



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

Anno accademico 2022/2023

Campus Universitario di Savona

**Scossa? Va bene! Quali indagini strumentali abbiamo a
disposizione per approfondire problematiche nervose
nell'arto inferiore? Una revisione narrativa della
letteratura**

Candidato: Dott. Ft. *Matteo Tonuzi*

Relatore: Dott.ssa Ft. OMT *Nicole
Schenato*

INDICE

ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1 Background	5
1.2 Patofisiologia	5
1.3 Classificazione	6
1.4 Valutazione clinica	7
2. MATERIALI E METODI	14
2.1 Strategie di ricerca	14
2.2 Caratteristiche degli studi	14
2.3 Stringa di ricerca	14
3. RISULTATI	15
3.1 Flow chart	16
3.2 Tabelle sinottiche dei risultati	17
4. DISCUSSIONI	27
5. CONCLUSIONI	35
6. LIMITI	36
BIBLIOGRAFIA	37
ALLEGATI	40

ABSTRACT

Introduzione

Le neuropatie periferiche sono problematiche comuni e disabilitanti. Essendo caratterizzate da un ampio ventaglio di condizioni possibili, esse possono rendere l'iter diagnostico una vera e propria sfida e, in un contesto di questo tipo, l'indagine strumentale diventa un grande alleato.

Nonostante in letteratura siano presenti diversi studi a riguardo, non c'è ancora un consenso rispetto ad un protocollo standardizzato da poter utilizzare, per cui l'esame strumentale viene attualmente scelto in base al singolo paziente. Manca inoltre anche un consenso riguardo alla presenza di un reference standard con il quale gli esami strumentali possano essere confrontati per capire quale possa essere più adeguato rispetto ad un altro nell'indagare le neuropatie.

Obiettivo

Questa revisione narrativa si pone l'obiettivo di individuare e valutare, tra le varie proposte presenti in letteratura, l'affidabilità diagnostica degli esami strumentali attraverso la valutazione della morfologia e della funzionalità delle strutture nervose, valutandone la correlazione con la problematica nervosa indagata e l'eventuale capacità di tornare utile nella diagnosi differenziale.

Materiali e metodi

Per eseguire la revisione sono state consultate le banche dati Pubmed, Cinhal e Cochrane, includendo studi osservazionali di tipo trasversali, prospettici e retrospettivi, data la natura narrativa della revisione. Sono stati inclusi i lavori pubblicati in inglese ed italiano.

Risultati

Sono stati individuati 1336 articoli da PubMed, 249 da Cinhal e 109 da Cochrane, per un totale di 1694 articoli. 181 articoli sono stati esclusi in quanto ripetuti e 147 perchè pubblicati in lingue diverse da quella inglese o italiana. Dalla lettura dei titoli ne sono stati scelti 149 per la lettura degli abstract, tramite la quale ne sono stati selezionati 25 per la lettura dei full-text. Degli studi letti integralmente, ne sono infine stati inclusi 10 per l'analisi e la sintesi dei risultati.

Conclusioni

Dall'analisi dei risultati, emerge una buona affidabilità nelle radicolopatie lombari della risonanza magnetica quando essa valuta l'amiotrofia e l'infiltrazione adiposa nei casi cronici, mentre in quelli acuti e sub-acuti il reference standard rimangono gli studi elettrodiagnostici (elettromiografia ed

elettroencefalografia); buona è anche l'accuratezza della risonanza magnetica nella sindrome del tunnel tarsale. L'ecografia mostra una buona affidabilità nella valutazione delle neuropatie periferiche (nel caso della revisione, peroneali e tibiali), mostrando una maggiore accuratezza diagnostica se associate ad elettrodiagnosi. Gli studi elettrodiagnostici infine vengono utilizzati spesso come reference standard con valori eterogenei e, quando indagati, mostrano evidenze contrastanti riguardo le radicolopatie lombari.

In ogni caso sono necessari ulteriori studi con elevata numerosità campionaria, maggiore qualità metodologica e maggior omogeneità nell'inclusione dei pazienti, nelle patologie indagate e dei reference standard in quanto a causa di queste disuguaglianze le evidenze a favore delle conclusioni sono deboli e non permettono un confronto valido.

1. INTRODUZIONE

1.1 Background

Le neuropatie periferiche dell'arto inferiore rappresentano un gruppo di condizioni cliniche eterogenee che interessano il sistema nervoso periferico.

Il sistema nervoso periferico si compone di tre branche: motoria, sensitiva ed autonoma pertanto le neuropatie possono presentarsi con sintomi motori, sensitivi, autonomici o con quadri misti, a seconda della composizione e del numero delle strutture nervose coinvolte. Esse rappresentano delle condizioni complesse e di difficile interpretazione data la variabilità riguardo la gravità della condizione, la velocità di degenerazione e la patogenesi. [5]. Queste vanno a rappresentare la condizione neurologica che si presenta maggiormente in primo accesso medico: in letteratura si ha una prevalenza del 2,4% della popolazione, dato che aumenta con l'aumentare dell'età fino a stabilizzarsi sull'8% superati i 55 anni [4][5].

Data la variabilità e la complessità già citata dei quadri possibili, si rende necessario creare un iter diagnostico coerente e logico che possa progredire a step per aiutare il clinico il più possibile [1][2][12]: sarà fondamentale quindi andare a riconoscere i vari pattern clinici, consentendo un approccio finalizzato all'indagine eziologica e diagnostica grazie a cui si potrà guidare il paziente nel percorso terapeutico [15].

1.2 Patofisiologia

I principali fattori che portano a sviluppare neuropatie periferiche sono due e consistono in fattori meccanici e vascolari; non c'è ancora completo consenso su quale tra questi due fattori sia preponderante in una lesione nervosa, soprattutto nelle prime fasi, ma sembrerebbe che nella maggior parte dei casi le due condizioni coesistano: difatti spesso una compressione nervosa che continua nel tempo va a creare un'alterazione della vascolarizzazione del nervo a causa della quale, in caso di cronicità, possono nascere fenomeni fibrotici, demielinizzanti e successivamente lesivi dell'assone, con potenziale perdita di esso. [15]

Il danno può avvenire a livello del corpo cellulare, dell'assone, della mielina o in combinazione tra di essi; quando vengono colpite le fibre nervose di largo diametro vengono intaccate le componenti motorie, sensoriali, vibratorie e propriocettive, a differenza delle fibre di diametro minore, le quali mediano dolore, sensibilità termica e le funzioni autonome [14].

Indipendentemente dall'eziologia, le lesioni che stanno alla base di queste neuropatie periferiche sono riconducibili a degenerazione assonale, degenerazione mielinica o ad una commistione tra di essi [9][15].

In letteratura troviamo la degenerazione assonale, che consiste nella degenerazione primaria degli assoni e secondariamente della guaina mielinica [10], e si distingue in:

. Degenerazione walleriana, instaurata dopo una lesione traumatica o una compressione prolungata dell'assone, che porta ad un progressivo logoramento assonale e mielinico distalmente al sito di lesione, a causa della riduzione di nutrimento dovuta al meccanismo lesivo stesso [9][10].

. Neuropatia assonale, anche conosciuta come “dying-back syndrome” [9], una degenerazione assonale non secondaria a traumi, nell'80% dei casi presente nelle polineuropatie. Si manifesta con debolezza e cambiamenti nel trofismo muscolare, presentando decorso disto-prossimale essendo la parte distale del nervo più sensibile in quanto geograficamente più distante dal corpo cellulare, il quale si occupa di fornire nutrimento; possono essere causate da patologie sistemiche quali HIV, HCV o la sindrome di Guillan Barrè [9][12].

La degenerazione mielinica invece è segmentaria e colpisce la guaina mielinica del nervo, con una distribuzione discontinua che non colpisce tutta la fibra lungo la sua lunghezza ma solo in parte e spesso è di natura infiammatoria od immuno-mediata [9]. Avviene quando l'evento lesivo non è sufficiente a danneggiare direttamente l'assone il quale può venir interessato solo nel caso in cui la condizione perduri per lunghi periodi di tempo andando a perdere la capacità di condurre il segnale nervoso [2][10].

1.3 Classificazione

Esse possono essere di tipo ereditario od acquisito [4], e si dividono principalmente in quattro macrocategorie:

1. Neuropatie asimmetriche focali, che possono interessare una o più radici nervose (sindrome radicolare), i plessi nervosi od il nervo singolo (mononeuropatie) [9][16]. I sintomi si presentano generalmente a livello del territorio innervato dal nervo affetto o lungo il decorso anatomico delle strutture nervose interessate, scatenati spesso da una causa locale (compressione o trauma) [2][16]; meno frequentemente possono venir scatenate da processi infiammatori focali, da patologie neoplasitiche o da vasculiti [16].
1. Multineuropatie, in cui c'è un interessamento di più strutture nervose non contigue, le quali possono manifestare problematiche in contemporanea o in successione temporale causate sempre da malattie sistemiche, prime tra tutte il diabete [4][9]. È possibile constatare la pressoché assenza di dati riguardanti la prevalenza e l'incidenza, probabilmente per l'alta variabilità delle condizioni possibili [3], spesso di origine vascolare o immuno-mediata [2]. Si presentano con debolezza ed atrofia prossimo-distale di natura progressiva, manifestandosi con una distribuzione asimmetrica [3][4] e con in genere un'evoluzione clinica molto rapida [16].
2. Polineuropatie, le più gravi, condizioni in cui ad un paziente su quattro non si riesce ad attribuire una causa [3] e i quadri principali sono la sindrome di Guillan Barrè, le polineuropatie diabetiche, le patologie paraneoplastiche e le tossiche [3]. I sintomi si presentano con un andamento bilaterale tra gli arti inferiori, simmetrico e con andamento disto-prossimale, comparando contemporaneamente tra i

lati colpiti [2][3]. La sintomatologia sensitiva è presente in maggior misura rispetto a quella motoria partendo solitamente dalle dita dei piedi, andando col tempo a progredire prossimalmente, senza superare il ginocchio [16]; la presenza di sintomi, soprattutto motori, in zone più prossimali, sono raramente compatibili col quadro di polineuropatia periferica e pongono il clinico nella condizione di dover valutare la presenza eventuale di neuromiopia di origine centrale [16].

3. Poliradicolopatie, con coinvolgimento di multiple radici nervose e con una sintomatologia potenzialmente simile a quella delle polineuropatie, con la differenza che in questo caso ci può essere un indebolimento della muscolatura prossimale e talvolta di quella craniale. Nei casi più severi è possibile trovare un coinvolgimento sensitivo degli arti interi e del tronco, compresa la parte toracica, andando a risparmiare invece la regione posteriore corrispondente al decorso della colonna vertebrale [16].

1.4 Valutazione clinica

Come visto in precedenza, dato il numero elevato di potenziali cause (dal 25% al 46% hanno origine idiopatica [11][14]) si ha un conseguente aumento di rischio di una diagnosi tardiva e ciò, associato alla variabilità delle diverse manifestazioni [1][5] ed ai fattori biopsicosociali correlati [6], può andare a compromettere la qualità di vita, portando infine ad un trattamento con outcome peggiori [4][8].

Si rende necessario quindi creare un iter diagnostico coerente e logico, che possa progredire a step per aiutare il clinico il più possibile [2][12].

Il processo diagnostico andrà ad identificare importanti informazioni riguardo la condizione del paziente, e sarà composto da un iter rigoroso composto dai seguenti punti [17]:

1. anamnesi
1. esame obiettivo
2. esami strumentali

Anamnesi

Una buona parte dei dati rilevanti li si possono ricavare già da un'accurata anamnesi, e ciò è possibile solo stabilendo una comunicazione adeguata con il paziente, che permetta di comprendere cosa egli stia comunicando e come lo stia facendo, al fine di creare un primo contatto [22][23].

L'anamnesi medica remota deve indagare se la condizione simil-neuropatica abbia origine nervosa o meno, e se si comprende se sia presente un'affezione del sistema nervoso centrale o del periferico [22]. Questo lo si può individuare valutando innanzitutto lo stato di coscienza (consapevolezza, memoria, eloquio), l'orientamento spazio-temporale e personale, le capacità attentive e l'adeguatezza al contesto [22]. A questo

dovrà poi seguire una verifica sulla presenza di segni e sintomi neurologici diffusi o localizzati ed eventualmente un'ulteriore indagine più approfondita sulla tipologia di questi ultimi: mal di testa, nausea, vertigine, difficoltà nella parola, disturbi visivi e movimenti involontari i quali possono far pensare ad una problematica di tipo centrale (o che comunque possa derivare da altre patologie) [24], mentre invece una sintomatologia più precisa e riferita ad una sola zona del corpo può indirizzare maggiormente verso una condizione di natura periferica [18][24].

Andrà poi verificata la presenza di comorbidità acute o croniche di origine extranervosa essendoci condizioni metaboliche come il diabete che rappresentano una causa molto comune di polineuropatie, così come la presenza di masse tumorali che possono andare a comprimere le strutture nervose; in questi casi la valutazione della familiarità viene in aiuto nell'orientarsi sull'anamnesi [17][25]. Bisogna inoltre considerare le rispettive cure farmacologiche, particolarmente nei pazienti con malattie metaboliche o patologie centrali, nei quali cambiamenti nel dosaggio possono portare all'insorgenza dei sintomi [22]. Cure farmacologiche che vanno monitorate anche in pazienti patologie tumorali, dove effetti collaterali della chemioterapia e gli antineoplastici sono in grado di scatenare neuropatie dolorose. Va anche verificata la presenza di patologie muscoloscheletriche sottostanti, per identificare la presenza di condizioni in grado di scatenare fenomeni di irradiazione mimando in parte sintomatologia neuropatica, limitare le performance del paziente, ridurre la cooperazione e nascondere deficit neurologici più sfumati [22].

Lo storico sociale, sportivo e lavorativo permettono di rilevare eventuali traumatismi o microtraumatismi, sovraccarichi meccanici o posturali ed attività ripetitive a livello del nervo, in grado di portare a trazioni o compressioni ripetute di quest'ultimo; storico che va indagato anche per quel che riguarda le esposizioni a determinate sostanze tossiche in grado di produrre sintomi ascrivibili al sistema nervoso periferico [23][25]. Infine, dove necessario, si andrà a ricorrere ad una valutazione del sistema cardiorespiratorio, digerente, linfatico, genitale/sfinterico e della sudorazione [15].

