

*Alma Mater Studiorum – Università di Bologna*

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Fisioterapia

TITOLO DELLA TESI

L'efficacia della Mirror Therapy nel trattamento del dolore da arto fantasma. *Una Revisione Sistemica della Letteratura.*

**Tesi di Laurea in** Terapia Manuale

**Presentata da:**

Chiara Cappelli

**Relatore:**

**Chiar.mo Prof.**

Mattia Morri

**Anno Accademico 2021/2022**

## ABSTRACT

**Background.** Il dolore da arto fantasma ha un forte impatto su benessere e stile di vita dei soggetti amputati.

**Obiettivi.** Valutare l'efficacia del trattamento con *mirror therapy* in termini di miglioramento del dolore da arto fantasma nei pazienti amputati rispetto ad altre tipologie di trattamento o al trattamento placebo.

**Disegno dello studio.** Revisione sistematica di efficacia.

**Criteri di eleggibilità.** Sono stati inclusi i *Trial Clinici Randomizzati* in lingua inglese e italiana, che indagassero l'efficacia del trattamento con *mirror therapy* confrontandolo con il trattamento placebo o altri trattamenti in termini di intensità del dolore. L'*outcome* primario doveva essere misurato con scala NRS, VAS o altra scala specifica.

**Fonti di ricerca.** *PUBMED, PEDro, Embase, Scopus.* La letteratura grigia è stata valutata tramite ricerca in *Google Scholar*.

**Risultati.** Sono stati analizzati 149 articoli e al termine dell'iter di selezione 9 sono stati inclusi nella presente revisione, di cui 7 sono stati utilizzati per la metanalisi. In 7 studi, la *mirror therapy* produceva miglioramenti statisticamente significativi a breve termine sull'intensità del dolore. Tuttavia, i risultati della metanalisi evidenziano come sia impossibile giungere a conclusioni di certezza, a seguito dell'alta eterogeneità riscontrata nelle analisi. Alla sottoanalisi condotta con gli studi di maggior qualità metodologica l'eterogeneità diminuiva, ma il risultato di efficacia per la *mirror therapy* non era statisticamente significativo.

**Conclusioni.** Sebbene la *mirror therapy* mostri in più studi risultati incoraggianti, la metanalisi suggerisce cautela nell'analisi di tali dati, mostrando un'elevata eterogeneità e risultati non statisticamente significativi. Ulteriori studi sono necessari per approfondire i risultati ottenuti, con campioni più ampi, una metodologia più rigorosa e modalità di erogazione del trattamento maggiormente standardizzate.

**Parole chiave.** Phantom Limb, Pain, Rehabilitation, Mirror Therapy.

## ABSTRACT

**Background.** The phantom limb pain has a high impact on the well-being and style of amputee's life.

**Outcome.** To assess the efficacy of mirror therapy treatment compared to other types of treatment or placebo treatment regarding pain relief in amputees suffering from phantom limb pain.

**Study design.** Systematic review of efficacy.

**Eligibility criteria.** Randomized controlled trial assessing the effect of mirror therapy on the intensity of phantom limb pain versus placebo treatment or other types of treatments. In English and Italian. The primary outcome had to be measured with an NRS, VAS or other specified scale.

**Methods.** PUBMED, PEDro, Embase, Scopus. Additional research was conducted through Google Scholar.

**Results.** 149 articles were analyzed. At the end of the selection process 9 were included in this systematic review of which 7 were used for the meta-analysis. In 7 trails, mirror therapy produced statistically significant short-term improvements in the intensity of phantom limb pain. However, the results of the meta-analysis show that it is impossible to reach conclusions of certainty, following the high heterogeneity found in the analyzes. In the subanalysis conducted with studies of the highest methodological quality the heterogeneity decreased, but the efficacy result for mirror therapy was not statistically significant.

**Conclusions.** Although mirror therapy shows encouraging results in several studies, the meta-analysis suggests caution in these data analysis, showing high heterogeneity and non-statistically significant results. Further studies are needed to examine more deeply the results obtained, with larger sample populations, a more rigorous methodology and more standardized treatment delivery methods.

**Key words.** Phantom Limb, Pain, Rehabilitation, Mirror Therapy.

## INDICE

### ABSTRACT

<b>CAPITOLO 1: INTRODUZIONE</b> .....	1
<b>1.1 Razionale</b> .....	1
<b>1.2 Obiettivi</b> .....	2
<b>CAPITOLO 2: METODI</b> .....	3
<b>2.1 Criteri di eleggibilità</b> .....	3
<b>2.2 Fonti di ricerca</b> .....	3
<b>2.3 Strategie di ricerca</b> .....	3
<b>2.4 Selezione degli studi</b> .....	5
<b>2.5 Processo di raccolta dati e tipo di dati estratti</b> .....	5
<b>2.6 Valutazione qualitativa degli studi</b> .....	5
<b>2.7 Sintesi dei risultati</b> .....	6
<b>CAPITOLO 3: RISULTATI</b> .....	7
<b>3.1 Risultati della selezione degli studi</b> .....	7
<b>3.2 Caratteristiche degli studi</b> .....	8
<b>3.3 Valutazione della qualità metodologica</b> .....	21
<b>3.4 Risultati dei singoli studi</b> .....	22
<b>3.5 Metanalisi</b> .....	26
<b>CAPITOLO 4: DISCUSSIONE</b> .....	30
<b>4.1 Sintesi delle evidenze</b> .....	30
<b>4.2 Limiti della revisione</b> .....	31
<b>4.3 Conclusioni</b> .....	31
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	32
<b>RINGRAZIAMENTI</b> .....	35

## CAPITOLO 1: INTRODUZIONE

### 1.1 Razionale

Il dolore da arto fantasma è definito come dolore sperimentato nella porzione mancante dell'arto amputato <sup>(1)</sup>. Il dolore è spesso riferito alle porzioni distali dell'arto mancante, questo potrebbe essere correlato alla rappresentazione più ampia di queste zone a livello della corteccia somatosensoriale rispetto alle zone prossimali <sup>(2)</sup>. I pazienti affetti da questa patologia riferiscono varie sensazioni, come bruciore, dolore trafittivo e penetrante e sensazione di caldo e freddo che aumenta e diminuisce nel tempo <sup>(3)</sup>. È una delle principali cause di morbilità e ha un profondo impatto sul benessere, sullo stile e la qualità di vita e sull'occupazione dei pazienti <sup>(4)</sup>.

Circa il 92% dei pazienti sperimenta l'insorgenza del dolore da arto fantasma entro una settimana dall'amputazione <sup>(5)</sup>, in oltre il 65% dei pazienti compare entro i primi sei mesi dall'amputazione <sup>(6)</sup> e la sua incidenza risulta elevata (82%) dopo un anno dall'amputazione <sup>(7)</sup>. Il dolore da arto fantasma e la sensazione dell'arto fantasma presentano un'alta prevalenza nel corso della vita del soggetto amputato, rispettivamente del 76-87% e dell'87% <sup>(7)</sup>.

La sensazione dell'arto fantasma è un'altra comune conseguenza dell'amputazione <sup>(7)</sup>, definita come la vivida presenza dell'arto mancante con normale o distorta forma, lunghezza, posizione e *telescoping*, questi possono variare di intensità e cambiare nel tempo <sup>(8)</sup>.

Sono stati descritti diversi possibili meccanismi per lo sviluppo del dolore da arto fantasma e si ritiene che il processo sia guidato da fattori somatici, psicologici e sociali <sup>(2)</sup>. Inoltre, si ritiene che stress, ansia e depressione possano esacerbare la sintomatologia <sup>(9)</sup>.

Esistono vari approcci terapeutici per il trattamento di questa patologia, come il trattamento farmacologico con tossina botulinica di tipo A, oppioidi, antagonisti del recettore N-metil D-aspartato, anticonvulsivanti, antidepressivi, calcitonina e anestetici locali <sup>(10)</sup>.

Tra le terapie non farmacologiche per il dolore da arto fantasma vi è la *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS), il *biofeedback*, la *motor imagery* e la *mirror therapy*.

La *mirror therapy* è stata riportata per la prima volta da Ramachandran e Rogers-Ramachandran nel 1996 <sup>(9)</sup>. Durante il trattamento il soggetto utilizza uno specchio in modo tale da vedere il riflesso dell'arto intatto, in questo modo si induce la sensazione di movimento da parte dei muscoli e delle articolazioni dell'arto amputato riducendo, in alcuni casi, il dolore da arto fantasma <sup>(11)</sup>. Tuttavia, l'applicazione della *mirror therapy* non è standardizzata, per questo si riscontra eterogeneità nelle modalità e nei tempi di trattamento; ciò rende difficile la generalizzazione dei risultati ottenuti.

I meccanismi alla base dell'effetto della *mirror therapy* non sono ancora chiari <sup>(12)</sup>. Alcuni sostengono che questa terapia produca una correzione dello squilibrio tra il sistema motorio e quello sensoriale, altri autori affermano che la sua efficacia sta nell'aumentare la focalizzazione sull'arto dolorante, migliorando la percezione dello stesso <sup>(11)</sup>.

## **1.2 Obiettivi**

Lo scopo di questa revisione sistematica è di verificare l'efficacia del trattamento con *mirror therapy* sul dolore da arto fantasma nei pazienti che hanno subito un intervento di amputazione. Questo studio si pone l'obiettivo di ricercare, negli studi RCT, l'effetto della *mirror therapy* rispetto ad altri trattamenti conservativi e al trattamento con placebo.

## CAPITOLO 2: METODI

Questa revisione sistematica è stata redatta seguendo la *checklist* del *PRISMA statement*<sup>(13)</sup>.

### 2.1 Criteri di eleggibilità

Sono stati inclusi gli articoli che confrontavano il trattamento con *mirror therapy* con il trattamento placebo o con altre modalità di trattamento quali *mental imagery*, *transcranial direct current stimulation* (tDCS), TENS, realtà aumentata, *phantom exercise*, terapia tattile.

Il trattamento con *mirror therapy* era da intendersi come procedura che utilizza il riflesso dei movimenti volontari in uno specchio eseguiti dall'arto intatto, per creare l'illusione visiva di un movimento effettuato dall'arto amputato.

Erano prese in esame tutte le modalità di applicazione della *mirror therapy*, senza restrizioni riguardanti il tempo di trattamento e di *follow-up*.

