



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



**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. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

**CANS e meccanismi centrali: una revisione della  
letteratura**

***Candidato:***

Gallo Alessandro

***Relatore:***

Gioia Gianmarco

Questa revisione sistematica è stata effettuata da Michele Merighi e Alessandro Gallo, in qualità di studenti, nell'ambito di tesi del Master universitario di I livello in Riabilitazione dei disordini muscoloscheletrici dell'università di Genova, Campus universitario di Savona.

I diversi ambiti della ricerca sono stati suddivisi tra i due studenti: Michele Merighi si è occupato della redazione degli aspetti dell'elaborato che trattano l'ambito della sensibilizzazione centrale (SC); Alessandro Gallo ha invece redatto le parti dell'elaborato che riguardano le alterazioni del sistema integrato neuro-endocrino-immunitario (SNEI) e le alterazioni a carico del sistema nervoso autonomo (SNA).

# ABSTRACT

## Introduzione

I disturbi muscoloscheletrici non specifici del quadrante superiore costituiscono un problema ad alta prevalenza e sono coinvolti nella genesi di dolore e disabilità a lungo termine. Ad oggi non vi è un accordo internazionale riguardo la classificazione di questi disturbi. L'eziopatogenesi sembra essere multifattoriale (fattori fisici e psicosociali) e i meccanismi patofisiologici sembrano essere periferici (meccanismo miogeno e/o neurogeno) e centrali (sensibilizzazione centrale, disregolazione del sistema integrato e del sistema nervoso autonomo). L'obiettivo del seguente studio è quello di valutare attraverso una revisione sistematica della letteratura quali sono le attuali evidenze a supporto della correlazione tra disturbi aspecifici del quadrante superiore (CANS) e meccanismi centrali/sistemici di elaborazione del dolore.

## Metodi

Gli studi sono stati ricercati su MEDLINE. Due autori hanno condotto in modo indipendente la ricerca, l'estrazione dei dati e la valutazione della qualità metodologica. La qualità metodologica degli studi cross-sectional è stata valutata tramite la scala AXIS, mentre la qualità delle revisioni sistematiche è stata valutata tramite la scala Amstar 2. La sintesi dei risultati si è svolta tramite una sintesi narrativa.

## Risultati

La ricerca bibliografica ha prodotto 6358 articoli, dei quali dopo le fasi di selezione, 16 sono stati inclusi nello studio (15 osservazionali cross-sectional e 1 revisione sistematica). Degli articoli inclusi: 8 studi hanno analizzato la correlazione tra CANS e sensibilizzazione centrale; 4 studi valutano possibili disregolazioni del sistema integrato; 5 studi hanno ricercato alterazioni dell'outflow del sistema nervoso autonomo.

## Discussione e conclusioni

La letteratura ad oggi non permette di trarre correlazioni certe riguardo il rapporto di causa-effetto dei meccanismi centrali in soggetti con disturbi aspecifici del quadrante superiore. Tuttavia, dai dati emersi dalla revisione è plausibile ipotizzare che, in soggetti con CANS, condizioni di sensibilizzazione centrale, disregolazione del sistema integrato e alterazioni del sistema nervoso autonomo siano implicate nella genesi e nel mantenimento della sintomatologia. Risultano necessarie ricerche future, con disegni di studio di tipo longitudinale, per confermare o screditare le ipotesi del seguente studio.

# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
- Complaints of arm, neck and shoulder.....	1
- Fenomeno della sensibilizzazione centrale.....	3
- Disregolazione sistema integrato (neuro-endocrino-immunitario).....	4
- Disregolazione sistema nervoso autonomo.....	6
- Correlazione tra CANS e meccanismi di elaborazione del dolore.....	7
- Obiettivo dello studio.....	8
<b>Metodi</b> .....	9
- Criteri di eleggibilità.....	9
- Ricerca.....	9
- Selezione degli studi.....	10
- Processo di raccolta dati.....	10
- Valutazione del rischio di BIAS.....	11
- Sintesi dei risultati.....	12
<b>Risultati</b> .....	13
- Selezione degli studi.....	13
- Caratteristiche degli studi.....	13
- Rischio di BIAS.....	14
- Sintesi dei risultati.....	16
<b>Discussione</b> .....	19
<b>Limiti dello studio</b> .....	24
<b>Conclusioni</b> .....	24
<b>Key point's</b> .....	25
<b>Bibliografia</b> .....	26
<b>Allegati</b> .....	32
- Allegato A.....	32
- Allegato B.....	33
- Allegato C.....	34
- Allegato D.....	37

# INTRODUZIONE

## *Complaints of arm, neck and shoulder*

I disturbi non specifici del quadrante superiore rappresentano oggi una delle maggiori problematiche di salute nella società occidentale (1,2). Si tratta di problematiche ad elevata prevalenza nella popolazione (3) che oltre a causare dolore e disabilità a lungo termine, generano un aumento delle assenze dal lavoro ed elevati costi sanitari (4). Nonostante ciò, non è ancora stato raggiunto un consenso internazionale con una classificazione univoca (5).

Una moltitudine di termini vengono utilizzati in diversi paesi del mondo: complaints of arm, neck and shoulder (CANS), non-specific arm pain (NSAP), repetitive strain injury (RSI), upper-extremity cumulative trauma disorder (UECTD), work-related upper-limb disorder (WRULD) e altri (6). Van Eerd nel suo studio ha trovato 27 diversi sistemi di classificazione per la popolazione di lavoratori (7).

Il modello CANS è un consensus che cerca di mettere ordine nella classificazione di questi disturbi. Innanzi tutto viene realizzata una distinzione tra CANS specifici e non specifici (8).

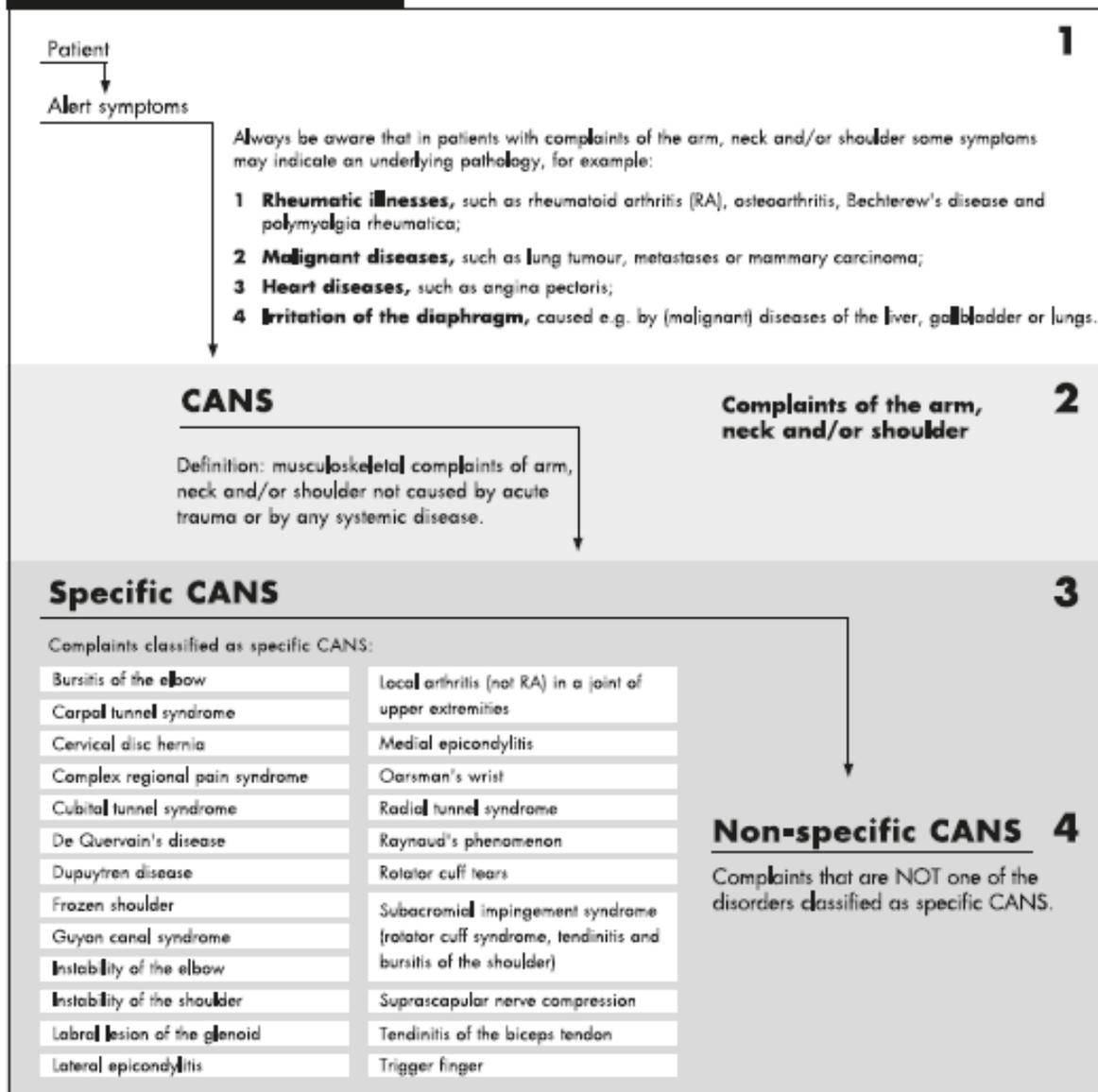
Se il disturbo è coerente con uno dei 23 possibili quadri definiti specifici la diagnosi andrebbe precisata con la specifica etichetta diagnostica, in caso contrario il disturbo andrebbe diagnosticato con il termine CANS non specifico (figura 1) (6).

Secondo Huisstede i CANS non specifici possono essere definiti come: “*Musculoskeletal complaints of arm, neck and shoulder which are not caused by acute trauma or by any systematic disease*” (6). I sintomi riportati possono includere: dolore, disestesie, rigidità, perdita di coordinazione o forza, discromie cutanee e alterazioni della temperatura (9).

L’eziopatogenesi di questi disturbi sembra essere multifattoriale, anche se, si sono evidenziati alcuni fattori di rischio fisici e psicosociali spesso legati all’esposizione lavorativa (10–14).

Attualmente, la letteratura pone in evidenza diverse ipotesi patofisiologiche a sostegno di questi disturbi. In particolare, si evidenziano meccanismi centrali (sensibilizzazione centrale, outflow del sistema simpatico, disregolazione del sistema integrato) e meccanismi periferici (miogeni e neurogeni).

# The CANS model



## Flow chart

### Step 1. Are alert symptoms involved?

The complaints of the arm, neck and/or shoulder can be caused by the symptoms of an underlying (malignant) pathology. When there is an alert symptom, then this has to be treated. If there is not, go to step 2.

### Step 2. Is there a possibility of an acute trauma or systemic disease?

If so, one does NOT call it CANS. Otherwise, it does concern CANS and go to step 3.

### Step 3. Is there a possibility of specific CANS?

You can find the 23 complaints designated as specific CANS in the model. These disorders will be mentioned by their specific name. Treat these complaints as is usual for your profession.

### Step 4. Is there a possibility of non-specific CANS?

If the complaints cannot be diagnosed as one of the disorders mentioned in the list of specific CANS, one calls these complaints 'non-specific CANS'. Treat these complaints as is usual for your profession.

Figura 1: CANS model e Flow chart (6).

## ***Fenomeno della Sensibilizzazione Centrale***

La presenza di uno stimolo doloroso persistente può generare cambiamenti funzionali a livello del sistema nervoso centrale (SNC) come un'aumentata eccitabilità ed alterata responsività neuronale (15), questa condizione prende il nome di sensibilizzazione centrale (16,17).

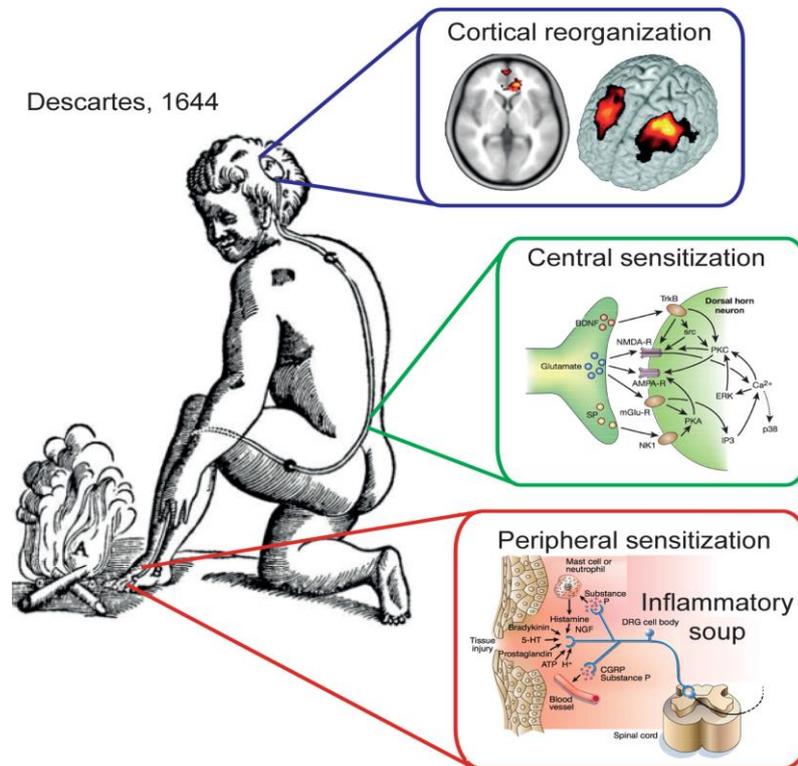
Queste alterazioni possono permanere a lungo anche dopo la rimozione dello stimolo nocicettivo (18,19).

L'aumentata eccitabilità neuronale è stata ampiamente dimostrata a livello delle corna posteriori del midollo (20). Studi recenti basati sulle tecniche di neuroimaging dimostrano significativi cambiamenti strutturali e funzionali all'interno di aree del SNC. Sono state rilevate variazioni strutturali a livello del talamo, grigio periacqueduttale, insula, corteccia cingolata anteriore e somatosensoriale (21), oltre ad una riduzione delle connessioni tra le aree "*anti-nociceptive*" e ad un relativo aumento delle connessioni tra le aree "*pro-nociceptive*" (22). A queste, si associano alterazioni neurochimiche che includono: un elevato livello di neurotrasmettitori eccitatori (es. glutammato) ed un ridotto livello di neurotrasmettitori inibitori (es. acido  $\gamma$ -amminobutirrico - GABA) (23).

Quanto appena descritto, si traduce in alcune manifestazioni caratteristiche dei soggetti con sintomi persistenti, quali: allodinia (presenza di dolore in caso di stimoli normalmente non dolorosi) (24), iperalgesia secondaria (diffusione dello stato di ipersensibilità in aree circostanti all'area lesa) (25), sommazione temporale (aumento della responsività in seguito ad uno stimolo ripetuto a bassa frequenza) (26).

Oltre a questi, che possiamo considerare peculiari, i pazienti spesso lamentano sensazioni di: intorpidimento, debolezza, deficit di concentrazione, difficoltà a dormire ed alterazioni nella percezione del proprio schema corporeo (24,27).

In presenza di SC quindi il dolore non costituisce una percezione proporzionata all'intensità dello stimolo periferico, ma disproporzionata e anormale, determinata da cambiamenti funzionali e strutturali del SNC (17).