Clinicamente le neuropatie periferiche si possono presentare con una sintomatologia che manifesta il danno delle componenti sensitive, motorie, autonome della zona nervosa di lesione [5][9] e riconoscerne il tipo di fibra nervosa coinvolta permette di indirizzare l'indagine eziologica [16][17].

Solitamente la sintomatologia viene divisa in aumento o perdita di funzione [16][17].

Con aumento di funzione si intendono fenomeni di dolore spesso spontaneo di tipo elettrico, bruciante e trafittivo, a cui si possono associare iperalgesia, allodinia, parestesie (spesso definite dal paziente come formicolii), oltre alla presenza di spasmi muscolari in casi di coinvolgimento delle fibre motorie [16][17]; sono sintomi che il paziente riferisce spontaneamente in quanto spesso motivo del consulto [18]. La perdita di funzione invece consiste in ipoestesia ed anestesia, iporreflessia, con debolezza, perdita della capacità di eseguire movimenti fini, ipotrofia e atrofia muscolare in caso di coinvolgimento motorio [3][17].

Dal punto di vista autonomico, infine, possono esservi presenti intolleranza all'ortostasi ed ai cambi posturali, alterazioni della sudorazione, costipazione, diarrea, disfunzione erettile, gastroparesi e sintomi vasomotori in generale; tale valutazione è prevalentemente medica tramite un esame fisico, dei test di screening ed esami di laboratorio [4][16].

Tali segni e sintomi si manifestano nella zona d'innervazione del nervo coinvolto, nonostante si sia visto come queste siano in grado di irradiarsi anche in territori diversi [3]; inoltre, il sintomo può non seguire precisamente le mappe dermatomeriche e dermatomeriche, le quali possono presentare una variabilità interpersonale, rendendole ancora più difficili da qualificare e da identificare [13].

Una volta individuata la natura periferica del problema, vanno analizzati i segni e i sintomi che possono indirizzare il paziente verso una gestione non conservativa della problematica. Il paziente deve essere mandato presso la figura medica specialistica in caso di dolore persistente refrattario a cure farmacologiche e fisioterapiche, così come quando è presente una perdita di funzione marcata, soprattutto se acuta, progressiva e invalidante, con conseguente incapacità funzionale (come una difficoltà marcata a camminare per un deficit di forza). Altro elemento da considerare è la presenza di problemi urologici, fecali o sessuali, i quali devono associarsi anche a segni neurologici in quanto presi singolarmente sono segni poco specifici che possono manifestarsi anche in presenza di patologie di natura internistica non nervosa. Quello che si andrà a valutare quindi è l'associazione tra problemi uro-fecali e sessuali con un'ipoestesia od anestesia perineale, indicativi di una sindrome della cauda equina, patologia da mandare in emergenza in pronto soccorso vista la gravità di questa [22].

Solitamente il motivo principale per cui il paziente si rivolge alla figura sanitaria di competenza è il dolore, presente nel 60% dei casi di neuropatia severa. Nel caso di neuropatia il dolore ha una grande variabilità, giustificata dalla natura di quest'ultimo che può essere di due tipi, nocicettivo o neuropatico, i quali spesso coesistono [6]. Entrambi possono venir scatenati da stimoli meccanici o chimici che eccedono la capacità di sopportazione delle strutture nervose ed entrambi sono di origine neurogena, ma in termini fisiopatologici differiscono marcatamente [6][13].

Il dolore neuropatico viene definito come un dolore dovuto da una disfunzione del sistema somatosensoriale, portando ad un'aumentata eccitabilità di una porzione di nervo che si riflette nella genesi di impulsi elettrici spontanei del nervo stesso [7].

Tale dolore viene descritto come lancinante, trafittivo, spesso spontaneo, con associate iperalgesia ed allodinia primaria, ed è scatenato da un'ipereccitabilità elettrica di parte del nervo leso, che dà vita ad impulsi spontanei della struttura nervosa stessa [4][6]. Esso può essere compatibile con il territorio di innervazione della struttura nervosa colpita, e deve esserci una correlazione – quando possibile – tra meccanismo di lesione o malattia ed il sintomo presente; inoltre, il dolore dovrà essere associato a segni di “aumento di funzione” o di “perdita di funzione”, che possano andare a supportare la presenza di una lesione o di una patologia coerenti

con la distribuzione del dolore [21]. Esso inoltre è presente in prevalenza nelle estremità corporee, con una progressione prossimo-distale [13].

Il dolore nocicettivo invece origina da un'aumentata stimolazione dei nerva nervorum, terminazioni presenti nel tessuto connettivo del sistema nervoso che costituiscono l'innervazione intrinseca del nervo. Esso produce un dolore localizzato lungo il decorso anatomico del nervo, scatenato da stimoli meccanici o chimici i quali vanno a compromettere la circolazione intraneurale, con infiammazione ed edema conseguente che vanno a stimolare i nerva nervorum i cui recettori si sensibilizzano agli stimoli, di conseguenza contribuendo ad aumentare la sensibilità agli stimoli del nervo [7][13].

Il dolore nocicettivo, a differenza di quello neuropatico, ha una relazione più congruente e diretta tra tipologia ed intensità dello stimolo e la risposta, manifestandosi come un dolore profondo lungo il decorso del nervo, solitamente ben definito dal paziente [13].

Gli studi sulla valutazione del dolore nelle neuropatie periferiche sono scarsi [6], e questo sommato alla non necessaria presenza di quest'ultimo nelle neuropatie, indirizza il clinico verso una valutazione di più ampio respiro. L'anamnesi si è visto di fatto poter essere singolarmente non sufficiente [1][5], rendendo necessaria l'integrazione di un accurato esame obiettivo [4][6][12].

Esame obiettivo

Dopo un'iniziale anamnesi, è previsto l'esame obiettivo in cui avviene l'osservazione del paziente, a partire dal primo contatto per poi proseguire lungo tutta la durata dell'esame obiettivo. Deve essere effettuata un'osservazione generale a livello posturale, finalizzata a verificare eventuali asimmetrie facciali e degli arti: le asimmetrie facciali rimandano a possibili problematiche di origine centrale (acute, da referral immediato o croniche) o dei nervi cranici mentre quelle posturali possono essere indicative di patologie centrali (a cui si associano segni e sintomi come le asimmetrie facciali e la difficoltà nell'eloquio e nel cammino), così come possono indicare problematiche da perdita di funzione (che può manifestarsi con difficoltà a mantenere determinate posizioni per via della debolezza muscolare o della ridotta sensibilità) o posizioni antalgiche mantenute a causa del dolore.

Il deficit di trofismo muscolare agli arti invece è più indicativo per quello che riguarda la presenza di perdita di funzione: del trofismo si valuta anche la relazione con l'età e l'attività lavorativa o sportiva del paziente, osservando i quattro arti e valutando se il deficit sia diffuso, settoriale e in tal caso contestualizzandolo allo storico del paziente (un deficit di tono-trofismo al braccio di un tennista amatoriale può essere legato all'attività sportiva oltre che ad altre problematiche nervose) [23].

Si andranno successivamente a osservare i movimenti attivi del paziente, valutandone quantità e qualità. Si andrà a richiedere inizialmente le attività funzionali dove principalmente si monitora la deambulazione, verificandone l'esecuzione e l'aiuto del sistema visivo[22][24]: Escluse alterazioni di natura centrale come in un'andatura festinante con episodi di freezing tipiche dei parkinsonismi od in un'atassia marcata tipica dei

pazienti cerebellari, una deambulazione alterata può essere indice di alterazioni antalgiche o da perdita di funzione: ad esempio un'andatura a steppage può essere figlia di una debolezza da perdita di funzione della muscolatura dell'arto inferiore coinvolto, così come un aiuto visivo può indicare un deficit di sensibilità che il paziente cerca di vicariare con l'uso della vista. A seguito di ciò poi andranno valutati altri movimenti funzionali a seconda del caso, per poi finire a valutare il movimento del singolo distretto corporeo, osservando alterazioni nella quantità e nella qualità come visto in precedenza, potenziali indici di alterazioni antalgiche o di perdita di funzione.

Esaurita questa prima parte, si andrà ad eseguire l'esame neurologico in grado di dare informazioni riguardo l'aumento o la perdita di funzione valutandone l'eventuale intensità, e sarà possibile effettuarlo sempre in quanto prevede un costo quasi nullo ed è minimamente invasivo [22]. Esso va a valutare la conduzione nervosa delle fibre nervose di largo diametro (coinvolte nella propriocezione e nella vibrazione) e quelle di diametro sottili, coinvolte nella nocicezione e nella sensibilità termica [16], tentando di verificare lo stato fisiologico e biomeccanico della struttura nervosa ipotizzata essere la causa del problema, che andrà poi confrontato con l'esame neurologico dell'arto controlaterale [8][19].

Esso si compone di tre componenti:

1. Esame della sensibilità
3. Valutazione della forza muscolare
4. Valutazione dei riflessi osteo-tendinei profondi

Valutazione sensitiva

Valutando la sensibilità dermatomerica superficiale e profonda si è in grado maggiormente di delineare l'area e la tipologia del sintomo [21]. La sensibilità tattile viene valutata chiedendo al paziente di mantenere gli occhi chiusi e facendogli percepire il passaggio di un batuffolo di cotone, che percorrendo l'arto inferiore in direzione prossimo-distale andrà a stimolare le fibre veicolanti tale sensibilità, e si andrà a monitorare la risposta del paziente annotando la presenza di allodinia, ipoestesia o sensazioni differenti rispetto all'arto controlaterale, evitando se possibile di stimolare aree dove la cute è lesa, salvo che la valutazione non sia mirata a valutare queste aree (es. Pazienti ustionati) [22].

La sensibilità dolorifica invece si valuta con un ago od una ruota dentata, che andrà fatto scorrere lungo l'arto chiedendo al paziente di percepire una sensazione pungente, valutando eventuali aumenti o riduzione della sintomatologia dolorosa ed eventuali sommazioni temporali [21][24].

La sensibilità termica invece va valutata similmente a quella tattile e dolorifica, con la differenza che si dovranno utilizzare due oggetti metallici: uno a temperatura ambiente, che di solito viene percepito come freddo, e uno riscaldato, andando ad indagare similmente ai tipi di sensibilità visti in precedenza [25].

La propriocezione si monitora comunemente muovendo la prima metatarso falangea, ma all'evenienza si possono usare tutte le articolazioni facendosi guidare dalla singola manifestazione clinica. Al paziente con gli occhi chiusi si muoverà l'alluce (o l'articolazione interessata) diverse volte, chiedendogli dopo diversi

movimenti in che posizione è la zona mossa rispetto al resto del piede, e similmente andrà fatto per le altre articolazioni [22].

Per finire, quella vibratoria la si esamina tramite l'applicazione del diapason, fatto vibrare in precedenza dal terapeuta ed applicato alle estremità ossee del paziente (in particolare a livello dei metatarsi, dei malleoli, della tuberosità tibiale e della patella [25]), verificando la capacità di percepirne la vibrazione e la sua durata: viene definita alterata se il paziente non è in grado di percepirla o se la percepisce per un periodo di tempo minore rispetto a quello effettivo. Inoltre, in caso di riduzione della sensibilità vibratoria distale, si deve controllare tale sensibilità prossimalmente a tale sito iposensibile, andando a verificare quale sia la prima prominente ossea con sensibilità vibratoria intatta [23][24].

Esame muscolare

La forza muscolare si esamina in più modi: inizialmente si possono ottenere dati interessanti già dall'osservazione statica, valutando asimmetrie muscolari ed appropriatezza rispetto all'età ed al lavoro/sport delle masse muscolari, e dinamica, osservando asimmetrie e difficoltà nei task motori richiesti [22][26]. Si valuteranno rigidità, ipertono ed irradiazione per escludere problematiche centrali, per poi passare alla valutazione dei muscoli chiave in base al segmento nervoso coinvolto; si chiederanno contrazioni resistenti al paziente dopo aver portato il muscolo che si vuole valutare in una posizione neutra o di vantaggio meccanico, verificandone la forza e cercando se possibile di quantificarla tramite un valore numerico che va da 0 a 5 (ma che presenta una reliability inter-operatore molto scarsa) o un dinamometro. Ad ogni modo ai fini diagnostici è sufficiente la resistenza manuale, in grado di percepire macro-alterazioni della forza [24].

Valutazione dei riflessi

I riflessi osteotendinei infine valutano l'integrazione sensorimotoria, focalizzandosi nella capacità del sistema sensoriale di modificare l'output motorio in base all'input sensoriale erogato: si andranno a percuotere le strutture tendinee (tendine quadricipitale ed achilleo nell'arto inferiore) in posizione di allungamento, con l'intento di aspettarsi una contrazione del gruppo muscolare percosso e verificando una iporeflessia od un iperreflessia, che se presenti sono indicatori validi che possono avvicinare il clinico verso una patologia di tipo centrale o periferico.[24]

Test provocativi

Ci sarà infine la valutazione della meccanosensibilità, la cui valutazione può inserirsi tra i test di provocazione, utile solitamente in presenza di dubbio diagnostico, che insorge quando la reattività è bassa e il quadro clinico non è così chiaro. Si utilizzano i test neurotensivi, manovre che usano una sequenza codificata di movimenti col fine di applicare una tensione alla porzione nervosa, mirando alla riproduzione del sintomo familiare al paziente [15]. Si utilizzano a completamento anche manovre di palpazione del nervo e test di Tinel ove

l'interfaccia meccanica lo renda possibile, andando a cercare la riproduzione del sintomo o l'ipersensibilità del nervo [22].

