



FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA  
MASTER IN RIABILITAZIONE DEI DISORDINI MUSCOLOSCHIELETRICI

In collaborazione con Master of Science in Manual Therapy - Vrije  
Universiteit Brussel

# **Il ruolo dell'immagine motoria nelle sindromi dolorose croniche.**

---

**Relatore: Alessio Natoli**

**Candidato: Alberto Lazzaro**

**ANNO ACCADEMICO 2012/2013**



# INDICE

1. ABSTRACT	pg. 4
2. INTRODUZIONE	pg. 6
2.1 CHRONIC LOW BACK PAIN	pg. 7
2.2 COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME	pg. 8
2.3 DOLORE CRONICO E SISTEMA NERVOSO CENTRALE	pg. 10
2.4 MOTOR IMAGERY	pg. 17
3. MATERIALI E METODI	pg. 19
4. RISULTATI E TABELLE	pg. 21
5. DISCUSSIONE	pg. 31
6. CONCLUSIONI	pg. 36
7. BIBLIOGRAFIA	pg. 38

# 1.ABSTRACT

**TIPO DI STUDIO:** Revisione della letteratura

**BACKGROUND:** Il dolore cronico è un problema complesso. Esso si manifesta con rilevanti ricadute dal punto di vista clinico, socio-economico e di salute pubblica, rappresentando una delle condizioni più frequenti alle quali il personale sanitario deve far fronte. Recentemente è diventato uno degli argomenti di studio più analizzati, e la ricerca ha direzionato l'attenzione in particolare al coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale (SNC), delle sue modificazioni, nonché all'individuazione della metodica di trattamento di maggior efficacia. Le tecniche di *Motor Imagery* (MI), utilizzate largamente nella riabilitazione neuromotoria – in particolare nella riabilitazione *post-stroke*, per la loro capacità di interagire con il SNC e modificare l'attività corticale – sono state, nell'ultimo ventennio, oggetto di studio approfondito quale trattamento delle condizioni dolorose croniche.

**OBIETTIVO DELLO STUDIO:** Valutare le evidenze scientifiche presenti in letteratura riguardanti l'effetto dell'utilizzo di tecniche di MI come trattamento del dolore cronico muscolo-scheletrico e delle modificazioni a carico del sistema nervoso centrale ad esso associate, nello specifico in relazione al *Chronic Low Back Pain* (CLBP) ed alla *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS).

**MATERIALI E METODI:** la revisione è stata effettuata indagando i database di PubMed, MEDLINE, PEDro, CINHAL e The Cochrane Library. Sono stati esaminati articoli in lingua inglese ed italiana nell'arco temporale che va dal 1993 al 2013. Si è dunque provveduto ad esaminare la letteratura riguardante gli effetti delle tecniche di MI (*Motor Imagery*, *Mirror Therapy*, *Graded Motor Imagery*) in soggetti con dolore cronico muscolo-scheletrico, in particolare considerando individui che manifestano CLBP e CRPS.

**RISULTATI:** E' stata presa in esame 1 revisione Cochrane di revisioni. Dall'analisi di questo articolo è emerso come l'utilizzo delle tecniche di MI, in particolare della *Graded Motor Imagery* (GMI) e della *Mirror Therapy* (MT), determinerebbe effetti positivi nel trattamento della CRPS1, ma anche, probabilmente, nel recuperare le alterazioni a carico del SNC correlate al dolore cronico. Evidenze sembrano supportare la tesi secondo cui la CRPS risponde positivamente a tecniche di MI. Non sono presenti studi che verifichino l'efficacia di tali tecniche nel trattamento del CLBP.

**DISCUSSIONI E CONCLUSIONI:** Le alterazioni del SNC risultano essere importanti fattori che intervengono nel mantenimento del dolore muscolo-scheletrico di tipo cronico, influenzando negativamente l'efficacia delle tecniche focalizzate alla riduzione del dolore. Recentemente gli studi su tale argomento sono in aumento. Le modificazioni centrali - in particolare a livello di corteccia motoria, somatosensoriale, di talamo, sistema limbico e di controllo discendente - sono largamente accertate e dibattute in letteratura. Benché l'utilizzo della MI abbia poche prove di buona qualità sulla sua efficacia rispetto a trattamenti farmacologici o fisioterapici tradizionali nel trattamento della CRPS per la riduzione del dolore (riduzione dell'NPS di 20 punti a 6 settimane,  $p < 0.01$ , e NNT:3 per riduzione dell'NPS del 50%; riduzione dell'NPS di 22 punti al follow-up a 12 settimane,  $p < 0.01$ ), risulta essere ancora necessario approfondire lo studio di tale strumento nel trattamento di CLBP, in quanto ad oggi mancano studi che affrontino tale argomento.

## 2. INTRODUZIONE

I professionisti sanitari si trovano spesso nella condizione di gestire e/o trattare soggetti che presentano quadri di dolore, sia esso acuto o cronico. In particolare, il dolore cronico è causa di disabilità, e – a livello sociale – rappresenta un meccanismo di limitazione della partecipazione nonché un costo economico rilevante per il sistema sanitario.

Indipendentemente dalle sue caratteristiche, il dolore viene definito dall' International Association for the Study of Pain (IASP, 1994&2008) come una 'spiacevole esperienza sensoriale ed emozionale associata ad un danno tissutale reale o potenziale o descritta in termini di tale danno'. Un errore molto comune è confondere il dolore con la nocicezione. Infatti è necessario evidenziare che il dolore è un output di risposta del Sistema Nervoso Centrale (SNC) a fattori interni ed esterni e rappresenta un'espressione percettivo-emozionale complessa dell'organismo ad una condizione percepita come minacciosa "offrendo spesso segnali di trauma o malattia e creando un'ampia varietà di azioni per eliminarla o trattarne le cause" [1]. La nocicezione, al contrario, è l'input, ossia l'insieme di processi neurali di trasduzione, conduzione e trasmissione necessari per processare e codificare stimoli nocivi.

Nel caso di dolore acuto il dolore stesso si manifesta come espressione di una reazione di allarme che l'organismo attiva in conseguenza ad un trauma, poiché esso determina l'attivazione di tutti quei meccanismi fisiologici atti a proteggere l'integrità strutturale e a ripristinare l'omeostasi [1]. Contrariamente, quando si parla di dolore cronico, si intende quel dolore che rimane attivo nella persona anche a distanza temporale dall'evento lesivo e che dunque rappresenta una situazione di maladattamento dell'organismo [2].

Le caratteristiche del dolore cronico sono molteplici e sembrano essere fortemente correlate ad alterazioni a livello del SNC nelle aree psico-emozionale, biochimica, strutturale e funzionale. Sembra che questi cambiamenti possano contribuire all'instaurarsi e al mantenimento di una condizione cronica del dolore [3] e da qui deriverebbe l'insuccesso dei trattamenti fino ad oggi utilizzati in molte sindromi dolorose croniche, poiché non idonei a risolvere le alterazioni dei singoli aspetti del SNC e della loro interazione.

Le tecniche di *Motor Imagery* (MI), utilizzate fino ad oggi soprattutto nel trattamento delle menomazioni in patologie neurologiche, in particolare *post-stroke*, sono state recentemente oggetto di studio per valutarne l'efficacia in condizioni di dolore muscolo-scheletrico.

In questa tesi vengono prese in considerazione le problematiche appena esposte relative ai quadri clinici di dolore cronico muscolo-scheletrico, relative al SNC. In particolare si vuole focalizzare l'attenzione su quelle che sono le evidenze scientifiche di efficacia nell'utilizzo di tecniche di MI nel trattamento del dolore cronico, con particolare riferimento al *Chronic Low Back Pain* (CLBP) e alla *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS).

## 2.1 CHRONIC LOW BACK PAIN

Il CLBP è un dolore localizzato tra il margine costale inferiore fino al di sopra del ginocchio e che persiste da più di 3 mesi. Il *Low Back Pain* (LBP) è una patologia molto comune che varia tra il 15% e il 45% nella popolazione [4]. Circa il 90% della popolazione si lamenta di aver accusato almeno un episodio di mal di schiena nella vita [5]. Di questi casi circa il 7-10% diventa cronico. Un quadro clinico, quello della cronicità, che da solo drena circa l'80% del totale di spesa a carico del Sistema Sanitario Nazionale allocato per il trattamento del LBP.

Da qui si può intuire come un trattamento efficace per il dolore cronico lombare non specifico, che rappresenta un problema così comune, sia importante sia per il bene del paziente, sia in ragione di un maggiore contenimento della spesa pubblica. Si ritiene che il dolore cronico abbia una forte correlazione con alterazioni a carico del SNC. Per poter definire un trattamento mirato per il CLBP si cerca continuamente di evidenziare quali sono queste alterazioni centrali. Di seguito sono riportate le evidenze offerte dalla ricerca scientifica.

## 2.2 COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME

La CRPS è una condizione clinica caratterizzata da dolore pungente e bruciante, alterazioni della circolazione sanguigna e della sudorazione, edema della pelle e dei tessuti sottocutanei, cambiamenti trofici della pelle e dei tessuti sottocutanei, disturbi sensoriali e disordini del movimento attivo e passivo [6]. Viene classificata in 3 diverse tipologie: CRPS di tipo 1 (CRPS1), CRPS di tipo 2 (CRPS2) e CRPS non specifica (CRPS-nos). Anche se vengono tutte racchiuse nella categoria di dolore neuropatico, la CRPS1, storicamente definita 'Distrofia Simpatrica Riflessa', origina da un trauma con lesione minore o assenza di lesione a carico di un nervo; la CRPS2 origina da una lesione riportata in maniera importante ad un nervo, mentre la CRPS-nos incontra parzialmente i criteri diagnostici della CRPS e non rientra in nessuna altra specifica categoria diagnostica [8]. Sulla base di diverse osservazioni cliniche, ovvero sperimentazioni scientifiche su umani e animali, sembra che l'ipotesi più plausibile identifichi la CRPS come una patologia SNC correlata [8]. Dai più recenti studi epidemiologici sulla popolazione generale risulta che negli USA si verificano almeno 50 mila nuovi casi ogni anno [9] [10]. E' più comune nelle donne che negli uomini (2:1) e la frequenza aumenta con l'aumentare dell'età, con un'età media di insorgenza di 38 anni [11]. Anche se la CRPS1 può teoricamente svilupparsi dopo una qualsiasi lesione, anche minima, gli eventi scatenanti più frequenti sono la chirurgia, le fratture, le lesioni da incidente e le distorsioni [12].

I criteri diagnostici per la CRPS sono stati sviluppati da IASP nel 1994 [13]:

- 1- Evento lesionale iniziale o immobilizzazione
- 2- Dolore continuo, allodii o iperalgesia, sproporzionati alla causa iniziale
- 3- Edema, anomalie del circolo cutaneo e della sudorazione nel territorio del dolore
- 4- Esclusione di cause diverse

Segni e sintomi associati:

- 1- Atrofia di peli, unghie e altri tessuti molli
- 2- Alterazioni della crescita del pelo
- 3- Perdita della mobilità articolare
- 4- Menomazione della funzione motoria, inclusa la debolezza
- 5- Tremore, e distonia
- 6- Mantenimento simpatico del dolore

Questi criteri diagnostici sono stati successivamente rivalutati da Harden RN e Bruehl S [12]:

- 1- Dolore continuo sproporzionato rispetto all'evento scatenante
- 2- Presenza di almeno un sintomo tra:
  - Alterazioni sensitive: iperestesia
  - Alterazioni vasomotorie: colorito cutaneo
  - Alterazioni sudori motorie
  - Alterazioni motorie/trofiche: ridotta escursione articolare (rigidità), alterazioni trofiche (unghie, annessi), motilità ridotta (forza, tremori)
- 3- Almeno un segno tra i seguenti:
  - Iperalgesia/allodinia
  - Asimmetria termica e/o colorito cutaneo
  - Edema e asimmetrie della sudorazione
  - Evidenza di anomalie trofiche/motorie

Di seguito, si discute degli studi scientifici concernenti le alterazioni a carico del SNC in soggetti con CRPS.