**Figura 2:** Concetto di sensazione di Cartesio utilizzato per descrivere il meccanismo alla base del sistema che sottende la risposta ad uno stimolo dannoso (28).

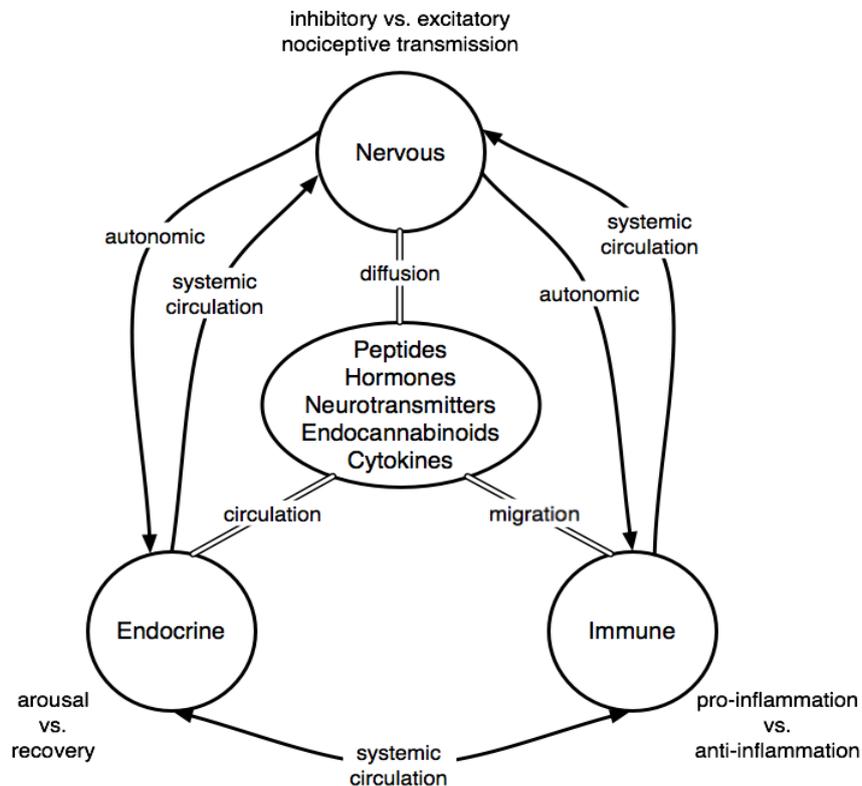
### ***Disregolazione sistema integrato (neuro-endocrino-immunitario)***

Il contesto fisiologico e neurofisiologico in cui si inserisce il processo che sta alla base del meccanismo del dolore è molto ampio e complesso. La disregolazione della risposta allo stress potrebbe essere uno dei fattori eziologici alla base delle condizioni di dolore cronico, sia come causa diretta sia come fattore decisivo nel mantenimento del dolore (29).

Lo stress viene causato da uno o più stimoli definiti “stressor”, ovvero eventi fisici, psicologici o psicosociali avvertiti come minacciosi dal nostro organismo, che possono alterare l’omeostasi dal punto di vista sia interno che esterno (30). Gli stressor producono nell’organismo una serie di risposte adattive volte a preservare l’omeostasi. La grandezza di queste risposte è correlata all’entità dello stressor e alla percezione individuale di esso, oltre alla presenza di fattori epigenetici (30).

Tali risposte vengono definite “risposte allostatiche”. Le risposte allostatiche possono generare effetti locali o sistemici e prevedono l’attivazione di due assi che differiscono per tempi e modalità di attivazione: l’asse “hypothalamic-pituitary-adrenal” (HPA) e l’asse “sympathic-adrenal-medullary” (SAM). Il meccanismo neuro-endocrino attivato dall’asse HPA determina una risposta lenta che si attiva al perdurare dello stressor, mentre il meccanismo attivato dall’asse SAM mobilita le risorse necessarie a preparare l’organismo ad una rapida risposta di

tipo “*lotta o fuga*”. Un’altra componente della risposta allostatica è quella immunitaria, in grado di modulare la risposta infiammatoria e quindi il processo di riparazione tissutale. Sulla base di ciò, uno stressor comporta l’attivazione di un processo allostatico generato dal sistema neuro-endocrino-immunitario, che può essere definito “supersistema” (figura 3) (31).

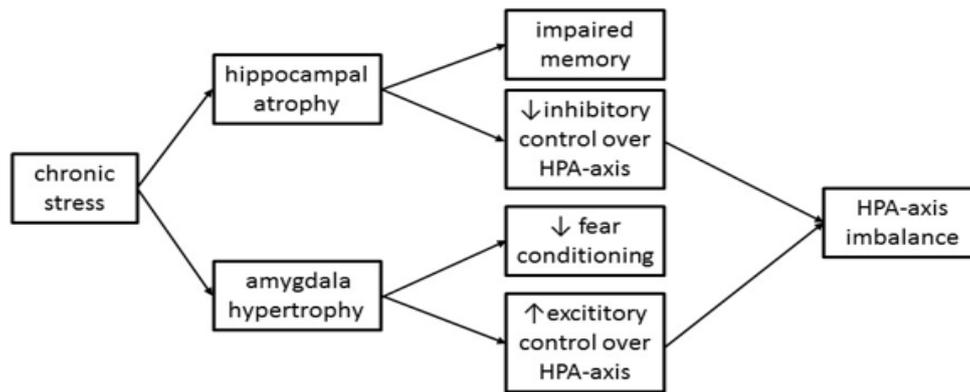


**Figura 3:** inter-connessioni neuro-endocrino-immunitarie alla base del sistema integrato (31).

In caso di stress acuto, una volta cessato lo stressor, la risposta del sistema neuro-endocrino-immunitario dovrebbe ridursi fino allo stato di iniziale omeostasi; tuttavia, se uno stressor perdura a lungo, il processo allostatico porta ad un consumo di risorse maggiore di quanto l’organismo riesca a produrre creando una situazione di “*carico allostatico*” (32). In questa situazione, la risposta allo stressor sarà maladattativa, generando una situazione che viene definita “*disregolazione*”, che può essere influenzata da fattori genetici, epigenetici, ambientali o da esperienze pregresse dell’individuo (31).

Un’ampia parte della letteratura affronta le relazioni tra trauma e stress prolungato, che conducono alla disregolazione del sistema integrato (neuro-endocrino-immunitario) (33,34).

La disregolazione induce delle modificazioni anatomiche, proprie di quelle strutture coinvolte nella risposta allostatica: ipertrofia dell’amigdala, atrofia dell’ippocampo e della corteccia pre-frontale (35,36). I cambiamenti strutturali producono a loro volta delle modificazioni funzionali delle strutture coinvolte, quali: ridotto condizionamento alla paura, impairment di memoria e “*brain fog*” (figura 4).



**Figura 4:** Effetti dello stress cronico sull'abilità della corteccia pre-frontale di inibire ippocampo, amigdala e asse HPA (37).

La disregolazione del sistema integrato può causare delle alterazioni proprie dei singoli sistemi (endocrino, autonomico e immunitario), generando: cambiamenti della funzione comportamentale, cognitiva ed emozionale, alterazioni del bioritmo (disturbi del sonno), immunodepressione con tendenza ad ammalarsi con maggior frequenza.

Il disequilibrio che si crea in termini di inibizione/attivazione da parte delle strutture limbiche sull'asse HPA, influenza la percezione del dolore. Inoltre, i mastociti (MC) rilasciati dall'asse HPA, risultano particolarmente reattivi a causa di questa disregolazione (38), portando ad un maggiore attivazione del sistema immunitario.

L'attivazione del sistema immunitario, a sua volta reagisce con il rilascio di citochine, portando ad una sensibilizzazione del neurone periferico e delle terminazioni nervose, responsabili dell'aumento degli input bottom-up (38).

La disregolazione del sistema integrato è quindi responsabile di una serie di sintomi “*non muscoloscheletrici*”, quali: fatica, sonno disturbato o non riposante, difficoltà a concentrarsi, senso di arti gonfi, tendenza ad ammalarsi spesso, ipersensibilità tattile e termica; propri dell'alterazione dei sistemi appena visti (35–37).

### ***Disregolazione sistema nervoso autonomo***

In caso di disregolazione si altera il fisiologico equilibrio tra sistema simpatico e parasimpatico, causando una dominanza del sistema simpatico, con una conseguente riduzione delle capacità adattative in risposta alle richieste allostatiche ed una condizione di arousal aspecifico che genera una risposta aspecifica rivolta anche a stimoli banali. Secondo il modello di Passatore e Roatta (30), l'attivazione del sistema nervoso autonomo definita: “*autonomic nervous system outflow*”, tramite l'iperattivazione della sua componente simpatica, può essere coinvolta nel determinare un mantenimento diretto ed indiretto della sensazione dolorosa (figura 5), causando

a lungo termine una cronicizzazione. La presenza del dolore stesso è uno stressor che può a sua volta attivare il sistema integrato, dando origine ad un ulteriore feedback positivo (30).

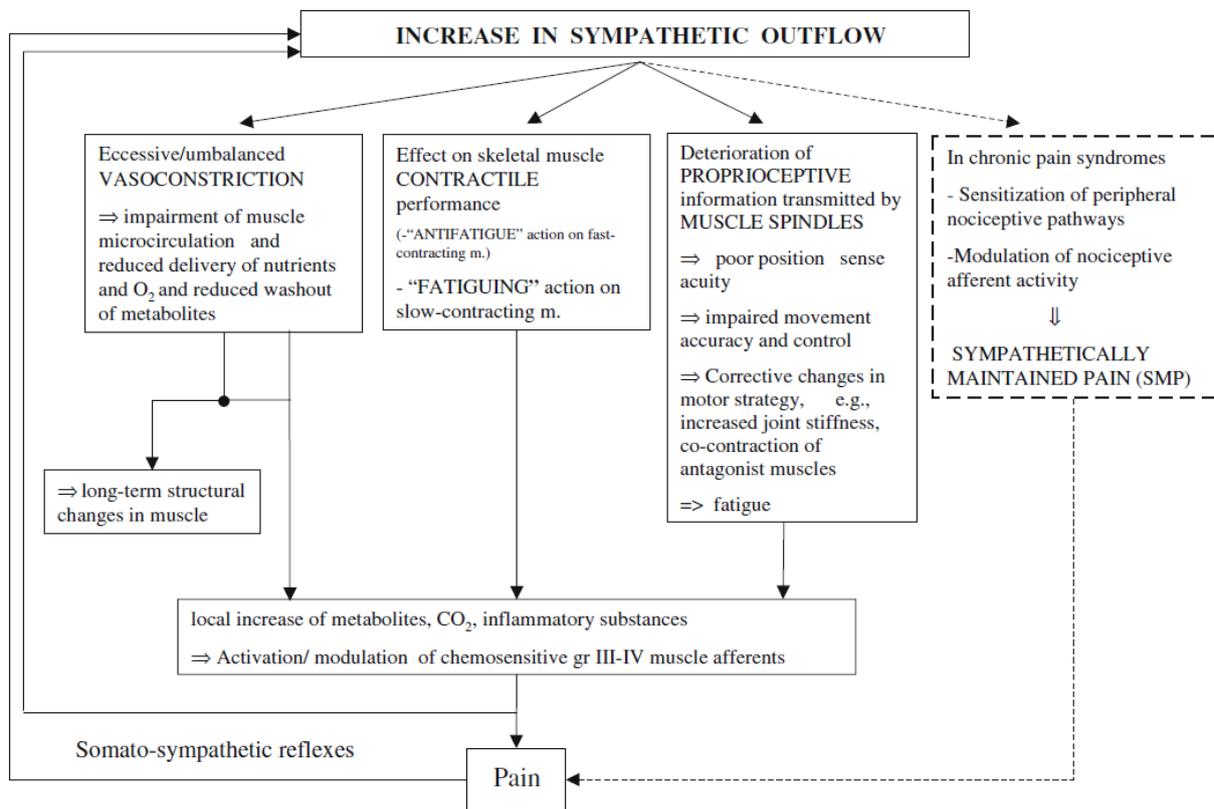


Figura 5: Effetti del sistema simpatico sul dolore (30).

L’alterazione del sistema nervoso autonomo può determinare fenomeni di vasocostrizione, portando all’accumulo di metaboliti e alla riduzione dell’apporto di ossigeno e nutrienti a livello dei tessuti periferici innervati, che possono causare alterazioni trofiche tissutali definite “cambiamenti organo-specifici”. I cambiamenti organo-specifici: per instaurarsi richiedono un tempo prolungato, possono interessare tutti i tessuti periferici innervati dal sistema nervoso autonomo (muscoli, cute, articolazioni e nervi) e seguono un modello di “disregolazione segmentale” sulla base del livello segmentale/metamerico coinvolto (39,40).

### ***Correlazioni tra CANS e meccanismi di elaborazione del dolore***

Le ipotesi patofisiologiche attualmente presenti in letteratura a sostegno dei CANS sono diverse. Per quanto concerne i meccanismi periferici vengono prese in considerazione cause correlate al sistema miogeno ed al sistema neurogeno periferico.

Oltre agli aspetti periferici, sembrano essere anche presenti dei meccanismi centrali: il fenomeno della sensibilizzazione centrale, la disregolazione del sistema integrato e del sistema nervoso autonomo; i cui meccanismi sono stati illustrati nei paragrafi precedenti.

L'ipotesi ad oggi più plausibile è quella miogena. Tuttavia, è possibile che i meccanismi illustrati agiscano in combinazione, vengano sostenuti da eventi stressanti (lavoro stressante e fattori psicosociali) e successivamente mantenuti in atto da fenomeni di sensibilizzazione centrale, disregolazione del sistema integrato e del sistema nervoso autonomo.

### ***Obiettivi dello studio***

Valutare attraverso una revisione sistematica della letteratura quali sono le attuali evidenze a supporto della correlazione tra disturbi aspecifici del quadrante superiore (CANS) e meccanismi centrali/sistemici di elaborazione del dolore: sensibilizzazione centrale, cambiamenti corticali, disregolazione del sistema integrato e disregolazione del sistema nervoso autonomo.

# **METODI**

## ***Criteria di eleggibilità***

### *Tipo di studio*

Studi caso-controllo, studi di coorte con coorte concorrente, studi cross-sectional, revisioni sistematiche, revisioni narrative.

### *Popolazione*

Sono stati inclusi tutti gli studi con popolazione con disturbi aspecifici al quadrante superiore (collo, spalla, braccio, mano), di qualsiasi durata, compatibili con una diagnosi di: Complaints of arm, neck and/or shoulder (CANS); Non-specific arm pain (NSAP); Cumulative Trauma Disorder (CTD); Work-Related Upper Extremity Conditions; Repetitive Strain Injury (RSI); Occupational Overuse Syndrome (OOS); Occupational Cervicobrachial Disorder (OCD); Work Related Upper Limb Pain Syndromes; Work-Related Upper Limb Disorder (WRULD); Upper-Extremity Musculoskeletal Disorders (UEMSD); Soft-tissue Disorders of the Arm; Upper-Limb Musculoskeletal Disorders.

Sono stati esclusi gli studi che includessero partecipanti con: storia di trauma, condizioni infiammatorie sistemiche (artrite reumatoide, artrosi, spondilite anchilosante, polimialgia reumatica), patologie sistemiche viscerali, storia di tumore o patologie specifiche del quadrante superiore (6).

## ***Ricerca***

### *Database*

La ricerca bibliografica è stata svolta tramite la consultazione del database MEDLINE.

