

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E  
DELL'INFORMAZIONE "GUGLIELMO MARCONI"

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**IL FENOMENO DELL'ARTO FANTASMA A SEGUITO DI  
AMPUTAZIONE: REVISIONE DEI MECCANISMI  
PROPOSTI E POSSIBILI TRATTAMENTI**

Elaborato in

Fondamenti di Strumentazione Biomedica

Relatore

Prof. Ing. Cristiano Cuppini

Presentata da

Nicole Alati

Sessione II

Anno Accademico 2019-2020

*“I dimly remember saying, as I pointed to the arm which lay on the floor:  
«There is the pain, and here am I. How queer! »”*

*S. Weir Mitchell*

*“From an engineering standpoint, this is the greatest challenge one can  
imagine: trying to restore the most incredible machine in the universe”*

*Todd Kuiken (Biomedical Engineer)*

# Indice

<b>Introduzione</b> .....	<b>1</b>
<b>Capitolo 1 - Il complesso fantasma</b> .....	<b>3</b>
1.1 La sensazione dell'arto fantasma .....	3
1.1.1 La propriocezione dell'arto fantasma .....	4
1.1.2 Il fenomeno del <i>telescoping</i> .....	6
1.2 Il dolore dell'arto fantasma .....	8
1.3 Il dolore al moncone .....	10
1.4 Il dolore pre-amputazione .....	11
<b>Capitolo 2 – I meccanismi del complesso fantasma</b> .....	<b>12</b>
2.1 I cambiamenti periferici .....	13
2.1.1 La formazione dei neuromi .....	14
2.1.2 Il contributo del DRG .....	15
2.1.3 Il ruolo del sistema nervoso simpatico .....	16
2.1.4 L'importanza dei fattori periferici .....	17
2.2 I cambiamenti a livello del midollo spinale .....	18
2.3 I cambiamenti centrali .....	20
2.3.1 Il concetto di neuromatrice .....	20
2.3.2 La riorganizzazione corticale .....	23
2.3.3 Il contributo del talamo .....	32
2.3.4 La memoria propriocettiva e la dissociazione con la visione .....	34
2.3.5 I neuroni specchio .....	36
2.4 I fattori psicologici .....	37
<b>Capitolo 3 – I trattamenti per il PLP</b> .....	<b>39</b>
3.1 La farmacoterapia .....	41
3.2 Le procedure chirurgiche e/o invasive .....	42
3.3 Le terapie adiuvanti .....	45
3.3.1 Il ruolo delle protesi .....	45
3.3.2 L'illusione visiva .....	52

3.3.2.1	La <i>Mirror Therapy</i> .....	52
3.3.2.2	La realtà virtuale .....	54
3.3.2.3	L'immaginazione mentale .....	57
3.3.3	La stimolazione elettrica transcutanea del nervo .....	58
3.3.4	Altre terapie adiuvanti .....	59
<b>Capitolo 4 – La reinnervazione muscolare mirata .....</b>		<b>61</b>
4.1	La TMR tratta il neuroma e il PLP .....	61
4.2	La TMR per un migliore controllo protesico .....	63
4.2.1	La TMR nelle amputazioni agli arti superiori .....	65
4.2.2	La TMR nelle amputazioni agli arti inferiori .....	67
4.3	La reinnervazione sensoriale mirata .....	68
4.4	Un caso clinico .....	68
<b>Conclusioni .....</b>		<b>71</b>
<b>Referenze .....</b>		<b>73</b>
<b>Ringraziamenti .....</b>		<b>77</b>

# Introduzione

L'amputazione è un intervento che implica la rimozione (spontanea, chirurgica o traumatica) di un segmento corporeo o di una parte corporea, sezionando lo scheletro nella sua continuità e rimuovendo tutte le componenti (ossa, vasi, pelle, nervi e muscolo). La parte di arto rimanente è definita *moncone*. L'amputazione fu descritta per la prima volta da Ippocrate nel 460-377 AC. Per secoli, quest'antica pratica chirurgica non aveva scopi solo terapeutici, ma era frequentemente utilizzata per severe punizioni. L'incidenza dell'intervento è molto alta. Solo nel 2005, il numero di casi è di circa 1.6 milioni. Ziegler-Graham et al. (2008) hanno stimato che questo numero aumenterà oltre il doppio, raggiungendo i 3.6 milioni di amputati. Le cause di amputazione sono molteplici: diabete mellito e complicazioni ad esso connesse, eventi traumatici, eventi vascolari acuti, deformazioni congenite, cause oncologiche o di natura infettiva. Il secolo scorso è stato un grande teatro di guerre e conflitti tra cui le guerre mondiali e i conflitti in Vietnam, Israele, Iraq e Afghanistan. Le mine antiuomo ogni anno mutilano uomini e bambini indiscriminatamente dopo essere state posizionate ed attivate, aumentando il numero di amputazioni traumatiche di persone che altrimenti sarebbero sane. L'amputazione è un intervento altamente invalidante per il paziente e viene eseguita sia come trattamento sia come procedura per salvarne e migliorarne la vita. Ha forti ripercussioni psicologiche, oltre che fisiche, in quanto il paziente deve convivere con la sensazione di sentirsi incompleto. Tale sensazione può compromettere la riabilitazione e l'accettazione della sua condizione, e quindi la sua qualità di vita. Il follow-up negli anni successivi all'intervento è molto complesso e richiede un team con competenze multidisciplinari (Agha et al., 2017). Le complicanze post-operatorie sono molte, ma la più diffusa è il *fenomeno dell'arto fantasma*.

Inizialmente, il numero di sopravvissuti all'amputazione era estremamente basso. Essenziale fu il contributo dal barbiere francese, diventato poi chirurgo militare, Ambroise Parè (1510-1590) nel trattamento per le ferite da amputazione. Il "barbiere-chirurgo" introdusse le legature ai grandi vasi, per ridurre le emorragie, e un laccio emostatico nel sito del troncamento, diminuendo in questo modo il numero di morti a seguito dell'intervento. Fu così che molti amputati poterono descrivere la strana, e spesso dolorosa, sensazione di avvertire l'arto ancora presente. Parè fu il primo a documentare i fenomeni fantasma e ad elaborare le prime teorie a riguardo, a cui seguirono quelle di

numerosi scienziati (Wade, 2003). Il termine *fantasma* nacque però nel 1871 con Silas Weir Mitchell (1829-1914), chirurgo militare sul campo di battaglia diventato il più famoso neurologo americano del suo tempo. Mitchell partecipò alla Guerra Civile Americana e fece una descrizione completa del fenomeno in un report sugli amputati della guerra. Il suo primo racconto sugli arti fantasma *The case of George Dedlow* (Mitchell, 1866) fu pubblicato nel 1866 nell'Atlantic Monthly. Si trattava di una breve storia scritta in anonimo, il cui protagonista avendo perso tutti gli arti durante la guerra riporta quella strana e dolorosa sensazione degli arti ancora presenti (Nathanson, 1988):

“Just rub my left calf,” said I, “if you please.”

“Calf?” said he. “You ain’t none. It’s took off.”

“I know better,” said I. “I have pain in both legs.”

“Wall, I never!” said he. “You ain’t got nary leg.”

Le amputazioni degli arti creano disabilità in donne, uomini e bambini in tutto il mondo e il fenomeno dell'arto fantasma è tanto diffuso quanto poco conosciuto. Per gli studiosi rappresenta ancora oggi un enigma. Le domande sono tante e le risposte non sono esaustive. Cos'è che genera questa sensazione? Il dolore che si può avvertire può essere ridotto o eliminato? Come si può migliorare la qualità di vita del paziente se ancora oggi non si conoscono le cause?

L'obiettivo dell'elaborato è raccogliere i risultati che la ricerca ha conseguito fino ad oggi e metterli insieme per fornire un quadro clinico e terapeutico che sia il più completo possibile. Partendo da una descrizione clinica delle forme in cui si può presentare (sensazione dell'arto fantasma, dolore dell'arto fantasma e dolore al moncone), vengono mostrati i possibili meccanismi che stanno alla base del fenomeno, e in particolare del dolore. In seguito, sono illustrati i principali trattamenti che vengono proposti. Di particolare interesse sono l'utilizzo della protesi e l'illusione visiva per ingannare il cervello della presenza dell'arto. Lo sviluppo di una nuova procedura chirurgica e la sua implementazione nel controllo protesico intuitivo ha permesso la progettazione di nuove e più avanzate protesi mioelettriche, facilmente utilizzabili anche per gli amputati di alto livello.

# Capitolo 1 – Il complesso fantasma

È oggi noto che l'amputazione di un arto comporta il cambiamento sia del sistema nervoso centrale (SNC) che del sistema nervoso periferico (SNP). L'amputazione di un arto è comunemente seguita dalla percezione di avere ancora l'arto mancante, nota con il nome di "sensazione dell'arto fantasma" (*Phantom Limb Sensation*, PLS). Un gran numero di amputati percepisce poi un dolore lancinante proveniente da esso, detto "dolore dell'arto fantasma" (*Phantom Limb Pain*, PLP). Il PLS e il PLP sono comunemente associati all'amputazione dell'arto, ma possono verificarsi anche a seguito dell'amputazione di altri organi, tra cui seno, retto, organi genitali, vescica, occhi, lingua o denti (Stockburger et al., 2016).

L'investigazione riguardo il fenomeno fantasma ha portato alla luce aspetti somatici e propriocettivi (Giummarra et al., 2010), che includono:

- I. La percezione dell'aspetto corporeo dell'arto fantasma, come dimensione, forma, postura, movimento e fenomeno del *telescoping*;
- II. Sensazioni propriocettive ed esteroceettive, tra cui tatto, temperatura, prurito, vibrazione, formicolio, scosse elettriche;
- III. Realizzazione delle protesi.

Il complesso fantasma comprende tre diversi elementi: sensazione dell'arto fantasma, dolore dell'arto fantasma e dolore al moncone. Il settore ha coinvolto molti ricercatori nel tentativo di comprenderne e descriverne i meccanismi, ma il grande errore che venne fatto fu quello di non distinguere i tre fenomeni. Molti di questi elementi spesso coesistono in un paziente e non sempre sono facilmente separabili (Nikolajsen & Jensen, 2001).

## 1.1 – La sensazione dell'arto fantasma

Nonostante la perdita dell'arto, gli amputati mantengono un "senso propriocettivo" dell'arto mancante (Anderson-Barnes et al., 2009). Tale senso, che comunemente corrisponde alla sensazione dell'arto fantasma (PLS), è un'esperienza condivisa dalla quasi totalità degli amputati. Annie Woodhouse (2005) ha riscontrato che tra l'80 e il 100% dei soggetti avverte la presenza non dolorosa dell'arto amputato, nonostante questo non sia più presente. Tale sensazione è percepita in modo talmente reale dagli individui

che spesso, sebbene consapevoli della mancanza dell'arto, provano a stare in piedi, a fare un passo o scendere dal letto con l'estremità recisa.

La sensazione dell'arto fantasma presenta caratteristiche propriocettive e corporali, come tatto, temperatura, pressione, umidità, formicolio, solletico o fatica. Tali caratteristiche variano da individuo a individuo e possono modificare la loro intensità nel tempo (Davis, 1993). Per esempio, Giummarra et al. (2010) hanno riportato che la temperatura viene avvertita principalmente negli arti superiori rispetto agli arti inferiori. Ciò probabilmente è dovuto al fatto che generalmente gli arti superiori risultano più esposti e non protetti dalle fluttuazioni di temperatura, al contrario degli inferiori che invece sono racchiusi in indumenti e calzature. Generalmente, le estremità recise che maggiormente causano PLS sono quelle distali, in quanto maggiormente innervate (Davis, 1993). Se la sensazione nel fantasma diventa così intensa da essere definita dolorosa, essa è clinicamente diagnosticata come dolore dell'arto fantasma (*vedi paragrafo 1.2*).

Sebbene la sensazione fantasma sia il fenomeno percepito più diffuso negli amputati, essa generalmente non causa problemi di tipo clinico e può essere molto utile al fine di un utilizzo protesico (Collins et al., 2018).

### **1.1.1 – La propriocezione dell'arto fantasma**

La propriocezione consiste nella consapevolezza interna del proprio corpo. Per quanto riguarda gli arti, essa include il riconoscimento della loro posizione e la relazione di ciascuno di essi con gli altri. Nell'immaginario comune, la perdita di un arto comporta come conseguenza la perdita della sua 'sensibilità'. Come già intuito al paragrafo precedente, tale concezione è sbagliata per la quasi totalità dei casi. Giummarra et al. (2010) hanno definito le qualità propriocettive dell'arto fantasma come la percezione del feedback sulla sua posizione, basata sulla combinazione tra le informazioni efferenti riguardo il movimento dell'arto e le informazioni afferenti provenienti dai recettori somatosensoriali. La percezione del fantasma corporeo probabilmente deriva anche da aggiustamenti propriocettivi e da piccoli movimenti involontari che si verificano durante i tentativi di localizzare l'arto nello spazio.

Spesso infatti l'arto amputato viene percepito nella reale posizione che avrebbe se non fosse stato amputato, e generalmente mantiene la dimensione e la forma dell'arto

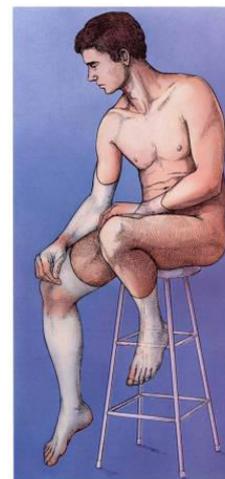
reale (**Figura 1**). La percezione della postura del fantasma sembra però non essere influenzata dal ricordo in memoria della posizione dell'arto prima dell'amputazione (Giummarra et al., 2007).

Esistono un numero non trascurabile di casi in cui l'arto non assomiglia a quello reale. Nel 2002 Fraser (intitolato *Fact and fiction: a clarification of phantom limb phenomena*) ha riportato che il 61% dei soggetti del suo studio non percepisce l'arto integralmente, ma alcune parti di esso mancano. Il 28% di questi percepisce l'arto rimpicciolito (fenomeno del *telescoping*, vedi *paragrafo 1.1.2*) e solo l'8% lo percepisce invece ingrandito (Giummarra et al., 2007)

Altre volte invece l'arto fantasma non presenta particolari qualità sensoriali e posturali. Nonostante ciò, gli amputati sono comunque consapevoli della sua presenza (Giummarra et al., 2007).

Dopo l'amputazione, l'arto fantasma può essere percepito come fisso in una posizione, risultando spesso scollegato dal resto del moncone. Questa condizione è particolarmente vera nel caso in cui l'arto si trovi al di fuori del campo visivo del soggetto (Giummarra et al., 2007). Altre volte invece gli amputati hanno la capacità di controllare in modo volontario il fantasma nella stesso modo in cui un soggetto muoverebbe l'arto intatto. Per esempio, l'amputato può muovere le dita dei piedi o aprire e chiudere la mano al fine di afferrare un oggetto. Un braccio fantasma spesso resta al fianco della persona quando questa è seduta o in piedi, e si muove in coordinazione durante la deambulazione; la gamba fantasma invece si flette e si estende con movimenti naturali (Melzack, 1992). Ci sono infine casi in cui l'arto si muove spontaneamente fino ad occupare una nuova posizione, spostandosi in perfetto allineamento con il moncone.

Rari invece sono i casi in cui il fantasma assume una forma o una posizione distorte (Giummarra et al., 2007). I movimenti potrebbero essere limitati ad un range minore rispetto a quello dell'arto intatto e le posture potrebbero risultare anatomicamente impossibili. Quest'ultima condizione avviene soprattutto in caso di amputazione traumatica in quanto la postura potrebbe derivare dalla distorsione dell'arto al



**Figura 1. Fenomeno dell'arto fantasma.** Gli arti fantasma sono associati al corpo umano. Le zone trasparenti sono raffigurative delle parti che sono percepite maggiormente come reali dagli amputati. Spesso i fantasmi mantengono la posizione, la forma e le dimensioni dell'arto reale.

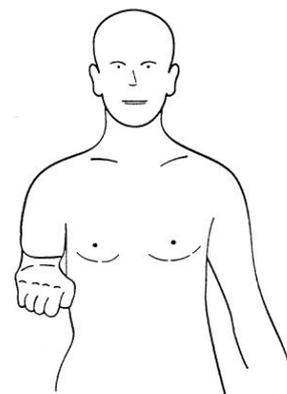
momento dell'incidente. Diversamente, alcuni ritengono che la posizione distorta dell'arto sia dovuta all'attività ectopica a livello periferico nel moncone (tra cui la formazione dei neuromi<sup>1</sup>) o alla rimappatura corticale somatosensoriale, nel talamo o nei nuclei della colonna dorsale (Giummarra et al., 2010). Melzack (1992) ha descritto il caso di un paziente che percepiva l'arto uscente dalla spalla a formare un angolo di 90°. Un secondo caso riguardava la percezione di un arto che usciva dalla schiena del paziente e un terzo invece le dita che risultavano essere deformate o attorcigliate. La posizione anormale dell'arto porta il soggetto ad assumere atteggiamenti strani, come voltarsi per attraversare una porta o dormire solo in determinate posizioni a causa dell'arto uscente dalla schiena.

Ad oggi, le caratteristiche della postura distorta e le associazioni con gli aspetti dell'amputazione non sono ancora del tutto note (Giummarra et al., 2010).

### 1.1.2 – Il fenomeno del *telescoping*

Mentre nella maggior parte dei casi il fantasma è percepito interamente, Giummarra et al. (2010) hanno riscontrato che una percentuale dei casi dello studio, compresa tra il 28 e il 67%, avverte la porzione distale dell'arto più vicina o addirittura attaccata al moncone.

Il fenomeno del *telescoping* è descritto come un progressivo accorciamento dell'arto fantasma che gradualmente si avvicina al moncone. Alla fine del processo, l'arto rimane “penzoloni” attaccato al moncone (**Figura 2**) o scompare del tutto (Giummarra et al., 2007). Tale processo è diffuso, non colpisce l'arto in modo progressivo ma coinvolge più parti simultaneamente procedendo dal moncone verso la periferia. Le parti non coinvolte nel fenomeno mantengono le dimensioni originali, e per questo motivo, insieme al progressivo rimpicciolimento delle altre, sembrano in realtà ingrandirsi. Il fantasma telescopico può assumere una forma ontogenetica oppure può essere un arto focomelico con porzioni dell'arto rimpicciolite, deformate o assenti.



**Figura 2. Fenomeno del *telescoping*.** Il *telescoping* prevede l'accorciamento del fantasma e il progressivo avvicinamento verso il moncone a partire dalla zona più distale, che rimane attaccata al moncone o scompare.

<sup>1</sup> Masse aggrovigliate delle estremità assionali lesionate, vedi *paragrafo 2.1*

Generalmente, il *telescoping* inizia nelle prime settimane dopo l'amputazione e può durare per un certo numero di anni oppure può cambiare di momento in momento o di giorno in giorno.

Il fenomeno sembra essere più frequente in caso di un'amputazione prossimale, poiché a seguito di essa la parte distale può apparentemente essere spostata di una distanza maggiore. Inoltre, si manifesta maggiormente dopo un'amputazione traumatica o amputazione causata da cancro, suggerendo un'associazione tra il fenomeno e la rapidità con cui viene perso l'arto. Al contrario, le cause vascolari e diabetiche portano ad una perdita dell'arto caratterizzata da progressivi cambiamenti sensoriali, neuropatici ed ischemici prima dell'amputazione. La rapidità del fenomeno sembra inoltre essere correlata alla rappresentazione in corteccia. La minore rappresentazione corticale degli arti inferiori porta ad un più rapido accorciamento del fantasma; al contrario, gli arti superiori sono maggiormente rappresentati e il fenomeno risulta quindi essere più lento. Analogamente, le porzioni prossimali, meno rappresentate rispetto a quelle distali, mostrano un fenomeno più rapido di *telescoping*. Ne consegue che le parti distali rimangono attaccate al moncone, mentre le prossimali scompaiono (Giummarra et al., 2007).

Il fenomeno di *telescoping* è stato a lungo assunto come un segno di plasticità adattiva, non correlato con il dolore dell'arto fantasma, ed espressione dei cambiamenti del SNC. Studi successivi hanno però dimostrato che il fenomeno è in realtà relazionato ad un incremento del dolore fantasma. Come espressione dei cambiamenti centrali, esso sembra essere associato al rimappaggio della porzione distale dell'arto fantasma sulle regioni confinanti della corteccia (Flor, 2002). È stato ipotizzato che la distanza percepita tra il moncone e il fantasma sia funzione della distanza che separa le rispettive rappresentazioni nell'omuncolo somatosensoriale. In aggiunta, Flor et al. (2006) hanno proposto che la continua percezione di un arto fantasma esteso (non telescopico) potrebbe portare ad un cambiamento corticale disadattivo, come se il fantasma continuasse a fornire feedback sensoriali all'area che precedentemente rappresentava l'arto amputato. Ciò suggerisce che ci sia un'associazione tra i cambiamenti nella dimensione o lunghezza percepita del fantasma telescopico e la rimappatura percettiva dei neuroni somatosensoriali primari che sottostanno all'arto amputato (Giummarra et al., 2010).

## 1.2 – Il dolore dell'arto fantasma

Tra tutte le sensazioni che l'amputato può avvertire, il dolore proveniente dal fantasma è sicuramente il più disabilitante. Sebbene non sia così diffuso come il PLS, circa l'80% degli amputati soffre di tale sindrome (Stockburger et al., 2016). Nel 1983, Sherman & Sherman hanno riportato che solo il 61% degli amputati ha discusso il problema con il proprio medico e solo il 17% ha poi ricevuto un trattamento (Woodhouse, 2005).

Per molti anni si è pensato che il PLP fosse un dolore di natura psicologica. Molti degli amputati erano perciò riluttanti a comunicare al proprio medico il dolore che avvertivano al fantasma, perché spesso venivano considerati mentalmente disturbati; essi temevano di perdere di credibilità ai suoi occhi e di comprometterne la relazione. Inizialmente infatti i medici non avevano alcuna base fisiologica da attribuire a tale dolore (Davis, 1993). Con l'accumulo di prove provenienti dalla ricerca scientifica si è riusciti a fare un po' di luce sull'esistenza effettiva del dolore, nonostante i meccanismi non siano ancora oggi ben conosciuti.

Il PLP viene normalmente classificato come neuropatia ed è definito come un "complesso stato di dolore del sistema nervoso somatosensoriale" (Collins et al., 2018), correlato al danneggiamento dei neuroni centrali o periferici. Le maggiori ipotesi riguardanti le cause del PLP (vedi *capitolo 2*) coinvolgono il sistema nervoso centrale (*neuromatrix* e *neurosignature*, riorganizzazione della corteccia sensomotrice, contributi talamici, memoria propriocettiva, neuroni specchio e midollo spinale), il sistema nervoso periferico (formazione del neuroma e contributo del DRG) e meccanismi psicogeni. Nessuno di questi meccanismi spiega in modo indipendente il manifestarsi della sindrome e sembrerebbe che più di essi siano coinvolti contemporaneamente. È comunque noto che le terminazioni nervose sensibilizzate e riorganizzate e i corpi cellulari all'interno dell'arto periferico influenzano il sistema nervoso centrale, provocando cambiamenti nelle vie di elaborazione somatosensoriale (Collins et al., 2018). Giummarra et al. (2010) hanno mostrato che gli amputati perdono il controllo motorio dell'arto fantasma, e il dolore sembrerebbe associato al conflitto tra copia afferente ed efferente del comando motorio. Negli ultimi anni, inoltre, si è scoperta una possibile implicazione dei neuroni specchio nella generazione del dolore fantasma (Giummarra et al., 2007).

Molteplici fattori hanno riscontrato una correlazione positiva con il dolore dell'arto fantasma. Tra questi c'è il sesso del soggetto, la sede dell'amputazione, la presenza del

dolore pre-amputazione, la presenza del dolore del moncone e il tempo trascorso dopo l'amputazione. Sembra inoltre che le donne siano più propense al PLP rispetto agli uomini e che il dolore si manifesti soprattutto a seguito dell'amputazione dell'arto superiore rispetto all'inferiore (Stockburger et al., 2016). Il dolore sembra poi essere più intenso nelle porzioni distali del fantasma, ovvero dita e palmi della mano nelle amputazioni agli arti superiori, mentre dita dei piedi, collo e parte superiore del piede e caviglia per le amputazioni agli arti inferiori (Flor, 2002). È invece meno comune, ma comunque presente, in amputati congeniti e nei bambini (Subedi & Grossberg, 2011).

Le maggiori manifestazioni sono bruciore, formicolio, prurito, sensazioni di scosse elettriche e crampi. Il dolore varia in intensità, frequenza, tipo e durata dell'episodio. A causa della soggettività del dolore, può essere confuso dagli amputati stessi con la sensazione dell'arto fantasma, in quanto gli stimoli non sono percepiti come dolorosi (Davis, 1993); altre volte invece viene confuso con il dolore proveniente dalle aree del moncone adiacenti all'amputazione (Flor, 2002).

In generale, il decorso a lungo termine non è ben chiaro. Si dice che la presenza del PLP si affievolisca nel tempo, ma fattori psicologici (come stress, depressione, ansia e altri fattori emotivi) (Stockburger et al., 2016) o fisici (come cambiamenti delle condizioni meteorologiche o della pressione dell'arto rimanente) (Flor, 2002) possano contribuire alla persistenza e all'aggravamento del dolore. Altre volte invece il dolore non presenta alcun cambiamento nel tempo (Collins et al., 2018). Il dolore può presentarsi in modo persistente o essere intermittente, caratterizzato da brevi ma acuti episodi di pochi secondi che possono verificarsi anche più volte al giorno (Woodhouse, 2005).

Generalmente, il PLP sorge subito dopo l'amputazione, al risveglio dell'anestesia. Tuttavia, in alcuni casi si manifesta dopo anni o decenni dalla perdita dell'arto (Giummarra et al., 2007). Sembrerebbe che ci siano due periodi di picco di insorgenza, il primo entro il mese dall'amputazione e il secondo dopo un anno (Davis, 1993).

Esempi di episodi di PLP comprendono la mano serrata, le dita piegate sul pollice che affondano nel palmo, la mano stanca e dolorante, i crampi al polpaccio, la percezione di avere l'arto bagnato (come se il piede fosse finito in una pozzanghera) e la percezione che la gamba venga strappata dal corpo.