## 2.3 DOLORE CRONICO E SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Qualsiasi evento che crei un danno o una lesione al nostro corpo stimola l'attivazione della via nocicettiva, che, attraverso i fenomeni di trasduzione, conduzione, trasmissione, e sotto una modulazione discendente, trasporta le informazioni dai nocicettori periferici, attraverso midollo spinale e tronco encefalico, fino alla corteccia. Raggiunto quest'ultimo stadio il segnale nocicettivo viene elaborato e diventa esperienza dolorosa [14]. Nel dolore acuto i fenomeni di sensibilizzazione periferica, e nel dolore acuto protratto nel tempo i fenomeni di sensibilizzazione centrale *short-term* e *wind-up* hanno la funzione di stimolare una reazione di difesa della zona lesa, in favore di una riparazione graduale del danno. Quando la sensibilizzazione centrale diventa *long-term*, costituisce il meccanismo alla base del dolore cronico [15]. Tra i fattori che facilitano l'instaurarsi di una sensibilizzazione centrale *long-term* (sensibilizzazione del SNC che permane anche in assenza di danno periferico) troviamo meccanismi *top-down*, quali catastrofizzazione, ansia, stress, ecc., e meccanismo *bottom-up*, come ad esempio una nocicezione o un'inflammazione prolungate [2] [16].

Negli ultimi 20 anni il miglioramento della tecnologia e delle metodologie di indagine quantitativa hanno permesso un'analisi dettagliata di ciò che avviene nel nostro cervello in presenza di dolore.

Analizzando le modificazioni che avvengono nel SNC in presenza di dolore cronico è possibile suddividere 4 categorie: neurochimica, strutturale, funzionale e psico-emozionale [17].

### 2.3.1 Alterazioni neurochimiche

Le trasformazioni biochimiche principalmente rilevate negli studi sono le seguenti:

- In pazienti con CLBP sono state osservate modificazioni del profilo neurochimico nella corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC), con una riduzione del glucosio (17.2 % di riduzione,  $p=0.01$ ) e dell'N-Acetil-Aspartato (NAA) (7.8% di riduzione,  $p<0.03$ ), rispetto a soggetti sani [18]. Dall'NAA (marker di funzione neuronale) deriva l'aspartato, un amminoacido neurotrasmettitore eccitatorio, la cui riduzione supporta l'evidenza di una degenerazione neuronale a livello cerebrale in presenza di dolore cronico, associando così il dolore cronico stesso a patologie neurologiche proprie causate da un

danno cellulare quali stroke, sclerosi multipla, Alzheimer, ecc. Il glucosio invece è considerato un indice metabolico ed è coinvolto nel ciclo dell'acido tricarbossilico di neuroni e astrociti. Nel talamo il livello di glucosio risulta aumentato (11.7% di aumento,  $p=0.06$ ), e questo, secondo Grachev [18], potrebbe essere spiegato da connessioni funzionali reciproche inibitorie tra DLPFC e talamo, descritte da Fuster [19]. La riduzione dei livelli di NAA in soggetti CLBP, rispetto a soggetti sani, è stata evidenziata anche da Sharma et al., con particolare riferimento alla corteccia motoria primaria (M1) destra ( $p=0.008$ ) [20], e alla corteccia somatosensoriale ( $P = 0.001$ ) [21].

- Al contrario, soggetti affetti da Fibromialgia (FM), dimostrano un aumento dei livelli di Glutammato (Glu) e Creatina ( $P<0.01$ ) e Fosfocreatina (Cr) nell'area della corteccia prefrontale ventro laterale (VLPFC) [21]. Un aumento del rapporto Glu/Cr nel talamo sinistro sembra essere correlato ad un aumento della percezione del dolore (VAS) ( $r=0.730$ ,  $p=0.007$ ), così come un aumento dei livelli di Cr nel VLPFC destro è correlata ad un aumento della VAS ( $r=0.607$ ,  $p=0.037$ ). La presenza di Glutammato + Glutamina (Glx) a livello del giro cingolato posteriore potrebbe rappresentare un fattore patologico della FM ( $p=0.049$ ) [22].

### 2.3.2 Alterazioni strutturali:

- Le alterazioni strutturali centrali in presenza di CLBP analizzate in letteratura si riferiscono ad una riduzione della materia grigia globale cerebrale rispetto a soggetti sani [23] ( $p<0.001$ ) ma in particolare nella seguenti regioni: DLPFC [24] (Apkarian et al ha sottolineato come la differenza tra gruppo controllo e gruppo CBP,  $p<10^{-6}$ , e tra gruppo CBP neuropatico e gruppo CBP non-neuropatico,  $p<0.0006$ , nel suo studio, sia evidenza di una riduzione della materie grigia nel DLPFC nei soggetti CLB, e in particolare nei soggetti CLB neuropatici. In aggiunta l'autore ha specificato come la dimensione sensoriale e affettiva negativa del CBP sia preliminare a modificazioni della sostanza grigia nel DLPFC (correlazione tra aspetto emotivo e modificazioni della sostanza grigia nel DLPFC,  $p<0.004$ ; correlazione tra aspetto sensoriale e modificazione della sostanza grigia nel DLPFC,  $p< 0.006$ ) [23] ( $Z = 3.70$ ,  $p<0,001$ ); anche Schmidt-Wilcke et al ha messo in correlazione la perdita di material grigia cerebrale con la percezione del dolore riportando nel suo studio un coefficiente di correlazione  $r = 0.79$ ,

e dimostrano una forte correlazione tra i due aspetti analizzati), talamo anteriore destro [24] ( $p < 0.007$ ), corteccia somatosensoriale [23] ( $Z = 3.79$ ,  $p < 0,001$ ) e corteccia parietale posteriore e corteccia cingolata (ACC) [25] ( $P < 0.001$ ).

- Lo studio di Geha, Baliki, Apkarian et al [26] analizza le alterazioni strutturali del SNC in presenza di CRPS. Nello studio viene evidenziato come la densità della materia grigia è ridotta in soggetti affetti da CRPS rispetto ai soggetti sani, in particolare a livello di corteccia prefrontale ventromediale (VMPFC), nell'insula anteriore e nel nucleo accumbens ( $p < 0.05$ ). Gli autori hanno anche analizzato la relazione tra queste alterazioni e l'età dei soggetti, osservando che i soggetti giovani con CRPS dimostrano una riduzione maggiore rispetto ai più adulti, nelle aree prima definite ( $p = 0.012$ ), con un picco di atrofia maggiore a livello dell'insula anteriore destra ( $t \text{ value} = 5.18$ ,  $p = 0.02$ ).

### 2.3.3 Alterazioni funzionali

Melzack descrive il modello della Neuromatrix, includendo il concetto di 'body self', spiegando che ogni individuo ha esperienza di se stesso secondo un risultato di unificazione delle informazioni dal corpo a livello della corteccia, che converte i processi in consapevolezza e nella successiva azione per raggiungere lo scopo desiderato. Il dolore, come output dal cervello, rappresenta il risultato finale dell'attivazione della 'pain neuromatrix' ed è parte di un sistema di risposta alla percezione di un pericolo. Ci sono molti input nel cervello, oltre alle informazioni nocicettiva, che possono attivare la 'pain matrix': i movimenti, i pensieri, le emozioni, il tatto, la memoria, la paura, gli stimoli visivi, ecc. Questi stimoli possono attivare una risposta dolorosa quando vengono elaborati come stimoli pericolosi, e questo avviene perché i neuroni coinvolti nella 'pain matrix' sono gli stessi coinvolti in tutte le attività menzionate [1] [27].

Melzack specifica che la neuromatrix è determinata geneticamente e modulata da input sensoriali. Questo ha senso se pensiamo alla plasticità del SNC di adattarsi alla nostra esperienza di crescita [27].

Detto questo la successiva suddivisione vuole rappresentare il tentativo di isolare i diversi processi coinvolti nella 'pain matrix', senza mai dimenticare, però, la complessità dell'intero sistema.

Rappresentazione corticale somatosensitiva: il nostro corpo è rappresentato in diverse regioni della corteccia cerebrale, e l'area più frequentemente coinvolta è la corteccia somatosensoriale primaria (S1), che viene attivata in risposta alla stimolazione di una particolare parte del corpo. Diversi studi presenti in letteratura hanno investigato le modificazioni a carico di questo meccanismo in pazienti con dolore cronico.

- Dallo studio di Flor et al. risulta che nei soggetti con CLBP la rappresentazione della zona lombare in S1 è spostata in direzione mediale, andando ad invadere l'area di rappresentazione della gamba ( $p < 0.05$ ) [28]. Nello stesso studio viene anche evidenziato come uno stimolo doloroso in zona lombare nel gruppo CLBP attivi un'area corticale più estesa del gruppo controllo ( $r = 0.74$ ,  $p < 0.01$ ). Inoltre, viene anche dimostrato come uno stimolo non doloroso applicato in zona lombare origini un'attivazione corticale aumentata rispetto a soggetti sani ( $p < 0.05$ ).
- Lo studio condotto da Lloyd et al [29], aggiunge alle scoperte di Flor et al, appena enunciate, importanza al '*distress*' e alla catastrofizzazione nei soggetti con dolore cronico. Sembra infatti che soggetti con CLBP e un'associata positività a 4 o 5 segni di Waddel dimostrino uno *shift* mediale nell'attivazione corticale in S1, con anche una ridotta attivazione delle aree associate alla normale percezione del dolore (corteccia cingolata posteriore e parietale). Ciò dimostrerebbe una correlazione negativa tra ampiezza di attivazione corticale e punteggio dato alla catastrofizzazione. Lloyd conclude che pazienti con CLBP hanno un'attivazione ridotta del sistema di modulazione corticale discendente, con una possibile predisposizione ad alterate risposte affettive e comportamentali che porterebbero ad un poco efficiente 'aggiustamento' del dolore. S1, e la sua riorganizzazione, potrebbe contribuire al mantenimento dello stato cronico del dolore.
- Baliki et al [30], hanno dimostrato, invece, come, oltre a differenze in attivazione cerebrale durante diverse *tasks* in soggetti con CLBP, gli stessi individui mostrino alterazioni nel '*default-mode network*' (DMN), cioè nell'attività cerebrale a riposo [31]. Nel suo studio Baliki evidenzia come la disattivazione cerebrale dopo *task* (utilizzo di un joystick per selezionare su di un monitor l'altezza di una barra che variava nel tempo) fosse maggiore nei soggetti sani del gruppo controllo rispetto ai soggetti con CLBP (t test,  $p < 0.01$ ), in particolare nelle regioni considerate parte del DMN, cioè amigdala, corteccia cingolata posteriore (PCC) e corteccia prefrontale mediale (mPFC).

- McCabe et al [32] fu il primo a porre l'attenzione sul coinvolgimento del SNC in presenza di CRPS1, analizzando 16 soggetti affetti da tale condizione e notando come, in 5 di essi, la stimolazione tattile o vibratoria di segmenti differenti dall'arto affetto fosse percepita a livello dell'arto interessato. McCabe stabilisce come questo potesse essere dovuto ad un'alterazione dell'organizzazione corticale somatotopica dei soggetti, con sovrapposizione della rappresentazione. Successivamente Maihöfner et al [33] ha dimostrato come 1/3 (8 su 24) del suo campione di soggetti affetti da CRPS1 e CRPS2 dell'arto superiore evidenziasse un'alterazione della localizzazione di uno stimolo tattile e come la presenza di iperalgesia meccanica fosse significativamente correlata alla presenza di mis-localizzazione ( $p=0.009$ ). Maihöfner giustifica questi risultati come l'effetto di una riorganizzazione corticale e sensibilizzazione centrale in presenza di CRPS1. Allo stesso modo questa invasione di un'area da parte di un'altra è ampiamente studiata in letteratura in soggetti affetti da 'arto fantasma', in cui l'area di rappresentazione del segmento corporeo amputato sembra essere 'coperta' dalle aree circostanti riferite a distretti corporei diversi. Flor et al [34] ha anche dimostrato come l'intensità del dolore da 'arto fantasma' sia direttamente proporzionale alla quantità di riorganizzazione corticale ( $r=0.93$ ,  $p<0.0001$ ).