Le strategie di ricerca supplementare hanno incluso la revisione della bibliografia degli studi inclusi negli articoli selezionati.

Non sono state effettuate esclusioni per data di pubblicazione, sono invece stati inclusi solo articoli in lingua inglese.

### *Strategia di ricerca*

La strategia di ricerca si è svolta, tramite la suddivisione delle parole chiave con il sistema PICO, nel seguente modo:

- P: Complaints of arm, neck and/or shoulder (CANS), non-specific arm pain (NSAP), Cumulative Trauma Disorder (CTD), Work-Related Upper Extremity Conditions, Repetitive Strain Injury (RSI), Occupational Overuse Syndrome (OOS), Occupational

Cervicobrachial Disorder (OCD), Work Related Upper Limb Pain Syndromes, Work-Related Upper Limb Disorder (WRULD), Upper-Extremity, Musculoskeletal Disorders (UEMSD), Soft-tissue Disorders of the Arm, Upper-Limb Musculoskeletal Disorders.

- E: /
- C: /
- O: hyperalgesia, hypesthesia, hypersensitivity, irritable mood, irritability, allodynia, fatigue, sleeping difficulties, phantom swelling sensation, immune system diseases, immunological diseases, myofascial pain syndrome, tender point, trigger point, somatosensory disorders, thermal sensation disorders, hyperhidrosis, numbness, cognitive dysfunction, chronic pain, quantitative sensory testing (QST), widespread sensitization, central nervous system sensitization, cortical changes, dysregulation integrated system, autonomic nervous system outflow, autonomic nervous system diseases, body temperature changes.
- S: (vedi sezione *Tipo di studio*).

La stringa di ricerca integrale è visibile negli allegati (Allegato A).

### ***Selezione degli studi***

Due revisori (AG, MM) hanno selezionato, in modo indipendente, gli studi identificati dalla ricerca in letteratura, escludendo quelli non conformi ai criteri di inclusione in base a titolo e abstract. Degli articoli rilevanti è stato quindi reperito il full text per la successiva valutazione. In caso di dubbi riguardo gli studi da includere, è stato effettuato un incontro volto alla risoluzione delle divergenze. Le motivazioni per l'esclusione degli studi sono state descritte nella Flow chart (Figura 6).

### ***Processo di raccolta dati***

I due revisori (AG, MM) hanno effettuato in modo indipendente l'estrazione delle caratteristiche e dei dati degli studi inclusi nella revisione.

Per la raccolta dei dati è stata utilizzata una tabella riassuntiva, contenente le seguenti caratteristiche: autore, disegno di studio, obiettivi dello studio, metodi, outcome, risultati e conclusioni.

## ***Valutazione del rischio di BIAS***

La qualità metodologica degli studi osservazionali cross-sectional è stata valutata tramite l'utilizzo della scala di valutazione Appraisal tool for Cross-sectional studies (AXIS) (41) (allegato B).

La scala di valutazione AXIS ha l'obiettivo di garantire la valutazione della qualità metodologica e quindi di permettere un'interpretazione il più sistematica possibile degli studi osservazionali cross-sectional, attraverso la valutazione di 20 item suddivisi per capitoli: Introduzione, Metodi, Risultati, Discussione e Altro. Ogni item presenta tre possibili risposte: "Si", "No" o "Non so".

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata tramite l'utilizzo della scala di valutazione AMSTAR 2 (42) (allegato C).

La scala di valutazione AMSTAR 2 valuta 16 item, di cui i seguenti 7 vengono considerati come "critici":

- Registrazione del protocollo;
- Adeguatezza delle strategie di ricerca;
- Motivazione per l'esclusione di ogni singolo studio;
- Valutazione del rischio di bias per ogni studio presente nella review;
- Appropriatezza dei metodi di meta-analisi;
- Considerazione del rischio di bias nell'interpretazione dei risultati;
- Valutazione della presenza del probabile impatto del publication bias.

Per valutare la fiducia nell'interpretazione dei risultati dello studio gli autori propongono lo schema:

- Alta qualità: nessuna o una lacuna negli item non-critici;
- Moderata qualità: più di una lacuna negli item non-critici;
- Bassa qualità: una lacuna negli item critici con o senza carenze negli item non-critici;
- Qualità molto bassa: più di una lacuna negli item critici con o senza carenze negli item non critici.

Per la valutazione della qualità metodologica viene fortemente raccomandato di non combinare i risultati dei singoli item per generare un punteggio generale.

La qualità metodologica degli studi è stata valutata singolarmente da due revisori (AG, MM).

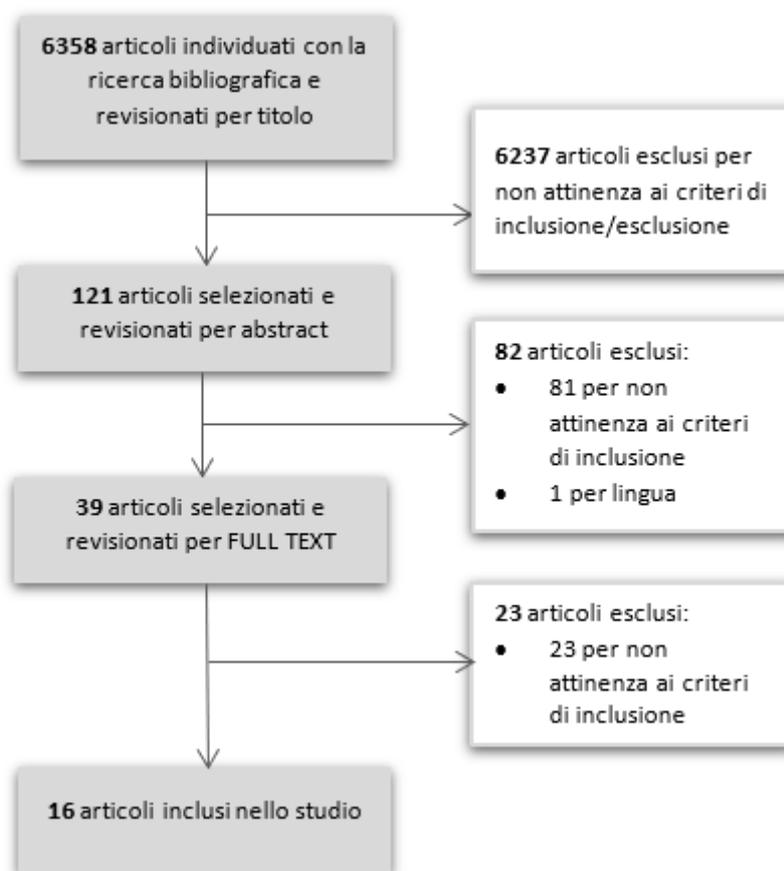
### *Sintesi dei risultati*

È stata effettuata una sintesi dei dati rilevati dai diversi studi, analizzando le similitudini e le differenze tra gli stessi attraverso una sintesi narrativa, tenendo in considerazione la rilevanza dei diversi studi sulla base della valutazione della propria qualità metodologica.

# RISULTATI

## *Selezione degli studi*

Sono stati identificati 6358 studi attraverso la ricerca sul database MEDLINE. Nella fase successiva la revisione dei titoli ha portato all'esclusione di 6237, sulla base della non attinenza ai criteri di inclusione ed esclusione. La conseguente lettura degli abstract dei 121 studi rimanenti ha generato l'esclusione di ulteriori 82 studi, dei quali 81 per non attinenza ai criteri di inclusione e uno soltanto per lingua. Dei rimanenti 39 studi è stato reperito il full text. Dalla lettura del full text sono stati selezionati per l'inserimento nella revisione un totale di 16 studi.



*Figura 6:* Flow Chart di selezione degli studi.

## *Caratteristiche degli studi*

Un riassunto delle caratteristiche degli studi inclusi è presentato nella tabella sinottica (Allegato D). Gli studi inclusi sono stati pubblicati tra dicembre 1993 e giugno 2018. Dei 16 articoli selezionati, uno analizza sia aspetti di sensibilizzazione centrale che di outflow del sistema nervoso autonomo (SNA) ed è quindi stato preso in considerazione per entrambe le analisi. In

particolare, 8 studi riguardano la valutazione dei meccanismi di sensibilizzazione centrale (43–50), 5 i processi di outflow del SNA (50–54) e 4 indagano possibili alterazioni del sistema integrato neuro-endocrino-immunitario (55–58). Eccetto una revisione sistematica della letteratura, tutti gli articoli inclusi sono studi osservazionali di tipo cross-sectional.

### ***Rischio di BIAS***

Gli studi osservazionali cross-sectional analizzati con la scala AXIS hanno mostrato complessivamente una qualità metodologica da bassa a moderata, con qualche articolo di qualità superiore. La revisione sistematica inclusa, valutata tramite la scala AMSTAR 2, presenta parziali lacune in alcuni degli item considerati critici, mostrando quindi una ridotta qualità metodologica.

La valutazione della qualità metodologica della revisione sistematica è indicata in tabella 1. Le distribuzioni dei punteggi nei vari items della scala AXIS, ottenute dai singoli studi osservazionali, sono indicate in tabella 2.

<b>Ortego, 2016</b>	<b>Items</b>	<b>Yes</b>	<b>Partial yes</b>	<b>No</b>
	<b>1</b>	X		
	<b>2</b>			X
	<b>3</b>	X		
	<b>4</b>		X	
	<b>5</b>	X		
	<b>6</b>	X		
	<b>7</b>		X	
	<b>8</b>		X	
	<b>9</b>		X	
	<b>10</b>	X		
	<b>11</b>	X		
	<b>12</b>	X		
	<b>13</b>	X		
	<b>14</b>	X		
	<b>15</b>		X	
	<b>16</b>	X		

*Tabella 1:* Tabella riassuntiva dei diversi item della scala AMSTAR 2.

Autore	AXIS scale																			
	Introduzione	Metodi										Risultati					Discussione		Altro	
Items	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Heerkens, 2018	N	Y	N	Y	Y	Y	DK	Y	Y	N	N	Y	N	DK	Y	Y	Y	Y	N	Y
Matre, 2012	Y	N	N	Y	Y	Y	DK	Y	Y	Y	Y	N	N	DK	Y	Y	Y	Y	N	Y
Moloney, 2013	Y	Y	N	Y	Y	Y	DK	Y	Y	N	N	Y	N	DK	Y	Y	Y	Y	N	Y
Moloney, 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y	DK	Y	Y	Y	Y	Y	N	DK	Y	Y	Y	Y	DK	Y
Sjörs, 2011	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	DK	Y	Y	Y	Y	N	Y
Strøm, 2012	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	DK	Y	Y	Y	N	N	Y
Sundstrup, 2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y	DK	Y	Y	Y	Y	Y	N	DK	Y	Y	Y	Y	N	Y
Tucker, 2007	Y	Y	Y	Y	Y	Y	DK	Y	Y	Y	Y	N	N	DK	Y	N	Y	N	DK	Y
Cooke, 1993	Y	Y	N	Y	DK	DK	DK	Y	Y	Y	N	N	N	DK	DK	Y	Y	N	DK	DK
Gold, 2004	Y	N	N	Y	Y	Y	DK	Y	Y	Y	N	N	N	DK	Y	Y	Y	Y	DK	Y
Gold, 2009	Y	Y	N	Y	Y	Y	DK	Y	Y	Y	Y	Y	N	DK	Y	Y	Y	Y	N	DK
Greening, 2003	Y	Y	N	Y	Y	Y	DK	Y	Y	Y	N	N	N	DK	Y	Y	Y	N	DK	Y
Elfering, 2008	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	DK	Y	Y	Y	N	DK	DK
Riva, 2012	Y	N	N	Y	Y	Y	DK	Y	Y	Y	Y	Y	N	DK	Y	Y	Y	Y	DK	Y
Takahashi, 2006	Y	N	N	N	DK	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	DK	Y

Legenda: Y= yes; N= no; DK= don't know.

Tabella 2: Tabella riassuntiva dei diversi item della scala AXIS.

## ***Sintesi dei risultati***

### *Sensibilizzazione centrale*

Un possibile coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale nell'origine e nel mantenimento della sintomatologia in pazienti con dolore aspecifico all'arto superiore (classificato con differenti termini ombrello) è stato indagato da un totale di 8 studi. Di questi, cinque hanno valutato l'eventuale presenza di iperalgesia alla pressione, sia in siti vicini al dolore che in zone distali ad esso. In particolare, Sundstrup e colleghi (49) hanno rilevato una diffusa riduzione della PPT in un gruppo di macellai con CANS rispetto al corrispondente gruppo di controllo. Risultati simili sono stati ottenuti nello studio di Sjörs (47), svolto su 19 lavoratrici di sesso femminile con dolore a collo e spalla (NSP), in cui però questa diminuzione è stata evidenziata solamente a livello della zona lamentata come sintomatica.

Nel suo studio, Strøm (48) ha indagato la presenza di iperalgesia in seguito ad un'attività prolungata al videoterminale (90 minuti), ed ha riscontrato un'estesa riduzione della soglia dolorifica in entrambi i gruppi di studio senza rilevare particolari differenze tra gli stessi.

Moloney e colleghi hanno svolto due studi (45,46), in cui, sono andati ad esaminare le caratteristiche peculiari dei soggetti con non specific arm pain (NSAP) utilizzando un Quantitative Sensory Testing per valutare la sensibilità a diverse stimolazioni. Da entrambi, emerge sia la presenza di una generale ipersensibilità ad alcuni stimoli (pressori e termico) che una ridotta percezione rispetto ad altri (vibratori); dimostrando quindi, che non esiste un fenotipo caratteristico presente nella totalità dei soggetti con disturbi aspecifici del quadrante superiore. Alterazioni nella sensibilità vibratoria, sono state sottolineate anche nello studio di Tucker (50); in cui 27 soggetti con upper limb pain disorder (ULPD), presentavano un significativo ritardo nella percezione di questo determinato tipo di stimolazione rispetto ad un corrispondente gruppo di controllo. Un'altra procedura per valutare l'iperalgesia è quella di indurre un dolore attraverso uno stress esterno, andando successivamente a misurare la sintomatologia generata. In particolare, Sjörs e colleghi (47), in seguito ad una iniezione di soluzione salina ipertonica (a livello del muscolo tibiale anteriore) in due gruppi di individui, hanno rilevato una significativa differenza, sia in termini di intensità che diffusione, del dolore indotto nei soggetti con NSP cronico. Risultati contrastanti rispetto al campione incluso nello studio di Matre (44). Infatti, in nessuno dei 27 lavoratori con sintomi a collo e spalle, si è rilevata alcuna correlazione intra individuale significativa tra la variazione dell'intensità del dolore e l'area di iperalgesia secondaria (indotta tramite una scottatura di primo grado).

Oltre ad un aumento della sensibilità dolorifica, l'eventuale presenza del fenomeno della Sensibilizzazione Centrale, può generare una riduzione della capacità di discriminare due differenti stimoli tattili o nell'immaginare il proprio corpo nello spazio. Questo fenomeno è stato analizzato nello studio di Heerkens (43). Per l'immaginazione motoria, si è rilevata solamente una maggior velocità nel riconoscere una rappresentazione della spalla posta nella direzione dello spazio del lato sintomatico nei soggetti con CANS. Mentre, l'acuità tattile si è mostrata ridotta nei soggetti con dolore cronico rispetto ai soggetti asintomatici; inoltre, si è evidenziata una ridotta capacità di riconoscere due punti a livello dell'arto doloroso rispetto all'arto non soggetto a sintomi.

