

Amputelerde Fantom Ağrısı

Bahar ANAFOROĞLU¹ ve Fatih ERBAHÇECİ²

¹Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara,
Türkiye, anaforoglub@hotmail.com

²Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara,
Türkiye, ferb@hacettepe.edu.tr

Özet

İnsidansı hızla artan amputasyonla beraber amputelerin yaşamını olumsuz etkileyen amputasyona sekonder en sık karşılaşılan problemlerden biri fantom ağrısıdır. Fantom ağrısı, amputelerin ekstremitelerinin kaybettikleri kısımda hissettikleri şiddetli ağrıdır. Amputelerin %80 kadarında fantom ağrısının görüldüğü bildirilmiştir. Genellikle şiddeti zamanla azalan bu ağrı tipi çeşitli mekanizmalardan kaynaklandığı gibi, ağrının şiddeti bazı faktörlerden etkilenmektedir. Çoğunlukla merkezi ve periferel sinir sistemine ait mekanizmalar ağrının kaynağı olarak bildirilse de ağrı fizyolojik faktörlerden de etkilenmektedir. Günümüzde halen tartışılmakta olan fantom ağrısının etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi için ağrının oluşumuna neden olan mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fantom Hissi, Fantom Ağrısı

Giriş

Birçok ampute kaybettikleri ekstremitelerinin var olmayan kısmında şiddetli bir ağrı hissetmektedirler. Bu fenomen Fantom Ağrısı (FA) olarak bilinmektedir. FA'nın başlamasını veya oluşumunu açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmüştür, fakat başarılı tedavi seçenekleri halen sınırlıdır (1). Çoğu amputenin protezlerinin fonksiyonel olarak kullanılmasına yardım ettiği için Fantom Hissinden (FH) şikayetçi olmadıkları fakat FA ile amputelerin başa çıkmalarının zor olduğu rapor edilmiştir (2). FA terimi ilk olarak 1872'de Mitchell tarafından kullanılmıştır (3). Ambroise Paré 1552'de, merkezi ağrı hafızası kadar periferel faktörlerin de FA'na yol açabileceğini varsaymış ve bu fenomeni ilk tanımlayan kişi olmuştur (4).

FA'nın, var olmayan ekstremitenin belirli pozisyon veya hareketleri ile ilgili olabileceği rapor edilmiştir. Ağrı, çeşitli fiziksel (örneğin; hava değişimi veya güdükteki basınç) veya psikolojik faktörler (örneğin; duygusal stres) nedeniyle ortaya çıkabileceği veya alevlenebileceği bildirilmiştir. FH gibi FA da kayıp ekstremitenin özellikle distal kısmında hissedilmektedir. Alt ekstremitte amputelerinde, genellikle FA'nın parmaklar, topuk, ayağın üst kısmı ve ayak bileğinde hissedildiği bildirilmiştir. FA'nın en sık tanımlanan tipi yanıcı ve kramp şeklindedir. Bunların yanı sıra titreyen, delici, yırtılan, kaşıntılı veya keskin şeklinde de tanımlanmıştır. Ağrı devamlı veya gün boyunca çeşitli alevlenme dönemleri içinde hissedilebilirken, bazı vakalarda rastgele aralıklarla daha sık veya seyrek hissedilebildiği de tespit edilmiştir (5).

Epidemiyoloji

Birçok ülkede amputelerin sayısı ile ilgili kayıt tutulmadığından ve epidemiyolojik verilerin amputasyonla ilişkisi tam doğrulanamadığından dünya çapında kesin bir amputasyon sayısı vermenin zor olduğu belirtilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri Sağlık İstatistikleri Ulusal Merkezi'nin tahminlerine göre her yıl 50.000 yeni amputasyon vakası ve 2050 yılına kadar her 190 Amerikalı'dan yaklaşık 2'sinin ampute olacağı öngörülmektedir (6).

Bu verilere göre amputasyonun majör nedenlerinin travma (% 30), vasküler hastalıklar (% 68) olduğu açıklanmıştır (7). Vasküler iskemi ve diyabet nedeniyle majör amputasyonların yıllık insidansını değerlendiren uluslararası bir çalışma 1 milyonda 120 yeni vaka olacağını öngörmektedir Aynı insidans, yılda 6652 majör amputasyon oranıyla İtalyan popülasyonunda tespit edilmiştir (8).