Esami strumentali

La complessità dei casi presenti e dell'anatomia nervosa portano ad una diagnosi clinica non sempre affidabile; diventa fondamentale quindi implementare gli esami strumentali nell'iter diagnostico [2][4][9]; essi andranno a dare un'immagine completa della condizione presente, aiutando nella diagnosi e nell'eziologia. Non esiste però un protocollo generalizzato per pazienti con disturbi nervosi all'arto inferiore, e sommata alla complessità generale a cui il clinico è sottoposto, l'obiettivo di questa tesi sarà quello di andare ad indagare quali sono i principali esami strumentali in nostro possesso presenti in letteratura per valutare la morfologia e la funzionalità del tessuto nervoso, valutando la correlazione con la problematica nervosa indagata.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Strategie di ricerca

Una revisione narrativa della letteratura verrà attuata attraverso l'esplorazione dei database Pubmed, Cinhal e Cochrane. Per ogni database verranno combinate diverse parole chiave, relativi sinonimi e mesh terms utilizzando gli operatori booleani "AND" e "OR".

Verranno esaminati studi in lingua inglese od italiana, con abstract e full-text consultabili; saranno studi osservazionali di tipo trasversali, prospettici e retrospettivi data la natura narrativa della revisione. In assenza di tali studi, verranno implementati anche i case series.

Tutti gli studi ottenuti sono stati caricati su Rayyan mentre per la gestione della bibliografia è stato utilizzato Zotero.

La selezione degli studi è stata effettuata da un unico revisore, in fasi distinte.

Dopo la rimozione dei duplicati, è stato effettuato uno screening iniziale degli articoli ricercati in base alla pertinenza dei titoli, andando ad escludere gli studi non in lingua inglese od italiana e quelli non inerenti al quesito di ricerca; successivamente sono stati valutati gli abstract corrispondenti ai criteri di inclusione della revisione.

In seguito, mediante la lettura dei full-text, è stata effettuata una seconda selezione.

2.2 Caratteristiche degli studi

Per i criteri di eleggibilità è stato seguito il modello PIO:

. **POPOLAZIONE:** si riferisce a tutti i pazienti umani con neuropatia periferica all'arto inferiore: quadri di dolore radicolare, radicolopatia, neuropatie di varia natura. Verranno esclusi studi in cui i pazienti includano problematiche del sistema nervoso centrale, polineuropatie, multineuropatie, patologie sistemiche ereditarie e non, e tumori. Saranno inoltre esclusi studi che includono pazienti in gravidanza, post-chirurgici a livello di arto inferiore in toto, colonna e sistema nervoso centrale.

. **INDEX TEST:** Verranno inseriti tutti gli esami strumentali presenti in letteratura che possano in qualche maniera andare ad indagare le problematiche nervose all'arto inferiore.

. **O:** affidabilità diagnostica degli esami strumentali attraverso la valutazione della morfologia e della funzionalità delle strutture nervose, valutandone la correlazione con la problematica nervosa indagata e l'eventuale capacità di tornare utile nella diagnosi differenziale.

2.3 Stringa di ricerca

Sono state esplorate le seguenti banche dati: Pubmed, Cochrane e CINHAL. Sono stati trovati un totale di 1694 articoli: 1336 record individuati tramite pubmed, 249 record attraverso CINHAL e 109 record da Cochrane.

Le stringhe di ricerca complete sono presenti allegate a questo elaborato (ALLEGATO A).

3. RISULTATI

Inserendo le parole chiave con i relativi operatori booleani come esposto precedentemente, sono stati individuati 1336 articoli da PubMed, 249 da Cinhal e 109 da Cochrane, per un totale di 1694 articoli.

Dalla lettura dei titoli sono stati esclusi 181 articoli in quanto ripetuti, 147 perchè pubblicati in lingue diverse da quella inglese o italiana, e 1217 non essendo inerenti alle indagini strumentali delle neuropatie degli arti inferiori.

Quindi dopo la lettura del titolo sono stati esclusi 1364 articoli, per un totale di 149 articoli rimanenti.

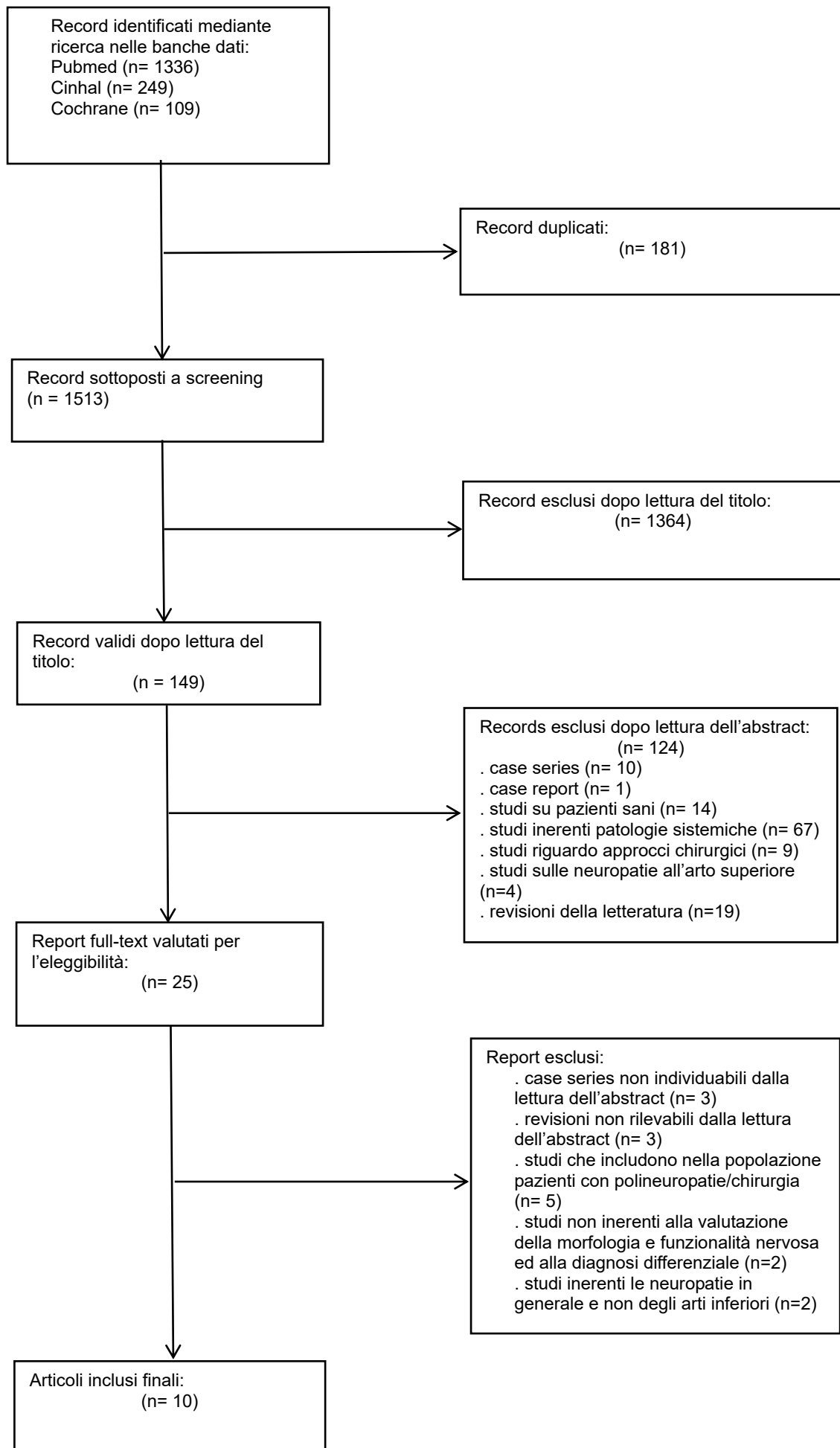
Successivamente, dopo la lettura degli abstract, sono stati esclusi tra gli articoli rimanenti 10 case report e 1 case series, 14 articoli inerenti i pazienti sani, 67 articoli che trattavano patologie di natura sistemica, 9 articoli in quanto relativi alla chirurgia, 4 articoli perchè trattavano le neuropatie a livello dell'arto superiore e 19 tra commentary e revisioni della letteratura; sono così rimasti 25 articoli, dei quali sono stati analizzati i full-text.

Dalla lettura di questi 25 articoli, sono stati esclusi gli articoli, i quali non valutavano il valore degli esami strumentali nella valutazione della morfologia nervosa, della funzionalità e del loro valore nella diagnosi differenziale, come sono stati così esclusi tutti gli studi inerenti le polineuropatie, i commentary e le revisioni non individuabili dalla sola lettura di titolo ed abstract e gli studi che si riferivano alle neuropatie in generale e non agli arti inferiori.

Si è arrivati pertanto all'inclusione di 10 studi per la sintesi e l'analisi dei risultati.

Di seguito è presentata la flow chart che raccoglie il processo di selezione degli studi.

3.1 Flow chart della strategia di ricerca e del processo di selezione degli articoli.



3.2 Tabella risultati studi di diagnosi

Autore ed anno di pubblicazione Studio	J.L. Chazen et al. (2018)
Titolo e tipologia dello studio	MR Neurography of the Lumbosacral Plexus for Lower Extremity Radiculopathy: Frequency of Findings, Characteristics of Abnormal Intraneural Signal, and Correlation with Electromyography . Studio retrospettivo
N°partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	64 pazienti (età media 57 anni, di cui il 52% maschi e il 48% femmine) con segni clinici coerenti di radicolopatia lombare. Esclusi tutti i pazienti con polineuropatie, fusioni spinali, patologie spinali, dolore pelvico.
Modalità	Vengono ottenute immagini del plesso lumbosacrale tramite sequenze assiali e coronali in sequenze T1 e T2, le quali vengono valutate da due radiologi specializzati. Tale segnale viene classificato tramite una scala di valutazione da 0 a 2, in cui 0 rappresenta assenza di segnale, 1 aumento di segnale, 2 segnale ancora maggiore e simile alle strutture vascolari adiacenti. La muscolatura viene valutata denervata se presente edema a livello del muscolo nelle sequenze T2. Si associano anche elettroencefalografia ed elettromiografia.
Risultati	Metà dei pazienti presentava ridotta sensibilità all'arto inferiore, ed il 36% mostrava segni di obiettiva perdita di forza. 28 su 64 (44%) avevano almeno un nervo che presentava un segnale intraneurale anormale nelle sequenze T2. Di questi 28, 18 avevano una alterazione di segnale di grado 2. In 8 pazienti invece si rilevavano alterazioni muscolari da denervazione. 20 pazienti su 64 (33%) mostravano alterazioni negli studi elettrodiagnostici indicativi di radicolopatia con denervazione. 10 soggetti con positività alla risonanza magnetica risultavano avere esami elettrodiagnostici nella norma senza evidenze di radicolopatia attiva. Vi è assenza di correlazione statisticamente significativa tra clinica (tipologia dei sintomi e la loro intensità) ed alterazione del segnale intraneurale alla risonanza; correlazione invece presente tra atrofia muscolare e segni di denervazione muscolare alla risonanza magnetica. Vi è infine una forte correlazione tra ritrovamenti a livello del segnale intraneurale e segni di radicolopatia attiva all'elettromiografia ($p < 0.001$).

Autore ed anno di pubblicazione Studio	N. Deroide (2014)
Titolo e tipologia dello studio	Muscle MRI STIR signal intensity and atrophy are correlated to focal lower limb neuropathy severity . Studio prospettico
N°partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	17 pazienti con segni clinici di neuropatia agli arti inferiori, con una forza muscolare a livello di almeno un muscolo della gamba minore o uguale a 4/5, e assenza di polineuropatia. Esclusi pazienti con polipatologie e chirurgia pregressa. Le neuropatie vengono diagnosticate tramite indagine clinica ed elettromiografia (EMG), le radicolopatie vengono diagnosticate tramite clinica, EMG e risonanza magnetica (RM).
Modalità	È stata registrata un'EMG a riposo, così come è stato valutato anche il potenziale di reclutamento dell'unità motoria durante la massima contrazione possibile. Sono stati valutati estensore comune delle dita, tibiale anteriore, peroneo lungo, tibiale posteriore, gastrocnemio, quadricipite, gracile, grande adduttore, gracile, ileopsoas, semimembranoso, grande e piccolo gluteo. La risonanza viene effettuata tramite sequenze T2-STIR (per valutare modificazioni di segnale del muscolo indotte dalla denervazione) e sequenze T1 (per valutare atrofia muscolare e infiltrazione adiposa nel muscolo), tutte sequenze ottenute sul piano assiale. Vengono valutati tutti i muscoli esaminati dall'EMG.
Risultati	8 pazienti presentavano una lesione del tronco nervoso, 8 una radicolopatia ed un paziente manifestava una problematica nervosa di origine non conosciuta. Sono stati valutati 120 muscoli con EMG di cui 55 manifestavano deficit clinici. Sono stati valutati 195 muscoli con RM (valutazione atrofia muscolare, denervazione, infiltrazione adiposa) di cui 66 manifestavano deficit clinici. Risonanza magnetica ed elettromiografia sono state effettuate sugli stessi 113 muscoli, con 55 risultati positivi; questa discrepanza in termini numerici avviene perché la risonanza permette un'indagine di tutti i muscoli acquisiti dalla sequenza indagata, mentre l'elettromiografia presenta dei limiti in tal senso. Non viene rilevata correlazione significativa tra modificazioni di segnale nelle sequenze T2-STIR e il potenziale a riposo nelle EMG. Non vi è correlazione statistica tra la forza muscolare e l'intensità delle sequenze T2 - STIR, così come è assente tale correlazione tra la forza e l'infiltrazione adiposa. Lieve correlazione si riscontra tra l'atrofia e la forza muscolare. Forte correlazione viene identificata tra atrofia muscolare e infiltrazione adiposa, risultando entrambi validi marker indicativi una denervazione cronica. Il potenziale a riposo e la massima velocità di conduzione dell'EMG si correlano, seppur debolmente, alla forza muscolare. Inoltre, l'intensità di segnale delle sequenze STIR non mostra differenze tra neuropatia media e severa, tra subacuto e cronico e tra sintomatologia distale e prossimale. Di contro, l'atrofia è risultata presente nei casi di neuropatia severa, cronica e con sintomatologia prossimale. L'infiltrazione adiposa infine non mostra differenze tra deficit medi e gravi e tra sintomatologia distale o prossimale, ma risulta aumentata solamente nei casi cronici.