Sono stati inclusi i Trial Clinici Randomizzati con partecipanti amputati affetti da dolore da arto fantasma, senza limitazione in riferimento alle scale di valutazione utilizzate per la misurazione della sintomatologia. Sono stati considerati gli studi in lingua inglese e italiana di qualsiasi anno di pubblicazione.

### 2.2 Fonti di ricerca

Sono state consultate le seguenti banche dati: *PUBMED*, *PEDro*, *Embase*, *Scopus*.

La letteratura grigia è stata valutata attraverso la ricerca in *Google Scholar*.

L'attività di consultazione è stata conclusa in data 09/05/2022.

### 2.3 Strategie di ricerca

È stato utilizzato il metodo PICOS per la formulazione del quesito clinico di ricerca, secondo lo schema qui di seguito riportato:

- P: soggetti affetti da dolore da arto fantasma
- I: trattamento con *mirror therapy*
- C: placebo o altre tipologie di trattamento
- O: dolore
- S: Studi Randomizzati Controllati (RCTs)

Le strategie di ricerca utilizzate sono state adattate alle caratteristiche di ogni banca dati elettronica.

## *PUBMED*

È stata utilizzata la ricerca avanzata con termini MeSH e Title/ Abstract.

Sono stati impiegati i seguenti termini MeSH: *Exercise, Mirror Therapy, Motor Imagery, Phantom Limb, Rehabilitation, Virtual Reality, Virtual Visual Feedback*.

I termini Title/ Abstract utilizzati sono stati: *Exercise, Mirror Therapy, Motor Imagery, Phantom Limb, Rehabilitation, Virtual Reality, Virtual Visual Feedback*.

È stata formulata la seguente stringa di ricerca: *((Mirror Therapy [MeSH Terms]) OR (Mirror Therapy [Title/Abstract]) OR (Virtual Visual Feedback [MeSH Terms]) OR (Virtual Visual Feedback [Title/Abstract]) OR (Motor Imagery [MeSH Terms]) OR (Motor Imagery [Title/Abstract]) OR (Virtual Reality [MeSH Terms]) OR (Virtual Reality [Title/Abstract]) OR (Rehabilitation [MeSH Terms]) OR (Rehabilitation [Title/Abstract]) OR (Exercise [Title/Abstract]) OR ("Exercise" [Mesh])) AND ((Phantom Limb [Title/Abstract]) OR ("Phantom Limb" [Mesh]))*. Sono stati utilizzati i filtri “Clinical Study”, “Clinical Trial”, “Controlled Clinical Trial”, “Randomized Controlled Trial”.

## *EMBASE*

Sono stati impiegati i termini *Phantom Limb, Phantom Pain, Rehabilitation, Motor Imagery, Virtual*.

La stringa di ricerca formulata è stata: *Phantom Limb OR Phantom Pain AND Rehabilitation OR Motor Imagery OR Virtual*. Sono stati utilizzati i seguenti filtri: “Clinical Trial Topic”, “Controlled Study”, “Prospective Study”, “Randomized Controlled Trial”.

## *PEDro*

È stata utilizzata la ricerca semplice, impiegando i termini *Phantom Limb Pain, Phantom Limb*.

## *SCOPUS*

Sono stati utilizzati termini Mesh e Title/ Abstract.

I termini Mesh utilizzati sono stati: *Mirror Therapy, Virtual Visual Feedback, Motor Imagery, Virtual Reality, Rehabilitation, Exercise, Phantom Limb*.

Sono stati utilizzati i seguenti termini Title/ Abstract: *Mirror Therapy, Virtual Visual Feedback, Motor Imagery, Virtual Reality, Rehabilitation, Exercise, Phantom Limb*.

La stringa di ricerca che è stata formulata è: *((Mirror AND Therapy [mesh AND terms]) OR (Mirror AND Therapy [title/abstract]) OR (Virtual AND Visual AND Feedback [mesh AND*

*terms]) OR (Virtual AND Visual AND Feedback [title/abstract]) OR (Motor AND Imagery [mesh AND terms]) OR (Motor AND Imagery [title/abstract]) OR (Virtual AND Reality [mesh AND terms]) OR (Virtual AND Reality [title/abstract]) OR (Rehabilitation [mesh AND terms]) OR (Rehabilitation [title/abstract]) OR (Exercise [title/abstract]) OR (“Exercise” [mesh]) AND ((Phantom AND Limb [title/abstract]) OR (“Phantom Limb” [mesh])).*

## **2.4 Selezione degli studi**

Il processo di Identificazione degli studi, Screening, Eleggibilità ed Inclusione è stato eseguito da un solo revisore. Gli articoli ottenuti tramite la ricerca in ogni banca dati sono stati importati nel *software* Rayyan Intelligent Systematic Review; attraverso questo strumento sono stati rimossi i duplicati ed è stato eseguito un primo *Screening* attraverso la lettura di titoli ed abstract, escludendo gli studi non pertinenti. Tramite la lettura del testo completo degli studi restanti è stato completato il processo di selezione degli studi da includere. Un secondo revisore è stato consultato in caso di dubbio.

Il processo di selezione è stato schematizzato con il *PRISMA Flow Diagram* <sup>(14)</sup> (vedi capitolo 3, “3.1 Risultati della selezione degli studi”).

## **2.5 Processo di raccolta dati e tipo di dati estratti**

Un unico revisore ha effettuato l'estrazione dei dati tramite la lettura del testo completo degli articoli. I dati sono sintetizzati nella tabella sinottica riportata nel capitolo 3, “3.2 Caratteristiche degli studi”.

Le informazioni raccolte sono state: primo autore ed anno di pubblicazione, paese di provenienza dello studio, popolazione di intervento, scale di valutazione degli *outcome*, tipologie di intervento, numerosità del campione, sesso, età media, numerosità del gruppo di intervento e del gruppo di controllo, tempo medio trascorso dall'amputazione, durata media del trattamento, valori degli *outcome* all'inizio dello studio e alla fine dei trattamenti.

## **2.6 Valutazione qualitativa degli studi**

Un unico revisore ha effettuato la valutazione qualitativa di ogni singolo studio tramite la *PEDro Scale*. Nei casi incerti è stato interpellato un secondo revisore.

La scala di *PEDro* si è rivelata un valido strumento di valutazione della qualità metodologica dei *trial* clinici di interventi fisioterapici <sup>(15)</sup>. Questa scala comprende 11 *item*, uno dei quali (criterio 1) non fornisce alcun punteggio in quanto correla con la validità esterna dello studio

analizzato. La validità interna correla con i criteri da 2 a 9, mentre i criteri 10 e 11 correlano con l'interpretabilità dei risultati statistici.

Il punteggio massimo è 10 e si attribuisce 1 punto ogni volta che ad un criterio si assegna la risposta "Sì". Di seguito sono riportati gli *item* della scala di *PEDro*:

1. I criteri di eleggibilità sono stati specificati.
2. I soggetti sono stati assegnati in maniera randomizzata ai gruppi (negli studi crossover, è randomizzato l'ordine con cui i soggetti ricevono il trattamento).
3. L'assegnazione dei soggetti era nascosta.
4. I gruppi erano simili all'inizio dello studio per quanto riguarda i più importanti indicatori prognostici.
5. Tutti i soggetti erano in cieco rispetto al trattamento.
6. Tutti i terapisti erano in cieco rispetto al tipo di trattamento somministrato.
7. Tutti i valutatori erano in cieco rispetto ad almeno uno degli obiettivi principali dello studio.
8. I risultati di almeno un obiettivo dello studio sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi.
9. Tutti i soggetti analizzati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento (sperimentale o di controllo) cui erano stati assegnati oppure, se non è stato così, i dati di almeno uno degli obiettivi principali sono stati analizzati per "intenzione al trattamento".
10. I risultati della comparazione statistica tra i gruppi sono riportati per almeno uno degli obiettivi principali.
11. Lo studio fornisce sia misure di grandezza che di variabilità per almeno uno degli obiettivi principali.

## **2.7 Sintesi dei risultati**

La sintesi dei risultati qualitativa è stata rappresentata in maniera schematica nella tabella sinottica riportata nel sottocapitolo "3.2 Caratteristiche degli studi" e in modo narrativo nei successivi paragrafi.

È stata effettuata una metanalisi tramite il *software* RevMan 5 per presentare la sintesi quantitativa dei risultati.

## CAPITOLO 3: RISULTATI

### 3.1 Risultati della selezione degli studi

La ricerca iniziale ha prodotto 165 studi, 16 dei quali sono stati esclusi in quanto duplicati. Dopo la lettura di titolo ed *abstract* sono stati rimossi 129 articoli. A seguito della lettura del testo completo dei 20 studi restanti 9 articoli in lingue inglese e conformi ai criteri di inclusione prestabiliti sono risultati eleggibili. Il processo di ricerca è riportato nel *PRISMA Flow Diagram* [Figura I].