Rappresentazione corticale motoria: oltre alla rappresentazione somatosensitiva il nostro cervello racchiude anche un rappresentazione del corpo sulla base della funzione motoria. Studi pubblicati hanno dimostrato come la corteccia motoria primaria (M1) sia sede di questa rappresentazione, e come la sua organizzazione sia in relazione al movimento, anziché al muscolo [35]. I seguenti studi discutono le evidenze riguardanti l'alterazione/riorganizzazione motoria presente in soggetti con dolore cronico.

- Tsao et al, [36] ha dimostrato come pazienti con LBP cronico ricorrente, rispetto a soggetti sani abbiano uno *shift* in direzione postero-laterale ( $p<0.001$ ) e un allargamento ( $p<0.001$ ) della rappresentazione corticale della contrazione del muscolo trasverso addominale (TrA). Tale fenomeno è associato ad un ritardato *timing* di attivazione del muscolo stesso durante un movimento rapido dell'arto superiore ( $p = 0.001$ ), gesto motorio in cui la partecipazione del TrA svolge un aggiustamento posturale.

- Maihöfner et al [37], ha dimostrato come anche in presenza di CRPS1, rispetto a soggetti sani, sia presente un'alterazione delle aree corticali motorie con un'iperattivazione della corteccia motoria controlaterale al lato affetto e della corteccia motoria supplementare bilaterale ( $p < 0.0001$ ). L'autore suggerisce come questo possa essere spiegato da un'attivazione nell'area omolaterale via fibre trans-callosa, probabilmente consecutive a processi cognitivi atti a produrre e mantenere la task motoria richiesta. Questa ipotesi è supportata dalla attivazione aumentata nelle aree frontali superiore, mediale ed inferiore ( $p = 0.0001$ ) rispetto ai soggetti sani.
- Lo studio di Gieteling EV [38], dimostra come in soggetti affetti da CRPS1 e distonia, la rappresentazione motoria e il network corticale motorio risulta alterato. Questi soggetti, rispetto a individui sani, dimostrano riduzione di attivazione di aree cerebrali, durante task di immaginazione, che gestiscono pianificazione del movimento, integrazione sensorimotoria multimodale, funzione autonoma e dolore. Durante l'immaginazione del movimento della mano destra 3 regioni cerebrali sono risultate infatti avere una attivazione ridotta, paragonate al gruppo controllo (soggetti sani). Questa ridotta attivazione è distribuita nell'emisfero destro nel giro frontale mediale che comprende la corteccia prefrontale e premotoria ( $p = 0.03$ ) e la parte anteriore della corteccia dell'insula adiacente al giro temporale superiore e inferiore ( $p = 0.01$ ). Nell'emisfero controlaterale, il giro post-centrale e la corteccia parietale inferiore hanno dimostrato una attivazione ridotta nel gruppo CRPS1 ( $p = 0.03$ ).

Discriminazione visiva: studi recenti hanno dimostrato come soggetti affetti da dolore cronico abbiano una alterazione nella discriminazione visiva delle azioni e nell'immaginazione del movimento.

- Lo studio di de Lussanet et al [39] sembra dimostrare l'esistenza di un rapporto diretto tra dolore cronico e riconoscimento di azioni svolte da altri soggetti, sottolineando come il dolore cronico comporti delle modifiche nei network corticali che interessano il riconoscimento di azioni, capacità probabilmente soppressa a livello corticale superiore in riferimento alla parte del corpo affetta dal disturbo. Ne consegue la possibilità di trattare le condizioni croniche attraverso la riattivazione di questi network corticali. Lo studio analizzato, infatti, dimostra la difficoltà maggiore di soggetti con CLBP di riconoscere visivamente il peso di un oggetto associato ad un movimento di rotazione

del tronco di un altro individuo, rispetto a soggetti sani ( $p=0.0006$ ). Questa difficoltà è aumentata solo nel movimento di rotazione del tronco, in quanto il trasferimento manuale dell'oggetto non ha dimostrato differenze tra i due gruppi ( $p>0.9$ ).

#### 2.3.4 Alterazioni psico-emozionali

- Le analisi riportate precedentemente nel paragrafo relativo alle alterazioni neurochimiche riscontrate a livello cerebrale in soggetti con CLBP sono state messe in relazione da Grachev nello stesso studio [18] a misurazioni multimodali di percezione, durata del dolore e dello stato d'ansia. Ne è risultato che il rapporto tra attivazione del DLPFC e le misure di percezione di dolore e di ansia risulta 9 volte maggiore rispetto alle stesse misure e la corteccia cingolata ( $p<0.00002$ ), 6 volte maggiore rispetto al talamo ( $p<0.001$ ). Lo stato di ansia e il *trait anxiety* sono in maggior relazione con la biochimica di corteccia prefrontale e cingolata ( $p<0.003$ ), e quest'ultima risulta in stretto rapporto chimico con la durata del dolore ( $p<0.007$ ) e il '*present pain intensity index*' ( $p<0.0003$ ). Ne risulta che l'alterazione del network neurochimico è in stretto rapporto con la percezione del dolore.

## 2.4 MOTOR IMAGERY

Il concetto di MI è stato descritto da Jeannerod [40] come 'il risultato di un accesso cosciente al contenuto dell'intenzione di movimento, che di solito è eseguito a livello inconscio nella fase di preparazione del movimento'. Secondo l'autore l'immaginazione motoria conscia e la preparazione motoria inconscia condividono gli stessi meccanismi e sono funzionalmente equivalenti.

Vengono definite in letteratura [40] due tipologie di immaginazione, in riferimento alla 'distanza' tra il sé e la propria esperienza di immaginazione. L'immagine motoria può essere creata immaginando se stessi (attraverso una visuale esterno/frontale) eseguire un'azione (immaginazione in terza persona, esterna) [41]; oppure l'immagine può essere vissuta dall'interno (immaginazione in prima persona, interna) [41], interessando principalmente la rappresentazione chinestesica dell'azione. Quest'ultimo tipo rappresenta l'immaginazione motoria vera e propria, e può interessare un'azione globale (es.: correre) o segmentale (es.: scrivere). Da ciò deriva la necessità di una rappresentazione del corpo come generatore delle forze agenti, e non solo una rappresentazione dell'effetto delle forze sul mondo esterno [40].

Diversi studi hanno evidenziato come la MI attivi le stesse strutture neurali del *Movement Execution* (ME): corteccia parietale e prefrontale, area supplementare motoria, corteccia motoria primaria e premotoria, gangli della base, cervelletto e midollo spinale per alcuni compiti [42] [43] [44]. Inoltre, altri studi hanno dimostrato come i movimenti immaginati seguano le stesse regole motorie e limiti biomeccanici dei movimenti eseguiti [45] [46] [47] [48] [49]. La rappresentazione in prima persona e chinestesica sembra avere rapporti di similitudine maggiori alla ME [50] rispetto alla terza persona e visiva. In più studi è stato anche valutato come l'utilizzo della MI abbia condotto a dei miglioramenti nella performance motoria nell'individuo sano [51] [52] [53] e abbia generato delle modificazioni nell'attività cerebrale prima e dopo immaginazione [54] [55], in particolare nel *pattern* spazio-temporale [51]. Diversi studi constatano come l'evocazione di un'immagine motoria sia seguita da un aumento dell'attività EMG del muscolo target [52] [57].

Alcuni studi hanno evidenziato effetti secondari a livello del Sistema Nervoso Autonomo (SNA) durante MI del piede, con modificazioni nella frequenza cardiaca (32-50%,  $r = 0.39, P < 0.009$ ), del consumo di ossigeno ( $r = 0.44, P < 0.005$ ) e della frequenza respiratoria ( $r = 0.47, p < 0.001$ ) [58] [59].

Due studi di Decety e Jeannerod hanno invece dimostrato come la legge di Fitt sia applicabile al movimento immaginato oltre che al movimento eseguito. Ricordato che la legge di Fitt definisce che più un movimento è difficoltoso più tempo è necessario per la sua esecuzione, questi autori hanno dimostrato che maggiore è la difficoltà di un movimento, più il tempo di immaginazione dello stesso aumenta [60] [60].

Non sembra esserci in letteratura una connessione tra patologie del SNC (stroke, Parkinson, lesioni midollari) e impossibilità ad evocare un'immagine motoria [62], ma sembra esserci una connessione tra disuso o perdita di un arto e difficoltà ad immaginare ( $p=0.0004$ ) [63]. In più l'utilizzo della MI *post-stroke* sembra aiutare nel recupero funzionale dell'arto superiore [64].

Un particolare programma definito *Graded Motor Imagery* (GMI), a cui Lorimer Moseley ha contribuito efficacemente, unisce un intervento di MI ad altre tecniche in un complesso di 3 livelli così suddivisi: 1- riconoscimento della lateralità, 2- MI, 3- MT [65] [66]. Questo tipo di approccio è così strutturato per attivare in modo progressivo il network motorio cerebrale e migliorare l'organizzazione corticale [67], così da ridurre successivamente la percezione del dolore cronico.

La similitudine tra movimento immaginato e movimento eseguito e il mantenimento della capacità di immaginazione, anche in pazienti con lesioni del SNC, possono rappresentare una base importante sul possibile effetto positivo della MI nel trattamento di condizioni di dolore cronico che abbia comportato delle modifiche funzionali maladattative centrali.

### 3. MATERIALI E METODI

Le banche dati utilizzate per la ricerca della letteratura per la stesura di questa revisione sono PubMed , MEDLINE, PEDro, CINHAL e The Cochrane Library.

I limiti di ricerca imposti sono stati così definiti: lingua inglese e italiana, pubblicazione negli ultimi 20 anni (1993-2013), con a disposizione almeno l'abstract e riguardanti esseri umani.

Le parole chiave utilizzate nelle stringhe di ricerca sono "motor imagery", "mirror therapy", "chronic pain", "chronic low back pain", "complex regional pain syndrome", "reflex sympathetic dystrophy", "causalgia", utilizzando quando possibile la funzione "Mesh" e associandole tra di loro attraverso l'utilizzo di operatori booleani quali AND e OR.

La stringa utilizzata per la ricerca risulta essere la seguente:

"motor imagery" OR "mirror therapy" AND ("chronic pain"[ MeSH] OR "chronic low back pain"[All Fields] OR "Complex Regional Pain Syndromes"[Mesh] OR "Reflex Sympathetic Dystrophy"[Mesh] OR "Causalgia"[Mesh])