Autore ed anno di pubblicazione Studio	S. Yousif (2020)
Titolo e tipologia dello studio	Correlation between Findings in Physical Examination, Magnetic Resonance Imaging, and Nerve Conduction Studies in Lumbosacral Radiculopathy Caused by Lumbar Intervertebral Disc Herniation . Studio cross-sectional
N°partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	30 pazienti (età media di 41.07 ± 11.47 anni di cui il 70% maschi ed il 30% femmine) con una possibile radicolopatia lombosacrale, inclusi secondo i seguenti criteri: presente discopatia L4/L5 o L5/S1 visibile alla risonanza magnetica (RM) più una delle seguenti: . distribuzione dermatomerica dei sintomi coerente con la radice coinvolta alla RM . debolezza muscolare . deficit sensitivi . riflesso achilleo assente . SLR positivo Vengono esclusi pazienti con passata chirurgia, radicolopatia da altre patologie, polineuropatie.
Modalità	25 persone sane vengono inserite come gruppo di controllo per avere dei parametri di riferimento negli studi di conduzione nervosa. La RM viene effettuata acquisendo sequenze assiali in T1 e T2, esaminate per identificare le seguenti informazioni: il livello della radice coinvolta, l'estensione e la localizzazione del prolasso discale, la presenza di una compressione radicolare ed il livello di compromissione del canale neurale. Gli studi di conduzione nervosa vengono effettuati a livello del nervo tibiale e del nervo peroneo comune, bilateralmente (andando a valutare CMAP, riflesso H, onde F)
Risultati	Dei 30 pazienti con la patologia, il 40% presentava clinicamente una distribuzione radicolare L5, il 56,6% una distribuzione coerente con il dermatomero S1 ed il 3,3% presentavano clinica coerente con il coinvolgimento di entrambi i dermatomeri. Alla RM il 30% dei pazienti manifestava una discopatia L4/L5, il 23,3% presentava una discopatia L5/S1 ed il 46,7% mostrava discopatia ad entrambi i livelli. All'elettroencefalografia, per quel che riguarda la CMAP, 6 (20%) pazienti mostravano una ridotta ampiezza e 3 (10%) ridotta velocità al nervo peroneo comune, mentre 2 (6,7%) presentavano una ridotta ampiezza di segnale e 5 (16,7%) una riduzione di velocità al nervo peroneo comune. La latenza dell'onda F si manifesta maggiore in 6 pazienti (20%) a livello del nervo peroneale e in 3 pazienti (10%) a livello del nervo tibiale. Il riflesso H risulta invece alterato in 12 pazienti (40%).

Autore ed anno di pubblicazione Studio	E.G. Hasankhani (2013)
Titolo e tipologia dello studio	Magnetic Resonance Imaging versus Electrophysiologic Tests in Clinical Diagnosis in Lower Extremity Radicular Pain . Studio cross-sectional
N°partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	152 pazienti con sintomatologia sciatalgica sono stati inclusi seguendo tali criteri: età superiore ai 15 anni, sintomatologia superiore alle 6 settimane, assenza di traumi e chirurgia spinale passata, patologie associate, patologie autoimmuni o tumorali.
Modalità	Tutti i pazienti vengono visitati e viene fatto loro l'esame neurologico; successivamente viene effettuata una radiografia lombosacrale ed una risonanza magnetica, infine un'elettromiografia ed una elettroencefalografia. L'obiettivo è di valutare l'accuratezza diagnostica della risonanza magnetica e degli studi di elettrodiagnostica nei dolori radicolari agli arti inferiori, mettendoli in relazione con l'anamnesi e la clinica.
Risultati	67 casi (44,1%) presentavano dolore radicolare nell'arto inferiore di sinistra, 46 (30,3%) nella destra e 39 (25,6%) in entrambe. Di questi, 104 casi hanno mostrato anomalie sia alla risonanza magnetica che agli studi di elettrodiagnostica (68,4%), 30 (19,7%) solo nella risonanza e 21 (13,8%) anomalie solo all'elettrodiagnostica. 10 casi invece (6,5%) presentano assenza di anomalie in ciascun esame diagnostico. La concordanza tra anomalie trovate nella risonanza e nell'elettrodiagnosi è del 54%, così come la concordanza tra anomalie alla risonanza e positività all'esame clinico è del 58,6%; infine, la corrispondenza tra anomalie all'elettrodiagnosi e l'esame clinico è dell'89,5%.

Autore ed anno di pubblicazione Studio	I.K. Bayrak et al. (2018)
Titolo e tipologia dello studio	Diagnostic value of ultrasonography in peroneal neuropathy . Studio cross-sectional
N°partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	Neuropatia peroneale che viene diagnosticata tramite esame clinico ed elettrofisiologia. 15 nervi peroneali di 12 pazienti (3 la presentavano bilateralmente) con neuropatia e 24 nervi peroneali di 12 pazienti sani come gruppo controllo. I 12 pazienti hanno un'età media di 47.3 ± 14.9 anni, mentre coloro appartenenti al gruppo controllo hanno un'età media di 47.3 ± 13.4 anni. Vengono esclusi pazienti con qualsiasi sintomo di polineuropatia, ipotiroidismo, diabete, gravidanza, trauma precedente, chirurgia antecedente e durata dei sintomi superiore a 12 settimane.
Modalità	Gli studi elettrodiagnostici sono l'elettromiografia e l'elettroencefalografia sensitiva e motoria. Gli studi di conduzione nervosa motoria, compresa la valutazione dell'onda F, vengono valutate a livello del nervo peroneale comune e del tibiale. Il potenziale d'azione composto (CMAP) viene registrato a partire dall'estensore comune delle dita per quanto concerne il nervo peroneo comune ed eventualmente dal tibiale anteriore, mentre per quel che riguarda il nervo tibiale dall'abducente dell'alluce. L'elettroencefalografia sensoriale viene registrata valutando il nervo peroneale comune ed il nervo surale in maniera antidromica. L'EMG viene registrata nel tibiale anteriore, estensore lungo dell'alluce, peroneo lungo, capo breve del bicipite femorale, medio gluteo. Vengono successivamente sottoposti ad indagine ecografica, con il fine di valutarne il diametro trasverso e l'ecogenicità del nervo.
Risultati	I sintomi presentavano una durata media di 5.62 ± 4.35 settimane; entrambi i gruppi presentavano 9 maschi e 3 femmine. Ci sono differenze significative nella misura del diametro trasverso tra i pazienti ed il gruppo controllo, diametro che però non mostra differenze significative tra il gruppo di controllo e tra il lato sano del gruppo studio. Nel gruppo studio i pazienti presentavano nervo ipoecogeno all'ecografia, cosa non ritrovata nei controlli. Ci sono due nervi ipoecogeni nel gruppo di controllo, e un nervo ipoecogeno nel lato sano di uno dei pazienti del gruppo studio. Dei 3 pazienti con neuropatia che presentano diametro trasverso inalterato, solo in uno di questi il nervo presenta ipoecogenicità come nei patologici, mentre negli altri due non vi è segno di alterazione morfologica. L'indagine ecografica del diametro trasverso del nervo si dimostra uno strumento utile nel predire le neuropatie peroneali, con un cut-off di 0.115 cm ² con l'80% di sensibilità ed il 99% di specificità.

Autore ed anno di pubblicazione Studio	L. H. Visser et al. (2013)
Titolo e tipologia dello studio	Diagnostic value of high-resolution sonography in common fibular neuropathy at the fibular head . Studio prospettico
N°partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	Inclusi 87 pazienti con “foot drop”, indicativo di una possibile neuropatia del nervo peroneo comune, con età media di 53 anni (range 11-92), di cui 62 uomini e 26 donne. Come gold standard diagnostico si utilizza l’esame clinico, con in aggiunta ulteriori indagini diagnostiche di imaging nei casi in cui ci fosse un sospetto di coinvolgimento radicolare o di plesso lumbosacrale, per andare ad escludere tali problematiche. Vengono esclusi pazienti con sintomi superiori ai 6 mesi, trauma pregresso, polineuropatie, atrofia muscolare spinale, coinvolgimento unico della branca sensitiva del nervo peroneo, presenza di ovvia compressione radicolare a livello lombare.
Modalità	Vengono inclusi 142 pazienti, confrontati con 64 pazienti sani a cui sono state fatte delle ecografie per determinare dei valori di riferimento. I pazienti inclusi vengono sottoposti ad un esame clinico per valutarne alterazioni della sensibilità, dei riflessi osteotendinei ed alterazioni della forza al tibiale anteriore, all’estensore lungo dell’alluce ed al peroneo lungo. Vengono effettuate elettromiografie ed elettroencefalografie sensitive e motorie. Il CMAP viene misurato dall’estensore dell’alluce e dal tibiale anteriore, mentre il potenziale d’azione sensitivo (SNAP) viene misurato a livello del nervo peroneale stesso. L’EMG studia invece il tibiale anteriore ed il peroneo lungo. Vengono infine effettuate valutazioni diagnostiche degli altri nervi e degli altri muscoli per escludere ulteriori cause scatenanti. Dopo l’applicazione dei criteri di inclusione, rimangono 108 (92 con neuropatia secondo il gold standard, 16 con altre diagnosi), pazienti eleggibili per la valutazione ecografica. Ulteriori 5 sono stati esclusi dopo l’indagine ecografica.
Risultati	Degli 87 pazienti selezionati, 69 (79% sensibilità) manifestano anomalie all’indagine ecografica alla testa peroneale; anomalie ritrovate anche in 9 (56%) dei 16 pazienti con altre cause di “foot drop” che non fossero la neuropatia periferica del nervo peroneale, mostrando così una specificità del 43%. Per quanto concerne il diametro trasverso del nervo, i pazienti manifestano un significativo aumento rispetto al controllo sano ed al gruppo controllo dei malati, sia alla testa peroneale che 3 cm inferiormente. Un aumento di dimensione del nervo alla testa fibulare (diametro che misura più di 8 mm ²) presenta una sensibilità dell’86% ed una specificità del 73%, mentre un aumento del diametro trasverso superiormente alla testa fibulare presenta una sensibilità del 71% ed una specificità dell’85%. Combinando i due parametri, valutando quindi l’aumento di dimensione del nervo in entrambi i siti anatomici (con un cut-off di 0.05 cm ²), si ottengono una sensibilità del 90% ed una specificità del 69%. Un’alterazione del CMAP è presente in 34 casi (39%), un blocco di conduzione uguale o superiore al 25% in 30 (34%) pazienti ed un rallentamento della conduzione motoria alla testa peroneale è stata trovata in 46 (53%) dei pazienti. Differenze di velocità di conduzione nervosa nei due siti di ricerca vengono trovate in 18 (21%) pazienti; nei restanti pazienti gli studi elettrodiagnostici sono normali (5 casi, 5,7%) o manifestanti danno puramente assonale e non localizzabile (25 pazienti, 28,7%). L’EMG del tibiale anteriore è stata effettuata in 80 pazienti, risultando positiva in 51 di essi (64%). L’ecografia è risultata positiva in 4 dei 5 pazienti senza positività all’elettrodiagnostica, e in 14 su 21 pazienti con danno assonale puro. Di questi, l’ecografia alla testa peroneale ha mostrato positività a 4 pazienti su 5 con elettrodiagnosi negativa e a 12 pazienti su 25 con danno assonale puro. L’utilizzo combinato degli studi elettrodiagnostici e dell’indagine ecografica ha permesso di individuare la lesione in 79 pazienti su 87.

Autore ed anno di pubblicazione Studio	J. C. Van Rijn (2006)
Titolo e tipologia dello studio	Symptomatic and asymptomatic abnormalities in patients with lumbosacral radicular syndrome: Clinical examination compared with MRI. . Studio prospettico
N°partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	57 pazienti con sospetta sindrome radicolare monolaterale a livello L3-L4, L4-L5, L5-S1, nei quali c'è stato un fallimento nel trattamento conservativo. Esclusi i pazienti con età inferiore ai 18 anni e superiore ai 70, gravidanze, polineuropatie, pazienti con precedenti ernie lumbosacrali o con chirurgia lumbosacrale precedente.
Modalità	Sindrome radicolare diagnosticata tramite la presenza di un dolore mono o multiradicolare con territorio di irradiazione inferiormente al ginocchio, con un sospetto primario di ernia discale. Dopo aver confermato la diagnosi, viene effettuata una risonanza magnetica lombare entro una settimana dalla diagnosi iniziale, senza in quella settimana permettere al paziente di venir trattato in alcun modo.
Risultati	Clinicamente 49 pazienti presentavano sintomatologia attribuibile a disturbi di due o tre livelli lombari: 31 (54%) aveva segni e sintomi di due livelli, 18 (35%) di tre livelli. In 8 pazienti si ipotizzava una sintomatologia derivante da un solo livello lombare. La risonanza ha individuato 84 lesioni, le quali consistono di 42 dischi erniati e di 42 radici nervose compresse, nel lato sintomatico di 42 (74%) pazienti. Correlando l'ipotesi clinica riguardo la localizzazione discale si nota come i due clinici avevano individuato nel 30% dei casi il livello originario da cui partiva il sintomo. Nei restanti 15 pazienti nessuna anomalia alla risonanza è stata trovata, né al livello ipotizzato essere interessato e nemmeno ad un livello superiore od inferiore. Sono stati ritrovati invece dischi erniati dal lato asintomatico in 15 (26%) pazienti, mentre 13 (26%) avevano segni di compressione radicolare dal lato sano, di cui 10 causate da ernia discale, 2 causate da una spondilolistesi e uno presentava stenosi degenerativa della radice del canale L4-L5. 4 di questi pazienti presentavano un'altra ernia discale con compressione radicolare nel lato sintomatico, in tre pazienti una lesione discale comprimeva entrambe le radici dello stesso livello, e infine quattro pazienti mostravano ernia discale con compressione radicolare dal lato asintomatico senza ulteriori danni anatomici o sistemici. Solo in un terzo dei pazienti si è ritrovata correlazione tra livello lombare che si era predetto essere causa del problema, ed effettivo coinvolgimento lombare.