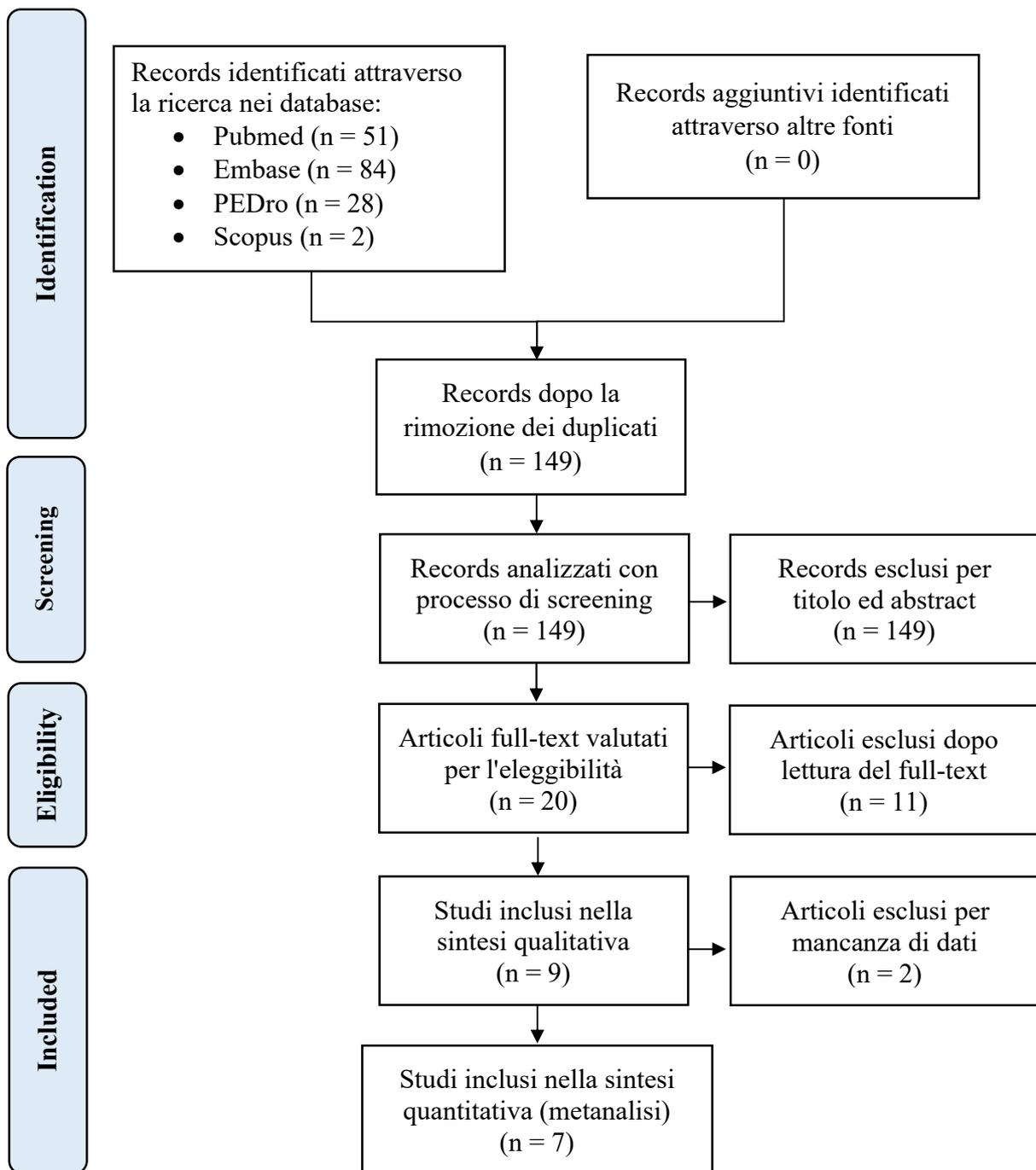


Figura I. *PRISMA flow diagram*.

### 3.2 Caratteristiche degli studi

I trial clinici inclusi nella revisione sistematica sono tutti randomizzati ad eccezione dell'articolo di Mallik<sup>(16)</sup>.

Tre studi sono stati effettuati in India, gli altri sei sono stati condotti in Brasile, Cambogia, Germania, Regno Unito, Stati Uniti e Turchia.

In cinque articoli<sup>(17), (18), (19), (20), (21)</sup> la popolazione presa in esame è costituita da soggetti con amputazione di arto inferiore, nello studio di Finn<sup>(22)</sup> la popolazione comprende soggetti amputati di arto superiore e negli studi di Mallik<sup>(16)</sup>, Ramadugu<sup>(23)</sup> e Tilak<sup>(24)</sup> la popolazione include sia amputati di arto inferiore sia amputati di arto superiore. L'età minima è di 12 anni e la media è tra i 29 e i 61 anni. In tutti gli articoli la maggior parte della popolazione è costituita da maschi.

Il tempo medio trascorso dall'amputazione è specificato in sei studi<sup>(17), (19), (20), (21), (22), (24)</sup> e varia da un minimo di 45 giorni a un massimo di 23 anni.

Tutti i partecipanti sono stati valutati tramite la scala VAS o la NRS, con valori medi tra 3 e 8. Le modalità di somministrazione della *mirror therapy* sono eterogenee: i tempi di applicazione variano da 10 minuti<sup>(21)</sup> a 30 minuti<sup>(16)</sup> al giorno, la durata complessiva del trattamento è compresa tra i quattro giorni<sup>(24)</sup> e le dieci settimane<sup>(18)</sup> e le sequenze di movimento utilizzate durante le sedute risultano diverse da studio a studio.

In tre studi si applica la *mirror therapy* in combinazione al trattamento con tDCS<sup>(17)</sup>, terapia tattile<sup>(21)</sup>, *mirror therapy* con realtà aumentata e *mirror therapy* auto-somministrata<sup>(18)</sup>.

Negli *outcome* principali di ogni articolo vi è l'intensità del dolore; nello studio di Rothgangel et al.<sup>(18)</sup> viene indagata anche la durata del dolore.

Come *outcome* secondari vengono valutati lo stato psicologico con la scala BDI<sup>(17), (19)</sup> e BAI<sup>(17)</sup>, la dimensione del dolore da arto fantasma determinata con il *Neuropathic Pain Symptom Inventory*<sup>(18)</sup>, l'interferenza del dolore nelle attività di vita quotidiana misurata con il *Patient-Specific Functional Scale* e il *Pain Disability Index*<sup>(18)</sup>, la presenza di disturbi del sonno e dell'umore legati al dolore valutati con la scala NRS<sup>(18)</sup>, la qualità della vita indagata tramite il *five-dimensional EuroQol questionnaire*<sup>(18)</sup>, la scala VAS<sup>(18)</sup> e il *Short-Form 36*<sup>(19)</sup>, l'effetto complessivo del trattamento misurato con la *Global Perceived Effect scale*<sup>(18)</sup> e l'autoefficacia nei riguardi del dolore determinata con il *Pain Self-Efficacy Questionnaire*<sup>(18)</sup>.

Le caratteristiche principali degli studi sono sintetizzate nella Tabella I.

**Tabella I.** Caratteristiche degli studi

<b>Autore (anno)</b>	<b>Paese dello studio</b>	<b>Campione</b>	<b>Outcome (misure di outcome)</b>	<b>Intervento</b>	<b>Numerosità Campione (M/F)</b>	<b>Età media (anni)</b>	<b>Tempo dall' amputazione</b>	<b>Durata del trattamento</b>	<b>Outcome all'inizio dello studio</b>	<b>Outcome al termine dello studio</b>
Tilak et al. <sup>(24)</sup> (2015)	India	Amputati unilaterali di arto superiore o di arto inferiore	Dolore (VAS e UPS)	Mirror therapy	13 (12/1)	42,62 ± 10,69	45 giorni	1 seduta al giorno di mirror therapy di 20 minuti per 4 giorni consecutivi	<b>PLP</b> VAS: 5,46 ± 1,671 UPS: 5,50 ± 2,576	<b>Post 4 giorni PLP</b> VAS: 2,08 ± 1,621 <sup>^</sup> UPS: 1,83 ± 1,267 <sup>^</sup>
				TENS all'arto controlaterale	13 (11/2); a seguito di un drop out 12	36,38 ± 9,55	1 seduta al giorno di TENS di 20 minuti per 4 giorni consecutivi	<b>PLP</b> VAS: 5 ± 1,63 UPS: 5,69 ± 2,136	<b>Post 4 giorni PLP</b> VAS: 2,46 ± 1,561 <sup>^</sup> UPS: 2,08 ± 1,115 <sup>^</sup>	
Gunduz et al. <sup>(17)</sup> (2021)	Stati Uniti e Brasile	Amputati unilaterali di arto inferiore	Dolore (VAS) Stato psicologico (BDI e BAI)	Mirror therapy e tDCS	29 (22/7)	48,24 ± 16,28	88,41 ± 12,68 mesi	20 sedute di trattamento per 4 settimane	<b>PLP</b> VAS: 6,18 ± 1,88 <b>PLS</b> VAS: 6,18 ± 2,91 <b>RLP</b> VAS: 3,04 ± 2,97  BDI: 8,17± 10,24 BAI: 10,51 ± 11,14	<b>Post 4 settimane PLP</b> VAS: 3,27 ± 2,80 <b>PLS</b> VAS: 4,32 ± 2,67 <b>RLP</b> VAS: 2,38 ± 2,97  BDI: N.S. BAI: N.S.
				Mirror therapy placebo e tDCS	28 (18/10)	39,96 ± 15,96	56 ± 9,97 mesi	20 sedute di trattamento per 4	<b>PLP</b> VAS: 6,28 ± 1,67	<b>Post 4 settimane PLP</b>

								settimane	<b>PLS</b> VAS: 5,90 ± 3,19 <b>RLP</b> VAS: 4,52 ± 2,99  BDI: 9,14 ± 8,72 BAI: 10,53 ± 10,00	VAS: 2,93 ± 2,65 <b>PLS</b> VAS: 3,73 ± 3,26 <b>RLP</b> VAS: 3,02 ± 2,88  BDI: N.S. BAI: N.S.
				Mirror therapy e tDCS placebo	28 (17/11)	46 ± 12,73	90,39 ± 13,17 mesi	20 sedute di trattamento per 4 settimane	<b>PLP</b> VAS: 6,03 ± 1,75 <b>PLS</b> VAS: 5,42 ± 3,10 <b>RLP</b> VAS: 4,53 ± 3,02  BDI: 11,68 ± 8,13 BAI: 13,60 ± 11,44	<b>Post 4 settimane PLP</b> VAS: 4,25 ± 2,55 <b>PLS</b> VAS: 4,22 ± 3,33 <b>RLP</b> VAS: 4,23 ± 2,43  BDI: N.S. BAI: N.S.
				Mirror therapy placebo e tDCS placebo	27 (17/10)	42,96 ± 12,28	63,88 ± 9,55 mesi	20 sedute di trattamento per 4 settimane	<b>PLP</b> VAS: 5,89 ± 1,57 <b>PLS</b> VAS: 5,72 ± 3,03 <b>RLP</b> VAS: 3,33 ± 2,98	<b>Post 4 settimane PLP</b> VAS: 3,31 ± 2,57 <b>PLS</b> VAS: 3,53 ± 2,77 <b>RLP</b> VAS: 2,86 ± 2,47