## 1.3 – Il dolore al moncone

Il dolore al moncone viene percepito nella parte dell'arto restante dopo l'amputazione. È un problema comune nella clinica degli amputati con minore impatto rispetto al PLP e al PLS e si cura con maggiore facilità. Inoltre, il dolore è più frequente in pazienti che soffrono di PLP che non si affievolisce nel tempo rispetto ai pazienti che non soffrono di dolore fantasma o che soffrono di dolore decrescente (Jensen et al., 1983). Esso è molto comune nel periodo subito successivo all'amputazione, ma in molti pazienti si placa con la guarigione della ferita. Nel 5-10% dei casi invece il dolore persiste e può addirittura peggiorare con il tempo. Un dolore persistente è spesso difficile da trattare e spesso interferisce con l'uso della protesi e con la riabilitazione (Nikolajsen & Jensen, 2001).

Il dolore è caratterizzato da un'acuta, pressante, palpitante o comprimente sensazione, focalizzata diffusamente all'estremità del moncone (Jensen et al., 1983). Le cause primarie identificate sono sei (Davis, 1993):

- i) *Causa di natura prostogenica* (la principale) derivante dal montaggio improprio della protesi, che può essere troppo stretta o avere bordi e linee di taglio non adeguate. Inoltre, le guaine possono applicare troppa pressione nelle varie aree. Valutazioni e progettazioni protesiche adeguate sono necessarie per ridurre al minimo i problemi ad essa collegati.
- ii) *Causa di natura neurogenetica*. Una potente sorgente di dolore acuto e lancinante deriva dalla formazione del neuroma in sede di amputazione. Esso può essere associato ad una sensazione di bruciore, acutezza o parestesia.
- iii) *Causa artrogenica*, derivante da un'articolazione o dai tessuti molli circostanti all'amputazione. Le articolazioni più coinvolte nelle amputazioni degli arti inferiori sono quelle del ginocchio e dell'anca. Per gli arti superiori, il dolore proviene soprattutto dall'articolazione della spalla. Questa causa si verifica principalmente in persone più anziane, che hanno una maggiore probabilità di soffrire di reumatismi.
- iv) *Causa associata al sistema nervoso simpatico*, anche detta "dolore mantenuto dal simpatico" (SMP).
- v) *Causa riferita*, proveniente per esempio dalle fascette articolari, dalle articolazioni sacroiliache, dal muscolo piriforme o da varie condizioni miofasciali.
- vi) *Causa legata a tessuti anomali*, come sepsi o cicatrici. Insieme ad essa, anche l'ischemia può contribuire al dolore del moncone distale.

## **1.4 – Il dolore pre-amputazione**

È stato riscontrato che la presenza del dolore pre-amputazione può avere una correlazione positiva con la comparsa del dolore dell'arto fantasma (Subedi & Grossberg, 2011). Uno studio prospettico di 58 pazienti sottoposti ad amputazione ha mostrato che il 72% di casi con dolore pre-amputazione riferiva PLP otto giorni dopo l'operazione. Tale percentuale scendeva al 65% dopo 6 mesi e al 59% dopo 2 anni. Solo per il 10% dei pazienti il PLP aveva localizzazione e caratteristiche simili al dolore pre-amputazione (Collins et al., 2018). Un esempio è il caso di una paziente con un'ulcera dolorosa nella gamba prima dell'amputazione: dopo l'intervento la donna riportava un forte dolore fantasma con le stesse caratteristiche e nella stessa posizione dell'ulcera (Woodhouse, 2005).

In generale, non è stata trovata alcuna evidenza del ruolo del dolore pre-amputazione nella persistenza del PLP, ma solo nella comparsa immediatamente dopo la chirurgia.

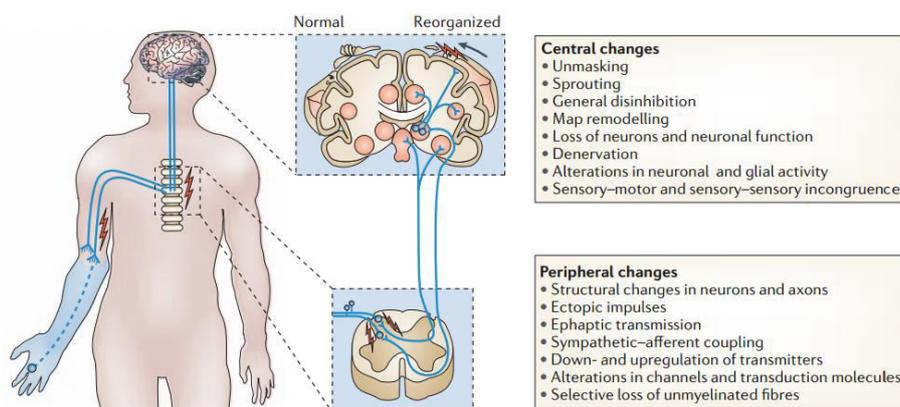
## Capitolo 2 – I meccanismi del complesso fantasma

Come anticipato nel capitolo precedente, i meccanismi del complesso fantasma, e in particolare del dolore dell'arto fantasma, non sono ancora stati chiaramente identificati. Studi clinici e sperimentali hanno contribuito a comprenderne maggiormente i meccanismi, ma resta ancora molto da scoprire (Nikolajsen & Jensen, 2001).

Negli ultimi anni si è passati dalla teoria psicogena, secondo la quale il dolore era presente “solo nella testa del paziente” (Flor, 2002), ad una visione in cui una combinazione di meccanismi riguardanti cambiamenti centrali e periferici (**Figura 3**) cooperano insieme per la generazione e il mantenimento del PLP (Collins et al., 2018; Subedi & Grossberg, 2011).

Ci sono molte incertezze sul fatto che il dolore dell'arto fantasma sia un fenomeno top-down oppure un fenomeno bottom-up. Secondo la prima ipotesi, le sensazioni dolorose sono mantenute dal SNC e sono influenzate dallo stato emozionale, dalle memorie e dall'attenzione; in base alla seconda ipotesi invece la lesione al nervo periferico causa impulsi eccessivi che portano a cambiamenti in corteccia. Attualmente vi è un maggiore consenso sul fatto che il PLP sia un fenomeno top-down, innescato dalla perdita di input sensoriali e causato da una plasticità corticale disadattiva (Collins et al., 2018; Vaso et al., 2014).

Discusso è infine il ruolo che gioca il fattore psicologico nella generazione e nel decorso della sindrome (Flor, 2002).



**Figura 3. Principali meccanismi del PLP e diagramma schematico delle aree coinvolte.** L'area periferica comprende il moncone e il ganglio della radice dorsale. L'area centrale coinvolge da una parte il midollo spinale e dall'altra i centri soprasspinali (principalmente talamo e corteccia cerebrale). Nei riquadri sono elencati i principali processi periferici e centrali.

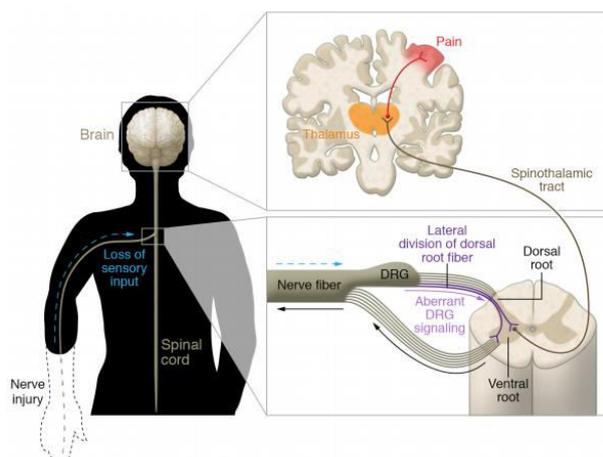
## 2.1 – I cambiamenti periferici

Rispetto al centrale, il sistema nervoso periferico è più suscettibile alle lesioni (Collins et al., 2018). Il danneggiamento delle terminazioni nervose e la loro riorganizzazione, insieme all'attività alterata del ganglio della radice dorsale (DRG), potrebbe costituire una potenziale causa del dolore dell'arto fantasma e dell'attività anomala dei neuroni lesionati (Flor et al., 2006).

L'arto costituisce uno dei target distali delle fibre afferenti, le quali trasportano informazioni quali tatto, vibrazione, dolore e propriocezione dalla periferia verso il midollo spinale e hanno il loro corpo cellulare all'interno delle radici dorsali dei gangli (o nei gangli equivalenti dei nervi cranici). Queste fibre arrivano all'interno del corno dorsale del midollo spinale. Alcune fanno sinapsi con i motoneuroni efferenti andando a creare archi riflessi; altre invece entrano in contatto sinaptico con neuroni che inviano gli assoni su per le colonne dorsali del midollo spinale fino a raggiungere il tronco encefalico a livello del bulbo. Da qui l'informazione sensoriale decussa verso il nucleo ventrale posteriore del talamo e verso la corteccia cerebrale (**Figura 4**) (Gazzaniga et al., 2015).

In particolare, gli assoni periferici dei neuroni della via del dolore si suddividono in fibre C, sottili, senza mielina e a lenta conduzione, e in fibre A $\delta$ , mielinizzate e a conduzione rapida (Flor et al., 2006; Collins et al., 2018; Woolf, 2004). Un DRG sano è relativamente quiescente a meno che non venga stimolato da input sensoriali, producendo una serie di potenziali d'azione ad alta modulazione che trasmettono al cervello informazioni quantitative sugli stimoli nel mondo esterno. A seguito della lesione, i neuroni spinali periferici mostrano pattern di attività anomala, diventando ipereccitabili (Waxman, 2000).

**Figura 4. Contributi periferici al PLP.** Le fibre sensoriali afferenti arrivano al ganglio della radice dorsale ed entrano nel midollo spinale. Una parte fa sinapsi con i motoneuroni efferenti; l'altra invece risale il midollo spinale e arriva al talamo. Un'ulteriore sinapsi conduce l'impulso alla corteccia cerebrale. Quando si verifica una lesione nervosa, le fibre C e A $\delta$  aumentano la segnalazione nocicettiva attraverso una maggiore eccitabilità neurale e la creazione di scariche ectopiche, che vengono trasmesse centralmente. Il segnale aberrante risale il tratto spinotalamico e arriva in corteccia, causando PLP.



### 2.1.1 – La formazione dei neuromi

La recisione del nervo periferico determina massicce lesioni tissutali e neurali, che causano a loro volta l'interruzione del normale schema di input dalla periferia al midollo spinale. Ne consegue un processo chiamato *deafferentazione* (Stockburger et al., 2016; Subedi & Grossberg, 2011). La separazione della terminazione distale dal DRG e dalla terminazione prossimale induce cambiamenti neuropatici (tra cui la demielinizzazione delle fibre A $\delta$  e l'ipereccitabilità dei nervi lesionati), lo sprouting delle estremità assonali danneggiate e l'infiammazione dell'arto rimanente in prossimità della linea di amputazione con successivo rigonfiamento terminale (Collins et al., 2018; Flor et al., 2006; Flor, 2002).

Le estremità prossimali delle fibre C e A $\delta$  lesionate formano una massa aggrovigliata che prende il nome di *neuroma* (Stockburger et al., 2016; Subedi & Grossberg, 2011; Collins et al., 2018; Flor et al., 2006; Flor, 2002; Nikolajsen & Jensen, 2001). Da qui, si generano in modo spontaneo delle scariche, definite ectopiche perché non hanno origine nelle normali terminazioni nervose. I potenziali d'azione di queste scariche hanno una soglia di attivazione minore rispetto ad una condizione normale e rappresentano una sorgente di input sensoriali afferenti anormali, indipendenti da ogni stimolo periferico (Collins et al., 2018; Flor et al., 2006; Woolf, 2004). Questo fenomeno potrebbe essere uno dei potenziali meccanismi di generazione del PLP (Flor, 2002; Flor et al., 2006).

L'attività ectopica spontanea delle fibre C e A $\delta$  potrebbe essere una conseguenza dell'alterazione delle proprietà elettriche delle membrane cellulari (Flor et al., 2006; Flor, 2002). L'elettrogenesi dei potenziali d'azione nei neuroni dipende dalle azioni di depolarizzazione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, grandi proteine transmembrana in grado di far passare selettivamente gli ioni Na<sup>+</sup> (Gazzaniga et al., 2015; Waxman, 2000). La neurologia biomolecolare ha individuato all'interno del sistema nervoso almeno otto diversi canali del sodio, codificati da geni differenti. I diversi tipi di canali sono espressi in modo specifico a livello regionale e temporale (Waxman, 2000). Una maggiore densità di canali del sodio, insieme ad una minore espressione dei canali del potassio voltaggio-dipendenti e ad una possibile riduzione della soglia dei canali termosensibili del trasduttore TRP (in modo che possano essere attivati a temperatura corporea), potrebbero determinare l'ipereccitabilità delle fibre prossimali lesionate

(Woolf, 2004; Flor et al., 2006; Nikolajsen & Jensen 2001; Subedi & Grossberg, 2011; Flor, 2002).

In alternativa, i potenziali d'azione potrebbero essere innescati da stimoli chimici, come l'adrenalina (Collins et al., 2018), o da stimoli meccanici che prima non avrebbero generato alcuna risposta (Collins et al., 2018; Nikolajsen & Jensen, 2001). Per esempio, la presenza del segno di Tinel è una classica caratteristica che segue la lesione completa o parziale del nervo e si riferisce al dolore locale o riferito (dolore nel territorio di innervazione del nervo danneggiato) che si verifica con la stimolazione meccanica di un nervo danneggiato. Infatti, la percussione del moncone e dei neuromi aumenta l'attività delle fibre C, inducendo sia il dolore al moncone che quello fantasma (Flor et al., 2006; Nikolajsen & Jensen, 2001; Vaso et al., 2014).

## **2.1.2 – Il contributo del DRG**

La recisione completa del nervo periferico causa “cambiamenti fenotipici” anche nelle cellule gangliari della radice dorsale (Nikolajsen & Jensen, 2001), che avvengono pochi minuti dopo il cambiamento del modello di input sensoriale (Collins et al., 2018). A seguito del trauma, la natura della lesione viene segnalata al corpo cellulare tramite messaggi provenienti dalla periferia. Tali messaggi consistono nella perdita di segnali elettrici o chimici, che non vengono più inviati dal trasporto assonale, o nella perdita di segnali molecolari derivanti dai tessuti innervati. Il corpo cellulare procede al cambiamento del meccanismo metabolico somatico e inizia i processi di riparazione (Collins et al., 2018).

I metodi molecolari ed elettrofisiologici hanno identificato la presenza di diversi canali del sodio specifici dei neuroni sensoriali che sono espressi preferenzialmente in DRG. Studi di patch clamp hanno inoltre mostrato che i neuroni del DRG producono correnti multiple e distinte, che si differenziano per la diversa cinetica e voltaggio-dipendenza, suggerendo che i neuroni possano esprimere diversi tipi di canali del sodio. In particolare, i DRG esprimono sei diverse tipologie, inclusi canali specifici dei neuroni sensoriali che non sono presenti in quantità significative in altre parti del sistema nervoso (Waxman, 2000). Una lesione al nervo periferico comporta una sovraregolazione di alcuni di questi canali, e una sottoregolazione di altri (Waxman, 2000; Nikolajsen & Jensen, 2001; Collins et al., 2018). Al cambiamento dell'espressione dei canali del sodio, si aggiungono una minore espressione dei canali del potassio, l'espressione di fattori

neuropatici e la germinazione di assoni sinaptici nel DRG. Tutti questi cambiamenti portano all'ipereccitabilità delle cellule gangliari della radice dorsale (Collins et al., 2018; Waxman, 2000).

Le cellule del DRG mostrano un aumento della sensibilizzazione a stimoli meccanici e neurochimici (Nikolajsen & Jensen, 2001; Flor et al., 2006). Per decenni, dirette prove elettrofisiologiche hanno dimostrato che il DRG generi ectopia e che ne sia la maggiore sorgente (Vaso et al., 2014). L'attività delle cellule gangliari si va a sommare a quella generata dai neuromi, amplificando quindi le scariche provenienti dall'arto residuo. L'ectopia del DRG può portare all'eccitazione incrociata e istigare la depolarizzazione dei neuroni vicini, aumentando significativamente il fenomeno ectopico. Le scariche simpatiche spontanee e innescate, che possono essere anche causate da stress emotivo, possono aumentare la quantità di adrenalina presente in circolo, con possibile innesco o aggravamento dell'attività neurale proveniente dal neuroma. Se si sviluppa un neuroma che provoca dolore fantasma, esso dipende dal nervo coinvolto, dalla posizione della recisione e dallo stato dei neuroni dopo la lesione. Inoltre, fattori come la temperatura, l'ossigenazione e l'infiammazione locale potrebbero avere un ruolo nella generazione del dolore dell'arto fantasma. Ci sono infine evidenze sul ruolo di fattori genetici nella predisposizione al fattore neuropatico (Flor, 2002; Flor et al., 2006).

### **2.1.3 – Il ruolo del sistema nervoso simpatico**

Il ruolo del sistema nervoso simpatico è ben documentato nei modelli animali di dolore neuropatico; è invece scarsa la ricerca riguardo al suo coinvolgimento nella generazione e soprattutto nel mantenimento del dolore dell'arto fantasma (Flor, 2002; Nikolajsen & Jensen, 2001).

Grazie a studi su animali è noto che l'applicazione di noradrenalina o l'attivazione delle fibre simpatiche postgangliari ecciti e sensibilizzi le fibre nervose danneggiate (e non quelle normali). Inoltre, l'iniezione di adrenalina nei neuromi del moncone porta in alcuni amputati all'aumento del PLP e della parestesia<sup>2</sup>. I blocchi simpatici temporanei o chirurgici e gli agenti  $\beta$ -bloccanti sembrano invece ridurre il dolore dell'arto fantasma (Flor et al., 2006; Nikolajsen & Jensen, 2001).

---

<sup>2</sup> Sensazione anormale della pelle, come formicolio o prurito

In alcuni casi è evidente una disregolazione simpatica nell'arto residuo, nonostante il dolore mantenuto dal sistema nervoso simpatico non coincida necessariamente con le anomalie simpatiche regionali (Flor, 2002; Flor et al., 2006). Il ridotto flusso di sangue vicino alla superficie dell'arto è stato considerato il correlato fisiologico predittivo della sensazione dolorifica di bruciore dell'arto fantasma. La tensione muscolare dell'arto residuo è stata invece correlata all'intensità dei crampi e alla sensazione di compressione del dolore fantasma (Flor, 2002).

## **2.1.4 – L'importanza dei fattori periferici**

In precedenza l'attività dei neuomi era considerata una possibile sorgente del PLP, ma l'iniezione di anestetico in essi o nel moncone non sempre aveva portato ad una riduzione o alla scomparsa del dolore (Collins et al., 2018). Ciò suggerisce che l'attività ectopica che genera PLP possa derivare soprattutto dal DRG e che questo possa costituire uno dei target principali per il trattamento del dolore (Vaso et al., 2014).

Se il SNP fosse l'unico contributore del PLP, l'anestesia locale nel moncone dovrebbe abolirne l'esperienza. Ciò però non spiega la presenza del PLP nei pazienti congeniti (Stockburger et al., 2016; Subedi & Grossberg, 2011) e la manifestazione del dolore subito dopo l'amputazione, quando ancora non si è formato il neuroma. Infatti, il dolore è spesso presente anche in assenza di caratteristiche patologiche nel moncone (Flor, 2002; Flor et al., 2006; Collins et al., 2018).

Esistono comunque prove a sostegno dell'idea che il sistema nervoso periferico, e in particolare i DRG, siano coinvolti nel dolore e nella sensazione fantasma (Collins et al., 2018). L'iniezione di sostanze che incrementano la conduttanza del sodio producono dolore al fantasma, mentre l'iniezione nel neuroma (o nei tessuti circostanti) di bloccanti dei canali del sodio, come la lidocaina, bloccano il dolore (Nikolajsen & Jensen, 2001). Modelli al computer della deafferentazione e dei conseguenti processi suggeriscono che i cambiamenti che si verificano all'interno del SNP possono aumentare notevolmente la quantità della riorganizzazione centrale delle reti neurali, interagendo per creare l'esperienza del PLP (Flor, 2002; Collins et al., 2018). Anche se non si forma il neuroma, le fibre nervose nel moncone possono subire sprouting spontaneo e cercare nuove connessioni casuali. Esse possono portare ad un feedback anomalo del SNC, con conseguente modulazione della riorganizzazione corticale e dell'esperienza del PLP (Collins et al., 2018).

È chiaro che i fenomeni periferici descritti nei paragrafi precedenti non possono da soli generare il fenomeno dell'arto fantasma (Flor, 2002). Il fatto che una pressione sui neuromi provochi PLP (segno di Tinel) e la scoperta della loro ectopia hanno entrambi contribuito al possibile ruolo del moncone come generatore del dolore fantasma. Tuttavia, il PLP spesso persiste nonostante il blocco di questi fenomeni. L'ipotesi che il PLP sia un processo dal basso verso l'alto, causato da un input generato ectopicamente nei neuroni afferenti primari recisi che innervano l'arto, sta pian piano scemando, suggerendo che sia più plausibile l'alternativa di un meccanismo dall'alto verso il basso e che i meccanismi spinali e sopraspinali debbano ricevere maggiore attenzione (Vaso et al., 2014; Collins et al., 2018).

## **2.2 – I cambiamenti a livello del midollo spinale**

Molti dei meccanismi proposti per spiegare il PLP si basano sul sistema nervoso centrale. Nonostante la mancanza di prove dirette, si è supposta l'implicazione dei meccanismi spinali nella generazione del dolore grazie ad aneddoti forniti da pazienti amputati. La maggior parte delle evidenze scientifiche provengono da prove sugli animali e si basano su modelli di lesione nervosa parziale e non totale (Flor et al., 2006; Flor, 2002; Stockburger et al., 2016).

La perdita degli input afferenti provenienti dalla periferia causa l'irritazione del corno dorsale (DH, *dorsal horn*) del midollo spinale, o di un qualsiasi altro punto del sistema nervoso centrale. L'aumento dell'attività dei nocicettori periferici correlati al dolore infiammatorio porta ad un cambiamento permanente nella reattività e nella struttura sinaptica dei neuroni del corno dorsale, processo noto con il nome di *sensibilizzazione centrale* (Flor et al., 2006; Woolf, 2004; Flor, 2002). Essa rappresenta uno stato di elevata sensibilità del corno dorsale del midollo spinale, dovuta ad una riduzione della soglia di attivazione e ad un aumento della reattività sinaptica dei neuroni del DH, da una riduzione dei processi inibitori e da cambiamenti strutturali alle terminazioni nervose centrali dei neuroni sensoriali primari, degli interneuroni e dei neuroni di proiezione (Woolf, 2004; Flor, 2002; Flor et al., 2006; Woodhouse, 2005; Moore et al., 2002).

Anche i neuroni ascendenti che proiettano le informazioni dal midollo spinale ai centri sopraspinali sembrano subire cambiamenti che potrebbero generare scariche

ectopiche e che dipendono da una serie di eventi biologici all'interno del midollo spinale (Flor et al., 2006). Uno dei mediatori della sensibilizzazione del corno dorsale è il glutammato, un neurotrasmettitore inibitorio afferente primario, insieme al suo recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) (Nikolajsen & Jensen, 2001; Flor, 2002; Flor et al., 2006). Questa sensibilizzazione potrebbe manifestarsi come un'iperalgisia (aumento di sensibilità) meccanica e un'espansione dei campi recettivi periferici (Nikolajsen & Jensen, 2001).

L'equilibrio delle influenze eccitatorie e inibitorie sui neuroni gioca un ruolo importante nel determinare il flusso di informazioni attraverso i circuiti del SNC (Woolf, 2004). Tale trasferimento è regolato in particolare dall'inibizione presinaptica e postsinaptica. La recisione del nervo promuove la riduzione o l'eliminazione della trasmissione inibitoria nel midollo spinale, aumentando le risposte sensoriali e motorie a determinati segnali provenienti dalla periferia (Moore et al., 2002). Gli interneuroni inibitori GABA o gli interneuroni mediati dalla glicina possono essere portati all'apoptosi dalle rapide scariche ectopiche o da altri effetti legati all'assotomia (Flor et al., 2006; Flor, 2002). Inoltre, questi interneuroni possono cambiare il loro comportamento, trasformandosi in interneuroni eccitatori, influenzati da un fattore neurotrofico (BDNF) rilasciato dalla microglia del cervello (Flor et al., 2006).

Un altro processo che potrebbe essere alla base della sensibilizzazione centrale è la sottoregolazione dei recettori di oppioidi, che si aggiunge alla perdita selettiva delle correnti sinaptiche inibitorie GABAergiche e glicinerliche sopracitate (Flor, 2002; Flor et al., 2006).

Alcuni cambiamenti includono uno switch fenotipico dei neuroni postsinaptici (Woolf, 2004; Collins et al., 2018; Flor, 2002). In condizioni normali, il neuromodulatore BDNF e la sostanza P, un neuropeptide rilasciato dalle afferenze sensoriali primarie all'interno del midollo spinale, sono espressi solo nelle afferenze C e A $\delta$ . Essi si attivano soltanto in presenza di uno stimolo nocivo o dannoso per i tessuti, producendo sensibilizzazione centrale (Woolf, 2004; Flor, 2002; Flor et al., 2006). La lesione nervosa induce l'espressione di queste sostanze anche nelle fibre A $\beta$  meccanorecettive, fibre mielinizzate dal largo diametro che generalmente conducono input non dolorosi. Tale espressione rende le fibre A $\beta$  più simili a nocicettori e crea l'ipereccitabilità del midollo spinale solitamente associata ad input nocivi (Flor, 2002; Flor et al., 2006).

La lesione dei nervi periferici può portare alla degenerazione delle terminazioni delle fibre C nella lamina II del midollo spinale, coinvolta nella trasmissione del dolore, e contemporaneamente indurre in quest'area lo sprouting delle terminazioni delle fibre A $\beta$ , che normalmente si trovano nelle lamine più profonde, III e IV (Flor, 2002; Nikolajsen & Jensen, 2001; Subedi & Grossberg, 2011). Questa riorganizzazione anatomica fa sì che l'input proveniente dalle fibre A $\beta$  possa essere interpretato come stimolo nocicettivo, costituendo un possibile substrato per l'allodinia meccanica dinamica<sup>3</sup> (Nikolajsen & Jensen, 2001; Flor, 2002).