Autore ed anno di pubblicazione Studio	O. Fantino (2020)
Titolo e tipologia dello studio	Can the axial cross-sectional area of the tibial nerve be used to diagnose tarsal tunnel syndrome? An ultrasonography study . Studio prospettico
N°partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	27 pazienti (11 uomini e 12 donne con un'età media di 54 ± 14 anni) con segni clinici ed elettromiografici di sindrome del tunnel tarsale a cui sono state escluse altre origini nervose o patologiche, comparati ad un gruppo di 21 adulti sani (8 uomini, 13 donne con età media di 39 ± 10 anni)
Modalità	Sono state effettuate delle indagini ecografiche col tentativo di localizzare il danno nervoso, così come anche il diametro del nervo 10 cm superiormente al tunnel tarsale ed all'interno di esso, valutando poi la differenza tra queste due misurazioni. Sono stati analizzati anche lo spessore e l'ecogenicità dell'abduktore dell'alluce e dell'abduktore del mignolo, comparandoli al controlaterale. Infine, i pazienti sono stati analizzati ecograficamente in stazione eretta col fine di valutare la dilatazione delle vene plantari o la compressione del nervo al talo legata a disordini posturali.
Risultati	Il gruppo studio è più anziano di quello controllo, con un maggior peso: età e peso corporeo correlano con maggior spessore del nervo a livello del tunnel tarsale, mentre non vi è correlazione tra spessore del nervo a livello della componente prossimale e il peso corporeo. In 14 pazienti è stata identificato un elemento compressivo: 5 piedi presentavano un flessore delle dita aggiuntivo, 2 cicatrici in esiti di chirurgia, 2 esiti di fratture pregresse al malleolo mediale, uno manifestava una dilatazione dell'aspetto venoso all'interno del tunnel tarsale e 4 presentavano alterazioni posturali in stazione eretta in grado di comprimere il nervo. Il nervo tibiale in questi casi risultava ipoecogeno. Un'ipervascolarizzazione del nervo è stata trovata in 9 piedi. In cinque piedi si è trovata atrofia e iperecogenicità relativa all'infiltrazione adiposa all'abduktore del mignolo, stessi ritrovamenti ritrovati su un piede solo a livello dell'abduktore dell'alluce. I valori del diametro trasverso del nervo prossimalmente al tunnel tarsale sono simili tra pazienti e gruppo di controllo, mentre il nervo a livello del tunnel tarsale presenta dimensioni maggiori, così come il valore ottenuto dalla differenza tra le due misurazioni presenta dimensione maggiore nei pazienti rispetto ai controlli. Il diametro risulta legato ad età e peso. Non ci sono differenze del diametro trasverso del nervo tra le sindromi idiopatiche e quelle compressive.

Autore ed anno di pubblicazione Studio	A. Tawfik et al. (2013)
Titolo e tipologia dello studio	Proposed Sonographic Criteria for the Diagnosis of Idiopathic Tarsal Tunnel Syndrome . Studio prospettico
N°partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	23 piedi da 14 pazienti con sindrome del tunnel tarsale idiopatica diagnosticata dal punto di vista clinico ed elettrodiagnostico. Criteri di esclusione sono diabete, chirurgia, patologie al piede associate, evidenza elettrodiagnostica di lesioni estese e piede sintomatico con studi elettrodiagnostici negativi. 17 piedi di 17 pazienti sani vengono inclusi come gruppo controllo.
Modalità	L'indagine elettrodiagnostica dei pazienti consiste in: . studi della velocità di conduzione nervosa motoria del nervo tibiale, del plantare mediale, del plantare laterale e del peroneale . studi della velocità di conduzione nervosa sensitiva del nervo plantare mediale, plantare laterale e surale . studio dell'onda F e del riflesso H Nei casi borderline tali esami sono stati effettuati mantenendo la caviglia nella posizione del "triple compression test" (posizione mantenuta di flessione dorsale ed inversione associate a compressione del nervo tibiale posteriormente al malleolo). A questi sono stati successivamente effettuate delle ecografie, da parte di un clinico senza conoscere i risultati degli studi elettrodiagnostici.
Risultati	Dei pazienti analizzati, la differenza di età è minima e non è indicativa di un peggior stato della struttura nervosa. Di contro, i pazienti del gruppo studio erano statisticamente più grassi rispetto a quelli del gruppo controllo: 3 erano in sovrappeso (BMI = 25-30) e 11 in sovrappeso da moderato a grave (BMI > 30). Gli esami elettrodiagnostici di routine sono stati positivi in 19 piedi, ed il test provocativo in triplice flessione in 4 (tutti presentavano una latenza ritardata). Il diametro trasverso del nervo non differiva tra i due gruppi a livello del tunnel prossimale, mentre presenta una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo studio a livello del tunnel tarsale. Il rapporto invece tra dimensione del nervo all'entrata del tunnel e tra la dimensione all'interno del nervo, è maggiore nel gruppo studio rispetto a quello controllo. Non vi è una correlazione significativa tra diametro del nervo a livello del tunnel e differenze di età, peso, altezza, e BMI tra il gruppo studio ed il controllo, così come non vi è differenza statisticamente significativa tra pazienti obesi e sovrappeso nel diametro del nervo. Il cut-off del nervo prossimalmente è di 24 mm con sensibilità del 17% e specificità del 100%, mentre il cut-off del nervo a livello del tunnel è di 19 mm e presenta sensibilità del 61% e specificità dell'88%. Il cut-off del rapporto tra le dimensioni del nervo in entrata al tunnel e la dimensione del nervo al tunnel è > 1, con una sensibilità del 74% e specificità del 100%.

Autore ed anno di pubblicazione Studio	K. Kyongsong (2022)
Titolo e tipologia dello studio	Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Tarsal Tunnel Syndrome . Studio retrospettivo
N°partecipanti (n), caratteristiche e criteri di inclusione/esclusione	23 pazienti di cui 11 maschi e 12 femmine (età media $74,5 \pm 7,8$ anni, con un range dai 54 agli 86 anni), di cui 18 presentavano sintomi ad un piede e 5 ad entrambi (28 piedi in toto). Inclusi i pazienti che presentavano clinica coerente con sindrome del tunnel tarsale e con studi di velocità di conduzione nervosa positivi (latenza terminale dell'abduktore dell'alluce eccedeva di 5,8 ms). Esclusi pazienti con patologie, chirurgia pregressa, polipatologie.
Modalità	I pazienti inclusi sono stati sottoposti ad una risonanza magnetica preoperatoria con delle sequenze T2 fat-sat sia nel lato sano che in quello coinvolto; i dati raccolti sono stati poi confrontati successivamente con i reperti intraoperatori.
Risultati	Dei 28 piedi considerati, 1 mostrava la presenza di una cisti gangliare mentre le altre 27 avevano origine idiopatica. In 18 casi è stata individuata una compressione nervosa in un unico sito anatomico, mentre due alterazioni di carattere compressivo sono state individuate in 9 casi. Dei 18 casi, 14 mostravano alla RM una tortuosità a livello dell'arteria tibiale posteriore la quale comprimeva il nervo, confermata dai ritrovamenti chirurgici successivi. Dei 4 casi restanti, la RM ha fallito nel mostrare i fattori scatenanti della compressione nervosa, chirurgicamente identificate poi in varici (3) ed in un intrappolamento a livello dei tessuti connettivi. Riguardo i 9 pazienti con due siti di compressione nervosa, 8 mostravano compressione del nervo da parte dell'arteria tibiale posteriore in due siti ben delineati dalla RM confermati poi dai reperti chirurgici, mentre nel nono caso la RM mostrava sempre un doppio sito di compressione parzialmente confermato dalla chirurgia, la quale mostrava solo una branca vascolare tortuosa a livello prossimale ed una forte compressione a livello distale. In 23 casi (82,1%) la RM individuava il sito di compressione nervosa e i fattori coinvolti nella compressione, mostrando però solamente una compressione vascolare, mentre chirurgicamente vi erano presenti anche elementi compressivi di natura neurovascolare e connettiva, che la RM ha fallito nell'individuare. Inoltre, sebbene la RM trovasse un doppio sito di compressione da parte dell'arteria tibiale posteriore, ha fallito nell'individuare quale fosse il sito causante la sintomatologia. Nei 5 casi restanti, le varici (3), la cisti (1) e lo strangolamento nervoso da parte di piccoli capillari periferici (1) non sono state individuate dalla RM. Dei 18 casi operati monolateralmente, si è indagato anche il piede sano: 4 manifestavano stessa intensità dei sintomi del lato operato, mostrando solo in due casi una compressione nervosa in due siti anatomici, causati dalla tortuosità dell'arteria tibiale posteriore. 10 mostravano sintomi minori rispetto al lato operato, con ritrovamenti alla RM di compressione nervosa in 7 pazienti, mentre in 3 non si è stati in grado di individuare la compressione. Dei 4 lati sani, in due casi vi è stata riscontrata una compressione sempre causata dall'arteria tibiale posteriore.

4. DISCUSSIONE

L'obiettivo di questa revisione è quello di andare ad indagare quali esami strumentali sono presenti in letteratura inerenti la valutazione funzionale, morfologica e diagnostica nei soggetti affetti da neuropatie periferiche all'arto inferiore.

Sono stati inclusi 10 studi di natura osservazionale, di cui 5 studi prospettici, 3 studi trasversali e due retrospettivi.

Riprendendo parte dei risultati, verranno discussi i risultati suddivisi per tipologia di esame strumentale col fine di facilitare la comprensione e la contestualizzazione degli studi valutati e di quel che è emerso dalla letteratura.

Risonanza magnetica

Secondo Deroide, nel suo studio prospettico, la risonanza magnetica mostra una buona affidabilità quando i dati che permette di raccogliere sono le alterazioni di segnale muscolare, che comprendono l'atrofia muscolare e l'infiltrazione adiposa nel muscolo. Nello studio vengono inclusi pazienti con neuropatia periferica all'arto inferiore con deficit motori valutati attraverso lo score della "Medical Research Council" tramite una scala ordinale che va da 0 a 5. Questi deficit motori si correlano ad una elettromiografia positiva (positività potenziale a riposo presente e con un potenziale di reclutamento di unità motoria alterato alla massima contrazione volontaria) seppur debolmente, mentre la presenza dell'atrofia nella risonanza si è rivelata strettamente correlata alla debolezza manifestata dal muscolo ed alla sua intensità, senza però mostrare alcuna correlazione con il potenziale a riposo all'elettromiografia. L'atrofia muscolare nello studio si manifesta di più nelle neuropatie con maggior grado di severità in termini di deficit di forza, in quelle croniche e nei casi di patologia prossimale rispetto a quella distale. Da sola però, la valutazione dell'atrofia non è in grado di differenziare il meccanismo sottostante ed il grado di cronicità della neuropatia; inoltre nelle radicolopatie indagate non c'è un coinvolgimento identico dei vari muscoli a parità di segmento lombare interessato, venendo però mostrato come i vari muscoli, a parità di segmento lombare coinvolto, possano venir colpiti in maniera differente dall'atrofia, definendo quindi una potenziale differenza nei valori di sensibilità dell'atrofia stessa in base al muscolo valutato. L'infiltrazione adiposa non mostra correlazione significativa con i diversi gradi di deficit motori e con la localizzazione del sintomo (distale o prossimale), ma si è visto come essa aiuti a ricavare informazioni riguardo la cronicità della condizione in quanto nei quadri cronici è maggiormente presente, correlandosi fortemente con l'atrofia muscolare, mostrando quindi come entrambe le modifiche strutturali siano utili nel definire la cronicità della condizione. Entrambi i parametri sono stati valutati da due esaminatori, con una buona reliability.

Secondo l'autore, la valutazione dell'atrofia e dell'infiltrazione adiposa assume valenza nelle neuropatie croniche con denervazione e nei muscoli difficilmente valutabili tramite indagine elettromiografica,

presentando invece un valore diagnostico inferiore rispetto all'elettromiografia nei casi acuti e sub-acuti, in cui quest'ultima rimane il reference standard.

Nello studio prospettico di Vanrjin (2006), gli autori hanno cercato di utilizzare la risonanza per verificare la frequenza di ernie discali e di compressioni nervose alla radice nei pazienti con sintomatologia radicolare agli arti inferiori, valutando un'eventuale correlazione tra il livello lombare che gli esaminatori avevano ipotizzato essere interessati con quelli poi individuati alla risonanza. Gli esaminatori che prevedevano il livello coinvolti erano due, ed essi mostravano una buona reliability in quanto c'era una concordanza tra i due riguardo il livello interessato dell'86% (49 pazienti su 57), mostrando però un'assenza di correlazione statisticamente significativa tra la presenza di anomalie alla risonanza magnetica e la clinica, soprattutto considerando il livello ipotizzato dagli esaminatori. In diversi casi i due esaminatori, data la clinica, si sono ritrovati in difficoltà nell'ipotizzare correttamente il livello interessato, e in questi casi hanno potuto scegliere più segmenti coinvolti utilizzando una scala probabilistica, ma sia in questi casi che in quelli in cui essi mostravano una maggior sicurezza diagnostica non è stata trovata una correlazione significativa tra il livello ipotizzato in clinica ed i ritrovamenti diagnostici, per di più mostrando anche la presenza di 13 pazienti con dei ritrovamenti nel lato clinicamente asintomatico. Questi valori di sensibilità e specificità scarsi si riflettono in letteratura, e gli autori stessi consigliano l'utilizzo della risonanza nell'iter diagnostico delle neuropatie a completamento dell'esame clinico e soprattutto nella verifica di altre variabili quali l'infiltrazione adiposa e l'atrofia, come affermato successivamente da Deroide.

Invece Hasankhani (2012) nel tentativo di confrontare i ritrovamenti a livello discale e radicolare alla risonanza magnetica con gli studi di elettrodiagnostica nei pazienti con radicolopatia, mostra il 58,6% di correlazione con la positività all'esame fisico ed il 54% di correlazione con la positività all'elettrodiagnosi, dimostrando quindi una scarsa accuratezza diagnostica quando utilizzato come unico strumento di indagine, come confermato nello studio di Vanrjin del 2006; l'assenza inoltre di un gruppo di controllo in questo caso non permette di individuare una percentuale di falsi positivi, rimanendo uno strumento utile come supplemento alla clinica ed agli altri approcci strumentali.