Ampute edilmiş bireylerin yaklaşık % 60-80'inde FH olduğu ve büyük bir çoğunluğunda bu hissin FA ile birlikte hissedildiği bildirilmiştir (9). Buna rağmen FH ve FA'nın kesin insidansı, farklı etyolojileri ile ilgili olarak, az sayıdaki vakadan hemen hemen tüm ampute popülasyonuna göre değişen değerleriyle birlikte tam olarak bilinmemektedir (10, 11, 12).

FA'nın uzun dönemli prevelansı, amputasyondan sonra geçen süreye bağlı olarak değişebilmektedir. Bir çalışmada, FA, 1 yıl sonra % 61 ve 2 yıl sonra % 59'luk sabit bir oranla görülmüştür (10, 11). Amputasyondan hemen sonra FA'nı hisseden amputelerin % 84'ünde FA'nın kendiliğinden azaldığı veya kaybolduğu, % 61'inde ise ilk 2 yıl boyunca hissedilmeye devam edildiği tespit edilmiştir (13).

Erbahçeci ve arkadaşlarının 254 ampute üzerinde yaptıkları çalışmada amputelerin % 79,92'sinde FH, % 20,08'inde FA olduğu tespit edilmiştir (14). Alsancak (15) değerlendirdiği 30 alt ekstremite amputesinden 7'sinde (% 23) FA, 16'sında (% 53) FH olduğunu bildirmiştir. Uğur ve arkadaşları (16) 147 alt ve üst ekstremite amputesi üzerinde yaptıkları çalışmada, üst ekstremite amputelerinin % 60'ında FA, % 70,7'sinde FH, alt ekstremite amputelerinin % 65,8'inde FA, % 75,6'sında FH olduğunu tespit etmişlerdir

Vakaların % 0,5-5'inin şiddetli FA'ndan etkilendiği bildirilmiştir. FA'nın yaşam kalitesini etkilediği belirtilerek ağrının şiddetinden vakaların % 51'inin bir ay içinde 6 günden fazla etkilendiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bu veriler karşılaştırılabilir değildir ve bazı vaka çalışmalarında FA'nın nasıl ölçüldüğü bildirilmemiştir. Ağrının nasıl ölçüldüğünü bildiren çalışmalarda ise hasta popülasyonu gruplar arası karşılaştırma yapmayı zorlaştırmakta ve istatistiksel verilerin güvenilir olmadığı görülmektedir (5).

Geriye kalan ekstremite kısmı veya güdük ağrısı olarak bilinen ağrıların birçok vakada FA ile pozitif bir ilişkisi olduğu açıklanmıştır (15,17). Özellikle ameliyat sonrası dönemde güdük ağrısının, ağrının bir parçası olabileceği bildirilmiştir. Yaralar iyileşirken ağrının azalmasına rağmen, geriye kalan ekstremite kısmı veya güdük ağrısı amputasyon sonrası ilk birkaç haftalık dönemde vakaların % 50'sinde görülmektedir. Bu oranın, ameliyatı takiben 13 ay sonra % 13'e düştüğü tespit edilmiştir (13). İtalya'da yapılan bir çalışmada vakaların % 70'inden fazlasının güdükle ilgili problem yaşadığı rapor edilmiştir (18). Bu ağrı türü genellikle saplanıcı, şok edici ve yanıcı tarzda ağrı olarak tanımlanmış ve güdüğün alt ucunda, yaraya yakın olduğu belirtilmiştir. Yüzeysel yaraların, enfeksiyonların, kemik mahmuzlarının ve cilt patolojilerinin güdük ağrısının temel nedenleri olduğu bildirilmiştir. FA ve güdük ağrısı aynı anda hissedildiğinde genellikle aynı tipte olduğu ve şiddetinin birlikte değiştiği rapor edilmiştir (15,19). Amputasyon öncesinde akut ve kronik ağrının değerlendirilmesinin faydalı olabileceği bildirilmiştir. Bu semptomların, ampute popülasyonunda değişen oranlarda amputasyon sonrası dönemde FA'nın frekans, tip ve şiddetiyle ilgili olduğu bildirilmiştir (20).