Un meccanismo di importante rilevanza per il fenomeno fantasma potrebbe essere l'invasione delle regioni del midollo spinale dove l'arto amputato era precedentemente rappresentato. Nei modelli animali è stata osservata l'espansione dei campi recettivi e lo spostamento dell'attività dei neuroni adiacenti nella zona deafferentata. La riorganizzazione della mappa spinale potrebbe essere dovuta allo smascheramento di connessioni precedentemente silenti o allo sprouting di nuove connessioni, e viene riflessa nel rimappaggio corticale e nel tronco encefalico. La deafferentazione potrebbe quindi fornire un contributo all'ipereccitabilità spinale e al dolore dell'arto fantasma (Flor, 2002; Flor et al., 2006).

## 2.3 – I cambiamenti centrali

### 2.3.1 – Il concetto di neuromatrice

Una delle molte teorie volte a spiegare le cause del PLP come conseguenza di cambiamenti sovraspinali è l'ipotesi della *neuromatrix* e della *neurosignature* (Woodhouse, 2005; Collins et al., 2018; Subedi & Grossberg, 2011).

La neuromatrice è stata introdotta per la prima volta dallo psicologo Ronald Melzack nel 1989 come modello teorico per i meccanismi cerebrali alla base di alcuni tipi di dolore cronico, tra cui il PLP. Questa teoria propone che il dolore sia un'esperienza multimodale prodotta da modelli caratteristici di *neurosignature* degli impulsi nervosi generati da una rete neurale nel cervello ampiamente distribuita, nota come *body-self neuromatrix* (Melzack, 2005). Essa in realtà espande il concetto di schema corporeo

---

<sup>3</sup> Dolore dovuto ad uno stimolo (nel caso dell'allodinia dinamica, lo sfregamento) che normalmente non provoca dolore

originariamente proposto da Head e Holmes nel 1912. Lo schema corporeo può essere pensato come un modello dell'intero corpo all'interno del cervello. La sua rappresentazione nello spazio e la rappresentazione di ogni suo cambiamento sono create dall'integrazione di informazioni sensoriali afferenti (retiniche, propriocettive, somatosensoriali, vestibolari e uditive) relative al sé, insieme ad informazioni efferenti relative all'output motorio e al movimento del corpo nello spazio, compreso il movimento degli occhi, del collo, del tronco e degli arti (Giummarra et al., 2007; Subedi & Grossberg, 2011).

Nel 1995, la teoria del controllo a cancello del dolore aveva evidenziato il ruolo dei meccanismi cerebrali e spinali nel dolore cronico e acuto (Melzack, 2001; Melzack, 2005). I dati relativi al dolore fantasma hanno reso necessario “entrare nel cervello” per scoprire i meccanismi della percezione del dolore (Melzack, 2001). Inizialmente si pensava che il centro del dolore si trovasse in corrispondenza della lesione, come può essere la linea di amputazione. Diversamente da quest'idea, si propone che l'esperienza e il comportamento del dolore coinvolgano molte aree all'interno del cervello, tra cui la corteccia, il talamo, il sistema limbico, le proiezioni somatosensoriali e i meccanismi visivi e vestibolari (Melzack, 2001; 2005; Subedi & Grossberg, 2011; Giummarra et al., 2007).

L'idea di una neuromatrice nasce dal forte interesse di Melzack per il fenomeno dell'arto fantasma, descritto dai pazienti con aggettivi anche molto diversi tra loro. L'analisi del fenomeno ha condotto Melzack ad importanti conclusioni, le quali indicavano un nuovo sistema nervoso concettuale. L'arto fantasma era percepito dai pazienti come reale e ciò suggerì che gli stessi processi neuronali nel cervello, attivati e modulati dagli input nervosi provenienti dal corpo e agenti anche in assenza di essi, erano responsabili della normale percezione del corpo. Tale percezione, incluso il dolore, era avvertita anche in assenza di input provenienti dal corpo, concludendo quindi che i modelli che stanno alla base delle qualità dell'esperienza abbiano origine nelle reti neurali del cervello e non vengano prodotti, ma solo innescati, dagli stimoli. Inoltre, questi processi cerebrali, innati all'interno del cervello e modificati con l'esperienza, permettono di avvertire il corpo come una singola unità, distinta dagli altri e dal mondo esterno (Melzack, 2001; 2005). Infine, i processi cerebrali che stanno alla base del sé corporeo sono “incorporati” dalle specifiche genetiche e possono essere modificati dall'esperienza. Sulla base di queste conclusioni, Melzack ha costruito il suo nuovo modello concettuale.

La neuromatrice rappresenta il substrato anatomico del sé corporeo ed è concettualizzata come una diffusa rete di neuroni ampiamente distribuita all'interno del cervello, che permette di creare una rappresentazione del proprio corpo (Collins et al., 2018; Melzack, 2001; 2005; Giummarra et al., 2007). All'interno di essa, le distribuzioni spaziali e le connessioni sinaptiche sono geneticamente determinate e vengono successivamente modificate dagli input sensoriali (Melzack, 2001; 2005; Woodhouse, 2005). La neuromatrice riceve gli impulsi nervosi che provengono dalle aree somatosensoriali, limbiche, visive e corticotalamiche, e che vengono integrati all'interno del substrato anatomico (Flor, 2002; Subedi & Grossberg, 2011). I circuiti tra talamo e corteccia e tra corteccia e sistema limbico divergono per permettere l'elaborazione parallela in differenti componenti della neuromatrice e convergono ripetutamente per integrare i vari output prodotti dall'elaborazione (Melzack, 2001; 2005). Gli schemi delle connessioni sinaptiche nell'intera neuromatrice producono in uscita un modello neurale rappresentativo dell'intero corpo (la *neurosignature*) e i sottosistemi di modelli che si riferiscono ad eventi in diverse parti del corpo (i neuromoduli). La *neurosignature* è specifica per ogni individuo e fornisce informazioni riguardo il corpo e le sue sensazioni, in quanto tutti gli input subiscono queste elaborazione e sintesi cicliche (Flor, 2002; Melzack, 2005). Il modello finale e integrato di *neurosignature* per il sé corporeo produce alla fine consapevolezza e azione. Si ha infatti una biforcazione dello schema prodotto. La *neurosignature* viene proiettata verso il nodo neurale senziente (*sentient neural hub*) per essere convertita nell'esperienza del movimento. Il nodo comprende delle aree del cervello che trasducono il flusso di impulsi nervosi, costantemente aggiornati in base agli input sensoriali, in un flusso di consapevolezza in continua evoluzione. Uno schema simile viene invece inviato ad una neuromatrice di azione che attiva i neuroni del midollo spinale per produrre gli schemi muscolari per azioni più complesse. L'output della neuromatrice è anche diretto al sistema omeostatico che mantiene l'equilibrio fisiologico di fronte allo stress (Melzack, 2001; 2005).

Nella neuromatrice di azione, l'elaborazione e la sintesi cicliche producono l'attivazione di diversi modelli possibili e la loro successiva eliminazione fino a far emergere lo schema motorio più appropriato per le circostanze. Anche in assenza di arti da muovere, i comandi cerebrali possono produrre l'esperienza del movimento degli arti fantasma. Al fine di eseguire uno schema, il comando motorio originato nel cervello seleziona il neuromodulo adeguato. Esso attiva delle sequenze di neuroni che inviano il

messaggio ai muscoli efferenti attraverso il corno dorsale del midollo spinale. Contemporaneamente, i modelli di output vengono anche proiettati nel nodo neurale senziente, producendo l'esperienza del movimento (Melzack, 2005).

La teoria del dolore della neuromatrice propone che i pattern della *neurosignature* dell'esperienza del dolore siano modulati da input sensoriali e da eventi cognitivi, come lo stress psicologico, (Melzack, 2005) e fornisce una spiegazione per il dolore dell'arto fantasma. L'amputazione causa input anormali alla neuromatrice per la mancanza di impulsi sensoriali provenienti dall'arto e per l'iperattività legata all'attivazione ectopica dei neuroni danneggiati. Di conseguenza, la neuromatrice produce pattern di *neurosignature* alterati, tra cui un pattern di scoppio ad alta frequenza trasdotto dal nodo neurale senziente in calore e bruciore (Flor, 2002; Woodhouse, 2005; Subedi & Grossberg, 2011; Melzack 2005). Il dolore relativo ai crampi potrebbe essere dovuto all'attivazione dei muscoli da parte dei messaggi dei neuromoduli uscenti dalla neuromatrice d'azione, più frequenti ed intensi se si tenta di muovere l'arto. Analogamente, i dolori lancinanti possono avere un'origine simile (Melzack, 2005).

### **2.3.2 – La riorganizzazione corticale**

La corteccia somatosensoriale e la corteccia motoria sono responsabili dell'elaborazione delle informazioni sensoriali e del controllo motorio di parti specifiche del corpo; la loro collocazione nella corteccia cerebrale è ben nota. La corteccia somatosensoriale si trova nel lobo parietale degli emisferi cerebrali e si suddivide in corteccia somatosensoriale primaria (S1), situata nella porzione immediatamente caudale al solco centrale (o scissura di Rolando), e in corteccia somatosensoriale secondaria (S2), localizzata ventralmente a S1. Mentre la corteccia somatosensoriale primaria riceve gli input afferenti che, partendo dalla periferia, percorrono le vie sensoriali e nocicettive passando per il talamo, la corteccia somatosensoriale secondaria riceve la maggior parte dell'input afferente da S1. La corteccia motoria si trova nel lobo frontale e si estende anteriormente a partire dalla zona più profonda del solco centrale. In particolare, la corteccia motoria primaria (M1), corrispondente all'area di Brodmann BA4, si trova nel giro precentrale; anteriormente ad essa (in BA6) sono presenti la corteccia premotoria (PMC) e la corteccia motoria supplementare (SMA), rispettivamente sulla superficie laterale e mediale di ogni emisfero. Queste aree motorie sono composte da motoneuroni i cui assoni si prolungano

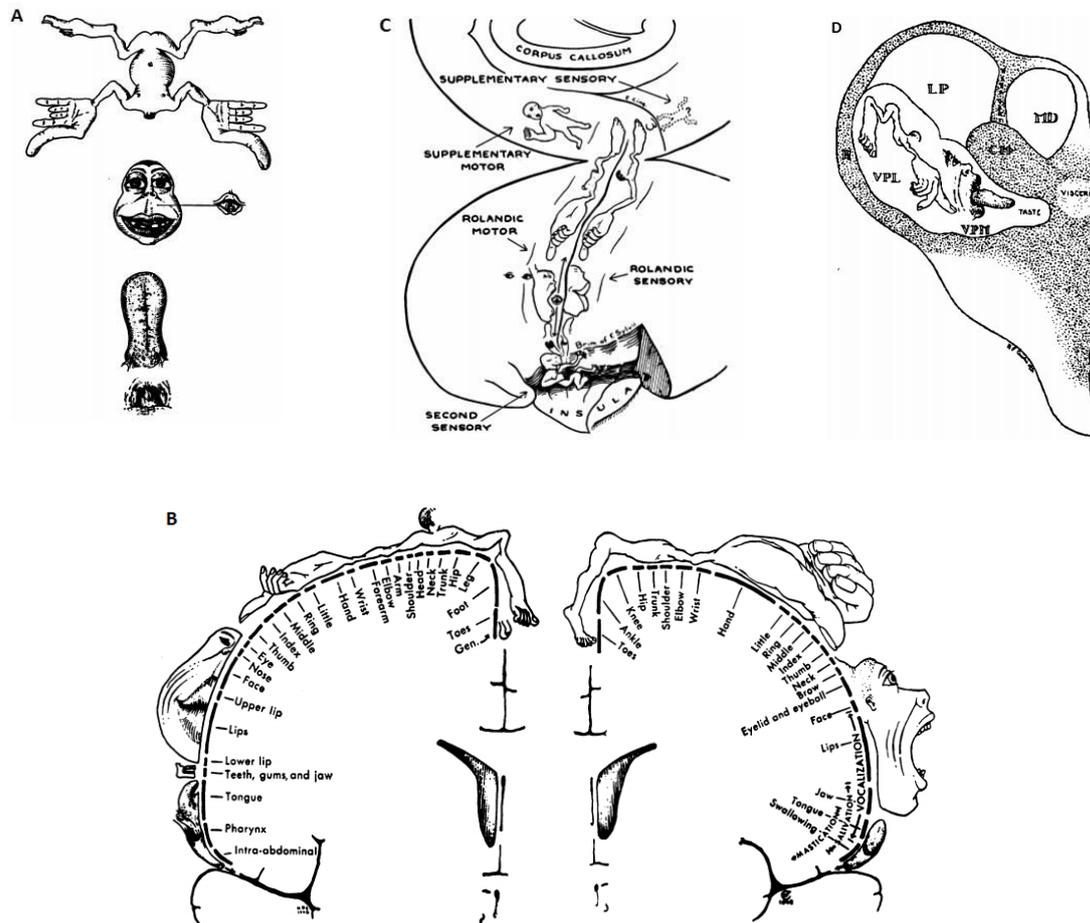


2020; Catani, 2017). Nella corteccia somatosensoriale, tale disproporzione ha un significato funzionale, sottolineando la maggiore capacità di discriminazione somatosensoriale delle parti del corpo maggiormente rappresentate (Saadon-Grosman et al., 2020). In questo senso, le mani coprono una gran parte della corteccia rispetto al tronco per la nostra grande necessità di precisione nell'usare le dita per manipolare oggetti o esplorare la superficie (Gazzaniga et al., 2015). Nella corteccia motoria primaria la rappresentazione somatotopica è più grezza ed è stata mappata grazie all'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica (TMS). Sebbene sia meno netta rispetto alla somatosensoriale, l'organizzazione di M1 è comunque completa, a differenza delle aree motorie non primarie, nelle quali sono rappresentati solo alcuni distretti (Gazzaniga et al., 2015; Makin et al., 2015). La disproporzione in M1 riflette l'importanza (e non la dimensione) dell'effettore per il movimento e il livello di controllo richiesto per il suo utilizzo. Per esempio, le aree dell'omuncolo motorio che attivano i muscoli delle dita, della bocca e della lingua sono molto più grandi di quanto dovrebbero essere in una rappresentazione realistica (Gazzaniga et al., 2015).

L'omuncolo fece la sua prima apparizione nel campo della neurologia nel 1930, quando Penfield e Boldrey pubblicarono l'articolo intitolato *Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation*, e la sua raffigurazione (**Figura 6A**) fu commissionata all'artista Hortense Pauline Cantlie (Schott, 1993; Catani, 2017). L'omuncolo fu corretto nel 1950 a seguito di ulteriori stimolazioni corticali effettuate da Penfield e Rasmussen. Essi separarono le rappresentazioni sensoriali e motorie, producendo due omuncoli separati (**Figura 6B**). Nel 1954, Penfield e Jasper introdussero una serie di tre omuncoli in altre aree corticali (**Figura 6C**). Il primo nell'area rolandica era sia sensoriale che motorio; il secondo, in S2 al di sopra del solco laterale di Silvio, era solo sensoriale; il terzo, praticamente solo motorio, corrispondeva a SMA. In quell'anno, Penfield e Jasper individuarono un ulteriore omuncolo nella regione sottocorticale del talamo, del quale venne illustrata la precisa organizzazione topografica, mostrata in **Figura 6D** (Schott, 1993).

L'omuncolo di Penfield, nonostante l'inaccuratezza scientifica, rappresenta una mappa mentale della somatotopia del cervello ed è un'importante pietra miliare delle neuroscienze. Concepito come semplice mezzo per comunicare più facilmente l'organizzazione corticale, ha avuto e ha tuttora un impatto indiscutibile sulla pratica neurochirurgica e sulla neurofisiologia. Clinicamente potrebbe aiutare nella correlazione

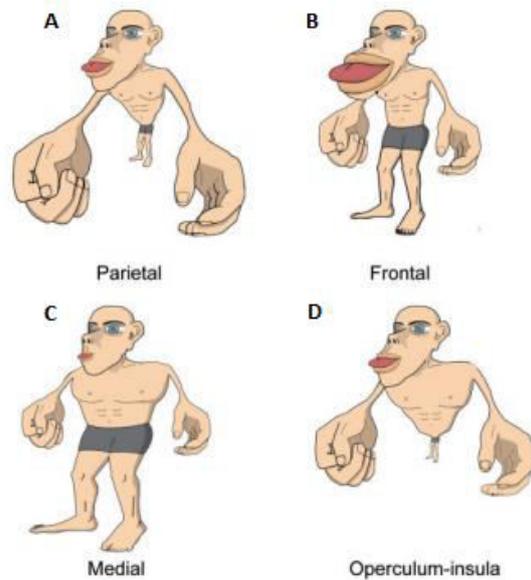
tra i risultati dell'esame neurologico e la posizione di una lesione cerebrale, o essere utilizzata come guida durante la mappatura funzionale intraoperatoria (Caio, 2019; Schott, 1993).



**Figura 6. Lo sviluppo degli omuncoli di Penfield. (A)** L'omuncolo commissionato nel 1937 a H. P. Cantlie raffigura un umanoide diviso in quattro parti. A partire dall'alto, sono rappresentate le dita dei piedi e le membra, come un uomo appeso a testa in giù. Il pollice è seguito dalla testa e dal collo, rappresentati eretti e non invertiti. La lingua e la faringe sono estirpate dalla bocca. Non sono rappresentati i genitali e il retto, che si troverebbero sopra e posteriormente all'estremità inferiore. Pollice, labbra e lingua hanno dimensioni relativamente grandi perché occupano aree maggiori nella corteccia rolandica. Procedendo dall'alto al basso nella corteccia rolandica, l'omuncolo mostra l'ordine e le relative dimensioni delle parti del corpo nella rappresentazione corticale, senza distinguere le caratteristiche motorie e sensoriali. **(B)** L'omuncolo del 1950 raffigura una sezione trasversale schematica degli emisferi cerebrali, affiancata alla periferia da barre solide la cui lunghezza fornisce un'indicazione della grandezza delle aree corticali relative alle parti del corpo. Gli omuncoli sono drappeggiati sulle due sezioni trasversali e quello sensoriale raffigurava anche i genitali maschili, non presenti nella versione precedente. Inoltre, c'è un ridimensionamento della lingua. **(C)** Nel 1954, gli omuncoli raffigurati sono tre. L'omuncolo relativo alla SMA è dritto, ma abbozzato; quello della corteccia sensoriale secondaria, accovacciato su sé stesso, mostra entrambi i lati del corpo, dando maggiore importanza alle dita delle mani e dei piedi. L'omuncolo in area rolandica è simile alla versione precedente. **(D)** L'omuncolo è relativo alla rappresentazione topografica del talamo.

**Figura 7. Gli omuncoli delle quattro regioni macroscopiche individuate da Saadon-Grosman et al. (2020).**

(A) La regione parietale somatosensoriale presenta una dominanza della rappresentazione del tronco e degli arti superiori, coerente con il loro ruolo nelle funzioni relative all'elaborazione del corpo, come l'integrazione multisensoriale e l'autocoscienza corporea; è minima la rappresentazione delle labbra e degli arti inferiori. (B) Nella regione frontale è maggiore la rappresentazione dell'arto inferiore e delle labbra, mentre è minore quella dell'arto superiore e del tronco. La corteccia premotoria è importante non solo per la pianificazione motoria, ma anche per l'agire corporeo e la personificazione. (C) Nella zona mediale, la distribuzione delle parti del corpo è più vicina alle vere proporzioni umane, con rappresentazione molto ampia dell'arto inferiore. Tale predominio è coerente con il ruolo dell'arto inferiore nelle azioni motorie. (D) L'insula posteriore è nota per essere coinvolta nell'elaborazione della proprietà del corpo, degli effetti viscerali e delle modulazioni emotive. Il fatto che la rappresentazione del tronco occupa un terzo della regione suggerisce il suo ruolo negli aspetti emotivi dell'elaborazione somatosensoriale. L'opercolo temporale include inoltre parti della corteccia uditiva.



Dopo Penfield, vari studiosi focalizzarono l'attenzione sulla specifica localizzazione delle parti del corpo in corteccia. Saadon-Grosman et al. (2020) hanno recentemente affermato che il sistema somatosensoriale copre anatomicamente quattro regioni macroscopiche della corteccia cerebrale: regione parietale, regione frontale, parete mediale e regione opercolo-insulare. Lo studio di stimolazione tattile da essi condotto ha permesso di ottenere quattro diversi omuncoli, differenti tra loro e dall'omuncolo di Penfield relativo ad S1 (**Figura 7**).

Il dolore dell'arto fantasma rappresenta la prova che l'arto è ancora rappresentato all'interno del cervello degli amputati (Stockburger et al., 2016). La teoria che sta prendendo sempre più piede nell'individuazione dei meccanismi che sono alla base del PLP è quella riguardante il rimappaggio corticale. Secondo la CRT (*Cortical Remapping Theory*), il cervello risponde alla perdita dell'arto con una riorganizzazione delle mappe somatosensoriali e motorie (Collins et al., 2018). Sebbene i meccanismi debbano essere ancora del tutto identificati, le evidenze scientifiche stanno attribuendo sempre più importanza alla riorganizzazione corticale nella genesi e nel mantenimento del PLP (Makin et al., 2015).

Il primo a suggerire la cornice teorica secondo cui il cervello può andare incontro ad una riorganizzazione funzionale (nota come *plasticità corticale*) tramite il

rimodellamento delle connessioni neurali fu Donald Hebb nel 1949. Da quel momento, sempre più neuroscienziati iniziarono ad osservare la plasticità in azione, scoprendo che nelle scimmie adulte la dimensione e la forma delle mappe sensoriali e motorie poteva essere alterata con l'esperienza (Gazzaniga et al., 2015). Un motore sorprendente di tale plasticità è l'amputazione (Makin et al., 2015). Gli studi sui primati adulti hanno dimostrato che avvengono cambiamenti dell'architettura funzionale e strutturale della corteccia sensoriale primaria a seguito di amputazione o deafferentazione (Flor et al., 2006; Flor, 2002). L'area di controllo centrale dell'arto non riceve più le proiezioni sensoriali e motorie da esso provenienti, diventando così deafferentata; le aree corticali adiacenti rilevano quest'area silente prendendone il controllo e ricevendo proiezioni dalle parti del corpo che rappresentano (Gazzaniga et al., 2015; Subedi & Grossberg, 2011; Collins et al., 2018).

Grazie a tecniche di mappatura con microelettrodi, Merzenich aveva studiato la natura dei cambiamenti nell'organizzazione delle mappe corticali della mano nell'area di Brodmann 3b nelle scimmie gufo a seguito dell'amputazione chirurgica delle dita. Egli aveva notato che le rappresentazioni delle dita adiacenti e delle superfici palmari si erano espanse topograficamente invadendo di 1-2 mm le aree vicine nella zona di rappresentazione delle dita deafferentate in S1 (Flor et al., 2006; Flor, 2002). Nei primati adulti, una riorganizzazione di un ordine di grandezza maggiore è stata osservata da Pons a seguito della rizotomia dorsale (deafferentazione della radice dorsale): la guancia e l'area sotto la bocca attivavano i neuroni nell'area che prima rappresentava il braccio e la mano, suggerendo un'espansione (in un range di alcuni centimetri) della zona corticale in S1 (Flor et al., 2006; Woodhouse, 2005; Flor, 2002; Makin et al., 2015).

Tali risultati furono estesi all'essere umano con Ramachandran, che studiò il mappaggio corticale nei soggetti amputati, suggerendo che la manifestazione del PLS e del PLP possa essere collegata ad una riorganizzazione di S1 (Gazzaniga et al., 2015; Flor et al., 2006; Flor, 2002). Nel 1993, Ramachandran descrisse il caso di un soggetto con un braccio amputato sotto il gomito. Strofinando delicatamente un cotton fioc sul suo volto, egli avvertiva che qualcosa gli stesse toccando il braccio amputato (Gazzaniga et al., 2015). Il fatto che la stimolazione di una zona anatomicamente lontana dal braccio suscitasse PLS nel braccio suggerisce che altre aree potrebbero essere coinvolte nella generazione della sensazione riferita, ovvero la sensazione che si percepisce provenire da un sito del corpo diverso da quello stimolato (Flor et al., 2006). Studi di imaging hanno

confermato che le persone con amputazione degli arti superiori mostrano effettivamente uno spostamento della rappresentazione della bocca sulla zona della mano in S1 (Flor et al., 2006; Flor, 2002; Makin et al., 2015).

È stato ipotizzato che la riorganizzazione corticale possa essere un meccanismo chiave per l'adattamento a nuove situazioni e lesioni, al fine di proteggere l'amputato dallo sviluppo del dolore fantasma (Makin et al., 2015; Birbaumer et al., 1997). Contrariamente a questa ipotesi, lo studio di Flor et al. (1995) ha riportato un'elevata correlazione ( $r=0.93$ ) tra l'entità del dolore dell'arto fantasma e l'entità della riorganizzazione corticale a seguito di un'amputazione unilaterale di un arto superiore, suggerendo che lo spostamento della mappa corticale possa essere una potenziale base neurofisiologica per il PLP. Quest'idea è consistente con la neuromatrice e con il contributo dei meccanismi periferici nella generazione del dolore (Flor et al., 1995). Flor affermò anche che nei pazienti amputati con PLP il rimodellamento funzionale rappresenta un meccanismo compensatorio disadattivo, causato dal rimodellamento sinaptico nei neuroni talamocorticali che proiettano verso le aree corticali somatosensoriali (Flor et al., 1995; Flor, 2002).

Birbaumer et al. (1997) studiarono su 10 pazienti la riorganizzazione corticale come variabile dipendente a seguito dell'influenza sperimentale del dolore fantasma tramite l'anestesia del plesso brachiale. Prima del blocco, i sei soggetti amputati, manifestanti PLP, mostravano una differenza di 19.8 mm (corrispondente ad un angolo polare di  $9.9^\circ$ ) della rappresentazione del labbro nell'emisfero controlaterale al lato dell'amputazione rispetto all'emisfero ipsilaterale. Nei quattro amputati senza dolore fantasma invece le rappresentazioni corticali nei due emisferi erano simmetriche, suggerendo quindi la correlazione positiva tra il dolore dell'arto fantasma e la riorganizzazione corticale ( $r=0.78$ ). Durante l'anestesia, tre dei sei soggetti di studio con PLP mostravano sollievo dal dolore, che si rispecchiava in una riduzione della riorganizzazione corticale (17.8 mm o  $8.9^\circ$ ). La mappa corticale dei restanti tre soggetti è rimasta invariata. Birbaumer aveva mostrato che i cambiamenti corticali possono essere invertiti dall'eliminazione degli input periferici provenienti dal moncone con l'anestesia del plesso brachiale, suggerendo quindi un possibile legame funzionale tra plasticità corticale e PLP, senza definirne la natura causale. Infatti, l'anestesia avrebbe potuto eliminare la riorganizzazione corticale e quindi il dolore, o viceversa (Birbaumer et al., 1997).

