



Università degli Studi di Genova

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Master in Riabilitazione dei Disturbi Muscolo-Scheletrici

Campus Universitario di Savona

*In collaborazione con Master of Science in Manual Therapy
Vrije Universiteit Brussel*



L' UTILIZZO DEI QUANTITATIVE SENSORY TEST (QST) NEL PAZIENTE CON DOLORE NEUROPATICO

Relatore
Andrea Polli

Candidato
Leonardo Vezzoli

Anno Accademico 2011 - 2012

INDICE

ABSTRACT	Pag. 4
1. INTRODUZIONE	
1.1 Epidemiologia, Definizione e Scopo della Tesi	Pag. 6
1.2 Quantitative Sensory Testing (QST)	Pag. 11
2. MATERIALI E METODI	Pag. 14
3. RISULTATI	
3.1 QST nella Fibromialgia	Pag. 16
3.2 QST nelle Radicolopatie	Pag. 19
3.3 QST nelle Lombalgie	Pag. 23
3.4 QST nella Sindrome del Tunnel Carpale	Pag. 26
3.5 Tabelle Riassuntive	Pag. 28
4. DISCUSSIONE	Pag. 33
5. CONCLUSIONI	Pag. 37
6. RINGRAZIAMENTI	Pag. 38
7. BIBLIOGRAFIA	Pag. 39

ABSTRACT

Introduzione: Recenti studi epidemiologici dimostrano come il 16% - 55% delle lombalgie croniche possono essere sostenute dalla presenza di un meccanismo neuropatico del dolore. Per meglio studiare tale componente alcuni Autori consigliano, tra gli altri, l'impiego di Quantitative Sensory Testing. Tali test costituiscono una misura psicofisiologica, semi-obiettiva, della funzione somatosensitiva in risposta a stimoli esterni, termici e meccanici, d'intensità controllata. L'obiettivo di questa tesi, impostata come revisione narrativa, è quello di confrontare i valori dei QST individuati nelle lombalgie, con o senza dolore agli arti inferiori, con i valori riscontrati in patologie dai meccanismi del dolore meglio definiti, rispetto a quello lombalgico. Per il dolore prevalentemente centrale si è scelta la fibromialgia, mentre per il dolore a carattere prevalentemente neuropatico periferico si sono scelte le sindromi radicolari e del tunnel carpale.

Materiali e Metodi: Sono state interrogate le banche dati MEDLINE e PEDro al fine d'individuare studi che esplicitassero il valori dei parametri indagati dai QST nella fibromialgia, nella radicolopatia, nella sindrome del tunnel carpale e nella lombalgia. Gli studi, selezionati tramite espliciti criteri d'inclusione e d'esclusione, sono stati criticamente analizzati in modo da impostare un'adeguata revisione narrativa.

Risultati: La consultazione delle banche dati ha portato all'identificazione di 32 studi pertinenti, selezionati tra i 685 inizialmente individuati. La fibromialgia mostra, con un buon accordo tra gli Autori, anomalie generalizzate in più regioni corporee, sia dolenti che asintomatiche. Nelle sindromi radicolari e del tunnel carpale i risultati dei QST appaiono meno uniformi, anche se si può concludere che ci sia un aumento delle soglie percettive, dolorose e non dolorose, principalmente localizzate nelle aree sintomatiche. La lombalgia risulta invece il quadro clinico laddove i risultati dei QST appaiono più eterogenei che nelle altre sindromi.

Discussione: L'eterogeneità degli studi sulla lombalgia può esser spiegata da tre limiti propri degli studi analizzati: il mancato utilizzo di tutta la batteria dei QST, spesso applicati anche in modo non conforme alla standardizzazione di Rolke, R., et al., 2006a,b; la possibile presenza del bias di selezione; l'impossibilità da parte dei QST di localizzare in quale punto della via somatosensitiva si trova la disfunzione.

Conclusioni: È abbastanza evidente come i QST potranno aiutare a meglio definire non solo l'eventuale presenza di una componente di dolore neuropatico, ma potranno anche essere utilizzati per impostare trattamenti più mirati e, probabilmente, più efficaci. Tuttavia, per raggiungere tale scopo, è necessario superare le criticità inerenti alla definizione di dolore neuropatico e al bias di selezione, riscontrati negli studi analizzati.