Kyongsong (2022) nel suo studio retrospettivo indaga i ritrovamenti nella sindrome del tunnel tarsale, utilizzando come gold standard i ritrovamenti chirurgici e gli outcome post-chirurgici. La risonanza è riuscita a individuare il sito di compressione nervosa in 23 pazienti su 27, mostrando pazienti con compressioni singole e con doppia compressione anatomica. In quelli con compressione singola, la risonanza è stata in grado di individuare in 14 casi delle alterazioni dell'arteria tibiale posteriore in grado di comprimere la struttura nervosa, mentre in 4 la risonanza ha fallito nell'individuare la causa anatomica compressiva, causa poi individuata durante l'approccio chirurgico. Nei 9 casi invece coinvolti da un doppio sito di compressione visualizzate alla risonanza, quest'ultima ha individuato la causa della compressione (ovvero una tortuosità dell'arteria tibiale posteriore), senza però riuscire ad indicare quale di queste fosse effettivamente causa del sintomo, per cui si è andati chirurgicamente a decomprimere in entrambe le zone, portando ad un miglioramento della sintomatologia dolorosa. In aggiunta, dopo aver valutato il lato non operato dei 18

pazienti con sintomi principalmente monolaterali, si è visto esserci delle anomalie anatomiche relative all'arteria tibiale posteriore, ritrovamenti però presenti anche in 2 pazienti su 4 che non mostravano alcuna sintomatologia, mentre su 3 dei 14 restanti la risonanza non è stata in grado di individuare la causa compressiva. Dal punto di vista chirurgico si è andati a decomprimere il nervo sezionando le varie strutture compressive, portando da un lato un miglioramento della sintomatologia in tutti i pazienti, ma di contro non si è riusciti a individuare, nei casi di compressione doppia, quale dei due siti anatomici compressi fosse causa del sintomo o se lo fossero entrambi. Infine, chirurgicamente sono state trovate delle anomalie anatomiche non individuate alla risonanza magnetica quali varici, capillari e degenerazioni del tessuto connettivo come cause compressive del nervo, mostrando quindi un'affidabilità ridotta nel riuscire ad individuare con precisione le cause di compressione anatomiche. Inoltre, lo studio non è stato in grado di comprendere se le anomalie presenti nei piedi sani siano date dalla presenza di falsi positivi, o se la compressione sia di tipo subclinico e quindi non ancora di rilevanza clinica: difatti non è stato incluso alcun gruppo controllo composto da pazienti sani, utile nel tentare di stimare una percentuale di falsi positivi. La risonanza si mostra quindi in grado di individuare sia le cause compressive che quelle idiopatiche, ed il miglioramento post-chirurgico mostrato dallo studio può fare da apripista ad eventuali future ricerche. La capacità di individuare le cause compressive permette una precoce presa in carico del paziente dal punto di vista chirurgico, mentre nelle neuropatie idiopatiche pur non venendo individuate con certezza tutte le anomalie anatomiche presenti, l'intervento chirurgico ha prodotto dei buoni outcome. La risonanza sembrerebbe individuare nei casi compressivi i pazienti eligibili per l'approccio chirurgico, mentre il suo ruolo nei casi idiopatici necessita di ulteriore approfondimento.

Infine, Chazen (2018) nel suo lavoro ha cercato di valutare l'utilità della risonanza magnetica neurologica nelle radicolopatie lombosacrali, confrontandola con l'elettromiografia e l'elettroencefalografia, fallendo nell'individuare una correlazione statisticamente significativa tra le alterazioni di segnale neurale alla risonanza ed alla clinica, trovando però forte correlazione tra anomalie alla risonanza ed all'elettrodiagnostica; l'atrofia muscolare ritrovata alla risonanza presenta correlazione con la clinica ma con grado minore rispetto allo studio di Deroide, risultando specifica ma scarsamente sensibile, andando a confermare i casi di neuropatia grave ma portando a dei falsi negativi nei casi moderati. In entrambi i casi l'atrofia muscolare è presente nelle radicolopatie maggiormente gravi, ma i valori diversi di accuratezza dell'atrofia dei due studi possono venir giustificati parzialmente dai criteri di inclusione, i quali differiscono in quanto nel lavoro di Deroide vengono inclusi solamente pazienti con perdita di forza muscolare, segno di radicolopatia più grave e cronica, mentre in quello di Chazen i criteri di inclusione sono meno restrittivi includendo tutti i pazienti con clinica coerente con quadro di radicolopatia.

La risonanza magnetica sembra essere maggiormente indicata nei casi di radicolopatia cronica, permettendo anche di ipotizzare un'eventuale prognosi in base al grado di coinvolgimento nei casi cronici o subacuti, nei quali l'elettromiografia mostra una scarsa sensibilità nel valutarne la severità a causa di un potenziale d'azione a riposo spesso assente. Tuttavia, la buona specificità dimostrata dalla valutazione della morfologia muscolare

nel riconoscere le radicolopatie croniche è ricavata da una numerosità campionaria ridotta, e così come con l'elettromiografia, bisognerebbe procedere con cautela per quel che riguarda le strategie terapeutiche conseguenti. Riguardo la risonanza magnetica neurologica invece, essendo un esame relativamente recente le evidenze in letteratura non sono molte in quanto la metodica sta venendo tuttora esplorata; in ogni caso la valutazione dell'alterazione del segnale intra-neurale mostra discreta specificità ma una bassa sensibilità, e correlandosi con la positività all'elettrodiagnosi è in grado di produrre informazioni diagnostiche utili, che in futuro potrebbero riuscire ad individuare i pazienti eligibili alla terapia epidurale o, secondariamente, a quella chirurgica; a livello di imaging queste sembrerebbero le uniche informazioni rilevanti per quel che riguarda la decisione chirurgica, in quanto la presenza di ritrovamenti a livello discale nella risonanza non sembra produrre informazioni rilevanti ed affidabili, mostrando la presenza di molti falsi positivi ed una sensibilità minore rispetto all'elettrodiagnosi. Il clinico pertanto non dovrebbe basarsi solamente sulle anomalie discali o radicolari alla risonanza lombosacrale per diagnosticare ed inquadrare una radicolopia, in quanto i numerosi falsi positivi potrebbero fungere da fattore confondente, con conseguente approccio terapeutico inadeguato.

Ecografia

Nel lavoro di Bayrak (2018) dove si indaga il valore dell'ecografia tramite la valutazione del diametro trasverso e dell'ecogenicità del nervo nelle neuropatie peroneali, essa si rivela utile dal punto di vista diagnostico ed eziologico, aiutando a differenziare i quadri compressivi da quelli idiopatici. Il cut-off relativo alla misura del diametro del nervo è di 0.115 cm² (sensibilità: 80%, specificità: 99%), valore individuato nel punto di maggior dimensione del nervo nei 5 centimetri prossimali alla testa peroneale, così come l'ecogenicità è alterata nei pazienti con diametro trasversi del nervo aumentato; il nervo risulta ipoecogeno rispetto ai tessuti circostanti, ed è presente in tutti i pazienti con la neuropatia tranne in due casi, nei quali pure il diametro è inferiore al cut-off di riferimento, mentre in un altro paziente con diametro non alterato mostra un'alterazione dell'ecogenicità. La valutazione soggettiva dell'ecogenicità rappresenta un limite, in quanto è stata fatta solamente da un esaminatore, in maniera soggettiva valutandola come una semplice variabile binaria (ecogenicità alterata o meno). La misura del diametro trasverso del nervo peroneale è stata indagata anche da Visser (2013), il quale invece rileva un cut-off relativo al diametro trasversi di 0.08 cm² in entrambi i siti di registrazione (a livello della testa peroneale e 2 cm distalmente) con una sensibilità del 71% ed una specificità dell'85% distalmente alla testa peroneale, una sensibilità dell'86% ed una specificità del 73% distalmente alla testa peroneale, manifestando infine una sensibilità del 93% ed una specificità del 69% nel caso in cui il cut-off sia sempre 0.08 cm², ma misurato su entrambe le sedi anatomiche. Il cut-off come si evince è ridotto rispetto allo studio di Bayrak, così come la valutazione del nervo all'ecografia viene effettuata seguendo criteri differenti soprattutto in termini di zona in cui viene valutato il nervo, il che può spiegare in parte la differenza nei due lavori; inoltre, Visser presenta un gruppo di controllo nel quale vengono inclusi pazienti che presentano varie condizioni di foot drop, mentre il gruppo controllo di Bayrak presenta persone sane, e questa differenza può essere un'ulteriore motivazione alla differenza dei valori del diametro.

Fantino, nel suo studio prospettico del 2020 cerca di individuare l'affidabilità dell'ecografia nel diagnosticare la sindrome del tunnel tarsale attraverso la misurazione del diametro trasverso del nervo e la valutazione della sua ecogenicità, misurata a partire dal terzo distale della gamba fino alla biforcazione del nervo nei due nervi plantari, indagando elementi compressivi ed anomalie strutturali come aumento di spessore ed ipervascolarizzazione intraneurale. Il suo gruppo di lavoro ha rilevato una buona affidabilità nella misurazione del diametro trasverso del nervo tarsale: la misurazione effettuata 10 cm prossimalmente al tunnel tarsale non mostra differenze significative tra il gruppo controllo e quello studio, differenze presenti quando il diametro viene misurato all'interno del tunnel tarsale (nel punto di maggior ispessimento del nervo, punto di conseguenza differente nelle diverse persone) e soprattutto misurando la differenza tra i due punti presi in esame, con una differenza che presenta un cut-off in questo caso di 0.05 cm² (specificità 100%, sensibilità 81%); nello studio sono stati inseriti sia pazienti con patologia di origine compressiva che idiopatica, non mostrando alcuna differenza tra le due classi di pazienti né sotto l'aspetto del diametro, né sotto quello dell'ecogenicità. Riguardo la valutazione qualitativa del nervo si notano delle effettive alterazioni dal punto di vista morfologico nei pazienti con una dimensione del nervo maggiore, ma come nello studio di Bayrak presenta dei limiti in quanto essa viene valutata in maniera soggettiva. Relativamente a questo elaborato, il lavoro di Fantino non rispetta tutti i criteri di inclusione in quanto presenta all'interno del gruppo studio dei pazienti con esiti di chirurgia, ma si è deciso di inserirli ugualmente in quanto dei 27 pazienti inclusi, coloro che non rispettavano i criteri sono solamente 2, dei quali l'inclusione non inficia il quesito della tesi: i reperti post-chirurgici presenti in questi pazienti sono fibrosi del tessuto connettivo, non andando quindi a differire troppo rispetto alle altre cause di intrappolamento.

Il lavoro di Tawfik (2015) similmente valuta il diametro trasverso del nervo tibiale posteriore tramite indagine ecografica, in questo caso all'interno del tunnel tarsale e, diversamente da prima, a livello dell'entrata del tunnel stesso; anche in questo studio vi è un aumento di dimensione all'interno del tunnel tarsale, mentre il diametro del nervo all'entrata del tunnel non mostra differenze tra il gruppo studio e quello controllo. Il ritrovamento più importante però è il rapporto tra il diametro all'interno del tunnel e quello all'entrata, con una sensibilità del 74% ed una specificità del 100% quando questa è maggiore di 1, mostrando un cut-off di 0.19 cm² all'interno del tunnel e di 0.05 cm² nella differenza tra i valori presi in esame, in maniera concorde a quanto fatto da Fantino. I valori di sensibilità sono inferiori rispetto a quelli dello studio di Fantino, ed una spiegazione potrebbe essere data dall'inclusione in questo studio solamente di neuropatie idiopatiche (escludendo quelle compressive a differenza di Fantino), anche se permane incertezza in quanto nello studio di Fantino non viene trovata differenza nel diametro trasverso del nervo tra le neuropatie da compressione e quelle idiopatiche. In ogni caso, la numerosità campionaria ridotta, così come la presenza di un solo esaminatore per valutare l'ecografia di entrambi i lavori, non permette di giungere a conclusioni nette. Complessivamente l'indagine ecografica mostra una buona capacità di individuare cause anatomiche compressive con tempestività e minima invasività, mancando ancora di parametri oggettivi riguardo le modificazioni morfologiche del nervo e di valori standard per cui catalogare l'aumento di dimensione del nervo

come patologico. Nonostante i lavori appena analizzati indichino una buona capacità di individuare pazienti con neuropatia tramite indagine ecografica, valutando diametro trasverso e morfologia del nervo, non c'è ancora pieno consenso sui cut-off relativi all'ispessimento del diametro trasverso di ogni singolo nervo, dato che le misurazioni stesse avvengono in siti anatomici differenti e con popolazione scelta in maniera diversa da lavoro a lavoro. Si è mostrato come l'ecografia sia in grado di mostrare l'ispessimento del nervo e le sue lesioni strutturali, mostrando una buona anatomia topografica ed una capacità di individuare i pazienti eleggibili per un trattamento chirurgico in caso di manifestazioni compressive, e questi ritrovamenti sono coerenti con quello che in letteratura si può trovare sulle altre neuropatie periferiche. L'ecografia però non sembra dare risultati riguardanti la gravità delle alterazioni morfologiche del nervo: non sembrerebbero avere quindi un ruolo nell'ipotizzare la prognosi del quadro nervoso, ma nell'individuare i pazienti con anomalie anatomiche che necessitano di chirurgia e per fare diagnosi differenziale nei casi dubbi.

Elettrodiagnosi

Chazen, nel confrontare i ritrovamenti clinici con l'elettromiografia e l'elettro-neurografia sensitiva (valutata al nervo peroneale superficiale ed al nervo surale) e motoria (valutata al nervo tibiale e peroneale), considera positivi per radicolopatia attiva la presenza di fibrillazione spontanea del potenziale all'elettromiografia, ritrovamenti presenti in 20 pazienti su 64, che rappresentano la manifestazione della depolarizzazione spontanea di una singola fibra muscolare dovuta ad una sofferenza assonale, insorta una volta che la degenerazione Walleriana è cominciata, mostrando però difficoltà nel descrivere con precisione lo stato temporale della patologia. A questi sono state aggiunte la valutazione dell'onda F e del riflesso H, per aiutare a valutare i segmenti più prossimali del nervo.