									BDI: 8,26 ± 5,47 BAI: 9 ± 8,73	BDI: N.S. BAI: N.S.
Finn et al. <sup>(22)</sup> (2017)	Stati Uniti	Amputati unilaterali di arto superiore	Dolore (VAS) Frequenza del PLP (numero di episodi al giorno) Durata del PLP (minuti al giorno)	Mirror therapy	9 (9/0)	28,73	4,5 mesi	1 seduta di 15 minuti per 5 giorni a settimana per 4 settimane	<b>PLP</b> VAS: 41,4 ± 17,6 F. PLP: 1,022 ± 673 D. PLP: N.S.	<b>Post 20° trattamento PLP</b> VAS: 27,5 ± 17,2 <sup>^</sup> F. PLP: 448 ± 565 <sup>^</sup> D. PLP: N.S.
				Placebo	3 (3/0)			1 seduta di 15 minuti per 5 giorni a settimana per 4 settimane	<b>PLP</b> VAS*: 35,2 ± 25,5 F. PLP*: 743 ± 806 D. PLP*: N.S.	<b>Post 10° trattamento PLP</b> VAS*: 48,5 ± 29,0 F. PLP*: 726 ± 825 D. PLP*: N.S.
				Visualizzazione mentale	3 (3/0)			1 seduta di 15 minuti per 5 giorni a settimana per 4 settimane		
Rothgangel et al. <sup>(18)</sup> (2018)	Germania	Amputati unilaterali di arto inferiore	Dolore (NRS) Frequenza del PLP (6-PS) Durata del PLP (7-PS) Disturbi del sonno e dell'umore	Mirror therapy e mirror therapy con realtà aumentata	26 (21/5)	59,7 ± 16,1	56,5 IQR (24,5-226,3) mesi	4 settimane di trattamento e 6 settimane di trattamento utilizzando mirror therapy con realtà aumentata	<b>PLP</b> NRS <sup>s</sup> : 5,7 (2,2) F. PLP % (n) <sup>s</sup> : 44,7 (21) D. PLP <sup>s</sup> : N.R.	<b>Post 4 settimane PLP</b> NRS <sup>s</sup> : 4,2 (2,1) F. PLP % (n) <sup>s</sup> : 25,5 (12) D. PLP <sup>s</sup> : 34,7 (17)

			legati al dolore (NRS)Qualità della vita (PSFS e PDI) Salute globale (EQ-5D-5L) Effetto globale del trattamento (GPE) Cambiamenti nell'autoefficacia specifica del dolore (PSEQ)	Mirror therapy e mirror therapy auto-somministrata	25 (14/11)	62,5 ± 11,4	38,0 IQR (25-219) mesi	4 settimane di mirror therapy e 6 settimane di mirror therapy auto-somministrata	<b>QoL</b> PSFS-1 <sup>s</sup> : 6,7 (2,3) PSFS-2 <sup>s</sup> : 6,1 (2,4) PSFS-3 <sup>s</sup> : 6,6 (2,4) PDI <sup>s</sup> : 27,8 (17,3) NRS DS <sup>s</sup> : 6,0 (3,1) NRS DU <sup>s</sup> : 5,1 (3,2) PSEQ <sup>s</sup> : 40,9 (12,0) GPE <sup>s</sup> : N.R. EQ-5D-5L <sup>s</sup> : N.R.	<b>QoL</b> PSFS-1 <sup>s</sup> : 4,2 (2,9) PSFS-2 <sup>s</sup> : 3,9 (2,9) PSFS-3 <sup>s</sup> : 3,2 (2,8) PDI <sup>s</sup> : 17,1 (15,5) NRS DS <sup>s</sup> : 3,9 (3,2) NRS DU <sup>s</sup> : 3,1 (2,9) PSEQ <sup>s</sup> : 45,9 (11,1) GPE <sup>s</sup> : 1,1 (1,2) EQ-5D-5L <sup>s</sup> : N.R.
				Esercizi sensomotori ed esercizi auto-somministrati	24 (17/7)	61,0 ± 15,2	31,0 IQR (18,3-73,3) mesi	4 settimane di esercizi sensomotori all'arto intatto e 6 settimane di esercizi auto-somministrati	<b>PLP</b> NRS: 5,8 (2,1) F. PLP % (n): 21,1 (4) D. PLP: N.R. <b>QoL</b> PSFS-1: 7,1 (2,2) PSFS-2: 6,2 (2,7) PSFS-3: 5,8 (2,2) PDI: 32,0 (20,1) NRS DS: 5,0 (3,3) NRS DU: 5,3 (3,3)	<b>Post 4 settimane PLP</b> NRS: 5,4 (2,3) F. PLP % (n): 10,5 (2) D. PLP: 15,8 (3) <b>QoL</b> PSFS-1: 4,8 (3,3) PSFS-2: 4,4 (3,0) PSFS-3: 5,1 (2,9) PDI: 24,8 (18,5)

									PSEQ: 40,0 (14,0) GPE: N. R. EQ-5D-5L: N.R.	. NRS DS: 4,1 (3,4) NRS DU: 3,8 (3,3) PSEQ: 43,0 (12,9) GPE: 0,9 (1,4) EQ-5D-5L: N.R.
Külünkoğlu et al. (19) (2019)	Turchia	Amputati unilaterali transtibiali	Dolore (VAS) Qualità della vita (SF-36) Stato psicologico (BDI)	Mirror therapy	20 (12/8)	32,60 ± 7,39	13 <sup>a</sup> (3-51) mesi	1 seduta di 15 minuti al giorno per 4 settimane	<b>PLP</b> VAS <sup>a</sup> : 70,5 (45-91)  <b>QoL</b> SF-36-PF <sup>a</sup> : 34,1 (25,7-52,9) SF-36-RLPP <sup>a</sup> : 42,1 (28,0-56,2) SF-36-P <sup>a</sup> : 33,2 (19,9-51,6) SF-36-GH <sup>a</sup> : 28,9 (19,5-50,9) SF-36-V <sup>a</sup> : 34,9 (27,8-46,7) SF-36-SF <sup>a</sup> : 35,4 (24,6-46,3) SF-36-RLEP <sup>a</sup> : 44,8 (23,7-55,3)	<b>Post 4 settimane</b> <b>PLP</b> VAS <sup>a</sup> : 7,5 (0-18) <sup>^</sup>  <b>QoL</b> SF-36-PF <sup>a</sup> : 49,9 (44,6-57,1) SF-36-RLPP <sup>a</sup> : 52,7 (42,1-56,2) SF-36-P <sup>a</sup> : 49,1 (46,5-55,9) SF-36-GH <sup>a</sup> : 49,7 (39,2-59,3) SF-36-V <sup>a</sup> : 53,8 (53,8-56,2) SF-36-SF <sup>a</sup> : 46,3 (40,9-51,7) SF-36-RLEP <sup>a</sup> : 55,3 (44,8-55,3)

				Esercizi per l'arto fantasma	20 (13/7)	29,60 ± 6,87	13,5 <sup>a</sup> (3-53) mesi	1 seduta di 15 ripetizioni al giorno per 4 settimane	<p>SF-36-MH<sup>a</sup>: 27,7 (20,9-41,4) BDI<sup>a</sup>: 20,5 (12-44)</p> <p><b>PLP</b> VAS<sup>a</sup>: 67,5 (42-85)</p> <p><b>QoL</b> SF-36-PF<sup>a</sup>: 37,3 (25,7-52,9) SF-36-RLPP<sup>a</sup>: 42,1 (28,0-56,2) SF-36-P<sup>a</sup>: 33,4 (19,9-51,6) SF-36-GH<sup>a</sup>: 28,9 (19,5-50,9) SF-36-V<sup>a</sup>: 34,9 (27,8-46,7) SF-36-SF<sup>a</sup>: 35,4 (24,6-46,3) SF-36-RLEP<sup>a</sup>: 44,8 (23,7-55,3) SF-36-MH<sup>a</sup>: 27,7 (20,9-41,4) BDI<sup>a</sup>: 19,5 (12-41)</p>	<p>SF-36-MH<sup>a</sup>: 44,8 (36,8-48,2) BDI<sup>a</sup>: 9,0 (6-32)</p> <p><b>Post 4 settimane PLP</b> VAS<sup>a</sup>: 22,0 (13-27)<sup>^</sup></p> <p><b>QoL</b> SF-36-PF<sup>a</sup>: 39,4 (36,2-52,9) SF-36-RLPP<sup>a</sup>: 42,1 (35,0-56,2) SF-36-P<sup>a</sup>: 42,2 (37,5-51,6) SF-36-GH<sup>a</sup>: 40,3 (34,5-50,9) SF-36-V<sup>a</sup>: 46,7 (39,6-53,8) SF-36-SF<sup>a</sup>: 38,2 (35,4-46,3) SF-36-RLEP<sup>a</sup>: 44,8 (34,3-55,3) SF-36-MH<sup>a</sup>: 33,4 (32,3-45,9) BDI<sup>a</sup>: 15,0 (9-32)</p>
--	--	--	--	------------------------------	-----------	--------------	-------------------------------	--	---	---

Ramadugu et al. <sup>(23)</sup> (2017)	India	Amputati di arto superiore o inferiore	Dolore (VAS e SF-MPQ)	Mirror therapy	32 (32/0)	N.S. Range 17-62	N.S.	1 seduta di 15 minuti al giorno per 4 settimane	<b>PLP</b> VAS: N.S. SF-MPQ: 3,65	<b>Post 4 settimane PLP</b> VAS: 1,89 ± 1,5 <sup>^</sup> SF-MPQ: N.S.
				Placebo	32 (32/0); dopo 4 drop out 28			1 seduta di 15 minuti al giorno per 4 settimane	<b>PLP</b> VAS: N.S. SF-MPQ: 2,75	<b>Post 4 settimane PLP</b> VAS: 2,23 ± 1,28 SF-MPQ: N.S.
Mallik et al. <sup>(16)</sup> (2020)	India	Amputati di arto superiore o inferiore	Dolore (VAS)	Mirror therapy	46 (36/10)	36.70 ± 11.43	N.S.	1 seduta di 30 minuti al giorno	<b>PLP</b> VAS: 7,07 ± 1,74	<b>Post 4 mesi PLP</b> VAS: 5,87 ± 0,75 <sup>^</sup>
				Immaginazione mentale	46 (37/9)	33.65 ± 13.61		1 seduta di 30 minuti al giorno	<b>PLP</b> VAS: 7,85 ± 0,76	<b>Post 4 mesi PLP</b> VAS: 7,24 ± 0,90 <sup>^</sup>
Brodie et al. <sup>(20)</sup> (2006)	Regno Unito	Amputati di arto inferiore	Dolore (VAS e MPQ) Sensazione dell'arto fantasma (VAS e MPQ)	Mirror therapy	41 (35/6)	54 (range 20-83)	45 (7-82) anni	10 movimenti ripetuti per 10 volte con entrambi gli arti	<b>PLP</b> VAS: 57 ± 24,2 MPQ-NWC: 9,57 ± 4,43 MPQ-PRI totale: 19,14 ± 11,5	<b>Post trattamento PLP</b> VAS: 40 ± 41,0 MPQ-NWC: 5,43 ± 6,83