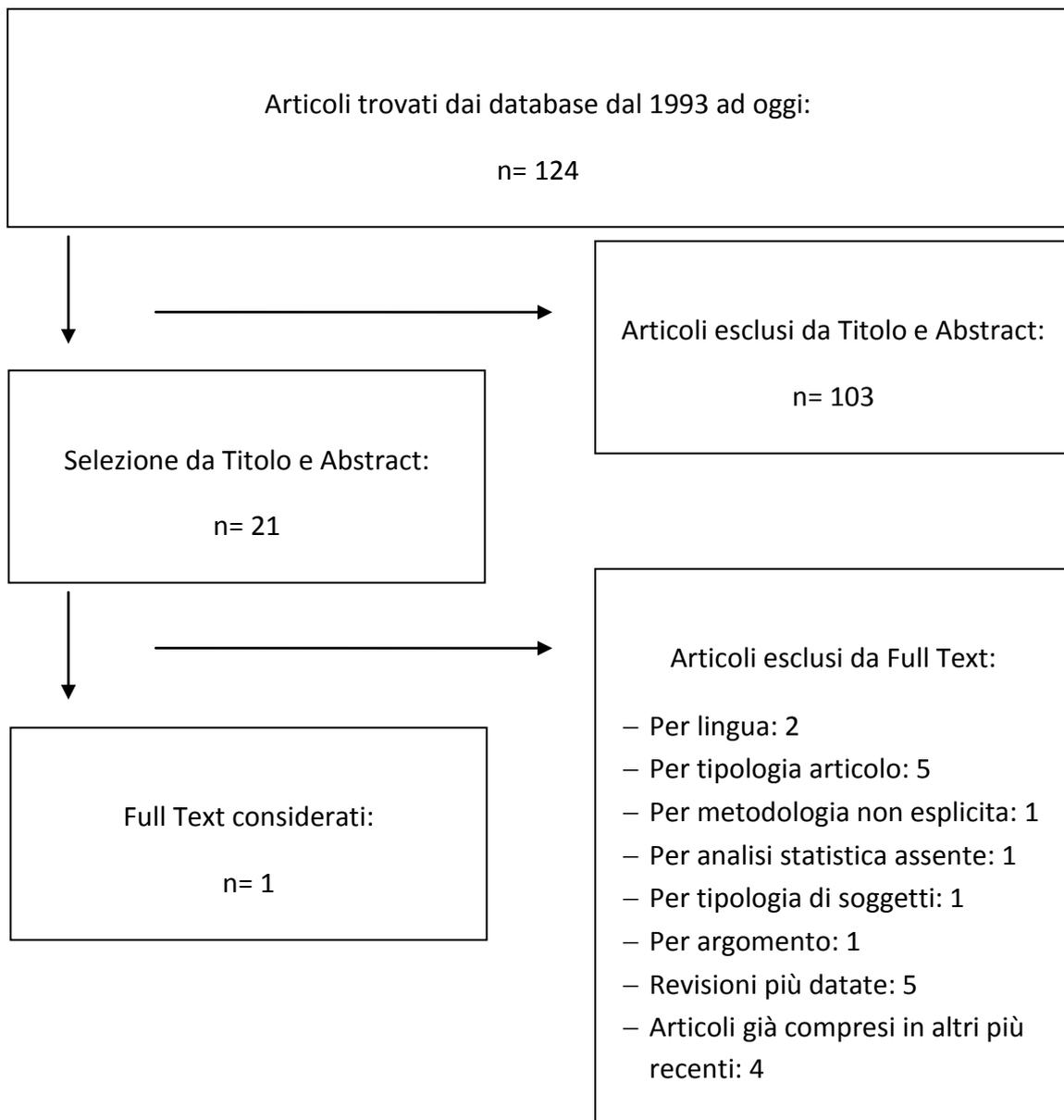
Sono stati presi in considerazione Revisioni Sistematiche, RCT, Meta-analisi.

Ne sono risultati 124 articoli e sulla base dei criteri di esclusione ne è stato preso in considerazione 1.

I criteri di esclusione considerate sono i seguenti:

- Non pertinenza dell'argomento alla lettura di Titolo ed Abstract
- Scarsa rilevanza metodologica
- Articoli che trattano di patologie del SNC e periferico e arto fantasma
- Articoli di cui non è stato possibile accedere al Full Text
- Articoli esclusi perché in lingua diversa da italiano o inglese
- Articoli esclusi per data di pubblicazione

# FLOW CHART



## 4. RISULTATI E TABELLE SINOTTICHE

In seguito alla ricerca effettuata sui data base PubMed , MEDLINE, PEDro, CINHAl e The Cochrane Library sono stati individuati 124 articoli e sulla base dei criteri di esclusione ne è stato preso in considerazione 1.

E' stata selezionata una revisione Cochrane di revisioni sistematiche sul trattamento della CRPS (tabella 1a, 1b). Al suo interno la revisione comprendeva 19 revisioni sistematiche di RCT, case series e case studies. Di queste sono risultate pertinenti all'argomento trattato solo 2 (Rothgangel e Daly) comprendenti in tutto 29 studi sperimentali (21 Rothgangel e 8 Daly) (tabella 2a, 2b, e 3a, 3b).

Di questi studi sono stati presi in considerazione, per la revisione, solo quelli che trattassero l'efficacia del trattamento di MI nei soggetti con CRPS, escludendo soggetti con concomitanti patologie neurologiche centrali, avulsione di plessi nervosi o arto fantasma, come specificato nei criteri di inclusione/esclusione. Sono stati quindi selezionati ed analizzati 2 RCT (Moseley 2004, 2005) (tabella 4).

**TABELLA 1a – Revisione Cochrane di Revisioni**

AUTORE	TITOLO	NUMERO DI SOGGETTI TOTALI, E CRITERI DI INCLUSIONE, ESCLUSIONE	METODOLOGIA E RISULTATI
O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL [68]  Aprile 2013	"Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome"	<b>NUMERO SOGGETTI ARTICOLI PERTINENTI:</b> N: 518  <b>CRITERI DI INCLUSIONE:</b> - Revisioni Cochrane riguardo interventi per ridurre dolore e disabilità in adulti con CRPS1 e Revisioni non-Cochrane riguardo ad interventi non trattati dalle Revisioni Cochrane e che rispondessero 'SI' al terzo criterio dell'AMSTAR - Adulti (>18 anni), con CRPS o altra denominazione, anche senza specificati criteri diagnostici.	Non c'è alta qualità di evidenza riguardo a nessuna tecnica di trattamento sulla base di AMSTAR (risks of bias) e GRADING. E' evidenziata qualità moderata per l'utilizzo di BRI con Guanethidine vs placebo e bassa qualità per l'utilizzo di biofosfonati vs placebo, calcitonina vs placebo, ketamina vs placebo, fisioterapia vs terapia occupazionale, GMI vs fisioterapia convenzionale, MT vs covered mirror therapy nel trattamento della CRPS1.

**TABELLA 1b – Revisioni incluse nella Revisione Cochrane di Revisioni**

STUDI INCLUSI	INTERVENTO	POPOLAZIONE	CONTROLLO	PERTINENZA
Cepeda 2005 (AMSTAR 9/10)	Blocchi anestetici simpatici selettivi (esclusi blocchi nervi somatici, anestetici locali, farmaci simpatolitici)	CRPS1 (Criteri diagnostici non specificati)	Placebo	NP
Challapalli 2005 (AMSTAR 10/10)	Lidocaina o equivalente con somministrazione orale o parenterale	Dolore neuropatico Soggetti di ogni età	Placebo o altre terapie	NP
Mailis-Gagnon 2004 (AMSTAR 10/10)	Neuro stimolazione midollare con impianto chirurgico o percutaneo	Dolore cronico (>6 mesi)	Non definito	NP
Moore 2011 (AMSTAR 10/10)	Gabapentina (dosaggio non specifico)	Dolore cronico neuropatico	Placebo, non intervento o comparatore attivo	NP
O'Connell 2010 (AMSTAR 10/10)	Stimolazione magnetica transcranica ripetitiva della corteccia motoria	Dolore cronico (>3 mesi)	Sham	NP
Straube 2010 (AMSTAR 9/10)	Simpaticotomia cervicotoracica o lombare distruttiva chirurgica o chimica	Dolore neuropatico Soggetti di ogni età	Placebo o altro intervento attivo	NP
Brunner 2009 (AMSTAR 5/10)	Biofosfonati	CRPS1 (Criteri diagnostici non specificati)	Placebo	NP
Chauvineau 2005 (AMSTAR 5/10)	Biofosfonati	CRPS1 (Criteri diagnostici non specificati)	Placebo, calcitonina	NP
Collins 2010 (AMSTAR 4/10)	Antagonisti per N-metil-d-aspartato (NMDA)	Dolore neuropatico acuto o cronico	Placebo	NP
Daly 2009 (AMSTAR 5/10)	Fisioterapia Terapia occupazionale Terapia a campi elettromagnetici pulsati GMI	CRPS1 (Criteri Bruehl)	Non comparato	P
Fisher 2010 (AMSTAR 5/10)	Corticosteroidi Soppressori dei radicali liberi	CRPS1 (Criteri diagnostici non specificati)	Non comparato	NP
Forouzanfar 2002 (AMSTAR 7/10)	BRI Ketanserin Agopuntura Tecnica di rilassamento Terapia Quigong	CRPS1 RSD	Non comparato	NP
Jadad 1995 (AMSTAR 3/10)	BRI Guanethidine BRI Ketanserin BRI Droperidol BRI Bretylum	RSD (Criteri diagnostici non specificati)	Non comparato	NP
Lu 2009 (AMSTAR 5/10)	Agopuntura Terapia Quigong	Sindrome spalla-mano post-stroke	Sham o altri interventi	NP
Perez 2001 (AMSTAR 4/10)	Clcitonina	CRPS1 RSD Criteri diagnostici non specificati	Non comparato	NP

Rothgangel 2011 (AMSTAR 7/10)	MT GMI	Stoke Arto fantasma CRPS (Criteri diagnostici non specificati)	Non comparato	P
Simpson 2009 (AMSTAR 8/10)	Neurostimolazione midollare (incluso impianto di generatore di impulsi ricaricabile o non ricaricabile) e Sistema ricevitore di radiofrequenze	Dolore cronico neuropatico o ischemico con risposta inadeguata al trattamento medico o chirurgico	Trattamento medico o chirurgico che non include la stimolazione midollare	NP
Smith 2005 (AMSTAR 4/10)	Agopuntura Tecniche di rilassamento Terapia Quigong	CRPS1 (Criteri diagnostici non specificati)	Non comparato	NP
Tran 2010 (AMSTAR 5/10)	Calcitonina Clonidine Idrocloride Saprorelate Tadalafil BRI Guanetidine Blocchi anestetici simpatici BRI Atropine	CRPS1 (Criteri diagnostici non specificati)	Non comparato	NP
<p>Legenda:  AMSTAR: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; BRI: Blocchi regionali intravenosi; CRPS1: Complex Regional Pain Syndrome Tipo 1; RSD: Regional Sympathetic Dystrophy; MT: Mirror Therapy; MI: Motor Imagery; GMI: Graded Motor Imagery; P: Pertinente; NP: Non pertinente</p>				

**TABELLA 2a – 1° Revisione Sistemática di Rothgangel**

AUTORE	TITOLO	NUMERO DI SOGGETTI TOTALI, E CRITERI DI INCLUSIONE, ESCLUSIONE	METODOLOGIA E RISULTATI
Rothgangel AS, Braun SM, Beurkens AJ, Seitz RJ, Wade DT [69]  2011	"The clinical aspects of mirror therapy in rehabilitation: a systematic review of the literature"	<p><b>NUMERO SOGGETTI ARTICOLI PERTINENTI:</b> N: 216</p> <p><b>CRITERI DI INCLUSIONE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT e non-randomized controller clinical trials che considerano gli aspetti clinici della MT</li> <li>- Adulti (&gt;18anni) affetti da esiti di stroke, arto fantasma, CRPS senza limitazioni su tipologia o localizzazione delle patologie</li> <li>- Vengono considerati articoli che analizzano la MT come trattamento a lungo termine (minimo di 2 interventi), sia come strumento isolato, sia in combinazione con altre strategie</li> </ul> <p><b>CRITERI DI ESCLUSIONE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclusione degli articoli che includono solo 1 o 2 trattamento e considerano gli effetti immediati</li> </ul>	In soggetti con esiti di stroke sembra esserci una moderata qualità di evidenza che la MT come terapia aggiuntiva migliori il recupero della funzione dell'arto superiore. Bassa è invece l'evidenza che la MT aiuti il recupero della funzione dell'arto inferiore. Sembra plausibile che soggetti con insufficiente capacità attentiva e di elaborazione delle informazioni siano meno abili nel utilizzare questo strumento di trattamento.