Doğal Seyir ve Klinik Özellikler

FA, nöropatik ağrı olarak sınıflandırılır ve santral veya periferik sinirlerin hasarıyla ilgili olduğu kabul edilir. Ekstremitte amputasyonu sonrası ağrının sıkça görülmesine rağmen, FA, meme, rektum, penis, testis, göz, dil veya diş gibi diğer vücut parçalarının cerrahi olarak çıkarılmasından sonra da görülebilir. Periferik sinirlerin veya santral sinir sisteminin lezyonları (örneğin; brakial pleksus kopması veya parapleji gibi) FA'na neden olabilir. FA, bireyin amputasyondan önce kronik ağrısı varsa daha sık ve amputasyon çok küçük yaşta yapılmışsa daha seyrek görülür. Daha büyük çocuklarda daha sık FA görüldüğü bildirilmiştir, fakat anket verilerine dayanan çalışmaların çocuk popülasyonunda yürütülmesinin zor olduğu açıklanmıştır (21, 22). İlginç olarak konjenital ekstremitte yokluğu ile doğanlarda FH görülmesine rağmen, FA nadiren görülmektedir (23, 24). FA'nın uzun dönem seyri belirsizdir. Bazı araştırmacılar ameliyattan sonra FA'ndan etkilenen hastaların oranında birkaç yıl boyunca hafif bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir (20). Fakat diğer araştırmacılar uzun dönemde yüksek oranları tanımlamışlardır (25). Tanımlanan oran, değerlendirmenin tipi ve zamanına dayanarak % 10-79 arasında değişmektedir (20, 25). Nikolajsen ve arkadaşları değerlendirmenin tipi ve retrospektif çalışmalarda potansiyel hataların "ağrı hafızası" frekansının önemli belirleyicileri olduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalar bu bulguları desteklemese de, FA'nın erkeklere göre kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1, 10, 26). Bazı çalışmaların küçük örneklem sayılarının gruplar arası belirgin farkların araştırılmasını engellediği açıklanmıştır.

FH ve FA başta kaybedilen ekstremitte parçasının tümünde hissedilirken, zamanla bu his distale doğru yer değiştirmektedir. Bu değişim bir teleskopun parçalarının iç içe geçip kısılmasına benzetilerek "telescoping" adını almıştır (27). Amputelerin % 30'u "telescoping" hissinden bahsetmişlerdir. Bu hissin FA ile negatif bir ilişkisi olan adaptif bir süreç şeklinde geliştiği ve merkezi sinir sistemindeki olumlu değişimlerin bir sonucu olarak ortaya çıktığı varsayılmaktadır (28, 29). Bununla birlikte, en son kanıtlar, merkezi sinir sistemindeki değişimlerin bu hisle pozitif bir ilişkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Daha genel anlamda "telescoping" in daha düşük şiddeteki FA ile ilişkili olduğu açıklanmıştır (17, 30).

Fantom Ağrısının Etyolojisi

Periferik ve santral faktörler FA'nın belirleyicileri olarak tartışılmıştır. Psikolojik faktörlerin bir neden olarak düşünülmediği fakat ağrının seyri ve şiddetini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (5, 31).

Merkezi Sinir Sistemine Ait Faktörler

Bu konuda insan amputelerden elde edilen deneysel veriler mevcut değildir ve birçok hayvan deneyi de parsiyel sinir hasarı modeli üzerine dayanmaktadır. Amputasyon sonucu ampute edilmiş ekstremitedeki hasarlı sinir dokusunun hızlı deşarjı ve periferik nosiseptörlerin artmış aktivitesi, spinal kolonun arka boynuzundaki sinaptik yapılarda kalıcı bir değişime neden olmaktadır (32). Bu süreç, değişime uğramış arka boynuz nöronlarının artmış eksitabilitesi, inhibisyonun azalması ve primer duyu nöronlar, internöronlar ve projeksiyon nöronlarının merkezi sinir sonlanmalarındaki yapısal değişimleriyle karakterizedir (33).

