



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. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

La sensibilizzazione centrale nelle neuropatie periferiche e nei quadri di radicolopatia

Candidato:

Dott. Ft. Stefano Signorelli

Relatore:

Dott. Ft. OMPT Marco Strobe

INDICE

ABSTRACT	pag. 3
1 INTRODUZIONE	pag. 4
1.1 Background.....	pag. 4
1.2 Sensibilizzazione centrale: meccanismi e presentazione clinica.....	pag. 4
1.3 Sensibilizzazione centrale nel dolore neuropatico	pag. 5
1.4 Obiettivo della revisione sistematica	pag. 9
2 MATERIALI E METODI	pag. 10
2.1 Fonti di informazione e strategia di ricerca	pag. 10
2.2 Criteri di eleggibilità.....	pag. 13
2.3 Procedimento di selezione degli studi	pag. 13
2.4 Valutazione qualitativa degli studi	pag. 14
3 RISULTATI	pag. 15
3.1 Selezione degli studi	pag. 15
3.2 Diagramma di flusso	pag. 17
3.3 Tabelle sinottiche	pag. 18
3.4 Analisi dei risultati	pag. 26
3.4.1 Radicolopatia e sensibilizzazione centrale	pag. 26
3.4.2 Neuropatie periferiche e sensibilizzazione centrale	pag. 28
3.4.3 <i>Overall Risk of Bias</i>	pag. 37
4 DISCUSSIONE	pag. 38
4.1 Radicolopatia e sensibilizzazione centrale	pag. 38
4.2 Neuropatie periferiche e sensibilizzazione centrale	pag. 41
5 CONCLUSIONI	pag. 45
6 KEY POINTS	pag. 47
7 BIBLIOGRAFIA	pag. 48

ABSTRACT

Background

La *central sensitization* (CS) è un fenomeno complesso che consiste nell'amplificazione dei messaggi neurali a livello centrale in seguito a normali input afferenti.

Questo meccanismo si basa sull'instaurazione di una neuroplasticità maladattiva che determina un'alterazione nell'elaborazione dell'esperienza dolorosa vissuta dal paziente.

Tale condizione è stata studiata in diverse problematiche muscoloscheletriche: dal *low back pain* ai disturbi temporo-mandibolari, dalle patologie reumatologiche al colpo di frusta.

Obiettivo

L'obiettivo di questa revisione sistematica è stato quello di indagare la presenza di CS nei soggetti con radicolopatia o neuropatie periferiche, cercando di fare chiarezza su quanto questo fenomeno possa influire sulla prognosi dei pazienti.

Metodi

La ricerca è stata effettuata consultando le banche dati *Medline*, *Cochrane Library* e *PEDro*, nel periodo compreso tra novembre 2019 ed aprile 2020. Nella revisione sistematica sono stati considerati studi in lingua inglese o italiana, nel rispetto dei criteri di inclusione elaborati e dell'utilità in merito al quesito iniziale. Per l'analisi qualitativa sono stati utilizzati i seguenti strumenti, a seconda del disegno di studio valutato: *ROBINS-I* (*Cochrane*), *Risk of Bias 2.0* (*Cochrane*), *CASP Checklist* e *AXIS Appraisal Tool*.

Risultati

Dalla ricerca sono emersi 574 articoli e attraverso la lettura di titolo, abstract e del testo completo si è giunti alla selezione di 16 studi, 12 dei quali sono stati inseriti nell'analisi qualitativa. Dai risultati si evince come la CS sia un fenomeno significativo da tenere in considerazione nella prognosi dei pazienti con neuropatie periferiche, mentre nei quadri di radicolopatia la letteratura allo stato attuale non consente di trarre conclusioni chiare.

Conclusioni

La CS è una manifestazione complessa che necessita di un trattamento personalizzato sul paziente, talvolta multidisciplinare. Nei quadri di radicolopatia gli studi presenti in letteratura sono pochi e ad alto rischio di bias e ciò non permette di definire quanto la CS influisca sull'outcome questi pazienti. Nelle neuropatie periferiche questo fenomeno è maggiormente studiato e supportato da studi di discreta qualità metodologica: le evidenze suggeriscono che la presenza di CS possa spiegare quei casi in cui la prognosi è scarsa, nonostante un trattamento chirurgico o riabilitativo adeguato.

1. INTRODUZIONE

1.1 Background

L'*International Association for the Study of Pain* (IASP) definisce la *central sensitization* (CS) come "un'aumentata responsività dei neuroni nocicettivi all'interno del sistema nervoso centrale rispetto al loro input afferente normale o sotto soglia" [1]. L'amplificazione dei messaggi neurali a livello centrale evoca fenomeni di ipersensibilità agli stimoli, contribuendo ad alterare la risposta a sollecitazioni meccaniche pressorie, sostanze chimiche, luce, suoni, calore e stress di altra natura [2].

La sensibilizzazione centrale è frequentemente presente in vari disturbi cronici muscoloscheletrici come nei *chronic whiplash associated disorders* (*chronic WAD*), nei disturbi temporo-mandibolari, nel *low back pain* cronico, nell'artrite reumatoide e nella fibromialgia, per citarne alcuni. La presenza di questo fenomeno nei pazienti con disturbi muscoloscheletrici implica un aumento della complessità di gestione in ambito clinico [3].

1.2 Sensibilizzazione centrale: meccanismi e presentazione clinica

La CS comprende una serie di alterazioni che possono interessare l'elaborazione del messaggio periferico a livello cerebrale, il malfunzionamento dei meccanismi analgesici discendenti, l'aumentata attività facilitatoria nei confronti del sistema dolore e l'associazione di fenomeni di sommazione temporale, *wind-up* e *long-term potentiation* delle sinapsi neuronali. In aggiunta nei quadri di CS si rileva un incremento dell'attività di alcune aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione del dolore (insula, corteccia cingolata anteriore e corteccia prefrontale) e di altre regioni solitamente non interessate da questo tipo di funzione (nuclei del tronco encefalico, corteccia frontale dorsolaterale e corteccia parietale associativa) [3,4].

Accanto a questi elementi, che rappresentano una disregolazione delle strategie cosiddette *top-down*, è importante altresì considerare tutti quei meccanismi definiti *bottom-up*, ossia provenienti dalla periferia: lesioni periferiche o altre forme di stressor stimolano il rilascio di citochine infiammatorie, con la conseguente attivazione delle cellule gliali e l'espressione di prostaglandine E2 e ciclossigenasi-2 nel sistema nervoso centrale (SNC) [3].

In presenza di un danno acuto questo processo è del tutto fisiologico e gli input provenienti dalla lesione periferica determinano l'attivazione di strategie centrali utili a mantenere in

“protezione” l’area lesa. Se questo meccanismo perdura nel tempo, anche al cessare dell’effettiva afferenza nocicettiva periferica, si può verificare una sensibilizzazione a livello centrale, sostenuta da plasticità neuronale definita “maladattiva”: un tipo di plasticità che porta ad alterazione delle fisiologiche funzioni nervose, in cui il neurone sostiene in modo autonomo la propria eccitabilità, fino al raggiungimento di una vera e propria fase di eccitotossicità data dal rilascio incontrollato di neurotrasmettitori [3,5,6].

Dal punto di vista clinico riconoscere la presenza di CS sembra essere rilevante per poter impostare un adeguato piano di trattamento e stabilire la prognosi del paziente con disturbi muscoloscheletrici. Alcuni elementi chiave che possono aiutare il clinico nel riconoscere la presenza di questo quadro maladattivo sono: ipersensibilità alla luce, al tatto e ai rumori, ridotta *pressure pain threshold* (PPT), aumentata sensibilità al caldo/freddo e ai farmaci. Altri sintomi potenzialmente associati includono fatica generale, disturbi del sonno, difficoltà di concentrazione, sensazione di gonfiore (ad un arto per esempio), formicolio ed intorpidimento [3,7]. In aggiunta, in anamnesi sarà utile ricercare elementi che confermino una sproporzione nell’esperienza dolorosa del paziente, una scarsa correlazione tra lo stimolo provocativo e la risposta del paziente stesso, analizzando in maniera approfondita il dolore soprattutto in merito alla sua coerenza in quel dato contesto clinico [8,9].

1.3 Sensibilizzazione centrale e dolore neuropatico

In letteratura sono presenti diversi studi che indagano i meccanismi sottostanti il dolore neuropatico, con crescente interesse verso l’interazione tra questo e aspetti di modulazione centrale del sintomo.

Come detto in precedenza, un fattore che potrebbe fungere da starter in questo processo è identificabile nella “sensibilizzazione periferica”: con questo termine si intende un’aumentata responsività dei nocicettori periferici alla stimolazione delle rispettive aree di innervazione, caratterizzata da un incremento di attività spontanea e da una riduzione della soglia di risposta a stimoli nocivi (o potenzialmente tali).

In ambito di dolore neuropatico la sensazione dolorosa può essere vista come una combinazione di dolore nocicettivo (*nerve trunk pain*) derivante dall’irritazione diretta dei *nerva nervorum* ad opera di insulti meccanici o chimici e di dolore disestesico generato probabilmente dall’esposizione di canali ionici nei segmenti assionali interessati dalla demielinizzazione. Le terminazioni nocicettive periferiche di tipo C (non mielinizzate) e A δ (lievemente mielinizzate) possono promuovere lo sviluppo di dolore neuropatico dopo

essere state interessate da danni metabolici, tossine, farmaci, citochine ed altri mediatori dell'infiammazione, dando come risultato un cambiamento nella densità di fibre e ipereccitabilità neuronale [12,14]. Diverse sostanze possono "sensibilizzare" le fibre nocicettive primarie, tra cui molecole endogene come la bradichinina e la serotonina, le quali vengono rilasciate in condizioni di ischemia inducendo infiammazione neurogenica tramite liberazione in senso antidromico di neuropeptidi (peptide correlato al gene della calcitonina, sostanza P e neurochinina A) [10,13].

In questa condizione (*Fig. 1a, 1b*) i nocicettori dei tessuti periferici iniziano a rispondere a stimoli innocui (scatenando allodinia) e in modo eccessivo a stimoli nocivi (scatenando iperalgesia), bombardando il sistema nervoso centrale con segnali neurali spontanei legati proprio all'incremento dell'eccitabilità [10,11,13].

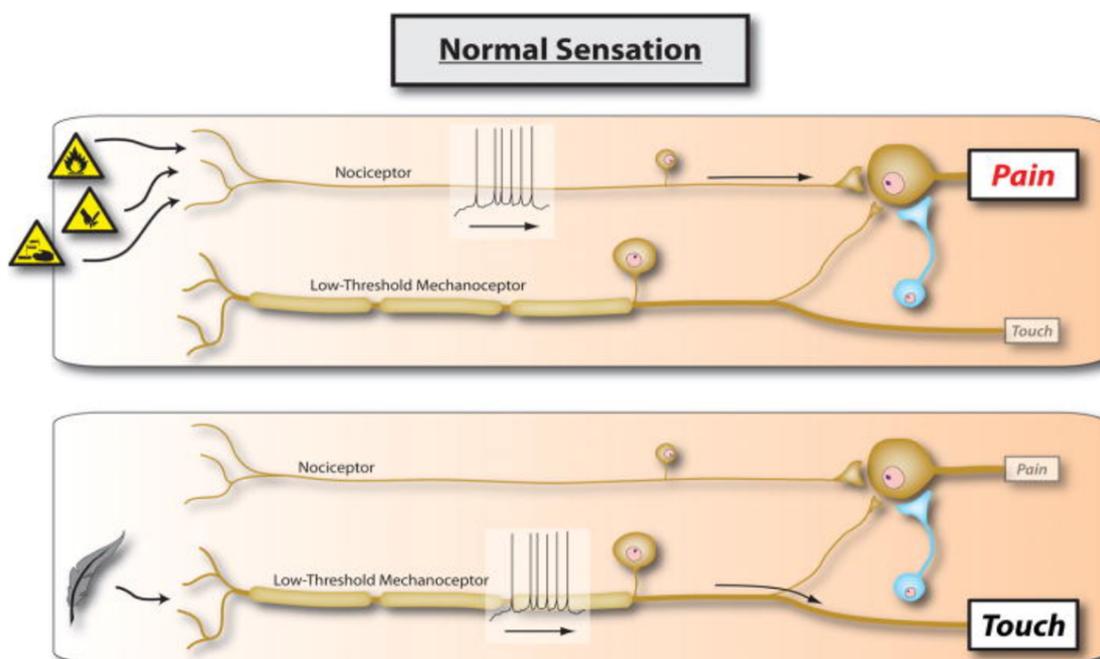


Fig. 1a - Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain (2011).

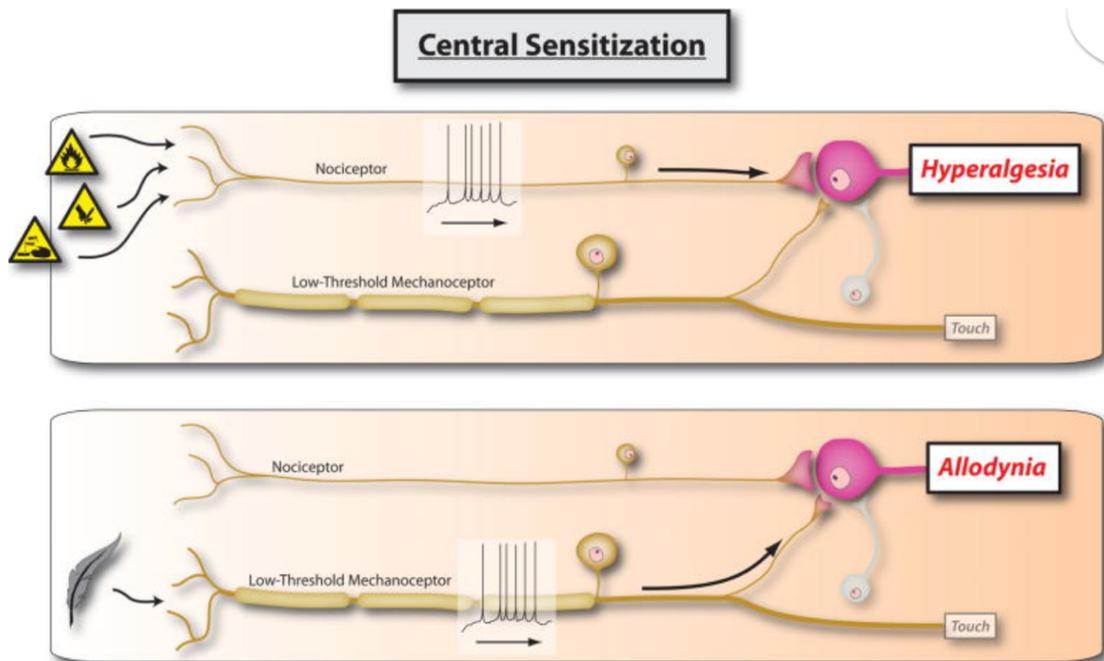


Fig. 2b - Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain (2011).