1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia, Definizione e Scopo della Tesi

La lombalgia rappresenta oggi una delle più comuni affezioni dell' uomo, i cui costi, diretti e indiretti, sono piuttosto elevati. Trattare questa condizione patologica, associata o meno a dolore irradiato o riferito agli arti inferiori, è sicuramente impegnativo a causa della sua eterogeneità e dei suoi molteplici meccanismi sottostanti. Questa eterogeneità potrebbe essere alla base degli scarsi e contraddittori risultati ottenuti nei trial clinici che si occupano dei trattamenti conservativi (Attal, N., et al., 2011; Luijsterburg, P., et al., 2007). Per superare queste difficoltà i ricercatori hanno proposto numerose sottoclassificazioni del disturbo lombalgico cronico (Dankaerts, W., et al., 2006; Sahrman, S.A., 2005). Un ulteriore sforzo è stato fatto da Smart, K., et al., 2012a,b,c e da Scholz, J., et al., 2009 che hanno cercato di sottoclassificare i pazienti lombalgici attraverso l' identificazione del meccanismo del dolore sottostante. In particolare, le loro classificazioni si sono ispirate agli studi epidemiologici di Freynhagen, R., et al., 2006b capace d' individuare, in un campione di 7772 pazienti affetti da lombalgia cronica, una componente di dolore neuropatico nel 37% dei casi. Questo studio confermava i risultati di altri due gruppi di ricerca, Hassan, A., et al., 2004 e Kaki, A., et al., 2005, i quali avevano individuato tra il 40% e il 55% circa di pazienti affetti da lombalgia cronica con componente neuropatica del dolore. Negli anni successivi, altri Autori hanno riportato risultati simili, individuando componenti neuropatiche nel 20% - 55% dei pazienti analizzati (Schmidt, C., et al., 2009; El Sissi, W., et al., 2010; Masters, S., et al., 2010; Attal, N., et al., 2011; Ouédraogo, D., et al., 2012). Unica eccezione è stata descritta da Beith, I., et al., 2011, il quale ha riportato una percentuale inferiore, pari al 16% (vedi Tabella 1). Questi dati ci permettono di concludere quanto sia diffusa la componente neuropatica nei problemi lombari, siano essi associati o meno a dolore agli arti inferiori. Tuttavia il range percentuale con cui i vari studi descrivono la presenza di dolore neuropatico lombare, è ampio. Esso è compreso tra il 16% e il 55% circa. Quest' ampiezza, secondo gli Autori degli studi sopra citati, è imputabile a due fattori: la discussa definizione di dolore neuropatico e l' assenza di un reference standard per diagnosticare la componente neuropatica del dolore. Per quanto concerne la definizione di dolore neuropatico in letteratura se ne possono trovare principalmente tre:

- dolore che insorge in seguito a lesione o malattia del sistema nervoso somatosensitivo periferico o centrale (Treede, R., et al., 2008)

- il dolore neuropatico periferico si manifesta in presenza di lesione, danno o distruzione di alcune componenti che costituiscono i neuroni sensitivi primari. Tale lesione può quindi interessare il nervo periferico, il ganglio della radice dorsale o la radice dorsale stessa in seguito a trauma, compressione, tumore, ischemia, infiammazione, disturbi metabolici, deficit di nutrizione, agenti citotossici o processi degenerativi (Woolf, C., 2004)
- dolore insorto o causato da una lesione primaria o da una disfunzione presente nel sistema nervoso (Merskey, H., et al., 1994).

La definizione di Merskey, H., et al., 1994 era stata criticata da Treede, R., et al., 2008 in quanto troppo generica, soprattutto per quanto concerne il termine “disfunzione”. In particolare criticava la mancanza sia di specificità diagnostica che di precisione anatomica. In questo modo era impossibile distinguere il dolore neuropatico dal dolore provocato dalle alterazioni neuroplastiche secondarie, del sistema nocicettivo, provocate da stimoli nocicettivi sufficientemente intensi. Inoltre rendeva impossibile distinguere il dolore neuropatico da quello muscoloscheletrico e da altri tipi di dolore, che nascevano indirettamente in presenza di disordini neurologici. La definizione di Treede, R., et al., 2008 è stata invece criticata in quanto vi sono pazienti con sintomi riconducibili al dolore neuropatico, in assenza di lesione o malattia proprie del nervo dimostrabili tramite bioimmagini, come le neuropatie post-traumatiche, post-chirurgiche o idiopatiche delle fibre di piccolo calibro (Haanpää M et al, 2011; Lynch M.E. et al, 2011). Alcune precisazioni fornite nel 2011 dall’ International Association for the Study of Pain (IASP) aiutano a chiarire, seppur in modo incompleto, tali diatribe. L’ associazione precisa che il dolore neuropatico rappresenta una descrizione clinica e non una diagnosi, le cui lesioni o patologie che lo provocano debbano esser dimostrate e debbano soddisfare i criteri diagnostici neurologici stabiliti. Il termine *lesione* dev’ esser utilizzato nel momento in cui le indagini diagnostiche (bioimmagini, di laboratorio, biopsie, neurofisiologiche) rilevino anomalie o vi sia la presenza di un trauma. Il termine *malattia* dev’ esser invece utilizzato quando la causa della lesione è conosciuta (diabete mellito, vasculite, anomalie genetiche, stroke). Il termine *somatosensitivo* si riferisce a quella parte di sistema nervoso deputata a ricevere informazioni provenienti dal corpo piuttosto che provenienti dal mondo esterno (vista, olfatto, udito). Infine l’Associazione precisa che la presenza di segni e sintomi da soli, per esempio il dolore provocato dal tocco, non giustificano l’utilizzo del termine neuropatico. Infatti alcune patologie, come ad esempio la neuralgia trigeminale, sono attualmente definite in base alla presentazione clinica, piuttosto che attraverso test diagnostici e altre, come la