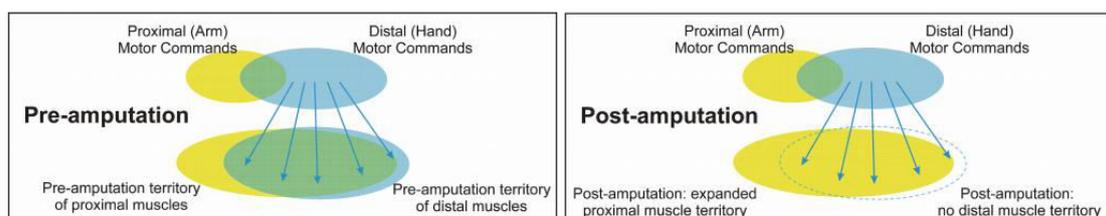
La riorganizzazione del sistema somatosensoriale può verificarsi sia in siti corticali che sottocorticali, in quanto la via somatosensoriale coinvolge sinapsi nel midollo spinale, nei nuclei della colonna dorsale del tronco encefalico e nel talamo. Al contrario, la via corticospinale (dalla corteccia motoria ai muscoli) prevede solo sinapsi all'interno del midollo spinale. Le proiezioni dalla corteccia somatosensoriale alla corteccia motoria sono importanti nell'acquisizione di schemi motori, perciò la riorganizzazione motoria potrebbe essere secondaria ai cambiamenti corticali somatosensoriali (Chen et al., 1998). Inoltre, il grado di riorganizzazione indotto dall'amputazione nella corteccia motoria e sensoriale non è sempre equivalente (Reilly & Sirigu, 2008).

La corteccia motoria gioca un ruolo critico nelle proprietà sensomotorie del fantasma. La stimolazione (con TMS o stimolazione elettrica corticale) dell'area corticale motoria prima dedicata all'arto mancante produce movimenti o contrazioni muscolari di parti del corpo che sono rappresentate nella mappa somatotopica corticale adiacente alla parte del corpo mancante. Ad esempio, la stimolazione diretta con TMS della regione della mano produceva contrazioni nei muscoli del moncone, come bicipiti e tricipiti, e/o contrazioni muscolari nella faccia. Inoltre, la stimolazione diretta con TMS della corteccia motoria controlaterale evoca contemporaneamente anche sensazioni di movimenti del fantasma, i quali sembrano essere associati alle contrazioni dei muscoli nell'arto prossimale. Ciò suggerisce che la rappresentazione dell'arto mancante sopravviva dopo l'amputazione, rimanendo nella sua originale locazione e coesistendo con la rappresentazione dei muscoli del moncone che si è espansa in corteccia (Mercier et al., 2006; Reilly & Sirigu, 2008).

L'imaging funzionale ha mostrato un'attivazione della regione corticale motoria analoga alla regione attivata durante i movimenti della mano intatta in soggetti che immaginavano di muovere la mano amputata. Sembra quindi che la funzione originale della regione relativa all'arto amputato (cioè il controllo dei movimenti dell'arto diventato ora fantasma) venga preservata nonostante la mancanza dei muscoli normalmente bersaglio del comando motorio (Mercier et al., 2006). La corteccia motoria e le vie motorie discendenti sembrano essere ancora attive e la contrazione dei muscoli prossimali durante i movimenti distali del fantasma potrebbe essere il risultato del reindirizzamento dei neuroni corticali che, a seguito dell'amputazione, vanno a fare sinapsi per la trasmissione dell'output motorio con i motoneuroni che innervano i muscoli del moncone (Mercier et al., 2006; Reilly & Sirigu, 2008).

Reilly e Sirigu (2008) hanno proposto che due livelli di rappresentazione del movimento della mano potrebbero coesistere in M1 (**Figura 8**). In un primo livello sono specificati i movimenti degli arti in termini di comandi motori del braccio e della mano. Questi comandi si sovrappongono e si proiettano ad un secondo livello, nel quale sono specificate le rappresentazioni del braccio e della mano in termini di sinergie muscolari. L'amputazione causa la riorganizzazione di M1 nella mappa muscolare, ma non nella mappa del comando motorio. Ciò potrebbe spiegare la coesistenza della rappresentazione dell'arto amputato e dell'invasione dell'area del moncone.

L'entità dei cambiamenti riorganizzativi lungo il neurasse potrebbe dipendere in larga misura dallo stadio di sviluppo del SNC. È stato dimostrato che l'amputazione in età adulta porta principalmente a cambiamenti corticali sensoriali e motori, mentre l'amputazione in età più giovane causa una riorganizzazione più completa lungo il neurasse (Flor et al., 2006). I risultati degli studi sui meccanismi di plasticità corticale hanno mostrato una serie di effetti a cascata, che operano secondo diverse scariche temporali. Cambiamenti rapidi riflettono la rilevazione di connessioni deboli che già esistevano in corteccia; la plasticità più a lungo termine potrebbe risultare dalla crescita di nuove sinapsi e/o assoni (Gazzaniga et al., 2015; Chen et al., 1998). Il primo stadio della riorganizzazione corticale sensomotora riguarda il potenziale smascheramento di connessioni precedentemente dormienti, a causa di una riduzione improvvisa dell'inibizione che normalmente sopprime gli input delle zone limitrofe. Si ha una diminuzione del numero di neuroni che rilasciano il neurotrasmettitore inibitorio GABA a seguito di amputazione. Quando i livelli del neurotrasmettitore sono alti, l'attività nei singoli neuroni è relativamente stabile. Se invece il livello di GABA è basso, i neuroni possono rispondere ad una gamma più ampia di stimoli. Ad esempio, un neurone che risponde al tatto di un dito, risponderà al tatto di altre dita se il GABA viene bloccato



**Figura 8. Due livelli ipotetici di organizzazione del movimento della corteccia motoria.** Sono stati ipotizzati due livelli di rappresentazione del movimento in M1. Il primo specifica i movimenti in termini di comandi motori e il secondo in termini di sinergie muscolari. L'amputazione causa la riorganizzazione solo del secondo livello.

(Gazzaniga et al., 2015; Flor et al., 2006; Collins et al., 2018; Birbaumer et al., 1997). È stata dimostrata una maggiore eccitabilità corticale in pazienti con dolore agli arti fantasma: un mantenimento dei normali livelli di GABA può sopprimere la riorganizzazione corticale che potrebbe condurre al PLP (Flor et al., 2006). Il secondo stadio della riorganizzazione sensomotora riguarda i cambiamenti a lungo termine nell'efficacia di circuiti già esistenti in corteccia, a seguito di potenziamento a lungo termine (LTP) e sprouting assonale (Gazzaniga et al., 2015; Flor et al., 2006; Chen et al., 1998).

### **2.3.3 – Il contributo del talamo**

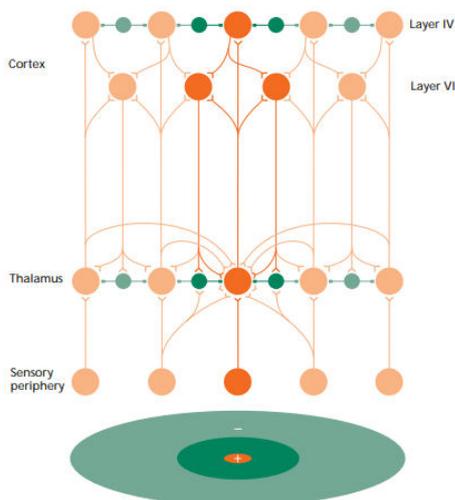
Un contributo al PLS e al PLP sembra essere fornito anche dalle strutture sottocorticali, primo tra tutte il talamo, in quanto l'amputazione ne altera la rappresentazione della superficie corporea (Collins et al., 2018; Flor, 2002; Ergenzinger et al., 1998; Flor et al., 2006; Davis et al., 1998). Con lo scopo di mappare il talamo negli amputati, i ricercatori utilizzarono la microstimolazione talamica e le registrazioni con microelettrodi per determinare le rappresentazioni dell'arto residuo e i cambiamenti riorganizzativi a seguito dell'amputazione. La perdita degli input distali causa l'espansione della rappresentazione talamica del moncone nella regione originariamente rappresentativa dell'arto intatto, suggerendo che i neuroni talamici relativi al moncone rispondano agli input dell'arto distale (Davis et al., 1998). Le regioni talamiche rappresentative della porzione di arto amputata restano funzionali e l'attività neuronale genera sensazioni percepite come se fossero originate dall'arto mancante. In molti siti, le registrazioni hanno mostrato che i neuroni relativi alla porzione amputata rispondono alla stimolazione tattile del moncone, mentre la stimolazione talamica evoca sensazioni fantasma (Davis et al., 1998).

I modelli tradizionali bottom-up dell'elaborazione sensoriale vedono il talamo come una semplice struttura di trasmissione, attraverso la quale le informazioni sensoriali vengono inviate alla corteccia somatosensoriale primaria (Ergenzinger et al., 1998; Gazzaniga et al., 2015). Esistono però quasi dieci volte più fibre che si proiettano in senso opposto (Rauschecker, 1998). L'esistenza di una proiezione discendente da S1 al nucleo ventroposteriore del talamo (VP) è nota da tempo, ma il suo ruolo funzionale è ancora incerto. La connettività del sistema suggerisce un'influenza top-down della corteccia sull'elaborazione delle informazioni sensoriali a livello talamico (Ergenzinger et al., 1998). Un neurone talamico riceve l'eccitazione solo da una piccola area della corteccia

che con esso condivide la selettività allo stesso stimolo. La proiezione corticotalamica fornisce un feedback positivo all'input "corretto" e contemporaneamente sopprime le informazioni irrilevanti attraverso neuroni inibitori, generando un ampio campo di soppressione presente al di fuori del campo recettivo classico (**Figura 9**).

La maggior parte delle cellule di proiezione in S1 esprimono i recettori NMDA (Ergenzinger et al., 1998). I neuroni talamici ricevono input glutammatergici eccitatori sia dalle vie sensoriali periferiche che dalle connessioni cortifughe. Gli interneuroni si attivano solo se ricevono contemporaneamente input sensoriali e feedback corticali. Senza questi ultimi, e quindi senza parte dell'attivazione dei recettori NMDA, gli input periferici non riescono a superare gli effetti dell'inibizione talamica (Rauschecker, 1998).

È stato suggerito che i cambiamenti sottocorticali abbiano origine in corteccia e che le connessioni efferenti verso il talamo e altre strutture inferiori possano indurre una riorganizzazione su larga scala dei campi recettivi (CR) talamici (Collins et al., 2018; Flor, 2002; Flor et al., 2006; Ergenzinger et al., 1998). Tuttavia, non è stata ancora provata definitivamente l'influenza della corteccia sulla dimensione del CR, sulle proprietà di risposta e sull'organizzazione somatotopica nel VP (Ergenzinger et al., 1998). L'applicazione di un antagonista del recettore NMDA produce ampie aree non responsive in corteccia e determina un ingrandimento dei CR talamici. La più plausibile spiegazione per questo fenomeno è la mancanza di inibizione dei neuroni talamici con conseguente rimpicciolimento del campo di soppressione (Ergenzinger et al., 1998; Rauschecker, 1998). Ergenzinger et al. (1998) hanno mostrato un allargamento dei CR nella rappresentazione della mano in VP dopo la somministrazione di un antagonista dell'NMDA per sopprimere l'area corticale rappresentativa della mano.



**Figura 9. Rete per il feedback misto eccitatorio-inibitorio fornito dalla via corticospinale.** Un neurone talamico con campo recettivo classico riceve dalla proiezione cortifuga un feedback positivo altamente specifico (arancione scuro). Tramite neuroni inibitori (in verde) il feedback negativo viene inviato ad un gran neurone di neuroni talamici circostanti (arancione pallido), creando un ampio campo di soppressione inibitorio. Durante la normale elaborazione sensoriale, questo circuito sopprime le informazioni irrilevanti, selezionando l'input sensoriale rilevante. L'antagonista del recettore del NMDA porta all'inattivazione della corteccia, smascherando l'input soppresso dalle inibizioni degli altri neuroni talamici nel campo di soppressione, causando l'allargamento dei campi recettivi talamici.

Studi sulle scimmie rendono anche possibile l'ipotesi alternativa che i processi riorganizzativi possano nascere dal talamo e dal tronco encefalico ed essere trasmessi alla corteccia (Collins et al., 2018; Flor, 2002; Flor et al., 2006).

### **2.3.4 – La memoria propriocettiva e la dissociazione con la visione**

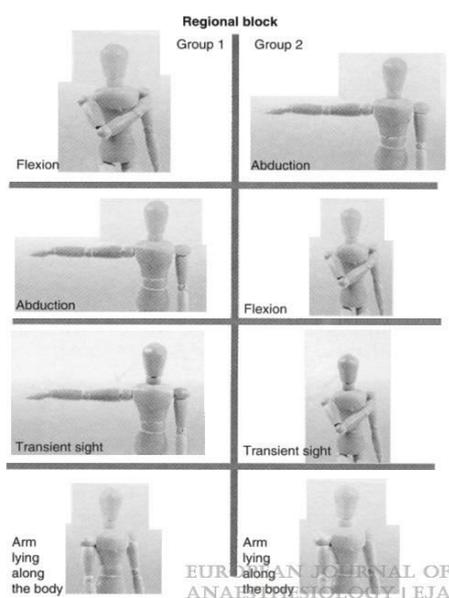
Una teoria che può spiegare alcuni sintomi clinici dei pazienti con PLP è la memoria propriocettiva. Come già descritto al capitolo precedente, la maggior parte degli amputati continua a percepire gli arti mancanti, in termini di postura (anatomica o distorta), di controllo volontario o di movimenti involontari. La memoria propriocettiva immagazzina le informazioni sulla posizione dell'arto nello spazio relativo al corpo (Collins et al., 2018) e i ricordi propriocettivi precedenti l'amputazione rimangono incorporati nel subconscio, risultando facilmente accessibili (Anderson-Barnes et al., 2009).

La propiocezione è un senso interno presente in modo intrinseco in ogni individuo ed è richiesta in ogni compito motorio (Collins et al., 2018; Anderson-Barnes et al., 2009). Con il passare degli anni, le azioni che richiedono senso propriocettivo si consolidano nella memoria a lungo termine, associando i ricordi propriocettivi alle varie posizioni degli arti, e diventano automatiche man mano che vengono eseguite (Anderson-Barnes et al., 2009). In particolare, il movimento degli arti si basa tipicamente sulla collaborazione tra sistema visivo e sistema propriocettivo. La visione guida i movimenti dell'arto; il cervello riceve un feedback propriocettivo sulla posizione dell'arto e coordina ogni informazione per completare il movimento diretto (Collins et al., 2018). Dopo l'amputazione, i meccanismi cerebrali propriocettivi non si modificano e mantengono in memoria la posizione dell'arto, mentre il sistema visivo, in quanto senso esterno, riconosce la mancanza dell'arto (Collins et al., 2018; Anderson-Barnes et al., 2009). È probabile che l'assenza di feedback visivo per l'incapacità di visualizzare l'arto amputato non sia sufficiente per ignorare le informazioni propriocettive condotte dall'arto mancante dai nervi ancora attivi (Anderson-Barnes et al., 2009; Collins et al., 2018). Si genera quindi un conflitto tra propiocezione e visione, che fa sorgere un arto fantasma e contribuisce al PLP (Collins et al., 2018).

Gentili et al. (2002) hanno condotto uno studio sul riposizionamento degli arti a seguito di anestesia regionale che fornisce un valido sostegno alla teoria della memoria propriocettiva (Anderson-Barnes et al., 2009; Collins et al., 2018). Lo studio prospettico

randomizzato (**Figura 10**) era volto a valutare la sensazione dell'arto fantasma a seguito del blocco del plesso brachiale. Lo studio ha suggerito che l'immediata percezione della posizione dell'arto superiore è preservata ed associata all'ultimo input ricevuto dal sistema propriocettivo prima della completa instaurazione del blocco del plesso brachiale. I pazienti non percepivano la nuova posizione degli arti se questa veniva modificata durante l'anestesia e, terminato il suo effetto, essi continuavano a percepire l'arto nella posizione iniziale. Una spiegazione fornita da Gentili et al. (2002) suggerisce che la percezione sia caratterizzata da una serie di ricordi a breve termine. Quando un paziente viene posto sotto anestesia, l'ultimo input ricevuto si trasforma in una memoria a lungo termine, che si ritiene costituire una "memoria propriocettiva".

È stata anche ipotizzata l'esistenza di una rete di ricordi del dolore associata alla posizione degli arti che potrebbe contribuire al PLP e alla sensazione dell'arto congelato in una posizione (Anderson-Barnes et al., 2009). Le reti di memoria del dolore e delle altre sensazioni (positive o negative) costituiscono un meccanismo di difesa per il corpo, fungendo da promemoria di situazioni dolorose per proteggerlo da lesioni e menomazioni ripetute o costanti (Anderson-Barnes et al., 2009; Collins et al., 2018). Ad esempio, in condizioni normali, l'iperestensione di un dito può produrre immediatamente dolore e la persona è capace di riportarlo in una posizione non dolorosa senza avere la conferma del feedback visivo. Analogamente, il PLP potrebbe essere generato da una rete di ricordi dolorosi creati durante l'amputazione. Il paziente, per esempio, potrebbe essere ancora cosciente durante un'amputazione traumatica; i recettori del dolore vengono rapidamente



**Figura 10. Le posizioni assunte dagli arti dei pazienti nello studio di Gentili et al. (2002).** Sono stati selezionati 81 pazienti che dovevano essere sottoposti ad un intervento chirurgico minore dell'avambraccio o della mano. È stato eseguito un blocco del plesso brachiale e subito dopo i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi utilizzando una tabella casuale. La posizione del braccio era nascosta da un telo ed è stata cambiata dopo 15 minuti, in abduzione nel gruppo 1 e in flessione dell'avambraccio nel gruppo 2. Dopo altri 15 minuti, l'arto anestetizzato è stato prima mostrato transitoriamente al paziente, poi nuovamente coperto e mosso in una nuova posizione (sdraiato sul letto, lungo il corpo del paziente). Ai pazienti è stato chiesta la posizione percepita dell'arto prima e dopo l'anestesia (quando il braccio si trovava ancora nella posizione iniziale), dopo l'abduzione o flessione e dopo che è stato mosso nell'ultima posizione, steso lungo il corpo.

attivati e i segnali vengono memorizzati e successivamente ricordati tramite ricordi propriocettivi (Anderson-Barnes et al., 2009). La rete di ricordi del dolore potrebbe attivarsi anche per alcuni movimenti posizionali dell'arto fantasma (Anderson-Barnes et al., 2009; Collins et al., 2018).

La sensazione dell'arto congelato è descritta come il risultato della memorizzazione, tramite ricordi propriocettivi, della posizione specifica o unica (che potrebbe essere scomoda o dolorosa) dell'arto appena prima dell'amputazione (Collins et al., 2018; Anderson-Barnes et al., 2009). Quando il soggetto tenta di eseguire un movimento con il fantasma, il comando inviato attraverso il percorso motorio - dal cervello, attraverso il midollo spinale, fino ai muscoli - viene interrotto a causa dell'amputazione, e il risultato è un arto congelato (Anderson-Barnes et al., 2009). Per esempio, uno dei soldati feriti curati al Walter Reed Army Medical Center di Washington, DC, ha descritto la percezione della sua mano fantasma come posizionata per premere il grilletto del fucile, ovvero nella posizione che aveva la mano prima dell'amputazione, e avvertiva crampi muscolari (Anderson-Barnes et al., 2009).

### **2.3.5 – I neuroni specchio**

Sempre più attenzione viene data al ruolo dei neuroni specchio nella percezione dell'arto fantasma. I neuroni specchio sono stati identificati da Rizzolatti nella corteccia premotoria ventrale del macaco. Essi si attivavano quando la scimmia eseguiva un'azione o la osservava messa in atto dallo sperimentatore (Price, 2006). Un sistema di neuroni specchio è stato identificato anche nell'area F5 della medesima corteccia degli esseri umani (Price, 2006; Giummarra et al., 2007). Questi neuroni sono importanti nell'osservazione e nella comprensione delle azioni dirette ad uno scopo: un neurone specchio fornisce agli osservatori esperienze internamente riconosciute, facendogli comprendere i comportamenti, le intenzioni e lo stato emotivo degli altri (Kim & Kim, 2012; Giummarra et al., 2007).

È stata osservata l'attivazione dei neuroni specchio nei soggetti amputati durante l'osservazione dei movimenti altrui (Giummarra et al., 2007), ma i meccanismi alla base dello sviluppo di questa empatia somatica devono ancora essere scoperti (Price, 2006). In realtà, sembra che i neuroni specchio siano specificatamente associati alla presa e perciò sono principalmente implicati nello sviluppo dei fantasmi degli arti superiori, mentre i fantasmi inferiori sono più strettamente associati all'uso di arti protesici (Price, 2006).

La comprensione dell'azione svolta da terzi necessita di un sistema di neuroni specchio che conservi una rappresentazione intatta e funzionante del proprio corpo (Giummarra et al., 2007). I neuroni specchio sembrano svolgere un ruolo cruciale nello sviluppo dell'immagine corporea, che da questi viene rafforzata, e specialmente in casi di amputazione si ha un rafforzamento della rappresentazione dell'arto fantasma. Ciò può causare PLS o l'incarnazione dei movimenti altrui anche in apparente assenza di sensazione fantasma (Giummarra et al., 2007; Price, 2006).

Nel mantenimento dello schema corporeo sembrano essere coinvolti i sistemi di neuroni specchio del tatto e del dolore, i quali in alcuni casi sembrano innescare il PLP. Un'importante area di ricerca include lo studio del ruolo dei neuroni specchio nel caso di amputati che provano empaticamente dolore fantasma quando osservano un'altra persona soffrire. Ci sono stati casi infatti in cui il dolore è emerso quando i soggetti osservavano, pensavano e deducevano che un'altra persona stesse soffrendo. Il dolore riflesso può essere percepito come localizzato nel moncone e/o nell'arto fantasma. L'empatia per il dolore altrui potrebbe essere spiegata dalla teoria della neuromatrice, sia per l'attivazione dei ricordi del dolore o per l'intensificazione dell'attività limbica, sia per un coinvolgimento dei neuroni specchio nella matrice del dolore, che mappa sullo schema corporeo il dolore osservato (Giummarra et al., 2007).

## **2.4 – I fattori psicologici**

Originariamente, medici e scienziati spiegavano il dolore fantasma come meccanismo psicogeno, presente solo all'interno della testa del paziente. Il fatto che il dolore fantasma rispondesse in modo simile ad altri dolori di tipo cronico, con basi organiche riconosciute, non diminuì la credibilità di questa teoria (Sherman, Sherman & Bruno, 1987). L'origine emotiva era considerata l'unica spiegazione possibile per un dolore proveniente da un arto non più esistente. La ricerca però fornì evidenze che pian piano andarono a smentire i meccanismi psicogeni.

Alcuni ritengono che l'insorgenza del PLP sia dovuta ad “un dolore irrisolto per la perdita dell'arto” e potrebbe essere una manifestazione psicosomatica di una personalità premorbosa (Flor, 2002). In realtà, i confronti tra le caratteristiche psicologiche dei pazienti amputati con dolore fantasma e quelle dei controlli mostrano dei profili psicologici simili (Flor, 2002).

Ad oggi è noto che fattori come ansia, depressione ed esaurimento contribuiscano all'insorgere e all'aggravarsi del PLP, probabilmente mediato dall'attività sinaptica del sistema nervoso e dall'incremento della tensione muscolare (Flor, 2002; Subedi & Grossberg, 2011).

Anche i fattori cognitivi sembrano avere un ruolo nella modulazione del dolore. Il coping è generalmente definito come l'insieme degli "sforzi cognitivi e comportamentali di una persona per gestire (cioè ridurre, ridurre al minimo, padroneggiare o tollerare) le richieste interne ed esterne della transazione persona-ambiente" (Hill et al., 1995). I pazienti con deboli strategie di coping o comportamenti catastrofici di fronte agli episodi di dolore sono quelli che manifestano livelli di dolore maggiori e hanno più difficoltà nell'affrontare il problema (Flor, 2002; Subedi & Grossberg, 2011)

In generale, le variabili psicologiche prima dell'amputazione sono predittive per il PLP: i pazienti che hanno ricevuto un minore supporto pre-amputazione riportano un dolore maggiore (Flor, 2002).

## Capitolo 3 – I trattamenti per il PLP

Il trattamento del dolore dell'arto fantasma è ostacolato dalla mancanza di una conoscenza solida dei meccanismi che stanno alla base della sua generazione. Il trattamento che sta riscontrando maggiore successo è un approccio multidisciplinare, che include trattamenti farmacologici e non farmacologici. Le terapie più comunemente proposte sono elencate in **Tabella 1**. In generale, le strategie terapeutiche dovrebbero essere basate su tecniche non invasive, in quanto le procedure chirurgiche possono comportare il rischio di un'ulteriore deafferentazione, aggravando il dolore (Davis, 1993; Flor, 2002; Nikolajsen & Jensen, 2001; Stockburger et al., 2016; Subedi & Grossberg, 2011).

Una completa e precoce riabilitazione multidisciplinare porta sia a migliori livelli funzionali che ad una migliore accettazione e gestione del dolore, oltre ad una maggiore soddisfazione personale nel vivere come un individuo che ha subito un'amputazione. L'uso delle protesi, la giovane età al momento dell'amputazione e la disponibilità di una riabilitazione multidisciplinare sono fattori che hanno influenzato il successo dei trattamenti (Davis, 1993).