Con il perdurare di stimoli ripetuti ed intensi, le vie nocicettive spinali e sovraspinali possono sensibilizzarsi a loro volta, incorrendo nella CS non più fisiologica e limitata nel tempo, bensì nell'aspetto patologico del meccanismo maladattivo, caratterizzato in ultimo dal mantenimento di uno stato di dolore cronico [12].

Questo processo coinvolge tutta la via afferente, con modificazioni a livello del ganglio della radice dorsale e conseguentemente anche negli interneuroni del corno dorsale spinale: in quest'ultima sede i cambiamenti plastici comportano la creazione di nuove aree recettoriali in zone distanti da quella nocicettiva primaria. Una manifestazione comune è il dolore in segmenti ectopici omolaterali alla lesione, ma anche controlaterali; questo potrebbe spiegare la presenza di sintomi in aree non correlate al disturbo, come in alcune condizioni disfunzionali croniche (e non) di natura muscoloscheletrica [10,12].

Se la plasticità neuronale coinvolge anche strutture sovraspinali, potrebbe verificarsi una riduzione dei meccanismi inibitori discendenti e una facilitazione della trasmissione nocicettiva: diversi studi riportano una correlazione moderatamente significativa tra i cambiamenti strutturali della corteccia cerebrale e la durata dei sintomi, suggerendo come queste modificazioni sembrano essere più una conseguenza che la causa del dolore stesso [10].

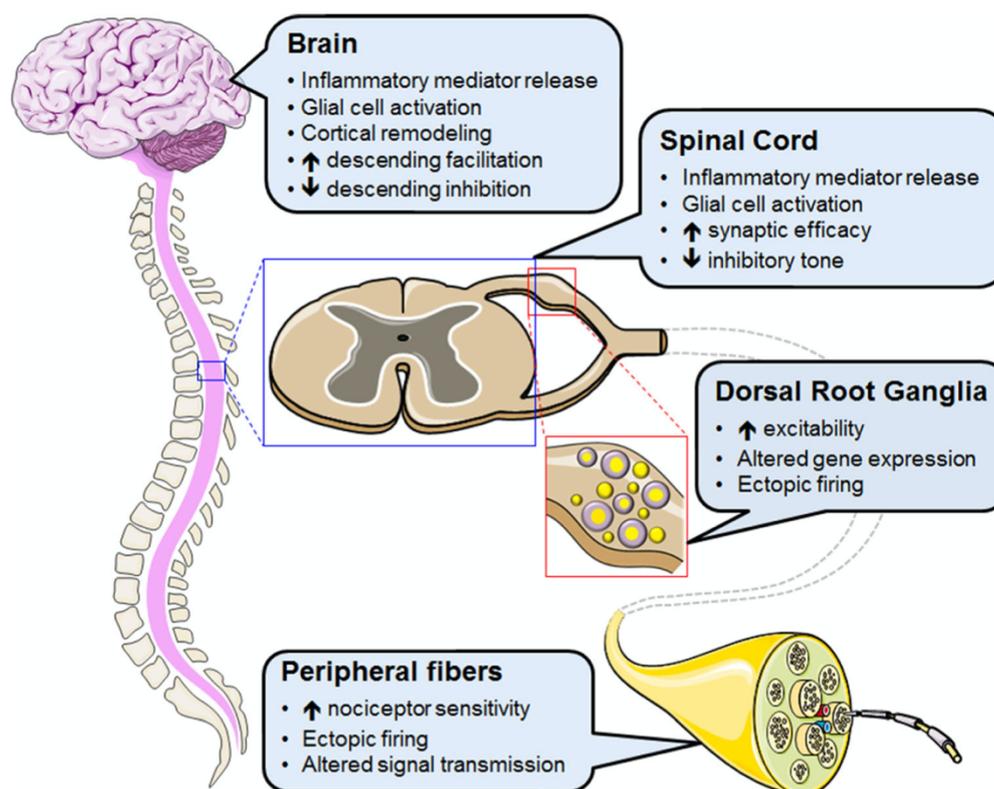


Fig. 2 – Cambiamenti periferici e centrali che contribuiscono al mantenimento del dolore neuropatico. Meacham et al. *Neuropathic pain: Central vs. Peripheral Mechanisms* (2017).

Si è visto come la sensibilizzazione centrale maladattiva sia un processo dinamico e graduale, che inizia dalla periferia e che a livello neuropatico può manifestarsi con una sensibilizzazione progressiva dal tronco nervoso periferico verso strutture sempre più centrali, coinvolgendo le vie nervose afferenti. Quando si conferma la presenza di CS sono sufficienti minimi stimoli nocicettivi per mantenere nel tempo questo processo alterato; inoltre stimolazioni non dolorose possono altresì contribuire al sostentamento del dolore attraverso manifestazioni di allodinia meccanica [10,15].

Oltre alle condizioni cliniche in cui esiste maggiore evidenza scientifica della presenza di CS (*chronic WAD*, disturbi temporo-mandibolari, *low back pain* cronico), diversi autori hanno indagato la presenza di questo fenomeno anche in quadri di radicolopatia e neuropatie periferiche, dapprima con studi eseguiti prevalentemente su modelli animali per poi giungere a pubblicazioni clinicamente rilevanti realizzate su esseri umani.

Sempre più evidenze emergono sul ruolo della CS in pazienti con *carpal tunnel syndrome* (CTS): Zanette et al. [16] hanno notato come un terzo dei pazienti con CTS lamentasse dolore in territori al di fuori dell'area di innervazione del nervo mediano, mentre come un altro 33% dei soggetti riferisse sintomi prossimali al sito di entrapment. Un altro studio ha mostrato un innalzamento della soglia di sensibilità pallestesica diffusa bilateralmente in soggetti con CTS, suggerendo la presenza di disordini somatosensoriali maggiori rispetto ad un quadro isolato di mononeuropatia periferica [17].

Mehta et al. [18] somministrando infiltrazioni di anestetico, corticosteroidi e applicando radiofrequenze pulsate dirette al ganglio della radice dorsale in pazienti con dolore radicolare cronico, hanno ottenuto cambiamenti significativi nella PPT e nella *Conditioned Pain Modulation* (una misura sperimentale dei sistemi endogeni inibitori del dolore) che sono ascrivibili ad una "normalizzazione" dei fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale.

1.4 Obiettivo della revisione sistematica

Considerate le attuali evidenze in merito alla CS in pazienti con dolore neuropatico, l'obiettivo di questa revisione sistematica sarà quello di analizzare la presenza di studi in letteratura che indaghino come la sensibilizzazione centrale possa influire sull'outcome finale in soggetti che presentano quadri di radicolopatia o neuropatie periferiche in ambito muscoloscheletrico; traendo eventuali conclusioni anche in merito al peso della CS nella pratica clinica e nella prognosi dei pazienti.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Fonti di informazione e strategia di ricerca

La ricerca è stata condotta nel periodo da novembre 2019 ad aprile 2020. Sono state consultati i *database* di *Medline*, *Cochrane Library* e *PE德罗* includendo nella formula di ricerca le seguenti keywords: *radiculopathy*, *peripheral neuropathy*, *central nervous system sensitization*.

Per strutturare la stringa di ricerca è stato seguito il modello PEO-D:

- » **Popolazione:** soggetti con quadri di dolore radicolare/radiculopatia o neuropatie periferiche di interesse muscoloscheletrico.
- » **Esposizione:** nei suddetti quadri clinici è stata ricercata la presenza di fenomeni di sensibilizzazione centrale.
- » **Outcome:** disabilità e prognosi della popolazione presa in esame.
- » **Disegno di studio:** revisione sistematica della letteratura.

È stato utilizzato il motore di ricerca *PubMed*, cercando di costruire una stringa di ricerca che fosse il più possibile sensibile in modo tale da reperire il maggior numero di informazioni nel *database* di *Medline*.

Per questo motivo, per evitare di escludere studi potenzialmente significativi, non sono stati inclusi nella stringa di ricerca i termini chiave relativi all'outcome in esame (ossia disabilità e prognosi), in modo da aumentare ulteriormente la sensibilità del processo di identificazione dei *records*.

Tabella di strutturazione della stringa di ricerca secondo il modello PEO:

POPOLAZIONE	<p>"Radiculopathy"[Mesh] OR "Sciatica"[Mesh] OR "Lumbar Disc Herniation" OR "Lumbar Radiculopathy" OR "Spinal Root Compression" OR "Radicular Pain" OR "Radicular Syndrome" OR "Thoracic Radiculopathy" OR "Lumbosacral Radicular Syndrome" OR "Lumbar Nerve Root Pain" OR "Nerve Root Pain" OR "Peripheral Nervous System Diseases"[Mesh] OR Neuropathy OR "Carpal Tunnel Syndrome"[Mesh] OR "Nerve Compression Syndromes"[Mesh] OR "Median Neuropathy"[Mesh] OR "Peroneal Neuropathies"[Mesh] OR "Ulnar Nerve Compression Syndromes"[Mesh] OR "Radial Neuropathy"[Mesh] OR "Tarsal Tunnel Syndrome"[Mesh] OR "Cubital Tunnel Syndrome"[Mesh] OR "Thoracic Outlet Syndrome"[Mesh] OR "Nerve Compression" OR "Nerve entrapment" OR "Peripheral Neuropathy"</p>
ESPOSIZIONE	<p>"Central Nervous System Sensitization" [Mesh] OR "Central Sensitization") OR "Central Sensitivity Syndrome" OR "Central Sensitization Syndrome" OR Nociplastic OR "Nociplastic Pain" OR "Maladaptive plasticity" OR "Central Sensitivity"</p>
OUTCOME	/

La stringa finale utilizzata sul motore di ricerca *PubMed* è stata la seguente:

```
((((((((((((((((((((((("Radiculopathy"[Mesh]) OR "Sciatica"[Mesh]) OR "Lumbar Disc Herniation") OR "Lumbar Radiculopathy") OR "Spinal Root Compression") OR "Radicular Pain") OR "Radicular Syndrome") OR "Thoracic Radiculopathy") OR "Lumbosacral Radicular Syndrome") OR "Lumbar Nerve Root Pain") OR "Nerve Root Pain") OR "Peripheral Nervous System Diseases"[Mesh]) OR Neuropathy) OR "Carpal Tunnel Syndrome"[Mesh]) OR "Nerve Compression Syndromes"[Mesh]) OR "Median Neuropathy"[Mesh]) OR "Peroneal Neuropathies"[Mesh]) OR "Ulnar Nerve Compression Syndromes"[Mesh]) OR "Radial Neuropathy"[Mesh]) OR "Tarsal Tunnel Syndrome"[Mesh]) OR "Cubital Tunnel Syndrome"[Mesh]) OR "Thoracic Outlet Syndrome"[Mesh]) OR "Nerve Compression") OR "Nerve entrapment") OR "Peripheral Neuropathy")) AND (((((((("Central Nervous System Sensitization" [Mesh]) OR "Central Sensitization") OR "Central Sensitivity Syndrome") OR "Central Sensitization Syndrome") OR Nociplastic) OR "Nociplastic Pain") OR "Maladaptive plasticity") OR "Central Sensitivity")
```

Lo stesso procedimento è stato applicato al *database* di *Cochrane Library*, immettendo la medesima stringa utilizzata su *PubMed* all'interno del *Search Manager*.

Per la ricerca degli studi su *PEDro* è stata utilizzata la modalità di *Advanced Search*, combinando le seguenti parole chiave:

- » Sezione *Abstract & Title*: "Sensitization" e "Nerv*".
- » Sezione *Subdiscipline*: "Musculoskeletal".
- » *Match all search terms with AND*.

L'ultima ricerca è stata effettuata il giorno 01/04/2020.

2.2 Criteri di eleggibilità

Per la stesura dell'elaborato sono stati presi in considerazione solamente gli studi che rispondessero a determinati criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione:

Sono stati inclusi studi che indagassero l'influenza della CS sulla prognosi del paziente, in cui i partecipanti avessero diagnosi clinica e/o strumentale di radicolopatia (a qualunque livello vertebrale), dolore radicolare, sindromi da entrapment nervoso periferico di interesse muscoloscheletrico, sia unilaterali che bilaterali, di origine idiopatica. Non essendo obiettivo di questa revisione indagare uno specifico trattamento, sono stati inclusi anche gli studi che comprendessero il trattamento chirurgico.

Inoltre sono stati presi in considerazione solamente gli articoli di cui è stato possibile reperire il full-text in lingua inglese o italiana, senza limiti temporali in merito all'anno di pubblicazione.

Criteri di esclusione:

Dai risultati ottenuti sono stati esclusi tutti gli studi effettuati su modelli animali o con cause specifiche all'origine della sindrome radicolare o dell'entrapment periferico: tumori, cause sistemiche, neuropatie post-erpetiche, neuropatie correlate al diabete, neuropatie *pregnancy-related*, lesioni ostetriche. Sono stati inoltre scartati lavori comprendenti soggetti con fibromialgia, lesioni spinali, *Complex Regional Pain Syndrome* e altri quadri derivanti da danni al sistema nervoso centrale.

2.3 Procedimento di selezione degli studi

Per ciascuna ricerca nei vari *database* è stata effettuata una prima analisi dei risultati, escludendo gli studi che non rispondessero ai criteri di eleggibilità sopra dichiarati attraverso la lettura di titolo ed abstract.

Gli articoli rimasti dopo questa prima selezione sono stati scaricati in versione full-text ed organizzati nella libreria digitale di *Mendeley Desktop*: sono stati così rimossi alcuni duplicati e si è passati successivamente alla fase di lettura integrale degli articoli, escludendo ulteriormente gli studi che non rispondessero ai criteri di inclusione ed ottenendo il numero complessivo di articoli da sottoporre ad analisi qualitativa tramite *Critical Appraisal Evaluation Tools*.

2.4 Valutazione qualitativa degli studi

I lavori inclusi nella revisione sistematica sono stati valutati utilizzando i seguenti strumenti di *Critical Appraisal*, diversi a seconda del disegno di studio considerato:

- » ROBINS-I (*Cochrane*) per la valutazione dei *trial* non randomizzati;
- » *Risk of Bias 2.0* (*Cochrane*) per i *trial* randomizzati;
- » *CASP Checklist* per gli studi di coorte e caso-controllo;
- » *AXIS Appraisal Tool* per l'analisi qualitativa degli studi *cross-sectional*.

In merito alle revisioni narrative della letteratura prese in considerazione nell'elaborato non è stato utilizzato uno strumento specifico di valutazione, in virtù del disegno di studio in oggetto e della poca validità degli strumenti valutativi presenti in letteratura.