Deroide invece nel suo lavoro considera positivi pazienti con presenza di potenziale a riposo e con un ridotto numero di unità motorie reclutate durante la massima contrazione volontaria all'elettromiografia, ritrovamento che si correla con la debolezza muscolare in quanto viene ritrovato in 55 muscoli su 120, senza però correlare con l'alterazione di segnale alla risonanza, probabilmente anche a causa della popolazione compresa, la quale presentando una debolezza muscolare come criterio di inclusione presuppone una neuropatia di natura subacuta o cronica, casi in cui il potenziale a riposo all'elettromiografia può risultare assente. Inoltre, in queste condizioni l'elettromiografia dà scarse informazioni riguardo alla severità del quadro nei casi cronici o subacuti, a differenza della valutazione dell'atrofia muscolare alla risonanza magnetica, esame che quindi può andare a supportare l'esame elettromiografico nei casi cronici o subacuti per indagarne la durata ed eventualmente la gravità del quadro.

Yousif (2020) invece cerca di valutare l'affidabilità dell'elettro-neurografia nelle radicolopatie lumbosacrali individuate tramite ernie discali trovate alla risonanza e ad indagine clinica: vengono indagate le analisi del potenziale d'azione motorio (CMAP) a livello del nervo peroneale, tibiale, indagine dell'onda F e del riflesso H e del potenziale d'azione sensitivo del nervo (SNAP) surale, prendendo come valori di riferimento quelli trovato presso il gruppo di controllo incluso. Vengono considerati come ritrovamenti indicativi di radicolopatia una

riduzione dell'ampiezza o della velocità della CMAP, un aumento della latenza dell'onda F e del riflesso H. La CMAP in questo caso non differisce tra gruppo studio e controllo, forte del fatto che non ci sia alcuna debolezza a livello muscolare dei pazienti inseriti nel gruppo studio in quanto non era presente tra i criteri di inclusione. L'onda F nella sua latenza minima, massima e media non mostra una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi a livello di nervo peroneale comune e di nervo tibiale. Un prolungamento della latenza al riflesso H rappresenta il ritrovamento maggiormente presente nel gruppo studio rispetto a quello controllo, senza però trovare differenze tra il lato sintomatico e quello sano dei pazienti del gruppo studio. Lo studio, quindi, fallisce nel tentativo di cercare di correlare i ritrovamenti degli studi di conduzione nervosa all'indagine clinica ed ai ritrovamenti alla risonanza magnetica, mostrando una scarsa capacità di individuare le radicolopatie e di fare rule out, presentando diverse anomalie al riflesso H come ritrovamento più presente nei malati, ritrovamento però presente anche nei sani, mostrando quelli che potrebbero essere dei falsi positivi. Come visto precedentemente da Hasankhani nelle radicolopatie all'arto inferiore, nello studio c'è correlazione tra risonanza magnetica ed elettrodiagnosi del 54% e tra elettrodiagnosi e clinica dell'89,5%, mostrando una buona accuratezza degli esami elettrodiagnostici a differenza della risonanza, che presenta molti falsi positivi. La valutazione elettrodiagnostica consiste nell'elettromiografia del nervo peroneale, tibiale e femorale e dal punto di vista dell'elettroencefalografia sensitiva vi è valutazione del nervo surale, del nervo safeno, del peroneo superficiale, del peroneo laterale e del cutaneo posteriore. In questo studio però non vengono descritti quali sono criteri per cui l'elettrodiagnostica risulta positiva per radicolopia, oltre a dei criteri di inclusione ed una numerosità diverse da quelle dello studio di Yousif, che era arrivato alla conclusione opposta.

Anche Bayrak utilizza come reference standard del suo lavoro l'elettromiografia e l'elettroencefalografia, utilizzando come parametri diagnostici della neuropatia peroneale un rallentamento nella velocità di conduzione motoria alla testa peroneale di almeno 44 m/s ed un blocco della conduzione nervosa alla testa peroneale catalogato come una riduzione di almeno 20% dell'ampiezza del segnale di conduzione, a cui si aggiungono come criteri aggiuntivi un rallentamento dello SNAP del nervo, del CMAP dell'estensore breve delle dita ed anomalie all'elettromiografia del nervo peroneale; Visser, nell'analizzare la stessa neuropatia, utilizza come reference standard solo l'esame clinico, confrontandolo coi ritrovamenti all'ecografia e all'elettrodiagnostica: la positività viene considerata con un rallentamento della velocità di conduzione motoria di almeno 44 m/s alla testa peroneale e un blocco di conduzione nervosa di almeno 25% alla testa peroneale stessa. Il rallentamento della velocità motoria è presente in 46 pazienti, il blocco di conduzione in 30 e la diminuzione dell'ampiezza al CMAP in 34 pazienti; in 30 pazienti gli studi elettrodiagnostici presentano dei falsi negativi, ma in larga parte di questi pazienti l'ecografia mostra un ispessimento al nervo. Utilizzando l'elettrodiagnostica e l'ecografia insieme, si è stati in grado di individuare la lesione nervosa alla testa peroneale nell'88% dei casi.

Tawfik valutando la sindrome del tunnel tarsale utilizza nel suo lavoro l'elettroencefalografia motoria, valutata al nervo tibiale, plantare mediale, plantare laterale, quella sensitiva valutata al nervo plantare mediale, plantare laterale e surale, il riflesso H e l'onda F, utilizzando l'elettroencefalografia motoria nella posizione del triple

compression test in caso di risultati borderline (posizione di flessione dorsale ed inversione mantenute nel tempo).

L'elettrodiagnostica non rappresenta un reference standard perfetto, oltre a manifestare un certo grado di variabilità nell'esecuzione dell'esame e nella loro interpretazione. Inoltre, potrebbe addirittura portare a dei risultati confondenti quando vi è la presenza di neuropatie sovrapposte. Detto questo, emerge l'utilità clinica nell'utilizzo dell'elettromiografia come gold standard nelle lesioni acute, dove l'atrofia muscolare e l'infiltrazione adiposa non mostrano ancora risultati rilevanti, elettromiografia che può diventare utile nel discernere la necessità di chirurgia o meno, nei casi di compressione radicolare alla risonanza.

Infine sembrerebbe che gli studi elettrodiagnostici possano risultare utili nell'ipotizzare una prognosi in base alla gravità delle alterazioni individuate, e soprattutto nel poter monitorare l'andamento nel tempo della patologia nervosa, che sia post-chirurgica o post gestione conservativa.

5. CONCLUSIONI

Secondo le evidenze attuali, la valutazione dei pazienti con sospetto di problematica nervosa all'arto inferiore dovrebbe iniziare con una buona anamnesi e tramite una valutazione clinica dell'arto inferiore e della colonna, considerando che la decisione di utilizzare un'esame diagnostico dovrebbe essere supportata dal fatto che i suoi risultati possano influenzarne l'iter terapeutico.

C'è molta eterogeneità di condizioni negli studi considerati, come anche molta eterogeneità nei criteri di inclusione dei pazienti e dei reference standard presi in esame, per cui si è mostrato difficile confrontare gli studi per gli aspetti sopracitati.

In ogni caso, dall'analisi degli articoli riportati in questa revisione, emerge come i soggetti con radicolopatia e neuropatia cronica possano venir individuati grazie alla presenza dell'atrofia muscolare e dell'infiltrazione adiposa alla risonanza magnetica, la quale mostra invece una scarsa affidabilità nell'individuare eventuali cause di natura discale o radicolare. Essa, inoltre, si rivela utile nell'individuare e inquadrare le sindromi da intrappolamento a livello del tunnel tarsale, mostrando una buona affidabilità nell'individuare sia i casi compressivi che idiopatici.

L'ecografia, utilizzata nell'indagine delle neuropatie periferiche, manifesta una buona affidabilità nell'individuare le neuropatie peroneali e le sindromi del tunnel tarsale tramite la valutazione del diametro trasverso del nervo e dell'ecogenicità di quest'ultimo; non ci sono però tuttora dei cut-off definitivi per le dimensioni dei vari nervi indagati e l'ecogenicità per ora è stata valutata solamente in maniera soggettiva. Nelle neuropatie periferiche si è mostrata una maggiore affidabilità nell'utilizzo dell'elettrodiagnosi in concomitanza con l'ecografia, in virtù di un'aumentata capacità di individuare le problematiche nervose, rispetto al solo utilizzo di una delle due indagini in quanto una ne valuta la morfologia, e l'altra la fisiologia, seppur ciò sia stato valutato solamente da uno studio all'interno della revisione.

A livello elettrodiagnostico si può osservare come spesso queste indagini vengano utilizzate come reference standard con cui confrontare l'affidabilità diagnostica degli altri esami strumentali presi in esame, e spesso i criteri di positività vengono scelti a priori, senza un gruppo di controllo con i quali confrontarne i ritrovamenti. L'elettromiografia viene utilizzata come gold standard nelle radicolopatie acute, necessitando però del supporto della valutazione dell'atrofia muscolare e dell'infiltrazione adiposa alla risonanza magnetica nelle neuropatie croniche in quanto non in grado di distinguere gli stadi temporali. Lo studio di Yousif indica una bassa affidabilità diagnostica degli studi di conduzione nervosa nelle radicolopatie, mentre un'affidabilità maggiore viene trovata da Hasankhani, che ha però inserito nel suo lavoro la valutazione elettromiografica oltre a quella degli studi di conduzione nervosa, in aggiunta al fatto di avere dei criteri di inclusione meno stringenti. In ogni caso, gli studi elettrodiagnostici e la risonanza magnetica sono considerati complementari, così come gli studi di conduzione nervosa e l'ecografia.

L'utilizzo degli esami strumentali pare abbia valenza soprattutto quando abbinati ad un'accurata anamnesi, e la scelta degli esami da effettuare e dei parametri da osservare nei pazienti sembrerebbe dipendere unicamente dalle informazioni raccolte in anamnesi; non si è attualmente in grado di creare un iter diagnostico standardizzato in questo senso, rimandando la decisione del clinico in base al caso specifico.

In conclusione, sono necessari ulteriori studi con elevata numerosità campionaria, maggiore qualità metodologica e maggior omogeneità nell'inclusione dei pazienti, nelle patologie indagate e dei reference standard in quanto a causa di queste disuguaglianze le evidenze a favore delle conclusioni sono deboli e non permettono un confronto del tutto ottimale.

6. LIMITI

La presente revisione presenta alcuni limiti.

In primis il basso numero di studi inclusi nello studio, oltre ad un numero ristretto di banche dati indagate.

Inoltre, gli studi inclusi presentano una numerosità campionaria ridotta, e sono emersi risultati e studi eterogenei sia per quel che concerne gli esami strumentali che per i reference standard presi in esame per ogni studio, oltre a presentare un'ampia eterogeneità riguardanti le neuropatie indagate, per via di criteri d'inclusione molto selettivi. Infine, il processo di selezione degli studi è stato condotto da un solo revisore.

BIBLIOGRAFIA

1. Christopher T. Doughty, MD,a,b Reza Seyedsadjadi, MD. "Approach to Peripheral Neuropathy for the Primary Care Clinician." *Am J Med* .2018 Sep;131(9):1010-1016. Doi:10.1016/j.amjmed.2017.12.042.
2. England JD, Asbury AK. "Peripheral neuropathy." *Lancet*. 2004 Jun 26;363(9427):2151-61. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16508-2.
3. Hanewinkel R, Ikram MA, Van Doorn PA. "Peripheral neuropathies". *Handb Clin Neurol*. 2016;138:263-82. doi: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X.
4. Watson JC, Dyck PJ. "Peripheral Neuropathy": A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jul;90(7):940-51. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.004.
5. Siao P, Kaku M. "A Clinician's Approach to Peripheral Neuropathy". *Semin Neurol*. 2019 Oct;39(5):519-530. doi: 10.1055/s-0039-1694747. Epub 2019 Oct 22.
6. Ferraro F, Jacopetti M, Spallone V, Padua L, Trallesi M, Brunelli S, Cantarella C, Ciotti C, Coraci D, Dalla Toffola E, Mandrini S, Morone G, Pazzaglia C, Romano M, Schenone A, Togni R, Tamburin S; Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation (ICCPN). "Diagnosis and treatment of pain in plexopathy, radiculopathy, peripheral neuropathy and phantom limb pain. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain on Neurorehabilitation." *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016 Dec;52(6):855-866. Epub 2016 Nov 11.
7. Baron R. "Neuropathic pain: a clinical perspective." *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(194):3-30. doi: 10.1007/978-3-540-79090-7_1.
8. Tawa N, Rhoda A, Diener I. "Accuracy of clinical neurological examination in diagnosing lumbo-sacral radiculopathy: a systematic literature review." *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Feb 23;18(1):93. doi: 10.1186/s12891-016-1383-2. PMID: 28231784.
9. "Hammi C, Yeung B. "Neuropathy." 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-."
10. Tapadia M, Mozaffar T, Gupta R. "Compressive neuropathies of the upper extremity: update on pathophysiology, classification, and electrodiagnostic findings." *J Hand Surg Am*. 2010 Apr;35(4):668-77. doi: 10.1016/j.jhsa.2010.01.007. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20223605.
11. Martyn CN, Hughes RA. "Epidemiology of peripheral neuropathy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Apr;62(4):310-8. doi: 10.1136/jnnp.62.4.310.
12. Suzuki M. "Peripheral neuropathy in the elderly." *Handb Clin Neurol*. 2013;115:803-13. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00046-1.
13. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. "Neuropathic pain". *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 16;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2.
14. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. "Peripheral Neuropathy: Evaluation and Differential Diagnosis." *Am Fam Physician*. 2020 Dec 15;102(12):732-739.
15. Arnold ML. "Steering Peripheral Neuropathy Workup." *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2018 Nov;29(4):761-776. doi: 10.1016/j.pmr.2018.06.010.
16. Vavra MW, Rubin DI. "The peripheral neuropathy evaluation in an office-based neurology setting." *Semin Neurol*. 2011 Feb;31(1):102-14. doi: 10.1055/s-0031-1271305.