									<p>MPQ-PRI sensoriale: 14,57 ± 8,9 MPQ-PRI altro: 4,57 ± 24,2</p> <p><b>PLS</b> VAS: 48,85 ± 30,18 MPQ-NWC: 5,33 ± 5,05 MPQ-PRI totale: 9,71 ± 10,5 MPQ-PRI sensoriale: 6,81 ± 7,1 MPQ-PRI altro: 2,91 ± 3,9</p> <p><b>PLP</b> VAS 33 ± 21,0 MPQ-NWC: 7,38 ± 3,78 MPQ-PRI totale: 20,13 ± 13,3 MPQ-PRI sensoriale: 11,38 ± 7,5 MPQ-PRI altro: 7,62 ± 9,1</p>	<p>MPQ-PRI totale: 12,86 ± 18,0 MPQ-PRI sensoriale: 9,29 ± 12,6 MPQ-PRI altro: 4,86 ± 9,1</p> <p><b>PLS</b> VAS: 37,60 ± 36,05 MPQ-NWC: 4,05 ± 4,41 MPQ-PRI totale: 7,76 ± 9,3 MPQ-PRI sensoriale: 5,38 ± 6,1 MPQ-PRI altro: 2,38 ± 3,5</p> <p><b>Post trattamento PLP</b> VAS: 29 ± 31,9 MPQ-NWC: 3,38 ± 3,42 MPQ-PRI totale: 6,00 ± 7,2 MPQ-PRI sensoriale: 3,88 ± 4,7</p>
				Placebo	39 (28/11)	57 (range 25-80)	49 (14-75) anni	10 movimenti ripetuti per 10 volte con entrambi gli arti		

									<b>PLS</b> VAS: 49,22 ± 27,74 <b>MPQ-NWC:</b> 6,91 ± 4,84 <b>MPQ-PRI</b> totale: 11,59 ± 8,8 <b>MPQ-PRI</b> sensoriale: 7,50 ± 6,1 <b>MPQ-PRI</b> altro: 4,09 ± 3,2	<b>MPQ-PRI</b> altro: 2,13 ± 2,9  <b>PLS</b> VAS: 44,08 ± 31,81 <b>MPQ-NWC:</b> 5,32 ± 4,57 <b>MPQ-PRI</b> totale: 8,82 ± 7,2 <b>MPQ-PRI</b> sensoriale: 5,77 ± 4,9 <b>MPQ-PRI</b> altro: 3,05 ± 2,98
Ol et al. <sup>(21)</sup> (2018)	Cambogia	Amputati transtibiali	Dolore (VAS)	Mirror therapy	15 (N.S.)	57,5 ± 6,0	23,1 ± 4,7 anni	2 sedute di trattamento al giorno della durata di 5 minuti	<b>PLP</b> VAS: 6,7 ± 2,7 <b>SP</b> VAS: 8,0 ± 1,7	<b>Post</b> <b>trattamento</b> <b>PLP</b> VAS: 1,4 (IC 95%: 1,1- 1,8) <b>SP</b> VAS: 1,5 (IC 95%: 1,1- 1,9)
				Terapia tattile	15 (N.S.)	52,0 ± 7,0	23,2 ± 4,4 anni	2 sedute di trattamento al giorno della durata di 5 minuti	<b>PLP</b> VAS: 7,8 ± 1,9 <b>SP</b> VAS: 8,4 ± 1,4	<b>Post</b> <b>trattamento</b> <b>PLP</b> VAS: 1,7 (IC 95%: 1,3- 2,1)

				Mirror therapy e terapia tattile	15 (N.S.)	57,6 ± 5,7	22,5 ± 4,3 anni	I due trattamenti vengono effettuati in serie per 2 sedute al giorno per 5 minuti a trattamento	<b>PLP</b> VAS: 7,34 ± 1,4 <b>SP</b> VAS: 7,9 ± 1,3	<b>SP</b> VAS: 1,6 (IC 95%: 1,1-2,1)  <b>Post trattamento PLP</b> VAS: 0,6 (IC 95%: 0,3-0,9) <b>SP</b> VAS: 0,6 (IC 95%: 0,3-0,9)
--	--	--	--	----------------------------------	-----------	------------	-----------------	---	--	---

PLP: dolore da arto fantasma; PLS: sensazione dell'arto fantasma; RLP: dolore dell'arto residuo; SP: dolore al moncone; DS: disturbi del sonno; DU: disturbi dell'umore; QoL: qualità della vita; VAS: scala analogica visiva; UPS: *universal pain score*; BDI: *beck depression inventory*; BAI: *beck anxiety inventory*; NRS: scala di valutazione numerica; 6-PS: *six-point scale*; 7-PS: *seven-point scale*; F. PLP: frequenza del dolore da arto fantasma; D. PLP: durata del dolore da arto fantasma; PSFS: *patient-specific functional scale*; PDI: *pain disability index*; PSEQ: *pain self-efficacy questionnaire*; GPE: *global perceived effect scale*; EQ-5D-5L: *five-dimensional EuroQol questionnaire*; SF-36: *Short-Form 36*; MPQ-NWC: *McGill pain questionnaire-number of words chosen*; MPQ-PRI: *McGill pain questionnaire-pain rating index*; N.R.: non rilevato; N.S.: non specificato.

\*: A causa della scarsa numerosità dei campioni i due gruppi di controllo sono stati analizzati insieme.

§: I gruppi sono stati analizzati insieme per le prime 4 settimane in quanto ricevevano lo stesso trattamento.

<sup>a</sup>: viene fornita la mediana e il range.

<sup>^</sup>: differenza statisticamente significativa dai valori iniziali ( $p < 0,05$ ).

### 3.3 Valutazione della qualità metodologica

I punteggi attribuiti a seguito della valutazione della qualità metodologica degli studi sono riportati in Tabella II in ordine decrescente. Quattro articoli <sup>(16)</sup>, <sup>(20)</sup>, <sup>(21)</sup>, <sup>(22)</sup> presentano una discreta qualità metodologica, i restanti raggiungono un punteggio di 7/10, indice di buona qualità metodologica.

<b>Tabella II. Valutazione della qualità metodologica degli studi con la <i>PEDro Scale</i>.</b>												
<b>Studio (anno)</b>	<b>Criteri</b>											<b>Totale</b>
	<b>1*</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	
<b>Külünkoğlu et al. <sup>(19)</sup> (2019)</b>	Si	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Si	Si	Si	7/10
<b>Gunduz et al. <sup>(17)</sup> (2021)</b>	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	7/10
<b>Ramadugu et al. <sup>(23)</sup> (2017)</b>	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	No	Si	Si	7/10
<b>Rothgangel et al. <sup>(18)</sup> (2018)</b>	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	7/10
<b>Tilak et al. <sup>(24)</sup> (2015)</b>	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	No	Si	Si	7/10
<b>Brodie et al. <sup>(20)</sup> (2006)</b>	Si	Si	No	Si	No	No	No	Si	No	Si	Si	5/10
<b>Ol et al. <sup>(21)</sup> (2018)</b>	Si	Si	No	Si	No	No	No	Si	No	Si	Si	5/10
<b>Finn et al. <sup>(22)</sup> (2017)</b>	Si	Si	No	No	No	No	No	Si	No	Si	Si	4/10
<b>Mallik et al. <sup>(16)</sup> (2020)</b>	Si	No	No	Si	No	No	No	Si	No	Si	Si	4/10

\* Il criterio 1 non viene considerato nel calcolo del punteggio totale.

I criteri della scala di *PEDro* sono riportati nel sottocapitolo “2.6 Valutazione qualitativa degli studi”.

### 3.4 Risultati dei singoli studi

Il trattamento con *mirror therapy* ha prodotto miglioramenti statisticamente significativi sull'intensità del dolore da arto fantasma in due studi rispetto al placebo <sup>(20), (23)</sup> e in cinque articoli rispetto al trattamento di confronto <sup>(16), (19), (21), (22), (24)</sup>.

Nei due studi in cui viene valutata la sensazione dell'arto fantasma <sup>(17), (20)</sup> la *mirror therapy* ha prodotto dei miglioramenti che risultano essere non statisticamente significativi.

Nei due articoli che prendono in considerazione *outcome* relativi alla qualità della vita <sup>(18), (19)</sup> la *mirror therapy* ha prodotto miglioramenti non statisticamente significativi.

Nell'articolo di Külünkoğlu et al. <sup>(19)</sup> i soggetti assegnati al gruppo di controllo sono stati sottoposti al trattamento con esercizi per l'arto fantasma, mentre quelli assegnati al gruppo di trattamento hanno ricevuto la *mirror therapy*.

In questo studio si effettua un'unica seduta di trattamento al giorno per 4 settimane e i pazienti sono valutati al termine delle procedure. Le misurazioni vengono ripetute dopo 3 e 6 mesi durante il *follow-up*.

Nell'arco di ventotto giorni si riscontra una riduzione statisticamente significativa dell'intensità del dolore in entrambi i gruppi; tale riduzione risulta essere maggiore nel gruppo sottoposto a *mirror therapy* (P= 0,004).

La qualità della vita è migliorata in entrambi i gruppi: si è riscontrato un incremento significativamente più alto nel gruppo sottoposto a *mirror therapy*.

Si nota un'ulteriore riduzione significativa nei punteggi della scala BDI e miglioramenti significativi nei punteggi delle sotto-scale *SF-36 Physical Functioning, Social Functioning, Mental Health e Vitality* a favore del gruppo trattato con Mirror Therapy (P< 0,05).

Nello studio di Gunduz et al. <sup>(17)</sup> i partecipanti sono stati assegnati a quattro gruppi di trattamento: nel gruppo I i soggetti sono stati sottoposti a tDCS e *mirror therapy*, nel gruppo II a *mirror therapy* e tDCS placebo, nel gruppo III a tDCS e *mirror therapy* placebo (copertura dello specchio) e nel gruppo IV a tDCS placebo e *mirror therapy* placebo.

Si evidenzia un effetto statisticamente significativo della tDCS sull'intensità del dolore da arto fantasma (coefficiente beta= -0,99; P= 0,04) confrontando il trattamento attivo con il placebo. Non si osservano differenze statisticamente significative nella diminuzione del dolore confrontando *mirror therapy* attiva e placebo (coefficiente beta = 0,71; P= 0,16).