3. RISULTATI

3.1 Selezione degli studi

Attraverso l'uso delle stringhe di ricerca esposte in precedenza sono stati reperiti un totale di **561** articoli:

- » Strategia di ricerca su *PubMed*: **524 records**.
- » Strategia di ricerca su *Cochrane Library*: **33 records**.
- » Strategia di ricerca su *PEDro*: **4 records**.

Tramite la ricerca libera e le citazioni suggerite su *PubMed* sono stati aggiunti altri **13** articoli, per un totale di **574 records** ottenuti al termine del processo di ricerca.

La prima selezione è avvenuta tramite la lettura del titolo e dell'abstract, consentendo di eliminare gli studi non pertinenti alla ricerca in oggetto e i duplicati presenti, arrivando ad un numero complessivo di **51** articoli potenzialmente inerenti all'obiettivo della revisione sistematica.

Da questi risultati, un articolo è stato scartato poiché non è stato possibile reperire il full-text, mentre un altro lavoro è stato escluso nel processo di selezione perché disponibile solo in lingua spagnola.

Dei restanti **49** articoli è stato possibile ottenere il full-text.

Dalla lettura completa dei testi sono ulteriormente stati esclusi **33** studi, di seguito le motivazioni relative alla loro eliminazione:

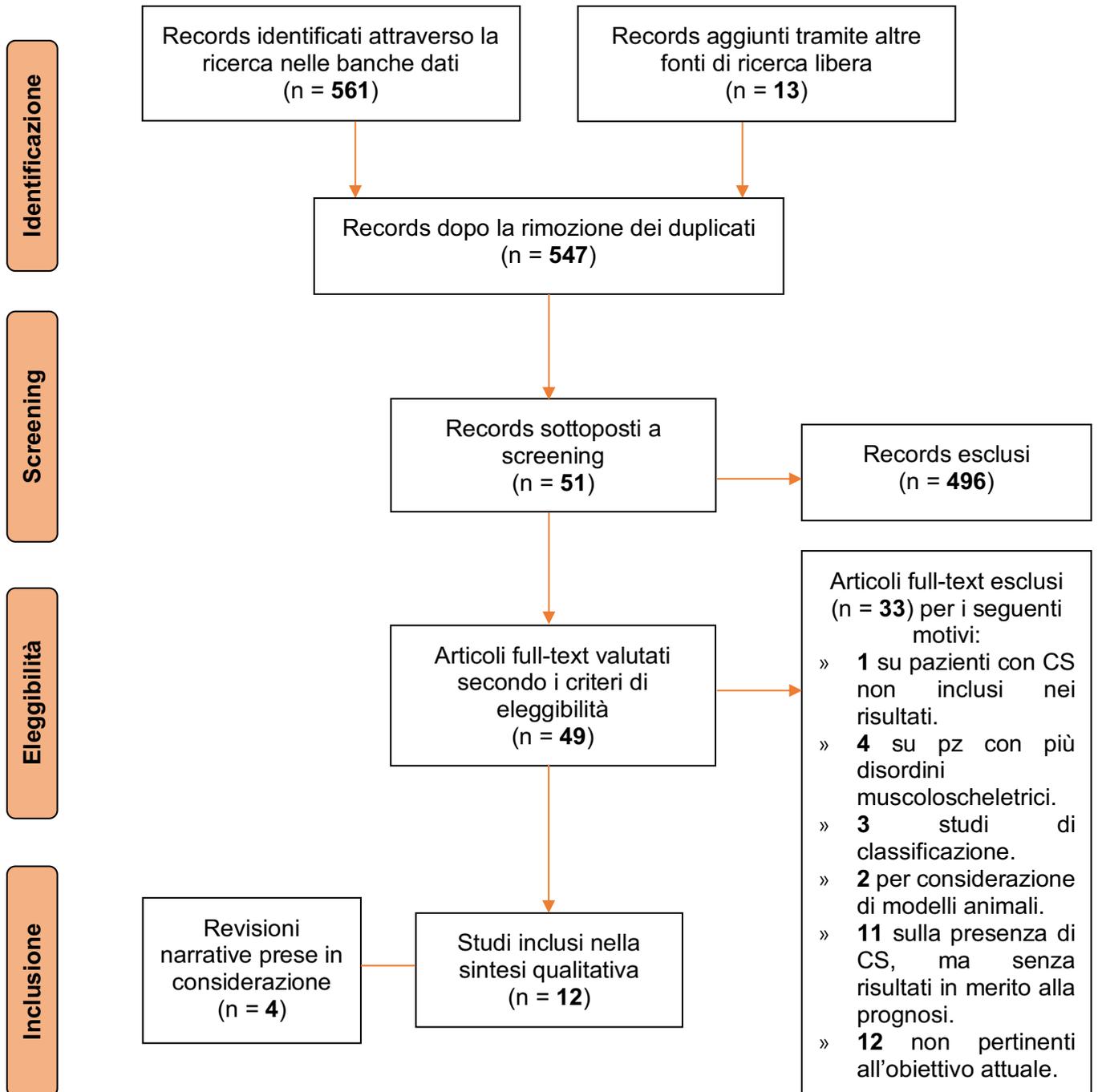
- » **n.1** articolo è stato scartato poiché i pazienti con segni di sensibilizzazione centrale non sono stati inclusi nella valutazione finale per via del loro ridotto numero.
- » **n.4** studi sono stati scartati per la compresenza di altri disturbi neuro-muscoloscheletrici nella popolazione presa in esame.
- » **n.3** articoli presentavano come obiettivo una mera classificazione dei meccanismi di dolore, tra cui quello neuropatico e la CS.
- » **n.2** articoli sono stati esclusi dall'analisi qualitativa perché prendevano in considerazione modelli animali in giustificazione dei risultati clinici ottenuti su soggetti con CTS.
- » **n.11** studi sono stati scartati in quanto indagavano la presenza di CS in quadri di dolore neuropatico, ma senza risultati rilevanti in merito alla prognosi dei pazienti.

» n.**12** articoli non sono stati considerati a causa di obiettivi non pertinenti con lo scopo della tesi.

Al termine del processo di selezione degli articoli sono stati inclusi nell'elaborato **16** studi, di cui **4** sono revisioni narrative della letteratura, non incluse nell'analisi qualitativa.

3.2 Diagramma di flusso

Presentazione del diagramma di flusso secondo il modello proposto dalle linee guida PRISMA Statement.



3.3 Tabelle sinottiche

Di seguito sono riportate le tabelle sinottiche per gli studi inclusi nella sintesi qualitativa, escluse le revisioni della letteratura.

Autori e tipo di studio	Condizione del paziente	Numero e caratteristiche dei partecipanti	Intervento	Follow-up	Risultati	Osservazioni qualitative
<p>Povlsen, Tegnell. Anno: 1996</p> <p><i>Case-control study</i></p>	<p>CTS unilaterale</p>	<p>n.51 soggetti (23 uomini, 28 donne) con diagnosi clinica di CTS, qualora dubbia confermata da studi elettrofisiologici. Range di età 23-77aa. Confrontati con un gruppo di controllo di n.20 soggetti (10 uomini e 10 donne).</p>	<p>Soggetti sottoposti ad intervento di <i>release</i> al tunnel carpale. Nei follow-up successivi rilevata PPT (eminenza tenar ed ipotenar) e un questionario soggettivo per valutare la presenza di allodinia.</p>	<p>Follow-up a 1, 3 12 e 36 mesi.</p>	<p>Ad 1 mese il 41% dei soggetti mostrava segni di allodinia e soglie ridotte di sensibilità (anche in soggetti senza allodinia). A 3 mesi il 25% dei soggetti mostrava allodinia; tutti i pz erano liberi da segni e sintomi legati a CTS. A 12 mesi 3 pz hanno riportato discomfort e riduzione della soglia al tatto; a 3 anni normalizzazione delle soglie dolorifiche.</p>	<p>Presenza di follow-up a lungo tempo. Assenza di randomizzazione. Nessuna considerazione dei fattori lavorativi, sociali e psicologici. Assenza di misure di outcome oggettive alla baseline. Presenza di entrambi i sessi.</p>
<p>Chien et al. Anno: 2008</p> <p><i>Cross-Sectional Study</i></p>	<p>Radicolopia cervicale</p>	<p>n.50 soggetti (39 donne) con WAD di grado II, n.38 soggetti (26 donne) con radicolopia cervicale, n.31 soggetti sani (25 donne). Età media di 50.0 ± 11.4aa (gruppo</p>	<p>Comparazione dei risultati al <i>Quantitative Sensory Testing</i> (QST) tra soggetti con WAD grado II e soggetti con radicolopia cervicale. Outcome: PPT bilaterale (processi articolari C5-C6, nervo mediano al gomito, tibiale anteriore); <i>cold pain threshold</i>, test di neurotensione del plesso</p>	<p>/</p>	<p>I due quadri diagnostici presentano un pattern sensoriale simile: riduzione diffusa della PPT e della <i>cold pain threshold</i>, una risposta maggiore ai test provocativi nervosi e un aumento della soglia di sensibilità pallestesica, termica ed elettrica</p>	<p>Solo il 25% dei soggetti con radicolopia presentavano esami neurofisiologici. Sproporzione tra i campioni presi in esame, con prevalenza di donne. Tutti i partecipanti erano in trattamento</p>

		radicolopatia), una durata dei sintomi di 19.7 ± 14.2 mesi e una media al <i>Neck Disability Index</i> (NDI) di circa $37.3 \pm 18.9\%$.	brachiale; sensibilità pallestesica, <i>thermal detection threshold</i> , percezione di stimoli elettrici; NDI; <i>Symptom Checklist 90-Revised</i> (SCL-90-R) per una misura del distress psicologico.		comparati al gruppo di controllo. Entrambi i quadri clinici mostrano simili livelli di distress psicologico. Emerge un'ipersensibilità diffusa in entrambi i gruppi, con ipotesi di meccanismi di CS.	con farmaci o trattamenti riabilitativi, tuttavia questi non vengono esplicitati.
Fernández-De-Las-Peñas et al. Anno: 2010 <i>Prospective single-arm trial</i>	CTS	n.72 donne con diagnosi clinica ed elettrodiagnostica di CTS. Età media del campione 44.7 ± 8.7 aa e durata media dei sintomi 3.7 ± 2.9 aa.	Possibili variabili predittive: età, durata dei sintomi, PPT (locale e diffusa), iperalgesia termica, stato di salute fisica percepita, status psicologico per citare le principali. Successiva suddivisione in <i>responders</i> o <i>non-responders</i> in base alla percezione di miglioramento in seguito ad una seduta di fisioterapia (scala GROC). Trattamento: <i>soft tissue mobilization</i> , <i>myofascial release</i> , stretching; <i>sliders</i> passivi del mediano e <i>lateral glide</i> cervicali.	A breve termine (una volta effettuata la seduta di fisioterapia)	Su 14 variabili predittive, 3 sono state inserite nel modello analitico: PPT <137 kPa (articolazioni C5-C6 dal lato affetto), <i>heat pain threshold</i> (tunnel carpale coinvolto) <39.6°C e percezione di salute generale (SF-36 con punteggio >66pt). Queste variabili risultano favorevoli all'outcome del pz dopo trattamento fisioterapico.	Follow-up a breve termine. Una sola seduta fisioterapica. Assenza del gruppo di controllo. Trattamento effettuato da un solo operatore, accuratamente descritto. Nessuna considerazione dei fattori di contesto al trattamento come possibile influenza sull'outcome.
De La Llave-Rincón et al. Anno: 2011 <i>Case-control study</i>	CTS unilaterale o bilaterale	n.72 donne con diagnosi clinica ed elettrodiagnostica di CTS. Età media 45 ± 9 aa.	Misure di outcome: dolore (NPRS), body-chart, funzione (<i>Boston Carpal Tunnel Questionnaire</i> - BCTQ), PPT (n. mediano, ulnare e radiale; massiccio	/	Rispetto ai controlli, le donne con CTS presentano iperalgesia alla pressione, al caldo e al freddo bilateralmente	Solo sesso femminile. Utilizzo di protocolli comprendenti QST di tipo "statico" e non "dinamico" come ad esempio l'analisi di

		<p>Suddivise in base alla gravità dei risultati ottenuti dagli studi fisiologici: n.19 CTS lieve, n.18 moderata e n.35 severa.</p> <p>Durata media dei sintomi alla mano 3.8 ± 3.1aa.</p> <p>Confronto con gruppo di controllo di n.19 soggetti.</p>	<p>articolare C5-C6; tunnel carpale e tibiale anteriore) e <i>thermal pain threshold</i> (eminenza tenar e tunnel carpale bilateralmente). Successivamente sono state confrontate bilateralmente, con il gruppo di controllo e, all'interno del gruppo sperimentale, tra i diversi gradi di severità di CTS.</p>		<p>e in aree non correlate al sito di entrapment. Nessuna differenza significativa tra gradi di severità. La riduzione di PPT e <i>thermal pain threshold</i> non mostra correlazione con la presenza di sintomi unilaterali o bilaterali.</p>	<p>fenomeni di sommazione temporale e <i>Conditioned Pain Modulation</i> (CPM). Assenza di follow-up.</p>
<p>Fernández-Muñoz et al. Anno: 2016</p> <p><i>Cross-Sectional Study</i></p>	<p>CTS unilaterale o bilaterale</p>	<p>n.224 donne con diagnosi clinica ed elettrodiagnostica di CTS. Il 38% di queste presentava sintomi unilaterali, il 62% sintomi bilaterali.</p> <p>Età media 45.6 ± 9.0aa; durata media del dolore 3.6 ± 3.1aa.</p> <p>Intensità media del dolore nella popolazione in esame: 4.8 ± 2.2 (NPRS).</p>	<p>Outcome analizzati: età, durata dei sintomi, PPT bilaterale (al nervo mediano, radiale ed ulnare, all'articolazione zigoapofisaria C5-C6, tunnel carpale e tibiale anteriore), <i>thermal pain threshold</i> bilaterale (al tunnel carpale e eminenza tenar), depressione (BDI-II), deficit funzionali (BCTQ), <i>Range of Motion</i> (ROM) cervicale attivo, <i>pinch tip grip force</i> (primo, secondo, terzo e quinto dito). Indagata la correlazione con l'intensità di dolore.</p>	/	<p>Debole/moderata correlazione tra intensità del dolore e ridotta funzionalità, ridotta PPT sul nervo radiale e al tunnel carpale, limitazione nel ROM cervicale e ridotta <i>pinch tip force</i>.</p> <p>Correlazione tra dolore e iperalgesia al calore sul tunnel carpale e livello di depressione.</p> <p>Assente correlazione con le variabili di PPT e <i>thermal pain threshold</i> nel lato non affetto o in siti non correlati.</p>	<p>Studio <i>cross-sectional</i>: non è possibile stabilire alcuna relazione causa-effetto tra variabili e intensità del dolore.</p> <p>Solo popolazione femminile.</p> <p>Nessuna considerazione di altre potenziali variabili come disturbi del sonno, kinesiophobia, ansia.</p>