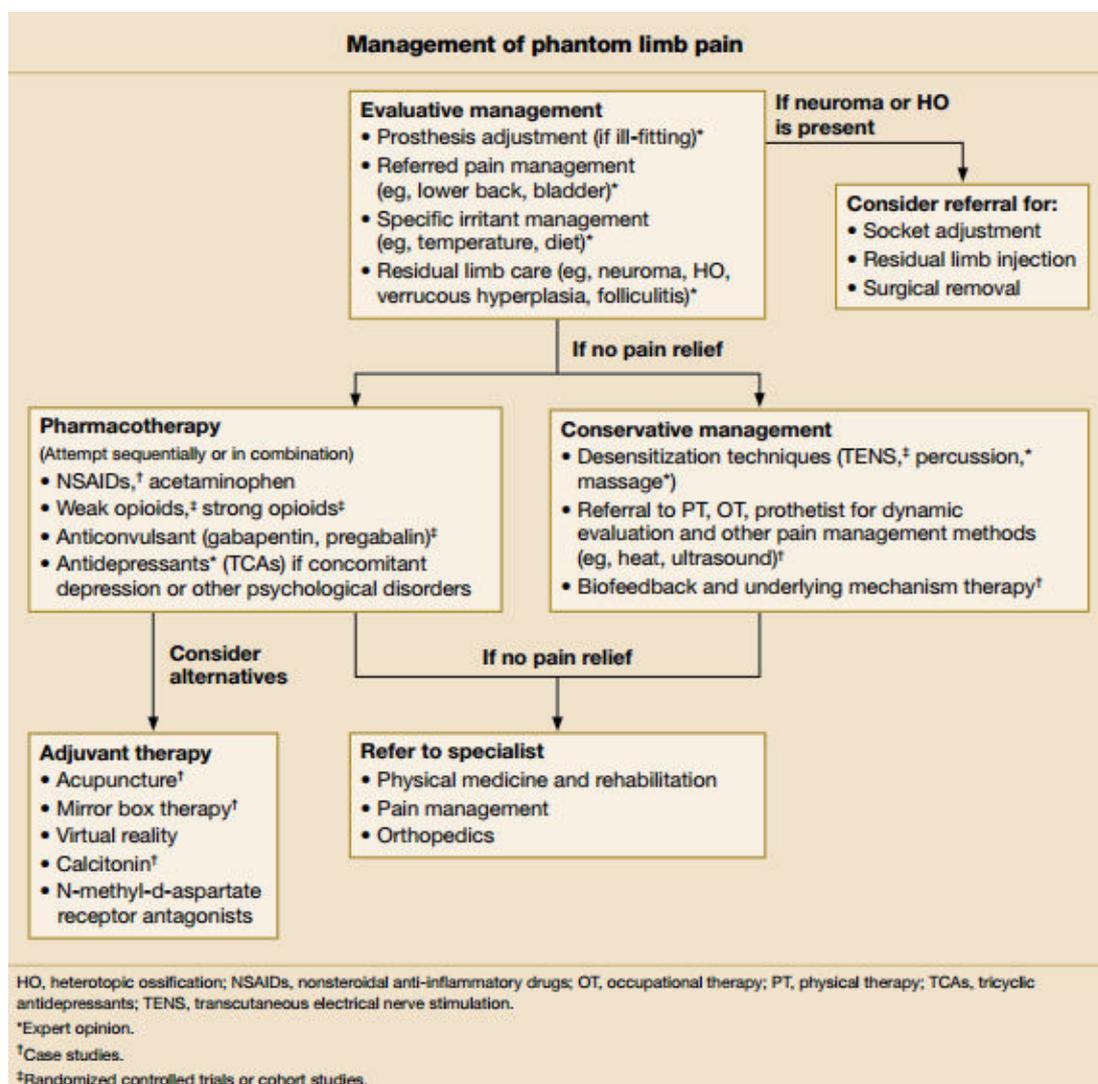
Le specifiche linee guida per un trattamento devono ancora essere ben delineate e sviluppate. Tuttavia, Black & Persons (2009) hanno proposto una linea per il trattamento multidisciplinare che combina la gestione valutativa, la desensibilizzazione, la

Pharmacotherapy	Surgical/invasive procedures	Adjuvant therapy
Opioids	Stump revision	Transcutaneous nerve stimulation
Morphine	Nerve block	Mirror therapy
Tramadol	Neurectomy	Biofeedback
Tricyclic Antidepressants	Rhizotomy	Temperature biofeedback
Amitriptyline	Cordotomy	Electro myographic biofeedback
Nortriptyline	Lobectomy	Massage
Imipramine	Sympathectomy	Ultrasound
Desipramine	CNS stimulation	Physiotherapy
AntiConvulsants	Spinal cord stimulation	Sensory discrimination training
Carbamazepine	Deep brain/thalamus stimulation	Prosthesis training
Oxcarbazepine	Cortical stimulation	Cognitive behavioral pain management
Gabapentin		Electroconvulsive therapy
Pregabalin		
Sodium channel blockers		
Lidocaine		
Bupivacaine		
Mexiletine		
NMDA receptor antagonist		
Memantine		
Ketamine		

**Tabella 1.** Possibili trattamenti per il PLP, suddivisi in farmacoterapia, procedure chirurgiche e/o invasive e terapie adjuvanti.

psicoterapia e la farmacoterapia. La gestione valutativa in particolare si basa sull'opinione dell'esperto, che valuta l'aggiustamento della protesi (se maladattata), il trattamento di dolori riferiti (come dolore alla parte bassa della schiena o alla vescica) e l'adattamento di fattori irritanti (come la dieta o la temperatura). Uno schema riassuntivo è proposto in **Figura 11**.

L'importanza di un approccio di squadra interdisciplinare che affronti ogni patologia che affligge l'amputato è stato evidenziato anche dal Dipartimento degli Affari dei Veterani degli Stati Uniti e dal Dipartimento della Difesa, i quali hanno pubblicato nel 2008 delle linee guida cliniche per la riabilitazione degli amputati agli arti inferiori.



**Figura 11.** Schema riassuntivo delle linee guida proposte da Black & Persons nel 2009. Dopo la gestione valutativa, viene proposto cosa fare a seguito dell'intervento dell'esperto in caso di presenza di neuroma o HO e in caso di mancato sollievo dal dolore. In quest'ultimo caso, si procede con terapie farmacologiche, alle quali possono essere affiancate terapie adiuvanti, e/o con gestione conservativa. In caso di ulteriore mancato sollievo, bisogna riferirsi ad uno specialista.

## 3.1 – La farmacoterapia

Sebbene sia l'approccio terapeutico più comune per il PLP, il trattamento farmacologico non è supportato da studi randomizzati controllati con placebo, ma solo da rapporti circostanziali. Nessuno dei farmaci riportati in seguito è curativo e il massimo beneficio ottenuto non supera il 30% (Flor, 2002; Stockburger et al., 2016; Tung, 2014).

Gli oppioidi (generalmente ossicodone, metadone, morfina e levorfanolo) sono stati a lungo utilizzati per alleviare i sintomi da dolore neuropatico e sembrano essere efficaci per il PLP. Legandosi ai recettori oppioidi periferici e centrali, forniscono analgesia senza la perdita di tatto, propriocezione o coscienza. Gli oppioidi possono ridurre la riorganizzazione corticale della corteccia somatosensoriale e interrompere i meccanismi del PLP. Nonostante gli effetti benefici nel dolore fantasma, essi sono associati ad effetti collaterali (come sedazione, vertigini, nausea, vomito e costipazione) e possono causare dipendenza. Se usati insieme ad antidepressivi o anticonvulsivanti, la dose di oppioidi necessaria è inferiore (Collins et al., 2018; Subedi & Grossberg, 2011).

L'azione analgesica degli antidepressivi triciclici è attribuita all'inibizione del blocco dell'assorbimento di serotonina-norepinefrina, all'antagonismo del recettore NMDA e al blocco dei canali del sodio. Nonostante gli antidepressivi triciclici siano quelli più utilizzati per i dolori neuropatici e sembrano essere d'aiuto anche per il PLP, non sono stati condotti studi controllati a riguardo (Subedi & Grossberg, 2011; Nikolajsen & Jensen, 2001; Flor, 2002).

I farmaci anticonvulsivanti più utilizzati sono il pregabalin, il gabapentin e la carbamazepina. Mentre i primi due vengono utilizzati perché riducono la frequenza e l'intensità del dolore neuropatico (tra cui il dolore dell'arto fantasma), la carbamazepina riduce il breve dolore lancinante associato al PLP (Collins et al., 2018; Subedi & Grossberg, 2011; Nikolajsen & Jensen, 2001).

La lidocaina, un farmaco bloccante dei canali del sodio, diminuisce transitoriamente il dolore dell'arto fantasma e le sensazioni fantasma. L'iniezione continua locale del bloccante nel DRG tramite un catetere a permanenza aumenta la durata del sollievo mostrando l'importanza del blocco ripetuto a lungo termine nel sistema nervoso periferico (Collins et al., 2018; Flor, 2002; Nikolajsen & Jensen, 2001).

Il meccanismo d'azione dell'antagonista del recettore del glutammato NMDA nel PLP non è ancora chiaro. La memantina riduce il dolore acuto dopo amputazione

traumatica (risultando utile per il dolore subito dopo l'incidente), ma non ha ancora mostrato effetti sul dolore cronico (Collins et al., 2018; Subedi & Grossberg, 2011).

L'analgesia preventiva e l'anestesia durante la fase pre-operatoria sembrano impedire che lo stimolo nocivo dal sito di amputazione inneschi sensibilizzazione centrale e alterazioni iperplastiche, impedendo in seguito l'amplificazione di questi impulsi. Un farmaco anestetico è la ketamina, la quale sembra generare una riduzione del dolore fino ad un anno dopo il trattamento (Subedi & Grossberg, 2011).

Alcuni farmaci molto utilizzati per il PLP sono l'acetaminofene (o paracetamolo) e i FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei). Il meccanismo analgesico del paracetamolo sembra coinvolgere le aree serotoninergiche e molteplici vie del SNC; i FANS invece riducono la nocicezione a livello periferico e centrale (Subedi & Grossberg, 2011).

## **3.2 – Le procedure chirurgiche e/o invasive**

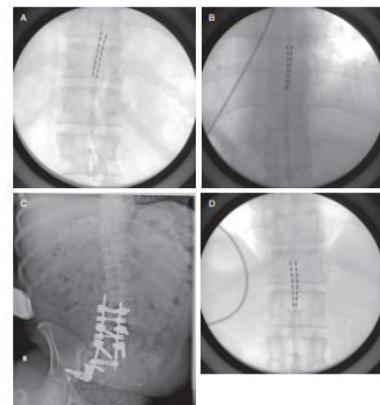
I trattamenti chirurgici per il dolore fantasma sono stati provati per decenni, ottenendo risultati spesso sfavorevoli. Per questo motivo, l'intervento chirurgico è un'opzione generalmente riservata in caso di fallimento di altri metodi terapeutici (Stockburger et al., 2016; Subedi & Grossberg, 2011; Nikolajsen & Jensen, 2001; Davis, 1993).

La revisione del moncone o la neurectomia potrebbero avere effetti benefici per un dolore locale al moncone, ma non per il dolore fantasma (Nikolajsen & Jensen, 2001; Davis, 1993). Le lesioni della zona di ingresso della radice dorsale (DREZ), inizialmente introdotte per il trattamento delle avulsioni del plesso brachiale (BPA), sembrano essere efficaci anche per altre sindromi da deafferentazione, tra cui il PLP e PLP con BPA. I risultati a lungo termine delle procedure DREZ per il dolore fantasma sono risultati solo discreti (Nikolajsen & Jensen, 2001; Davis, 1993; Subedi & Grossberg, 2011; Stockburger et al., 2016; Zheng et al., 2009). Altre procedure chirurgiche distruttive, come cordotomia, lobotomia, simpaticectomia, talamotomia o girectomia, possono avere effetti di sollievo a breve termine, ma spesso il dolore riappare a lungo termine (Nikolajsen & Jensen, 2001; Davis, 1993; Subedi & Grossberg, 2011).

Il trattamento mediante un impianto di elettrostimolazione al nervo periferico o al midollo spinale ha mostrato buoni risultati per il sollievo dal PLP: può alleviare il dolore senza influenzarlo o addirittura aggravarlo (Miles et al., 1978). La stimolazione elettrica

è un approccio chirurgico non distruttivo per il dolore centrale e periferico; essa mira a compensare la perdita degli stimoli afferenti al corno dorsale e a migliorare l'inibizione discendente (Davis, 1993). L'abrasione (sfregamento) del nervo periferico è una procedura facilmente applicabile in presenza di dolore dell'arto fantasma per la facilità di accesso ai nervi prossimali nel moncone. L'abrasione può dare un'immediata sensazione piacevole all'arto fantasma con totale sollievo dal dolore, ma può anche aggravarne la sensazione e generare sensazioni in zone differenti dall'area del dolore che dovrebbe essere trattata. L'impianto di uno stimolatore permanente può generare massimo sollievo se, durante i test di abrasione del nervo periferico, si ha una proiezione della sensazione nell'area del dolore o una sensazione piacevole. Un'altra possibile modalità di elettrostimolazione è la stimolazione elettrica percutanea. Questa è somministrata facendo passare, attraverso una sottile cannula, un elettrodo con una punta scoperta fino al nervo periferico. La cannula viene estratta con cura e il cavo elettrico isolato viene cucito alla pelle nel suo punto di emergenza. Utilizzando un generatore esterno e, come terra, un elettrodo a cuscinetto per la pelle, il nervo può essere stimolato per settimane senza danni (Miles et al., 1978).

La stimolazione del midollo spinale (SCS) è stata utilizzata come modalità per il trattamento del dolore dell'arto fantasma dal 1969. È un intervento a basso rischio che può portare ad una diminuzione del dolore e della sintomatologia generale, e ad un migliore risultato funzionale. Quattro pazienti presso il MD Anderson Cancer Center sono stati sottoposti a SCS per dolore agli arti fantasma, non avendo ottenuto un sollievo adeguato dopo precedenti trattamenti. Inizialmente i pazienti sono stati sottoposti ad una stimolazione percutanea, durante la quale gli elettrocateri sono stati posizionati per indurre parestesie nella regione del dolore. Alcune posizioni sono mostrati in **Figura 12**. Dopo aver imparato a gestire il dolore e averne ottenuto una riduzione del 50%, ai pazienti



**Figura 12. Radiografie che mostrano la posizione finale degli elettrocateri nel midollo spinale.** Un paziente aveva gli elettrocateri posizionati in T10-11 (A), uno delle derivazioni a T8-9 (B), uno degli elettrodi in T10-12 (C) e infine uno degli elettrocateri sovrastanti T12-L1 (D).

è stato introdotto un impianto permanente durante un secondo intervento chirurgico. Dopo l'intervento, i pazienti hanno riportato un eccellente sollievo dal dolore, maggiore dell'80% (Viswanathan et al., 2010; Subedi & Grossberg, 2011).

Bittar et al. (2005) hanno dimostrato dei miglioramenti nel dolore neuropatico cronico associato all'arto fantasma in tre pazienti, refrattari a molteplici terapie farmacologiche e non farmacologiche, in conseguenza alla stimolazione cerebrale profonda (DBS). A seguito del posizionamento durante l'intervento, la posizione dell'elettrodo e la frequenza, tensione e la larghezza dell'impulso sono state regolate per individuare il maggior sollievo. L'elettrodo è stato poi impiantato e fissato al cranio. Dopo diversi giorni di test extra operatori, è stato impiantato un generatore di impulsi in una tasca pettorale sotto la clavicola. I pazienti sono stati valutati dopo tre mesi ed è stato dimostrato che la stimolazione elettrica cronica di strutture cerebrali profonde, accuratamente selezionate, produce un miglioramento significativo nell'intensità e nella qualità del dolore, nel benessere soggettivo e spesso riduce il fabbisogno di oppiacei (Bittar et al., 2005).

La stimolazione del talamo somatosensoriale in alcuni pazienti ha generato sensazioni termiche, suggerendo che l'attivazione dei circuiti talamocorticali sia coinvolta nell'elaborazione termica e tattile. La proiezione della temperatura coinvolge infatti il talamo ventroposteromediale e l'insula anteriore, e sembra essere un'importante via di inibizione del dolore. Si ritiene quindi che il freddo possa inibirne l'elaborazione (Bittar et al., 2005).

La stimolazione della corteccia motoria (MCS) è una tecnica terapeutica non distruttiva, regolabile e reversibile. Essa è risultata essere efficace per il trattamento di pazienti che presentano sindromi dolorose neuropatiche croniche centrali o periferiche (come il PLP), refrattarie ad altri tipi di trattamento. Nonostante ciò, i meccanismi con cui agisce non sono ancora stati ben definiti. Gli elettrodi possono essere introdotti con l'uso di un telaio stereotassico in anestesia locale nello spazio epidurale attraverso un foro di bava o in anestesia generale eseguendo un'incisione rettilinea centrata sul solco centrale. Dopo aver eseguito entrambe le procedure su due gruppi di pazienti, Fagundes-Pereyra et al., (2010) hanno eseguito una serie di valutazioni elettrofisiologiche, tra cui la stimolazione motoria e la misurazione dei potenziali evocati somatosensoriali. Una matrice a quattro elettrodi è stata suturata alla dura madre sovrastante la corteccia motoria, in posizione perpendicolare rispetto all'orientamento del solco centrale e con

orientamento parietale-frontale. L'elettrodo libero viene collegato ad un generatore di impulsi posizionato all'interno di una sacca sottocutanea sotto la clavicola. Il 46,1% dei pazienti di questo studio ha mostrato un sollievo dal dolore maggiore del 50%. In generale, una buona risposta alla MCS (sollievo dal dolore maggiore del 40-50%) è stata osservata in circa il 55% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Alcuni pazienti (il cui sollievo era solo del 30-40%) erano intolleranti all'interruzione della stimolazione e la loro risposta al trattamento non era considerata sufficiente. In questi casi, nonostante la lontananza dall'effetto desiderato, non bisogna trascurare i risultati della terapia. Infatti, per questi pazienti il dolore era terribile e i trattamenti precedenti non avevano avuto successo. Un dolore intollerabile che diventa accettabile può quindi essere significativo per la qualità di vita del paziente (Stockburger et al., 2016; Fagundes-Pereyra et al., 2010).

### **3.3 – Le terapie adiuvanti**

Le terapie adiuvanti sono molteplici e molto diverse tra loro. Esse comprendono l'utilizzo delle protesi, la stimolazione elettrica transcutanea del nervo, la terapia dello specchio, la realtà virtuale, l'immaginazione mentale, la fisioterapia, i massaggi, gli ultrasuoni, la terapia elettroconvulsiva, l'allenamento di discriminazione sensoriale e l'agopuntura.

#### **3.3.1 – Il ruolo delle protesi**

Nei casi di amputazione, la protesi è uno strumento utilizzato per estendere la mano o la gamba e al giorno d'oggi è estremamente diffusa. Essa è utilizzata dalla quasi totalità di coloro che hanno subito un'amputazione all'arto inferiore; minore è invece il suo utilizzo per l'arto superiore (Giummarra et al., 2008; 2010). Una protesi è considerata funzionale (FP) se può essere utilizzata dall'amputato per svolgere una funzione fisica. La FP si suddivide in due categorie: protesi meccaniche e protesi mioelettriche (Weiss et al., 1999; Hunter et al., 2008). In particolare, quest'ultima è una protesi motorizzata che viene azionata mediante l'utilizzo di segnali elettromiografici provenienti dai muscoli (Flor et al., 2006). La protesi di Sauerbruch è un dispositivo meccanico che permette agli amputati di braccio e avambraccio di poter effettuare movimenti attivi e volontari di una mano artificiale. Viene formato un tunnel muscolare (nei flessori ed estensori del polso, nel bicipite, nel tricipite o nel pettorale) dal quale la potenza è trasmessa alla protesi della

mano attraverso dei cavi collegati ad un'asta inserita nel tunnel. I movimenti della protesi sono prodotti dalla contrazione e dal rilassamento muscolare tramite il controllo motorio diretto. I feedback visivi spesso non sono necessari per il controllo della velocità e della potenza della protesi. Rispetto alla mioelettrica, la protesi di Sauerbruch è più leggera e meno costosa. Tale protesi consente a chi la indossa di svolgere una grande varietà di attività, promuovendo l'utilizzo del moncone (Brückner, 1992; Weiss et al., 1999). Una protesi cosmetica (CP) viene invece progettata per motivi puramente estetici. Essa ha perciò uno scarso valore funzionale, portando al mancato utilizzo dell'estremità amputata e ad una sostanziale riduzione dell'input afferente da essa proveniente (Weiss et al., 1999; Hunter et al., 2008).

Come illustrato nel capitolo precedente, l'amputazione può indurre cambiamenti nell'organizzazione di S1, ai quali si aggiunge la riorganizzazione di M1, ritenuta secondaria alla prima (Karl et al., 2004). Le evidenze scientifiche suggeriscono che la riorganizzazione corticale di S1 dopo l'amputazione dell'arto superiore possa variare con l'intensità del PLP, l'uso della protesi (cosmetica o funzionale) e il training tattile (Hunter et al., 2008; Flor et al., 2006). La natura causale di questa relazione è ancora incerta: non è chiaro se è l'uso protesico a diminuire la riorganizzazione corticale che a sua volta riduce il PLP oppure se è la minore riorganizzazione che permette un uso maggiore delle protesi. Inoltre, l'utilizzo del moncone nel controllo della protesi influisce sul PLP? (Collins et al., 2018; Giummarra et al., 2007)

In caso di amputazione al braccio, un aumento dell'attività del moncone indotto dall'utilizzo della protesi di Sauerbruch potrebbe produrre una riorganizzazione corticale compensativa, invertendo il dolore dell'arto fantasma. Secondo questa ipotesi, si dovrebbe notare una drastica riduzione della quantità di PLP sperimentata dagli amputati che utilizzano una protesi funzionale. Diversamente, la protesi cosmetica ha un valore limitato nell'aumentare l'uso dell'arto residuo e per questo il dolore avvertito dovrebbe essere maggiore (Weiss et al., 1999). Lo studio di Weiss et al., (1999) ha confermato tale ipotesi, supponendo che la rappresentazione corticale dell'arto fantasma (in diminuzione a seguito dell'amputazione) venga invertita da una nuova riorganizzazione dipendente dall'afferenza proveniente dal moncone, con conseguente diminuzione del PLP ad essa correlato. Pertanto, un ampio uso di una protesi di Sauerbruch potrebbe avere effetti benefici sul dolore dell'arto fantasma, con importanti implicazioni per il trattamento del PLP: i pazienti che si sottopongono ad una formazione protesica che fornisce alla

corteccia sensomotoria degli input comportamentali rilevanti potrebbero mostrare una ridotta riorganizzazione motoria disadattiva e quindi un minore dolore all'arto fantasma (Karl et al., 2004).

Contrastante è invece la conclusione dello studio di Hunter et al. (2008), il quale ha riportato che la variazione dell'intensità del dolore fantasma tra la sessione iniziale e quella di follow-up era uguale sia nei soggetti che hanno utilizzato una FP sia in quelli che hanno utilizzato una CP.

Un terzo degli utenti (principalmente quelli con l'arto non telescopico) sente che il fantasma diventa un tutt'uno con la protesi, probabilmente per l'interazione bidirezionale tra l'uso della protesi e il fantasma. La percezione, l'intensità e la frequenza del dolore, il livello di amputazione, l'arto amputato (inferiore o superiore), la dominanza o meno dell'arto e il tipo di protesi utilizzata (funzionale o cosmetica) sono fattori che non influenzano tale *embodiment*. Negli amputati che utilizzano la protesi, la rappresentazione funzionale del fantasma è diversa, in quanto la parte terminale viene percepita più distale di quanto non sia nella realtà, e viene rafforzata dall'uso protesico (Giummarra et al., 2007; 2010). Un maggiore uso quotidiano della protesi è infatti correlato ad una maggiore lunghezza residua dell'arto (Karl et al., 2004). L'aspetto funzionale dello schema corporeo è evidenziato dal fatto che la protesi sembra essere incorporata in esso e il corpo viene sentito fenomenologicamente come intatto. L'uso estensivo della protesi conduce ad un'estensione dell'area di influenza del proprio corpo, coinvolgendo la protesi stessa all'interno della percezione innata del sé corporeo. Ciò suggerisce una fusione riuscita del fantasma con la protesi nello schema corporeo, a differenza di alcuni casi in cui il fantasma non si adatta o incarna la protesi, sentendosi per esempio "soffocato perché la protesi non è abbastanza lunga". La protesi sembra essere rappresentata nella corteccia somatosensoriale controlaterale nella stessa regione dell'arto fantasma e il feedback visivo della stimolazione della protesi, per esempio, viene percepita come stimolazione dell'arto fantasma (Giummarra et al., 2007; 2008; 2010). Probabilmente, l'uso della protesi abilita meccanismi feedforward adattivi e riduce il conflitto tra movimenti previsti ed effettivi dell'arto e il fantasma ad esso associato (Giummarra et al., 2010). In ogni caso, il mantenimento della rappresentazione non elimina in alcun modo la consapevolezza dell'amputato della mancanza del proprio arto, anzi la mantiene o addirittura la aumenta (Hunter et al., 2008). Hunter et al., (2008) hanno infatti mostrato che la consapevolezza è più vivida nei pazienti con FP rispetto ai pazienti con CP. La capacità di utilizzare la

protesi si acquisisce con l'esperienza; tuttavia, l'*embodiment* aiuta nella coordinazione del movimento e nel controllo naturale della protesi. I programmi motori per il suo utilizzo sembrano differire da quelli dell'arto reale solo negli stadi finali del movimento e l'arto artificiale richiede un maggiore monitoraggio visivo per compensare la ridotta propriocezione sulla punta della protesi (Giummara et al., 2008). Non tutti gli amputati però riescono ad utilizzarla come un "arto naturale", soprattutto quelli con amputazioni prossimali per i quali è più faticoso fisicamente e mentalmente. Inoltre, le persone che non usano la protesi sono maggiormente soggette al fenomeno del telescoping (Giummara et al., 2007). Al contrario, pazienti con sensazioni riferite dal moncone e/o dall'arto amputato sembrano essere più soggette all'*embodiment* della protesi (Giummara et al., 2010).

La stimolazione di una parte del corpo induce plasticità corticale, aumentandone la sua rappresentazione (Hunter et al., 2008; Flor, 2002). Lo studio di imaging funzionale (risonanza magnetica funzionale, fMRI) condotto da Lotze et al., (1999) ha mostrato che l'uso intensivo della protesi mioelettrica può avere effetti benefici per l'utente (rispetto all'utilizzo di una CP o al mancato utilizzo di una protesi), indicando una correlazione negativa tra l'uso della protesi e la riorganizzazione in S1 ( $r=-0.55$ ) e in M1 ( $r=-0.53$ ) e il dolore dell'arto fantasma ( $r=-0.49$ ). Inoltre, la rimozione della riorganizzazione corticale riduceva (in valore assoluto) la correlazione tra uso della protesi e dolore fantasma ( $r=-0.17$ ), suggerendo quindi una mediazione della riorganizzazione.