L'*effect size* calcolato per il trattamento con tDCS (attivo contro placebo) è di 0,31 (IC al 95%: 0,07-0,68), il che mostra una maggiore riduzione dell'intensità del dolore da arto fantasma nel gruppo sottoposto a tDCS attiva.

L'*effect size* calcolato per la *mirror therapy* è di 0,22 (IC al 95%: 0,16-0,60), dimostrando una maggiore diminuzione del dolore nel gruppo sottoposto al placebo.

In tutti i gruppi si evidenzia un miglioramento del dolore da arto fantasma a quattro settimane e l'*effect size* complessivo è di 1,19 (IC al 95%: 0,90-1,47), rappresentando una riduzione del punteggio della scala VAS di 2,64.

Considerando il dolore all'arto residuo non si evidenzia alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi (P= 0,66).

Si riscontra un effetto statisticamente significativo della *mirror therapy* sulla sensazione dell'arto fantasma (coefficiente beta= -1,01; P= 0,03), mostrando che il placebo ha effetti principalmente su questo parametro.

Nello studio di Ramadugu et al. <sup>(23)</sup> nel gruppo sottoposto a *mirror therapy* si riscontra una riduzione significativa dell'intensità del dolore con un punteggio medio alla quarta settimana della scala VAS di 1,89 (DS: 1,5; P< 0,001), all'ottava settimana di 0,85 (DS: 0,91; P< 0,001), alla dodicesima settimana di 0,35 (DS: 0,91; P< 0,001) e alla sedicesima settimana pari a 0,15 (DS: 0,29; P< 0,001).

Nel gruppo di controllo non si apprezza nessuna riduzione del dolore a seguito del trattamento placebo, con un punteggio medio di 2,23 (DS: 1,28; P= 0,103) alla quarta settimana. A seguito di quattro settimane di *mirror therapy* anche in questo gruppo si apprezza una riduzione del dolore con un punteggio medio all'ottava settimana di 1,32 (DS: 0,93; P< 0,001), alla dodicesima settimana di 0,78 (DS: 0,66; P< 0,001), alla sedicesima settimana essendo 0,33 (DS: 0,39; P< 0,001) e alla ventesima settimana pari a 0,08 (DS: 0,143; P < 0,001).

Nel gruppo sottoposto a *mirror therapy* il punteggio medio della scala SF-MPQ si è ridotto gradualmente da 3,65 a 0,15 alla sedicesima settimana. Nel gruppo di controllo il punteggio si è ridotto da 2,37 a 0,33 alla sedicesima settimana.

Nello studio di Rothgangel et al. <sup>(18)</sup> i soggetti sono stati suddivisi in tre gruppi: il gruppo A ha ricevuto quattro settimane di *mirror therapy* seguite da sei settimane di trattamento utilizzando *mirror therapy* con realtà aumentata, il gruppo B ha effettuato quattro settimane di *mirror therapy* e sei settimane di *mirror therapy* auto-somministrata e il gruppo C ha eseguito quattro settimane di esercizi senso-motori all'arto intatto e sei settimane di esercizi auto-somministrati.

I gruppi A e B sono stati valutati insieme per le prime quattro settimane, in quanto hanno ricevuto il medesimo trattamento.

Si evidenzia un effetto non significativo della *mirror therapy* rispetto al gruppo di controllo sull'intensità media del dolore a quattro settimane (effetto del trattamento: -1,2; 95% intervallo di confidenza (IC): da -2,4 a 0,0; P= 0,054).

Si riscontrano cambiamenti positivi nella frequenza del dolore da arto fantasma in tutti i gruppi: il 47% nel gruppo sottoposto a *mirror therapy* e il 32% nel gruppo di controllo hanno riferito miglioramenti. Si registra la completa guarigione da parte di due pazienti appartenenti al gruppo trattato con *mirror therapy*.

Nel 35% dei pazienti nel gruppo *mirror therapy* e nel 16% in quello di controllo si riscontrano miglioramenti nella durata del dolore da arto fantasma.

Non si dimostrano effetti significativi a favore di nessun gruppo per gli *outcome* secondari.

Tutti i gruppi mostrano una riduzione dell'intensità media del dolore alla decima settimana e al sesto mese. Non si riscontrano differenze statisticamente significative tra i gruppi nell'intensità media del dolore.

La frequenza del dolore mostra cambiamenti positivi in tutti i gruppi a sei mesi.

Tre partecipanti appartenenti al gruppo B sono guariti dal dolore al sesto mese.

A sei mesi il 36% dei pazienti nel gruppo sottoposto a teletrattamento, il 67% di quelli sottoposti a *mirror therapy* e il 28% dei soggetti nel gruppo di controllo dimostrano una riduzione nella durata del dolore.

Considerando gli *outcome* secondari a sei mesi, i pazienti del gruppo di trattamento mostrano benefici significativi rispetto al gruppo di controllo nello stato di salute generale.

Nello studio di Tilak et al. <sup>(24)</sup> i partecipanti assegnati al gruppo di trattamento sono stati sottoposti a *mirror therapy*, quelli assegnati al gruppo di controllo hanno ricevuto sedute di TENS.

Nei pazienti trattati con *mirror therapy* si riscontra una riduzione significativa del dolore da arto fantasma: il punteggio della scala VAS è sceso da 5,46 a 2,08 (P= 0,003) e i valori registrati con la scala UPS sono scesi da 5,50 a 1,83 (P= 0,003).

Nei partecipanti assegnati al gruppo di controllo si registra una riduzione significativa del dolore: il punteggio della scala VAS si è ridotto da 5,00 a 2,46 (P= 0,001) e i valori registrati con la scala UPS sono scesi da 5,69 a 2,08 (P= 0,002).

Nel confronto tra i punteggi medi del dolore pre e post-trattamento tra i due gruppi non si evidenzia una differenza significativa (VAS P= 0,223 e UPS P= 0,956).

Nello studio di Brodie et al. <sup>(20)</sup> si evidenziano effetti significativi nei punteggi della scala VAS [F (1,41) = 5,484; P< 0,05], con una potenza osservata del 63%.

Sia nel gruppo trattato con *mirror therapy* che nel gruppo di controllo sottoposto a placebo si riscontra un'attenuazione significativa della sensazione dell'arto fantasma.

È stato riscontrato un effetto significativo per il numero di parole scelte [F (1,13) = 6,864; P< 0,05], con una potenza osservata del 68%.

Si evidenziano effetti significativi sul punteggio totale MPQ *Pain Rating Index* (PRI) [F (1,13) = 7,195; P< 0,05] e MPQ PRI *Sensory score* [F (1,13) = 8,374; P< 0,05] con potenza osservata del 70% e 76%.

In entrambi i gruppi si è determinata una riduzione significativa del dolore da arto fantasma.

Tre soggetti in entrambi i gruppi hanno riferito l'abolizione del dolore a seguito del trattamento.

Nessun soggetto ha riportato la comparsa del dolore da arto fantasma a seguito del trattamento, ma tre partecipanti sottoposti a *mirror therapy* e uno nel gruppo di controllo hanno riferito la comparsa della sensazione dell'arto fantasma.

Nello studio di Ol <sup>(21)</sup> i partecipanti sono stati assegnati a tre gruppi per il primo ciclo di trattamento: il primo ha ricevuto la *mirror therapy*, il secondo è stato trattato con terapia tattile e il terzo ha effettuato sedute di *mirror therapy* e terapia tattile.

Al termine delle prime quattro settimane di trattamento si è osservata una riduzione del dolore da arto fantasma e del dolore al moncone in tutti e tre i gruppi di trattamento, ad eccezione di un soggetto nel gruppo trattato con *mirror therapy* e uno nel gruppo sottoposto a terapia tattile. La riduzione media nei punteggi della scala VAS per il dolore da arto fantasma e del moncone è stata superiore al 50% in tutti e tre i gruppi.

Al termine del primo ciclo di trattamento sono stati identificati nove soggetti che non avevano risposto alla terapia, sette di questi sono stati sottoposti al secondo ciclo di trattamento con la terapia inversa rispetto a quella appena conclusa. Il tempo medio trascorso tra la conclusione del primo ciclo e l'inizio del secondo è stato di 33 giorni (intervallo 19 - 53).

In tutti i soggetti che inizialmente non avevano reagito al trattamento si è riscontrata una riduzione del punteggio della VAS per dolore da arto fantasma e del moncone superiore al 90%. L'IC al 95% per la differenza nella riduzione del dolore da arto fantasma in percentuale tra il gruppo trattato con terapia tattile e quello sottoposto ad entrambi i trattamenti è di 2,8 - 20,3, mentre quella tra il gruppo trattato con *mirror therapy* e quello sottoposto alla combinazione dei due trattamenti è di 10,0 - 8,6 e quella tra i gruppi sottoposti a *mirror therapy* e terapia tattile è di -11,5 -31,0.

Per quanto riguarda il dolore al moncone è emerso che il trattamento con *mirror therapy* combinato alla terapia tattile risulta essere più efficace rispetto alla sola *mirror therapy* e terapia tattile.

Non si evidenzia nessuna differenza significativa tra *mirror therapy* e terapia tattile.

Nello studio di Finn et al. <sup>(22)</sup> i soggetti sono stati assegnati a tre gruppi: il primo sottoposto a *mirror therapy*, il secondo a placebo e il terzo ha ricevuto sedute di visualizzazione mentale; quest'ultimi due gruppi, a causa della scarsa numerosità del campione, sono stati analizzati insieme costituendo il gruppo di controllo.

L'89% dei pazienti sottoposti a *mirror therapy* ha sperimentato una riduzione del dolore, mentre l'11% ha sperimentato l'aumento della sintomatologia. Il punteggio medio del dolore è diminuito da 41,4 (DS = 17,6) a 27,5 (DS = 17,2) mm sulla scala VAS (P= 0,001).

Nel gruppo di controllo non si è riscontrata una riduzione significativa del dolore, il punteggio medio si è ridotto da 35,2 (DS = 25,5) a 48,5 (DS = 29,0) mm (p = 0,601). Il 20% dei soggetti appartenenti a questo gruppo ha mostrato un miglioramento.

Il calcolo dell'*effect size* dei valori iniziali e finali della VAS per il gruppo sottoposto a *mirror therapy* ha evidenziato un *Cohen's d* di 0,971, indicando che il trattamento ha avuto un grande effetto sulla riduzione del dolore.

