



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

Ruolo della sensibilizzazione centrale nella sindrome del tunnel carpale:una revisione della letteratura.

Candidata:

Ludovica Murgante

Relatrice:

Angela De Vanna

INDICE:

ABSTRACT.....	3
Cap.1 Introduzione.....	4
<i>1.1 Razionale</i>	
<i>1.2 Obiettivi</i>	
Cap.2 Materiali e Metodi.....	8
<i>2.1 Criteri inclusione/esclusione</i>	
<i>2.2 Ricerca degli studi</i>	
Cap.3 Risultati.....	10
Cap.4 Discussione.....	27
Cap.5 Conclusione.....	29
Cap.6 Bibliografia.....	30

Abstract:

Background: la Sindrome del Tunnel Carpale (CTS) è considerata la più comune forma di neuropatia dell'arto superiore correlata alla compressione del nervo mediano nel suo passaggio attraverso il tunnel carpale. I sintomi includono dolore e parestesie nel territorio di innervazione del nervo, tuttavia negli ultimi anni stanno emergendo sempre più evidenze a sostegno della presenza di segni e sintomi non riconducibili alla sola compressione meccanica del nervo periferico bensì a un coinvolgimento dell'intero sistema nocicettivo.

Obiettivo: lo scopo della seguente tesi è quello di effettuare una revisione, in base alla letteratura attualmente disponibile, sul ruolo della sensibilizzazione centrale nell'eziopatogenesi della Sindrome del Tunnel Carpale e sulle possibili ripercussioni cliniche.

Risorse dati: la ricerca è stata effettuata consultando il Sistema Bibliotecario di Ateneo dell'Università degli studi di Genova, ricercando trial clinici randomizzati controllati, trial clinici controllati, revisioni sistematiche, metanalisi e revisioni. Sono stati invece esclusi articoli in lingua diversa da quella inglese e privi di abstract.

Risultati: sono stati inclusi 19 articoli nella presente revisione. Gli studi pur presentando criteri d'inclusione/esclusione non uniformi e procedure di valutazione della percezione del dolore diverse, sembrano concordare sull'importanza del ruolo della sensibilizzazione centrale nel CTS.

Conclusioni: Dai risultati emerge che in presenza della Sindrome del Tunnel Carpale, l'esame clinico debba contemplare la possibilità che alla base della sintomi non ci sia una sola compressione nervosa periferica bensì un coinvolgimento delle vie nervose centrali. Tuttavia esistono dei limiti all'individuazione in clinica dei soggetti sensibilizzati.

Cap.1 Introduzione:

1.1 Razionale:

La sindrome del tunnel carpale (CTS) è la più frequente sindrome canalicolare dell'arto superiore, condizione legata alla sofferenza di un nervo periferico lungo il suo passaggio attraverso un canale inestensibile delimitato da pareti osteo-fibrose. Si conta essere presente nel 3,8% della popolazione generale con un tasso di prevalenza del 9,2% nelle donne e del 6% negli uomini (12). L'eziologia è multifattoriale e comprende tutte quelle condizioni che determinano un aumento del volume del canale del carpo o viceversa una riduzione delle sue dimensioni. Distinguiamo delle forme idiopatiche, molto frequenti, e delle forme secondarie. La forma idiopatica è rappresentata da una tenovaginite cronica ipertrofica, caratterizzata dalla presenza di edema tenosinoviale aspecifico, non di origine infiammatoria. Le forme secondarie si dividono in locali, regionali e sistemiche. Tra le cause locali, ricordiamo infiammazioni come tenosinoviti e infezioni; neoformazioni come cisti gangliari e tumori (neuromi e lipomi), traumi come la frattura di polso di Colles o la dislocazione delle ossa carpali. Tra le cause regionali distinguiamo patologie come l'amiloidosi, la gotta e l'artrite reumatoide. Infine tra le forme sistemiche possiamo evidenziare i casi di tunnel carpale secondari al diabete, all'ipotiroidismo, alla menopausa e alla gravidanza. (12). La patofisiopatologia comprende una combinazione di meccanismi locali tra cui l'ischemia intraneurale che causa una rottura della parete di vasi sanguigni e nervosi con conseguente edema intraneurale, reazione delle cellule di Schwann, demielinizzazione e generazione d'impulsi ectopici a seguito di una maggiore densità di canali ionici nei siti demielinizzati. Tuttavia se gli unici meccanismi rilevanti fossero a livello della radice nervosa o del nervo, segni e sintomi, dovrebbero seguire un modello anatomico chiaro, limitato alle strutture innervate o limitato al dermatomero corrispondente (5). In realtà è stato stimato che circa due terzi dei pazienti con sindrome del tunnel carpale presentano oltre a 'loss of function' (ridotto senso del tatto, riflessi deboli e debolezza muscolare) e 'gain of function' (a es. dolore, iperalgesia, parestesie) nel dermatomero colpito o nell'area d'innervazione, anche sintomi al di fuori del territorio d'innervazione del nervo mediano, questo fa pensare a un interessamento dell'intero sistema nocicettivo e non solo una compressione meccanica del nervo mediano a livello del tunnel del carpo (3). Inoltre, se il processo patologico fosse limitato al solo sito di entrapment, la liberazione chirurgica renderebbe ottimi risultati, a meno che il nervo fosse danneggiato in modo irreversibile. Invece, il successo a medio e a lungo termine per la chirurgia della sindrome del tunnel carpale è 'solo' del 75% (5). Vediamo

quali sono i meccanismi che si suppongano essere alla base del tunnel carpale. La neuroinfiammazione che si innesca a livello del nervo periferico, a seguito anche di una lieve compressione nervosa, prevede l'intervento di cellule infiammatorie, macrofagi e linfociti T che rilasciano mediatori infiammatori, come le citochine, che abbassano la soglia di attivazione determinando un'ipereccitabilità neuronale e generando allodinia e iperalgesia primaria (fenomeno noto come sensibilizzazione periferica) (7). Queste cellule infiammatorie, possono "invadere" anche altre strutture nervose, in particolare i gangli della radice dorsale e il midollo spinale, questo spiegherebbe la diffusione dei sintomi in aree diverse da quelle di innervazione, fenomeno indicato come iperalgesia secondaria, riflesso del coinvolgimento del sistema nervoso centrale. La sensibilizzazione centrale è definita come un' "aumentata reattività dei neuroni nocicettivi nel sistema nervoso centrale ai normali o sottosoglia input afferenti " e caratterizzata da dolore non solo nella regione anatomica danneggiata o patologica, ma anche in regioni dermatomicamente connesse (dolore riferito) (10). Queste alterazioni nel sistema nervoso centrale contribuiscono alla scarsa specificità del trattamento .L'iperalgesia secondaria (fenomeno di entità variabile sulla base dei fattori bottom-up e topdown) potrebbe anche diffondersi in aree segmentalmente indipendenti rispetto al metamero midollare originariamente sensibilizzato. In tali casi, la sensibilizzazione centrale non è più limitata ai neuroni del corno dorsale di quel metamero midollare sul quale afferivano le stimolazioni nocicettive provenienti dalla struttura periferica interessata dal processo disfunzionale, ma anche a segmenti midollari vicini per attivazione di sinapsi latenti, cellule gliali e modifiche a livello corticale e subcorticale. Le modifiche funzionali a livello corticale o subcorticale sono state già dimostrate in pazienti con neuropatie da intrappolamento. Ad esempio, il riconoscimento sinistro / destro della parte del corpo interessata è compromesso nei pazienti con sindrome del tunnel carpale e si pensa che questo dipenda dall'integrità delle aree corticali e subcorticali deputate alla rappresentazione dello schema corporeo oltre che a una riorganizzazione della corteccia somatosensoriale .Nella fase acuta, l'iperalgesia primaria e secondaria costituiscono una risposta adattativa del sistema nervoso, evitando ulteriori danni e quindi facilitando la guarigione del tessuto. Dopo questa fase iniziale, caratterizzata da infiammazione e riparazione tissutale, la sensibilizzazione periferica (nocicettori primari) e quella centrale (neuroni del corno dorsale) dovrebbero ripristinare la loro modalità di sensibilità 'normale', con conseguente instaurarsi del predominio del sistema inibitorio endogeno discendente sul segnale nocicettivo rispetto all'azione facilitatoria nocicettiva (10) .