#### Alterazione sistema integrato SNEI

Quattro articoli, tre cross-sectional e una revisione sistematica, hanno indagato la possibile correlazione tra stress lavorativi, stress psicologici, disturbi del sonno, livelli ormonali di cortisolo e soggetti con dolore diffuso all'arto superiore, classificato con diversi termini ombrello. Delle presentazioni sopra citate solo i livelli ormonali di cortisolo possono correlare direttamente con alterazioni del sistema integrato. Tuttavia, degli studi inclusi un solo studio (57) ha indagato i livelli ormonali di cortisolo in soggetti con dolore a collo e spalla (NSP), dimostrando la presenza di una significativa relazione tra NSP e l'aumento dei livelli di cortisolo nel sangue. Gli ulteriori studi inclusi hanno indagato altre presentazioni (come stress, disturbi d'ansia, disturbi del sonno, ecc.) che non hanno una correlazione diretta con alterazioni del sistema integrato, ma che rappresentano segni e sintomi di possibili disfunzioni dello stesso. Lo studio di Elfering (55) ha preso in considerazione 32 soggetti sani impiegati in un servizio pubblico che avevano presentato dolore in regione di collo e spalla nei 12 mesi precedenti. Questo studio ha rilevato come vi fosse correlazione tra la presenza di dolore al collo e alla spalla. È stato evidenziato che i soggetti con maggiore dolore muscoloscheletrico presentavano più alti livelli di stressor lavorativi e valori di escrezione di noradrenalina notevolmente maggiori (differenze statisticamente significative). Anche i livelli di adrenalina erano più alti, ma non hanno raggiunto la significatività statistica. In questa popolazione di soggetti sono stati indagati anche i disturbi del sonno, in particolare, Takahashi (58) nel suo studio ha indagato come i disturbi del sonno e la sonnolenza diurna fossero correlati a disturbi muscoloscheletrici in soggetti lavoratori. I risultati ottenuti hanno evidenziato una correlazione significativa tra i disturbi muscoloscheletrici al braccio e un aumento della sonnolenza diurna, inoltre, questi soggetti presentavano un carico lavorativo sistemico aumentato. Una revisione sistematica del 2016 (56) ha provato a determinare se vi fosse un'associazione tra ansia e stress in soggetti con

dolore non specifico a collo e braccio. È stata dimostrata una significativa correlazione tra questi fattori, infatti, l'85% degli studi inclusi ha rilevato associazioni tra dolore non specifico cronico a collo e braccio e stress psicologici sul lavoro. Inoltre, in questa revisione, l'81% degli studi ha correlato questa problematica anche a disturbi d'ansia.

#### Outflow del sistema nervoso autonomo

Il possibile coinvolgimento del sistema nervoso autonomo nella sintomatologia dei pazienti con dolore all'arto superiore è stato indagato da 5 articoli inclusi in questa revisione. Due articoli (52,53) hanno indagato unicamente la temperatura cutanea dell'arto affetto in pazienti con upper extremity musculoskeletal disorders (UEMSD) work-related, evidenziando una riduzione della temperatura media basale, più marcata in soggetti con UEMSD più severi. Tuttavia, le differenze di temperatura in uno dei due studi non erano significative, mentre erano significative solo al baseline nel secondo studio. Dopo un test di digitazione al computer non sono risultate differenze significative tra i gruppi in esame. Gli studi di Cooke e Tucker (50,51) hanno indagato, oltre alla temperatura cutanea, anche possibili alterazioni del microcircolo sanguigno rispettivamente in soggetti con repetitive strain injuries e in soggetti con upper limb pain disorder (ULPD) work-related. Entrambi questi studi, a differenza dei precedenti, non hanno rilevato anomalie della temperatura cutanea nei gruppi di studio. Lo studio di Cooke ha rilevato significative alterazioni in termini di aumento della vasodilatazione, aumento del flusso sanguigno e riduzione della vasomotricità nella popolazione oggetto di studio. Tucker non ha invece rilevato alcuna alterazione emodinamica in soggetti con ULPD, tuttavia, studiando le differenze di soglie vibratorie ha rilevato significativi e diffusi innalzamenti delle soglie vibratorie sia omo che controlaterali all'arto sintomatico. Greening et al (54) nel suo studio ha indagato possibili alterazioni della funzionalità delle fibre sensoriali e delle fibre del sistema nervoso autonomo in soggetti con non-specific arm pain (NSAP), tramite la ricerca delle soglie vibratorie, del riflesso di vasocostrizione e della flare response alla ionoforesi con istamina. I risultati hanno confermato quanto rilevato anche da Tucker per quanto riguarda le soglie vibratorie, con evidenza di un aumento significativo e diffuso del 45% della soglia vibratoria nei territori di mediano ed ulnare. In accordo con lo studio di Cooke, anche Greening ha rilevato significative alterazioni della vasomotricità, ovvero una riduzione del 20% del riflesso simpatico di vasocostrizione nei soggetti indagati. Ha raggiunto la significatività statistica anche la valutazione della flare response all'istamina, evidenziando una riduzione del 33% dell'area di flare e una riduzione del 43% dell'intensità di flare dell'assone rispetto ai soggetti sani confrontati.

## DISCUSSIONE

Con questa revisione sistematica della letteratura sono state reperite evidenze conflittuali di moderata-bassa qualità riguardo la correlazione tra i disturbi aspecifici dell'arto superiore e meccanismi centrali quali: sensibilizzazione centrale, alterazioni del sistema integrato e del sistema nervoso autonomo. Gli articoli reperiti hanno indagato popolazioni con caratteristiche simili, tuttavia, il panorama scientifico che circonda la popolazione presa in esame da questo studio è ancora molto variegato e poco specifico, sia in termini di nomenclatura che di classificazione. Per questi motivi la generalizzabilità dei risultati è solo parzialmente attribuibile alla specifica popolazione con CANS.

### Sensibilizzazione Centrale

Dalla sintesi qualitativa delle evidenze 5 degli 8 studi inclusi hanno ricercato la presenza di fenomeni di elaborazione centrale del sintomo, attraverso la misurazione dell'iperalgia sia in zone circostanti che distanti all'area lesa.

Si rileva una maggiore sensibilità agli stimoli dolorifici in soggetti con dolore agli arti superiori, sia in termini di intensità che di diffusione. Diversi studi (45,47–49), hanno riscontrato una significativa riduzione della pressure pain threshold (PPT), ed una superiore risposta dolorosa in seguito ad una stimolazione irritativa. Questo, potrebbe rappresentare il risultato di una sensibilizzazione delle vie nocicettive centrali (17) o di un cambiamento nel processo di modulazione discendente del dolore (con una predominanza delle vie eccitatorie a discapito di quelle inibitorie) (22,23). Inoltre, la presenza di iperalgia anche in zone limitrofe all'area dolorosa, può essere la conseguenza dell'ampliamento del campo recettivo del neurone (59).

Occorre però ricordare, che i meccanismi di sensibilizzazione sono complessi e non interessano solamente le strutture del SNC. Infatti, vi sono evidenze che dimostrano che i neuroni periferici, in seguito ad uno stato infiammatorio, riducono la propria soglia di percezione rispetto alla quale uno stimolo viene recepito come doloroso (60,61).

Solamente uno studio (44), ha rilevato risultati differenti. In particolare, non è stata riscontrata alcuna correlazione tra la variazione dell'intensità del dolore e l'iperalgia secondaria (indotta tramite una stimolazione termica), in soggetti con dolore aspecifico agli arti superiori. Ciò potrebbe essere dovuto ad una disproporzione tra l'esperienza dolorosa e l'input periferico in soggetti con Sensibilizzazione Centrale. Di conseguenza, risulta difficile comprendere se effettivamente questa variazione dell'intensità di dolore sia realmente sostenuta da un

cambiamento nelle stimolazioni periferiche oppure da meccanismi in prevalenza centrali (aspettative, ansia) (62).

Ulteriori 2 studi (45,50), hanno valutato la correlazione tra la Sensibilizzazione Centrale e la capacità di percepire un determinato stimolo, in questo caso di tipo vibratorio. In entrambi, soggetti con dolore aspecifico agli arti superiori presentavano un diffuso innalzamento della soglia vibratoria. Questi risultati possono aprire a diverse interpretazioni. Da un lato, ciò potrebbe rappresentare un processo inibitorio fisiologico correlato alla percezione del SNC rispetto al dolore cronico, con un meccanismo opposto al gate control teorizzato da Apkarian (63). Questo potrebbe anche essere causato da una lesione nervosa minore; anche se, nei due studi analizzati è stata rilevata mediamente una riduzione, dello spostamento tissutale, pari a 0.5-0.8  $\mu\text{m}$  (45,50) mentre in soggetti con Tunnel Carpale questa è di 0.9-1.1  $\mu\text{m}$  (64).

Lo studio di Moloney (46), in cui tramite un Quantitative Sensory Testing sono state rilevate le caratteristiche di individui con non specific arm pain (NSAP), non sembra né confermare né confutare l'ipotesi discussa finora. Infatti, dai risultati è emerso come circa la metà dei soggetti inclusi presentava caratteristiche di ipersensibilità (in alcuni casi associata a iposensibilità), che riflette una sensibilizzazione delle terminazioni periferiche e centrali; mentre, il restante 50% mostrava segni di ipoestesia o una completa assenza di alterazioni.

I soggetti con CANS evidenziano anche una riduzione della capacità di discriminare due differenti stimoli tattili, soprattutto a livello dell'arto doloroso (43), probabilmente dovuta ad un'alterazione della rappresentazione di un'area del proprio corpo a livello della corteccia somatosensoriale, in presenza di dolore cronico (21,65,66). Nei soggetti con dolore aspecifico all'arto superiore è stata riscontrata una maggior velocità nel riconoscere una rappresentazione della spalla del lato affetto rispetto al lato sano (43). Questo sembra essere in disaccordo con quanto presente in letteratura riguardo ad altre problematiche croniche (67,68); tuttavia, potrebbe essere dovuto ad una alterazione del processo di elaborazione delle informazioni a livello centrale, tale per cui il lato non sintomatico viene interpretato come "errato" a dispetto del lato doloroso, richiedendo quindi più tempo per essere riconosciuto (69).

#### Alterazione sistema integrato SNEI

Dalla sintesi qualitativa degli studi inclusi emergono risultati contrastanti: 3 dei 4 studi inclusi hanno ricercato possibili correlazioni tra sintomi non muscoloscheletrici (disturbi del sonno, disturbi d'ansia, stress) di possibili disfunzioni del sistema integrato (35-37) e dolore agli arti superiori.

I disturbi del sonno sembrano essere maggiormente presenti in soggetti con dolore agli arti superiori, in particolare per quanto concerne l'aumento della sonnolenza diurna, mentre non è stata trovata alcuna correlazione con alterazioni del sonno notturno (58). Se il dolore al braccio fosse associato anche ad un aumento dei sintomi di insonnia, come dimostrato in studi precedenti (70,71), l'associazione tra dolore agli arti superiori e sonnolenza diurna potrebbe avere maggiore senso, probabilmente causata da una riduzione della qualità del sonno notturno. Ad una analisi post-hoc è stato anche rilevato come questi soggetti mostrassero un carico lavorativo sistemico significativamente aumentato (58). I risultati suggeriscono quindi l'associazione tra dolore agli arti superiori, maggiore affaticamento durante il lavoro e aumento della sonnolenza diurna. Quest'ultima potrebbe essere una possibile fonte di stressor prolungato a carico del Sistema integrato, coinvolto nel sostenere la sintomatologia dolorosa.

In soggetti lavoratori con alti livelli di dolore muscoloscheletrico (in regione di spalla, collo o lombare) sono stati rilevati maggiori stressor lavorativi e più alti livelli di escrezione urinaria di catecolamine (in particolare di noradrenalina) nei giorni lavorativi (55). I risultati di questo studio sono in linea con quelli di studi precedenti che hanno mostrato un'associazione simile tra condizioni lavorative, dolore muscoloscheletrico ed escrezioni di catecolamine (72,73). Sebbene non vi sia una correlazione diretta con il dolore aspecifico all'arto superiore, in quanto questo studio ha preso in esame anche dolori in regione lombare, i risultati evidenziano come un aumento di escrezione di catecolamine e quindi un aumento dell'attivazione dell'asse SAM (uno dei due assi alla base del sistema integrato) sia correlato a maggiori stressor lavorativi e a maggiore dolore muscoloscheletrico (55).

Lo stress e l'ansia sono entità diverse riguardo le quali la letteratura suggerisce che entrambe possano avere meccanismi sottostanti attraverso cui possono sensibilizzare il sistema e quindi facilitare l'esperienza dolorosa (74,75).

Nella revisione sistematica inclusa in questo studio (56) viene riportata una forte correlazione tra stress psicologici (soprattutto lavorativi), disturbi d'ansia e dolore aspecifico agli arti superiori. Questi risultati sono in linea con quanto presentato da altri studi (76,77), che suggeriscono come gli stress possano influenzare il dolore cronico. In maniera inversa, il dolore può agire anche come un fattore di stress che a lungo termine può portare ad una disfunzione dell'asse HPA (l'altro asse coinvolto nel sistema integrato), che a sua volta è associato alla genesi di sintomi quali dolore cronico, angoscia e depressione (78). Alla luce della scarsa qualità metodologica degli studi inclusi, i risultati della revisione di Ortego (56) non possono essere considerati con un rapporto di causa-effetto.

L'unico studio incluso in questa revisione ad aver analizzato direttamente la possibile alterazione del sistema integrato, attraverso la misurazione dei livelli di cortisolo, è quello di Riva (57). In questo studio viene evidenziato un significativo aumento dei livelli di cortisolo (correlati a maggiori disturbi di salute e livelli di stress) in soggetti con dolore in regione di collo-spalla (NSP). Gli elevati livelli di stress in questi soggetti potrebbero riflettere uno sfogo per far fronte alle richieste quotidiane, oppure potrebbero riflettere un aumento dei carichi dovuto alla situazione sia di dolore che lavorativa. La disregolazione dell'asse HPA potrebbe quindi essere una conseguenza del disturbo come anche una delle possibili cause (79,80). In maniera alternativa, le risposte di cortisolo in soggetti con NSP potrebbero semplicemente riflettere maggiori carichi di lavoro (57). Gli studi che hanno analizzato i livelli di cortisolo in soggetti con dolore cronico regionale, come il NSP, sono ancora pochi in letteratura. In conclusione, i risultati di questo studio sono in linea con le ipotesi avanzate da studi precedenti (80–83) che suggerivano una disregolazione dell'asse HPA nella progressione della condizione di dolore muscoloscheletrico da regionale a diffusa. Tuttavia, la natura cross-sectional di questo studio non permette di trarre conclusioni sulla causalità.

#### *Outflow del sistema nervoso autonomo*

Dalla revisione della letteratura sono emersi 5 studi che hanno valutato alterazioni del sistema nervoso autonomo, sottoforma di cambiamenti della temperatura cutanea e della funzionalità delle fibre sensoriali del sistema nervoso, alterazioni delle soglie vibratorie e cambiamenti dei parametri emodinamici in soggetti con dolore agli arti superiori.