Mentre diversi studi hanno riportato una stretta relazione tra la plasticità di S1 e il dolore dell'arto fantasma, la relazione tra alterazioni nella corteccia motoria e fenomeni correlati all'amputazione non è stata ancora esplorata nel dettaglio (Karl et al., 2004). La riorganizzazione di M1 e la gravità del PLP sembrano essere correlati negativamente con l'uso quotidiano della protesi: maggiore è quest'ultimo, minore è la riorganizzazione motoria e quindi il dolore avvertito (Collins et al., 2018; Karl et al., 2004). Lo studio con imaging neuroelettrica dei potenziali corticali correlati al movimento, condotto da Karl et al., (2004) con lo scopo di studiare la relazione tra riorganizzazione corticale e fenomeni fantasma, aveva indicato delle correlazioni negative tra la quantità di uso quotidiano delle protesi e le ampiezze dei potenziali corticali. Una possibile spiegazione è che l'uso delle protesi invii feedback afferenti rilevanti alla corteccia motoria che ne influenzano la riorganizzazione. Inoltre, le aree motorie di ordine superiore (come la SMA) potrebbero

memorizzare nuove sequenze legate alla protesi per l'esecuzione dei movimenti, prevenendo o invertendo la riorganizzazione motoria disadattiva (Karl et al. 2004).

Un allenamento con un'interfaccia cervello-macchina (*Brain Machine Interface*, BMI) di una mano neuroprotesica (robotica) utilizzando segnali MEG in tempo reale è stato svolto per studiare l'associazione tra i cambiamenti nel dolore e le correnti corticali durante il movimento della mano fantasma (Yanagisawa et al., 2016). È stato dimostrato che le BMI possono indurre cambiamenti nell'attività corticale. Il funzionamento dell'interfaccia consiste con l'iniziale decodifica dell'attività neurale dell'azione mentale per muovere, ad esempio, la mano fantasma e con la successiva conversione del movimento decodificato del fantasma in quello di una neuroprotesi robotica. Lo studio di Yanagisawa et al., (2016) ha dimostrato che il ripristino parziale della mano interessata può avvenire utilizzando la neuroprotesi e che l'alterazione della plasticità della rappresentazione corticale della mano fantasma altera il PLP associato (Collins et al., 2018). L'ipotesi iniziale degli autori era che un allenamento di successo con i movimenti della mano fantasma portasse ad una riduzione del dolore fantasma insieme a concomitanti cambiamenti corticali plastici. Contrariamente a quanto ipotizzato e alla CRT, sebbene l'allenamento portasse ad un numero maggiore di informazioni sul movimento nella corteccia sensomotoria controlaterale, l'aumento della rappresentazione fantasma aumentava il PLP, il quale aumentava proporzionalmente al contenuto informativo decodificato dei movimenti della mano fantasma. L'attività corticale che rappresenta i movimenti della mano fantasma è preservata nella corteccia sensomotoria e un dolore maggiore è associato ad una maggiore attivazione corticale. L'allenamento quindi sembrava associare la protesi alla mano fantasma, e non alla mano intatta. Se invece l'allenamento era mirato alla seconda, il dolore si riduceva. L'allenamento BMI può essere considerato un nuovo strumento non invasivo per studiare l'anatomia del cervello e il neurofeedback potrebbe essere una potenziale terapia che rende la BMI un trattamento nuovo e clinicamente utile per il dolore fantasma (Yanagisawa et al., 2016; Collins et al., 2018).

Oltre alla plasticità funzionale della corteccia, è stata individuata un'ulteriore plasticità neurale del volume corticale, associato ad alterazioni anatomiche in parti della corteccia che appartengono ai flussi visivi dorsali e ventrali. Ciò è stato ipotizzato essere correlato all'ampio uso delle protesi funzionali, che comportano un maggiore feedback visivo per il controllo dell'arto artificiale, necessario per compensare la mancanza di

feedback somatosensoriali dall'estremità della protesi. Lo studio di Preißler et al. (2013) ha esaminato la relazione esistente tra la plasticità del volume corticale nel sistema visivo, il PLP e l'uso della protesi. Già Lotze et al. (1999) in precedenza avevano mostrato che il feedback visivo del dispositivo artificiale aveva un effetto benefico sulla plasticità corticale funzionale e sul PLP. Sulla base dei risultati comportamentali, è stato supposto che la plasticità corticale strutturale sia associata all'uso della protesi funzionale della mano. La maggiore plasticità era stata osservata nel flusso dorsale, coinvolto nella coordinazione occhio-mano: maggiore infatti era l'uso della protesi, minore era il volume della corteccia parietale posteriore sinistra (solco intraparietale e solco parietale superiore), nel cuneo e nel giro temporale medio destro. Solo il giro linguale destro, come parte della corteccia associativa visiva, ha mostrato un'associazione positiva tra volume e uso della protesi. La plasticità strutturale potrebbe presentare un processo di adattamento del cervello a nuovi schemi di movimento e coordinazione, necessari per guidare una mano artificiale. Il coinvolgimento del lobo parietale nella coordinazione occhio-mano, nella presa e nell'orientamento della mano è correlato ad una diminuzione del volume corticale, a causa della perdita della regolazione fine dei movimenti con l'utilizzo di protesi senza polso flessibile. Le aree del solco intraparietale contengono cellule che organizzano la convergenza della vista e della propriocezione: il maggiore utilizzo della protesi funzionale porterebbe quindi ad un maggiore apprendimento della mancata convergenza tra le informazioni visive e propriocettive durante la presa e ciò potrebbe essere accompagnato da una diminuzione del volume di materia grigia. Il cuneo fa parte della corteccia visiva di associazione ed è coinvolto nel controllo guidato dallo stimolo (controllo bottom-up); tuttavia, il controllo protesico è dominato principalmente dal controllo top-down per la necessità di pianificare in anticipo i movimenti, con eventuale conseguente diminuzione del volume corticale a seguito di un maggior utilizzo protesico. Al contrario, nel giro linguale destro la relazione positiva con l'uso della protesi è dovuta alla maggiore necessità di informazioni sull'orientamento visivo per l'utilizzo del dispositivo protesico durante la presa. Le persone amputate devono infatti pianificare il processo di presa più avanti rispetto alle persone sane, concentrandosi sull'oggetto e su come avvinarsi ad esso prima di iniziare l'afferraggio. I pazienti con grave PLP hanno mostrato associazioni significative tra l'uso della protesi e i volumi corticali in una quantità maggiore di aree rispetto ai pazienti con un PLP più lieve, indicando che il dolore è accompagnato da più alterazioni corticali rispetto all'amputazione stessa. Nello

specifico, soggetti con un maggiore PLP erano stati associati ad un minore uso della protesi, mentre gruppi con basso e medio PLP non mostravano tale associazione. Sembra ragionevole concludere che l'uso protesico (come anche l'uso della terapia dello specchio [MT] e della realtà virtuale [VR], descritti in seguito) possa svolgere un ruolo nella diminuzione del PLP, consentendo all'amputato di visualizzare un arto che si muove in modo naturale. Tuttavia, ciascuna di queste metodiche prevede l'attivazione dei muscoli residui degli arti, il cui ruolo nella riduzione del PLP è ancora incerto (Collins et al., 2018).

Le caratteristiche corporee dei fenomeni fantasma non dolorosi possono risultare utili nel controllo della protesi e influenzare con successo le strategie per alleviare il dolore fantasma (Giummarra et al., 2010; Collins et al., 2018). Un target per la riabilitazione è il ripristino dell'immagine corporea e di un'attività uguale, se non maggiore, dell'arto. Il posizionamento di un arto protesico, tramite il sistema di fissazione utilizzato, crea nuovi stimoli sensoriali, e questo è di per sé un trattamento per il dolore che potrebbe essere più orientato al ripristino della funzione dell'arto (Barbin et al., 2016). La scelta della protesi dipende comunque dal sito di amputazione, dalle condizioni del moncone e dall'età dell'amputato. La motivazione dell'amputato nel ripristino delle funzioni motorie è un fattore determinante nella capacità di controllare la protesi in modo naturale ed efficiente. In ogni caso, deve essere introdotta il prima possibile a seguito di amputazione, soprattutto del braccio (Gregory-Dean, 1991). Al di là dell'impatto sulla riabilitazione funzionale, è noto da tempo che il posizionamento precoce di una protesi mediante contatto con alveolo rigido favorisce la guarigione del moncone, previene la trombosi venosa e svolge un ruolo nel controllo del dolore attraverso una migliore realizzazione dell'amputazione (Barbin et al., 2016). La valutazione del successo di un amputato al braccio riguarda la capacità del paziente di utilizzare la mano artificiale e l'aspetto estetico della protesi è a suo modo importante, in quanto aiuta a sostenere il morale della persona che la indossa. Per gli amputati agli arti inferiori, il fattore determinante per il successo della protesi è invece la volontà del paziente di tornare nuovamente a camminare. Questi amputati necessitano di una protesi funzionale, durevole ed esteticamente accettabile che permetta loro di equalizzare la lunghezza delle gambe. Inoltre, gli amputati più anziani necessitano di una protesi che sia leggera e semplice da applicare (Gregory-Dean, 1991).

Il dolore persistente al moncone potrebbe rendere difficile il trattamento e spesso interferire con l'uso della protesi e la riabilitazione (Nikolajsen & Jensen, 2001).

### 3.3.2 – L'illusione visiva

La terapia dello specchio o gli allenamenti con il feedback visivo virtuale dell'arto fantasma sembrano essere promettenti trattamenti per alleviare il PLP, da soli o in combinazione con l'immaginazione mentale. Sono tutte terapie mente-corpo che essenzialmente inducono il cervello a pensare che l'arto mancante sia ancora presente, con lo scopo di migliorare la mobilità del fantasma, di invertire la plasticità disadattiva all'interno della corteccia sensomotoria e di ridurre il dolore (Mercier & Sirigu, 2009; Brunelli et al., 2015).

#### 3.3.2.1 – La *Mirror Therapy*

La terapia dello specchio (MT) è probabilmente uno dei trattamenti più efficaci per il dolore fantasma, è meno costoso e più facile da applicare in quanto può essere svolto sia a casa che nei reparti ambulatoriali (Kim & Kim, 2012; Chan et al., 2007; Collins et al., 2018).

Questo approccio è stato ideato da Ramachandran e Rogers-Ramachandran nel 1996. Gli autori avevano costruito una *mirror box* posizionando uno specchio verticale all'interno di una scatola di cartone senza il tetto. Come mostrato in **Figura 13**, la parte anteriore della scatola presenta due fori, nei quali il paziente inserisce la mano intatta in uno e il moncone nell'altro. Il paziente osserva il riflesso speculare della sua mano intatta e la visione delle due mani crea l'illusione che l'arto amputato sia ancora presente. Infine, l'invio del comando motorio ad entrambe le mani per eseguire movimenti simmetrici fa sì che il fantasma resusciti, obbedendo a tali comandi. L'idea del trattamento si basa sul conflitto che si crea a seguito dell'amputazione tra interazione motoria, feedback visivo

**Figura 13. *Mirror box*.** Uno specchio è posto verticalmente al centro di una scatola di legno o cartone le cui superfici superiore e frontale sono state rimosse. Il paziente infila la mano intatta in un foro e il moncone nell'altro. Guardando lo specchio, si crea l'illusione che la mano fantasma sia resuscitata.



e rappresentazione propriocettiva, ed è mirato a risolvere tale discrepanza servendosi dell'immagine speculare (quindi di un feedback visivo) dei movimenti dell'arto intatto (Kim & Kim, 2012; Chan et al., 2007; Foell et al., 2014; Subedi & Grossberg, 2011). In generale, l'effetto della terapia è maggiore sul dolore somatico profondo (come pressione o dolore propriocettivo) piuttosto che sul dolore superficiale (come calore o dolore nocicettivo). I tessuti profondi sono infatti responsabili dell'integrazione dei nervi sensomotori (Kim & Kim, 2012).

Sebbene i meccanismi che portano alla riduzione del dolore non siano ancora ben noti (Foell et al., 2014; Collins et al., 2018; Stockburger et al., 2016), si ritiene che una possibile spiegazione riguardi il ruolo dei neuroni specchio nell'empatia somatica. L'attivazione di questi neuroni nell'emisfero controlaterale all'amputazione permette al paziente con PLP di provare la stessa emozione o sensazione della parte intatta del corpo, osservandone l'immagine speculare. Il blocco dei neuroni specchio da parte di un sistema intatto di neuroni non specchio (che avviene in assenza di PLP o di amputazione) fa sì che queste esperienze sensoriali siano vissute solo da coloro che manifestano il dolore.

Durante il primo studio MT randomizzato, condotto da Chan et al. (2007), 22 pazienti, manifestanti PLP a seguito di un'amputazione alla gamba o al piede, furono suddivisi in modo causale in tre diversi gruppi: il primo doveva muovere il fantasma mentre visualizzava l'immagine dell'arto intatto riflessa nello specchio; il secondo doveva muovere entrambi gli arti mentre lo specchio era coperto da un foglio opaco; il terzo doveva chiudere gli occhi e immaginare il movimento dell'arto amputato. Lo studio ha dimostrato che la terapia era risultata efficace nella riduzione del dolore nel 93% dei partecipanti appartenenti al primo gruppo, mentre il PLP non si era ridotto per gli altri due gruppi (Chan et al., 2007; Collins et al., 2018). I risultati hanno confermato quindi l'ipotesi che il feedback visivo fornito dallo specchio possa alleviare i sintomi del dolore fantasma (Collins et al., 2018).

Un'ulteriore conferma è data dal caso clinico descritto da Kim & Kim (2012), il quale riportava un livello VAS (scala visiva analogica) di 8-10 su 10, nonostante i trattamenti farmacologici e non farmacologici a cui era stato sottoposto. Con l'inizio della terapia dello specchio, il livello però era sceso a 4 su 10.

La MT può essere applicata solo ad amputati unilaterali e questo rappresenta un suo grosso svantaggio perché probabilmente il numero di amputati bilaterali (ora in minoranza) potrebbe crescere per l'aumento dei tassi di diabete e malattie vascolari

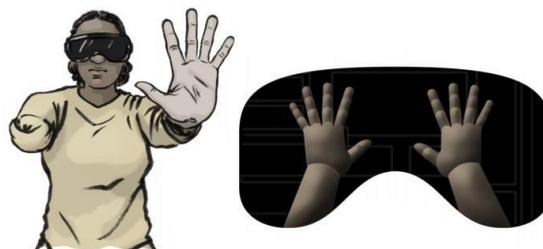
(Stockburger et al., 2016; Tung et al., 2014). Lo studio randomizzato di Tung et al. (2014) ha mostrato che una modalità di feedback visivo, come l'osservazione diretta degli arti di un'altra persona, possa essere una possibile alternativa alla MT, suggerendo promettenti applicazioni per il trattamento negli amputati bilaterali. La terapia di osservazione visiva rappresenta quindi la possibilità per questa categoria di poter accedere in modo semplice ed economico ai benefici della terapia di feedback visuomotorio, probabilmente per la dominanza che la visione ha sui sensi propriocettivi o tattili. Tutto ciò sottolinea ancora una volta l'importante ruolo del feedback visivo nel modulare le risposte al dolore (Collins et al., 2018).

Data questa forte influenza della visione sulla percezione e sul movimento, Foell et al. (2014) hanno affermato che l'illusione creata dallo specchio di avere due arti intatti potrebbe generare delle alterazioni nella riorganizzazione corticale (inversione dei cambiamenti disadattivi). A seguito del trattamento, è stata osservata un'associazione positiva tra una diminuzione del dolore e una rappresentazione somatosensoriale di nuovo simile, e quasi normale, nei due emisferi. Al contrario, non è stata trovata un'associazione con la corteccia motoria. Il successo del trattamento potrebbe anche essere dovuto alla capacità di associare il movimento riflesso nello specchio al fantasma, così come è necessaria l'incorporazione al fine di ottenere effetti benefici dal trattamento. È stato osservato che una maggiore incorporazione è associata ad una minore attivazione della corteccia parietale posteriore, una regione coinvolta nelle percezioni dolorose e nella correlazione percepita con un arto osservato. Infine, il fenomeno del *telescoping* potrebbe essere un predittore dell'efficacia della MT, nonostante la loro interazione non sia stata ancora ben studiata. Sembra infatti che il *telescoping* crei una contraddizione tra l'accorciamento a livello propriocettivo del fantasma e l'immagine allo specchio dell'arto intatto, ed è stato scoperto che ciò può creare addirittura la percezione di un terzo braccio illusorio, come se l'immagine fosse la rappresentazione di un braccio nascosto.

### **3.3.2.2 – La realtà virtuale**

La realtà virtuale (VR) costituisce una terapia speculare tecnologicamente più sofisticata della MT. Analogamente a questa, sfrutta il feedback visivo dato dalla simulazione contemporanea di entrambi gli arti, intatto e mancante, grazie all'utilizzo di occhiali VR per la visualizzazione (**Figura 14**). In aggiunta, consente un'ampia varietà di esercizi di movimento e di riabilitazione e permette giochi interattivi che sfidano i pazienti con

**Figura 14. Realtà virtuale (VR).** Come la MT, la terapia VR utilizza feedback visivi per simulare sia l'arto intatto che l'arto amputato. La visualizzazione dell'arto virtuale, e dei suoi movimenti, avviene attraverso degli appositi occhiali VR.



diversi livelli di difficoltà (Collins et al., 2018; Ortiz-Catalan et al., 2014). Inoltre, la VR può essere considerata una possibile soluzione per adattare l'immagine virtuale al fantasma distorto in caso di *telescoping* (Foell et al., 2014). L'uso di una tecnologia avanzata per creare immagini virtuali degli arti mancanti ha permesso di ottenere risultati incoraggianti per alleviare il PLP, suggerendo che la VR debba essere maggiormente esaminata e confrontata con la MT tradizionale (Collins et al., 2018). Un fattore che può interferire od ottimizzarne l'efficienza è un buon allineamento tra l'arto prossimale e l'immagine virtuale, necessario per indurre l'illusione; sembra essere meno importante l'esatta congruenza tra l'immagine virtuale e la precedente reale apparenza dell'arto (Mercier & Sirigu, 2009).

Ad oggi, i pazienti sottoposti a terapia VR comandano la stessa esecuzione motoria di entrambi gli arti e il feedback visivo è fornito dalla rappresentazione virtuale dell'arto amputato al quale vengono abbinati movimenti dell'arto controlaterale. Come la MT, tale approccio può essere utilizzato solo su pazienti con amputazione unilaterale per la necessità di un arto controlaterale sano. I pazienti inoltre non controllano volontariamente la rappresentazione virtuale dell'arto fantasma, che si muove indipendentemente da questo (Ortiz-Catalan et al., 2014).

Un approccio VR applicabile agli amputati bilaterali è stato proposto da Ortiz-Catalan et al. (2014). Si tratta di una proposta tecnologica non invasiva che combina (forse per la prima volta) la previsione dell'intento di movimento attraverso la decodifica di segnali mioelettrici, realtà virtuale, realtà aumentata (AR) e giochi interattivi nel trattamento del PLP. L'arto virtuale risponde direttamente all'attività mioelettrica del moncone e l'illusione di un arto restaurato viene migliorata con la realtà aumentata. I pattern mioelettrici prevedono in modo accurato i movimenti fantasma e vengono utilizzati come input per gli ambienti VR e AR. La disponibilità di tali segnali rende la richiesta di un certo grado di muscolatura residua una limitazione per questo approccio. Dopo aver mostrato resistenza ad una varietà di trattamenti (MT inclusa), il paziente di

72 anni (con amputazione traumatica sotto il gomito) che è stato sottoposto al trattamento ha riferito una riduzione dei sintomi e la loro assenza per alcuni periodi, che hanno portato, a detta del paziente stesso, ad un notevole miglioramento delle sue condizioni. Durante il trattamento, la capacità del paziente di controllare volontariamente l'arto virtuale per produrre i diversi movimenti è migliorata nonostante la mancanza, dovuta al livello dell'amputazione, dei muscoli direttamente responsabili dei movimenti più distali. Inoltre, l'estremità dell'arto telescopico era tornata alla sua distanza anatomica. Gli autori hanno ipotizzato che l'efficacia della terapia potesse essere dovuta al maggiore realismo offerto dall'AR e al controllo volitivo diretto attraverso la predizione dell'intento di movimento utilizzando segnali mioelettrici rilevati nel moncone. Già si era ipotizzato che l'utilizzo della muscolatura per controllare le protesi mioelettriche convenzionali riducesse il PLP (Lotze et al., 1999). In questo caso, però, l'utilizzo estensivo della protesi non aveva generato alcun cambiamento, probabilmente perché il feedback visivo da essa fornito era limitato e la protesi non rispondeva a comandi fisiologicamente appropriati. Questo sottolinea nuovamente l'importanza di una relazione congruente tra feedback ed esecuzione motoria, nonché l'intenzione di eseguire il movimento. Tutto ciò era fornito dal sistema VR proposto in questo lavoro, che combinava due importanti fattori per la riduzione del PLP: (1) il feedback visivo che illude il cervello che l'arto sia presente, facilitando così i movimenti dell'arto fantasma, e (2) l'allenamento dei muscoli del moncone che normalmente vengono trascurati (Ortiz-Catalan et al., 2014).

Un training VR (Mercier & Sirigu, 2009) effettuato su 8 pazienti ha portato ad una diminuzione media del dolore del 38% nella scala VAS. Cinque dei partecipanti hanno riportato una diminuzione di oltre il 30% e questo effetto è stato mantenuto per le quattro settimane successive all'intervento in 4 casi su 5. Questa è la prima evidenza che il sollievo dal PLP ottenuto con una terapia VR possa essere mantenuta nel tempo, ma non è stato trovato alcun legame tra il sollievo a lungo termine e il sollievo provato durante l'esposizione al feedback visivo. I partecipanti dovevano visualizzare un'immagine virtuale di un arto che esegue vari movimenti per poi replicarli con i loro arti fantasma. I partecipanti hanno riportato un senso di fatica durante la produzione del movimento del fantasma con il feedback visivo, facendo sorgere domande riguardanti i meccanismi alla base di questo approccio terapeutico. La differenza nell'efficacia del trattamento per ogni paziente potrebbe dipendere dal fatto che l'osservazione dei movimenti possa determinare l'attivazione della corteccia motoria in alcuni pazienti e fallire, nel fare questo, in altri: il

senso di fatica descritto da alcuni pazienti potrebbe essere indice di questa attivazione motoria.

### **3.3.2.3 – L’immaginazione mentale**

Gli esercizi di immaginazione mentale sembrano avere un effetto analgesico nel dolore dell’arto fantasma. Se praticati regolarmente, possono attivare le corteccie motorie e sensoriali, fornire una stimolazione sufficiente ai neuroni deafferentati e potenzialmente alterare la riorganizzazione corticale (MacIver et al., 2008). Questa tecnica tratta l’arto fantasma come una parte reale del corpo risultante dall’interazione paziente-terapista e dall’interazione paziente-immagini corporee. Essa viene utilizzata perché attiva i percorsi neurali simili a movimenti reali (MacIver et al., 2008).

Le immagini mentali descritte da MacIver et al. (2008) possono essere definite come un trattamento neuromodulatorio (Brunelli et al., 2015). Nel loro studio, MacIver et al. (2008) hanno mostrato che la semplice tecnica di immaginazione dei movimenti delle mani e delle labbra ha portato alla riduzione dell’intensità di PLP in 13 persone con amputazione degli arti superiori dopo un allenamento intensivo di 6 settimane. I movimenti immaginari della mano fantasma (non seguiti dal movimento reale dell’arto residuo) hanno portato all’attivazione dell’area delle labbra che non si sono osservati nei volontari sani e questo potrebbe essere una sorta di “inversa” riorganizzazione funzionale. Si è vista inoltre un’estensiva attivazione dell’area di rappresentazione della mano in M1 e S1 controlateralmente al fantasma.

Allo stesso modo, Hugdahl et al. (2001) hanno mostrato (tramite analisi fMRI) una maggiore attivazione neuronale nella corteccia motoria destra (giro precentrale) quando il paziente picchietta con le dita intatte della mano sinistra, e una corrispondente attivazione nella corteccia motoria sinistra quando immagina di picchiettare con le dita del braccio destro amputato. In un secondo studio, lo stesso paziente immagina movimenti dolorosi e piacevoli delle dita, e posizioni delle dita del braccio amputato. I risultati hanno mostrato attivazioni più ampie sulla corteccia motoria per l’immaginazione del movimento rispetto all’immaginazione della mano in una posizione immobile e attivazioni più ampie sulla corteccia sensoriale quando si immaginano esperienze dolorose.

### **3.3.3 – La stimolazione elettrica transcutanea del nervo**

La stimolazione elettrica transcutanea del nervo (TENS) viene somministrata attraverso un dispositivo standard costituito da una macchina a batteria che eroga correnti elettriche. Tale erogazione avviene tramite elettrodi attaccati alla superficie corporea intatta e ha lo scopo di stimolare i nervi periferici. La TENS deve essere somministrata alla pelle con sensazioni normali e ai nervi funzionali per produrre una forte e non dolorosa sensazione TENS all'interno del campo recettivo del dolore (Johnson et al., 2015). I dispositivi TENS sono portatili, non invasivi, facili da usare e hanno pochi effetti collaterali o controindicazioni.

La somministrazione della terapia può essere autonoma o in combinazione con altri trattamenti e i benefici riguardano la possibilità di autosomministrazione e un uso più efficiente del tempo del professionista sanitario (Katz & Melzack, 1991; Giuffrida et al., 2010; Johnson et al., 2015; Subedi & Grossberg, 2011). Alcune problematiche possono derivare da un dosaggio non ottimale della corrente elettrica. La TENS non può essere utilizzata in pazienti con impianti elettronici (come pacemaker) e in casi di gravidanza, epilessia, tumori maligni, trombosi venosa profonda e pelle fragile o danneggiata.

I principali effetti della TENS sono l'inibizione dei neuroni nocicettivi di secondo ordine, l'aumento del flusso sanguigno e la riduzione degli spasmi muscolari, tutti effetti che potrebbero aiutare nell'alleviare il PLP, il dolore al moncone o entrambi. In particolare, la TENS convenzionale viene utilizzata per stimolare le fibre afferenti A $\beta$  di largo diametro per suscitare analgesia segmentale; la TENS simile all'agopuntura invece stimola le fibre A $\delta$  per suscitare analgesia extrasegmentale (Johnson et al., 2015).