Il ripristino della normale sensibilità nocicettiva, purtroppo, fallisce in alcuni pazienti. Se la fonte

primaria di nocicezione scompare (ad esempio, quando i tessuti sono guariti e la fase infiammatoria si è risolta), l'iperalgesia primaria scompare, ma le medesime manifestazioni possono essere presenti, per via di un mantenimento dell'iperalgesia secondaria. Una stimolazione nocicettiva periferica duratura e importante, in associazione ad altri fattori, può causare una mancata risoluzione dello stato di sensibilizzazione dei neuroni del corno dorsale e di tutto il sistema nocicettivo centrale, determinando un mantenimento a lungo termine della sensibilizzazione centrale (8) (Figura 1). Difficile capire se la nocicezione periferica sia la causa scatenante o l'elemento che mantiene la sensibilizzazione centrale poiché entrambi i meccanismi di sensibilizzazione centrale e periferica sono coinvolti contemporaneamente nella CTS (3). Questo meccanismo centrale non solo spiega la diffusione dei sintomi in aree diverse da quelle innervate ma anche il mancato miglioramento dei pazienti nonostante il trattamento e si suppone essere coinvolto in altre condizioni patologiche come la fibromialgia, osteoartrosi e disturbi temporomandibolari (10). E' importante, però, sottolineare che non tutti i pazienti con dolore cronico hanno sensibilizzazione centrale, quindi risulta necessario individuare all'interno della popolazione di soggetti cronici quelli affetti da sensibilizzazione centrale, questo è importante anche al fine di selezionare l'intervento terapeutico più appropriato. Diverse sono le modalità scelte in letteratura per studiare il fenomeno della sensibilizzazione centrale. Ad esempio i potenziali evocati da stimolo laser (LEP) studiano le risposte generate nel sistema nervoso periferico e centrale a seguito di una stimolazione elettrica di un nervo misto o sensitivo, risposte evocate da impulsi radianti caldi somministrati da uno stimolatore laser, che attiva selettivamente i terminali nervosi liberi (A-delta e C) negli strati superficiali della cute, i LEP sono un sistema affidabile per valutare il danno del sistema nocicettivo periferico e centrale nelle neuropatie periferiche. Più recenti sono le tecniche di stimolazione cerebrale non invasive, quale la stimolazione magnetica transcranica (TMS) che ha consentito di valutare l'attivazione e l'eccitabilità corticale. A queste si aggiungono i QST (studio quantitativo della sensibilità) definiti come uno strumento di misura psicofisiologica di tipo diagnostico, capace di valutare la funzione delle fibre di grande e piccolo diametro e le loro rispettive vie neurali centrali in risposta a stimoli esterni d'intensità controllata. Tali risposte possono essere associate alla presenza di segni positivi (allodinia, iperalgesia e iperestesia causate dall'abbassamento delle soglie percettive) e segni negativi (ipoestesie e ipoalgesie causate dall'innalzamento delle soglie percettive). Aiutano quindi a realizzare una misura quantitativa della funzione somatosensitiva.

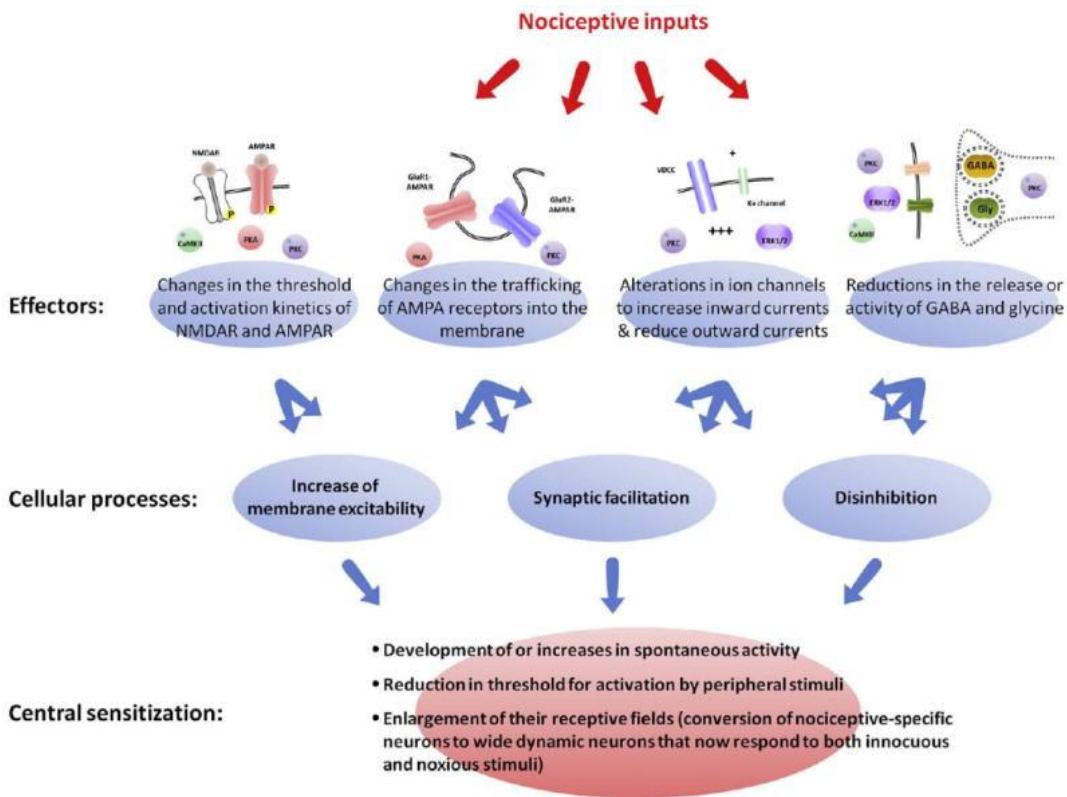


Figura 1

Obiettivo:

Il presente elaborato ha come obiettivo quello di raccogliere prove circa l'esistenza del fenomeno della sensibilizzazione centrale nei pazienti con sindrome del tunnel carpale, attraverso una revisione della letteratura scientifica.