Gli studi presi in esame hanno evidenziato risultati contrastanti: uno studio non ha riportato alcuna variazione significativa della temperatura cutanea (51); un secondo studio ha riportato una ridotta capacità di regolare la temperatura corporea (52); un terzo studio analizzato ha evidenziato una riduzione della temperatura basale quando i segni e sintomi di “*Upper extremity musculoskeletal disease*” (UEMSD) erano più severi (53). Quest'ultimo studio riporta come in condizioni di lavoro ripetitivo sostanze infiammatorie e metaboliti non possono essere rimossi rapidamente, portando presumibilmente ad un accumulo dei neurotrasmettitori localmente rilasciati dalle fibre afferenti, provocando un'ulteriore attivazione centrale del sistema nervoso simpatico, con riduzione del flusso sanguigno sia muscolare che cutaneo. La riduzione della temperatura cutanea di lavoratori con UEMSD severi e diffusi potrebbe quindi essere suggestiva di una disfunzione del sistema nervoso simpatico. Lo studio di Cooke (51) ha anche evidenziato la presenza di una condizione di vasodilatazione, di aumento del flusso e del

volume sanguigno e di riduzione dell'attività vasomotoria in soggetti con “*repetitive strain injuries*” (RSI).

Già altre evidenze (84) avevano riportato come in soggetti con dolore diffuso all'avambraccio, dopo l'esecuzione di task ripetitivi, vi fosse una diminuzione del flusso sanguigno e del diametro arterioso. La riduzione della temperatura cutanea in soggetti con UEMSD, presi in esame in questi studi, sembra quindi dovuta alla riduzione del flusso sanguigno. Tutto ciò pare essere causato dall'attivazione del sistema nervoso simpatico (indotto da dolore, temperatura o altri stressor) e sembra possa giocare un ruolo nella patogenesi dei UEMSD (52). Le osservazioni effettuate non possono avere alcun nesso di causalità in ragione del disegno e delle caratteristiche degli studi citati.

I soggetti con dolore aspecifico agli arti superiori sembrano mostrare anche un aumento delle soglie vibratorie, una riduzione dell'area di flare dell'assone e una riduzione del riflesso simpatico di vasocostrizione; queste presentazioni confermano un possibile interessamento del sistema nervoso autonomo (54). Anche lo studio di Tucker (50) ha rilevato un innalzamento delle soglie vibratorie in questi soggetti, senza però evidenziare alcuna anomalia nella termoregolazione o nei parametri emodinamici del flusso sanguigno periferico. I risultati di questo studio non supportano quindi l'ipotesi della presenza di un disturbo generalizzato della funzione autonoma, come invece ipotizzato da studi precedenti (51–54,84).

## LIMITI DELLO STUDIO

- Ricerca su un unico database;
- Esclusione di articoli per lingue diverse da inglese e italiano;
- Affidabilità sconosciuta di alcuni degli strumenti utilizzati per le misure di outcome;
- Ridotta dimensione dei sample size degli studi inclusi;
- Alta variabilità dei campioni di studio dei diversi articoli;
- Livello moderato-basso di qualità metodologica degli studi inclusi;
- Utilizzo di disegni di studio di tipo cross-sectional.

## CONCLUSIONI

Questa revisione è la prima ad analizzare in modo specifico i meccanismi centrali in soggetti con disturbi aspecifici del quadrante superiore (CANS) e non ci permette di trarre conclusioni definitive a riguardo.

In letteratura, sono emersi risultati interessanti che sembrano indirizzarci verso la presenza di un meccanismo di sensibilizzazione centrale in questa specifica popolazione, in particolare la presenza di una diffusa iperalgesia, confermata da alcuni studi e posta in discussione da altri. Per quanto concerne gli altri outcome presenti, la soglia vibratoria non sembra essere ad oggi una misura affidabile per definire la presenza dell'elaborazione centrale del sintomo, poiché sono state formulate diverse ipotesi riguardo la sua possibile genesi. La capacità di discriminazione tra due punti, è probabilmente una caratteristica frequente in individui con problematiche croniche, tuttavia, essendo presente solamente in uno studio con una ridotta numerosità campionaria non è permesso generalizzare i risultati. L'aumentata sensibilità è l'unico elemento che sembra supportare la nostra ipotesi.

Gli studi che hanno indagato le alterazioni del sistema integrato hanno rilevato possibili correlazioni tra sintomi non muscoloscheletrici di disfunzione dello stesso, quali: disturbi del sonno; alti livelli di stress lavorativi/psicologici; disturbi d'ansia; in soggetti con dolore aspecifico al quadrante superiore. Sono anche stati riportati significativi innalzamenti dei livelli di catecolamine e di cortisolo in questi individui, che possono indicare la disregolazione dei due assi (HPA e SAM) alla base del sistema integrato. Ulteriori studi hanno evidenziato come soggetti con CANS sembrano mostrare un aumento delle soglie vibratorie, una riduzione dell'area di flare dell'assone e della temperatura cutanea, una diminuzione del riflesso simpatico di vasocostrizione e un calo del flusso sanguigno.

Queste presentazioni sembrerebbero confermare un possibile interessamento del sistema nervoso autonomo. Tuttavia, uno studio più recente non ha rilevato anomalie della termoregolazione o dei parametri emodinamici del flusso sanguigno periferico, non supportando l'ipotesi della presenza di un disturbo generalizzato della funzione autonoma in questi soggetti.

La qualità metodologica degli studi inclusi si è rivelata di grado moderato-basso. Inoltre, la grossa variabilità dei campioni dei singoli studi e la bassa numerosità degli stessi non permettono di ottenere raccomandazioni con livelli di evidenza elevati. Il numero di studi inclusi nella revisione è scarso a causa dei pochi studi presenti in letteratura.

Per confermare o screditare le possibili correlazioni tra i meccanismi indagati in questa revisione e i disturbi aspecifici del quadrante superiore, risultano necessari ulteriori studi di tipo longitudinale, con campioni più numerosi, omogenei e con qualità metodologica più elevata.

Per tutti i fattori descritti in precedenza la sensibilizzazione del SNC, le alterazioni del sistema integrato e del sistema nervoso autonomo sembrerebbero poter essere correlate ai disturbi aspecifici del quadrante superiore, tuttavia, il rapporto di causa-effetto in soggetti con CANS non è ad oggi dimostrabile.

## **KEY POINT'S**

- Una diffusa iperalgesia è risultata essere spesso presente in soggetti con CANS;
- La capacità di percepire uno stimolo (sia vibratorio che tattile) si è dimostrata inferiore negli individui con sintomi agli arti superiori;
- Segni di alterazione del sistema nervoso autonomo (temperatura e parametri emodinamici) sono risultati spesso presenti in soggetti con CANS;
- Sintomi di possibili disfunzioni del sistema integrato (disturbi del sonno, disturbi d'ansia, alti livelli di stress) sono stati evidenziati nei soggetti in studio;
- Alterazioni ormonali di cortisolo e catecolamine sembrano indicare la disregolazione degli assi HPA e SAM in questi individui;
- I risultati emersi in letteratura sembrano indirizzare verso la presenza di meccanismi di elaborazione centrale dei sintomi in soggetti con CANS.

## BIBLIOGRAFIA

1. Picavet HSJ, Hazes JMW. Prevalence of self reported musculoskeletal diseases is high. *Ann Rheum Dis.* luglio 2003;62(7):644–50.
2. Urwin M, Symmons D, Allison T, Brammah T, Busby H, Roxby M, et al. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann Rheum Dis.* novembre 1998;57(11):649–55.
3. Picavet HSJ, Schouten JS a. G. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC(3)-study. *Pain.* marzo 2003;102(1–2):167–78.
4. Bruls VEJ, Bastiaenen CHG, de Bie RA. Non-traumatic arm, neck and shoulder complaints: prevalence, course and prognosis in a Dutch university population. *BMC Musculoskelet Disord.* 4 gennaio 2013;14:8.
5. Hutting N, Heerkens YF, Engels JA, Staal JB, Nijhuis-van der Sanden MWG. Experiences of employees with arm, neck or shoulder complaints: a focus group study. *BMC Musculoskelet Disord.* 29 aprile 2014;15:141.
6. Huisstede BMA, Miedema HS, Verhagen AP, Koes BW, Verhaar J a. N. Multidisciplinary consensus on the terminology and classification of complaints of the arm, neck and/or shoulder. *Occup Environ Med.* maggio 2007;64(5):313–9.
7. Van Eerd D, Beaton D, Cole D, Lucas J, Hogg-Johnson S, Bombardier C. Classification systems for upper-limb musculoskeletal disorders in workers: a review of the literature. *J Clin Epidemiol.* ottobre 2003;56(10):925–36.
8. Keijsers E, Feleus A, Miedema HS, Koes BW, Bierma-Zeinstra SMA. Psychosocial factors predicted nonrecovery in both specific and nonspecific diagnoses at arm, neck, and shoulder. *J Clin Epidemiol.* dicembre 2010;63(12):1370–9.
9. Weber W. Dutch Health Council calls for more RSI research. *The Lancet.* 9 dicembre 2000;356(9246):1994.
10. Feleus A, Bierma-Zeinstra SMA, Miedema HS, Verhagen AP, Nauta AP, Burdorf A, et al. Prognostic indicators for non-recovery of non-traumatic complaints at arm, neck and shoulder in general practice--6 months follow-up. *Rheumatol Oxf Engl.* gennaio 2007;46(1):169–76.
11. Rasmussen-Barr E, Grooten WJA, Hallqvist J, Holm LW, Skillgate E. Are job strain and sleep disturbances prognostic factors for neck/shoulder/arm pain? A cohort study of a general population of working age in Sweden. *BMJ Open.* 8 luglio 2014;4(7):e005103.
12. Côté P, van der Velde G, Cassidy JD, Carroll LJ, Hogg-Johnson S, Holm LW, et al. The burden and determinants of neck pain in workers: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine.* 15 febbraio 2008;33(4 Suppl):S60-74.
13. Mayer J, Kraus T, Ochsmann E. Longitudinal evidence for the association between work-related physical exposures and neck and/or shoulder complaints: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health.* agosto 2012;85(6):587–603.

14. Nordander C, Ohlsson K, Akesson I, Arvidsson I, Balogh I, Hansson G-A, et al. Risk of musculoskeletal disorders among females and males in repetitive/constrained work. *Ergonomics*. ottobre 2009;52(10):1226–39.
15. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. marzo 1991;44(3):293–9.
16. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. marzo 2011;152(3 Suppl):S2-15.
17. Woolf CJ. Pain amplification—A perspective on the how, why, when, and where of central sensitization. *J Appl Biobehav Res*. 2018;23(2):e12124.
18. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain--increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol*. agosto 1994;4(4):525–34.
19. Thunberg KA, Hallberg LR-M. The need for organizational development in pain clinics: a case study. *Disabil Rehabil*. 20 settembre 2002;24(14):755–62.
20. Yamanaka H, Noguchi K. [Pathophysiology of neuropathic pain: molecular mechanisms underlying central sensitization in the dorsal horn in neuropathic pain]. *Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo*. novembre 2012;64(11):1255–65.
21. Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE, Parkinson AL, Lewis J, Clauw DJ, et al. Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain Off J Am Pain Soc*. luglio 2013;14(7):663–75.
22. Ichesso E, Schmidt-Wilcke T, Bhavsar R, Clauw DJ, Peltier SJ, Kim J, et al. Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia. *J Pain Off J Am Pain Soc*. agosto 2014;15(8):815-826.e1.
23. Harris RE, Clauw DJ. Imaging central neurochemical alterations in chronic pain with proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett*. 29 giugno 2012;520(2):192–6.
24. Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain J Neurol*. dicembre 1984;107 ( Pt 4):1179–88.
25. Ma QP, Woolf CJ. The progressive tactile hyperalgesia induced by peripheral inflammation is nerve growth factor dependent. *Neuroreport*. 3 marzo 1997;8(4):807–10.
26. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sørensen J, Johnson A, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*. aprile 2000;85(3):483–91.
27. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*. ottobre 2014;17(5):447–57.
28. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*. 5 agosto 2015;87(3):474–91.

29. Woda A, Picard P, Dutheil F. Dysfunctional stress responses in chronic pain. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;71:127–35.
30. Passatore M, Roatta S. Influence of sympathetic nervous system on sensorimotor function: whiplash associated disorders (WAD) as a model. *Eur J Appl Physiol*. novembre 2006;98(5):423–49.
31. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain Off J Am Pain Soc*. febbraio 2008;9(2):122–45.
32. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*. 27 settembre 1993;153(18):2093–101.
33. De Kloet ER. Hormones and the stressed brain. *Ann N Y Acad Sci*. giugno 2004;1018:1–15.
34. Neumeister A, Daher RJ, Charney DS. Anxiety disorders: noradrenergic neurotransmission. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(169):205–23.
35. Radley J, Morilak D, Viau V, Campeau S. Chronic stress and brain plasticity: Mechanisms underlying adaptive and maladaptive changes and implications for stress-related CNS disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. novembre 2015;58:79–91.
36. Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 agosto 2002;22(15):6810–8.
37. Brandworks.be. Pain in Motion [Internet]. [citato 7 marzo 2019]. Available at: <http://www.paininmotion.be/blog/detail/chronic-stress-affects-brain-morphology-and-functioning-relevance-cancer-survivors-and-chronic-pain>
38. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:35.
39. Jowsey P, Perry J. Sympathetic nervous system effects in the hands following a grade III postero-anterior rotatory mobilisation technique applied to T4: a randomised, placebo-controlled trial. *Man Ther*. giugno 2010;15(3):248–53.
40. Geerse WK. Bilateral leg symptoms--the T10 syndrome? *Man Ther*. giugno 2012;17(3):251–4.
41. Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open*. 08 2016;6(12):e011458.
42. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 2017;358:j4008.
43. Heerkens RJ, Köke AJ, Lötters FJ, Smeets RJ. Motor imagery performance and tactile acuity in patients with complaints of arms, neck and shoulder. *Pain Manag*. 1 luglio 2018;8(4):277–86.
44. Matre D, Knardahl S. «Central sensitization» in chronic neck/shoulder pain. *Scand J Pain*. 1 ottobre 2012;3(4):230–5.

45. Moloney N, Hall T, Doody C. Sensory hyperalgesia is characteristic of nonspecific arm pain: a comparison with cervical radiculopathy and pain-free controls. *Clin J Pain*. novembre 2013;29(11):948–56.
46. Moloney N, Hall T, Doody C. Divergent sensory phenotypes in nonspecific arm pain: comparisons with cervical radiculopathy. *Arch Phys Med Rehabil*. febbraio 2015;96(2):269–75.
47. Anna Sjörs, Larsson B, Persson AL, Gerdle B. An increased response to experimental muscle pain is related to psychological status in women with chronic non-traumatic neck-shoulder pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 12 ottobre 2011;12:230.
48. Strøm V, Røe C, Matre D, Knardahl S. Deep tissue hyperalgesia after computer work. *Scand J Pain*. 1 gennaio 2012;3(1):53–60.
49. Sundstrup E, Jakobsen MD, Brandt M, Jay K, Aagaard P, Andersen LL. Associations between biopsychosocial factors and chronic upper limb pain among slaughterhouse workers: cross sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 27 febbraio 2016;17:104.
50. Tucker AT, White PD, Kosek E, Pearson RM, Henderson M, Coldrick AR, et al. Comparison of vibration perception thresholds in individuals with diffuse upper limb pain and carpal tunnel syndrome. *Pain*. febbraio 2007;127(3):263–9.
51. Cooke ED, Steinberg MD, Pearson RM, Fleming CE, Toms SL, Elusade JA. Reflex sympathetic dystrophy and repetitive strain injury: temperature and microcirculatory changes following mild cold stress. *J R Soc Med*. dicembre 1993;86(12):690–3.
52. Gold JE, Cherniack M, Buchholz B. Infrared thermography for examination of skin temperature in the dorsal hand of office workers. *Eur J Appl Physiol*. ottobre 2004;93(1–2):245–51.
53. Gold JE, Cherniack M, Hanlon A, Dennerlein JT, Dropkin J. Skin temperature in the dorsal hand of office workers and severity of upper extremity musculoskeletal disorders. *Int Arch Occup Environ Health*. novembre 2009;82(10):1281–92.
54. Greening J, Lynn B, Leary R. Sensory and autonomic function in the hands of patients with non-specific arm pain (NSAP) and asymptomatic office workers. *Pain*. luglio 2003;104(1–2):275–81.
55. Elfering A, Grebner S, Gerber H, Semmer NK. Workplace observation of work stressors, catecholamines and musculoskeletal pain among male employees. *Scand J Work Environ Health*. ottobre 2008;34(5):337–44.
56. Ortego G, Villafañe JH, Doménech-García V, Berjano P, Bertozzi L, Herrero P. Is there a relationship between psychological stress or anxiety and chronic nonspecific neck-arm pain in adults? A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2016;90:70–81.
57. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Lundberg U. Comparison of the cortisol awakening response in women with shoulder and neck pain and women with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology*. febbraio 2012;37(2):299–306.
58. Takahashi M, Iwakiri K, Sotoyama M, Hirata M, Hisanaga N. Arm pain and daytime sleepiness among nursing home employees. *Ind Health*. ottobre 2006;44(4):669–73.