<p>Fernández-De-Las-Peñas et al. Anno: 2016</p> <p><i>Parallel-group trial</i></p>	<p>CTS unilaterale e bilaterale</p>	<p>n.223 donne con diagnosi clinica ed elettrodiagnostica di CTS, suddivise in due gruppi sulla base della regola prognostica emersa dallo studio effettuato nel 2010 da Fernández-De-Las-Peñas C et al. Gruppo 1 (regola positiva) con 60 soggetti; gruppo 2 (regola negativa) con 163 soggetti.</p>	<p>I soggetti nel gruppo 1 presentavano almeno due delle seguenti rilevazioni: PPT <137 kPa (articolazioni di C5-C6 dal lato affetto), l'<i>heat pain threshold</i> al tunnel carpale coinvolto <39.6°C e la percezione di salute generale (punteggio alla SF-36 >66pt). Outcome: PPT, <i>thermal pain threshold</i> negli stessi siti dello studio del 2010 e <i>pinch tip grip force</i>. <i>Self-reported variables</i>: dolore (NPRS), limitazione funzionale (BCTQ) e depressione (BDI-II).</p>	<p>/</p>	<p>Al confronto tra gruppi: iperalgesia pressoria diffusa (tibiale anteriore), iperalgesia termica (eminenza tenar e tunnel carpale) e maggior status depressivo nel gruppo 1 rispetto al 2. Le donne con CTS che soddisfano la <i>clinical prediction rule</i> elaborata nello studio del 2010 e che potrebbero dunque beneficiare del trattamento fisioterapico, manifestano una ridotta PPT diffusa, iperalgesia termica locale e punteggi al BDI-II più alti.</p>	<p>Presenza di sole donne nella popolazione dello studio. Nessuna considerazione di variabili psicologiche come ansia, umore o disturbi del sonno. Suddivisione nei due gruppi seguendo una <i>clinical prediction rule</i> non ancora validata.</p>
<p>Fernández-De-Las-Peñas et al. Anno: 2017</p> <p><i>Randomized parallel-group trial</i></p>	<p>CTS</p>	<p>n.100 donne con diagnosi clinica ed elettrodiagnostica di CTS, randomizzate in due gruppi di intervento di 50 soggetti (terapia manuale vs chirurgia).</p>	<p>Misurazioni alla baseline: PPT (locale e diffusa), <i>thermal pain threshold</i> ed intensità del dolore (NPRS). Nel gruppo di terapia manuale (TM) i pz sono stati sottoposti a 3 sedute (una a settimana). Trattamento composto da: <i>soft tissue mobilization</i>, <i>myofascial release</i>, stretching, <i>sliders</i> passivi del mediano ed educazione</p>	<p>Follow-up effettuati a 3, 6, 9 e 12 mesi con misurazione di tutti gli outcome in entrambi i gruppi.</p>	<p>Miglioramenti simili dopo i due trattamenti nell'intensità del dolore e nella PPT diffusa in follow-up a medio e lungo termine. Riduzione significativa del dolore a 3 mesi e della PPT locale (tunnel carpale) a 3, 6 e 9 mesi, nel gruppo TM.</p>	<p>Randomizzazione e allocazione descritte. Cieco dell'operatore al momento della rilevazione al follow-up. Solo sesso femminile. Presenza di due cross-over. Analisi statistica per <i>intention-to-treat</i>. Non sono stati considerati i disturbi psicologici.</p>

			del pz ad eseguire esercizi a domicilio due volte al giorno. Gruppo chirurgia: decompressione del mediano e una seduta di educazione.		Nessuna differenza nella <i>thermal pain threshold</i> tra i due gruppi. Aumento della PPT diffusa nei follow-up a medio e lungo termine nei due gruppi. Entrambi gli interventi hanno avuto effetto nel ridurre l'iperalgia alla pressione in aree non correlate al problema.	
Van Rijckevorsel et al. Anno: 2017 <i>Cohort study</i>	<i>Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome (ACNES)</i>	n.50 soggetti (15 uomini, 35 donne) con ACNES. Suddivisi in due gruppi (responsivi e refrattari) sulla base dell'efficacia o non efficacia del trattamento, con riduzione della <i>Visual Analogue Scale (VAS)</i> di almeno 40mm.	n.35 pz allocati nel gruppo 'responsivi', n.15 nel gruppo 'refrattari'. Outcome post-intervento: PPT bilaterale (trapezio medio, retto del femore, abducente dell'alluce, eminenza tenar e muscoli paravertebrali), <i>electric pain and sensation thresholds</i> (muscolo trapezio medio, retto del femore, area addominale del dermatomero interessato dalla ACNES). Valutazione della risposta CPM. <i>Pain Anxiety Symptom Scale (PASS)</i> , <i>Pain Catastrophizing Scale (PCS)</i> e <i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</i> .	/	Il gruppo non responsivo ha mostrato una riduzione della PPT sia locale (paravertebrali in sede dermatomica di interesse), sia generale (trapezio ed abducente dell'alluce), rispetto al gruppo responsivo. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in merito ad <i>electric pain threshold</i> e alla risposta CPM. I pz refrattari al trattamento hanno avuto punteggi più alti nei questionari di valutazione psicologica.	Raccolta retrospettiva dei dati (<i>recall bias</i>), con possibile sovrastima. Nessun follow-up. Nessuna misurazione alla baseline pre-intervento. Raccolta ed analisi dei dati effettuata sempre dallo stesso operatore (non in cieco). Ridotto numero di partecipanti. Presenza di entrambi i sessi.

<p>Mehta et al. Anno: 2017</p> <p><i>Case-control study</i></p>	<p>Dolore radicolare unilaterale lombare</p>	<p>n.23 soggetti (13 femmine, 10 maschi) con dolore unilaterale radicolare da almeno 6 mesi. Confronto alla baseline con n.21 soggetti sani. Età media 46aa.</p>	<p>Trattati con blocco anestetico e corticosteroidi. n.10 soggetti hanno avuto un miglioramento significativo e sono stati sottoposti a trattamento con radiofrequenza pulsata dopo 3 mesi. Valutazione alla baseline, solamente i soggetti responsivi sono stati rivalutati a 1 settimana e a 3 mesi: PPT (lombare omo e controlaterale), CPM durante stimoli meccanici, dolore (<i>McGill Pain Questionnaire</i>), stato di salute generale (<i>Short-Form 12</i>), dolore neuropatico (<i>painDETECT Screening Questionnaire</i>) e depressione (<i>Hospital Anxiety Depression Scale</i>).</p>	<p>Follow-up a 1 settimana e a 3 mesi dopo l'iniezione.</p>	<p>PPT e CPM sono aumentate rispetto ai valori di baseline. Ulteriore miglioramento nei soggetti trattati con radiofrequenza pulsata (n.10 soggetti). Riduzione significativa del dolore, ma nessun miglioramento nei punteggi relativi a depressione e stato generale di salute. Il miglioramento della PPT controlaterale e della CPM, sono indice di una normalizzazione delle vie di elaborazione del dolore a livello centrale.</p>	<p>Studio pilota. Assenza di follow-up a lungo termine. Piccolo <i>sample-size</i>. Assenza di misurazioni ai follow-up per soggetti che non hanno risposto adeguatamente al primo trattamento con anestetico.</p>
<p>Roh et al. Anno: 2018</p> <p><i>Prospective single-arm trial</i></p>	<p>CTS</p>	<p>n.120 soggetti (20% uomini e 80% donne) con diagnosi clinica ed elettrodiagnostica di CTS. Età media del campione 53aa (range 31-77) e durata media dei</p>	<p>Intervento chirurgico di <i>carpal tunnel release</i> utilizzando la stessa tecnica e applicando nei 3 giorni post-operatori un tutore al polso. Nel preoperatorio sono state valutate: lo status funzionale e i sintomi (BCTQ), la PPT sulla faccia volare del terzo medio</p>	<p>Follow-up a 3 e 12 mesi post-operatori.</p>	<p>Un punteggio elevato al CSI e la ridotta PPT, sono associati ad un outcome funzionale più scarso a 3 mesi dall'intervento. La correlazione non persiste a 12 mesi di follow-up. Correlazione debole tra presenza di sensibilizzazione</p>	<p>Sproporzione nel campione tra maschi e femmine. 9% di <i>drop-out</i> (non inclusi nell'analisi). Sono stati smarriti alcuni questionari (<i>attrition BIAS</i>). Follow-up molto distanziati nel tempo.</p>

		sintomi 27 mesi (range 6-120).	dell'avambraccio dal lato affetto ed è stato somministrato il <i>Central Sensitization Inventory</i> (CSI).		centrale e un elevato punteggio al BCTQ; correlazione moderata tra meccanismi centrali e durata dei sintomi pre-operatori.	Mancanza di considerazione degli aspetti psicologici.
Fernández-De-Las-Peñas et al. Anno: 2019 <i>Randomized parallel-group trial</i>	CTS	n.120 donne con diagnosi clinica ed elettrodiagnostica di CTS, randomizzate in due gruppi di intervento di 60 soggetti (TM vs chirurgia).	Variabili misurate alla baseline: intensità del dolore, limitazione funzionale e severità dei sintomi, sintomi depressivi, PPT ed estensione dell'area di dolore. Il trattamento proposto (TM vs <i>surgery</i>) è stato identico a quello pubblicato nel 2017 (Fernández-De-Las-Peñas C et al.). Sono state rivalutate le misure di outcome tenendo conto dei follow-up a 6 e 12 mesi dall'intervento.	Follow-up effettuati a 1, 3, 6 e 12 mesi. Sono stati inseriti in analisi solo quelli a 6 e 12 mesi.	Nel gruppo TM le pz con una ridotta PPT locale (tunnel carpale) alla baseline abbiano ottenuto risultati peggiori nei follow-up a medio e lungo termine. Nel gruppo <i>surgery</i> la presenza di sintomi depressivi è correlata ad outcome peggiori. In entrambi i gruppi alti livelli di dolore e sintomi più severi alla baseline hanno comportato un outcome migliore a 6-12 mesi.	Cieco dell'operatore alla rilevazione. Operatore e paziente consapevoli del trattamento. Assenza del gruppo di controllo. Solo sesso femminile. 6 <i>drop-out</i> e 3 <i>cross-over</i> . Mancata considerazione dei fattori psicologici ed aspettative del pz.
Yoshida et al. Anno: 2019 <i>Cohort study</i>	CTS bilaterale	n.30 donne con diagnosi di CTS bilaterale. Età media 60.1 ± 14.5aa, durata media dei sintomi 42.2 ± 53.0 mesi.	Intervento di <i>release</i> del legamento trasverso del carpo. Outcome valutati: età, <i>Body Mass Index</i> , durata dei sintomi, severità del deficit di conduzione (<i>Padua classification</i>), disabilità CTS-correlata (<i>Hand10 Questionnaire</i>), dolore (<i>McGill Pain</i>	In corso uno studio dello stesso gruppo di ricerca per valutare i risultati dell'intervento chirurgico.	Correlazione significativa tra il questionario Hand10 (disabilità) e l'età dei soggetti, la durata dei sintomi, l'intensità del dolore, la <i>grip force</i> e gli aspetti psicologici. Correlazione significativa tra disabilità percepita ed	Assenza dei dati finali relativi al risultato positivo o meno del trattamento chirurgico. Solo popolazione femminile. Nessun follow-up.

			<p><i>Questionnaire</i>), <i>grip force</i> e <i>pinch grip force</i>, test della soglia tattile con monofilamento e <i>two-points discrimination sensation</i>; sensazione di intorpidimento (NRS). L'aspetto psicologico è stato valutato attraverso <i>Self-Rating Depression Scale</i>, <i>Pain Anxiety Symptom Scale</i> e <i>Stress Response Scale-18</i>.</p>		<p>intensità del dolore e <i>grip force</i>. La severità rilevata con studi neurofisiologici, la <i>pinch tip force</i>, il test della sensibilità tattile con monofilamento non sembrano invece correlati alla disabilità.</p>	
--	--	--	--	--	---	--

3.4 Analisi dei risultati

I risultati sono stati analizzati utilizzando gli strumenti indicati nella sezione “Materiali e Metodi” e sono presentati in ordine cronologico, suddivisi nei due quadri clinici principali presi in considerazione: radicolopatie e neuropatie periferiche.

3.4.1 Radicolopatia e sensibilizzazione centrale

Nell’analisi qualitativa sono stati inclusi solamente due studi relativamente a questo quadro clinico.

Il primo è uno studio *cross-sectional* del 2008 di **Chien et al.** [19], il cui obiettivo era quello di comparare la presenza di ipersensibilità diffusa tra soggetti con *chronic* WAD e soggetti con radicolopatia cervicale. Sono stati inclusi n.50 pazienti con WAD cronico di grado II e n.38 soggetti con radicolopatia (durata media dei sintomi 19.7 ± 14.2 mesi), confrontati anche con un gruppo di controllo sano. È stata effettuata un’analisi multivariata della covarianza, fissando una significatività statistica per $p < 0.05$.

Dai risultati del *Quantitative Sensory Testing* (QST) emerge come i due gruppi in esame presentino un pattern sensoriale simile: sia i pazienti con radicolopatia, sia quelli con WAD cronico hanno mostrato una ridotta PPT in tutti i siti valutati bilateralmente (processi articolari C5-C6, nervo mediano al gomito, tibiale anteriore), comparati con i controlli sani ($p < 0.01$). Inoltre non è emersa differenza significativa nella PPT tra i due gruppi in nessun sito di rilevazione ($p > 0.05$).

Anche altri outcome si sono rivelati simili se confrontati con i controlli sani: ridotta *cold pain threshold* ($p < 0.01$), VAS più elevata ai test di neurotensione per il plesso brachiale ($p < 0.05$), soglie più alte di sensibilità vibratoria, termica e di percezione degli stimoli elettrici non dolorosi ($p < 0.01$) e punteggi più alti nelle scale di valutazione del distress psicologico ($p < 0.01$), senza differenze significative tra i due gruppi ($p > 0.05$).

I risultati presentati sono stati supportati da una buona analisi statistica e da una buona consistenza interna, rafforzandone l’affidabilità. Tuttavia sono emersi alcuni errori metodologici, in particolare sul calcolo del *sample-size*, che si presenta non giustificato e con sproporzione numerica tra i vari gruppi; inoltre non è stato specificato nulla in merito ai soggetti *non-responders* (seppure sia un’area spesso difficile da indagare), ossia coloro i quali non hanno risposto a tutte le parti dello studio e sui quali non è stato possibile recuperare tutte le informazioni necessarie. In ultimo viene sottolineato come solamente il 25% dei pazienti con radicolopatia cervicale presentasse esami strumentali (neurofisiologici o radiologici) a supporto della diagnosi. Complessivamente lo studio in questione presenta un *risk of bias* moderato.