17. Schmid AB, Nee RJ, Coppieters MW. "Reappraising entrapment neuropathies--mechanisms, diagnosis and management." *Man Ther.* 2013 Dec;18(6):449-57. doi: 10.1016/j.math.2013.07.006.
18. Bromberg MB. "An approach to the evaluation of peripheral neuropathies." *Semin Neurol.* 2010 Sep;30(4):350-5. doi: 10.1055/s-0030-1267278.
19. Craig AS, Richardson JK. "Acquired peripheral neuropathy." *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2003 May;14(2):365-86. doi: 10.1016/s1047-9651(02)00118-3.
20. Fritz D, Musial MK. "Neurological Assessment." *Home Healthc Now.* 2016 Jan;34(1):16-22. doi: 10.1097/NHH.0000000000000331.
21. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. "Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes." *Neurology.* 2008 Apr 29;70(18):1630-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
22. Spadone SJ. Lower extremity neurological evaluation of the older patient. *Clin Podiatr Med Surg.* 2003 Jul;20(3):547-71, x. doi: 10.1016/S0891-8422(03)00039-9. PMID: 12952053.
23. McCoyd M, Salardini A, Biller J. The Neurological Examination. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2019 Aug 1;17(Suppl 2):S3-S16. doi: 10.1093/ons/onz066. Erratum in: *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2019 Aug 1;17(2):237. PMID: 31099834.
24. Maher AB. Neurological assessment. *Int J Orthop Trauma Nurs.* 2016 Aug;22:44-53. doi: 10.1016/j.ijotn.2016.01.002. Epub 2016 Feb 26. PMID: 27118633.
25. Zasler ND. Validity assessment and the neurological physical examination. *NeuroRehabilitation.* 2015;36(4):401-13. doi: 10.3233/NRE-151229. PMID: 26409489.
26. Stone J. Functional neurological disorders: the neurological assessment as treatment. *Pract Neurol.* 2016 Feb;16(1):7-17. doi: 10.1136/practneurol-2015-001241. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26715762.
27. Chazen JL, Cornman-Homonoff J, Zhao Y, Sein M, Feuer N. MR Neurography of the Lumbosacral Plexus for Lower Extremity Radiculopathy: Frequency of Findings, Characteristics of Abnormal Intraneural Signal, and Correlation with Electromyography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 Nov;39(11):2154-2160. doi: 10.3174/ajnr.A5797. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30262644; PMCID: PMC7655367.
28. Deroide N, Bousson V, Mambre L, Vicaut E, Laredo JD, Kubis N. Muscle MRI STIR signal intensity and atrophy are correlated to focal lower limb neuropathy severity. *Eur Radiol.* 2015 Mar;25(3):644-51. doi: 10.1007/s00330-014-3436-y. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25257857.
29. Yousif S, Musa A, Ahmed A, Abdelhai A. Correlation between Findings in Physical Examination, Magnetic Resonance Imaging, and Nerve Conduction Studies in Lumbosacral Radiculopathy Caused by Lumbar Intervertebral Disc Herniation. *Adv Orthop.* 2020 Jan 24;2020:9719813. doi: 10.1155/2020/9719813. PMID: 32082626; PMCID: PMC7008266.
30. Hasankhani EG, Omid-Kashani F. Magnetic Resonance Imaging versus Electrophysiologic Tests in Clinical Diagnosis of Lower Extremity Radicular Pain. *ISRN Neurosci.* 2013 Jan 15;2013:952570. doi: 10.1155/2013/952570. PMID: 24967311; PMCID: PMC4045533.
31. Bayrak İK, Oytun Bayrak A, Türker H, Akpınar ÇK, Bolat N. Diagnostic value of ultrasonography in peroneal neuropathy. *Turk J Med Sci.* 2018 Dec 12;48(6):1115-1120. doi: 10.3906/sag-1803-145. PMID: 30541235.
32. Visser LH, Hens V, Soethout M, De Deugd-Maria V, Pijnenburg J, Brekelmans GJ. Diagnostic value of high-resolution sonography in common fibular neuropathy at the fibular head. *Muscle Nerve.* 2013 Aug;48(2):171-8. doi: 10.1002/mus.23729. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23801382.
33. van Rijn JC, Klemetso N, Reitsma JB, Majoie CB, Hulsman FJ, Peul WC, Bossuyt PM, Heeten GJ, Stam J. Symptomatic and asymptomatic abnormalities in patients with lumbosacral radicular syndrome: Clinical examination compared with MRI. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006 Sep;108(6):553-7. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.10.003. Epub 2005 Nov 10. PMID: 16289310.
34. Fantino O, Bouysset M, Pialat JB. Can the axial cross-sectional area of the tibial nerve be used to diagnose tarsal tunnel syndrome? An ultrasonography study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2021 Oct;107(6):102630. doi: 10.1016/j.otsr.2020.02.021. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32682728.

35. Tawfik EA, El Zohiery AK, Abouelela AA. Proposed Sonographic Criteria for the Diagnosis of Idiopathic Tarsal Tunnel Syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Jul;97(7):1093-9. doi: 10.1016/j.apmr.2015.11.012. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26705883.
36. Kim K, Kokubo R, Isu T, Nariai M, Morimoto D, Kawauchi M, Morita A. Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Tarsal Tunnel Syndrome. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2022 Dec 15;62(12):552-558. doi: 10.2176/jns-nmc.2022-0118. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36184477; PMCID: PMC9831623.

ALLEGATI

DATABASE	STRATEGIA/STRINGA DI RICERCA
PubMed	P: (((((((((((((((("Lower Extremity"[MeSH Terms]) OR ("lower extremity")) OR ("lower limb")))) OR (knee)) OR (ankle)) OR (hip)) OR (foot)) OR (forefoot)) OR (hindfoot)) OR (tibia)) OR (fibula)) OR (femur)) OR (leg)) OR (thigh)) OR (buttock) AND ((Mononeuropathies[MeSH Terms]) OR (Mononeuropathy)) OR (mononeuropathies) OR (mononeuritis)) OR (Mononeuritides)) OR ("Nerve Compression Syndromes"[MeSH Terms])) OR ("Nerve Compression Syndromes")) OR ("Nerve Entrapment")) OR ("Entrapment Neuropathies")) OR (Neuralgia[MeSH Terms])) OR (Neuralgia)) OR ("Neuropathic Pain")) OR ("Neurodynia")) OR ("Nerve Pain")) OR ("Paroxysmal Nerve Pain") OR ("Peripheral Nerve Injuries"[MeSH Terms])) OR ("Peripheral Nerve Injuries")) OR ("peripheral nerve disease") OR ("peripheral neuropathy") OR ("peripheral nerve disorder") OR (radiculopathy[MeSH Terms])) OR (radiculopathy)) OR ("lumbar radiculopathy")) OR ("lumbar nerve root compression")) OR ("lumbar radiculitis")) OR ("lumbar nerve root avulsion") OR (Neuritis[MeSH Terms])) OR (Neuritis)) OR (Neuritides)) OR ("Peripheral Neuritis")) OR ("Sensory Neuritis")) OR ("Motor Neuritis")) OR ("Small Fiber Neuropathy"[MeSH Terms])) OR ("Small Fiber Neuropathy")) OR ("Small Nerve Fiber Neuropathy")) I: (("Diagnostic imaging"[MeSH Terms]) OR ("diagnostic imaging")) OR ("medical imaging")) OR ("Computer-Assisted Image Interpretation")) OR ("Computed Tomographic Scintigraphy")) OR ("Computerized Emission Tomography")) OR ("Emission-Computed Tomography")) OR ("Emission Computed Tomography")) OR ("X-Ray Computed Tomography")) OR ("Computed X Ray Tomography")) OR ("X-Ray Computer Assisted Tomography")) OR ("X Ray Computer Assisted Tomography")) OR ("Three-Dimensional Imaging")) OR (Radiography))

	OR ("Radiographic Image Enhancement")) OR ("Digital Radiography")) OR (Tomography)) OR ("Magnetic Resonance Imaging")) OR ("NMR Imaging")) OR ("MR Tomography")) OR ("NMR Tomography")) OR ("MRI Scan")) OR ("Functional MRI")) OR ("Ultrasonography")) OR ("Whole Body Imaging")) OR (Electrodiagnosis[MeSH Terms])) OR (Electrodiagnosis)) OR (Electromyography)) OR ("Surface Electromyography")) OR (Electromyogram)) OR ("Nerve Conduction Studies")) OR ("Electroneurographic Study")) OR ("Nerve Conduction Test")) OR ("Nerve Conduction Velocity Tests")) OR ("Nerve Conduction Velocity Studies")) OR ("Neuromuscular Monitoring") O: (((((((((((((((("nerve anatomy") OR ("nerve morphology")) OR ("nerve function")) OR ("differential diagnosis")) OR ("nerve size")) OR ("nerve location")) OR (denervation)) OR (axonopathy)) OR (demyelination)) OR ("axonal neuropathy")) OR ("Nerve Degeneration"[MeSH Terms])) OR ("Nerve Degeneration")) OR ("wallerian degeneration")) OR ("neuron degeneration")) OR ("retrograde degeneration")) OR ("Nissl degeneration")) OR ("axonal reaction")) OR ("axon reaction")) OR ("nerve condition")) OR ("nerve conduction"))
Cochrane	P : #1 "lower extremity"[mesh] #2 "lower limb" OR "lower extremity" OR ankle OR foot OR knee OR hip OR leg OR thigh OR buttock OR forefoot OR tibia OR fibula OR femur #3 mononeuropathies [mesh] #4 mononeuropathies OR mononeuropathy OR mononeuritis OR mononeuritides OR neuropathy #5 "nerve compression syndromes" [mesh] #6 "nerve compression syndrome" OR "entrapment neuropathies" OR "entrapment neuropathy" OR "nerve entrapment" OR "nerve entrapments" OR "External Nerve Compression Syndromes" OR "Internal Nerve Compression Syndromes" #7 neuralgia [mesh] #8 neuralgia OR "neuropatic pain" OR neurodynia OR "nerve pain" OR "paroxysmal nerve pain" OR neuritis OR neuritides OR "nerve neuralgia" #9 Neuritis [mesh] #10 "peripheral nervous system disease"[mesh] #12 "peripheral nerve disease" OR "peripheral nerve injuries" OR "peripheral neuropathy" OR "peripheral nerve disorder" OR "peripheral nervous system disease" OR "peripheral nervous system disorder" #13

	radiculopathy[mesh] #14 radiculopathy OR "lumbar nerve root compression" OR "lumbar nerve root disorder" OR "lumbar nerve root inflammation" OR "lumbar radiculitides" or "lumbar radiculitis" OR "lumbar nerve root avulsion" #15 "small fiber neuropathy"[mesh] #16 "small nerve fiber neuropathy" OR "small fiber neuropathy" I: #17 "Diagnostic imaging"[mesh] #18 "diagnostic imaging" OR "medical imaging" OR "Computer-Assisted Image Interpretation" OR "Computer-Assisted Radiographic Image Interpretation" OR Radiography OR "Digital Radiography" OR "Diagnostic X-Rays" OR Tomography OR "Tomography, Emission-Computed" OR ultrasonography OR "Diagnostic Ultrasound" OR "Magnetic Resonance Imaging" OR "NMR Imaging" OR "MRI scan" OR "MR Tomography" OR "NMR Tomography" OR "functional MRI" OR "Magnetic resonance neurography" OR "Whole Body Imaging" #19 Electrodiagnosis [mesh] #20 Electrodiagnoses OR "Surface Electromyography" OR Electromyography OR Electromyogram OR "Nerve Conduction Studies" OR "Electroneurographic Study" OR "Nerve Conduction Test" OR "Nerve Conduction Velocity Test" OR "Nerve Conduction Velocity Studies" O: #21 "Nerve degeneration"[mesh] #22 "nerve degeneration" OR "Neuron Degeneration" OR "Retrograde Degeneration" OR "Wallerian Degeneration" OR "Axonal Reaction" OR "Axon Reaction" OR "Nissl degeneration" OR denervation OR axonopathy OR "nerve anatomy" OR "nerve function" OR "nerve size" OR denervation OR demyelination OR "axonal neuropathy" OR "axonopathy" OR "nerve morphology" OR "nerve condition" OR "nerve conduction" OR "differential diagnosis" P: #1 OR #2 AND #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 I: #17 OR #18 OR #19 OR #20 O: #21 OR #22
--	--

CINHAL	P: "lower limb" OR "lower extremity" OR leg OR thigh OR knee OR buttock OR tibia OR femur OR fibula OR ankle OR hip OR foot OR forefoot OR hindfoot AND Mononeuropathies OR mononeuropathy OR mononeuritis OR mononeuritides OR "Nerve Compression Syndromes" OR "Nerve entrapment" OR "Entrapment Neuropathies" OR Neuralgia OR "Neuropathic Pain" OR Neurodynia OR "Nerve Pain" OR “paroxysmal nerve pain” OR "Peripheral Nerve Injuries" OR "peripheral nerve disease" OR "peripheral neuropathy" OR "peripheral nerve disorder" OR "peripheral nervous system disorder" "peripheral nervous system disease" OR "Lumbar radiculopathy" OR "lumbar nerve root compression" OR "lumbar radiculitis" OR “lumbar nerve root avulsion” OR “lumbar nerve root inflammation” OR “lumbar radiculitis” OR “lumbar radiculitides” OR Neuritis OR Neuritides OR "Peripheral neuritis" OR "Sensory neuritis" OR "Motor neuritis" OR "Small Fiber Neuropathy" OR "Small Nerve Fiber Neuropathy" I: "Diagnostic imaging" OR "Medical imaging" OR "Computer-Assisted Image Interpretation" OR "Tomography, Emission-Computed" OR "Three-Dimensional Imaging" OR Radiography OR "Digital Radiography" OR Tomography OR "Magnetic Resonance Imaging" OR "NMR Imaging" OR “Magnetic resonance neurography” OR "Ultrasonography" OR "Whole Body Imaging" OR Electrodagnosis OR Electromyography OR "Surface Electromyography" OR Electromyogram OR "Nerve Conduction Studies" OR "Electroneurographic Study" OR "Nerve Conduction Test" OR "Nerve Conduction Velocity Test" OR "Neuromuscular Monitoring" O: "nerve anatomy" OR "nerve function" OR "nerve morphology" OR "differential diagnosis" OR "nerve size" OR "nerve dimension" OR "nerve location" OR "denervation" OR "axonopathy" OR "Demyelination" OR "axonal neuropathy" OR "Wallerian degeneration" OR “nerve degeneration” OR “neuron degeneration” OR “retrograde degeneration” OR “axonal reaction” OR “axon reaction” OR denervation OR “nerve condition” OR “nerve conduction”
--------	---

--	--