neuralgia postherpetica, sono normalmente basate sulla storia clinica riferita dal paziente. In conclusione l'Associazione afferma che, durante il processo di diagnosi, i risultati dei test diagnostici possono risultare inconcludenti o anche inconsistenti e quindi il giudizio del clinico deve essere capace di interpretare correttamente i dati riscontrati, onde evitare diagnosi errate.

Ricercando in letteratura è possibile trovare un'ulteriore definizione di dolore neuropatico formulata da Asbury & Fields, 1984 e riportata da Hall, T.M., et al., 1999 in un paper nel quale si precisa che il dolore neuropatico, in seguito a lesione del nervo periferico, può esser di due tipi:

1. Disestetico
2. Nerve Trunk Pain

Il primo è conseguenza di scariche d'impulsi generati da fibre afferenti nocicettive danneggiate o rigenerate ed è localizzato nei territori d'innervazione di tali nervi, in corrispondenza del deficit sensitivo; è superficiale e ha caratteristica elettrica o urente. Inoltre presenta allodinia ed ha una breve componente parossistica lancinante (fitta).

Il secondo è invece attribuibile ad un'aumentata attività di nocicettori meccanici e chimici sensibilizzati, presenti nelle guaine connettivali del nervo (nervi nervorum a funzione nocicettiva). Il dolore in questo caso è localizzato lungo il decorso del tronco nervoso ed è comunemente descritto come profondo e simile al mal di denti, peggiora con il movimento, con lo stretch o con la palpazione del nervo.

Alla luce di quanto sopra esposto, risulta evidente che il processo di sottoclassificazione diagnostica delle lombalgie basato sui meccanismi del dolore è ancora incompleto. Per progredire in tale direzione ci sembra opportuno indagare quali risultati offrono i Quantitative Sensory Testing (QST) lombari negli studi che utilizzano tali strumenti per meglio definire i profili somatosensoriali e l'eventuale presenza di dolore lombare a componente neuropatica. L'obiettivo di questa tesi, impostata come revisione narrativa, è quindi quello di confrontare i valori dei QST individuati nelle lombalgie, con o senza dolore agli arti inferiori, con i valori riscontrati in patologie dai meccanismi del dolore meglio definiti, rispetto a quello lombalgico. Per il dolore prevalentemente centrale si è scelta la fibromialgia (Yunus, M., et al., 2007; Desmeules, J., et al., 2003) mentre per il dolore a carattere prevalentemente neuropatico periferico si sono scelte le sindromi radicolari e del tunnel carpale.

Epidemiologia Dolore Neuropatico in LBP		
Autore principale e anno	Caratteristiche del Campione	Dati epidemiologici
Hassan, A., et al., 2004	99 CLBP	41% CLBP: dolore con componente neuropatica dominante 59% CLBP: dolore con componente nocicettiva dominante - escludendo dal campione pazienti affetti da diabete mellito o allodinia, 10 pazienti su 54 (18,5%) mostrano una componente neuropatica in presenza di CLBP senza segni o sintomi di radicolopatia
Kaki, A., et al., 2005	1169 CLBP, alcuni affetti anche da diabete mellito (10,4%)	54,7% CLBP: dolore con componente neuropatica dominante 45,3% CLBP: dolore con componente nocicettiva dominante
Freynhagen, R., et al., 2006b	717 CLBP	65% del campione mostra dolore lombare cronico associato a dolore agli arti - il 40% del campione mostra almeno un sintomo o un segno chiave di dolore neuropatico
Freynhagen, R., et al., 2006a	7772 CLBP	37% CLBP: dolore con componente neuropatica dominante 35,3 % CLBP: dolore con componente nocicettiva dominante 27,7 % CLBP: dolore con componente mista, nocicettiva e neuropatica, senza dominanza dell' uno o dell' altro meccanismo
Freynhagen, R., et al., 2009	Revisione	20% - 35% BP ha una componente neuropatica
Schmidt, C., et al., 2009	21047 soggetti tra cui 19730 BP, dei quali 1718 affetti da BP persistente	- la componente neuropatica del dolore era più frequente nei pazienti affetti da dolore severo rispetto a quelli con dolore leggero - prevalenza di BP neuropatica nella popolazione adulta pari al 4% - circa il 16% dei costi del BP sono prodotti dal BP con componente neuropatica - i pazienti con BP neuropatica persistente costano il 67% in più rispetto ai pazienti con BP nocicettiva persistente
El Sissi, W., et al., 2010	1134 CLBP	55,4% CLBP: dolore con componente neuropatica dominante 44,6% CLBP: dolore con componente nocicettiva dominante - significativa correlazione tra diabete mellito e CLBP con componente neuropatica