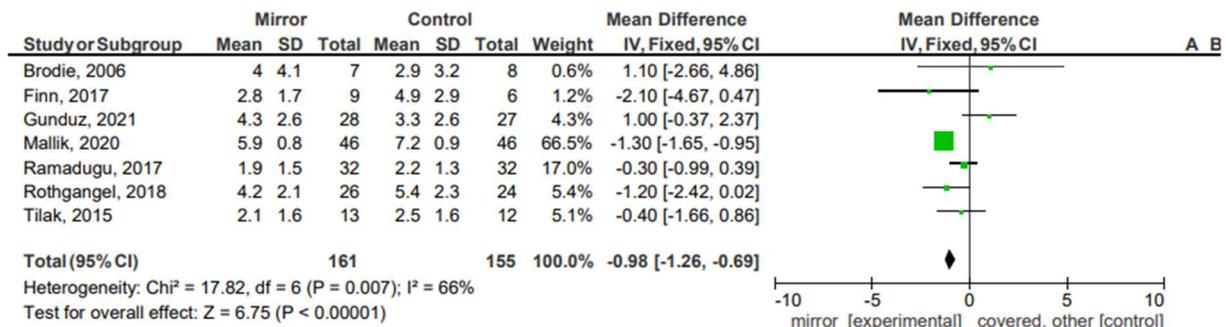
Il 71% dei partecipanti sottoposti a *mirror therapy* non ha più riferito dolore dell'arto fantasma a seguito del trattamento.

Nell'articolo di Mallik et al. <sup>(16)</sup> si è osservata una riduzione significativa del dolore in entrambi i gruppi al *follow-up*. Si è evidenziato che il gruppo sottoposto a *mirror therapy* ha mostrato un miglioramento maggiore, con una riduzione dei valori della VAS di  $7,07 \pm 1,74$  a  $2,74 \pm 0,77$  (P< 0,001), rispetto al gruppo di controllo, trattato con sedute di immaginazione mentale, (da  $7,85 \pm 0,76$  a  $5,87 \pm 1,41$ ; P< 0,001) a 12 mesi di *follow-up*.

### **3.5 Metanalisi**

È stata condotta una metanalisi utilizzando i dati relativi all'intensità media del dolore da arto fantasma post-trattamento. Non sono stati inseriti nell'analisi lo studio di Külünkoğlu et al. <sup>(19)</sup> in quanto non vengono forniti i valori medi dell'intensità del dolore e lo studio di Ol et al. <sup>(21)</sup> perché non viene riportata la deviazione standard dei punteggi della scala VAS per il dolore.

Il *forest plot* elaborato considerando tutti gli articoli inclusi presenta una riduzione media del dolore di -0,98 [-1,26; -0,69], I<sup>2</sup> del 66% e Z pari a 6,75 (P < 0,00001) a favore del trattamento con *mirror therapy* [Figura II].



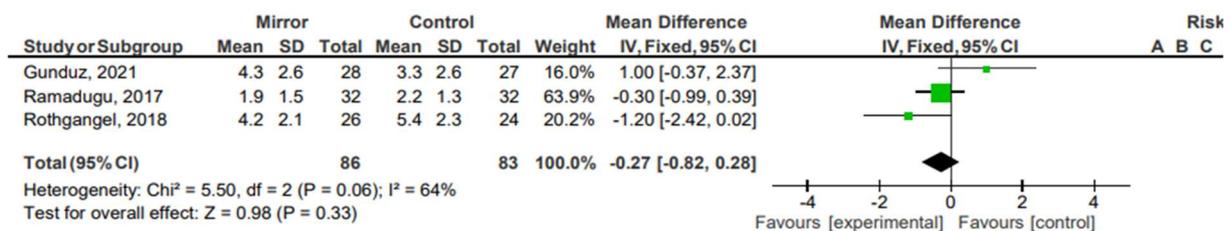
**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Figura II.** *Forest plot* relativo all'intensità del dolore degli studi inclusi.

Nel tentativo di cercare una spiegazione all'elevata eterogeneità sono state condotte alcune sottoanalisi per approfondire questo dato. Una prima analisi è stata effettuata selezionando gli studi in relazione al *follow-up*; pertanto, sono stati considerati gli articoli che presentavano una valutazione dell'intensità del dolore da arto fantasma entro quattro settimane dopo il trattamento (17), (18), (23).

Il *forest plot* sviluppato ha una differenza media relativa al dolore di -0,27 [-0,82; 0,28], un I<sup>2</sup> del 64% e un Z di 0,98 (P= 0.33) a favore del trattamento con *mirror therapy* [Figura III].

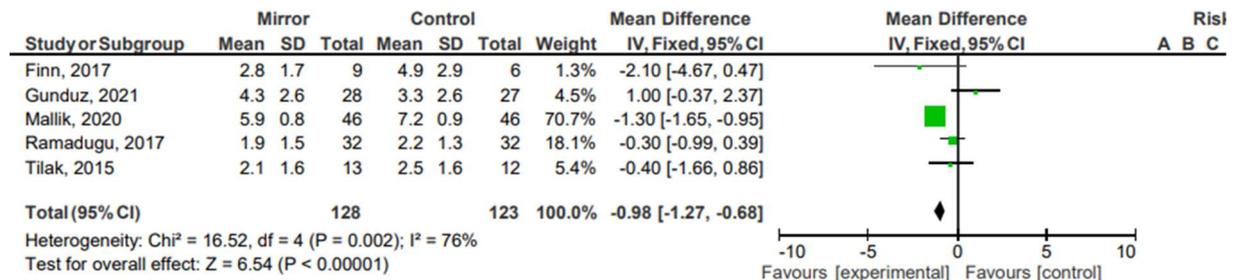


**Risk of bias legend**

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Figura III.** *Forest plot* relativo all'intensità del dolore degli studi con *follow-up* a quattro settimane.

Una seconda analisi è stata realizzata scegliendo gli studi da considerare in base all'età media della popolazione. Sono stati selezionati gli articoli con un'età media del campione inferiore a 50 anni <sup>(17), (16), (22), (23), (24)</sup>. Il *forest plot* prodotto mostra una riduzione media del dolore di -0,98 [-1,27; -0,68], I<sup>2</sup> del 76% e Z di 6,54 (P < 0,00001) a favore del trattamento con *mirror therapy* [Figura IV].

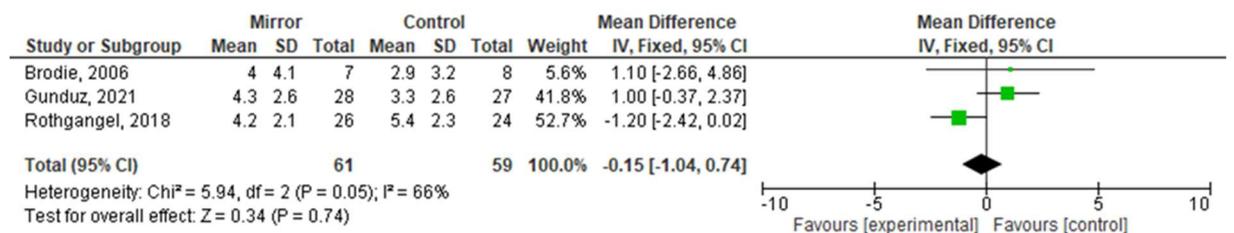


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

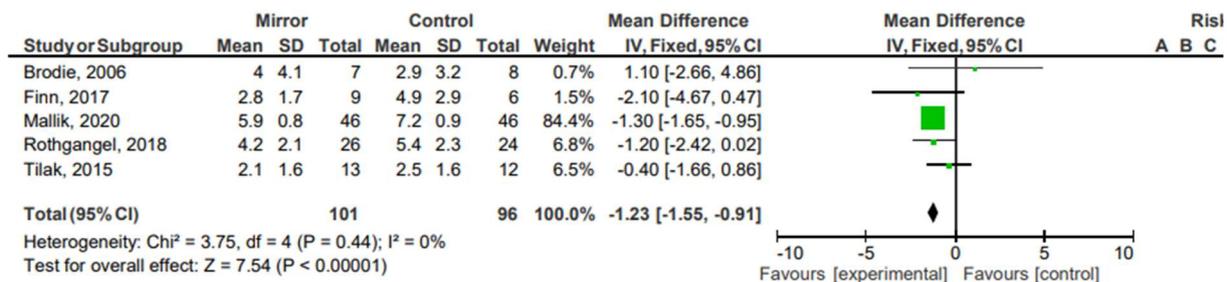
**Figura IV.** *Forest plot* relativo agli articoli con età media della popolazione inferiore a 50 anni.

Un'ulteriore sottoanalisi è stata condotta considerando la tipologia di amputati presente nei campioni degli studi. Sono stati inclusi gli articoli la cui popolazione è formata da soli amputati di arto inferiore <sup>(17), (18), (20)</sup>. Il *forest plot* risultante presenta una differenza media di -0,15 [-1,04; 0,74], I<sup>2</sup> del 66% e Z è di 0,34 (P= 0,74) [Figura V].



**Figura V.** *Forest plot* relativo ai *trial* la cui popolazione è composta da amputati di arto inferiore.

Infine, è stata condotta un'analisi includendo gli studi in base alla qualità metodologica, considerando gli articoli con un punteggio della scala di *PEDro* superiore a 4/10 <sup>(17), (18), (20), (23), (24)</sup>. Il *forest plot* elaborato mostra una riduzione media del dolore di -0,27 [-0,77; 0,23], I<sup>2</sup> del 34% e Z è 1,06 (P= 0,29) a favore del trattamento con *mirror therapy* [Figura VI].



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

**Figura VI.** Forest plot relativo agli articoli con punteggio della scala di PEDro superiore a 4.

Quest'ultima analisi mostra una riduzione dell'eterogeneità sotto il 40%, ma non mostra alcun effetto statisticamente significativo della *mirror therapy* sull'intensità del dolore da arto fantasma.

## CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

### 4.1 Sintesi delle evidenze

Lo scopo di questa revisione sistematica era quello di verificare l'efficacia del trattamento con *mirror therapy* sull'intensità del dolore da arto fantasma nei soggetti amputati.

Secondo la teoria alla base della *mirror therapy*, la sensazione di movimento indotta dall'osservazione dell'arto intatto riflesso allo specchio riduce il dolore da arto fantasma.

In sette studi dei nove inclusi il trattamento con *mirror therapy* ha dimostrato di produrre miglioramenti statisticamente significativi sull'intensità del dolore da arto fantasma nel breve termine. Pertanto, prendendo in esame i singoli studi, emerge che la *mirror therapy* risulti efficace nel trattamento di questa patologia.