Il secondo articolo analizzato, di **Mehta et al.** (2017) [18], riguarda la risposta al QST in soggetti con dolore radicolare lombare sottoposti ad infiltrazione con anestetico e corticosteroidi in prossimità del ganglio dorsale della radice spinale interessata (*DRG block*).

Nel *case-control* sono stati reclutati n.23 soggetti con dolore radicolare unilaterale da almeno sei mesi, confrontati con un gruppo di controlli sani. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a *DRG block* sotto guida fluoroscopica, di questi solamente dieci hanno avuto un miglioramento significativo alla VAS (> 50%) e sono stati trattati dopo tre mesi con radiofrequenza pulsata (PRF).

Gli outcome presi in considerazione sono stati misurati prima del *DRG block* e successivamente a distanza di una settimana e a tre mesi (solamente per il gruppo di pazienti responsivi alla terapia infiltrativa).

L'analisi statistica è stata effettuata attraverso lo *Student's paired t-test* e il *Mann-Whitney U-test* fissando la significatività statistica a $p < 0.05$.

I risultati mostrano in tutti i pazienti un aumento significativo ($p < 0.05$) della PPT (rilevata bilateralmente a livello lombare) e della risposta alla CPM ($p < 0.05$) dopo il blocco anestetico; per i soggetti trattati dopo tre mesi anche con PRF è stato rilevato un miglioramento significativo della risposta CPM ($p < 0.05$), ma solo relativamente all'applicazione dello stimolo provocativo nell'area riferita come dolorosa dal paziente.

Nell'ambito della percezione del dolore gli autori riportano una riduzione nei punteggi dello *SF – McGill Pain Questionnaire* dopo *DRG block* nell'area affettiva e sensitiva ($p < 0.001$), ma nessuna differenza significativa ($p > 0.05$) nella qualità di vita generale (*Short-Form 12*) e nello status depressivo (*Hospital Anxiety Depression Scale*).

Dal punto di vista metodologico sono presenti diversi elementi che pregiudicano la validità dei risultati ottenuti: innanzitutto si tratta di uno studio pilota, pertanto non è stata effettuata alcuna analisi in merito alla potenza statistica e al calcolo del *sample-size*. Il processo di reclutamento dei pazienti è stato accuratamente descritto, tuttavia non viene riportata alcuna informazione sull'ingaggio e sulle caratteristiche del gruppo di controlli volontari sani. Nel bilancio finale inoltre non sono considerati i fattori confondenti, come ad esempio il fattore temporale tra i follow-up. Le misure di outcome quali PPT e CPM risultano quelle più attendibili in merito alla valutazione della risposta al dolore, valutando sia la componente statica che dinamica: tuttavia le misurazioni sono state effettuate da un unico operatore e non viene specificato se le rilevazioni avvenissero in cieco. Per questi motivi la qualità complessiva dello studio risulta discutibile e con un alto rischio di bias.

3.4.2 Neuropatie periferiche e sensibilizzazione centrale

Nel 1996 è stato condotto uno studio *case-control* da **Povlsen e Tegnell** [20] con lo scopo di valutare la presenza di allodinia al tatto in soggetti sottoposti ad intervento di *release* del legamento trasverso del carpo in seguito a diagnosi di CTS unilaterale.

Sono stati reclutati n.51 pazienti con CTS e, successivamente all'intervento chirurgico, è stata rilevata la presenza di allodinia alla pressione sull'eminenza tenar ed ipotenar attraverso un dinamometro appositamente costruito e con un questionario soggettivo; per il confronto sono stati reclutati n.20 soggetti sani, in modo da ottenere delle serie di riferimento per i valori.

Per l'analisi statistica è stato utilizzato un test non parametrico con una significatività statistica fissata al 5%.

I risultati hanno mostrato come ad un mese di distanza dall'intervento il 41% dei soggetti mostrasse fenomeni di allodinia ($p = 0.001$); a tre mesi di follow-up il 25% ($p = 0.001$); a dodici mesi n.3 pazienti sul totale del campione ha riportato ancora discomfort e riduzione della soglia di tolleranza al tatto ($p = 0.001$). Nel follow-up a tre anni è stata invece rilevata una normalizzazione delle soglie tattili e dolorifiche ($p = 0.5$, $p = 0.8$).

In questo studio sono stati considerati entrambi i sessi, fattore che rende i risultati più standardizzabili a tutta la popolazione interessata. Sono tuttavia presenti diversi limiti, a partire dalla selezione del campione e dei controlli sani: non sono stati definiti in modo preciso i metodi di reclutamento dei pazienti e non vi è stata una stima ideale del *sample-size*; lo stesso discorso si applica al gruppo di controllo. Inoltre lo strumento di misura utilizzato, seppur funzionale, è stato costruito dagli autori stessi e quindi non è possibile stabilirne la reale affidabilità e l'errore sistematico di misurazione. Considerata anche la mancata considerazione dei fattori confondenti (tempo tra i follow-up, variabili lavorative, psicologiche e sociali), lo studio si presenta ad alto rischio di bias.

Diversi anni dopo, **Fernández-De-Las-Peñas et al.** (2010) hanno pubblicato un articolo con l'obiettivo di valutare se la presenza di CS in soggetti con CTS potesse influenzare gli effetti del trattamento fisioterapico su questa categoria di pazienti [21].

In questo *single-arm trial* sono state incluse n.72 donne con diagnosi di CTS da almeno sei mesi, sottoposte ad una singola seduta di fisioterapia comprendente *soft tissue mobilization*, *myofascial release*, stretching e *sliders* neurodinamici per il nervo mediano. Sulla base della percezione di miglioramento valutata soggettivamente dal paziente (attraverso *GROC scale*), i soggetti sono stati suddivisi in due gruppi, rispettivamente *responders* e *non-responders*.

Nel follow-up a breve termine sono state rilevate le misure di outcome (significatività statistica $p < 0.10$) e tra le quattordici variabili considerate, attraverso un modello analitico di *stepwise regression*, sono state individuate tre variabili predittive significative: PPT < 137 kPa a livello delle articolazioni C5-C6 dal lato affetto, *heat pain threshold* al tunnel carpale coinvolto $< 39.6^{\circ}\text{C}$ e la percezione di salute generale del pz > 66 punti al questionario SF-36 ($p < 0.001$, coefficiente di determinazione $R^2 = 0.61$).

La presenza di almeno due variabili predittive su tre si è dimostrata essere un elemento significativo per il successo del trattamento fisioterapico (LR+ 14.8).

I limiti in merito al lavoro di Fernández-de-Las-Peñas e colleghi sono relativi al disegno di studio stesso: essendo prospettico senza gruppo di controllo e non randomizzato, lo studio può essere vulnerabile all'effetto di regressione verso la media, rendendo le variabili predittive dell'outcome più soggette al caso.

In aggiunta a questo, sono state inclusi solamente soggetti di sesso femminile e la presenza di un follow-up a breve termine rende impossibile sapere se i benefici del trattamento siano o meno perdurati nel tempo.

Nei domini relativi alla presenza di fattori confondenti, alla selezione dei partecipanti e alla misurazione degli outcome, l'analisi qualitativa rivela un *risk of bias* moderato, così come moderato risulta essere il rischio di distorsione valutativa complessivo dello studio.

Sempre in merito alla presenza di CS in donne con CTS, nel 2011 è stato pubblicato un articolo di **De La Llave-Rincón et al.** [22] con lo scopo di valutare le differenze bilaterali in merito a PPT diffusa ed iperalgesia termica in settantadue donne con CTS di grado lieve, moderato o severo. I soggetti con CTS presentavano sintomi bilaterali nel 46% dei casi.

Nello studio caso-controllo i pazienti con CTS sono stati confrontati con un gruppo di n.19 soggetti sani, misurando l'intensità del dolore (NRPS), lo status funzionale (BCTQ), la PPT (al mediano, radiale, ulnare, processi articolari C5-C6, tunnel carpale e tibiale anteriore) e la *thermal pain threshold* (eminenza tenar e tunnel carpale). Gli outcome sono poi stati ulteriormente confrontati nel gruppo CTS tra soggetti con diverso grado di severità neurofisiologica (n.19 pazienti con grado lieve, n.18 con grado moderato e n.35 con grado severo).

Dall'analisi bivariata di covarianza, condotta fissando l'intervallo di confidenza al 95% e la significatività statistica per $p < 0.05$, è emerso come la PPT locale e diffusa risultasse ridotta bilateralmente in soggetti con CTS rispetto al gruppo di controllo ($p < 0.001$), sebbene non ci fossero differenze tra forme lievi, moderate o severe ($p > 0.20$, $p > 0.40$).

Similmente, i pazienti con CTS hanno mostrato una ridotta soglia di tolleranza agli stimoli termici bilaterali, sia al calore ($p < 0.01$) sia al freddo ($p < 0.001$), e soglie dolorifiche non condizionate dalla presenza di sintomi unilaterali o bilaterali ($p = 0.701$, $p = 0.509$).

Nonostante il tipo di studio (che non consente di stabilire relazioni causa-effetto poiché privo di caratteristiche longitudinali), la presenza di sole donne nel campione in esame e l'utilizzo di misure "statiche" di valutazione della risposta algogena (QST), il lavoro è stato condotto con una buona qualità metodologica. Sono stati considerati adeguati il calcolo del *sample-size* e le modalità di reclutamento dei soggetti, così come è risultata adeguata e precisa l'analisi statistica, nonché il report dei risultati ottenuti: per questi motivi il *risk of bias* è da considerarsi basso.

Dallo stesso gruppo di ricerca nel 2016 è stato pubblicato un articolo con lo scopo di individuare quali variabili potessero essere associate all'intensità di dolore alla mano in soggetti con CTS.

Nello studio *cross-sectional* di **Fernández-Muñoz et al.** [23] sono state reclutate n.224 donne con diagnosi di CTS (unilaterale o bilaterale) e, su questa popolazione, sono state analizzate diverse variabili: età, durata dei sintomi, PPT bilaterale (al nervo mediano, ulnare e radiale, a livello dell'articolazione zigoapofisaria C5-C6, al tunnel carpale e al tibiale anteriore), *thermal pain threshold* (tunnel carpale ed eminenza tenar), depressione (BDI-II) e deficit funzionali (BCTQ), ROM cervicale e *pinch tip grip force* (tra primo, secondo, terzo e quinto dito).

Considerando come outcome primario l'intensità di dolore alla mano (valutata attraverso NPRS), è stata effettuata un'analisi alternata di regressione gerarchica, in modo da valutare la correlazione tra le variabili indipendenti e la variabile dipendente in esame (intensità del dolore). Affinché il valore venisse incluso nell'analisi di regressione è stata posta una soglia di significatività statistica per $p < 0.05$.

Ai risultati è emerso come i deficit funzionali autoriferiti, la forza di prensione tra primo, terzo e quinto dito contribuiscano per il 27% al cambiamento nell'intensità di dolore ($p < 0.001$). La presenza di sintomi depressivi e la PPT sul nervo radiale contribuiscono complessivamente per il 4% ($p < 0.001$), così come la PPT sul tunnel carpale per il 4% e la *heat pain threshold* locale per un ulteriore 2% ($p < 0.001$).

Le variabili sopra riportate sono risultate essere dei fattori predittivi significativi dell'intensità del dolore percepito dal paziente con CTS e, combinate tra loro, possono spiegare una variazione del 36.5% alla NPRS ($R^2 = 0.343$, $p < 0.001$).

Tra intensità del dolore, PPT ($p < 0.006$), ROM cervicale ($p < 0.044$) e *pinch tip grip force* ($p < 0.006$) è risultata una correlazione significativa negativa; è stata inoltre osservata una correlazione positiva con la disabilità ($p < 0.001$) e il livello di depressione ($p < 0.001$) valutati con questionari *self-reported*.

Analizzando lo studio con l'ausilio del *AXIS Critical Appraisal Tool for cross-sectional studies*, emergono alcuni domini non analizzati in modo preciso: come nell'altro studio *cross-sectional* incluso nella revisione sistematica, anche in questo caso non sono stati effettuati calcoli per giustificare il *sample-size*, nonostante abbia un numero considerevole di soggetti. Altro dominio non esplicitato riguarda i soggetti *non-responders*, dei quali non viene riportato alcun dato: si tratta comunque di un ambito poco chiaro e la cui analisi oggettiva risulta spesso difficile proprio per mancanza di informazioni (come riportato anche dallo strumento di valutazione stesso).

In ultimo non sono esplicitate le fonti di finanziamento dello studio e l'assenza di conflitti di interessi.

Nonostante lo studio presenti delle lacune metodologiche e alcuni limiti, discussi dagli autori stessi (solo popolazione femminile e mancata considerazione di altre variabili psicosociali), il rischio di bias può essere considerato basso.

Riprendendo un articolo [21] pubblicato nel 2010, **Fernández-De-Las-Peñas et al.** [24] hanno indagato con un *parallel-group trial* se le variabili precedentemente associate ad un risultato positivo del trattamento riabilitativo nei pazienti con CTS, fossero anche in grado di identificare sottogruppi clinici di pazienti con sensibilizzazione prevalentemente centrale o periferica.

Nel *trial*, pubblicato nel 2016, sono state incluse n.223 donne con CTS, successivamente suddivise in due gruppi in base alla positività o meno della regola elaborata nello studio del 2010 dallo stesso gruppo di ricerca: PPT < 137 kPa a livello di C5-C6 dal lato affetto, *heat pain threshold* al tunnel carpale $< 39.6^{\circ}\text{C}$ e punteggio > 66 punti alla SF-36 per lo stato di salute generale. Se fossero state presenti almeno due variabili su tre, il paziente sarebbe stato inserito nel gruppo *positive rule* (gruppo 1), altrimenti nel gruppo *negative rule* (gruppo 2).

Attraverso un'analisi bivariata sono stati messi a confronto i due gruppi, rilevando differenze significative negli outcome utili alla valutazione della risposta al dolore, peraltro già presenti negli studi precedenti: PPT locale e diffusa, intensità del dolore, disabilità, depressione, *thermal pain threshold* e *pinch tip grip force*.

I risultati sono stati ritenuti statisticamente significativi per $p < 0.05$.

Nelle variabili *self-reported* non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi: età ($p = 0.701$), durata dei sintomi in anni ($p = 0.819$), intensità del dolore ($p = 0.422$) e status funzionale ($p = 0.346$); contrariamente a quanto ottenuto in merito alla depressione (maggiore nel gruppo *positive rule*, $p = 0.023$).