59. Chen Y, Martinez-Conde S, Macknik SL, Bereshpolova Y, Swadlow HA, Alonso J-M. Task difficulty modulates the activity of specific neuronal populations in primary visual cortex. *Nat Neurosci.* agosto 2008;11(8):974–82.
60. Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci.* dicembre 2009;32(12):611–8.
61. Chuang HH, Prescott ED, Kong H, Shields S, Jordt SE, Basbaum AI, et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. *Nature.* 21 giugno 2001;411(6840):957–62.
62. Harte SE, Harris RE, Clauw DJ. The neurobiology of central sensitization. *J Appl Biobehav Res.* 2018;23(2):e12137.
63. Apkarian AV, Stea RA, Bolanowski SJ. Heat-induced pain diminishes vibrotactile perception: a touch gate. *Somatosens Mot Res.* 1994;11(3):259–67.
64. Schmid AB, Soon BTC, Wasner G, Coppieters MW. Can widespread hypersensitivity in carpal tunnel syndrome be substantiated if neck and arm pain are absent? *Eur J Pain Lond Engl.* febbraio 2012;16(2):217–28.
65. Moseley GL. I can't find it! Distorted body image and tactile dysfunction in patients with chronic back pain. *Pain.* 15 novembre 2008;140(1):239–43.
66. Luomajoki H, Moseley GL. Tactile acuity and lumbopelvic motor control in patients with back pain and healthy controls. *Br J Sports Med.* 1 aprile 2011;45(5):437–40.
67. Moseley GL. Why do people with complex regional pain syndrome take longer to recognize their affected hand? *Neurology.* 22 giugno 2004;62(12):2182–6.
68. Schwoebel J, Friedman R, Duda N, Coslett HB. Pain and the body schema: evidence for peripheral effects on mental representations of movement. *Brain J Neurol.* ottobre 2001;124(Pt 10):2098–104.
69. Hudson ML, McCormick K, Zalucki N, Moseley GL. Expectation of pain replicates the effect of pain in a hand laterality recognition task: bias in information processing toward the painful side? *Eur J Pain Lond Engl.* aprile 2006;10(3):219–24.
70. Murtagh J. The painful arm. *Aust Fam Physician.* settembre 1990;19(9):1423–6.
71. Gordon SJ, Trott P, Grimmer KA. Waking cervical pain and stiffness, headache, scapular or arm pain: gender and age effects. *Aust J Physiother.* 2002;48(1):9–15.
72. Melin B, Lundberg U. A biopsychosocial approach to work-stress and musculoskeletal disorders. *J Psychophysiol.* 1997;11(3):238–47.
73. Elfering A, Grebner S, Semmer NK, Gerber H. Time control, catecholamines and back pain among young nurses. *Scand J Work Environ Health.* dicembre 2002;28(6):386–93.
74. Williams LJ, Pasco JA, Jacka FN, Dodd S, Berk M. Pain and the relationship with mood and anxiety disorders and psychological symptoms. *J Psychosom Res.* giugno 2012;72(6):452–6.

75. Vachon-Preseau E, Roy M, Martel M-O, Caron E, Marin M-F, Chen J, et al. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain J Neurol.* marzo 2013;136(Pt 3):815–27.
76. Louw A, Diener I, Butler DS, Puentedura EJ. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil.* dicembre 2011;92(12):2041–56.
77. Pierce AN, Christianson JA. Stress and chronic pelvic pain. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;131:509–35.
78. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol.* dicembre 2001;13(12):1009–23.
79. Glass JM, Lyden AK, Petzke F, Stein P, Whalen G, Ambrose K, et al. The effect of brief exercise cessation on pain, fatigue, and mood symptom development in healthy, fit individuals. *J Psychosom Res.* ottobre 2004;57(4):391–8.
80. Van Houdenhove B, Van Den Eede F, Luyten P. Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a «crash» in the stress system? *Med Hypotheses.* giugno 2009;72(6):701–5.
81. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 15 gennaio 1998;338(3):171–9.
82. Rosmond R, Björntorp P. [Low cortisol production in chronic stress. The connection stress-somatic disease is a challenge for future research]. *Lakartidningen.* 20 settembre 2000;97(38):4120–4.
83. Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull.* gennaio 2007;133(1):25–45.
84. Pritchard MH, Pugh N, Wright I, Brownlee M. A vascular basis for repetitive strain injury. *Rheumatol Oxf Engl.* luglio 1999;38(7):636–9.



## *Allegato B: Appraisal tool for cross-sectional studies (AXIS)*

	Question	Yes	No	Don't know/ Comment
<i>Introduction</i>				
1	Were the aims/objectives of the study clear?			
<i>Methods</i>				
2	Was the study design appropriate for the stated aim(s)?			
3	Was the sample size justified?			
4	Was the target/reference population clearly defined? (Is it clear who the research was about?)			
5	Was the sample frame taken from an appropriate population base so that it closely represented the target/reference population under investigation?			
6	Was the selection process likely to select subjects/participants that were representative of the target/reference population under investigation?			
7	Were measures undertaken to address and categorise non-responders?			
8	Were the risk factor and outcome variables measured appropriate to the aims of the study?			
9	Were the risk factor and outcome variables measured correctly using instruments/measurements that had been trialled, piloted or published previously?			
10	Is it clear what was used to determine statistical significance and/or precision estimates? (e.g. p-values, confidence intervals)			
11	Were the methods (including statistical methods) sufficiently described to enable them to be repeated?			
<i>Results</i>				
12	Were the basic data adequately described?			
13	Does the response rate raise concerns about non-response bias?			
14	If appropriate, was information about non-responders described?			
15	Were the results internally consistent?			
16	Were the results presented for all the analyses described in the methods?			
<i>Discussion</i>				
17	Were the authors' discussions and conclusions justified by the results?			
18	Were the limitations of the study discussed?			
<i>Other</i>				
19	Were there any funding sources or conflicts of interest that may affect the authors' interpretation of the results?			
20	Was ethical approval or consent of participants attained?			

## Allegato C: Amstar 2

<b>AMSTAR 2</b>		
<b>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</b>		
For Yes:	Optional (recommended)	
<input type="checkbox"/> Population	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> Intervention		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Comparator group		
<input type="checkbox"/> Outcome		
<b>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</b>		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
<input type="checkbox"/> review question(s)	<input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> a risk of bias assessment		
<b>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</b>		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI		
<b>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b>		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
<input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists/bibliographies of included studies	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> justified publication restrictions (eg. language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature	
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	
<b>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</b>		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder selected by one reviewer		<input type="checkbox"/> No
<b>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</b>		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract		<input type="checkbox"/> Yes

<input type="checkbox"/> from included studies <input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder extracted by one reviewer	<input type="checkbox"/> No
<b>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</b>	
<b>For Partial Yes:</b> <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full text form but excluded from the review	<b>For Yes, must also have:</b> <input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<b>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</b>	
<b>For Partial Yes (ALL the following):</b> <input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described research designs	<b>For Yes, should also have ALL the following:</b> <input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> described intervention and comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<b>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</b>	
<b>RCTs</b> <b>For Partial Yes, must have assessed RoB from</b> <input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i> <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all cause mortality)	<b>For Yes, must also have assessed RoB from:</b> <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
<b>NRSI</b> <b>For Partial Yes, must have assessed RoB:</b> <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> <input type="checkbox"/> from selection bias	<b>For Yes, must also have assessed RoB:</b> <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs
<b>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</b>	
<b>For Yes</b> <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</b>	
<b>RCTs</b> <b>For Yes:</b> <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis

<input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity	conducted
<b>For NRSI</b>	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review	
<b>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</b>	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<b>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</b>	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results	<input type="checkbox"/> No
<b>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</b>	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review	<input type="checkbox"/> No
<b>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</b>	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias	<input type="checkbox"/> Yes
	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<b>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</b>	
For Yes:	
<input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest	<input type="checkbox"/> No

*Allegato D: Tabella sinottica degli studi inclusi*

Autore	Disegno di studio	Obiettivi	Metodi	Outcome	Risultati	Conclusioni
<b>Heerkens, 2018</b>	Cross-sectional	<p>Confermare, in soggetti con CANS, le seguenti ipotesi:</p> <p>-L'immaginazione di una task motoria a livello della mano e spalla dell'arto doloroso, risulta meno accurata e lenta rispetto alla stessa azione compiuta da soggetti senza dolore.</p> <p>-L'acuità tattile a livello dell'arto doloroso risulta minore rispetto ai soggetti sani.</p> <p>-La soglia dell'acuità tattile fosse maggiore a carico dell'indice, spalla e del sito maggiormente doloroso dell'arto non interessato rispetto all'arto dolente.</p>	<p><u>Campione:</u> 14 soggetti.</p> <p><u>Gruppi:</u> 7 soggetti con CANS cronico (escluse cause di dolore specifico). 7 soggetti con assenza di sintomi. Gruppi non conformi per età e sesso.</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> L'immaginazione motoria è stata misurata tramite un programma che richiedeva al soggetto di indicare la posizione (dx o sx) nello spazio di una rappresentazione di una spalla o di una mano poste in differenti posizioni.</p> <p>L'acuità tattile è stata misurata in direzione trasversale (bilateralmente) sia a livello della spalla (superficie laterale) che della superficie palmare del dito indice. Inoltre, è stata rilevata a livello della regione maggiormente dolorosa dell'arto sintomatico e nella corrispondente regione dell'arto non doloroso.</p>	<p>-Immaginazione motoria, misurata tramite un software.</p> <p>-Acuità tattile, misurata attraverso un calibro.</p>	<p>Assenti significative differenze nell'accuratezza e nella velocità di immaginazione motoria tra i due gruppi.</p> <p>Mentre, è stata rilevato un significativo* ↓ velocità del tempo di riconoscimento della rappresentazione della spalla dal lato affetto.</p> <p>Significativa* ↓ acuità tattile nei soggetti con CANS rispetto a soggetti senza dolore, a livello di tutti i siti rilevati (bilateralmente). Significativamente* ↓ anche a livello del lato doloroso rispetto a quello non sintomatico, in tutte le aree esaminate.</p>	<p>La maggior velocità nel riconoscimento del lato affetto potrebbe indicare un'alterazione dell'elaborazione informazione verso il lato doloroso, reputando l'immagine del lato non sintomatico come non corretta (richiede maggior tempo per essere "corretta").</p> <p>Una ridotta acuità tattile suggerisce un'alterazione del processo di elaborazione delle informazioni a carico dell'arto doloroso.</p> <p>I risultati vanno interpretati con cautela a causa delle ridotte dimensioni del campione.</p>

Cross-sectional	Valutare la possibile associazione intra- e interindividuale tra la sensazione dolorosa e l'area di iperalgesia secondaria	<p><u>Campione:</u> 27 soggetti con dolore cronico a collo e spalla (escluse cause di dolore specifico), con lavoro prevalente al videoterminale.</p> <p><u>Gruppi:</u> Si sono svolte due sessioni di test in giorni diversi: una in un giorno in cui i soggetti lamentavano forte dolore ed uno in cui lamentavano dolore debole. I dati sono stati raccolti nel lasso di tempo di 5 mesi.</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> È stata causata una scottatura di primo grado a livello dell'avambraccio, in seguito è stata stimolata la cute con un filamento Von Frey lungo 8 file radiali lineari. I dati ottenuti dalla stimolazione cutanea sono stati rielaborati tramite un software per generare un'area.</p>	Intensità e distribuzione del dolore, misurate rispettivamente tramite scala VAS e pain drawings. Area di iperalgesia secondaria, rielaborata attraverso un software.	Non si sono rilevate correlazioni intraindividuali significative* tra l'intensità del dolore e l'area di iperalgesia secondaria. Presenti correlazioni significative* interindividuali tra l'intensità (nei giorni con dolore debole) e l'area di distribuzione del dolore (nei giorni con dolore intenso) e l'iperalgesia secondaria. Nei soggetti con ridotta area di iperalgesia secondaria vi è un'importante variazione nell'intensità del dolore tra giorni con dolore debole e giorni con dolore intenso.	L'assenza di correlazione tra la variazione dell'area di iperalgesia secondaria rispetto all'intensità e alla distribuzione del dolore, presuppone che la variazione della seconda sia probabilmente dovuta ad input nocicettivi periferici (la correlazione interindividuale è probabilmente dovuta ad una generale variabilità della sensibilità somatosensoriale tra gli individui).
-----------------	--	---	--	--	---

**Moloney,  
2013**

Cross-sectional	Esaminare il profilo sensoriale e identificare la presenza di caratteristiche peculiari in soggetti con NSAP.	<p><u>Campione:</u> 80 soggetti.</p> <p><u>Gruppi:</u> 40 soggetti con dolore cronico al braccio (escluse cause di dolore specifico), con lavoro prevalente al videoterminale. 40 soggetti con assenza di dolore a collo e spalla negli ultimi 12 mesi, con lavoro non prevalente al videoterminale. Gruppi conformi per età e sesso.</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> Valutate la sensibilità termica, vibratoria e pressoria, a livello della superficie dorsale del I° (C6), II° (C7) e V° (C8) metacarpo (bilateralmente). È stata misurata la sensibilità termica e pressoria a livello del muscolo tibiale anteriore (reference point).</p>	<p>-PPTs, misurate tramite un algometro</p> <p>-Sensibilità termica e vibratoria, PPTs, misurate elettronicamente.</p>	<p>I soggetti con NSAP sono risultati più sensibili a stimoli termici in tutti i siti misurati.</p> <p>Per la soglia vibratoria, si è riscontrato un significativo* ritardo nella percezione della sensazione a livello dei siti di innervazione di C6 e C7.</p> <p>La PPTs risulta significativamente* ↓ sia a livello dell'arto superiore che a livello distale nei soggetti con dolore agli arti superiori.</p>	<p>La presenza di ipoestesia vibratoria associata ad una diffusa iperalgesia suggerisce una alterazione dei processi a livello del SNC; tuttavia, questo potrebbe essere spiegato anche come una lesione nervosa minore.</p>
-----------------	---	--	--	--	--