In un progetto crossover controllato con placebo, Katz e Melzack (1991) hanno esaminato l'efficacia della TENS auricolare per il sollievo al fenomeno fantasma. I soggetti di studio (un gruppo con PLP, un gruppo con PLS e un gruppo senza alcun fenomeno fantasma) hanno ricevuto la TENS auricolare in una sessione e la "stimolazione" placebo nell'altra. La stimolazione elettrica a bassa frequenza (4 Hz) e ad alta intensità (da 10 a 30 V) è stata erogata nell'orecchio esterno usando uno stimolatore collegato a due orecchini d'argento attaccati ai lobi dei soggetti. L'uso di una bassa frequenza sembra produrre una modesta e corta riduzione dell'intensità del dolore fantasma e della parestesia della sensazione fantasma. In realtà, la riduzione dell'intensità del fenomeno si è ridotta durante (e non dopo) la TENS nel gruppo con PLP e dopo (ma non durante) la stimolazione nel gruppo con PLS. In entrambi i casi, la riduzione

riguardava la composizione parestetica dell'arto fantasma. L'orecchio esterno è infatti riccamente innervato da afferenze somatiche e la sua elettrostimolazione potrebbe produrre effetti attivando un sistema discendente di controllo del dolore. La durata del sollievo provocato dalla TENS auricolare è però abbastanza limitata. In conclusione, Katz & Melzack hanno scoperto che questo tipo di trattamento può ridurre il dolore fantasma (Nikolajsen & Jensen, 2001).

Generalmente gli elettrodi vengono applicati al moncone o alle aree sane dell'arto colpito; un'applicazione alternativa, ma spesso trascurata, della TENS per il trattamento del PLP comporta la stimolazione dell'arto controlaterale (cioè, dell'arto sano). Storicamente, ci sono stati più studi che hanno dimostrato l'efficacia della TENS dell'arto controlaterale rispetto a quello ipsilaterale per diminuire il PLP (Giuffrida et al., 2010; Subedi & Grossberg, 2011).

### **3.3.4 – Altre terapie adjuvanti**

La terapia elettroconvulsiva (ECT), in genere utilizzata per disturbi psichiatrici come la depressione, è risultata essere utile in caso di dolore all'arto fantasma refrattario a molteplici terapie. La caratteristica essenziale di questo trattamento è l'induzione di una crisi convulsiva generalizzata con una stimolazione elettrica erogata tramite elettrodi applicati bilateralmente alla testa. Il rischio di complicanze è ridotto grazie ad una buona valutazione medica, all'anestesia, al rilassamento muscolare e all'ossigenazione continua. Il meccanismo d'azione dell'ECT per il PLP è comunque sconosciuto, così come la fisiopatologia del dolore dell'arto fantasma, cosicché ogni speculazione risulta essere provvisoria (Rasmussen & Rummans, 2000; Subedi & Grossberg, 2011; Stockburger et al., 2016).

Gli interventi psicologici includono l'ipnosi, il biofeedback, le terapie comportamentali, le terapie cognitive, i gruppi di supporto e le cliniche per il dolore. Il pre-trattamento del dolore e gli sforzi educativi pre e post-amputazione possono aiutare il paziente dal punto di vista cognitivo e psicologico, facilitando l'adattamento a un cambiamento dell'aspetto fisico e al dolore cronico, la cura e il trattamento del moncone, l'introduzione alla protesi, l'anticipazione di complicanze (ad esempio, il fenomeno fantasma), la gestione dei fattori di stress e la spiegazione del processo di riabilitazione (Davis, 1993; Stockburger et al., 2016).

I trattamenti biofeedback conducono alla vasodilatazione o diminuzione della tensione muscolare nell'arto residuo, aiutando a ridurre il dolore del fantasma (Flor, 2002). Sebbene non ci siano prove specifiche che abbinino le varie caratteristiche del PLP a specifiche tecniche di biofeedback, è suggerito che, per esempio, il biofeedback della temperatura potrebbe ridurre la sensazione di bruciore del fantasma (Subedi & Grossberg, 2011).

## Capitolo 4 – La reinnervazione muscolare mirata

L'amputazione degli arti e la conseguente deafferentazione dei nervi periferici influiscono su più livelli neurali dalla periferia alla corteccia sensomotora, contribuendo al fenomeno del dolore fantasma. Le scariche ectopiche provenienti dai neuromi generano sia dolore dell'arto fantasma che dolore al moncone. Quest'ultimo in particolare, oltre a contribuire alla riduzione della qualità di vita, può impedire un utilizzo confortevole delle protesi, limitando ulteriormente le capacità funzionali dell'amputato. La reinnervazione muscolare mirata (TMR, *Targeted Muscle Reinnervation*), introdotta nel 2002 da Dumanian, trasferisce chirurgicamente i nervi amputati ai nervi motori e viene utilizzata sia per la prevenzione e la riduzione del dolore da neuroma, sia per consentire un controllo intuitivo delle protesi mioelettriche principalmente degli arti superiori (Dumanian et al., 2019; Souza et al., 2014; Kuiken et al., 2017; Valerio et al., 2019). Inizialmente la TMR è stata utilizzata solo per individui con amputazioni di alto livello, mentre oggi è considerata una procedura chirurgica clinicamente accettata e viene eseguita negli Stati Uniti e in tutto il mondo. Un'altra procedura che può essere applicata in combinazione con la TMR è la reinnervazione sensoriale mirata (TSR, *Targeted Sensory Reinnervation*), che permette il ripristino dei feedback sensoriali per l'utente (Kuiken et al., 2017).

### 4.1 – La TMR tratta il neuroma e il PLP

Le attuali strategie terapeutiche per inibire la formazione del neuroma e per trattarne il dolore non sono definitive e spesso sono insoddisfacenti.

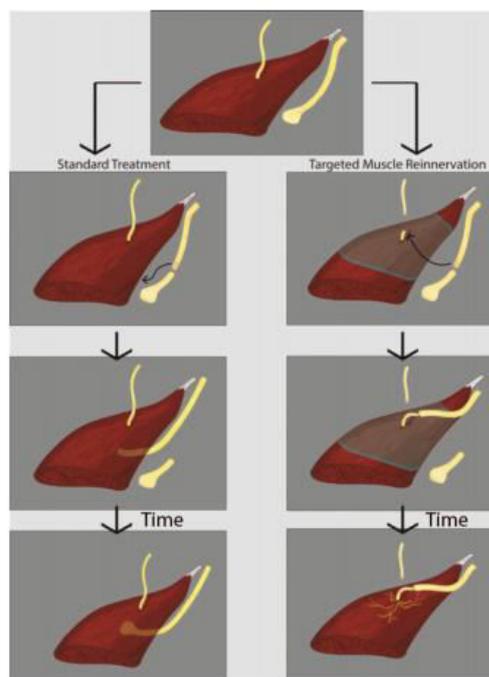
Un approccio chirurgico alternativo a quelli descritti al *paragrafo 3.2* prevede l'escissione del neuroma e la trasposizione della terminazione nervosa in un microambiente protetto, come ossa, grasso, vene o muscolo, o la coaptazione del nervo su sé stesso (Dumanian et al., 2019; Valerio et al., 2019). La procedura di interrimento della terminazione nervosa nel muscolo è schematizzata in **Figura 15 (a sinistra)**.

Una strategia concettualmente diversa per la gestione del dolore residuo proveniente dall'estremità terminale del nervo reciso è la reinnervazione muscolare mirata (**Figura 15, a destra**). La TMR consiste nella resezione dei neuromi terminali e la

**Figura 15. Centro:** Schema del segmento muscolare innervato da un singolo nervo motore e terminazioni nervose principali nel neuroma terminale.

**Sinistra: Trattamento standard di escissione del neuroma e interrimento del muscolo.** Il neuroma in fascicoli nervosi che appaiono visibilmente sani vengono recisi. Il nervo viene sepolto sotto il muscolo vicino. Col tempo si forma un nuovo neuroma, protetto dal muscolo circostante.

**Destra: TMR.** Il neuroma viene asportato e il nervo motore che innerva il muscolo target privo di funzionalità per l'amputazione viene reciso, denervando il segmento muscolare (area ombreggiata). La connessione tra i due nervi permette la reinnervazione del muscolo.



loro asportazione in fascicoli sani per permettere il trasferimento dell'impulso nervoso. I nervi motori che innervano i muscoli vicini all'amputazione, ormai privi della loro funzionalità, vengono identificati come potenziali nervi riceventi grazie a stimolatori nervosi portatili e vengono recisi chirurgicamente. Il nervo reciso dall'amputazione viene adattato al nervo motorio grazie all'utilizzo di una lente di ingrandimento e di suture. La coaptazione tra i due nervi viene generalmente effettuata nel punto in cui il nervo motore entra nel muscolo, riducendo così la distanza, e quindi il tempo, necessario per la rigenerazione del nervo. Quando un motoneurone viene reciso, l'estremità distale subisce la degenerazione walleriana<sup>4</sup>, mentre le fibre prossimali cercano nuove connessioni funzionali e il cono di crescita si propaga verso le giunzioni sinaptiche muscolari. Alcuni fascicoli si collegano alle placche motorie, mentre altri si collegano agli organi sensoriali terminali, come i propriocettori all'interno del muscolo. Importante è che la recisione del nervo motore non generi nuovi neuromi sintomatici (Dumanian et al., 2019; Kuiken et al., 2017).

Lo studio condotto da Dumanian et al. (2019) ha confrontato l'efficacia della TMR con il trattamento standard in pazienti con dolore correlato al neuroma. Sia il dolore al moncone che il dolore fantasma hanno mostrato una tendenza al miglioramento maggiore nei pazienti sottoposti a TMR rispetto ai pazienti sottoposti al trattamento standard.

<sup>4</sup> Completa degenerazione del moncone distale di assone e della guaina mielinica

Un confronto fra le varie strategie di gestione del dolore da neuroma suggerisce che la TMR sia più efficiente delle tecniche che si limitano ad asportare o seppellire il nervo danneggiato. Esse infatti mirano a trasformare i neuromi sintomatici in asintomatici senza considerare la rigenerazione disorganizzata degli assoni, che potrebbero generare nuovi neuromi (Souza et al., 2014; Valerio et al., 2019).

La TMR tratta il dolore patologico attraverso un meccanismo fisiologico di guarigione dei nervi, che ne permette la ricostruzione dell'anatomia periferica. Il collegamento ai propriocettori muscolari stabilizza un segnale afferente da questi recettori, chiudendo il ciclo di feedback efferente-afferente. In questo modo si ottiene il ripristino della continuità del sistema nervoso periferico, nonostante la mancanza dei segmenti nervosi nativi (Souza et al., 2014; Dumanian et al., 2019; Valerio et al., 2019). Ciò potrebbe causare la diminuzione duratura del dolore e invertire la riorganizzazione centrale patologica associata al PLP. La mancanza di una sua completa eliminazione suggerisce che i cambiamenti centrali siano solo parzialmente reversibili (Dumanian et al., 2019).

L'esecuzione della TMR al momento dell'amputazione sembra prevenire con maggiore successo il dolore dell'arto fantasma piuttosto che il dolore residuo dell'arto. L'esecuzione della TMR al momento dell'amputazione evita due operazioni separate e può accelerare il tempo necessario alla riabilitazione e all'uso della protesi. Inoltre, data l'urgenza di ridurre l'uso e la dipendenza da oppioidi, la TMR potrebbe diventare routine al momento dell'amputazione (Valerio et al., 2019; Dumanian et al., 2019).

## **4.2 – La TMR per un migliore controllo protesico**

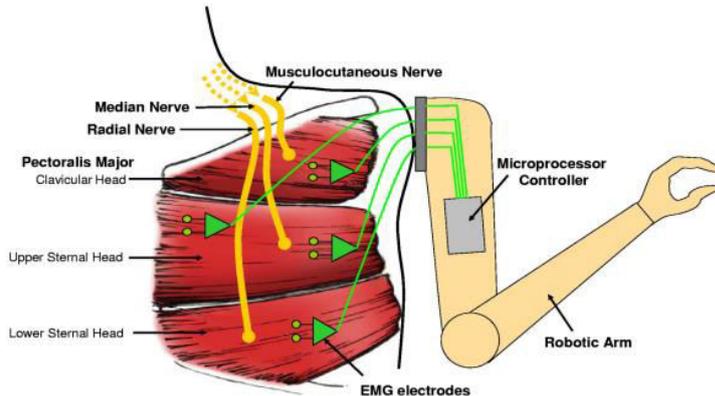
Con lo sviluppo della tecnologia, le protesi mioelettriche (che sono congegni motorizzati) si sono specializzate sempre di più, fornendo sia estetica che funzionalità agli utenti. Il loro miglioramento è una continua sfida, soprattutto per amputazioni ad alto livello, che determinano maggiore disabilità. I ganci, le mani, i polsi e i gomiti motorizzati ad oggi esistenti spesso utilizzano metodi di controllo inadeguati (Kuiken et al., 2007; 2017).

La contrazione di una coppia rimanente di muscoli agonisti-antagonisti dell'arto amputato emette elettricità, generando segnali elettromiografici (EMG). Il modo più semplice per stimare le intenzioni motorie dell'utente è quello di rilevare l'intensità di questi segnali attraverso elettrodi applicati sulla superficie corporea, direttamente sopra i

muscoli che forniscono il segnale più forte e stabile. La rilevazione degli EMG viene utilizzata per azionare i motori delle protesi. Spesso però il corrispondente controllo è raramente intuitivo e non permette l'effettivo controllo di articolazioni multiple dell'arto protesico. Una grossa limitazione delle protesi mioelettriche convenzionali è la necessità di avere a disposizione abbastanza muscoli residui per rilevare il segnale EMG. Questo diventa un problema negli amputati ad alto livello, che non hanno tale disponibilità. Gli utenti sono quindi costretti ad utilizzare i pochi muscoli rimanenti per controllare più funzioni protesiche. Gli amputati transumerali, per esempio, devono usare il bicipite per chiudere la mano, il tricipite per riapirla, e poi co-contrarre i due muscoli per la flessione-estensione del gomito. L'utilizzo di muscoli fisiologicamente estranei al movimento desiderato, come può essere la contrazione del bicipite per muovere la mano protesica, risulta innaturale e quindi molto difficile. Inoltre, i movimenti delle articolazioni di gomito, polso, mano o uncino non possono essere eseguiti simultaneamente, ma solo in sequenza (Kuiken, 2011; Kuiken et al., 2007; 2017).

In questo contesto sorge la necessità di un'interfaccia neurale che colleghi la protesi al sistema nervoso o al pensiero, in modo che il movimento sia naturale ed intuitivo. Il comando motorio parte dal cervello, scende lungo il midollo spinale e arriva ai nervi del sistema nervoso periferico. Anche con l'amputazione, la via discendente continua a trasmettere gli impulsi, ma l'informazione neurale andrebbe persa in quanto non ci sono più i muscoli effettori per eseguirla. La rilevazione dei segnali nervosi nelle terminazioni distali risulta estremamente difficile: servirebbero centinaia di fili microscopici collegati ai singoli neuroni, e il segnale rilevato sarebbe dell'ordine dei microvolt.

Con la TMR, l'anastomosi dei nervi periferici nelle regioni muscolari fa sì che i muscoli, resi biomeccanicamente ridondanti dopo la perdita dell'arto, rispondano ai segnali neurali provenienti dal nervo trasferito, i quali possono essere amplificati fino a mille volte sfruttando i muscoli reinnervati come amplificatori biologici (Kuiken et al., 2007; 2017; Kuiken, 2011). I muscoli diventano così nuovi siti mioelettrici e convenzionali elettrodi di superficie possono monitorare i segnali di comando prima destinati all'arto mancante (**Figura 16**), permettendo un controllo intuitivo, facile e veloce delle protesi robotiche avanzate. L'interruzione di tutta l'innervazione nativa del muscolo è necessaria al fine di un efficace controllo protesico, poiché il muscolo deve rispondere solo al nervo trasferito e non si devono generare segnali elettromiografici indesiderati dai nervi motori. Il controllo intuitivo permette agli utenti di muovere



**Figura 16. Schema di TMR e EMG di superficie.** La TMR, applicata ad un utente con un'amputazione da disarticolazione della spalla, utilizza i muscoli del petto reinnervati come amplificatori biologici per i segnali di comando dai nervi motori residui. I segnali EMG vengono rilevati tramite elettrodi posizionati sulla superficie corporea al di sopra dei muscoli che si contraggono e vengono utilizzati controllare il braccio robotico.

contemporaneamente più articolazioni, scegliendo tra le funzioni protesiche essenziali: l'apertura e la chiusura della mano, e la flessione-estensione del gomito (Kuiken, 2011; Kuiken et al., 2017; Dumanian et al., 2019).

I segnali elettromiografici vengono utilizzati per identificare l'intenzione motoria dell'utente. Troncando il nervo prima della sua ramificazione, l'insieme di tutte le funzioni motorie corrispondenti alle varie branche di ogni nervo si trova all'interno dei fascicoli ed è contenuto nel segnale EMG rilevato dai nuovi siti. Tramite il riconoscimento dei pattern elettromiografici, è possibile utilizzare tale miscela per discriminare le varie funzioni motorie in modo efficiente. I segnali EMG vengono registrati da più muscoli, mentre l'utente tenta di eseguire diversi movimenti, e le registrazioni vengono analizzate per identificare i modelli caratteristici, unici per ogni movimento, per addestrare un algoritmo. La decodifica dei dati EMG permette di inviare un comando alla protesi che sia corrispondente al movimento che l'utente sta cercando di compiere, permettendo un controllo protesico intuitivo. La tecnologia di riconoscimento dei modelli è recentemente diventata disponibile in commercio per l'uso clinico (Kuiken et al., 2017).

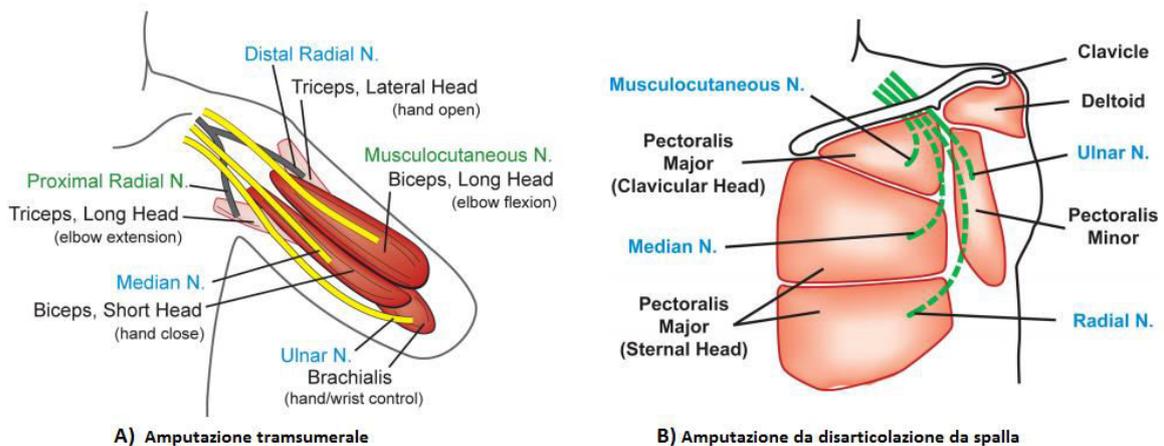
#### **4.2.1 – La TMR nelle amputazioni agli arti superiori**

Per gli arti superiori, la procedura TMR è applicata in caso di scarsa funzionalità protesica standard, nonostante il paziente sia stato sottoposto a riabilitazione e formazione adeguate. La TMR può essere eseguita in condizioni ottimali se la lunghezza dei nervi da reinnervare è tale da permettere un collegamento al nervo motore senza tensione e ciò è possibile soprattutto in presenza di un arto residuo abbastanza lungo. Una buona elasticità dei tessuti molli facilita l'elevazione del tessuto e l'ampia dissezione necessaria durante

la procedura. La TMR è invece ostacolata dalla presenza di un'eccessiva cicatrizzazione della ferita, di innesti cutanei o dell'ossificazione eterotopica. Le opzioni chirurgiche dipendono dal livello di amputazione e dalla disponibilità dei muscoli dell'arto residuo (Kuiken et al., 2017).

*Amputazione transumerale.* Gli amputati transumerali mantengono intatta l'innervazione nativa del bicipite e del tricipite, ma perdono l'innervazione radiale mediana, ulnare e distale. La TMR permette il recupero di tali informazioni, in quanto utilizza i nervi mediano, radiale, ulnare e muscolocutaneo, collegati alla corteccia cerebrale (**Figura 17A**). I migliori candidati per la TMR sono pazienti giovani, con adeguata contrazione di bicipiti e tricipiti, assenza di plessopatia<sup>5</sup>, un arto residuo lungo e tessuti molli elastici. La TMR può essere eseguita sia unilateralmente che bilateralmente (Kuiken et al., 2017).

*Amputazione da disarticolazione della spalla.* Questo tipo di amputazione causa la perdita di tutti i nervi del plesso brachiale (tranne forse l'innervazione di un residuo di tricipite da parte del nervo radiale prossimale). Le procedure TMR in questi amputati hanno come target muscolari i pettorali e il latissimus, che quindi perdono la loro innervazione nativa. I nervi trasferiti sono gli stessi dell'amputazione transumerale (**Figura 17B**). Se è



**Figura 17. (A) Diagramma dell'arto residuo dopo l'amputazione transumerale.** I nervi nativi sono segnati in verde. Il nervo muscolocutaneo innerva la testa lunga dei bicipiti e permette la flessione del gomito; il nervo radiale prossimale innerva la testa lunga dei tricipiti e ne permette l'estensione. I nervi trasferiti sono segnati in azzurro. Il nervo mediano viene reinnestato nella testa corta dei bicipiti e permette la chiusura della mano; il reinnesto del nervo radiale distale nella testa laterale dei tricipiti permette l'apertura della mano. **(B) Trasferimenti nervosi più comuni in pazienti con disarticolazione della spalla.** Il nervo muscolocutaneo viene innestato nella testa clavicolare del pettorale. Il nervo mediano viene innestato nella testa sternale del pettorale. Il nervo radiale viene collegato al nervo toracodorsale per reinnervare il latissimus. Il nervo ulnare viene reinnestato nel pettorale minore.

<sup>5</sup> Disturbo del plesso brachiale

presente la testa dell'omero, questa viene lasciata intatta perché aiuta a mantenere la posizione del grande pettorale, nonostante il residuo osseo sia troppo corto per fungere da braccio di leva per il controllo della protesi. Inoltre, fornisce un migliore aspetto estetico per il paziente (Kuiken et al., 2017).

*Amputazione transradiale.* È l'amputazione più comune per l'arto superiore. L'amputato ha a disposizione una quantità di muscolatura residua tale da poter controllare la flessione-estensione del gomito e la rotazione del polso. L'apertura e la chiusura della mano sono invece controllate mioelettricamente, senza poter effettuare diverse prese per la perdita delle informazioni neurali della mano. La TMR permette di controllare meglio le mani multifunzionali perché i nervi trasferiti trasportano informazioni di controllo per la mano, per le dita e i muscoli del pollice. La procedura più comune per la TMR su amputati transradiali prevede il trasferimento del nervo mediano al muscolo flessore superficiale delle dita e il trasferimento del nervo ulnare al muscolo flessore ulnare del carpo (Kuiken et al., 2017).

#### **4.2.2 – La TMR nelle amputazioni agli arti inferiori**

Negli arti inferiori, i trasferimenti nervosi con TMR ad oggi sono stati applicati solo per trattare il dolore locale al moncone generato dal neuroma. Tuttavia, è stato studiato anche come applicare la TMR, sia sopra che sotto il ginocchio, per migliorare ulteriormente i sistemi di controllo neurale delle protesi mioelettriche. Le protesi motorizzate per gli arti inferiori sono entrate in commercio più recentemente e sono ancora in via di sviluppo. Ad esempio, se un individuo con un'amputazione transfemorale viene sottoposto a TMR, potrebbe avere una maggiore precisione di controllo (con più gradi di libertà) per i movimenti della caviglia. Questo potenziale vantaggio non può ancora essere sfruttato, poiché le caviglie robotiche attualmente disponibili forniscono solo un grado di libertà. I segnali EMG rilevati dai muscoli residui della coscia possono essere combinati ai dati dei sensori meccanici inseriti nella protesi per un controllo efficace, intuitivo e senza interruzioni tra le modalità di deambulazione. Tale controllo è ancora più accurato per le attività non portanti (Kuiken et al., 2017).

### 4.3 – La reinnervazione sensoriale mirata

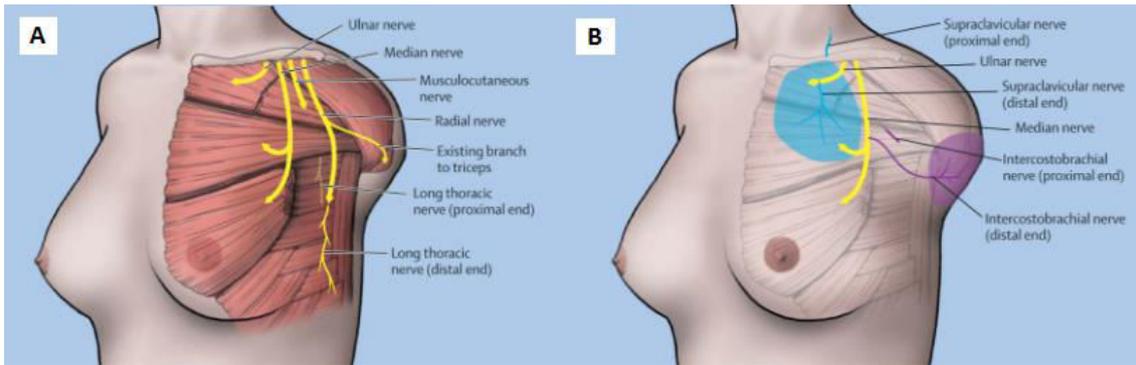
Spesso le protesi mioelettriche forniscono poco feedback sensoriale all'utente, che le gestisce solo con la visione. La TSR potrebbe essere potenzialmente utilizzata per fornire all'amputato il senso del tatto nell'arto mancante. Un segmento di pelle vicino o sottostante il sito della TMR viene denervato dalle afferenze native e in seguito reinnervato con le fibre nervose afferenti provenienti dai nervi residui della mano. In questo modo, il tocco dell'area reinnervata viene avvertito nella mano. Rimuovendo il grasso sottocutaneo è possibile ottimizzare le registrazioni mioelettriche di superficie. Per le donne, è stata sviluppata una tecnica per applicare in modo mirato la TSR senza rimuovere del tessuto sottocutaneo (Kuiken et al., 2007).