Cap.2 Materiali e metodi:

2.1 Criteri inclusione/esclusione:

La prima selezione degli articoli è stata eseguita sulla base della lettura del titolo e dell'abstract.

Criteri di inclusione:

I partecipanti devono essere di maggiore età con diagnosi di sindrome del tunnel carpale unilaterale o bilaterale senza causa specifica di insorgenza. I filtri utilizzati sono stati la lingua inglese e il genere umano. Sono stati inclusi solo gli articoli da cui è stato possibile estrapolare informazioni di natura eziologica della problematica.

Criteri di esclusione:

Sono stati esclusi gli articoli che consideravano soggetti con le seguenti patologie, caratterizzate da un quadro sintomatologico e da un decorso specifico, come la frattura di polso, radicolopatia di origine cervicale, disturbi del SNC e malattie sistemiche. Di alcuni articoli non è stato possibile reperire il full text. Non sono stati considerati articoli con data antecedente al 1990.

2.2 Ricerca degli studi:

La ricerca bibliografica è stata condotta usando i seguenti database:

-MEDLINE

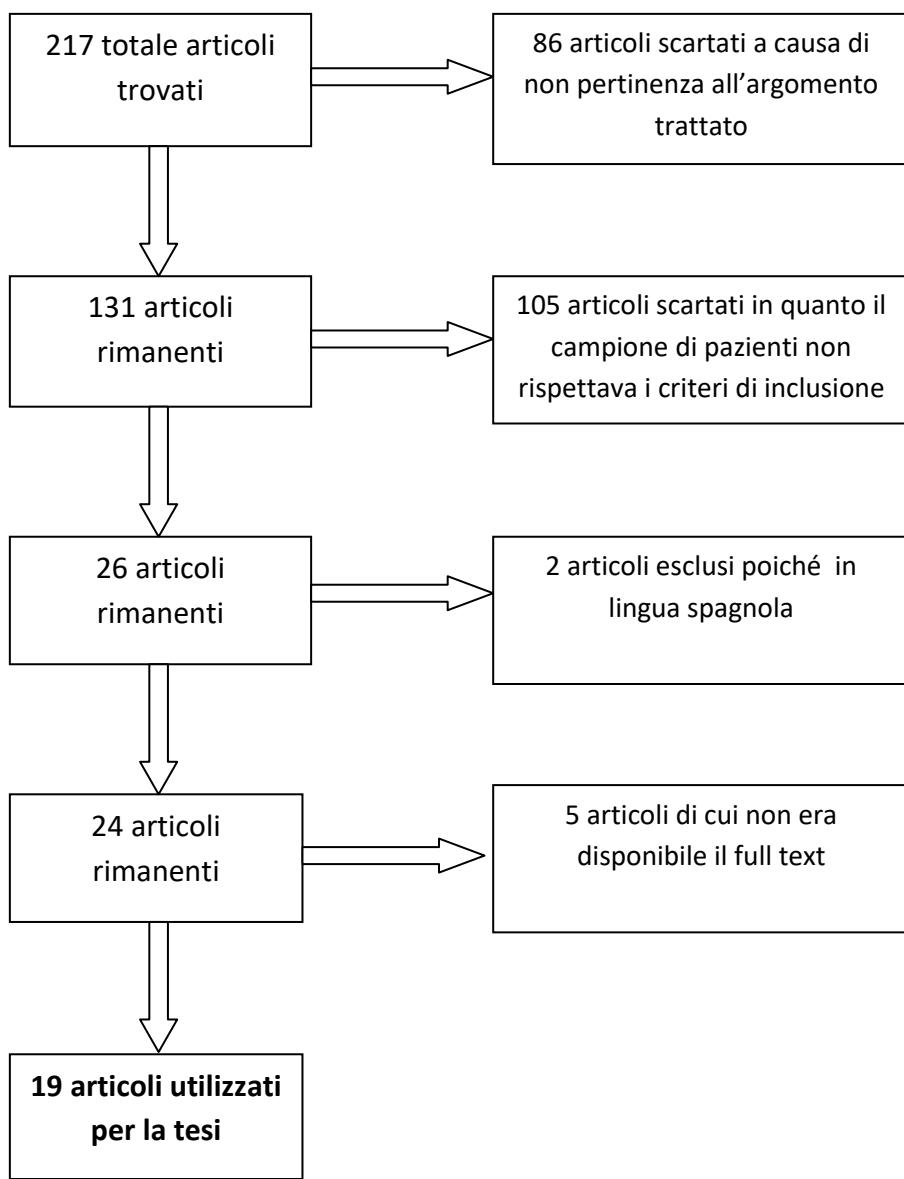
-PEDRO

-GOOGLE SCHOOLAR.

La stringa utilizzata per la ricerca è la seguente:

("carpal tunnel syndrome"[MeSH Terms] OR "median neuropathy"[MeSH Terms] OR "median nerve entrapment"[MeSH Terms] OR "neuropathic pain"[MeSH Terms]) AND ("nervous system sensitization"[MeSH Terms] OR "hyperalgesia"[MeSH Terms] OR "pain threshold"[MeSH Terms])

Nella flow-chart che segue sono stati schematizzati i risultati della ricerca degli articoli, il numero di articoli scartati e il numero degli articoli selezionati ma dei quali non era disponibile il full-text.



Cap.3 Risultati:

Presentiamo qui di seguito i criteri di inclusione/esclusione dei soggetti selezionati negli studi presi in esame.

Criteri di inclusione:

- età superiore ai 18 anni,età inferiore ai 60 anni (14) e età inferiore ai 65 anni (3) (16)
- diagnosi di CTS idiopatica
- dolore unilaterale (3) (18) (11) (16)
- durata minima 2 mesi (4) (19) (11),3 mesi (6),6 mesi (16),negli altri studi non sono stati posti limiti di durata dei sintomi

Criteri di esclusione:

- patologie sistemiche
(endocrine,reumatologiche,ortopediche,neurologiche),gravidanza,pregressa chirurgia,sintomatologia dolorosa a carico di collo,gomito e spalla
- abuso di alcol,droghe e esposizione a tossine (19)
- analgesici nelle 48 ore precedenti (19) (6)
- anticoagulanti (6)
- iniezioni di steroidi (16) (3) e trattamenti conservativi (16) (6)
- positività al segno di Phalen (16) (6),Tinel (16),Durkan's sign (6)
- punteggio superiore a 8 nella “Beck depression inventory II” (16) (3)

Nella seguente tabella sono riportati le caratteristiche del campione di ogni studio preso in considerazione per questa revisione, gli interventi eseguiti e i risultati:

