio la Dott.ssa Mariada Perrone, dell'Istituto Ortopedico Rizzoli, che ha gentilmente contribuito alla correzione del capitolo dedicato al trattamento farmacologico e alle tecniche anestesilogiche. Un grande ringraziamento lo rivolgo alla specializzanda in fisioterapia Bruna Maccaferri, che ha scelto di dedicare del tempo prezioso all'organizzazione dei dati e dei database; mi ha insegnato l'arte del "problem solving" e ha avuto un ruolo fondamentale nella prima parte dello studio come vera e propria spalla. Un ringraziamento in particolare a tutti i Tutor di tirocinio di questi 3 anni che mi hanno guidata nel percorso di formazione, che mi hanno fatta crescere sia moralmente che come professionista e mi hanno saputo sempre dare l'appoggio e gli insegnamenti di cui avessi bisogno. Un ringraziamento speciale a Sara Veneziale che, nonostante la lontananza geografica, è riuscita a contribuire alla traduzione dell'Abstract in lingua inglese; grazie per l'aiuto ma anche e soprattutto per l'amicizia. Ringrazierò sempre Elisa Monti che mi ha accompagnata fedelmente in questi 3 anni di università, condividendo con me gioie e momenti difficili che entrambe abbiamo passato; grazie per l'ascolto, grazie per i consigli, grazie per il percorso di tesi che abbiamo fatto assieme e grazie perché è proprio vero che ci siamo fatte "spuntare le ali a vicenda". Un ringraziamento anche ad Elena Bartolini, Valentin Konika e Alice Fabbri, compagni di viaggio e compagni di studio, ma soprattutto una "squadra": senza di voi questi anni di università non sarebbero stati gli stessi. Grazie a tutti i compagni di corso che tra esami, simulazioni e tirocini hanno contribuito a rendere speciale questo percorso. Ci tengo a ringraziare anche gli ex e nuovi coordinatori Mirco Branchini, Mauro Giacobazzi, Davide Lunedei, Adriana Semprini e Giovanni Villani che mi hanno fatta crescere e formata professionalmente, dimostrandosi docenti severi ma anche buoni amici.

Voglio dedicare le ultime righe dei ringraziamenti alle persone più speciali in assoluto: grazie a Giacomo per esserci sempre da poco più di due anni e condividere a pieno tutti i momenti della vita insieme. Grazie alla mia famiglia, Andrea, Ugo e Monica, che ogni giorno fanno tanto e ancora di più.