Il miglioramento del feedback sensoriale potrebbe avvenire inserendo sensori di pressione, di scorrimento e di temperatura all'interno delle dita dell'arto protesico. Tali sensori quantificano gli stimoli rilevati dalla protesi e alcuni attuatori applicano tali stimoli in modo proporzionale sulla pelle del sito della TSR. La stimolazione delle afferenze sensoriali fa sì che gli stimoli vengano avvertiti nella mano amputata (Kuiken et al., 2007).

### 4.4 – Un caso clinico

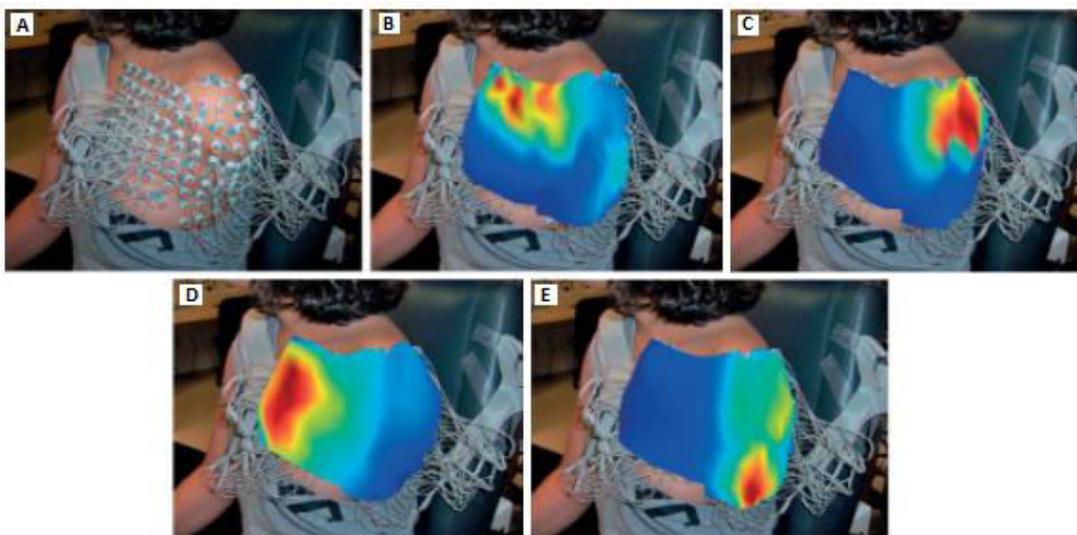
Il caso di studio di Kuiken et al. (2007) era una paziente di 24 anni con amputazione transumerale, a cui era stata applicata una protesi a livello di disarticolazione della spalla perché l'omero residuo era lungo solo 3 cm. Questa protesi convenzionale aveva una spalla passiva, un gomito motorizzato, un rotatore passivo del polso e una mano motorizzata. Sono stati eseguiti sia la TMR che la TSR, come schematizzato in **Figura 18**, riaprendo la precedente incisione di amputazione. È stato inoltre asportato il tessuto cicatriziale e adiposo sul tricipite per ottimizzare la rilevazione del segnale mioelettrico.

A seguito dell'intervento, il dolore dell'arto fantasma era inizialmente diminuito e poi si è risolto completamente dopo 4 settimane. Dopo 3 mesi, la paziente poteva sentire i muscoli del petto contrarsi mentre tentava di chiudere la mano o piegare il gomito. Dopo 6 mesi dall'intervento e la completa reinnervazione muscolare, sono stati eseguiti test elettromiografici applicando sul torace anteriore, sul torace laterale e sulla spalla della paziente una griglia di 128 elettrodi monopolari di superficie (**Figura 19**).



**Figura 18. TMR e TSR eseguite nel caso clinico di Kuiken et al. (2007).** (A) **Reinnervazione muscolare mirata.** I nervi ulnare, muscolocutaneo e mediano sono stati trasferiti in segmenti separati del muscolo grande pettorale. Il nervo toracico, che innerva i tre lembi inferiori del dentato anteriore, è stato diviso e il segmento distale è stato adattato al nervo radiale. (B) **Reinnervazione sensoriale mirata.** Il nervo cutaneo sopraclavicolare è stato tagliato e il segmento distale è stato adattato a lato del nervo ulnare. Il nervo cutaneo intercostobrachiale è stato tagliato e l'estremità distale è stata adattata a lato del nervo mediano.

La protesi sperimentale era costituita da un gomito motorizzato con un controller del braccio computerizzato, un rotatore del polso e una mano motorizzati, e componenti passive della spalla. La protesi era stata programmata per utilizzare gli input mioelettrici dai muscoli del petto reinnervati per controllare la mano e il gomito motorizzati. Il polso era invece controllato tramite due elettrodi sensibili alla pressione montati nella presa del paziente, consentendo un controllo indipendente, proporzionale e simultaneo di tutte e tre



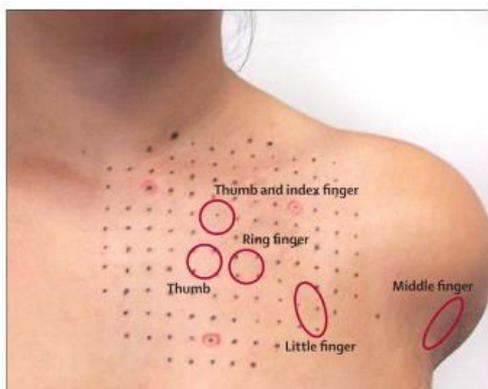
**Figura 19. Grafici di contorno dell'attività EMG per ogni movimento.** I grafici di contorno sono stati costruiti utilizzando registrazioni EMG di superficie monopolari ad alta densità (A). Distinte distribuzioni dell'elettromiogramma di superficie sono evidenti per i diversi movimenti: flessione del gomito (B), estensione del gomito (C), chiusura della mano (D) e apertura della mano (E).



**Figura 20. Protesi sperimentale.** La protesi mioelettrica adottata dalla paziente dopo TMR e TSR è costituita da gomito, polso e mano motorizzati, e componenti passive della spalla.

le articolazioni. La protesi è raffigurata in **Figura 20**. Con l'allenamento, in pochi giorni la paziente è diventata esperta nell'uso della protesi. Quando pensava di aprire o chiudere la mano e di piegare il o stendere il gomito, la protesi rispondeva di conseguenza.

La prima indicazione della reinnervazione sensoriale è stata avvertita a 3 mesi dall'intervento, sentendo un formicolio alla mano mancante quando il torace anteriore veniva toccato. Dopo 5 mesi, percepiva nella sua mano mancante qualsiasi stimolo della pelle anteriore del torace, e dopo 6 mesi, aveva sviluppato una percezione relativamente debole del dito medio sulla parete toracica laterale. I campi percettivi del tatto erano complessi: in alcune zone, le dita venivano percepite come distinte (**Figura 21**); in altre, invece, il tocco di un solo punto causava sensazioni in aree contigue o disgiunte di dita diverse e nel palmo della mano. Tra tutte le modalità di sensazione, il formicolio a seguito del tocco era quello più persistente e la graduale pressione era associata ad un aumento dell'intensità del formicolio. Le varie regioni reinnervate avevano specifiche soglie per la temperatura, sia per il caldo che per il freddo. La paziente era in grado di distinguere correttamente tra sensazione acuta e smorzata, e di percepire le vibrazioni nella pelle in quasi tutte le zone di reinnervazione. Ogni stimolazione era avvertita nella mano mancante e non nell'effettiva zona di stimolazione, cioè il torace.



**Figura 21. Mappe sensoriali delle dita.** Le aree circondate in rosso rappresentano la pelle reinnervata con TSR in cui la paziente percepiva le dita nettamente distinte in risposta al tatto.

## Conclusioni

La perdita di un arto rappresenta di per sé una condizione molto disabilitante per un individuo, compromettendone lo svolgimento delle attività quotidiane. Il disagio aumenta in presenza del fenomeno dell'arto fantasma, in particolare del PLP che rappresenta ancora oggi un grosso enigma per i ricercatori. Sono stati individuati molti meccanismi che possono contribuire alla generazione e al mantenimento del dolore, ma nessuno di questi risulta essere coinvolto in modo indipendente. Tuttavia, non è stata ancora elaborata una teoria unificante che sia esaustiva, probabilmente per la soggettività con cui si manifesta il fenomeno. A volte possono presentarsi PLS, PLP o dolore al moncone singolarmente, altre volte invece questi possono sovrapporsi tra loro.

Il dolore dell'arto fantasma è l'espressione più disabilitante del fenomeno, e una mancanza di regolarità nella sua manifestazione rende difficile identificarne una terapia universalmente efficace. I trattamenti proposti sono molti e ogni paziente risponde ad ognuno di essi in modo diverso. Ad oggi, la soluzione migliore è un approccio multidisciplinare, cioè un approccio di squadra che incorpora più opzioni terapeutiche, sia farmacologiche che non farmacologiche; quali siano i trattamenti dipende però da paziente a paziente.

Da non sottovalutare è il ruolo della visione nella riduzione del PLP, come si è potuto notare con la *mirror therapy* e la realtà virtuale, le quali illudono il cervello che l'arto sia ancora presente. La visione ha un ruolo importante anche nell'uso delle protesi, le quali compensano il conflitto esistente tra feedback somatosensoriale e feedback visivo. Si sta facendo sempre più affidamento sullo sviluppo di protesi mioelettriche all'avanguardia, che possano colmare il gap funzionale che si genera con l'amputazione. La possibilità di poter svolgere le attività della vita quotidiana, tornando ad una pseudo normalità, può avere quanto meno un grosso impatto psicologico sull'amputato. Le protesi maggiormente diffuse richiedono molta attenzione visiva, che rappresenta un limite per il loro utilizzo. Inoltre, gli amputati soffrono la mancanza un feedback sensoriale proveniente dall'arto protesico.

L'esecuzione della reinnervazione muscolare mirata consente di ottenere un duplice vantaggio: da una parte si può ridurre il dolore al moncone e il dolore dell'arto fantasma; dall'altra invece la TMR permette di utilizzare una protesi mioelettrica avanzata con molta più facilità delle protesi mioelettriche più convenzionali, bypassando il problema

della disponibilità di muscoli residui per rilevare il segnale EMG. Questa interfaccia neurale fornisce un controllo intuitivo e simultaneo di gradi di libertà multipli attraverso il riconoscimento dei pattern elettromiografici e ha contribuito allo sviluppo di nuove protesi mioelettriche, che consentono alle persone con disabilità di interagire con il loro ambiente. La mancanza di un feedback sensoriale può essere parzialmente risolta attraverso l'esecuzione della reinnervazione sensoriale mirata in combinazione con la TMR. La sola percezione di un feedback di pressione che viene avvertito nella mano mancante ha sicuramente un grosso impatto psicologico sull'amputato, e ciò potrebbe permettere una maggiore incorporazione della protesi nell'immagine corporea.

Un amputato si trova ogni giorno a combattere con qualcosa che non esiste, che spesso non conosce e che non è ben conosciuto nemmeno da colui che dovrebbe aiutarlo. Sono perciò necessarie ulteriori ricerche per far luce su questo fenomeno, in quanto la sua incompleta conoscenza dell'eziologia ostacola l'individuazione di un trattamento unico. Uno degli obiettivi principali per un amputato è il ritorno alle attività quotidiane, e ciò può essere ottenuto grazie ad una buona cura, alla riabilitazione e ad appropriati apparecchi protesici. I muscoli reinnervati forniscono una ricca fonte di informazioni sul controllo EMG, in particolare per le funzioni del braccio e della mano mancanti. L'accesso a tali informazioni neurali e la loro decodifica consente un controllo senza precedenti delle protesi degli arti superiori, comprese le prese multiple della mano. La ricerca è in corso per implementare clinicamente algoritmi di riconoscimento che facilitino lo sviluppo di future protesi avanzate che porteranno ad una migliore qualità della vita e a risultati funzionali per le persone con amputazioni degli arti superiori e inferiori.

# Referenze

- Agha RA, Muneer H, AlQaseer A, Ismaeel T, Badr O, 2017. Bahrain Medical Bulletin; 39(3): 159-161
- Anderson-Barnes V, McAuliffe C, Swanberg KM, Tsao JW, 2009. Phantom limb pain – A phenomenon of proprioceptive memory? Medical Hypotheses; 73(4): 555–558
- Barbin J, Seetha V, Casillas JM, Paysant J, Pérennou D, 2016. The effects of mirror therapy on pain and motor control of phantom limb in amputees: A systematic review. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine; 59 (4): 270–275
- Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Töpfner S, Grodd W, Taub E, Flor H, 1997. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. The Journal of Neuroscience; 17(14): 5503-5508
- Bittar RG, Otero S, Carter H, Aziz TZ, 2005. Deep brain stimulation for phantom limb pain. Journal of Clinical Neuroscience; 12(4): 399-404
- Black LM, Persons RK, Jamieson B. What is the best way to manage phantom limb pain? Journal of Family Practice; 58(3): 155-158
- Brückner L, 1992. Sauerbruch-Lebsche-Vanghetti cineplasty: the surgical procedure. Orthopaedics and Traumatology; 1(2): 90-99
- Brunelli S, Morone G, Iosa M, Ciotti C, De Giorgi R, Foti C, Traballes M, 2015. Efficacy of progressive muscle relaxation, mental imagery, and phantom exercise training on phantom limb: a randomized controlled trial. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation; 96 (2): 181-187
- Caio MM, 2019. Edwin Boldrey and Wilder Penfield’s homunculus: from past to present. World Neurosurgery; 135: 14-15
- Catani M, 2017. A little man of some importance. Brain; 140(11): 3055-3061
- Chan BL, Witt R, Charrow AP, Howard R, Pasquina PF, Heilman KM, Tsao JW, 2007. Mirror therapy for phantom limb pain. The New England Journal of Medicine; 357(21): 2206–2207
- Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M, Cohen LG, 1998. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. The Journal of Neuroscience; 18(9): 3443–3450
- Collins KL, Russell HG, Schumacher PJ, Robinson-Freeman KE, O’Conor EC, Gibney KD, Yambem O, Dykes RW, Waters RS, Tsao JW, 2018. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. The Journal of Clinical Investigation; 128(6): 2168-2176
- Davis KD, Kiss ZHT, Luo L, Tasker RR, Lozano AM, Dostrovsky JO, 1998. Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. Nature; 391: 385–387
- Davis RW, 1993. Phantom sensation, phantom pain, and stump pain. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation; 74(1): 79-91
- Department of veterans affairs/Department of Defense. va/DoD clinical practice guideline for rehabilitation of lower amputation. Washington, Dc: Department of veterans affairs, Department of Defense; 2007:1-55. available at:  
[www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc\\_id=11758&nbr=006060&string=amputation](http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=11758&nbr=006060&string=amputation).  
Accessed December 13, 2008
- Dumanian GA, Potter BK, Mioton LM, Ko JH, Cheesborough JE, Souza JM, Ertl WJ, Tintle SM, Nanos GP, Valerio IL, Kuiken TA, Apkarian AV, Porter K, Jordan SW, 2019. Targeted muscle reinnervation treats neuroma and phantom pain in major limb amputees. A randomized clinical trial. Annals of Surgery; 270 (2): 238-246
- Ergenzinger ER, Glasier MM, Hahm JO, Pons TP, 1998. Cortically induced thalamic plasticity in the primate somatosensory system. Nature Neuroscience; 1(3): 226–229

- Fagundes-Pereyra WJ, Teixeira MJ, Reyns N, Touzet G, Dantas S, Laureau E, Blond S, 2010. Motor cortex electric stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*; 68(6): 923–929
- Flor H, Elbert T, Knecht S., Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E, 1995. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*; 375: 482–484
- Flor H, 2002. Phantom limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurology*; 1(3): 182–189
- Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS, 2006. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nature Reviews Neuroscience*; 7(11): 873–881
- Foell J, Bekrater-Bodmann R, Diers M, Flor H, 2014. Mirror therapy for phantom limb pain: Brain changes and the role of body representation. *European Journal Pain*; 18(5): 729–739
- Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR, 2015. *Neuroscienze cognitive*. Zanichelli (II edizione italiana)
- Gentili ME, Verton C, Kinirons B, Bonnet F, 2002. Clinical perception of phantom limb sensation in patients with brachial plexus block. *European Journal of Anaesthesiology*; 19(2): 105–108
- Giuffrida O, Simpson L, Halligan PW, 2010. Contralateral stimulation, using tens, of phantom limb pain: two confirmatory cases. *Pain Medicine*; 11(1): 133–141
- Giummarra MJ, Georgiou-Karistianis N, Nicholls MER, Gibson SJ, Chou M, Bradshaw JL, 2010. Corporal awareness and proprioceptive sense of the phantom. *British Journal of Psychology*; 101 (4): 791–808
- Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL, 2007. Central mechanisms in phantom limb perception: The past, present and future. *Brain research reviews*; 54(1): 219-232
- Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL, 2008. Mechanisms underlying embodiment, disembodiment and loss of embodiment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*; 32(1): 143–160
- Gregory-Dean A, 1991. Amputations: statics and trends. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*; 73(3): 137-142
- Hill A, Niven CA, Knussen C, 1995. The role of coping in adjustment to phantom limb pain. *Pain*, 62(1) 79-86
- Hugdahl K, Rosén G, Ersland L, Lundervold A, Smievoll AI, Barndon R, Thomsen T, 2001. Common pathways in mental imagery and pain perception: an fMRI study of a subject with an amputated arm. *Scandinavian Journal of Psychology*; 42(3): 269-275
- Hunter JP, Katz J, Davis KD, 2008. Stability of phantom limb phenomena after upper limb amputation: a longitudinal study. *Neuroscience*; 156(4): 939-949
- Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P, 1983. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain*; 17(3), 243-256
- Johnson MI, Mulvey MR, Bagnall AM, 2015. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
- Karl A, Mühlnickel W, Kurth R, Flor H, 2004. Neuroelectric source imaging of steady-state movement-related cortical potentials in human upper extremity amputees with and without phantom limb pain. *Pain*; 110(1–2): 90–102
- Katz J, Melzack R, 1991. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces phantom limb pain. *Journal of Pain and Symptom Management*; 6(2): 73-83
- Kim SY, Kim YY, 2012. Mirror therapy for phantom limb pain. *The Korean Journal of Pain*; 25(4): 272 - 274
- Kuiken TA, 2011. A prosthetic arm that “feels”. TEDGlobal 2011.

[https://www.ted.com/talks/todd\\_kuiken\\_a\\_prosthetic\\_arm\\_that\\_feels?utm\\_campaign=tedsread&utm\\_medium=referral&utm\\_source=tedcomshare](https://www.ted.com/talks/todd_kuiken_a_prosthetic_arm_that_feels?utm_campaign=tedsread&utm_medium=referral&utm_source=tedcomshare)

- Kuiken TA, Barlow AK, Hargrove L, Dumanian GA, 2017. Targeted muscle reinnervation for the upper and lower extremity. *Techniques in Orthopaedics*; 32 (2): 109–116
- Kuiken TA, Miller LA, Lipschutz RD, Lock BA, Stubblefield K, Marasco PD, Zhou P, Dumanian GA, 2007. Targeted reinnervation for enhanced prosthetic arm function in a woman with a proximal amputation: a case study. *The Lancet*; 369(9559): 371-380
- Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H, 1999. Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nature Neuroscience*; 2(6): 501-502
- MacIver K, Lloyd DM, Kelly S, Roberts N, Nurmikko T, 2008. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain*; 131(8): 2181–2191
- Makin TR, Scholz J, Slater DH, Johansen-Berg H, Tracey I, 2015. Reassessing cortical reorganization in the primary sensorimotor cortex following arm amputation. *Brain*; 138(8): 2140–2146
- Melzack R, 1992. Phantom limbs. *Scientific American*; 266 (4): 120-127
- Melzack R, 2001. Pain and the neuromatrix in the brain. *Journal of Dental Education*; 65(12): 1378–1382
- Melzack R, 2005. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Practice*; 5(2): 85–94
- Mercier C, Reilly KT, Vargas CD, Aballea A, Sirigu A, 2006. Mapping phantom movement representations in the motor cortex of amputees. *Brain*; 129(8): 2202–2210
- Mercier C, Sirigu A, 2009. Training with virtual visual feedback to alleviate phantom limb pain. *Neurorehabilitation and Neural Repair*; 23(6): 587–594
- Miles J, Lipton S, 1978. Phantom limb pain treated by electrical stimulation. *Pain*; 5(4): 373-82
- Mitchell SW, 1866. The case of George Dedlow. *Atlantic Monthly*; 18:1–11
- Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ, 2002. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *The Journal of Neuroscience*; 22(15): 6724–6731
- Nathanson M, 1988. Phantom limbs as reported by S. Weir Mitchell. *Neurology*; 38(3): 504-505
- Nikolajsen L, Jensen TS, 2001. Phantom limb pain. *British Journal of Anaesthesia*; 87(1): 107-116
- Ortiz-Catalan M, Sander N, Kristoffersen MB, Håkansson B, Brånemark R, 2014. Treatment of phantom limb pain (PLP) based on augmented reality and gaming controlled by myoelectric pattern recognition: a case study of a chronic PLP patient. *Frontiers in Neuroscience*; 8(24)
- Preißler S, Dietrich C, Blume KR, Hofmann GO, Miltner WH, Weiss T, 2013. Plasticity in the visual system is associated with prosthesis use in phantom limb pain. *Frontiers in Human Neuroscience*; 7(311)
- Price EH, 2006. A critical review of congenital phantom limb cases and a developmental theory for the basis of body image. *Consciousness and Cognition*; 15(2): 310–322
- Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, 1996. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proceedings of the Royal Society B Biological Science*; 263(1369): 377–386
- Rasmussen KG, Rummans TA, 2000. Electroconvulsive therapy for phantom limb pain. *Pain*; 85(1-2): 297–299
- Rauschecker JP, 1998. Cortical control of the thalamus: top-down processing and plasticity. *Nature Neuroscience*; 1(3): 179-180
- Reilly KT, Sirigu A, 2008. The motor cortex and its role in phantom limb phenomena. *Neuroscientist*; 14(2): 195–202

- Saadon-Grosman N, Loewenstein Y, Arzy S, 2020. The ‘creatures’ of the human cortical somatosensory system. *Brain communications*; 2(1): 1-10
- Schott GD, 1993. Penfield’s homunculus: a note on cerebral cartography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 56(4): 329-333
- Sherman RA, Sherman CJ, Bruno GM, 1987. Psychological factors influencing chronic phantom limb pain: An analysis of the literature. *Pain*; 28(3): 285-295
- Souza JM, Cheesborough JE, Ko JH, Cho MS, Kuiken TA, Dumanian GA, 2014. Targeted muscle reinnervation: A novel approach to postamputation neuroma pain. *Clinical Orthopaedics and Related Research*; 472(10): 2984-2990
- Stockburger SJ, Sathir M, Omar AA, 2016. Phantom limb pain. *Journal of Pain Management*; 9(2): 161-164
- Subedi B, Grossberg GT, 2011. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Research and Treatment*; 2011
- Tung ML, Murphy IC, Griffin SC, Alphonso AL, Hussey-Anderson L, Hughes KE, Weeks SR, Merritt V, Yetto JM, Paquina PF, Tsao JW, 2014. Observation of limb movements reduces phantom limb pain in bilateral amputees. *Annals of Clinical and Translational Neurology*; 1(9): 633–638
- Valerio IL, Dumanian GA, Jordan SW, Mioton LM, Bowen JB, West JM, Porter K, Ko JH, Souza JM, Potter BK, 2019. Preemptive treatment of phantom and residual limb pain with targeted muscle reinnervation at the time of major limb amputation. *Journal of the American College of Surgeons*; 228(3): 217-226
- Vaso A, Adahan HM, Gjika A, Zahaj S, Zhurda T, Vyshka, Devor M, 2014. Peripheral nervous system origin of phantom limb pain. *Pain*; 155(7): 1384–1391
- Viswanathan A, Phan PC, Burton AW, 2010. Use of spinal cord stimulation in the treatment of phantom limb pain: case series and review of the literature. *Pain Practice*; 10(5): 479–484
- Wade NJ, 2003. The legacy of phantom limbs. *Perception*; 32: 517-524
- Waxman SG, Cummins TR, Dib-Hajj SD, Black JA, 2000. Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review. *Journal of Rehabilitation Research and Development*; 37(5): 517–528
- Weiss T, Miltner WHR, Adler T, Brückner L, Taub E (1999) Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neuroscience Letters*; 272: 131–134
- Woodhouse A, 2005. Phantom limb sensation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*; 32(1-2): 132–134
- Woolf CJ, 2004. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Science*; 74(21) 2605–2610
- Yanagisawa T, Fukuma R, Seymour B, Hosomi K, Kishima H, Shimizu T, Yokoi H, Hirata M, Yoshimine T, Kamitani Y, Saitoh Y, 2016. Induced sensorimotor brain plasticity controls pain in phantom limb patients. *Nature Communications*; 7(13209)
- Zheng Z, Hu Y, Tao W, Zhang X, Li Y, 2009. Dorsal root entry zone lesions for phantom limb pain with brachial plexus avulsion: a study of pain and phantom limb sensation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*; 87: 249–255
- Ziegler-Graham K, MaKenzie EJ, Ephraim PL, Travison TG, Brookmeyer R, 2008. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*; 89(3): 422-429

# Ringraziamenti

Vorrei ringraziare il Prof. Cristiano Cuppini per i suoi consigli e per la gentilezza e la disponibilità mostrate durante le lezioni e la stesura della tesi.

Grazie ad Angelo, Viola, Giulia, Letizia, Asia, Teresa e a tutti i miei amici, per essere sempre pronti a sostenermi. Grazie a Melissa, fonte di ispirazione e di sostegno in questi tre anni.

Un ringraziamento speciale va alla mia famiglia, che è sempre stata al mio fianco nei momenti belli e nei momenti più difficili. Grazie per avermi sostenuta in tutte le mie scelte, nello studio, nello sport e nella vita quotidiana.

Un pensiero ai miei nonni e in particolare alla nonna Ileana, immancabilmente pronta a chiamarmi alla fine di ogni esame. Avrei tanto voluto abbracciarvi in questo giorno importante.