Riferimento bibliografico	Obiettivo	Popolazione	Intervento	Risultati
1. Proximal pain in patients with carpal tunnel syndrome: a clinical-neurophysiological study. Giampietro Zanette,Silvia	Capire quali sono le caratteristiche cliniche associate alla presenza di dolore prossimale (PP) nell'arto superiore dei pazienti CTS	Sono stati reclutati 112 pazienti con diagnosi di CTS ,questi sono stati divisi in 2 gruppi: quelli con dolore prossimale	Lo studio è stato condotto valutando in entrambi i gruppi l'iperestesia tattile, la forza dei muscoli tenar, il punteggio del questionario “Boston carpal tunnel questionnaire” e la	I risultati mostrano che la presenza di dolore prossimale è più frequente in pz con un minor danno a carico del nervo mediano, come

Marani,Stefano Tamburin		indicati con PP+ e quelli con sintomi limitati alla mano indicati con PP-	valutazione neurofisiologica, la cui gravità è stata segnata con una scala a 5 punti	documentato dalla forza muscolare e dalla valutazione neurografica oltre che da maggiori livelli di parestesia a livello della mano. L' intensità del dolore prossimale è inversamente correlata alla gravità del danno riscontrato dall' esame neurografico. Inoltre, la presenza di sintomi prossimali si verifica con più probabilità nei pazienti che hanno riportato una diffusione extramedia dei sintomi a livello della mano
2. Laser evoked potentials in Carpal Tunnel Syndrome. Marina de Tommaso ,Giuseppe Libro,Olimpia Difruscolo,Michele Sardaro,Claudia Serpino,Rita Calabrese,Eleonora Vecchio,Paolo Livrea	Approfondire le conoscenze circa il ruolo delle fibre delta in pazienti con CTS	Sono stati reclutati 34 soggetti con diagnosi di CTS e 24 soggetti sani	Il dorso di entrambe le mani e la zona periungueale del secondo, terzo e quinto dito sono state stimolate attraverso impulsi laser (lunghezza d'onda 10,6 lm) generati da un laser CO2. Ad entrambi i gruppi è stato chiesto di prestare attenzione agli stimoli e di contarli per poi valutare il dolore indotto attraverso un punteggio di 0-100	I soggetti con CTS presentano una soglia e una percezione del dolore aumentate e un' ampiezza del complesso N2-P2diminuita dopo stimolazione del secondo e del terzo dito. Poiché le componenti LEP originano da diverse zone corticali l'input corticale

			di VAS in cui 0 indica nessun dolore e 100 indica il dolore più grave immaginabile	nocicettivo delle zone nervose del mediano è globalmente ridotto nei soggetti CTS, dimostrando il coinvolgimento periferico delle fibre Adelta del nervo mediano
<p>3. Functional deficits in carpal tunnel syndrome reflect reorganization of primary somatosensory cortex.</p> <p>Maeda Y, Kettner N, Holden J, Lee J, Kim J, Cina S, Malatesta C, Gerber J, McManus C, Im J, Libby A, Mezzacappa P, Morse LR, Park K, Audette J, Tommerdahl M, Napadow V</p>	Valutare la sintomatologia clinica, i deficit funzionali e la neuroplasticità del SNC in soggetti con CTS attraverso la risonanza magnetica funzionale	Sono stati reclutati 65 soggetti con sindrome del tunnel carpale di età compresa tra i 20 e 60 anni e 28 controlli sani	Tutti i soggetti sono stati valutati attraverso la risonanza magnetica funzionale effettuata mentre il nervo mediano (secondo e terzo dito) e quello ulnare (quinto dito) subivano una stimolazione vibro tattile. Si è valutata la distanza di rappresentazione corticale per ogni dito, le abilità motorie attraverso un test di performance psicomotoria e la capacità tattile discriminativa attraverso il test “four-finger forced choice response test”	Rispetto ai soggetti sani, quelli con sindrome del tunnel carpale hanno riportato una ridotta distanza interdigitale tra secondo e terzo dito a livello della corteccia somatosensoriale controlaterale. Ai test di performance psicomotoria, i soggetti hanno mostrato una riduzione della massima forza di presa e un numero ridotto di ripetizioni presa / rilascio al secondo. Inoltre presentano un maggiore tempo di risposta e ridotta accuratezza di discriminazione sensoriale per il nervo mediano, ma non per quello

ulnare. La distanza di separazione corticale interdigitale è correlata negativamente con la severità della paraesthesia e il numero di ripetizioni di presa/rilascio e correlato positivamente con l'accuratezza discriminativa sensoriale del secondo e terzo dito. Pertanto, la ridotta distanza di separazione corticale nella corteccia primaria somatosensoria primaria contralaterale è stata associata a una sintomatologia peggiore (in particolare la parestesia), a una ridotta abilità motoria e a una peggiore capacità di discriminazione sensoriale per le dita innervate dal nervo mediano. In conclusione, la neuroplasticità della corteccia primaria somatosensoria

				le per le dita innervate del nervo mediano nella sindrome del tunnel carpale è un processo maladattativo ed è alla base dei deficit funzionali osservati in questi pazienti
<p>4.</p> <p>Evidence of altered motor axon properties of the ulnar nerve in carpal tunnel syndrome.</p> <p>Ginanneschi F, Dominici F, Milani P, et al.</p>	Rilevare una compromissione del nervo ulnare in pazienti con diagnosi di CTS in assenza di prove elettrodiagnostiche di lesione del nervo ulnare	Sono stati inclusi 60 pazienti Età media $45,5 \pm 8,3$ anni)	Gli studi sono stati eseguiti utilizzando l'elettromiografo Synergy Medelec. Le proprietà di reclutamento del nervo ulnare sono state studiate analizzando la curva stimolo-risposta. I parametri della curva (soglia, pendenza e plateau) sono stati comparati con quelli della corrispondente curva del nervo mediano e entrambi con i parametri di 30 curve dei soggetti di controllo.	La curva stimolo-risposta del nervo ulnare è risultata anormale e, salvo gravità, somigliava molto a quella del nervo mediano . La pendenza della curva era significativamente inferiore a quella dei controlli e diminuiva con l'aumentare delle anomalie del nervo mediano. Ciò ha suggerito che il processo patologico che coinvolge il nervo ulnare sia collegato alla gravità del danno al nervo mediano. Si ipotizza quindi che la forte pressione all'interno del tunnel carpale possa coinvolgere anche il canale

				di Guyon e che quindi le forzepressive si trasferiscono dal nervo mediano a quello ulnare. L'attività ectopica proveniente dagli assoni ulnari può contribuire alla diffusione clinica di sintomi al di fuori del territorio del mediano ma ciò non esclude l'eventuale coinvolgimento dei meccanismi centrali nella produzione di sintomi extra-mediani
5. Carpal tunnel syndrome modifies sensory hand cortical somatotopy: a MEG study. Tecchio F, Padua L, Aprile I, Rossini PM.	Valutare gli effetti dell'intrappolamento del nervo mediano sulla rappresentazione corticale attraverso la Magnetoencefalografia (MEG)	Sono stati reclutati 14 soggetti di età 26-63 con diagnosi di CTS	E' stata studiata la rappresentazione corticale della sensibilità della mano destra e sinistra dell'emisfero controlaterale attraverso la registrazione dei potenziali evocati somatosensoriali	I soggetti con CTS presentano una serie di cambiamenti a livello corticale tra i quali una rappresentazione corticale più estesa della mano affetta in quei pazienti in cui la sintomatologia prevalente è la parestesia mentre una più limitata rappresentazione in quelli in cui la sintomatologia prevalente è il dolore. Questo potrebbe essere