Periferik sinir hasarı C lifleri sonlanmalarının lamina II'de dejenerasyonuna neden olur. Bu durum lamina II'de yer almayan A lifleri sonlanmalarının (normalde lamina III ve IV'de yer alırlar) bu alanda dallanmalarını sağlar (34). Bu kortikal re-organizasyonun bir parçasıdır. A liflerine ait gelen uyarılar zararlı olarak yorumlanabilmekte ve allodini yani normal uyarının ağrıya sebep olabileceği bildirilmektedir. Duyu yollarının kesilmesiyle ilgili olan uyarı kaybı, merkezi sinir sistemindeki inhibitörlerin aktivitesinin azalması ve opioid reseptörlerinin (beyinde analjezi oluşturan reseptör) azalmasıyla spinal kordun genel inhibisyon bozukluğuna neden olabilmektedir (35).

Fantom fenomeniyle ilişkisi olan başka bir kortikal re-organizasyon mekanizmasına göre, afferent yolları kesilmiş ekstremitenin daha önceden temsil edildiği spinal kord bölgelerinin etkilenecek değişimi sonucu FA'nın hissedilmesidir. Nöropatik ağrı için hayvanlara yapılan sinir sıkışması deneylerinde, reseptif alanların genişlediği ve komşu nöronların aktivasyonunun afferent yolları kesilmiş alana doğru yer değiştirdiği gözlenmiştir (36). Bu durumun, daha önceki sessiz bağlantı noktalarının maskelenmemesi veya yeni bağlantı noktalarının oluşması nedeniyle olabileceği açıklanmıştır (35).

FA ile ilgili supraspinal değişimler beyin sapı, talamus ve korteksi kapsar (37). Melzack (38), talamus, somatosensoryel korteks retiküler formasyon, limbik sistem ve posterior parietal korteksi içeren çeşitli beyin sahalarındaki nöronların bir iletişim ağı olan "nöromatriksi" tanımlamıştır. Bu sistemden gelen bildirimler, birey için özelleşmiş ve vücut ve onun duyusu hakkında bilgiyi sağlayan bir nöral imzayı şekillendirmektedir. Bu nöromatriksin genetik olarak belirlendiği ve ayrıca deneyimlerle şekillendiği düşünülmektedir. Amputasyon, normal duyu aktivitesinin olmayışı veya hasarlı sinirlerin anormal sinir deşarjları ve aşırı aktivitesi nedeniyle nöromatrikse doğru anormal duyu girdisi oluşturmaktadır. Bu girdi değişmiş nöral imzaya, FH ve FA'na neden olur.

On iki yıl önce dorsal rizotomi olmuş bir maymunun somatosensoryel korteksinden elde edilen kayıtlar re-organizasyonla ilgili değişimleri göstermiştir (39). Daha sonra Ramachandran ve arkadaşları (40) benzer sonuçları kol veya el amputasyonu olan insanlarda göstermişlerdir. Somatosensoryel korteksin re-organize olmasının, sürecin temeli olduğunu bildirmişlerdir. Bu kortikal değişimlerin FH ile daha az ilgili olduğu fakat FA ile yakın ilişkide olduğu kanıtı elde edilmiştir (41).

Bu kortikal değişimler (re-organizasyon), brakial pleksus anestezisi yoluyla güdükten gelen periferik bildirim ortadan kaldırılarak tersine çevrilebilir. Bir çalışmada periferik anestezisi 6 hastanın 3'ünde kortikal re-organizasyonu ve FA'nı tamamen ortadan kaldırmıştır. Geri kalan 3 hastada re-organizasyon ve FA'nda bir değişim olmamıştır (42).

Ampute maymunlarda arka boynuza yakın lezyonlardan sonra talamik re-organizasyon gözlemlenirken, re-organize olmayla ilgili değişimlerin altında yatan nedenin korteksteki aksonal dallanmalar olduğu ileri sürülmüştür (43). Bu tip bir kortikal re-organizasyonun hem somatosensoryel hem de motor korteksde yer aldığı bildirilmiştir (44, 45).