**Moloney,  
2015**

Cross-sectional	<p>Valutare se è possibile identificare differenti fenotipi sensoriali all'interno di un gruppo di soggetti con NSAP. Valutare se la frequenza di iperalgesia e allodinia differivano in base ai sottogruppi sensoriali.</p>	<p><u>Campione:</u> 80 soggetti.</p> <p><u>Gruppi:</u> 40 soggetti con dolore cronico al braccio (escluse cause di dolore specifico), con lavoro prevalente al videoterminale. 40 soggetti con assenza di dolore a collo e spalla negli ultimi 12 mesi, con lavoro non prevalente al videoterminale. Gruppi conformi per età e sesso.</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> Valutate la sensibilità termica, vibratoria e pressoria, a livello della superficie dorsale del I° (C6), II° (C7) e V° (C8) metacarpo (bilateralmente). È stata misurata la sensibilità termica e pressoria a livello del muscolo tibiale anteriore (reference point).</p>	<p>-PPTs, misurate tramite un algometro Sensibilità termica e vibratoria, PPTs, misurate elettronicamente. -Iperalgesia e allodinia, misurate tramite scala VAS</p>	<p>Il 45% dei soggetti con NSAP presenta un fenotipo caratterizzato da ipersensibilità o da ipersensibilità associata a perdita di sensibilità. Un 30% presenta ridotta sensibilità. Un 25% non presenta anomalie evidenti.</p> <p>Non si sono evidenziate particolari correlazioni tra il fenotipo sensoriale e la presenza di iperalgesia o allodinia.</p>	<p>Non è presente una preponderanza di fenotipo sensoriale, infatti solamente la metà dei soggetti con NSAP presenta caratteristiche di ipersensibilità (spesso correlate a fenomeni di Sensibilizzazione Centrale e Periferica).</p> <p>A causa delle ridotte dimensioni del campione i risultati sono da considerare preliminari</p>
-----------------	--	--	---	--	--

Cross-sectional	Valutare i segni di ipersensibilità sensoriale (in termini di: ↓soglia al PPT e ↑risposta ad una soluzione salina ipertonica) in una popolazione di donne con dolore a collo e spalla (NSP).	<p><u>Campione:</u> 49 soggetti (tutti di sesso femminile)</p> <p><u>Gruppi:</u> 19 soggetti con NSP cronico (escluse cause di dolore specifico), che svolgono lavoro ripetitivo (18 su 19). 30 soggetti con assenza di dolore a collo e spalle. Gruppi conformi per età e caratteristiche biometriche.</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> La PPTs è stata valutata in 3 punti a livello del muscolo trapezio (bilateralmente): 1/3 prossimale, 1/3 mediale, 1/3 distale; e del muscolo tibiale anteriore (reference point). Per indurre dolore sono stati iniettati 0.5 ml di una soluzione salina ipertonica a livello del muscolo tibiale anteriore di destra.</p>	<p>-PPT, misurata tramite un algometro. -Intensità ed area del dolore indotto, misurate rispettivamente con scala VAS e pain drawings.</p>	<p>La PPTs risulta significativamente* ↓ a livello del muscolo trapezio nel gruppo NSP. Ridotta anche a livello del muscolo tibiale anteriore, non in maniera significativa*.</p> <p>Il dolore indotto è significativamente* maggiore nei soggetti con NSP, sia in termini di intensità che di area di diffusione.</p> <p>Correlazioni bivariate e multivariate hanno mostrato un rapporto tra: PPTs a livello del tibiale anteriore e l'intensità del dolore indotto, sintomi da lungo tempo e VAS↑ ed una ↓PPTs sia a livello del trapezio che a distanza.</p>	<p>La presenza di ipersensibilità diffusa a carico dei principali gruppi muscolari suggerisce un meccanismo di elaborazione centrale nei disturbi cronici di collo e spalla.</p> <p>Essendo uno studio cross-sectional, non è possibile concludere con certezza se l'ipersensibilità presente è una conseguenza diretta di una condizione cronica oppure se è una condizione intrinseca di questi soggetti che li predispone a sviluppare dolore cronico.</p>
-----------------	--	--	--	--	---

Cross-sectional	Valutare se 90 minuti di lavoro a computer inducono un'iperalgia muscolare profonda.	<p><u>Campione:</u> 48 soggetti.</p> <p><u>Gruppi:</u> 22 soggetti con dolore cronico a collo e spalle (escluse cause di dolore specifico), con lavoro prevalente al videoterminale. 26 soggetti, con assenza di dolore a collo e spalle.</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> PPTs misurata a livello della parte mediale del trapezio e del ventre muscolare dell'estensore radiale breve del carpo bilateralmente, sterno. La valutazione è avvenuta 90 minuti prima e 15, 30 minuti dopo, ad un'attività motoria a computer della durata di 90 minuti.</p>	-PPTs, misurata tramite un algometro	<p>Nessuna differenza rilevata tra i due gruppi nella PPTs misurata prima della task motoria.</p> <p>La PPTs ha avuto una significativa* ↓ a livello del trapezio (solamente dell'arto dominante) e dell'ERBC (bilateralmente), in entrambi i gruppi, in seguito all'attività motoria.</p> <p>Una significativa* ↓ della PPTs tra i due gruppi, si è riscontrata solamente a livello dell'ERBC dell'arto non dominante dei soggetti con dolore, durante la rilevazione avvenuta 30 minuti al termine dell'attività.</p>	Una ↓ della PPTs in siti distanti all'area di dolore, suggerisce una ipersensibilità generalizzata a stimoli pressori, che potrebbe coinvolgere anche il Sistema Nervoso Centrale.
-----------------	--	---	--------------------------------------	---	--

**Sundstrup,  
2016**

Cross-sectional	Valutare la presenza di possibili differenze nei fattori biopsicosociali, tra macellai con e senza dolore cronico agli arti superiori.	<p><u>Campione:</u> 82 soggetti (tutti di sesso maschile)</p> <p><u>Gruppi:</u> 49 soggetti con dolore cronico agli arti superiori (escluse cause di dolore specifico). 33 soggetti in assenza di dolore. Gruppi simili per età, caratteristiche biometriche e carico lavorativo.</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> PPTs misurata a livello di: muscoli infraspinato, estensore radiale breve del carpo e tibiale anteriore (punto reference).</p>	PPTs, misurata con algometro.	È presente una significativa* ↓ della PPTs nei soggetti con dolore cronico rispetto a quelli liberi dal dolore, a livello di tutti i siti in cui è avvenuta la misurazione.	Una diffusa iperalgesia può riflettere la presenza di Sensibilizzazione Centrale, che causa un'amplificazione della reazione a stimoli nocivi.
-----------------	--	--	-------------------------------	---	--

**Tucker,  
2007**

Cross-sectional	Valutare se soggetti con upper limb pain disorder (ULPD) mostrano alterazioni della soglia vibratoria e del microcircolo sanguigno alle estremità degli arti coinvolti.	<p><u>Campione:</u> 73 soggetti.</p> <p><u>Gruppi:</u> gruppo non-specific ULPD work-related (37 soggetti) e gruppo di soggetti con sindrome del tunnel carpale (CTS) (36 soggetti). Ad entrambi i gruppi sono stati associati dei gruppi di controllo formati da soggetti sani abbinati per sesso ed età.</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> per quanto riguarda il test vibratorio veniva richiesto ai soggetti lo svolgimento di un test stressante (digitazione su tastiera per 5 minuti) successivamente al quale si procedeva alla raccolta delle misurazioni. Tutti i rilevamenti sono stati effettuati al baseline dopo un periodo di 20 minuti di stazionamento per equilibrare temperatura e flusso sanguigno. Per quanto riguarda le ulteriori misurazioni, veniva effettuato il test del freddo all'arto superiore meno affetto procedendo poi alla raccolta dei dati. Dopo 30 minuti, veniva ripetuto il test sull'arto controlaterale (il più affetto).</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Soglia vibratoria (misurata elettronicamente);</li><li>- Flusso sanguigno (tecnica standard come descritto da Cooke et al, 1985);</li><li>- Temperatura (termografia ad infrarossi);</li><li>- volume microcircolatorio (fotopletismografia a infrarossi);</li><li>- flusso microcircolatorio (flussometria laser doppler);</li><li>- volume ematico periferico (pletismografia ad occlusione venosa);</li></ul>	<p>Non è stata rilevata alcuna evidenza di anomalie o differenze significative della termografia o del flusso sanguigno periferico tra soggetti con ULPD e CTS. I soggetti con ULPD hanno dimostrato un diffuso innalzamento delle soglie vibratorie sia ipsilaterale che controlaterale nell'arto sintomatico.</p> <p>In modo simile, i soggetti con CTS avevano un innalzamento diffuso delle soglie vibratorie sia nei siti adiacenti che in quelli lontani alle lesioni dei nervi periferici documentate. Non è stata rilevata alcuna evidenza di significative alterazioni delle funzioni emodinamiche in soggetti con ULPD e CTS.</p>	<p>Questo studio non supporta l'ipotesi di un disturbo nervoso periferico isolato o di una patologia del sistema nervoso simpatico nei soggetti con ULPD. L'elevazione globale delle soglie vibratorie in soggetti con CTS e ULPD è coerente con un meccanismo inibitorio fisiologico, che sembrerebbe correlato alla percezione del dolore cronico da parte del sistema nervoso centrale (SNC) piuttosto che ad una specifica patologia periferica. Ciò sembra indicare che la modulazione del SNC è un fattore di mantenimento/adattamento in entrambe le condizioni di dolore cronico studiate.</p>
-----------------	---	--	--	---	--

**Cooke,  
1993**

Cross-sectional	<p>Determinare se vi sono alterazioni di temperatura e microcircolo in soggetti con ripetitive strain injuries (RSI) in risposta all'applicazione di uno stimolo freddo, comparato a pazienti con distrofia simpatico riflessa (RSD) e soggetti di controllo.</p>	<p><u>Campione:</u> 27 soggetti.</p> <p><u>Gruppi:</u> RSD group (6 soggetti con distrofia simpatico-riflessa), RSI group (9 soggetti con diagnosi di ripetitive strain injuries), control group (12 soggetti sani).</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> Tutti i soggetti hanno ricevuto 4 misurazioni: temperatura cutanea, velocità/flusso del microcircolo, volume del microcircolo, flusso sanguigno globale di avambraccio, mano e dita.</p> <p>Ciascuna misurazione è stata effettuata prima e dopo l'applicazione di uno stimolo freddo.</p> <p>Lo stimolo freddo è stato applicato e misurato su entrambi gli arti superiori (la misurazione veniva effettuata sull'arto controlaterale a quello su cui era applicato lo stimolo).</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Temperatura cutanea (termografia);</li><li>- Velocità/flusso del microcircolo (flussimetria con laser doppler);</li><li>- Volume del microcircolo (fotopletismografia);</li><li>- Flusso sanguigno globale dell'arto e delle dita (pletismografia);</li><li>- Vasomotricità (laser doppler);</li></ul>	<p>Il gruppo RSI non ha mostrato alterazioni della termoregolazione.</p> <p>Al baseline, sono state evidenziate condizioni di vasodilatazione e di aumento del flusso* e del volume del microcircolo. L'attività vasomotoria* era notevolmente ridotta ma dopo lo stimolo freddo ha seguito un adattamento fisiologico.</p>	<p>Nonostante l'aumento del flusso basale del microcircolo e la riduzione della vasomotricità non sono presenti disfunzioni della termoregolazione nei pazienti con RSI. Le alterazioni al baseline si sono quindi dimostrate reversibili.</p>
-----------------	---	--	--	---	--

## Gold, 2004

Cross-sectional	<p>Valutare le potenziali differenze della temperatura cutanea in: 1. soggetti con upper-extremity musculoskeletal disorders (UEMSDs) che riportavano mani fredde causate dall'utilizzo della tastiera; 2. Soggetti con UEMSDs che non riportavano mani fredde; 3. Soggetti di controllo.</p>	<p><u>Campione:</u> 29 soggetti.</p> <p><u>Gruppi:</u> Gruppo UEMSDs con mani fredde indotte dall'utilizzo della tastiera (7 soggetti); Gruppo UEMSDs senza mani fredde (10 soggetti); Gruppo di controllo formato da office worker senza alcun dolore agli arti superiori (12 soggetti).</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> le misurazioni sono state effettuate al baseline (1 minuto prima di cominciare la battitura su tastiera). Successivamente veniva chiesto ai soggetti di digitare al PC un testo per 9 minuti, passati i quali sono state rilevate ulteriori 3 misurazioni: T1. tra i 0-2 minuti post digitazione, T2. tra i 3-5 minuti post digitazione, T3. tra gli 8-10 minuti post digitazione.</p> <p>Una serie di domande riguardanti i sintomi sono state fatte prima, durante e dopo la digitazione.</p> <p>La misurazione della temperatura è stata effettuata nella regione dorsale metacarpale della mano destra dei soggetti.</p>	<p>- Temperatura cutanea (termografia misurata con ThermoCAM).</p>	<p>Al baseline la temperatura media è risultata simile in tutti i gruppi.</p> <p>Post digitazione sono stati rilevati 3 pattern distinti di variazione della temperatura nei 3 gruppi analizzati.</p> <p>Il gruppo UEMSD con mani fredde ha mostrato un pattern completamente diverso rispetto a quello degli altri 2 gruppi, infatti l'aumento della temperatura dopo il test di digitazione era circa 1/7 rispetto a quello degli altri 2 gruppi. Durante il periodo post digitazione (misurazioni T1, T2 e T3) il gruppo UEMSD con mani fredde ha riportato un'ulteriore diminuzione delle temperature.</p> <p>Nessuna differenza ha raggiunto il livello di significatività statistica.</p>	<p>I risultati ottenuti sembrano evidenziare come i soggetti con UEMSD e mani fredde abbiano una ridotta capacità di regolare la temperatura corporea a causa della riduzione del flusso sanguigno.</p> <p>Tutto ciò sembra essere dovuto all'iperattivazione del sistema nervoso simpatico (outflow del SNA).</p> <p>L'aumento dell'outflow del sistema nervoso simpatico (indotto da dolore, temperatura o altri stressor) sembra possa giocare un ruolo nella patogenesi dei UEMSD.</p> <p>Tuttavia, le osservazioni effettuate non possono avere nessun nesso di causalità in quanto non è noto se le mani fredde (e quindi l'aumentato outflow del SNA) hanno preceduto l'insorgenza di UEMSD, per conoscere il rapporto causa-effetto sarebbe necessario uno studio longitudinale con soggetti inizialmente asintomatici.</p>
-----------------	---	--	--	---	---

1. Valutare la riproducibilità della temperatura media basale del dorso della mano (MDT) e la temperatura post-digitazione rispetto a quella basale.
2. determinare se soggetti con segni e sintomi di UEMSD presentano MDT basali diverse rispetto ai controlli.
3. determinare se la MDT al baseline è correlata alla gravità degli UEMSD.
4. determinare se le MDT post-digitazione sono correlate alla gravità degli UEMSD.

Campione: 45 soggetti (87% femmine, età media >40 anni).

Gruppi: gruppo UEMSD: 35 soggetti con sintomi continui ad avambraccio, polso o mano (UEMSD) di NRS >5 attribuibili all'utilizzo della tastiera. Nel gruppo UEMSD 11 soggetti sono stati classificati come UEMSD non specifici, 10 soggetti come UEMSD specifici per 1 patologia, mentre 14 soggetti UEMSD specifici per più patologie.