				attribuito allo sbilanciamento della modulazione dell'invio di segnali eccitatori e inibitori alla corteccia sensoriale primaria (SI), dove si verifica la discriminazione sensoriale delle dita. Quando si confronta l'ampiezza del potenziale d'azione del nervo ulnare e mediano con la risposta corticale si nota una significativa amplificazione di M30 rispetto a M20 (ovvero le forze ECD delle componenti M20 e M30 dopo la stimolazione del terzo e quinto dito) .Questo è stato interpretato come un meccanismo centrale di aumento della responsività celebrale.
6. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in carpal tunnel syndrome: evidence of central processing in unilateral	Valutare se l'iperalgesia diffusa è una caratteristica comune nei pazienti con CTS unilaterale.	Sono state incluse nello studio 20 donne con CTS e con una sintomatologia unilaterale	Attraverso l'utilizzo di un algometro digitale è stata misurata bilateralmente la pressione necessaria a provocare dolore	I risultati mostrano che la PPT è significativamente diminuita bilateralmente a livello del nervo mediano,

<p>neuropathy.</p> <p>Fernández-de-las-Peñas C, de la Llave-Rincón AI, Fernández-Carnero J, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Pareja JA.</p>		<p>(PPT, pressure pain thresholds) in determinati punti a livello del nervo mediano, ulnare e radiale e in corrispondenza dell'articolazione zigoapofisaria di C5-C6, del tunnel del carpo e del tibiale posteriore.</p>	<p>ulnare e radiale in pazienti con CTS rispetto al gruppo controllo, il che suggerisce una sensibilizzazione generalizzata dei tessuti neurali in questa patologia. Esiste una proporzionalità inversa tra il dolore percepito dal paziente nella CTS e la PPT, cioè tanto più è alta l'intensità e da quanto più tempo è presente il dolore, minore sarà la PPT. L'iniziale condizione dolorosa dovuta alla compressione del nervo mediano nel tunnel del carpo può agire da fattore scatenante per la cronicizzazione attraverso una sensibilizzazione graduale delle vie nocicettive nella CTS. L'esistenza di un meccanismo di sensibilizzazione nelle sindromi dolorose locali suggerisce che un continuo</p>
--	--	--	---

				input periferico nocivo che svolge per il sistema nervoso centrale un ruolo importante nello scatenare e mantenere una sensibilizzazione centrale.
<p>7. Can widespread hypersensitivity in carpal tunnel syndrome be substantiated if neck and arm pain are absent?</p> <p>Schmid AB, Soon BT, Wasner G, Coppieters MW.</p>	<p>Valutare se i sintomi sensoriali (ipoestesia o iperalgesia) in pazienti con CTS siano presenti anche in assenza di problematiche a carico di braccio e collo</p>	<p>26 soggetti (età media 50 anni) con CTS unilaterale e 26 soggetti di controllo sani</p>	<p>I soggetti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti a un “Quantitative sensory testing” metodica per valutare e quantificare la funzione dei sistemi sensitivi e determinare le soglie per gli stimoli di intensità controllata (termici, meccanici e dolorosi). Per lo stimolo termico e termo-dolorifico il paziente viene istruito a segnalare quando avverte una variazione di temperatura (caldo/freddo) o dolore (stimolo caldo/freddo), vengono quindi registrate le risposte e calcolate le soglie termiche e termo-algesiche. Per lo stimolo vibratorio è stato utilizzato un vibrometro con una frequenza costante di 120Hz, i soggetti sono stati invitati a indicare la soglia di percezione e di</p>	<p>Nei soggetti con CTS sono state identificate alterate soglie di tipo meccanico e termico a livello della mano ma non nei siti distanti dove la presenza di coesistenti disturbi al collo o al braccio sono stati esclusi. Tuttavia gli stessi soggetti hanno dato un punteggio di percezione del dolore maggiore durante l'applicazione dello stimolo termico rispetto ai partecipanti sani, e questo non solo a livello della mano ma anche del collo e del muscolo tibiale anteriore. Questo è stato particolarmente evidente con</p>

			scomparsa dello stimolo. Lo stimolo dolorifico pressorio è stato utilizzato per determinare la presenza di iperalgesia ed è stato misurato attraverso un algometro	l'uso del calore e può essere spiegato con l'intervento di meccanismi di tipo centrale	
8 Central sensitization in carpal tunnel syndrome with extraterritorial spread of sensory symptoms.	Giampietro Zanette, Carlo Cacciatori, Stefano Tamburin	Individuare i meccanismi alla base della diffusione extraterritoriale dei sintomi in pazienti con CTS	Sono stati inclusi 48 pazienti con CTS a carico della sola mano destra	Un'analisi sensoriale quantitativa (QST) è stata effettuata nel territorio di innervazione del nervo mediano lesionato e nei territori extramediani per documentare i segni della sensibilizzazione (iperalgesia, allodini, wind-up)	I risultati hanno mostrato che i sintomi riferiti in aree diverse da quelle innervate dal mediano, sia a livello della mano che a livello prossimale, sono legati a diversi profili QST. I pazienti EXTRAMED mostravano infatti iperalgesia termica e meccanica nel territorio del nervo mediano lesionato e in quelli del nervo ulnare e radiale illesi e un maggiore wind-up. Invece, nessun segno QST di sensibilizzazione è stato trovato nei pazienti con una diffusione dei sintomi nel territorio del mediano . Questi risultati suggeriscono la presenza di

				meccanismi diversi alla base dei sintomi extramedianici, tra cui una sensibilizzazione delle fibre nervose periferiche e una sensibilizzazione spinale omosinaptica e eterosinaptica con coinvolgimento delle vie talamiche e corticali
<p>9. Differential involvement of A-delta and A-beta fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome.</p> <p>Truini, Padua, Biasiotta, Caliandro, Pazzaglia, Galeotti, Inghilleri, Cruccu</p>	<p>Valutare il differente coinvolgimento delle fibre A-delta e beta-beta in relazione al dolore neuropatico e in particolar modo alla sindrome del tunnel carpale</p>	<p>Sono stati reclutati 70 pazienti di età compresa tra i 25 e gli 80 anni, con diagnosi di CTS</p>	<p>Lo studio valuta la velocità di conduzione sensoriale del nervo mediano a livello del primo e terzo dito e quella del nervo ulnare a livello del quinto dito. E' stata valutata anche la velocità di conduzione nervosa motoria stimolando il nervo mediano e ulnare a livello del gomito e del polso. Per lo studio del CSP sono stati stimolati il primo e quinto dito con scosse elettriche erogate attraverso elettrodi a sfera. Per studiare i LEP è stato utilizzato un neodimio:laser ittrio-alluminio-perovskite (Nd: YAP). E' stata analizzata la correlazione tra i principali dati</p>	<p>Dai risultati emerge che mentre il dolore parossistico e le sensazioni anomale riflettono la demielinizzazione delle fibre A-beta non-nocicettive, il dolore costante spontaneo nasce da danni a carico delle fibre A-delta nocicettive</p>