Le donne nel gruppo 1 hanno manifestato una ridotta PPT locale e diffusa ($p < 0.001$) e una maggior iperalgesia termica ($p < 0.001$) rispetto al gruppo 2, senza che vi fossero differenze significative al confronto bilaterale ($p > 0.05$). Nessuna differenza tra i gruppi è emersa nel caso della forza di prensione delle dita ($p > 0.05$).

Analizzando l'articolo con lo strumento ROBINS-I (*Cochrane*) emerge un rischio moderato di bias a causa della scarsa considerazione dei possibili fattori confondenti, del processo di classificazione degli interventi non accuratamente descritto, oltre che nella misurazione degli outcome e nel report dei dati nella sezione risultati.

Ad un anno di distanza lo stesso gruppo di studio ha pubblicato un lavoro per comparare, con un *parallel-group trial* randomizzato, l'efficacia dell'intervento riabilitativo e di quello chirurgico nel modificare il meccanismo di *pain processing* in soggetti con CTS [25].

A tal proposito sono state reclutate n.100 donne con diagnosi di CTS e sono state randomizzate in due gruppi di intervento (chirurgia vs terapia manuale) di n.50 soggetti ciascuno: alla baseline sono state misurate la PPT (locale e diffusa, rilevata nei siti utilizzati nei precedenti studi considerati), la *thermal pain threshold* e l'intensità del dolore; successivamente rivalutate con follow-up a tre, sei, nove e dodici mesi.

La valutazione statistica primaria è stata fatta attraverso un'analisi di covarianza, successivamente le variabili sono state inserite in un modello di regressione lineare (significatività per $p < 0.05$).

Dai risultati è emerso come i soggetti trattati con tre sedute di terapia manuale abbiano mostrato un aumento della PPT al tunnel carpale a tre ($p < 0.001$), sei ($p < 0.001$) e nove mesi ($p < 0.01$), rispetto al gruppo trattato chirurgicamente. I cambiamenti osservati nella PPT diffusa sono invece stati simili nei due gruppi di intervento.

E' stata rilevata anche una riduzione significativa del dolore a tre mesi in favore del gruppo di terapia manuale ($p < 0.001$), con un *effect-size* importante; ma non sono state osservate differenze nei successivi follow-up ($p > 0.15$). Infine nessuna differenza statisticamente significativa è stata riportata nella variazione della soglia di dolore al caldo ($p = 0.462$) e al freddo ($p = 0.676$) rilevata al tunnel carpale.

Analizzando qualitativamente lo studio, la maggior parte dei domini risulta essere a basso rischio di bias, fatta eccezione per quello relativo all'errore sistematico derivante dalla

perdita di alcuni soggetti ai follow-up, ma comunque inclusi nell'analisi *intention-to-treat*. Nello specifico, tre pazienti trattati con terapia manuale hanno poi ricevuto interventi chirurgici o infiltrativi, ma sono stati comunque analizzati nei successivi follow-up come appartenenti al gruppo originario di allocazione, creando una perdita dell'equilibrio stabilito con il processo di randomizzazione iniziale.

Lo studio di coorte pubblicato nel 2017 da **Van Rijckevorsel et al.** [26] è stato l'unico incluso in questa revisione sistematica a prendere in considerazione una popolazione di soggetti con *Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome* (ACNES), ossia una forma di entrapment periferico dei nervi intercostali inferiori nella zona della muscolatura addominale, al fine di rilevare possibili cambiamenti nella processazione del dolore a livello centrale attraverso il QST.

Il campione di cinquanta pazienti è stato suddiviso in due gruppi (n. 15 refrattari e n.35 responsivi) in base al successo del trattamento a cui sono stati sottoposti (consistente in chirurgia o infiltrazioni anestetiche): una riduzione della VAS di almeno 40mm è stato considerato il criterio discriminante per l'allocazione dei soggetti.

La PPT (al trapezio medio, retto femorale, abduktore dell'alluce, eminenza tenar e muscoli paravertebrali) e la soglia sensitiva e dolorifica agli stimoli elettrici (al trapezio medio, retto femorale e area addominale interessata) è stata rilevata bilateralmente in tutti i partecipanti. Le stesse rilevazioni sono state fatte anche con l'applicazione di uno stimolo condizionante per valutare la risposta CPM; inoltre sono stati indagati gli aspetti psicologici quali ansia, depressione e catastrofizzazione.

Attraverso l'uso di un test non parametrico (Mann-Whitney U test) è stata condotta un'analisi *per-protocol* delle variabili, fissando la significatività statistica al 5%.

I pazienti non responsivi al trattamento hanno mostrato una ridotta PPT locale ($p = 0.009$) e diffusa ($p = 0.030$) rispetto ai soggetti responsivi. Nessuna differenza significativa tra i due sottogruppi è emersa invece nell'analisi della soglia di risposta agli stimoli elettrici ($p > 0.184$) e nella risposta CPM ($p > 0.172$). Il risvolto psicologico legato al dolore è risultato significativamente peggiore nei soggetti refrattari in merito ad ansia e depressione ($p = 0.042$, $p < 0.001$).

Lo studio in questione è di tipo esplorativo, per questo motivo non è stata effettuata alcuna stima del *sample-size*; inoltre i soggetti reclutati hanno avuto diagnosi di ACNES solamente sulla base di criteri clinici, mentre in letteratura si parla anche di esami di *imaging* e di laboratorio negativi, in quanto si tratta di una diagnosi fatta per esclusione di altre problematiche. Altro elemento confondente potrebbe essere legato alla modalità di

reclutamento dei pazienti, poiché sono stati inclusi nello studio soggetti sottoposti ad un trattamento dai tre ai dodici mesi prima della rilevazione delle misure di outcome.

Inoltre da segnalare l'assenza di follow-up e la presenza di ampi intervalli di confidenza, soprattutto nel gruppo di pazienti responsivi al trattamento. Complessivamente il *risk of bias* è da considerarsi moderato/alto.

Nel 2018 **Roh et al.** [27] hanno pubblicato un *single-arm trial* con l'obiettivo di determinare l'influenza della CS sugli outcome successivi ad intervento chirurgico di *release* in soggetti con CTS.

Sono stati inclusi nello studio n.120 pazienti (20% uomini, 80% donne) sottoposti ad intervento di *release* del legamento trasverso del carpo da parte di un unico specialista, in seguito al quale è stato posizionato un tutore per tre giorni, consigliando al paziente una mobilizzazione attiva delle dita fin da subito.

Lo status funzionale e i sintomi del paziente (BCTQ), la PPT (sulla faccia volare dell'avambraccio) e il questionario CSI sono stati rilevati prima dell'intervento e ad un follow-up di tre e dodici mesi.

Le misure di outcome sono state inserite in un'analisi di correlazione multivariata (con soglia di significatività statistica fissata a $p < 0.05$) e da questa è emerso che la PPT ($p < 0.019$), lo score al CSI ($p < 0.010$) e il sesso femminile ($p < 0.025$) risultano essere significativi per una variazione del 35% nel *symptom score* e del 31% nel *function score* al BCTQ ad un follow-up di tre mesi.

Tuttavia a dodici mesi di distanza nessuna variabile predittiva è risultata associata al punteggio ottenuto al BCTQ.

Il *risk of bias* dello studio incluso appare moderato: i domini più problematici sono quelli relativi alla presenza di fattori confondenti (che non vengono esplicitamente considerati, nonostante l'analisi statistica risulti valida) e alla gestione dei dati riportati nei risultati.

Nei follow-up post-intervento il 9% dei pazienti è stato perso (non venendo incluso nell'analisi statistica), inoltre gli autori riferiscono la mancanza di alcuni dati e questionari, ma senza ulteriori precisazioni in merito, aumentando il rischio di *attrition bias*. E' inoltre opportuno considerare la lunghezza e la distanza tra i follow-up relativamente ai risultati ottenuti dagli autori.

Nel 2019 è stato pubblicato uno studio condotto da **Fernández-De-Las-Peñas et al.** [28] su n.120 donne con diagnosi di CTS, randomizzate in due gruppi di intervento (terapia

manuale vs chirurgia), con lo scopo di valutare l'influenza delle variabili cliniche, psicologiche e psicofisiche sull'outcome a lungo termine.

Alla baseline sono stati rilevate le seguenti variabili: intensità del dolore, limitazione funzionale, severità dei sintomi, presenza di sintomi depressivi, PPT bilaterale (C5-C6, tunnel carpale e tibiale anteriore), severità sulla base degli esami elettrodiagnostici e durata dei sintomi.

Il trattamento proposto è stato effettuato seguendo il modello utilizzato nello studio del 2017 pubblicato da Fernández-De-Las-Peñas et al. [25], nel quale i soggetti sono stati sottoposti a tre sedute di fisioterapia oppure ad intervento di *release* del legamento trasverso del carpo più una seduta di educazione, in base al gruppo di allocazione.

I pazienti sono stati rivalutati con follow-up a uno, tre, sei e dodici mesi; tuttavia sono stati inseriti nell'analisi finale solamente le rivalutazioni compiute a sei e dodici mesi, in quanto rappresentative dell'outcome a lungo termine.

E' stata condotta un'analisi lineare di regressione multipla per determinare quale variabile predittiva potesse essere associata con l'outcome clinico considerato; il criterio di significatività per l'inclusione nell'equazione di regressione è stato fissato a $p < 0.05$.

Sono stati inclusi nell'analisi finale n.111 soggetti: entrambi i gruppi hanno mostrato un miglioramento simile in tutti gli outcome clinici a sei e dodici mesi di follow-up.

Nel gruppo trattato con terapia manuale è emersa una correlazione negativa tra gli outcome rilevati a lungo termine e la PPT al tunnel carpale ($p < 0.001$); inoltre punteggi più alti nelle misurazioni cliniche alla baseline (intensità del dolore e limitazione funzionale) hanno portato ad outcome migliori nei follow-up a medio e lungo termine.

Nel gruppo trattato chirurgicamente si è evidenziata una correlazione negativa tra la presenza di sintomi depressivi e tutti gli outcome clinici a sei e dodici mesi dall'intervento ($p < 0.001$).

I risultati di questo studio sembrano affidabili e sono supportati da un buon disegno di studio, da un'analisi statistica dettagliata e da un report completo dei dati. Alcuni limiti sono relativi alla presenza di due *drop-out* al follow-up a sei mesi nel gruppo "terapia manuale", quattro al follow-up a dodici mesi nel gruppo "chirurgia" e tre *cross-over* a dodici mesi nel gruppo "terapia manuale", tuttavia i pazienti persi durante la realizzazione dello studio non sono stati inclusi nell'analisi statistica. Complessivamente lo studio risulta a basso rischio di bias.

L'ultimo studio incluso nella revisione sistematica è stato pubblicato nel 2019 da **Yoshida et al.** [29].

Si tratta di uno studio di coorte in cui sono state reclutate n.30 donne con CTS bilaterale, con l'obiettivo di individuare quali fattori clinici influenzassero la disabilità.

I soggetti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di *release* del legamento trasverso del carpo (a cielo aperto o per via endoscopica) e una settimana prima dell'operazione sono stati valutati i seguenti outcome: età, *Body Mass Index*, durata dei sintomi, deficit di conduzione (*Padua classification*), disabilità CTS-correlata (*Hand10 Questionnaire*), dolore (*McGill Pain Questionnaire – Japanese Version*), forza di prensione, test della soglia tattile con monofilamento di Semmes-Weinstein e *two-points discrimination test*, infine l'aspetto psicologico (*Self-Rating Depression Scale*, *Pain Anxiety Symptom Scale* e *Stress Response Scale-18*).

E' stata condotta un'analisi di regressione multipla per identificare quali fattori fossero associati ai punteggi ottenuti al questionario *Hand10 (best-worst score)*, ponendo il livello di significatività statistica per $p < 0.05$.

Dall'analisi bivariata è emerso come l'età ($r = 0.33$, $p = 0.00$), la durata della sintomatologia ($r = -0.27$, $p = 0.04$), le caratteristiche del dolore ($r = 0.53$, $p = 0.00$), la forza alla prensione ($r = -0.46$ / $r = -0.29$, $p = 0.00$ / $p = 0.03$) e lo stress ($r = 0.47$, $p = 0.00$) fossero correlati alla disabilità percepita. L'analisi di regressione multipla ha rivelato come solamente le variabili relative al dolore (*McGill Pain Questionnaire*, $p = 0.00$) e alla *grip strenght* ($p = 0.00$) fossero fortemente correlate al punteggio del questionario *Hand10*.

Lo studio analizzato utilizza delle misure affidabili per gli outcome valutati, fatta eccezione per il test del monofilamento. L'analisi statistica risulta esaustiva, tuttavia non vengono riportati gli intervalli di confidenza.

Sono da considerare tre limiti principali, quali l'assenza di follow-up, la dimensione esigua del campione e la mancanza dei dati relativi ai risultati post-intervento (non ancora pubblicati dagli autori). Per questi motivi l'articolo presenta un moderato *risk of bias*.

3.4.3 Overall Risk of Bias

	Basso	Moderato	Alto
Povlsen, Tegnell (1996) <i>Case-control study</i>			
Chien et al. (2008) <i>Cross-Sectional Study</i>			
Fernández-De-Las-Peñas et al. (2010) <i>Single-arm trial</i>			
De La Llave-Rincón et al. (2011) <i>Case-control study</i>			
Fernández-Muñoz et al. (2016) <i>Cross-Sectional Study</i>			
Fernández-De-Las-Peñas et al. (2016) <i>Parallel-group trial</i>			
Fernández-De-Las-Peñas et al. (2017) <i>Randomized parallel-group trial</i>			
Van Rijckevorsel et al. (2017) <i>Cohort study</i>			
Mehta et al. (2017) <i>Case-control study</i>			
Roh et al. (2018) <i>Single-arm trial</i>			
Fernández-De-Las-Peñas et al. (2019) <i>Randomized parallel-group trial</i>			
Yoshida et al. (2019) <i>Cohort study</i>			

4. DISCUSSIONE

4.1 Radicolopatia e sensibilizzazione centrale

Dalla revisione sistematica condotta sono emersi pochi risultati in merito alla presentazione e alle caratteristiche della sensibilizzazione centrale in pazienti con radicolopatia: molti studi si concentrano su modelli animali, fornendo prove dell'esistenza di fenomeni centrali tramite sperimentazioni svolte sui ratti [42,43,44] .

La risposta centrale in quadri di coinvolgimento radicolare può essere considerata facilitata, rispetto ad entrapment periferici come riportato da un articolo pubblicato da Woolf nel 2011 [15].

Il dolore radicolare rappresenta una complessa interazione tra processi infiammatori, immuno-mediati, ischemici e centrali, che deve essere tenuta in considerazione nella programmazione del piano terapeutico del paziente.