**TABELLA 2b – Articoli inclusi nella Revisione di Rothgangel**

STUDI INCLUSI	INTERVENTO	POPOLAZIONE	CONTROLLO	INCLUSIONE
Cacchio A et al. (2009b) 3.5/11*	MT	N=8 CRPS1 (Budapest) post-stroke, (> 6 settimane)	Covered Mirror Therapy	NO
Cacchio A et al. (2009a) 7/11*	MT	N=22 CRPS1 (Budapest) post-stroke (<6 settimane)	Covered Mirror Therapy	NO
Moseley GL (2004) 5.5/11*	GMI + continuazione terapia medica	N= 13 CRPS1 (Budapest) (>6mesi)	fisioterapia tradizionale (1 sessione a settimane + a domicilio) + continuazione terapia medica	SI
Moseley GL (2006) 8/11*	GMI + continuazione terapia medica	N=37 CRPS1 (Budapest) (>6mesi) N=9 Amputazione N=5 Avulsione del plesso brachiale	fisioterapia tradizionale (1 sessione a settimane + a domicilio) + continuazione terapia medica	NO
Chan et al. (2007) 2/11*	MT	N=6 Amputazione arto inferiore da trauma	Continuazione trattamento iniziato	NO
Sutbeyaz et al. (2007) 8.5/11*	MT	N=20 Stroke (arto inferiore)	Covered Mirror therapy	NO
Yavuzer et al.	MT	N= 20 Stroke (arto superiore)	Covered Mirror Therapy	NO

(2008) 8.5/11*		Fase Sub-acuta (<8mesi)		
Dohle et al. (2009) 6.5/11*	MT	N= 18 Stroke (arto superiore) Fase Sub-acuta (<8mesi)	Osservazione diretta dell'arto affetto	NO
Rothgangel et al. (2004) 6/11*	MT	N= 8 Stroke (arto superiore) Fase Cronica (>3mesi)	Osservazione diretta dell'arto affetto	NO
Altschuler et al. (1999) 4/11*	MT	N= 4 Stroke (arto superiore) Fase cronica (> 6mesi)	Osservazione diretta dell'arto affetto	NO
Miltner et al. (2000)	MT + Action Observation + Mental Practice	N=23 Stroke N=14 Lesione traumatica cerebrale Fase cronica (>6mesi)	Non presente	NO
Stevens and Stoykov (2003)	Action Observation + Mental Practice + MT	N=2 Infrazione arteria cerebrale media destra e sinistra, stroke corticale e sotto-corticale Fase cronica	Non presente	NO
Sathian et al. (2000)	MT + Mental Practice + Constrained Therapy	N=1 Infrazione talamo e capsula interna sinistra + neglect e perdita sensoriale Fase cronica (6mesi)	Non presente	NO
Pott (2001)	Mental Practice + MT + Riabilitazione Funzionale	N=1 Emorragia sotto-corticale destra + neglect e perdita sensoriale (arto inferiore) Fase cronica (5 anni)	Non presente	NO
McCabe et al. (2003)	MT	N=8 CRPS1 (arto superiore e inferiore) 3 Fase acuta (<8settimane) 2 fase sub-acuta (5mesi-1anno) 3 CRPS1 di lunga durata (>2anni)	1- Osservazione diretta dell'arto affetto 2- Covered mirror therapy	SI
Tichelaar et al. (2007)	MT + Terapia Cognitivo Comportamentale	N=3 CRPS1 (arto superiore e inferiore) Fase cronica (>8mesi)	Non presente	SI
Selles et al. (2008)	MT	N=2 CRPS2 (arto superiore) Fase cronica (>6mesi)	Non presente	SI
Mercier and Sirigu (2009)	MT	N=6 Avulsione plesso brachiale N=2 Amputazione arto superiore Fase cronica (>1anno)	Non presente	NO
Giroux and Sirigu (2003)	MT	N=3 Avulsione plesso brachiale Fase cronica (>6mesi)	Non presente	NO
Maclachlan et al. (2004)	MT + Mental Practice	N=1 Amputazione arto inferiore Fase cronica	Non presente	NO
Darnall (2009)	MT + Mental Practice	N=1 Amputazione gamba Fase cronica (1anno)	Non presente	NO
<p>Legenda: * Punteggio Amsterdam–Maastricht per rischio di bias CRPS1: Complex Regional Pain Syndrome Tipo 1; CRPS2: Complex Regional Pain Syndrome Tipo 2; GMI: Graded Motor Imagery; MT: Mirror Therapy</p>				

**TABELLA 3a – 2° Revisione Sistemática di Daly**

AUTORE	TITOLO	NUMERO DI SOGGETTI TOTALI, E CRITERI DI INCLUSIONE, ESCLUSIONE	METODOLOGIA E RISULTATI
Daly AE, Bialocerowski AE 2009 [70]	“Does evidence support physiotherapy management of adult Complex Regional Pain Syndrome Type One? A systematic review”	<b>NUMERO SOGGETTI ARTICOLI PERTINENTI:</b> N: 316  <b>CRITERI DI INCLUSIONE:</b> Scelta degli articoli sulla base di: - Livello di evidenza sulla base di Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) Hierarchy of Evidence - Qualità metodologica sulla base di Critical Review Form – Quantitative studies (Law et al., 1998a)	Evidenza di qualità da buona a molto buona di livello II che la GMI combinata con trattamento farmacologico sia più efficace della fisioterapia tradizionale combinata con trattamento farmacologico nella riduzione del dolore in soggetti con CRPS1 di arto superiore e inferiore.  Evidenza di buona qualità di livello II che la fisioterapia combinata con trattamento farmacologico sia più efficace della terapia occupazionale o lavori sociali combinati con trattamento farmacologico nella riduzione del dolore in soggetti con CRPS1.  Evidenza di buona qualità di livello II che i campi elettromagnetici pulsati non offrono benefici aggiuntivi al trattamento con calcitonina ed esercizi in soggetti con CRPS1 dell'arto superiore

**TABELLA 3b – Articoli inclusi nella Revisione di Daly**

STUDI INCLUSI	INTERVENTO	POPOLAZIONE	CONTROLLO	INCLUSIONE
de Jong et al. (2005)	Educazione e movimenti attivi secondo un programma ad esposizione graduale	N= 8 CRPS1 (IASP 1994) arto superiore e inferiore Durata media=3 anni	Non presente	NO
Durmus et al. (2004)	Calcitonina + Esercizi attivi + Stretching + Campi elettromagnetici pulsati	N=48 CRPS1 (IASP 1994) dopo frattura di Colles Fase 1	Calcitonina + Esercizi e campi elettromagnetici pulsati placebo	NO
Moseley (2005)	Stesso trattamento di Moseley (2004) Gp1: ReclmMir	N=20 CRPS1 dopo frattura di polso non complicata (IASP 1994) Durata media=14 mesi	Stesso trattamento di Moseley (2004) con ordine diverso: Gp2: ImReclm Gp3: RecMirRec	SI
Oerlemans Studi: Oerlemans et al. (1999a), Oerlemans et al. (1999b), Oerlemans et al. (2000b), Severens et al. (1999)	Fisioterapia o terapia occupazionale + trattamento farmacologico	N=135 RSD Arto superiore (Veldman 1993) Durata < 1 anno	Lavori sociali in aggiunta al protocollo farmacologico	NO
Pleger et al. (2005)	Protocollo di trattamento sensori motorio + terapia farmacologica usuale	N=6 CRPS1 della mano intera (Bruehl 1999) Durata 1-52 mesi	Non presente	NO
Robaina et al. (1989)	TENS o neurostimolatore midollare	N=35 RSD “Stadio avanzato”	Non presente	NO
Singh et al. (2004)	Fisioterapia e terapia occupazionale e psicoterapia + “water therapy” + blocco del ganglio stellato “se necessario” +	N=12 CRPS1 arto superiore (IASP 1994)	Non presente	NO

	trattamento farmacologico			
Watson and Carlson (1987)	Educazione + esercizi ad esposizione graduale	N=52 RSD arto superiore Durata=2-16 settimane	Non presente	NO

Legenda:  
\* Punteggio Amsterdam–Maastricht per rischio di bias  
CRPS1: Complex Regional Pain Syndrome; RSD: Regional Sympathetic Dystrophy; Rec: Riconoscimento di lateralità;  
Mir: Mirror Therapy; IM: Motor Imagery; GMI: Graded Motor Imagery.

**TABELLA 4 - Articoli estratti dalle Revisioni Sistematiche di Rothgangel e Daly**

RCT	PAZIENTI/ CONTROLLI	INTERVENTI	OUTCOMES/ FOLLOW-UP	RISULTATI	PEDRO SCALE
Moseley, "Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomized controlled trial", 2004 [71]	<p><b>POP:</b> N=13 (9F), CRPS1 (criteri Bruehl, 1999) dopo frattura non complicata di polso età media: 36.5 (20–56), durata media CRPS1: 57.3 settimane (33–88)</p> <p>7 (5F) soggetti gruppo studio (MIP)</p> <p>6 (4F) soggetti gruppo controllo (terapia medica)</p>	<p><b>INTERVENTO:</b> <u>6 settimane GMI:</u> - 2 sett riconoscimento lateralità (3 volte, circa 10 min), - 2 settimane MI (3 volte, circa 15 min), - 2 settimane MT (10 volte) Ogni ora <u>+ continuazione della terapia farmacologica prescritta</u> (morfina, tramadolo, gabapentin, paracetamolo, codeina, aspirina, cannabis, amytryptiline, act3, zoloft) (terapia fisica, terapia occupazionale, idroterapia, programmi di management cognitivo-comportamentale del dolore, massaggio, osteopatia, chiropratica, counselling)</p> <p><b>Vs</b></p> <p><u>continuazione della terapia medica farmacologica prescritta</u> (abapentin, paracetamolo, codeina, aspirina, cannabis, amytryptiline, act3, zoloft, cerebrex) <u>+ trattamenti precedenti/correnti</u> (terapia fisica, terapia occupazionale, idroterapia, programmi di management cognitivo-comportamentale del dolore, massaggio, osteopatia, chiropratica, counselling)</p>	<p><b>OUTCOMES:</b> - NPS - circonferenza alla base del secondo e terzo dito con tape - tempo di risposta a riconoscimen ti di lateralità</p> <p><b>VALUTAZIONI E FOLLOW-UP:</b> Baseline, 2, 4, 6 e 12 settimane dall'inizio del programma</p>	<p><b>SIGNIFICATIVITA':</b> Punti NPS: - Differenza pre- post-trattamento: circa 20 , da circa 46 a circa 26 (10.1 – 29.9, 95%CI) con p&lt;0.01 e NNT:3 per riduzione della NPS del 50% - a 12 settimane: circa 22, da circa 46 circa 24 (13.4 – 30.6, 95%CI) con p&lt;0.01</p> <p>Item della NPS relativa all'intensità del dolore: - Differenza pre- post-trattamento: 3 (2.6 – 5.4, 95%CI) con p&lt;0.01 - a 12 settimane: 3 (2.8 – 5.6, 95%CI) con p&lt;0.01</p> <p>Circonferenza dita: - Differenza pre- post-trattamento: 9(2.3 – 15.7, 95%CI)con p&lt;0.01 - a 12 settimane: 10 (2.6 – 17.3, 95%CI) con p&lt;0.01</p>	7/10
Moseley, "Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomized clinical trial", 2005 [72]	<p><b>POP:</b> N=20 (14F), CRPS1 (criteri Bruehl, 1999) da frattura di polso non complicata Età media: 34, Durata media CRPS1: 14 mesi</p> <p>7 (5F) soggetti gruppo 1: ReclmMir</p> <p>6 (4F) soggetti gruppo 2: ImReclm</p> <p>7 (5F) soggetti gruppo 3: RecMirRec</p>	<p><b>INTERVENTO:</b> <u>GRUPPO 1</u> <u>6 settimane GMI ordinato:</u> ReclmMir - 2 sett riconoscimento lateralità (3 volte, circa 10 min): Rec - 2 settimane MI (3 volte, circa 15 min): Im - 2 settimane <i>mirror therapy</i> (10 volte): Mir Ogni ora <u>+ continuazione della terapia farmacologica prescritta</u> (morfina, tramadolo, gabapentin, paracetamolo, codeina, aspirina, cannabis, amytryptiline, act3, zoloft, vitamica C, neurone, voltaren topico)</p> <p><b>Vs</b></p> <p><u>GRUPPO 2</u> <u>6 settimane GMI non-ordinato:</u> ImReclm Ogni ora <u>+ continuazione della terapia farmacologica prescritta</u> (morfina, tramadolo, gabapentin,</p>	<p><b>OUTCOMES:</b> - VAS (0-100) - NPS - NRS (0-10) per la funzione</p> <p><b>VALUTAZIONI E FOLLOW-UP:</b> Baseline, a fine trattamento e a 12 settimane</p>	<p><b>SIGNIFICATIVITA':</b> - A 6 settimane riduzione dell'NPS del 50% e aumento dell'NRS (10 (95% CI da 3 a 20), p&lt;0.05) sono risultate maggiori nel gruppo ReclmMir rispetto agli altri due gruppi - A 12 settimane riduzione dell'NPS del 70% e aumento dell'NRS (18 (95% CI da 5 a 25), p&lt;0.05) sono risultate maggiori nel gruppo ReclmMir rispetto agli altri due gruppi</p> <p>Indipendentemente dall'ordine degli items: - Rec: riduzione NPS di circa 8 punti + aumento NRS di circa 7 punti (p&lt;0.05 per tutti). - Quando la Im segue Rec ( gruppo 1 a 2-4 settimane e gruppo 2 a 4-6 settimane) c'è una riduzione dell'NPS di circa 8 punti e aumento dell'NRS di circa 8 punti</p>	6/10