Periferik Faktörler

Periferik sinirler kesildiğinde veya hasarlandığında hasarlı aksonlarda rejeneratif dallanmalar meydana gelmektedir. Bu süreçte rezidüel ekstremitedeki aktivitesi artmış, genişlemiş ve yapısı bozulmuş C lifleri sonlanmaları ve demiyeline A lifleri olarak şekillenmektedir. Sinir lifleri boyunca meydana gelen nöronal deşarjın güdüğün mekanik ve kimyasal uyarılmasıyla olabileceği gibi (basınç veya soğuk), sinir hasarının bir sonucu olarak spontane gelişebileceği ve sodyum kanallarının fonksiyonel reseptör sayısının artması ve boşalmasının bir sonucu olarak da görülebileceği bildirilmiştir (46). Buna ek olarak, aksonlar arası fonksiyonel olmayan bağlantıların bu spontane aktiviteye katkıda bulunabileceği de rapor edilmiştir. Bir çalışmada güdüğe yapılan lokal anestezisi bütün vakalarda FA'nı ortadan kaldırmıştır. Bu çalışmanın sonucu periferik mekanizmaların FA üzerine etkisini göstermiştir (42).

Afferent yolların kesilmesi ile periferik faktörlerden kaynaklanan anormal duyu girdilerin merkezi re-organizasyon haritasını genişlettiği gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak, periferik ve merkezi faktörler FA deneyimini oluşturmak için birbirini etkilemektedir (47). Ayrıca nöropatik ağrıya yatkınlıkta genetik faktörlerle ilgili kanıtlarında olduğu rapor edilmiştir (48). İnsanlarda, birkaç ampute mensup bir aileden elde edilen anektodal veriler yakın ailesel ilişkiye rağmen çok çeşitlilik arzeden fantom fenomenini göstermiştir (49). FA'nın bazı tiplerinin sempatik olarak oluşumu, β -adrenerjik blokaj ajanı veya sempatik aktivasyonun geçici veya cerrahi blokajının FA'nı azaltmasıyla ortaya çıkan kanıtlarla desteklenmiştir (50). Sempatik kökenli ağrı bölgesel sempatik anomalilerle aynı

anda değişme de rezidüel ekstremitedeki sempatik düzensizlik bazı hastalarda belirgindir. Bir ekstremitede azalmış yüzeysel kan dolanımının yanısıra FA ile fizyolojik bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (51).

Periferal faktörlerin, FA'nın oluşumunda tek başına primer faktör olamayacağı bildirilmiştir. Rezidüel ekstremitede herhangi bir patolojik özellik olmasa bile ağrının ortaya çıktığı görülmüştür. Genellikle FA amputasyondan hemen sonra başlamaktadır. Anestetik blokaj FA'nı düzgün olarak ortadan kaldırmamakta veya blokajın aktif olabileceği zamandan daha uzun süren bir period boyunca ortadan kaldırılabilmektedir. Bu bulgular ışığında, periferal faktörlerin FA'nı meydana getirme ve değiştirmede değişen bir öneme sahip olabileceği fakat merkezi sinir sistemine ait faktörlerin daha önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (19).

Fizyolojik Faktörler

FH ve FA'nın ekstremitte kaybından kaynaklanan çözümlenmemiş bir kaygı ile ilişkili olabileceği ve premorbid kişiliğin psikosomatik belirtisi olarak ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. FA'nın hastanın "sadece kafasında" olduğu fikri hala yaygın olmakla birlikte bu durumun insidans ve prevalansda geniş bir sapmaya neden olduğu saptanmıştır. FA olan hastaların psikolojik karakteristikleri üzerine deneysel çalışmalar bu hastaların normal psikolojik profilleri olduğunu göstermiştir (31). Bununla birlikte FA'nın psikolojik faktörler tarafından tetiklendiği ve alevlendiği de açıklanmıştır. Yapılan günlük çalışmaları FA'nın başlangıç ve alevlenmesinin stresle belirgin bir ilişkisi olduğunu göstermiştir. Bu duruma sempatik sinir sistemi aktivitesi ve artmış kas geriliminin neden olabileceği bildirilmiştir (52). FA'nın değişiminde kognitif faktörlerin ayrıca rol aldığı saptanmıştır. Başa çıkma stratejilerinden yoksun ve ağrıyla yüzleşirken daha kötüsünden korkan hastaların ağrıdan daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (53). Ayrıca amputasyondan önceki psikolojik değişkenlerin FA'nın habercisi olduğu ve amputasyondan önce daha az destek alan hastaların FA'dan daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (54).