In una *review* pubblicata nel 2014 è stata valutata l'efficacia della neurodinamica in soggetti con sindrome radicolare: gli autori hanno concluso che nell'implementazione di un trattamento basato su tecniche di mobilizzazione neurale, debba essere rivolta particolare attenzione alla valutazione dei segni di CS (quali allodinia ed iperalgesia), poiché l'efficacia dell'intervento potrebbe risultare limitata [30]. La presenza di fattori psicologici negativi (depressione, ansia), fattori cognitivi (catastrofizzazione, *locus of control* esterno) e comportamenti legati al dolore (kinesiofobia, *fear-avoidance*) è una condizione in cui la gestione del paziente deve essere focalizzata sull'aspetto educativo e cognitivo-comportamentale, in quanto tecniche manuali potrebbero rivelarsi scarsamente efficaci nel miglioramento del quadro clinico [15,30].

Considerando altre tipologie di intervento, nello studio condotto da Mehta et al. [18] incluso nell'analisi sistematica, è emerso come il trattamento del dolore radicolare cronico con l'uso di anestetici e corticosteroidi (DRG *block*) comporti una riduzione della sintomatologia, derivante da una possibile normalizzazione dell'ipereccitabilità neuronale e da una soppressione dell'attività delle cellule gliali a livello del corno dorsale midollare: il risultato è dunque una ridotta sensibilizzazione centrale e periferica. Pur trattandosi di uno studio pilota (la cui qualità metodologica risulta discutibile), nell'articolo vengono utilizzate delle rilevazioni attendibili in merito allo studio dei fenomeni centrali: la risposta CPM e la PPT sono misurazioni che permettono di ottenere una valutazione oggettiva dell'elaborazione degli stimoli a livello del SNC.

Gli autori concordano circa la necessità di pubblicazioni in merito all'utilità clinica del QST, affinché sia possibile usare questo strumento in modo standardizzato per individuare quei pazienti che possono rispondere ad una terapia in un determinato modo, sulla base del meccanismo prevalente di elaborazione del dolore (sensibilizzazione periferica o centrale). Un altro metodo utilizzato per valutare l'integrità delle vie nocicettive è rappresentato dai *LASER-evoked potentials* (LEP): in uno studio del 2016 è stato visto come i pazienti con radicolopatia lombare manifestino una riduzione del fenomeno di abitudine a stimoli dolorosi (LASER), legata ad un'incapacità di ridurre in modo efficace la trasmissione e la processazione degli stimoli dolorosi, nonostante l'integrità del tratto spino-talamico. In questo senso la rilevazione dei LEP potrebbe essere uno strumento utile per valutare lo status funzionale del sistema nocicettivo, distinguendo tra un danno nervoso e la presenza di CS [31].

Ciò che emerge dalla letteratura è la necessità di trovare degli strumenti di misura affidabili per valutare la presenza di sensibilizzazione centrale in questa tipologia di pazienti, in quanto riconoscerla permetterebbe lo sviluppo di un trattamento più efficace.

Nello studio del 2008 di Chien et al. [19] sono emersi risultati interessanti in merito alla presenza di profili sensoriali simili in pazienti con WAD cronico di grado II e radicolopatia cervicale (RC).

I dati confermano come l'ipersensibilità agli stimoli nei soggetti con WAD cronico, riconosciuta in letteratura da diversi studi [3,32,33], risulti simile nei pazienti con radicolopatia: questa condizione riflette un cambiamento del *pain processing* a livello centrale.

Anche dal punto di vista psicologico, i soggetti con RC hanno mostrato simili livelli di stress. Queste condizioni consentono di trarre delle conclusioni, seppur deboli, circa la comune riorganizzazione a livello centrale in due differenti quadri clinici. Considerando sempre l'aspetto periferico della compressione radicolare, i meccanismi di CS non possono comunque essere esclusi: il loro peso nell'inquadramento del paziente è da considerare e potrebbe giocare un ruolo importante nella prognosi e negli outcome funzionali.

Così come nella gestione del WAD cronico, la CS è un fattore prognostico significativo anche nel caso delle radicolopatie: questo potrebbe spiegare il perdurare della sintomatologia nonostante adeguati trattamenti somministrati al paziente.

In un altro studio pubblicato nel 2014 da Defrin et al. [34] è stata indagata la presenza di allodinia in soggetti con dolore radicolare lombare. Le conclusioni riportano come la valutazione e il monitoraggio dei fenomeni di allodinia agli arti inferiori, in questo tipo di pazienti, possano essere degli strumenti utili nella prognosi e nel trattamento di tale

condizione clinica, con particolare interesse nella gestione farmacologica: si rende dunque necessario individuare fenomeni di CS per trattare il paziente nel modo corretto, sia dal punto di vista riabilitativo, sia dal punto di vista medico con farmaci ed eventuali interventi invasivi.

Tuttavia, allo stato attuale, non è possibile stabilire quanto effettivamente la presenza di questo fenomeno di “ipervigilanza” del sistema nervoso centrale, possa influire sugli outcome del paziente con sindrome radicolare; pur sapendo che si tratta di un processo maladattivo che può interessare questi individui, ma che al momento non risulta approfondito in letteratura.

Sono stati riscontrati inoltre dei limiti, che hanno reso più difficoltosa l'interpretazione delle informazioni ottenute: anzitutto un problema di tipo terminologico legato al significato di “sensibilizzazione centrale”. In alcuni studi (soprattutto quelli meno recenti) questa condizione clinica viene intesa come manifestazione di fenomeni di allodinia ed iperalgesia diffusa, il che è corretto, ma solo in parte: si tratta di un fenomeno complesso, che comprende ed interessa tutti i domini del modello biopsicosociale. La necessità che ne deriva è quella di inquadrare il paziente globalmente, cercando di intercettare quali aspetti relativi all'esperienza di dolore risultino alterati per tentare di correggerli e gestirli nel modo migliore possibile con un approccio multimodale e multidisciplinare.

Un altro limite relativo all'obiettivo di questa revisione sistematica è l'assenza di studi di qualità a supporto delle teorie avanzate: attualmente la mole di pubblicazioni che indagano la presenza di CS in soggetti con radicolopatia risulta esigua e con rischio di bias moderato/alto per quanto concerne gli studi inclusi nell'analisi qualitativa.

4.2 Neuropatie periferiche e sensibilizzazione centrale

I fenomeni di CS nei soggetti con neuropatie periferiche sembrano essere maggiormente studiati in letteratura: le pubblicazioni considerate in questa revisione si concentrano principalmente sull'entrapment del nervo mediano al polso (CTS).

Da diversi anni la presenza di segni di CS in pazienti con CTS è oggetto di indagine da parte della ricerca scientifica: lo studio di Povlsen e Tegnell [20] già nel 1996 suggeriva come l'allodinia al tatto osservata nei pazienti sottoposti ad intervento decompressivo del nervo mediano, potesse essere spiegata da cambiamenti reversibili a livello del SNC; enfatizzando il possibile ruolo del trattamento conservativo prima di quello chirurgico.

La sindrome del tunnel carpale è la neuropatia periferica agli arti superiori più diffusa in termini di prevalenza [35], tuttavia non è ancora chiaro quale trattamento risulti più efficace tra intervento chirurgico e conservativo, sebbene entrambi apportino miglioramenti significativi al paziente [36,37]. Una spiegazione dell'esistenza di risultati talvolta contraddittori potrebbe essere legata alla presenza di CS: fenomeni di ipervigilanza centrale possono essere dei fattori prognostici rilevanti in soggetti con CTS.

Gli studi pubblicati da Fernández-De-Las-Peñas et al. (2009) e De La Llave-Rincón et al. (2009, 2011) hanno dimostrato come l'aumentata sensibilità diffusa agli stimoli dolorosi, la presenza di deficit nella motilità fine delle mani e nella forza di prensione delle dita, non fossero correlate alla severità della compressione nervosa rilevata tramite esami elettrodiagnostici [22,39,40]. Inoltre i soggetti con CTS manifestano alterazioni sensoriali bilaterali (nella PPT e *thermal pain threshold*) anche quando l'entrapment è solamente unilaterale. Questi elementi possono rappresentare fattori confondenti, che influenzano in modo negativo la prognosi dell'individuo, proprio per una maggior difficoltà di gestione dal punto di vista terapeutico [22,40,41].

Dagli studi analizzati risulta che la presenza di CS possa offrire una spiegazione patofisiologica per quei pazienti che sperimentano sintomi persistenti, nonostante il successo del trattamento chirurgico [10,37].

Una maggior eccitabilità del SNC è risultata essere un fattore prognostico negativo per l'efficacia del trattamento riabilitativo in soggetti con WAD cronico [10,38].

Tuttavia, la relazione tra CS e risposta all'intervento fisioterapico rimane complessa, poiché la presenza di fenomeni di riorganizzazione centrale non sempre è associata ad un outcome scarso, perciò generalizzare questi risultati sarebbe un errore.

Dallo studio di Fernández-De-Las-Peñas (2010) è emerso come l'assenza di segni di CS fosse correlata ad una risposta positiva alla terapia manuale (a breve termine) in soggetti di sesso femminile con CTS [21].

Un articolo del 2016 [24], redatto dal medesimo gruppo di ricerca riprendendo i risultati di quanto pubblicato nel 2010, ha portato a conclusioni diverse: le stesse variabili associate ad un outcome favorevole a seguito del trattamento riabilitativo (caratteristiche di una sensibilizzazione periferica), sembrano in grado di identificare donne con CTS che manifestino maggior ipersensibilità al dolore in aree non correlate al sito di entrapment.

Emerge dunque la difficoltà nello stabilire dei criteri oggettivi e delle misure quantificabili che possano essere d'aiuto nell'individuare i pazienti con CTS e fenomeni di CS.

Pertanto il percorso riabilitativo nei pazienti con entrapment del nervo mediano, dalla diagnosi al trattamento, deve essere gestito con una visione più ampia del problema, che si estenda oltre la patologia tissutale locale, considerando anche il ruolo dei meccanismi di sensibilizzazione centrale [10,37].

Questo certamente non sminuisce la componente periferica della patologia, motivo per cui il trattamento manuale risulta uno strumento efficace nel desensibilizzare le strutture locali interessate: i risultati dell'articolo pubblicato da Fernandez-Muñoz nel 2016 sostengono come l'intervento mirato a ridurre la sensibilizzazione periferica sia un fattore prognostico positivo significativo nei soggetti con CTS [23]. Lo stesso articolo riporta anche una correlazione tra l'intensità del dolore e le variabili psicologiche, sottolineando ancora una volta la necessità di inquadrare il paziente sotto molteplici punti di vista, utilizzando anche un approccio di tipo cognitivo-comportamentale se necessario.

Sempre in merito alla componente psicologica in soggetti con CTS, nello studio di Fernández-De-Las-Peñas et al. (2019) viene riportato come la presenza di sintomi depressivi sia associata ad outcome peggiori a medio-lungo termine nel gruppo di pazienti sottoposto ad intervento chirurgico, ma non nel gruppo trattato con terapia manuale: secondo gli autori questo potrebbe essere legato all'interazione terapeuta-paziente durante la seduta, oppure collegato alle aspettative del paziente stesso [28].

Dall'articolo emerge inoltre che la presenza di una ridotta PPT al tunnel carpale risulti correlata con outcome più scarsi a sei e dodici mesi dall'intervento fisioterapico: un'ipersensibilità locale alla pressione sottolinea come una sensibilizzazione periferica (e non centrale) sia associata ad una peggior risposta al trattamento riabilitativo. Questo appare nuovamente in contrasto con quanto riportato da studi precedenti [21,24], poiché

sembra che la presenza di sintomi periferici importanti sia associata ad una buona efficacia nel trattamento conservativo a breve [21], ma non in follow-up a medio-lungo termine [28]. I risultati riguardanti i soggetti sottoposti a *release* del legamento trasverso del carpo sono simili a quelli ottenuti da Roh et al. nel 2018, dai quali si è visto come la PPT localizzata alla faccia volare dell'avambraccio (dal lato affetto) non risulti un fattore predittivo significativo per l'outcome funzionale a dodici mesi post-intervento [27]. Dallo studio si evince anche che la presenza di sintomi centrali (rilevata tramite CSI) sia associata ad un outcome peggiore nei tre mesi post-operatori; associazione che viene invece a mancare al follow-up a dodici mesi.

Tuttavia le conclusioni in merito al trattamento conservativo contrastano con quanto osservato in precedenza nei soggetti con WAD cronico, in cui i pazienti che hanno mostrato una maggior iperattività a livello centrale hanno ottenuto una prognosi peggiore rispetto ad individui con una sintomatologia prettamente periferica [38].

Secondo gli autori, la mancanza di un chiaro ruolo prognostico dei fenomeni di CS in soggetti con CTS, osteggia con le evidenze in merito al peso della sensibilizzazione centrale in altre forme di dolore muscoloscheletrico (nel *Low Back Pain* ad esempio): questo potrebbe ridimensionare l'effetto della CS nelle neuropatie periferiche, rendendo necessari ulteriori studi [28].

Un'altra pubblicazione nel 2017 ha mostrato come l'intervento manuale e quello chirurgico avessero comportato il medesimo cambiamento in termini di PPT diffusa (articolazioni di C5-C6 e tibiale anteriore), nonostante l'aumento della soglia di dolore non risultasse significativo in termini assoluti [25]. Una riduzione dell'iperalgia diffusa può essere considerata come una normalizzazione dei processi di elaborazione del sintomo nel SNC e nello studio in questione questo miglioramento era presente anche a lungo termine.

In aggiunta, nello studio di coorte realizzato nel 2019 da Yoshida et al. i risultati ottenuti mostrano che la causa della ridotta funzionalità agli arti superiori, in donne con CTS bilaterale, non può essere imputabile solamente a manifestazioni periferiche: la disabilità sembra essere influenzata dalla sensibilizzazione del sistema nervoso centrale [29].

Il trattamento dell'*impairment* con tecniche (invasive o non invasive) utili a desensibilizzare l'area primariamente interessata, potrebbe comunque avere un ruolo significativo nel migliorare la prognosi del paziente con CTS e segni di CS, soprattutto se si considera il continuo bombardamento del SNC da parte di stimoli periferici come uno dei possibili meccanismi promotori di questo processo maladattivo di ipereccitabilità centrale [10,11,13].

Come affermato in precedenza, gran parte del materiale pubblicato in letteratura si concentra sui fenomeni di CS nei pazienti affetti da sindrome del tunnel carpale. E' stato reperito solamente un unico studio che indagasse un'altra neuropatia periferica di interesse muscoloscheletrico.

Nel lavoro di Van Rijckevorsel et al. (2017) sono stati inclusi soggetti con ACNES trattati con infiltrazioni o chirurgia: dai risultati si evince come i soggetti non responsivi a questi trattamenti manifestassero una ridotta PPT sia a livello locale, sia diffusa. Dunque potrebbe essere presente una sensibilizzazione di strutture spinali e sovraspinali, che determini un outcome peggiore in seguito ad interventi localizzati.