		<p>paracetamolo, codeina, aspirina, cannabis, amytryptiline, act3, zoloft, cerebrex, naprogesic)</p> <p><b>Vs</b></p> <p><u>GRUPPO 3</u> <u>6 settimane GMI non-ordinato:</u> RecMirRec Ogni ora <u>+ continuazione della terapia farmacologica prescritta</u> (morfina, tramadolo, gabapentin, paracetamolo, codeina, aspirina, cannabis, amytryptiline, act3, zoloft, naprogesic6T12, neurone, digesic, oxycontin)</p>		<p>(p&lt;0.05 per entrambi). - Quando Im precede Rec (gruppo 2 a 0-2 settimane) non c'è effetto (p=0.32) - Quando Mir segue Im (gruppo 1) c'è una riduzione dell'NPS di circa 6 punti e aumento NRS di circa 12 punti (p&lt;0.05 per entrambi). - Quando Mir è seguita da Rec (gruppo 3, settimane 2-4) c'è un aumento dell'NPS (p=0.04) ma non effetto nell'NRS (p&gt;0.39).</p>	
<p>McCabe et al. "A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1)" (2003) [73]</p>	<p><b>POP:</b> N=8, CRPS1 (criteri Bruehl, 1999) di arto superiore e inferiore Età media: 33, Durata media CRPS1: 1 anno e 5 mesi</p> <p>3 soggetti in fase acuta (&lt;8settimane)</p> <p>2 soggetti in fase sub-acuta (5mesi-1anno)</p> <p>3 soggetti con CRPS1 di lunga durata (&gt;2anni)</p>	<p><b>INTERVENTO:</b> <u>6 settimane MT</u> (tanto spesso quanto volesse il paziente, max 10min/sessione, movimenti circolari e di flesso/estensione con ampiezza sotto la soglia del dolore. Se possibile muovere contemporaneamente gli arti in maniera simmetrica osservando l'immagine riflessa) <u>+ continuazione della terapia fisioterapica già iniziata</u> (fisioterapia, osteopatica, terapia occupazionale)</p> <p><b>Vs</b></p> <p>Fasi controllo prima dell'intervento sperimentale: 1- <u>Visualizzazione di entrambi gli arti</u> 2- <u>Visualizzazione dello specchio coperto con intervento identico all'intervento sperimentale</u></p>	<p><b>OUTCOMES:</b> - VAS (0-10) - Cambiamenti vasomotori</p> <p><b>VALUTAZIONI E FOLLOW-UP:</b> Baseline, e post-intervento. No follow-up</p>	<p><b>SIGNIFICATIVITA':</b> - Riduzione significativa della VAS in 5 pazienti su 8 (fasi acuta e sub-acuta, &lt; 1 anno). Riduzione media di 6.6: caso 1 (6 sett) da VAS 9 a 0; caso 2 (3 sett) da VAS 8 a 0, caso 3 ( 8 sett) da VAS 8 a 0, caso 4 ( 5 mesi) da VAS 5 a 2, caso 5 (1 anno) da VAS 6 a 1, caso 6 ( 2 anni) da VAS 8 a 8, caso 7 (3 anni) da VAS 5 a 5, caso 8 (2 anni) da VAS 8 a 8 - Normalizzazione delle alterazioni vasomotorie dell'arto affetto - Assenza di dolore a 6 settimane di 3 soggetti su 8</p>	<p>Non presente nel Databas e</p>
<p>Tichelaar et al., " Mirror box therapy added to cognitive behavioural therapy in three chronic complex regional pain syndrome type 1 patients: a pilot study" (2007) [74]</p>	<p><b>POP:</b> N=3, CRPS1 (criteri Bruehl, 1999) di arto superiore e inferiore Età: 23(paziente 1), 42(paziente 3), 46(paziente 3) Durata CRPS1: 2anni e 6 mesi (paziente 1), 8mesi (paziente 2), 9 anni (paziente 3)</p>	<p><b>INTERVENTO:</b> <u>3 settimane MT</u> (settimana 1: riduzione graduale analgesici; settimana 2: mirror therapy 3 volte/die per 2 cicli di 5 min. Esecuzione movimento fuori dal dolore dell'arto non affetto immaginando che il movimento fosse eseguito da entrambi gli arti) <u>+ Terapia cognitivo-comportamentale</u> (Fase preliminare - richiamare una consapevolezza del paziente nei confronti della CRPS1 Fase operativa - tecniche cognitive)</p>	<p><b>OUTCOMES:</b> - VAS (0-100) a riposo - ROM: goniometro - FORZA: dinamometro</p> <p><b>VALUTAZIONI E FOLLOW-UP:</b> Baseline, una volta a settimana. Follow-up (14 settimane paziente 1, 8 settimane paziente 2, 5 settimane paziente 3)</p>	<p><b>SIGNIFICATIVITA':</b> - Soggetto 1: miglioramento del dolore di 8 punti VAS (43baseline-41fine trattamento-37follow-up) e miglioramento nel cammino - Soggetto 2: miglioramento del dolore di 9 punti VAS (63baseline-68 fine trattamento-54follow-up) ma non miglioramento di movimento - Soggetto 3: nessun miglioramento</p>	<p>Non presente nel database</p>
<p>Selles et al., "Mirror therapy in patients</p>	<p><b>POP:</b> N=2,</p>	<p><b>INTERVENTO:</b> <u>3 settimane (paziente 1), 5 mesi</u></p>	<p><b>OUTCOMES:</b> - VAS (0-100)</p>	<p><b>SIGNIFICATIVITA':</b> - Riduzione significativa</p>	<p>Non presente</p>

<p>with causalgia (complex regional pain syndrome type 2) following peripheral nerve injury" (2008) [75]</p>	<p>CRPS2 di arto superiore da lesione traumatica di un nervo periferico</p> <p>Soggetto 1: 33 anni – 6 mesi CRPS2</p> <p>Soggetto 2: 36 anni – 3 anni e 2 mesi di CRPS2</p>	<p><u>(paziente 2) MT.</u> (fisioterapia domiciliare iniziale) (3-5 volte/die con specchio sagittale per circa 15 min/sessione. Movimenti scelti dai soggetti senza protocolli definiti. Fase 1: movimento dell'arto sano immaginando di muoverli entrambi, Fase 2: movimento bilaterale delle mani con contatto del terapeuta della mano non affetta)</p>	<p><b>VALUTAZIONI E FOLLOW-UP:</b> Baseline, pre-sessione e dopo ogni sessione. Follow up a 5 settimane.</p>	<p>della VAS a breve termine nel paziente 1 (da VAS 80 con riduzione di circa 30,40) e della VAS a lungo termine nel paziente 2 (da VAS circa 30 a circa 10).</p> <p>- Riduzione assunzione analgesici di entrambi i pazienti</p>	<p>nel database</p>
--	---	--	--	---	---------------------

## 5. DISCUSSIONE

La ricerca scientifica ha messo in evidenza la presenza di una grande eterogeneità di studi sull'argomento MI, sia dal punto di vista della popolazione inclusa (arto fantasma, CRPS1 in esiti di *stroke*, CRPS1 in esiti di frattura, CRPS1 senza causa apparente, CRPS1 da avulsione del plesso brachiale, CRPS2), sia nell'ambito dell'intervento proposto che risulta avere metodologia, posologia, frequenza e supervisione molto variabili tra gli studi.

In effetti questo si evince anche dallo studio Cochrane, che ha determinato *risks of bias* elevati (AMSTAR 5-7/11) delle revisioni pertinenti il tema di questa tesi, e *grading* di basso livello (da basso a molto basso) degli RCT inclusi.

Nonostante risulti ampia la letteratura che analizza l'efficacia della MI nel trattamento di condizioni patologiche di tipo neurologico come lo *stroke*, il presente studio considererà esclusivamente l'efficacia della stessa in relazione alla CRPS e CLBP.

La MI non è mai stata studiata come strumento unico nel trattamento del dolore cronico muscolo-scheletrico.

Non sono stati rilevati in letteratura studi relativi all'efficacia della MI nel trattamento del CLBP. Al contrario, esistono Revisioni Sistematiche, RCT e *case series* che verificano gli effetti della MI come parte di un protocollo di trattamento a diversi *steps* – la GMI – e della MT nella riduzione del dolore e nel recupero della funzione in casi di CRPS1 e 2. Nello specifico: (a) 2 articoli focalizzano la loro attenzione sull'utilizzo della GMI per la CRPS1 [71] [72] (Moseley 2004, 2005); (b) 2 articoli esaminano l'utilizzo della MT da sola [73] (McCabe 2003) o in combinazione con Terapia Cognitivo-Comportamentale [74] (Tichelaar, 2007) per la CRPS1; (c) 1 articolo studia l'utilizzo della MT per la CRPS2 [75] (Selles, 2008).

L'effetto generale della GMI in soggetti affetti da CRPS1 dopo frattura di polso, come confermato anche da O'Connell et al [68], sembra positivo – se associato alla continuazione del trattamento fisioterapico e farmacologico già avviato – nella riduzione del dolore a 6 settimane con una riduzione dell'NPS di 20 punti (da circa 46 a circa 26 –10.1-29.9 – 95%CI, con  $p < 0.01$  e NNT:3 per riduzione dell'NPS del 50%), e al follow-up a 12 settimane con una riduzione dell'NPS di 22 punti (da circa 46 a circa 24 –13.4-30.6 – 95%CI, con  $p < 0.01$ ) rispetto ad un trattamento esclusivamente fisioterapico e farmacologico [71].

In più l'effetto positivo della GMI ordinata risulta maggiore rispetto a programmi di GMI non ordinati [72].

In effetti, nell'applicazione del protocollo di GMI risulta importante una organizzazione ordinata in 3 *steps* (riconoscimento di lateralità, MI, MT), secondo la sequenza e nella posologia indicate da Moseley [71].

Il procedimento prevede: (a) un iniziale sforzo volto ad aumentare la percezione del segmento corporeo e la sua integrazione nel corpo (riconoscimento di lateralità); (b) lo sviluppo dell'abilità di immaginare un movimento attivando gli stessi *networks* neuronali tipici del movimento eseguito (MI); (c) la facilitazione della percezione attraverso un *feedback* visivo (MT). Da quanto detto si può dedurre che esiste un ragionevole nesso di causalità tra la gradualità di esposizione al trattamento e la suddivisione temporale ordinata del programma terapeutico, i quali congiuntamente, svolgono un ruolo essenziale nell'organizzazione motoria.

Infatti, gli effetti del gruppo ReImMir (GMI ordinato: Riconoscimento di lateralità, MI, MT) risultano maggiori a 6 settimane con una riduzione dell'NPS del 50% e un aumento dell'NRS (10 – 95%CI da 3 a 20 –, con  $p < 0.05$ ), e a 12 settimane con una riduzione dell'NPS del 70% e un aumento dell'NRS (18 – 95%CI da 5 a 25, con  $p < 0.05$ ), rispetto agli altri due gruppi.