			neurofisiologici (potenziale d'azione sensoriale e la velocità di conduzione del nervo a carico del terzo dito, durata del CSP a livello del terzo dito e l'ampiezza del LEP) e i cinque punti del NPSI (bruciore, pressione, dolore parossistico, dolore provocato e sensazioni anormali)	
10. Pressure pain sensitivity topographical maps reveal bilateral hyperalgesia of the hands in patients with unilateral carpal tunnel syndrome. Fernández-de-Las-Peñas C ¹ , Madeleine P, Martínez-Perez A, Arendt-Nielsen L, Jiménez-García R, Pareja JA.	Studiare le mappe topografiche della sensibilità al dolore pressorio in pazienti con CTS unilaterale	Sono state reclutate 20 donne con diagnosi di CTS (età 32-52 anni) e 20 donne sane (età 32-51 anni)	Sono stati misurati i livelli di PPT su entrambe le mani e in 30 punti diversi da uno stesso esaminatore in cieco	Rispetto ai controlli, i pazienti con CTS hanno mostrato PPT più bassi in entrambe le mani e in tutti i punti di misurazioni, anche in quelli più lontani, questo viene interpretato come un segno di sensibilizzazione centrale. La mappatura topografica della sensibilità al dolore pressorio nei pazienti con CTS unilaterale ha mostrato una significativa iperalgesia generalizzata. Inoltre, si è rilevata la presenza di iperalgesia nei siti

				extrasegmentali al nervo mediano indicando così l'influenza del drive centrale. Questa iperalgesia è stata associata all'intensità e alla durata dei sintomi, sostenendo un ruolo dell'input periferico nel processo di sensibilizzazione
--	--	--	--	---

Vengono qui di seguito descritte le caratteristiche delle revisioni sistematiche prese in esame:

New advances in the mechanisms and etiology of carpal tunnel syndrome.

I sintomi sensoriali lamentati dai pazienti con CTS non sono presenti solo nel territorio d'innervazione del nervo mediano ma anche in aree extra-mediane. La frequenza dei sintomi extraterritoriali aumenta nei soggetti con un minor danno a carico del nervo mediano, ciò lascia intendere l'esistenza di meccanismi complessi di elaborazione del dolore. Oltre ai sintomi sensoriali da imputare a un processo di sensibilizzazione centrale rientrano anche i disturbi motori (deficit di controllo motorio e di forza di presa). L'esame clinico dovrebbe quindi considerare oltre agli aspetti di dolore neuropatico anche quelli del dolore da sensibilizzazione in quanto quest'ultimo aspetto influenza la prognosi e la risposta dei pazienti al trattamento.

Reappraising entrapment neuropathies--mechanisms, diagnosis and management.

Le neuropatie da intrappolamento sono la causa più frequente di dolore neuropatico. Alla base dei meccanismi patogenici troviamo la demielinizzazione, l'ischemia, l'infiammazione neurologica e la degenerazione assiale. Sembrerebbe essere l'infiammazione neuro-immunologica una delle responsabili dell'estensione extraterritoriale dei sintomi e dei segni. La diagnosi di queste patologie è ancora oggi una sfida per il clinico. I pazienti presentano, per lo più, sintomi al di fuori dell'area d'innervazione o del dermatoma e, per alcuni pazienti, dai test neurologici e

neurodinamici classici non emerge nulla di significativo, sebbene il referto soggettivo indichi chiaramente un intrappolamento. Essendo ancora pochi chiari i meccanismi patogenetici anche l'approccio riabilitativo risulta complesso. Sulla base di studi sperimentali e clinici, viene mostrato come i trattamenti neurodinamici hanno il potenziale di ridurre l'edema e l'infiammazione neuro-immunologica e di accelerare la rigenerazione neurale.

Neuropathic Pain : A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage.

Il danno neurale in periferia può provocare risposte maladattive a carico del Sistema nervoso centrale, come dolore spontaneo e amplificazione sensoriale. Questa plasticità maladattativa porta a cambiamenti persistenti e, pertanto, deve essere considerata uno stato di malattia proprio del sistema nervoso centrale, indipendente dal fattore eziologico periferico che l'ha innescato. Questo fa intendere come diversi siano i meccanismi responsabili del dolore neuropatico. La lesione neurale è una condizione necessaria ma non sufficiente per generare il dolore neuropatico, fattori genetici, polimorfismi, il sesso e l'età influenzano la possibilità di andare incontro a un dolore persistente. Il trattamento, quindi, deve essere mirato non solo alla gestione degli impairments ma anche a evitare che s'inneschino i meccanismi di sensibilizzazione centrale che andrebbero a inficiare la prognosi.

Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes.

In questa revisione viene presentato un sistema di classificazione del dolore neuropatico destinato a essere utilizzato per decidere il livello di certezza con cui la presenza o l'assenza di dolore neuropatico può essere determinata in un singolo paziente. I criteri per valutare ciascun paziente sono i seguenti:

1. dolore con una plausibile distribuzione neuroanatomica
2. una storia clinica che suggerisca una lesione o una malattia in grado di influenzare il sistema somatosensoriale periferico o centrale
3. positività ad almeno un test che confermi la distribuzione neuroanatomica
4. dimostrazione della lesione o della malattia attraverso almeno un test confermativo

Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain.

La prima prova di un probabile contributo della sensibilizzazione centrale al dolore neuropatico è stata fornita da uno studio di Campbell e colleghi, i quali hanno mostrato come che un blocco

ischemico della conduzione nervosa a carico delle grandi fibre mielinizzate riduceva l'allodinia dinamica tattile. Da allora sono state attentamente studiate alcune condizioni come la sindrome del tunnel carpale in quanto hanno rivelato una maggiore sensibilità bilaterale e una diffusione extraterritoriale dei sintomi nei pazienti con intrappolamento nervoso unilaterale o singolo, non riconducibili alla sola lesione/compressione nervosa. Infatti, la ketamina è in grado di ridurre il dolore neuropatico periferico indicando così che la plasticità sinaptica e la funzionalità del recettore NMDA contribuiscono al mantenimento del dolore neuropatico. Questi antidepressivi triciclici, come tutti i farmaci che agiscono centralmente, normalizzano l'attività nervosa e sono considerati i trattamenti di prima linea per il dolore neuropatico, ciò rafforza l'importanza della componente centrale del dolore e della sua idoneità come bersaglio per il trattamento.

Carpal tunnel syndrome pathophysiology and clinical neurophysiology.