Considerando i risultati della metanalisi, si evidenzia un'elevata eterogeneità nel *forest plot* iniziale con un  $I^2$  del 66% [Figura II]. Tale eterogeneità statistica non permette di prendere in considerazione i risultati ottenuti a favore della *mirror therapy*.

Le sottoanalisi effettuate forniscono una spiegazione parziale per tale eterogeneità: la buona qualità metodologica degli studi fa diminuire in maniera importante l'eterogeneità della metanalisi [Figura VI]. Considerando quest'ultima analisi, non si evidenzia un effetto statisticamente significativo a favore della *mirror therapy*.

Dal punto di vista clinico, una spiegazione possibile dell'eterogeneità presente potrebbe essere fornita dalle differenze esistenti tra gli studi inclusi. Non vi è omogeneità tra i partecipanti e la numerosità campionaria negli articoli è ridotta. Inoltre, il campione risulta essere costituito in prevalenza da soggetti di sesso maschile e amputati di arto inferiore, ciò limita la possibilità di generalizzare i risultati ottenuti, sia per l'alta probabilità di commettere errori dovuti alla dimensione ridotta del campione, sia a causa della limitata rappresentatività clinica rispetto alla popolazione reale.

Le procedure di applicazione della *mirror therapy* non sono le medesime in tutti gli studi, vi è variabilità sia in termini di tempo che di modalità di erogazione del trattamento; manca, quindi, una precisa indicazione sulla durata dell'applicazione più opportuna della *mirror therapy*.

Tra gli *outcome* primari vi è eterogeneità: le misurazioni non sono effettuate dopo un periodo di *follow-up* uguale nei nove *trial* inclusi.

Anche tra gli *outcome* secondari si riscontrano delle differenze tra gli studi, in quanto le valutazioni relative alla sensazione dell'arto fantasma, allo stato psicologico, la qualità di vita e i restanti valori non inerenti all'intensità del dolore da arto fantasma non sono presenti in tutti gli studi, rendendo difficoltoso il confronto. Inoltre, non è possibile trarre conclusioni dato che i risultati ottenuti non sono statisticamente significativi.

## 4.2 Limiti della revisione

Tra i limiti di questa revisione vi è la mancanza di affidabilità intra-operatore e inter-operatore. Il processo di ricerca, selezione degli studi, estrazione dei dati e valutazione della qualità metodologica degli articoli, è stato eseguito da un'unica persona senza ripetizioni successive, consultando, nelle situazioni di incertezza, un secondo revisore. Per questa ragione, non è stato compilato e registrato un protocollo di revisione, come previsto dalla *checklist PRISMA* <sup>(13)</sup>.

Un ulteriore limite è quello di non aver eseguito una valutazione qualitativa delle evidenze utilizzando il metodo *GRADE* o il *RoB*. Infatti, è stata eseguita solo la valutazione quantitativa tramite la scala di *PEDro*, la quale non consente un'analisi completa della qualità.

## 4.3 Conclusioni

Analizzando singolarmente gli studi, emerge che la *mirror therapy* produce effetti a breve termine incoraggianti nella maggior parte degli articoli. Tuttavia, la metanalisi evidenzia un'elevata eterogeneità e risultati non statisticamente significativi, suggerendo una lettura cauta dei dati ottenuti e dimostrando l'impossibilità di giungere a conclusioni di certezza.

Sono necessari ulteriori studi con campioni più ampi e rappresentativi della popolazione generale, con modalità di applicazione del trattamento maggiormente standardizzate e con una metodologia più rigorosa per approfondire i dati ottenuti.

Questa revisione sistematica può essere utile per spunti futuri, per indagare con studi randomizzati controllati se l'effetto della *mirror therapy* possa essere mantenuto a medio-lungo termine e se sia in grado di apportare miglioramenti alla qualità di vita e allo stato psicologico dei soggetti amputati.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG, Campbell KM, Edwards WT, Jensen MP, et al. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. agosto 2000;81(8):1039–44.
2. Erlenwein J, Diers M, Ernst J, Schulz F, Petzke F. Clinical updates on phantom limb pain. *PR9*. gennaio 2021;6(1):e888.
3. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *British Journal of Anaesthesia*. luglio 2001;87(1):107–16.
4. Darnall BD, Ephraim P, Wegener ST, Dillingham T, Pezzin L, Rossbach P, et al. Depressive symptoms and mental health service utilization among persons with limb loss: Results of a national survey. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. aprile 2005;86(4):650–8.
5. 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. *The Clinical Journal of Pain*. maggio 2006;22(4):353–8.
6. Jensen TS, 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*. marzo 1985;21(3):267–78.
7. Stankevicius A, Wallwork SB, Summers SJ, Hordacre B, Stanton TR. Prevalence and incidence of phantom limb pain, phantom limb sensations and telescoping in amputees: A systematic rapid review. *Eur J Pain*. gennaio 2021;25(1):23–38.
8. Ortiz-Catalan M, Guðmundsdóttir RA, Kristoffersen MB, Zepeda-Echavarría A, Caine-Winterberger K, Kulbacka-Ortiz K, et al. Phantom motor execution facilitated by machine learning and augmented reality as treatment for phantom limb pain: a single group, clinical trial in patients with chronic intractable phantom limb pain. *The Lancet*. dicembre 2016;388(10062):2885–94.
9. Subedi B, Grossberg GT. Phantom Limb Pain: Mechanisms and Treatment Approaches. *Pain Research and Treatment*. 14 agosto 2011;2011:1–8.
10. Alviar MJM, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. In: *The Cochrane Collaboration, curatore. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [citato 13 ottobre 2022]. p. CD006380.pub2.*

11. Herrador Colmenero L, Perez Marmol JM, Martí-García C, Querol Zaldivar M de los Á, Tapia Haro RM, Castro Sánchez AM, et al. Effectiveness of mirror therapy, motor imagery, and virtual feedback on phantom limb pain following amputation: A systematic review. *Prosthetics & Orthotics International*. giugno 2018;42(3):288–98.
12. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*. 1 luglio 2009;132(7):1693–710.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 21 luglio 2009;339(jul21 1):b2535–b2535.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 4 dicembre 2009;339(jul21 1):b2700–b2700.
15. de Morton NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Australian Journal of Physiotherapy*. 2009;55(2):129–33.
16. Mallik AK, Pandey SK, Srivastava A, Kumar S, Kumar A. Comparison of Relative Benefits of Mirror Therapy and Mental Imagery in Phantom Limb Pain in Amputee Patients at a Tertiary Care Center. *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*. dicembre 2020;2(4):100081.
17. Gunduz ME, Pacheco-Barrios K, Bonin Pinto C, Duarte D, Vélez FGS, Gianlorenco ACL, et al. Effects of Combined and Alone Transcranial Motor Cortex Stimulation and Mirror Therapy in Phantom Limb Pain: A Randomized Factorial Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. agosto 2021;35(8):704–16.
18. Rothgangel A, Braun S, Winkens B, Beurskens A, Smeets R. Traditional and augmented reality mirror therapy for patients with chronic phantom limb pain (PACT study): results of a three-group, multicentre single-blind randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. dicembre 2018;32(12):1591–608.
19. Külünkoğlu B, Erbahçeci F, Alkan A. A comparison of the effects of mirror therapy and phantom exercises on phantom limb pain. *Turk J Med Sci [Internet]*. 17 gennaio 2019 [citato 13 ottobre 2022].
20. Brodie EE, Whyte A, Niven CA. Analgesia through the looking-glass? A randomized controlled trial investigating the effect of viewing a ‘virtual’ limb upon phantom limb pain, sensation and movement. *European Journal of Pain*. maggio 2007;11(4):428–36.

21. Ol HS, Van Heng Y, Danielsson L, Husum H. Mirror therapy for phantom limb and stump pain: a randomized controlled clinical trial in landmine amputees in Cambodia. *Scandinavian Journal of Pain*. 25 ottobre 2018;18(4):603–10.
22. Finn SB, Perry BN, Clasing JE, Walters LS, Jarzombek SL, Curran S, et al. A Randomized, Controlled Trial of Mirror Therapy for Upper Extremity Phantom Limb Pain in Male Amputees. *Front Neurol*. 7 luglio 2017;8:267.
23. Ramadugu S, Nagabushnam SC, Katuwal N, Chatterjee K. Intervention for phantom limb pain: A randomized single crossover study of mirror therapy. *Indian J Psychiatry*. dicembre 2017;59(4):457–64.
24. Tilak M, Isaac SA, Fletcher J, Vasanthan LT, Subbaiah RS, Babu A, et al. Mirror Therapy and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Management of Phantom Limb Pain in Amputees - A Single Blinded Randomized Controlled Trial: Mirror Therapy Versus TENS for Phantom Limb Pain. *Physiother Res Int*. giugno 2016;21(2):109–15.

## RINGRAZIAMENTI

Vorrei che questo mio lavoro fosse dedicato a tutti coloro che mi hanno aiutata e sostenuta in questi anni. In particolare, lo dedico ai miei nonni Rosanna e Angelo, che vorrei fossero qui con me in questo momento tanto atteso ma spero possano essere fieri di me anche da lassù.

Un sincero ringraziamento al Prof. Mattia Morri per avermi guidata e aiutata, con molta pazienza, nella redazione della tesi, tollerando tutti i miei dubbi e i miei sbagli.

Un ringraziamento speciale a tutti i Tutor di tirocinio e professori di questi tre anni che mi hanno accompagnata nel percorso di formazione, consentendomi di crescere professionalmente e moralmente.

Ringrazio la mia famiglia che, nonostante abbia dovuto sopportare molto, mi ha sempre sostenuta nel concludere il mio percorso universitario. Ringrazio i miei fratelli Lorenzo, Isabella e Riccardo e, in special modo, mio nonno Libero per aver condiviso con me gioie e frustrazioni, aiutandomi a non arrendermi mai.

Vorrei ringraziare, infine, tutti i miei amici che mi hanno affiancata lungo questo viaggio, subendo ogni sfogo e ogni crisi isterica. Nello specifico, vorrei ringraziare Chiara e Vittoria che in questi tre anni, dal primo giorno nell'aula di via Irnerio, sono sempre rimaste al mio fianco e senza le quali questo percorso sarebbe stato molto più difficile da affrontare. Non posso non ringraziare Marco, compagno di viaggio e studio, che con la sua calma e ironia mi ha fatto vivere al meglio questo percorso.