KAYNAKLAR

- [1] Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH. Phantom pain and ohantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study, *Pain*. 2000; 87: 33-41.
- [2] Sherman RA. Stump and phantom limb pain, *Neurologic Clinics*. 1989; 7: 249-264.
- [3] Mitchell SW. *Injuries of nerves and their consequences*. Philadelphia: Lippincott. 1872.
- [4] Keil G. So-called initial description of phantom pain by Ambroise Pare. "Chose digne d'admiration et quasi incredible": the "douleur es parties mortes et amputees", *Fortschritte der Medizin*. 1990; 108: 62-66.
- [5] Hill A. Phantom limb pain: review of the literature on attributes and potential mechanisms, *Journal of Pain and Symptom Management*. 1999; 2: 125-142.
- [6] Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008; 89: 422-429.
- [7] Hirsch AT, Haksal ZJ, Hertzner NR. Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/ Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography And Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease), *Circulation*. 2006; 113: 463-654.
- [8] Melillo E, Nuti M, Bongiorno L. Tassi di amputazione maggiore e minore ed ischemia critica delgi arti inferiori: dati apidemiologici dalla Toscana occidentale, *Italian Heart Journal*. 2004; 5: 794-805.

- [9] Sherman RA, Sherman CJ, Parker L. Chronic phantom and stump pain among American veterans: results of a survey, *Pain*. 1984; 18: 83–95.
- [10] Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain, *British Journal of Anaesthesia*. 2001; 87: 107-116.
- [11] Ketz AK. The experience of phantom limb pain in patients with combat-related traumatic amputations, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008; 89: 1127-1132.
- [12] Sherman RA, Sherman CJ, Gall NG. A survey of current phantom limb pain treatment in the United States, *Pain*. 1980; 8: 85–99.
- [13] Parkes CM. Factors determining the persistence of phantom pain in the amputee, *Journal of Psychosomatic Research*. 1973; 17: 97-108.
- [14] Erbahçeci F, Şener G, Yiğiter K. Amputelerde fantom hissi ve ağrısının değerlendirilmesi, *Fizyoterapi ve Rehabilitasyon*. 1995; 8(1): 73-83.
- [15] Alsancak S, Altınkaynak H. Fantom hissi, fantom ağrısı ve ağırlı güdük, *Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Yıllığı*. 2003; 4(1): 21-24.
- [16] Brodsky JW. Amputations of the foot and ankle. In: RA Mann. Ed. *Surgery of the foot and ankle*. St Louis: Mosby Company. 1993; 959-990
- [17] Montoya P, Larbig W, Grulke N. The relationship of phantom pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees, *Pain*. 1997; 72: 87–93.
- [18] Trallesi M, Paracchia P, Averna T. Prognostic factors in prosthetic rehabilitation of bilateral dysvascular above-knee amputee: is the stump condition an influencing factor?, *Europa Medicophysica*. 2007; 43: 1-6.
- [19] Sherman RA. *Phantom pain*. New York, NY: Plenum Press. 1997.
- [20] Jensen TS, Krebs B, Nielsen J. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation pain, *Pain*. 1985; 21: 267–278.
- [21] Krane EJ, Heler LB. The prevalence of phantom sensation and pain in pediatric amputees, *Journal of Pain and Symptom Management*. 1995; 10: 21-29.
- [22] Wilkins KL, McGrath PJ, Finley GA. Phantom limb sensations and phantom limb pain in child and adolescent amputees, *Pain*. 1998; 78: 7–12.
- [23] Melzack RA, Israel R, Lacroix R. Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood, *Brain*. 1997; 120: 1603–1620.
- [24] Flor H, Elbert T, Mühlnickel W. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees, *Experimental Brain Research*. 1998; 119: 205–212.
- [25] Katz J, Melzack R. Pain ‘memories’ in phantom limbs: review and clinical observations, *Pain*. 1990; 43: 319–336.
- [26] Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000; 81: 1039-1044.
- [27] Haber WB. Effects of loss of limb on sensory functions, *The Journal of Psychology*. 1995; 40: 115-123.
- [28] Cronholm B. Phantom limbs in amputees: a study of changes in the integration of centripetal impulses with special reference to referred sensations, *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica, Supplementum*. 1951; 72: 1–310.
- [29] Katz J. Psychophysiological contributions to phantom limbs, *Canadian Journal of Psychiatry*. 1992; 37: 282–298.
- [30] Grüsser SM, Winter C, Mühlnickel W. The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees, *Neuroscience*. 2001; 102: 263–272.
- [31] Sherman RA, Sherman CJ, Bruno GM. Psychological factors influencing chronic phantom limb pain: an analysis of the literature, *Pain*. 1987; 28: 285–295.