Diversi sono i sintomi associati alla sindrome del tunnel carpale, la maggior parte di questi sono probabilmente dovuti alla compressione al nervo mediano, ma l'estrema variabilità delle manifestazioni cliniche suggerisce eziologie alternative. La patofisiopatologia comprende la combinazione tra trauma meccanico e lesione ischemica del nervo mediano all'interno del canale carpale. Per studiare la funzione del nervo mediano è per aiutare a fare diagnosi di CTS, è necessario affidarsi alla velocità di conduzione nervosa (NCS). La sensibilità varia dall'80 al 92% e la specificità varia da 80 a 99%. Queste percentuali sono buone ma non perfette. Ci sono ancora casi di CTS in cui la NCS non può confermare l'alterata funzione del nervo mediano. Viceversa ci sono pazienti con anomalie della conduzione del nervo mediano privi di sintomi. L'impiego di altre tecniche quantitative sensoriali per valutare il nervo mediano non forniscono sensibilità o specificità aggiunte alla diagnosi di CTS.

Carpal Tunnel Syndrome: A Review of the Recent Literature.

In questa revisione vengono presentate l'epidemiologia, patofisiologia, diagnosi e opzioni di trattamento di pazienti con CTS.

Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: findings from functional imaging studies.

La sindrome del tunnel carpale può essere considerata come la classica lesione del nervo periferico, ma è in realtà accompagnata da cambiamenti nervosi a carico del sistema centrale.

Sono stati condotti diversi studi MEG per dimostrare che questi pazienti presentano cambiamenti nella somatotopia della rappresentazione corticale della mano in relazione con i sintomi e la disabilità della mano nelle attività di tutti i giorni, tra cui la rappresentazione più estesa della mano interessata da parestesie. In contrasto, si è evidenziato una rappresentazione più limitata della mano quando a dominare era la sintomatologia dolorosa. Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche sull'effetto delle neuropatie da intrappolamento sulle aree corticali e subcorticali, tali modifiche possono contribuire alla diffusione extrateritoriale o contralaterale dei sintomi.

Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity.

Nel presente studio vengono presentati i principali fattori che favoriscono l'innesto e il mantenimento della sensibilizzazione del sistema nervoso centrale in pazienti sani in risposta a input nocicettivi e in pazienti con dolore infiammatorio e neuropatico, enfatizzando il contributo fondamentale dei meccanismi di plasticità sinaptica causata da cambiamenti nella densità, natura e proprietà dei recettori ionotropici e metabotropici del glutammato.

Cap.4 Discussione:

Ad oggi diversi sono gli studi che si sono occupati del ruolo della sensibilizzazione centrale (SC) nella sindrome del tunnel carpale idiopatica (CTS), gli articoli inclusi nella revisione sembrano concordare che alla base della sintomatologia non ci sia solo una compressione meccanica del nervo mediano a livello del tunnel del carpo ma un interessamento dell'intero sistema nervoso periferico e centrale (12). Negli studi di Latremoliere, W., e Woolf (8) (10) emerge che per identificare pazienti con segni di SC è necessario ricercare un mancato miglioramento della disabilità e la presenza di dolore riferito lungo l'arto, elevati livelli di allodinia o iperalgesia e punteggi elevati ai questionari di valutazione psicologica. Negli studi presi in esame il grado di disabilità nelle attività quotidiane è stato valutato attraverso il "Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire", tale questionario autosomministrato raccoglie, infatti, la percezione dei pazienti con STC circa due particolari condizioni cliniche della malattia: la severità dei sintomi (11 domande) e la limitazione funzionale (8 domande), dove quest'ultima misura l'entità dell'interferenza della patologia nello svolgimento delle normali attività quotidiane. Ad esempio nello studio di Tecchio, P., et., al (16) i pazienti che riferivano un livello di disabilità più elevato e quindi un punteggio più alto al questionario presentavano una serie di cambiamenti nell'organizzazione somatotopica corticale e questo è stato interpretato come un meccanismo centrale di aumento della responsività cerebrale e quindi di sensibilizzazione centrale. Nello studio di Maeda, K., et al., (6) i soggetti hanno effettuato un test di performance psicomotoria, "four-finger forced choice response test", rispetto ai soggetti sani, quelli con sindrome del tunnel carpale hanno riportato una riduzione della massima forza di presa, un numero ridotto di ripetizioni presa / rilascio al secondo e un maggiore tempo di risposta. Gli studi inclusi hanno preso in considerazione l'iperalgesia e/o allodinia e sono state utilizzate diverse procedure valutative per stimarle, tuttavia l'argomento non è ancora completamente compreso ed è emerso che le misure e i sistemi classificativi erano differenti nei diversi studi e che anche le risposte a questi potevano essere contrastanti. La distribuzione diffusa del dolore, è stata presa in esame da cinque studi della corrente revisione (2) (3) (14) (16) (18), ed emerge che in pazienti con sintomi extramediani la PPT è significativamente diminuita bilateralmente a livello del nervo mediano, ulnare e radiale rispetto al gruppo controllo, il che suggerisce una sensibilizzazione generalizzata dei tessuti neurali. Solo nello studio di Gianneschi, D., et al., (14) Si ipotizza che la forte pressione all'interno del tunnel carpale possa coinvolgere anche il canale di Guyon, e che quindi possa contribuire alla

diffusione clinica di sintomi al di fuori del territorio nervoso del mediano ma l'autore non esclude comunque un eventuale coinvolgimento dei meccanismi centrali nella produzione di sintomi extra-mediani. In due studi emerge l'importanza delle variabili psicologiche agendo come fattori favorenti l'eccitabilità del sistema nocicettivo centrale (17). Un limite importante della presente revisione è dato dalla presenza di possibili bias di selezione, difficili da eliminare perché riguardano il dibattito aperto sulla complessa definizione di dolore neuropatico. L'associazione nazionale per lo studio del dolore (IASP) definisce il dolore neuropatico come "una condizione dolorosa iniziata o causata da lesioni o disfunzioni primarie nel sistema nervoso " questa definizione è stata poi ripresa da Treede, J., et al., (9), e la arricchisce con i seguenti punti:

1. dolore con una distribuzione neuroanatomica plausibile.
2. storia clinica che suggerisca una lesione o una patologia rilevante che influenzi il sistema somatosensoriale periferico o centrale.
3. conferma della plausibile distribuzione neuroanatomica e della o della patologia che affligge il sistema somatosensoriale attraverso almeno un test diagnostico.