Indipendentemente dall'ordine, gli effetti delle diverse combinazioni temporali tra gli *items* può essere così riassunta [72]: (a) l'*item* Rec comporta una riduzione dell'NPS di circa 8 punti ed un aumento dell'NRS di circa 7 punti ( $p < 0.05$  per tutti); (b) quando Im segue Rec (gruppo 1 a 2-4 settimane e gruppo 2 a 4-6 settimane) c'è una riduzione dell'NPS di circa 8 punti e un aumento dell'NRS di circa 8 punti ( $p < 0.05$  per entrambi); (c) quando Im precede Rec (gruppo 2 a 0-2 settimane) non c'è effetto ( $p = 0.32$ ); (d) quando Mir segue Im (gruppo 1) c'è una riduzione dell'NPS di circa 6 punti e un aumento NRS di circa 12 punti ( $p < 0.05$  per entrambi); (e) quando Mir è seguita da Rec (gruppo 3, settimane 2-4) c'è un aumento dell'NPS ( $p = 0.04$ ) ma non effetti nell'NRS ( $p > 0.39$ ).

Secondo quanto emerge dagli articoli analizzati l' NNT nel *post*-trattamento e nel *follow-up* a 6 mesi risulta essere del valore 3 [71]. Questo dato è concordante con i valori di un altro RCT [76], che prende però in considerazione una popolazione mista (avulsione del plesso brachiale, arto fantasma da amputazione traumatica e CRPS1).

L'effetto positivo del programma GMI potrebbe indirettamente spiegare la riduzione dell'attivazione corticale nelle aree di elaborazione discriminativa del dolore (trattamento sulle alterazioni corticale tipiche in casi di CRPS1).

Non sono valutabili analisi di alta qualità in letteratura che verifichino l'associazione tra gli effetti del trattamento sul dolore e le variazioni di attivazione corticale.

L'unico studio che ha focalizzato la propria attenzione su questo aspetto è un *Case Report* di Walz [77] che descrive una relazione – a seguito di trattamento con GMI – tra la riduzione della VAS e la riduzione dell'attività corticale nelle sedi della elaborazione discriminativa del dolore (S1, S2) in un caso di CRPS1.

Al contrario, non emergono variazioni attinenti alle aree relative alla componente affettiva del dolore (ACC, insula anteriore). Non viene riportata dagli autori un'analisi statistica sulla significatività dei dati e per questo l'articolo non è stato incluso in questa revisione, se non come elemento aggiuntivo.

Nel comparare gli effetti tra un programma di GMI ordinato e programmi di GMI non ordinati – come evidenziato anche da Bowering [78] – essendo i risultati dei gruppi controllo clinicamente rilevanti (“such an effect”, riduzione della NPS del 50% nel gruppo ImReclm – MI, seguita da Riconoscimento di lateralità, seguita da MI) si potrebbe dedurre che l'ordine degli *items* sia rilevante, ma non indispensabile, per ottenere risultati.

In effetti per quanto concerne lo studio di Moseley [72] la differenza tra il gruppo sperimentale (ReclmMir), e i gruppi controllo (RecMirRec e ImReclm), risiedeva unicamente nell'ordine degli *items*. Una sequenza alterata modifica il concetto di 'gradualità' di esposizione al trattamento e del relativo timing di somministrazione. Tuttavia, alla luce dei dati sopra riportati, quando gli *items* seguono, anche in parte, l'ordine originale, sembra vi siano comunque degli effetti positivi nella percezione del dolore e nella disabilità (Rec+Im; Im+Mir).

Inoltre, il riconoscimento di lateralità, indipendentemente dal momento in cui è inserito nel programma, comporta sempre effetti positivi per quanto riguarda dolore e disabilità. Diversamente, quando la MI precede il riconoscimento di lateralità, gli effetti sembrano essere assenti, mentre quando il riconoscimento di lateralità precede la MT gli effetti risultano isolati al miglioramento della percezione del dolore, ma non della disabilità.

Da quanto detto e dai dati statistici precedentemente riportati, sembrerebbe che l'elemento più rilevante della GMI sia il riconoscimento di lateralità, soprattutto se precede gli altri *items*. Risulta importante che la MI non preceda il riconoscimento di lateralità e sembrerebbe auspicabile che il riconoscimento di lateralità non preceda direttamente la MT. Quindi, l'ordine consigliato risulta essere coerente con il programma di GMI ordinato (ReclmMir).

Per quanto riguarda la MT nel trattamento della CRPS, la letteratura mette a disposizione unicamente *case series* e *case studies*, senza una analisi statistica rilevante.

Le conclusioni che si possono trarre dall'esame di questi articoli sono le seguenti: (a) la MT sembra avere effetti positivi nella riduzione del dolore in soggetti CRPS1 in fase acuta e sub-acuta con riduzione della VAS in 5 pazienti su 8 e assenza di risultati in 3 pazienti su 8 a 6 settimane (caso 1 da VAS 9 a 0; caso 2 da VAS 8 a 0, caso 3 da VAS 8 a 0, caso 4 da VAS 5 a 2, caso 5 da VAS 6 a 1) (McCabe) [73]; (b) efficacia della MT in soggetti con CRPS1 nel miglioramento della percezione del dolore a breve (*post-trattamento*, 3 settimane) e lungo termine (caso 1 da VAS 43 a 41 *post-trattamento* a 37 al *follow-up* a 14 settimane; caso 2 da VAS 63 a 68 *post-trattamento* a 54 al *follow-up* a 8 settimane; caso 3 da VAS 29 a 22 *post-trattamento* a 15 al *follow-up* a 5 settimane) [74]; (c) la MT sembra dare un effetto positivo nella riduzione delle alterazioni vasomotorie dell'arto affetto (non specificate) (McCabe) [73]; (d) la MT sembra portare ad un miglioramento del movimento funzionale (cammino) in soggetti con CRPS1 acuta, ma non nei soggetti con CRPS1 cronica (dati non definiti dall'autore) (Tichelaar) [74].

Per quanto riguarda l'effetto della MT in soggetto con CRPS2 un unico studio (Selles) [75] descrive una riduzione del dolore a breve termine, dopo 3 settimane di trattamento (VAS da 80 a circa 45) in un soggetto con CRPS2 di media durata (6 mesi) e una riduzione del dolore a lungo termine (VAS da circa 30 a circa 10) in un soggetto con CRPS2 di lunga durata (3 anni e 2 mesi) con riduzione per entrambi della necessità di assunzione di analgesici.

Degli studi citati sulla MT non è presente un gruppo controllo ed è quindi impossibile individuare dati per verificare una significatività clinica o statistica di efficacia.

Il *bias* maggiore per gli articoli che valutano l'efficacia dell'utilizzo di MI o GMI nel trattamento della CRPS1 è rappresentato dalla presenza in letteratura di articoli scritti da un unico autore, Moseley GL, oltre alla limitata ampiezza dei campioni presi in considerazione dall'autore stesso e

alla compresenza di trattamenti farmacologici/fisioterapici. Peraltro, gli articoli riguardo alla MT nel trattamento di CRPS1 e CRPS2 non presentano una raccolta di dati quantitativi.

Dall'analisi statistica dei dati dei singoli RCT e tra gli RCT che valutano l'efficacia degli stessi trattamenti, si può affermare che è presente una sufficiente validità interna, con consistenza dei dati relativi all'efficacia del trattamento tra immediato post-trattamento e *follow-up*. È evidente una differenza nei trattamenti aggiuntivi (fisioterapici e farmacologici) alla GMI tra i pazienti nei gruppi sperimentale e controllo, che potrebbe alterare i risultati tra singoli pazienti. È inoltre presente una buona validità esterna, con concordanza dei dati statistici (variabili p, %CI) e clinici (VAS) tra i diversi studi nell'immediato *post*-trattamento e al *follow-up*.

Dunque, è possibile sostenere che, benché alcuni articoli considerino gli effetti negativi della GMI nel trattamento della CRPS1 [79] [80], questi siano studi di qualità metodologica inferiore rispetto ad un RCT, e che quindi, dai dati presentati negli articoli esaminati in questa revisione, programmi ordinati di GMI comportano effetti positivi nella riduzione della percezione del dolore e nella riduzione della disabilità a breve e lungo termine in pazienti affetti da CRPS1.

Data la possibile connessione tra miglioramento degli *outcomes* analizzati e attivazione corticale delle aree relative alla elaborazione discriminativa del dolore, è possibile che la GMI comporti effetti positivi in gran parte delle patologie croniche muscolo-scheletriche, nonché nel ricalibrare una corretta 'accensione' delle componenti cerebrali, solitamente annessi alla condizione di assenza di dolore.

Ciò nonostante, si rende necessaria la progettazione da parte di autori diversi di ulteriori studi con gruppi controllo, al fine di verificare l'effettiva efficacia della somministrazione "ordinata" dei compiti discriminativi rispetto alla somministrazione "non ordinata". In aggiunta, è essenziale per l'analisi aumentare l'ampiezza dei gruppi e verificare la probabile attivazione corticale in soggetti con CRPS1 che stiano seguendo un programma di GMI o MT. Questo al fine di approfondire e verificare la consistenza dei dati sul reale effetto di GMI, MI e MT in soggetti affetti da dolore cronico muscolo-scheletrico a diversa eziologia, e per incrementare l'affidabilità dei dati, la validità esterna ed interna, e l'intromissione di effetti derivanti da terapie aggiuntive.

## 6.CONCLUSIONI

Non sono presenti in letteratura articoli relativi al trattamento del CLBP con MI. Per quanto riguarda l'utilizzo della MI nel trattamento della CRPS, non è mai stato analizzato il suo impiego quale unico strumento riabilitativo.

Degli RCT analizzati i *bias* riscontrati risultano essere: (a) la presenza in letteratura di un singolo autore per l'analisi degli effetti della GMI in pazienti affetti da CRPS1; (b) l'eterogeneità della popolazione coinvolta nei gruppi sperimentali e controllo presente in molti studi; (c) la limitata ampiezza dei campioni presi in considerazione; (d) la presenza, la variabilità o l'aspecificità del trattamento farmacologico/fisioterapico continuativo, in aggiunta alla GMI, dei soggetti nei gruppi sperimentali e controllo; (e) la mancanza di dati statistici e clinici per l'analisi degli effetti della MT in soggetti affetti da CRPS1 e CRPS2.

Va poi aggiunto, che esistono altri limiti analitici, quali l'esclusione degli studi non in lingua inglese o italiana e la limitata quantità di RCT.

Dall'analisi statistica dei dati dei singoli RCT e tra gli RCT che valutano l'efficacia degli stessi trattamenti, si può affermare che è presente una sufficiente validità interna, con consistenza dei dati relativi all'efficacia del trattamento tra immediato post-trattamento e *follow-up*. È inoltre presente una buona validità esterna, con concordanza dei dati statistici (variabili p, %CI) e clinici (VAS) tra i diversi studi nell'immediato *post-trattamento* e al *follow-up*.

Dunque, è possibile sostenere che programmi ordinati di GMI comportano effetti positivi nella riduzione della percezione del dolore e nella riduzione della disabilità a breve e lungo termine in pazienti affetti da CRPS1.

In aggiunta la MT, come trattamento isolato sembra portare effetti positivi sulla riduzione del dolore e della disabilità in soggetti affetti da CRPS1 e CRPS2, ma non è possibile trarre conclusioni determinati per la mancanza di analisi statistiche.