Le conclusioni degli autori sono a sostegno di una terapia aggiuntiva ed alternativa rispetto a quella diretta al sito di entrapment, che abbia una maggior efficacia nel modificare la risposta centrale agli stimoli periferici (gabapentin e farmaci antidepressivi triciclici) [26].

Le evidenze a sostegno del ruolo della sensibilizzazione centrale nell'outcome dei pazienti con neuropatie periferiche sembrano essere più consistenti rispetto alle radicolopatie.

La presenza di CS appare in grado di modificare la prognosi dei soggetti con entrapment periferico: dagli studi analizzati risalta l'importanza di tener conto dei fenomeni centrali, in quanto questi possono cambiare l'esito e l'efficacia del trattamento che si applica al paziente; sia esso di tipo conservativo, sia chirurgico.

Tuttavia queste considerazioni sono solamente preliminari, perché anche in questo caso gli studi di qualità metodologica elevata e con un'importante significatività clinica risultano pochi.

Si evidenzia la necessità di creare un protocollo quanto più possibile standardizzato per valutare la CS nei pazienti con entrapment periferici, poiché spesso diversi gruppi di studio utilizzano differenti misure di outcome per individuare e quantificare la sensibilizzazione del SNC.

Un altro limite che impedisce di tracciare una linea comune su quanto questo fenomeno influisca sulla prognosi dei pazienti, è relativo alle popolazioni studiate: la quasi totalità della letteratura scientifica disponibile si concentra su soggetti con CTS, in particolare con netta prevalenza di pazienti di sesso femminile.

Appare perciò prematuro generalizzare quanto emerso in questa revisione sistematica, rispetto alle varie tipologie di intrappolamento periferico: sono pertanto necessari ulteriori studi per approfondire queste tematiche, alla luce delle limitazioni riscontrate allo stato attuale.

5. CONCLUSIONI

La CS è un processo maladattivo che può instaurarsi in molteplici condizioni muscoloscheletriche, giocando un ruolo significativo nella prognosi del paziente.

Proprio per questo, dalla letteratura presa in esame, emerge la necessità di trovare degli strumenti affidabili e quanto più possibile standardizzabili per la valutazione di questo fenomeno, così da permettere una miglior gestione terapeutica dei pazienti.

Negli articoli reperiti sono stati utilizzati svariati protocolli e diverse modalità di rilevazione per analizzare e quantificare la presenza di CS: l'utilizzo dei LEP, il QST (stimoli vibratorii, termici ed elettrici) e la PPT (anche rilevando la risposta CPM), fino all'uso di questionari come il CSI.

Da questo emerge una notevole eterogeneità nella valutazione di queste manifestazioni che potrebbe poi inficiare anche sulla qualità finale dei risultati, rendendo difficile il confronto tra i lavori pubblicati in letteratura.

Gli studi disponibili in merito all'outcome dei soggetti con radicolopatia e CS sono pochi e con alto rischio di bias, il che non permette di trarre delle conclusioni significative relative a quanto la presenza di segni di ipereccitabilità centrale possa influire sugli esiti dell'intervento terapeutico.

Ciò che emerge chiaramente è la necessità di sviluppare un trattamento personalizzato per i pazienti che manifestano segni di CS, poiché l'efficacia dell'approccio medico e riabilitativo diretto ai soli impairment periferici potrebbe risultare limitata, influenzando negativamente la prognosi del soggetto o ritardandone la guarigione.

La ricerca svolta sugli entrapment periferici mostra una maggior robustezza degli studi dal punto di vista metodologico, oltre ad una maggior quantità di articoli pubblicati.

Quello che risulta dalla letteratura è che la presenza di CS possa essere una spiegazione plausibile in quei casi dove la sintomatologia tende a non risolversi, nonostante la corretta esecuzione dell'intervento chirurgico o riabilitativo.

Riscontrare segni di CS alla valutazione dei soggetti con neuropatie periferiche, permette di impostare un trattamento multimodale adeguato che, se necessario, coinvolga altre figure professionali.

I limiti individuati negli studi, anche in questo caso, sono relativi alla presenza di eterogeneità dal punto di vista della valutazione: nella maggior parte dei casi vengono

utilizzate rilevazioni della PPT e della *thermal pain threshold*, ma i protocolli e i questionari usati spesso differiscono tra i vari gruppi di studio.

In ultimo, la letteratura inclusa in questo elaborato si concentra prevalentemente sulla presenza di CS in pazienti con CTS, rendendo dunque difficile trarre delle conclusioni in merito ad altre tipologie di entrapment meno frequenti.

Si ritengono dunque necessari ulteriori studi che riescano a valutare in modo globale le manifestazioni di CS nei soggetti con entrapment periferici e con radicolopatia, anche attraverso follow-up a lungo termine, in modo tale da ottenere risultati con un risvolto più significativo dal punto di vista clinico (e non solo sperimentale) relativamente alla prognosi dei pazienti.

6. KEY POINTS

- ✓ In letteratura è presente una discreta eterogeneità in merito alla valutazione della sensibilizzazione centrale in soggetti con entrapment periferici o quadri di radicolopatia.
- ✓ Le evidenze scientifiche riguardo il peso della CS sulla prognosi pazienti con radicolopatia sono poche e gli articoli presenti in letteratura hanno un alto rischio di bias: risulta pertanto difficile trarre delle conclusioni rilevanti dal punto di vista clinico.
- ✓ Nei soggetti con entrapment periferici sembra che la presenza di plasticità maladattiva centrale possa spiegare la scarsa risposta a trattamenti riabilitativi o chirurgici correttamente eseguiti.
- ✓ In entrambe le condizioni cliniche analizzate emerge la necessità di sviluppare un trattamento personalizzato, multimodale e talvolta multidisciplinare per i pazienti con manifestazioni di CS, poiché l'efficacia degli interventi diretti ai soli impairment periferici potrebbe risultare limitata.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473–7.
- [2] Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. 2015 May-Jun;18(3):E333-46.
- [3] Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Manual Therapy* 2010; 15:135-141.
- [4] Zhuo M. A synaptic model for pain: long-term potentiation in the anterior cingulate cortex. *Molecules and Cells* 2007;23:259–71.
- [5] Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1–32.
- [6] X. Y. Li, Y. Wan, S. J. Tang, Y. Guan, F. Wei, and D. Ma, “Maladaptive plasticity and neuropathic pain,” *Neural Plasticity*, vol. 2016, Article ID 4842159, 2 pages, 2016.
- [7] Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. The discriminative validity of “nociceptive” “peripheral neuropathic” and “central sensitization” as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain. *Clin J Pain*. 2011;27:655–63.
- [8] Ristori D, Miele S, Rossetini G, Monaldi E, Arceri D, Testa M. Towards an integrated clinical framework for patient with shoulder pain. *Arch Physiother*. 2018;8:7.
- [9] Nijs J, Torres-Cueco R, Van Wilgen CP et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*. 2014;17:447–57.
- [10] Fernández-De-Las-Peñas C, Plaza-Manzano G. Carpal tunnel syndrome: just a peripheral neuropathy? *Pain Manag*. 2018 Jun 5.
- [11] Arendt-Nielsen L, Fernández-De-Las-Peñas C, Graven-Nielsen T. Basic aspects of musculoskeletal pain, from acute to chronic pain. *J. Man. Manip. Ther*. 19, 186–93 (2011).
- [12] Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 2017 Jun;21(6):28.
- [13] Dec P, Zyluk A. Bilateral carpal tunnel syndrome – A review. *Neurol Neurochir Pol* [Internet]. 2018;52(1):79–83.
- [14] Nee RJ, Butler D. Management of peripheral neuropathic pain: Integrating neurobiology, neurodynamics, and clinical evidence. *Phys Ther Sport*. 2006;7(1):36–49.

- [15] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2–S15.
- [16] Zanette G, Cacciatori C, Tamburin S. Central sensitization in carpal tunnel syndrome with extraterritorial spread of sensory symptoms. *Pain* 2010;148(February (2)):227–36.
- [17] Tucker AT, White PD, Kosek E et al. Comparison of vibration perception thresholds in individuals with diffuse upper limb pain and carpal tunnel syndrome. *Pain* 2007;127(February (3)):263–9.
- [18] Mehta V, Snidvongs S, Ghai B, Langford R, Wodehouse T. Characterization of peripheral and central sensitization after dorsal root ganglion intervention in patients with unilateral lumbosacral radicular pain: A prospective pilot study. *Br J Anaesth*. 2017;118(6):924–31.
- [19] Chien A, Eliav E, Sterling M. Whiplash (Grade II) and cervical radiculopathy share a similar sensory presentation: An investigation using quantitative sensory testing. *Clin J Pain*. 2008;24(7):595–603.
- [20] Povlsen B, Tegnell I. Incidence and natural history of touch allodynia after open carpal tunnel release. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1996;30(3):221–5.
- [21] Fernández-De-Las-Peñas C, Cleland JA, Ortega-Santiago R, De-La-Llave-Rincon AI, Martínez-Perez A, Pareja JA. Central sensitization does not identify patients with carpal tunnel syndrome who are likely to achieve short-term success with physical therapy. *Exp Brain Res*. 2010;207(1–2):85–94.
- [22] De La Llave-Rincón AI, Fernández-De-Las-Peñas C, Laguarda-Val S, Alonso-Blanco C, Martínez-Perez A, Arendt-Nielsen L, et al. Increased pain sensitivity is not associated with electrodiagnostic findings in women with carpal tunnel syndrome. *Clin J Pain*. 2011;27(9):747–54.
- [23] Fernandez-Muñoz JJ, Palacios-Ceña M, Cigaran-Mendez M, Ortega-Santiago R, De La Llave-Rincón AI, Salom-Moreno J, et al. Pain is associated to clinical, psychological, physical, and neurophysiological variables in women with carpal tunnel syndrome. *Clin J Pain*. 2016;32(2):122–9.
- [24] Fernández-De-Las-Peñas C, Fernández-Muñoz JJ, Navarro-Pardo E, Da-Silva-Pocinho RF, Ambite-Quesada S, Pareja JA. Identification of subgroups of women with carpal tunnel syndrome with central sensitization. *Pain Med (United States)*. 2016;17(9):1749–56.
- [25] Fernández-De-Las-Peñas C, Cleland J, Palacios-Ceña M, Fuensalida-Novo S, Alonso-Blanco C, Pareja JA, et al. Effectiveness of manual therapy versus surgery in pain

processing due to carpal tunnel syndrome: A randomized clinical trial. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2017;21(7):1266–76.

[26] Van Rijckevorsel DC, Boelens OB, Roumen RM, Wilder-Smith OH, van Goor H. Treatment response and central pain processing in Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome: An explorative study. *Scand J Pain [Internet]*. 2017;14:53–9.

[27] Roh YH, Kim S, Gong HS, Baek GH. Influence of centrally mediated symptoms on functional outcomes after carpal tunnel release. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–7.

[28] Fernández-De-Las-Peñas C, de-la-Llave-Rincón AI, Cescon C, Barbero M, Arias-Burúa JL, Falla D. Influence of Clinical, Psychological, and Psychophysical Variables on Long-term Treatment Outcomes in Carpal Tunnel Syndrome: Evidence From a Randomized Clinical Trial. *Pain Pract*. 2019;19(6):644–55.

[29] Yoshida A, Kurimoto S, Iwatsuki K, Saeki M, Nishizuka T, Nakano T, et al. Upper extremity disability is associated with pain intensity and grip strength in women with bilateral idiopathic carpal tunnel syndrome. *NeuroRehabilitation*. 2019;44(2):199–205.

[30] Efstathiou MA, Stefanakis M, Savva C, Giakas G. Effectiveness of neural mobilization inpatients with spinal radiculopathy: A critical review. *J Bodyw Mov Ther [Internet]*. 2015;19(2):205–12.

[31] Hüllemann P, von der Brélie C, Manthey G, Düsterhöft J, Helmers AK, Synowitz M, et al. Laser-evoked potentials in painful radiculopathy. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(11):2292–9.

[32] Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Paul L. Evidence for central sensitization in chronic whiplash: A systematic literature review. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2013;17(3):299–312.

[33] Nijs J, Van Oosterwijck J, De Hertogh W. Rehabilitation of chronic whiplash: Treatment of cervical dysfunctions or chronic pain syndrome? *Clin Rheumatol*. 2009;28(3):243–51.

[34] Defrin R, Devor M, Brill S. Tactile allodynia in patients with lumbar radicular pain (sciatica). *Pain [Internet]*. 2014;155(12):2551–9.

[35] Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in a General Population. *JAMA [Internet]*. 1999 Jul 14;282(2):153–8.

[36] Shi Q, MacDermid JC. Is surgical intervention more effective than non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome? a systematic review. *J Orthop Surg Res*. 2011;6(1):1–9.

[37] De La Llave-Rincón AI, Puenteadura EJ, Fernández-De-Las-Peñas C. New advances in the mechanisms and etiology of carpal tunnel syndrome. *Discov Med*. 2012;13(72):343–8.

- [38] Jull G, Sterling M, Kenardy J, Beller E. Does the presence of sensory hypersensitivity influence outcomes of physical rehabilitation for chronic whiplash? - A preliminary RCT. *Pain*. 2007;129(1–2):28–34.
- [39] De La Llave-Rincón AI, Fernández-De-Las-Peñas C, Pérez-De-Heredia-Torres M, Martínez-Perez A, Valenza MC, Pareja JA. Bilateral deficits in fine motor control and pinch grip force are not associated with electrodiagnostic findings in women with carpal tunnel syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(6):443–51.
- [40] Fernández-De-Las-Peñas C, De La Llave-Rincón AI, Fernández-Carnero J, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in carpal tunnel syndrome: Evidence of central processing in unilateral neuropathy. *Brain*. 2009;132(6):1472–9.
- [41] De La Llave-Rincón AI, Fernández-De-Las-Peñas C, Fernández-Carnero J, Padua L, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Bilateral hand/wrist heat and cold hyperalgesia, but not hypoesthesia, in unilateral carpal tunnel syndrome. *Exp Brain Res*. 2009;198(4):455–63.
- [42] Rutkowski MD, Winkelstein BA, Hickey WF, Pahl JL, DeLeo JA. Lumbar nerve root injury induces central nervous system neuroimmune activation and neuroinflammation in the rat: Relationship to painful radiculopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(15):1604–13.
- [43] Hunt JL, Winkelstein BA, Rutkowski MD, Weinstein JN, DeLeo JA. Repeated injury to the lumbar nerve roots produces enhanced mechanical allodynia and persistent spinal neuroinflammation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(19):2073–9.
- [44] Huang Y, Li Y, Zhong X, Hu Y, Liu P, Zhao Y, et al. Src-family kinases activation in spinal microglia contributes to central sensitization and chronic pain after lumbar disc herniation. *Mol Pain*. 2017;13:1–13.