Gruppo di controllo (10 soggetti): soggetti sani abbinati per media d'età e sesso.

Procedure di misurazione: ogni soggetto ha eseguito l'esperimento in un ambiente d'ufficio simulato con temperatura controllata a 18, 22 o 26 gradi.

Un minuto prima del test di digitazione è stata effettuata la misurazione del baseline, successivamente i soggetti hanno eseguito il test di digitazione che prevedeva la scrittura di un testo non tecnico per 9 minuti. Nei 10 minuti successivi al test di digitazione sono state rilevate 3 misurazioni: T1 (0-2 minuti), T2 (3-5 minuti), T3 (8-10 minuti).

- Temperatura cutanea (termografia misurata con ThermoCAM);
- Questionario delle caratteristiche dei sintomi.

La velocità di scrittura dei controlli era significativamente maggiore rispetto ai soggetti con UEMSD\*.

Differenze della MDT al baseline sono state osservate quando i segni e sintomi di UEMSD erano più severi. In particolare, sono state riscontrate diminuzioni della MDT basale in soggetti con UEMSD maggiormente diffusi\*.

Dopo il test di digitazione i soggetti con UEMSD più severo, non hanno mostrato differenze significative in nessuna delle 3 misurazioni rispetto ai soggetti con UEMSD meno severi.

I dati rilevati possono indicare un disturbo di regolazione della temperatura cutanea in soggetti con numerosi o diffusi UEMSD.

La riduzione della temperatura cutanea della superficie dorsale delle mani di lavoratori con UEMSD severi e diffusi potrebbe essere quindi suggestiva di una disfunzione del sistema nervoso simpatico.

**Greening,  
2003**

Cross-sectional	Valutare cambiamenti della funzionalità delle fibre sensoriali di piccolo diametro e delle fibre del sistema nervoso autonomo (SNA) in soggetti con non-specific arm pain (NSAP).	<p><u>Campione:</u> 131 soggetti.</p> <p><u>Gruppi:</u> gruppo NSAP (47 soggetti), gruppo Office worker (40 soggetti sani con fattori di rischio lavorativi), gruppo di controllo (44 soggetti sani).</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> Sono state effettuate 3 misurazioni: Flare response alla ionoforesi con istamina, riflesso simpatico di vasocostrizione (applicazione di uno stimolo freddo per 5s nell'area vertebrale di C7), Vibration threshold test (3 diverse applicazioni sulla mano, corrispondenti ai territori di innervazione di mediano, ulnare e radiale).</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Flare response alla ionoforesi con istamina (laser doppler)</li><li>- Riflesso simpatico di vasocostrizione (laser doppler);</li><li>- Vibration threshold test</li></ul>	Globalmente il gruppo NSAP ha mostrato un aumento del 45% della soglia vibratoria* nei territori di mediano e ulnare rispetto ad entrambi gli altri gruppi; una riduzione del 33% dell'area di flare* e del 43% dell'intensità di flare* dell'assone rispetto ai controlli; riduzione del 20% del riflesso simpatico di vasocostrizione* rispetto ad entrambi gli altri gruppi.	Vi sono chiare differenze tra il gruppo NSAP e il gruppo di controllo per le funzioni che coinvolgono sia le fibre di piccole dimensioni (flare response) che quelle di grandi dimensioni (vibration threshold) e anche per quanto concerne l'ampiezza delle risposte del sistema nervoso autonomo. Queste presentazioni confermano un interessamento del sistema nervoso periferico nei soggetti con NSAP (minor nerve injury) a carico delle fibre a piccolo e grande diametro ed a carico delle fibre del sistema nervoso autonomo. Il gruppo office worker ha mostrato anch'esso segni precoci di alterazioni della funzione sensoriale del sistema nervoso ma non alterazioni a carico del sistema nervoso autonomo.
-----------------	---	---	---	---	---

Cross-sectional	<p>Verificare: 1. se a maggior dolore muscoloscheletrico (MSK) corrispondono maggiori livelli di stressor lavorativi.</p> <p>2. se gli stressor lavorativi correlati ai tassi di escrezione urinaria di catecolamine.</p> <p>3. se in soggetti con alti livelli di dolore MSK e maggiori stressor lavorativi vi sono livelli maggiori di noradrenalina al lavoro (3a) e alla sera dopo il lavoro (3b).</p> <p>4. se i soggetti con maggiore dolore MSK e maggiori stressor lavorativi mostrano una riduzione dei livelli di noradrenalina da una giornata lavorativa ad una di riposo.</p>	<p><u>Campione:</u> 32 soggetti sani (maschi, impiegati di un servizio pubblico svizzero) che avevano presentato dolore nella regione di collo, spalla o lombare nei 12 mesi precedenti</p> <p><u>Gruppi:</u> un unico gruppo di 32 soggetti lavoratori su cui sono stati effettuati dei confronti per sottogruppi sulla base di: alto o basso dolore MSK, stressor lavorativi, livelli di adrenalina e noradrenalina lavorativa, giorni lavorativi o giorni di riposo.</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> le condizioni lavorative sono state valutate con un rating da 0-5 punti basato su intensità/frequenza degli stressor lavorativi e sul controllo del lavoro.</p> <p>Il dolore MSK degli ultimi 12 mesi dei distretti collo, spalla e regione lombare è stato valutato con un punteggio da 0-5 (1. Mai, 2. Meno di 1 al mese, 3. Meno di 1 a settimana, 4. Meno di 1 al giorno, 5. Ogni giorno).</p> <p>Tre item valutavano il lavoro domestico.</p> <p>Il livello di catecolamine è stato raccolto 3 volte al giorno, ore 12.00, 17.00 e 21.00. I dati sono stati rilevati 2 volte a settimana (in un giorno lavorativo e in un giorno di riposo) per 3 settimane, a distanza di 6 settimane una dall'altra.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dolore (rating da 0-5 per ogni distretto);</li><li>- Stressor lavorativi e controllo del lavoro (rating da 0-5);</li><li>- Lavoro domestico;</li><li>- Livelli di escrezioni di catecolamine.</li></ul>	<p>I dolori a collo e spalla hanno mostrato una correlazione diretta.</p> <p>Il gruppo con dolore MSK alto ha evidenziato maggiori livelli di stressor lavorativi*, tuttavia contro le aspettative il gruppo con dolore MSK alto aveva anche maggiore controllo del lavoro.</p> <p>I valori di escrezione di noradrenalina sono risultati maggiori nel gruppo con dolore MSK alto* e nei soggetti con maggiori stressor lavorativi*.</p> <p>Anche i livelli di adrenalina in questi soggetti erano aumentati ma senza raggiungere la significatività.</p> <p>Non sono state rilevate differenze nei livelli di catecolamine tra giorni di riposo e giorni lavorativi.</p> <p>È stato evidenziato che il fumo e il dolore MSK erano correlati all'aumento di escrezione di catecolamine*.</p>	<p>I risultati di questo studio hanno evidenziato che l'attività dell'asse sympathetic-adrenal-medullary (SAM) e gli stressor lavorativi sono maggiori tra i soggetti che riferiscono dolore MSK con più alta frequenza. Sebbene l'adrenalina venga attivata prevalentemente da un carico mentale e la noradrenalina da un carico fisico, sembra probabile che entrambe le catecolamine siano aumentate nella maggior parte degli stress lavorativi.</p> <p>Questi risultati sono in linea con quelli di studi precedenti che hanno mostrato un'associazione simile tra condizioni lavorative, dolore MSK ed i livelli di escrezione di noradrenalina.</p> <p>Tuttavia, nuove ricerche sono necessarie per confermare i dati osservati.</p>
-----------------	--	---	---	--	---

Revisione sistematica	Determinare la presenza di un'associazione tra ansia o fattori di stress psicologico e soggetti con non-specific neck/arm pain (NSNAP) cronico.	Ricerca bibliografica terminata a luglio 2015. Sono stati inclusi studi osservazionali e RCT che prendono in considerazione soggetti con dolore non specifico cronico localizzato a collo-spalla-braccio (NSNAP). Nella revisione sono stati inseriti anche soggetti con WAD di grado 1 e 2. La qualità metodologica degli studi osservazionali inclusi è stata valutata con la scala NOS. Gli RCT sono stati valutati con la scala PEDro. Per la sintesi quantitativa dei risultati (4 studi) è stata effettuata una metanalisi, per la quale è stato utilizzato un random effect model. Per la sintesi qualitativa dei risultati (28 studi) è stato utilizzato l'approccio GRADE.	- Correlazione tra fattori di stress psicologico e NSNAP; - Correlazione tra fattori di ansia e NSNAP.	<p><u>Sintesi quantitativa:</u> La metanalisi ha mostrato una correlazione tra NSNAP cronico e gli stress psicologici, tuttavia l'eterogeneità dell'analisi indica una sostanziale variabilità dei ritrovamenti.</p> <p><u>Sintesi qualitativa:</u> la qualità degli studi inclusi si è mostrata essere bassa. L'85% degli studi inclusi ha rilevato una forte correlazione tra NSNAP cronico e stress psicologici. Mentre, per quanto riguarda i fattori d'ansia, l'81% degli articoli ha rilevato una forte correlazione con NSNAP cronico. Alcuni studi hanno analizzato il fattore lavorativo (16 studi), 14 dei quali hanno concluso che i soggetti con maggiori stress psicologici al lavoro avevano un significativo aumento dell'insorgenza di NSNAP cronico.</p>	Questo studio ha rilevato una forte correlazione tra i livelli di stress/ansia e NSNAP cronico. I risultati di questa revisione sono in linea con quanto presentato da altri studi e suggeriscono come gli stress possano influenzare il dolore cronico. Tuttavia, non vi sono sufficienti evidenze perché vengano considerati come fattori di rischio, anche alla luce della scarsa qualità degli studi presenti.
-----------------------	---	---	---	---	--

Cross-sectional	<p>1. Confrontare soggetti con neck/shoulder pain (NSP), soggetti con fibromialgia (FMS) e soggetti sani di controllo (HC) in termini di livelli di cortisolo durante la mattina, dolore, disturbi del sonno e fattori psicologici.</p> <p>2. Valutare se in soggetti con NSP vi è una disregolazione dell'asse HPA (ipersecrezione di cortisolo).</p> <p>Valutare se soggetti con NSP presentano maggiore dolore riferito, disturbi del sonno e livelli di stress rispetto a soggetti sani (HC).</p>	<p><u>Campione:</u> 74 soggetti (sesso femminile).</p> <p><u>Gruppi:</u> gruppo NSP (18 soggetti di sesso femminile lavoratrici presso università o scuole secondarie); gruppo FMS (29 soggetti di sesso femminile); gruppo di controllo (27 soggetti sani)</p> <p><u>Procedure di misurazione:</u> i campioni di saliva per il rilevamento dei livelli di cortisolo sono stati prelevati in tre differenti occasioni durante la mattina: al risveglio (T1), 30 minuti (T2) e 60 minuti dopo il risveglio (T3). La sera prima dei prelievi a tutti i soggetti è stato fatto compilare un set di questionari.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Livelli di cortisolo (prelievo salivare)</li> <li>- Subjective health complaints (SHC)</li> <li>- Karolinska scales of personality (KSP)</li> <li>- Perceived stress scale (PSS)</li> <li>- Subscale neuroticism of the eysenck personality questionnaire (EPQ-N).</li> </ul>	<p>In questo studio è stato evidenziato un aumento significativo dei livelli di cortisolo mattutino in donne con NSP rispetto a soggetti con FMS* (in tutte e 3 le misurazioni).</p> <p>Tuttavia, tutti e tre i gruppi, hanno mostrato un andamento fisiologico dei livelli di cortisolo tra le 3 misurazioni.</p> <p>Rispetto al gruppo di controllo è risultato significativamente aumentato solo il livello di cortisolo prelevato 30 minuti dopo il risveglio*.</p> <p>L'analisi degli score finali dei diversi questionari ha mostrato differenze significative tra i tre gruppi: I soggetti NSP hanno riportato valori maggiori al questionario SHC rispetto al gruppo HC*, ma inferiori rispetto al gruppo FMS*.</p>	<p>I risultati di questo studio mostrano come donne con NSP e FMS abbiano alcune caratteristiche psicologiche, di dolore riferito e di problemi di salute in comune.</p> <p>Tuttavia, nonostante le donne con NSP siano meno colpite, mostrano la tendenza ad un aumento dell'attività dell'asse HPA (ipercortisolismo).</p> <p>Questi risultati sembrerebbero confermare l'ipotesi che la disregolazione dell'asse HPA sia coinvolta nella progressione delle problematiche MSK da regionali a diffuse.</p>
-----------------	---	--	--	---	--

**Takahashi,  
2006**

Cross-sectional	<p>1. Indagare la correlazione tra disordini muscoloscheletrici, disturbi del sonno e sonnolenza diurna in un campione di soggetti lavoratori.</p> <p>2. Indagare quali siti di disordini muscoloscheletrici erano maggiormente correlati ai disturbi del sonno.</p>	<p><u>Campione</u>: 98 soggetti (79 donne e 19 uomini, età media 33,4 anni).</p> <p><u>Gruppi</u>: un unico gruppo di 98 soggetti lavoratori su cui sono stati effettuati dei confronti per sottogruppi sulla base di: sito di dolore, caratteristiche personali, disturbi del sonno.</p> <p><u>Procedure di misurazione</u>: il dolore è stato valutato con una scala a 4 punti (1. quasi nessun dolore, 2. dolore lieve, 3. dolore moderato, 4. Dolore grave); i disturbi del sonno sono stati valutati tramite le seguenti domande: difficoltà ad iniziare a dormire (tempo &gt; 30minuti), difficoltà a mantenere il sonno (3 o più volte a settimana), risveglio mattutino anticipato (3 o più volte a settimana); la sonnolenza diurna è stata valutata tramite l'Epworth sleepiness scale (ESS); il livello di carichi di lavoro in diversi distretti corporei e in diverse situazioni lavorative sono stati valutati con una scala a 5 punti (0. Quasi mai coinvolto, 1. Molto basso, 2. Basso, 3. Alto, 4. Molto alto il coinvolgimento).</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dolore (valutato con una scala a 4 punti);</li><li>- Disturbi del sonno;</li><li>- Sonnolenza diurna (ESS);</li><li>- Livello di carichi lavorativi (scala a 5 punti)</li></ul>	<p>I soggetti con dolore alle braccia e sonnolenza diurna erano tutte donne con età media &gt; 40 anni e hanno mostrato un livello di carico lavorativo più alto.</p> <p>I risultati evidenziano come la presenza di dolore al braccio sia significativamente correlata a minori disturbi del sonno* e maggiore sonnolenza diurna*. Tuttavia, non sono state rilevate ulteriori significatività tra gli altri siti di dolore e i parametri relativi al sonno. All'analisi post-hoc effettuata è emerso come nei soggetti con dolore al braccio e sonnolenza diurna non risulti aumentato il carico lavorativo localizzato alle mani ma piuttosto il carico lavorativo sistemico.</p>	<p>In conclusione, i risultati potrebbero suggerire l'associazione tra il dolore al braccio e un'aumentata propensione al sonno e/o affaticamento nel lavoro. I risultati dello studio dovrebbero essere considerati con cautela dato il suo design cross-sectional e la dimensione del campione. Risultano necessari ulteriori studi con campioni maggiori per verificare i risultati.</p>
-----------------	--	--	---	--	---

Legenda: \* indica il raggiungimento del livello di significatività statistica ( $p < 0.05$ ).