Anche Schmid afferma che la diagnosi di dolore neuropatico deve essere fatta attraverso una valutazione clinica, test diagnostici e indagini strumentali (5) tuttavia risulta difficile seguire il rigido schema presentato da Treede perché sintomi e segni spesso variano notevolmente tra i pazienti con la stessa diagnosi, inoltre non è sempre possibile dimostrare la lesione o la patologia del sistema somatosensitivo. Così facendo molti sintomi neuropatici non sarebbero classificabili come tali, data la negatività di alcuni test diagnostici, proprio per questo motivo Zanette non utilizza la negatività al test di Tinel e Phalen come criterio di esclusione in quanto la sensibilità e la specificità sono basse e variabili (4). Alcuni studi hanno concluso che le anomalie sensoriali riscontrate in regioni corporee asintomatiche potessero essere spiegate come un iniziale coinvolgimento di radici nervose limitrofe, anche contralaterali, causate dalla marcata presenza di mediatori chimici dell'infiammazione oppure dalla presenza di sensibilizzazione centrale (1). Ad esempio negli studi di Truini, P., et al., e de Tommaso, L., et al., (13) (19) si ipotizza una demielinizzazione innescata da meccanismi infiammatori a carico delle fibre A-beta non-nocicettive, responsabili del dolore parossistico e delle sensazioni anomale, e delle fibre A-delta nocicettive, responsabili del dolore costante spontaneo. Mancando un reference standard, risulta quindi difficile individuare il meccanismo di dolore sottostante al disturbo lamentato dal paziente, così come risulta difficile condividere la definizione attuale di dolore neuropatico. Dobbiamo aggiungere che queste classificazioni dei meccanismi del dolore sono state principalmente

eseguite in pazienti con un meccanismo prevalente. Più complessi i casi di dolore misto, nei quali possono coesistere, senza netta dominanza, più meccanismi, da quello neuropatico a quello somatico.

Cap.5 Conclusioni:

Da questa revisione è emerso come la sensibilizzazione centrale giochi un ruolo non marginale nell'eziopatogenesi della sindrome del tunnel carpale. Il dolore non è semplicemente la conseguenza di un "accensione" del "sistema dolorifico" in periferia in seguito a una determinata patologia, ma riflette in larga misura lo stato di eccitabilità dei circuiti centrali nocicettivi. L'aumento dell'attività sinaptica in questi circuiti, attivata e mantenuta da input nocicettivi, fa sì che siano generate risposte esagerate, diffuse e prolungate rispetto alla reale entità dello stimolo generato in periferia.

Questi cambiamenti sensoriali rappresentano la manifestazione della sensibilizzazione centrale, i cui meccanismi negli ultimi vent'anni sono stati ampiamente indagati.

Purtroppo la maggior parte degli strumenti utilizzati negli studi per individuare soggetti sensibilizzati sono riservati al contesto sperimentale e attualmente solo pochi possono essere sfruttati anche in ambito clinico. Possiamo, però, rilevare alcuni indicatori che possono aiutarci nella pratica clinica come la lunga durata dei sintomi e la diffusione extramediana di iperalgesia e allodinia. La sensibilizzazione centrale può essere il motivo per cui in pazienti con sindrome del tunnel carpale, l'approccio conservativo e chirurgico fallisce. Resta ancora da capire quali siano i fattori genetici e ambientali che aumentano il rischio di sviluppare una SC, e esattamente ciò che attiva e mantiene il fenomeno. Tuttavia, l'identificazione del contributo della sensibilizzazione centrale a molte condizioni di dolore clinico "inspiegabili" ha offerto un nuovo bersaglio terapeutico che merita ulteriori approfondimenti.

Bibliografia:

1. de-la-Llave-Rincón AI , Puentedura EJ,Fernández-de-las-Peñas C: New advances in the mechanisms and etiology of carpal tunnel syndrome. Discov Med 2012; 13(72): 343-48.
2. Zanette, G., Cacciatori, C. and Tamburin, S. (2010). Central sensitization in carpal tunnel syndrome with extraterritorial spread of sensory symptoms. Pain, 148(2), pp.227-236.
3. Fernandez-de-las-Penas, C., de la Llave-Rincon, A., Fernandez-Carnero, J., Cuadrado, M., Arendt-Nielsen, L. and Pareja, J. (2009). Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in carpal tunnel syndrome: evidence of central processing in unilateral neuropathy. Brain, 132(6), pp.1472-1479.
4. Zanette, G., Marani, S. and Tamburin, S. (2007). Proximal pain in patients with carpal tunnel syndrome: a clinical-neurophysiological study. Journal of the Peripheral Nervous System, 12(2), pp.91-97.
5. Schmid, A., Nee, R. and Coppieters, M. (2017). Reappraising entrapment neuropathies – Mechanisms, diagnosis and management.
6. Maeda, Y., Kettner, N., Holden, J., Lee, J., Kim, J., Cina, S., Malatesta, C., Gerber, J., McManus, C., Im, J., Libby, A., Mezzacappa, P., Morse, L., Park, K., Audette, J., Tommerdahl, M. and Napadow, V. (2014). Functional deficits in carpal tunnel syndrome reflect reorganization of primary somatosensory cortex. Brain, 137(6), pp.1741-1752.
7. Costigan, M., Scholz, J. and Woolf, C. (2009). Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. Annual Review of Neuroscience, 32(1), pp.1-32.
8. Latremoliere, A. and Woolf, C. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. The Journal of Pain, 10(9), pp.895-926.
9. Treede, R., Jensen, T., Campbell, J., Cruccu, G., Dostrovsky, J., Griffin, J., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T. and Serra, J. (2007). Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology, 70(18), pp.1630-1635.
10. Woolf, C. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain, 152(Supplement), pp.S2-S15.
11. Werner, R. and Andary, M. (2002). Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. Clinical Neurophysiology, 113(9), pp.1373-1381.

12. Ibrahim, I. (2012). Carpal Tunnel Syndrome: A Review of the Recent Literature. *The Open Orthopaedics Journal*, 6(1), pp.69-76.
13. Truini, A., Padua, L., Biasiotta, A., Caliandro, P., Pazzaglia, C., Galeotti, F., Inghilleri, M. and Cruccu, G. (2009). Differential involvement of A-delta and A-beta fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome. *Pain*, 145(1), pp.105-109.
14. Ginanneschi, F., Dominici, F., Milani, P., Biasella, A. and Rossi, A. (2007). Evidence of altered motor axon properties of the ulnar nerve in carpal tunnel syndrome. *Clinical Neurophysiology*, 118(7), pp.1569-1576.
15. Tecchio, F., Padua, L., Aprile, I. and Rossini, P. (2002). Carpal tunnel syndrome modifies sensory hand cortical somatotopy: A MEG study. *Human Brain Mapping*, 17(1), pp.28-36.
16. Fernández-de-las-Peñas, C., Madeleine, P., Martínez-Perez, A., Arendt-Nielsen, L., Jiménez-García, R. and Pareja, J. (2010). Pressure pain sensitivity topographical maps reveal bilateral hyperalgesia of the hands in patients with unilateral carpal tunnel syndrome. *Arthritis Care & Research*, 62(8), pp.1055-1064.
17. Seifert, F. and Maihöfner, C. (2008). Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: Findings from functional imaging studies. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(3), pp.375-390.
18. Schmid, A., Soon, B., Wasner, G. and Coppieters, M. (2012). Can widespread hypersensitivity in carpal tunnel syndrome be substantiated if neck and arm pain are absent?. *European Journal of Pain*, 16(2), pp.217-228.
19. de Tommaso, M., Libro, G., Difruscolo, O., Sardaro, M., Serpino, C., Calabrese, R., Vecchio, E. and Livrea, P. (2009). Laser evoked potentials in Carpal Tunnel Syndrome. *Clinical Neurophysiology*, 120(2), pp.353-359.