Data la possibile connessione tra miglioramento degli *outcomes* analizzati e attivazione corticale delle aree relative alla elaborazione discriminativa del dolore, si rende necessaria la progettazione da parte di autori diversi di ulteriori studi con gruppi controllo, al fine di verificare l'effetto corticale di programmi di GMI o MT in soggetti con CRPS1, oltre che per verificare l'effettiva

efficacia della somministrazione “ordinata” dei compiti discriminativi rispetto alla somministrazione “non ordinata”. Questo al fine di approfondire e verificare la consistenza dei dati sul reale effetto di GMI, MI e MT in soggetti affetti da dolore cronico muscolo-scheletrico a diversa eziologia, e per incrementare l’affidabilità dei dati, la validità esterna ed interna, e l’intromissione di effetti derivanti da terapie aggiuntive.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Melzack R, "Evolution of the Neuromatrix Theory of Pain. The Prithvi Raj Lecture: Presented at the Third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004" (2005), *Pain Practice*, 5(2), 85-94
- [2] Moseley GL, "Reconceptualising pain according to modern pain science" (2007), *Physical Therapy Reviews*, 12, 169-78
- [3] Apkarian AV, et al, "Towards a theory of chronic pain", *Progress in Neurobiology* 87 (2009), 81-97
- [4] Juniper M, Le TK, Mladi D (2009) The epidemiology, economic burden, and pharmacological treatment of chronic low back pain in France, Germany, Italy, Spain and the UK: a literature-based review. *Expert Opin Pharmacother* 10: 2581-2592
- [5] Parthan A, Evans CJ, Le K (2006) Chronic low back pain: epidemiology, economic burden and patient-reported outcomes in the USA. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 6: 359-369
- [6] Henson P e Bruehl S, "Complex Regional Pain Syndrome: State-of-the-Art Update", *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* (2010) 12(2):156–167
- [7] Harden RM et al., "Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 4th Edition" (2013), *Pain Medicine*, 14, 180-229
- [8] Janig W, Barom R, "Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system" (2002), *Clinical Autonomic Research*, 12(3), 150-64
- [9] de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC: The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain* 2007; 129:12–20
- [10] Bruehl S, Chung OY: How common is complex regional pain syndrome-Type I? *Pain* 2007; 129:1–2
- [11] Pappagallo M, Rosenberg AD, "Epidemiology, pathophysiology, and management of complex regional pain syndrome", *Pain Practice* 2001; 1(1): 11-20

- [12] Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja, Gayles R, Rudin N, Bughra M, Stanton-Hicks M: Complex regional pain syndrome: Are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83(2):211–9
- [13] Merskey H, Bogduk N: *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*, edn 2. Seattle: IASP Press; 1994
- [14] Neugebauer V, Galhardob V, Maionec S, Mackeyd SC, "Forebrain pain mechanisms", *Brain Research Reviews* (2009) 60: 226-42
- [15] Graven-Nielsen T and Arendt-Nielsen L, "Peripheral and Central Sensitization in Musculoskeletal Pain Disorders: An Experimental Approach", *Current Rheumatology Reports* 2002, 4:313–321
- [16] Iannetti GD, Mouraux A, "From the neuromatrix to the pain matrix (and back)", *Exp Brain Res* (2010) 205:1–12
- [17] Moseley GL et al, "Cortical changes in chronic low back pain: Current state of the art and implications for clinical practice", *Manual Therapy* 16 (2011), 15-20
- [18] Grachev ID, Apkarian AV, et al, "Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study", *Pain* 89 (2000), 7-18
- [19] Fuster, "The prefrontal cortex: Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe", Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997
- [20] Sharma NK, et al, "Neurochemical Analysis of Primary Motor Cortex in Chronic Low Back Pain", *Brain Sciences* 2 (2012), 319-331
- [21] Feraco P et al, "Metabolic Abnormalities in Pain-Processing Regions of Patients with Fibromyalgia: A 3T MR Spectroscopy Study", *American Journal of Neuroradiology* 32 (2011), 1585-90
- [22] Fayed N et al, "Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with Fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate", *Arthritis Research and Therapy* 12 (2010), R134

- [23] Schmidt-Wilcke T et al, "Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients", *Pain* 125 (2006), 89–97
- [24] Apkarian AV et al, "Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density", *The Journal of Neuroscience* (November 17, 2004), 24(46):10410 –10415
- [25] Buckalew N et al, "Chronic Pain Is Associated with Brain Volume Loss in Older Adults: Preliminary Evidence", *Pain Medicine* 9 (2) (2008), 240-240
- [26] Geha PY, Baliki MN et al., "The Brain in Chronic CRPS Pain: Abnormal Gray-White Matter Interactions in Emotional and Autonomic Regions" (2008), *Neuron*, 60(4), 570-81
- [27] Melzack R, "Pain and the Neuromatrix in the Brain", (2001) *Journal of Dental Education*, 65(12): 1378-1382
- [28] Flor H et al, "Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients", *Neuroscience Letters* (1997a) 224 (1): 5-8
- [29] Lloyd D et al, "Differences in low back pain behavior are reflected in the cerebral response to tactile stimulation of the lower back", *Spine* (2008), 33(12), 1372-7
- [30] Baliki MN et al, "Beyond feelings: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics", *Journal of Neuroscience* (2008), 28(6), 1398-403
- [31] Raichle ME et al, "A default mode of brain function", *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America* (2001), 98(2), 676-82
- [32] McCabe et al, "Referred sensations in patients with complex regional pain syndrome type 1", *Rheumatology (Oxford)*. (2003), 42(9), 1067-73
- [33] Maihöfner et al, "Mislocalization of tactile stimulation in patients with complex regional pain syndrome", *Journal of Neurology* (2006), 253, 772-9
- [34] Flor H et al, "Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation", *Nature* (1995), 375(6531), 482-4
- [35] Wolpert et al, "Perspectives and problems in motor learning", *Trends of Cognitive Science* (2001), 5(11), 487-494

- [36] Tsao et al, "Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain", *Brain: A Journal of Neurology* (2008), 131(8), 2061-71
- [37] Maihöfner et al, "The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome", *Brain* (2007), 130, 2671-87
- [38] Gieteling EW et al., "Cerebral activation during motor imagery in complex regional pain syndrome type 1 with dystonia" (2008), *Pain*, 134(3), 302-9
- [39] de Lussanet MHE et al., "A body-part-specific impairment in the visual recognition of actions in chronic pain patients" (2012), *Pain*, 153(7), 1459-1466
- [40] Jeannerod M et al, "Mental imagery in the motor context", *Neuropsychologia* (1995), 33(11), 1419-32
- [41] Mahoney MJ , Avenier M et al, "Psychology of the Elite Athlete: An Exploratory Study", *Cognitive Therapy and Research* (1977), 1(2), 135-141
- [42] Decety J, "The neurophysiological basis of motor imagery", *Behavioral Brain Research* (1996), 77, 45-52.
- [43] Jeannerod M, "Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition" (2001), *Neuroimage*, 14(1), 103-109.
- [44] Fadiga L e Craighero L, "Electrophysiology of action representation" (2004), *Journal of Clinical Neurophysiology*, 21(3), 157-169.
- [45] Decety J e Grezes J, "Neural mechanisms subserving the perception of human actions" (1999) *Trends in Cognitive Sciences*, 3(5), 172-178.
- [46] Maruff P et al., "Asymmetries between dominant and non-dominant hands in real and imagined motor task performance" (1999), *Neuropsychologia*, 37(3), 379-384.
- [47] Papaxanthis C et al., "Imagined and actual arm movements have similar durations when performed under different conditions of direction and mass" (2002a), *Experimental Brain Research*, 143(4), 447-452.

- [48] Papaxanthis C et al., "Does order and timing in performance of imagined and actual movements affect the motor imagery process? The duration of walking and writing task" (2002b), *Behavioural Brain Research*, 134(1–2), 209-215
- [49] Gentili R et al., "Inertial properties of the arm are accurately predicted during motor imagery" (2004), *Behavioural Brain Research*, 155(2), 231-239
- [50] Lotze M et al., "Motor imagery" (2006), *Journal of Physiology*, 99(4-6), 386-95
- [51] Yagüez L et al., "A mental route to motor learning: improving trajectorial kinematics through imagery training" (1998), *Behavioural Brain Research*, 90(1), 95-106
- [52] Vieilledent S et al., "Does mental simulation of following a path improve navigation performance without vision?" (2003), *Cognitive Brain Research*, 16(2), 238-249
- [53] Mulder T et al., "The role of motor imagery in learning a totally novel movement" (2004), *Experimental Brain Research*, 154(2), 211-217
- [54] Lafleur MF et al., "Motor learning produces parallel dynamic functional changes during the execution and imagination of sequential foot movements" (2002), *Neuroimage*, 16(1), 142-157
- [55] Jackson PL et al., "Functional cerebral reorganization following motor sequence learning through mental practice with motor imagery" (2003), *Neuroimage*, 20(2), 1171-1180
- [56] Gentili R et al., "Improvement and generalization of arm motor performance through motor imagery practice", *Neuroscience* (2006), 137, 761-772
- [57] Hashimoto Y et al., "Correlation between EEG–EMG coherence during isometric contraction and its imaginary execution" (2010), *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 70, 76-85
- [58] Decety J et al., "Vegetative response during imagined movement is proportional to mental effort" (1991), *Behavioural Brain Research*, 42, 1-5
- [59] Decety J et al., "Central activation of autonomic effectors during mental simulation of motor action in man" (1993), *Journal of Physiology*, 461, 549-63
- [60] Decety J et al., "Do imagined and executed actions share the same neural substrate?" (1996), *Cognitive Brain Research*, 3(2), 87-93

- [61] Decety J, Jeannerod M et al., "Mentally simulated movements in virtual reality: does Fitt's law hold in motor imagery?" (1996), *Behavioural Brain Research*, 72 (1-2), 127-34
- [62] Di Rienzo F et al., "Impact of Neurologic Deficits on Motor Imagery: A Systematic Review of Clinical Evaluations" (2014), *Neuropsychology Review*, 24(2), 116-47
- [63] Malouin F et al., "Effects of Practice, Visual Loss, Limb Amputation, and Disuse on Motor Imagery Vividness" (2009), *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(5), 449-63
- [64] Adeline YK et al., "Meta-analysis on the effect of mental imagery on motor recovery of the hemiplegic upper extremity function" (2014), *Australian Occupational Therapy Journal*, 61(2), 38-48
- [65] Priganc VW et al., "Graded Motor Imagery" (2011), *Journal of Hand Therapy*, 24(2), 164-9
- [66] <http://www.gradedmotorimagery.com/>
- [67] Moseley GL, Butler DS, Beams TB, Giles TJ, "The Graded Motor Imagery Handbook" (2012), First Edition, NoiGroup Publications
- [68] O'Connell NE, et al., "Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome – an overview of systematic reviews" (2013), *The Cochrane database of Systematic Reviews*, 4
- [69] Rothgangel AS et al., "The clinical aspects of mirror therapy in rehabilitation: a systematic review of the literature" (2011), *International Journal of Rehabilitation Research*, 34(1), 1-13
- [70] Daly AE et al., "Does evidence support physiotherapy management of adult Complex Regional Pain Syndrome Type One? A systematic review" (2009), *European Journal of Pain*, 13(4), 339-53
- [71] Moseley GL, "Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomized controlled trial" (2004), *Pain*, 108(1-2), 192-8
- [72] Moseley GL, "Is successful rehabilitation of complex regional pain syndrome due to sustained attention to the affected limb? A randomized clinical trial" (2005), *Pain*, 114(1-2), 54-61

- [73] McCabe CS, Haigh RC, Ring EFJ, Halligan PW, Wall PD, Blake DR, "A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1)" (2003), *Rheumatology*, 42(1), 97-101
- [74] Vladimir Tichelaara YIGV, Geertzenb JHB, Keizerd D, van Wilgenb CP, "Mirror box therapy added to cognitive behavioural therapy in three chronic complex regional pain syndrome type I patients: a pilot study" (2007), *International Journal of Rehabilitation Research*, 30(2), 181-8
- [75] Selles RW, Schreuders TAR, Stam HJ, " Mirror therapy in patients with causalgia (complex regional pain syndrome type II following periferal nerve injury: two cases" (2008), *Journal fo Rehabilitation Medicine*, 40 (4), 312-4
- [76] Moseley GL, "Graded motor imagery for pathologic pain. A randomized controlled trial" (2006), *Neurology*, 67(12), 2129-34
- [77] Walz AD, et al, "Graded motor imagery and the impact on pain processing in a case of CRPS" (2013), *Clinical Journal of Pain*, 29(3), 276-9
- [78] Bowering KJ, et al., "The effect of graded motor imagery and its components on chronic pain: a systematic review and meta-analysis" (2013), *Journal of Pain*, 14(1), 3-13
- [79] Moseley GL, et al., "Thinking about movement hurts: the effect of motor imagery on pain and swelling in people with chronic arm pain" (2008), *Arthritis & Rheumatism*, 59(5), 623-31
- [80] Johnson S et al., "Using graded motor imagery for complex regional pain syndrome in clinical practice: Failure to improve pain" (2012), *European Journal of Pain*, 16(4), 550-61