- [32] Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ. The dorsal horn: State dependant sensory processing, plasticity and the generation of pain. In: Wall PD, Melzack R. eds. Textbook of pain. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1999: 165-181
- [33] Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways, *Pain*. 2000; 88: 113–18.
- [34] Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents, *Nature*. 1992; 355: 75–78.
- [35] Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, and treatment, *Lancet*. 1999; 353: 1959–1964.
- [36] Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord following C-primary afferent input, *Nature*. 1987; 325: 151–153.
- [37] Florence SL, Kaas JH. Large scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway following therapeutic amputation of the hand in monkey, *The Journal Neuroscience*. 1995; 15: 8083-8095.
- [38] Melzack RA. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix, *Trends in Neurosciences*. 1990; 13: 88–92.
- [39] Pons TP, Garrahty PE, Ommaya AK. Massive cortical reorganisation after sensory deafferentation in adult macaques, *Science*. 1991; 252: 1857–50.
- [40] Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran DC, Stewart M. Perceptual correlates of massive cortical reorganization, *Science*. 1992; 258: 1159–1160.
- [41] Flor H, Elbert T, Knecht S. Phantom limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation, *Nature*. 1995; 357: 482–84.
- [42] Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization, *Journal of Neurosciences*. 1997; 17: 5503–5508.
- [43] Jones EG, Pons TP. Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex, *Science*. 1998; 282: 1121–1125.
- [44] Wu CWH, Kaas JH. Reorganization in primary motor cortex of primates with long-standing therapeutic amputations, *Journal of Neurosciences*. 1999; 19: 7679–7697.
- [45] Lotze M, Flor H, Grodd W. Phantom movements and pain: an fMRI study in upper limb amputees, *Brain*. 2001; 124: 2268–2277.
- [46] Devor M, Govrin-Lippman R, Angelides K. Na⁺ channels immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation, *Journal of Neurosciences*. 1993; 13: 1976–1992.
- [47] Spitzer M, Bohler P, Weisbrod M. A neural network model of phantom limbs, *Biological Cybernetics*. 1995; 72: 197–206.
- [48] Inbal R, Devor M, Tuchendler O. Autotomy following nerve injury: genetic factors in the development of chronic pain, *Pain*. 1980; 3: 327–37.
- [49] Schott GD. Pain and its absence in an unfortunate family of amputees, *Pain*. 1986; 25: 229–31.
- [50] Torebjörk E, Wahren L, Wallin G. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia, *Pain*. 1995; 63: 11–20.
- [51] Sherman RA, Bruno GM. Concurrent variation of burning phantom limb and stump pain with near surface blood flow in the stump, *Orthopedics*. 1987; 10: 1395–1402.
- [52] Arena JG, Sherman RA, Bruno GM. The relationship between situational stress and phantom limb pain: cross-lagged correlational data from sixmonth pain logs, *Journal of Psychosomatic Medicine*. 1990; 34: 71–77.
- [53] Hill A, Niven CA, Knussen C. The role of coping in adjustment to phantom limb pain, *Pain*. 1995; 62: 79–86.
- [54] Gallagher, P., Allen, D. ve MacLachlan, M. (2001) Phantom limb pain and residual limb pain following lower limb amputation: a descriptive analysis. *Disability and Rehabilitation*, 23, 522-530.