Epidemiologia Dolore Neuropatico in LBP		
Masters, S., et al., 2010	133 pazienti affetti da dolore muscolo-scheletrico	25% presentano dolore neuropatico il cui 20% era rappresentato da radicolopatia, che costituiva il 5% di tutto il campione
Beith, I., et al., 2011	343 CLBP con o senza dolore agli arti inferiori	16% CLBP: dolore con possibile componente neuropatica 59% CLBP: dolore con componente nocicettiva 25% CLBP: dolore con componenti non chiare - il gruppo di pazienti con possibile componente neuropatica ha riportato maggiori livelli di ansia, depressione, disabilità, intensità di dolore, riduzione della qualità di vita se comparato con gli altri due gruppi - il 96% dei pazienti con possibile componente neuropatica riferisce dolore agli arti inferiori, nel 76% distalmente al ginocchio - nessuna relazione tra possibile dolore neuropatico e presenza o assenza, documentata con bioimmagini, di compressione radicolare
Attal, N., et al., 2011	132 CLBP con o senza dolore agli arti inferiori, divisi in 4 gruppi secondo la classificazione della Quebec Task Force Classification of Spinal Disorders	Gruppo 1: dolore confinato nella zona lombare: 8% con DN4 indicante componente neuropatica; 25% se precedentemente sottoposti a chirurgia lombare Gruppo 2: dolore irradiato prossimalmente: 22% con DN4 indicante componente neuropatica; 40% se precedentemente sottoposti a chirurgia lombare Gruppo 3: dolore riferito distalmente al ginocchio senza segni neurologici: 13% con DN4 indicante componente neuropatica; 17% se precedentemente sottoposti a chirurgia lombare Gruppo 4: dolore irradiato al piede con distribuzione dermatomerica e segni neurologici corrispondenti ad una radicolopatia: 37% con DN4 indicante componente neuropatica; 50% se precedentemente sottoposti a chirurgia lombare
Ouédraogo, D., et al., 2012	107 CLBP dei quali il 61,7% aveva lomboradicolalgia cronica	49,5% presentano dolore con componente neuropatica - il 60,6% dei pazienti affetti da lomboradicolalgia aveva una componente neuropatica del dolore

Tabella 1 – Epidemiologia del dolore neuropatico nel LBP;

Abbreviazioni: BP: back pain; CLBP: chronic low back pain; DN4: douleur neuropathique en 4 question; LBP: low back pain

1.2 Quantitative Sensory Testing (QST)

I QST sono definiti da Geber, C., et al., 2011 e da Hansson, P., et al., 2007 come uno strumento di misura psicofisiologica (Cruccu, G., et al., 2010) di tipo diagnostico, capace di valutare la funzione delle fibre di grande (A-beta) e piccolo (A-delta e C) diametro e le loro rispettive vie neurali centrali, in risposta a stimoli esterni d' intensità controllata. Tali risposte possono essere associate alla presenza di segni sensitivi positivi (allodinia, iperalgesia e iperestesia causate dall' abbassamento delle soglie percettive) e negativi (ipoestesie e ipoalgesie causate dall' innalzamento delle soglie percettive). Aiutano quindi a realizzare una misura quantitativa della funzione somatosensitiva (Greenspan, J., et al., 2001) e ad identificare i meccanismi sottostanti alle condizioni di dolore patologico, non solo di quello neuropatico (Pavlaković, G., et al., 2010; Hansson, P., et al., 2007). Possono essere utilizzati non solo su pelle e muscoli ma anche sui visceri (Pavlaković, G., et al., 2010; Arendt-Nielsen, L., et al., 2009). Richiedono però, la collaborazione del paziente che dev' essere in grado di comprendere la modalità d' esecuzione. Infatti, sia in ambito sperimentale che clinico, è il paziente che informa l' esaminatore quando inizia a percepire lo stimolo somministrato o quando questo inizia a divenire doloroso (Rolke, R., et al., 2006a,b; Geber, C., et al., 2011). Per tale motivo i QST sono considerati un metodo "semi-obiettivo" (Pfau, D., et al., 2012).

Tipo di Stimolo		Fibra periferica	Via neurale centrale	Strumenti per esame clinico ambulatoriale
Termico	Freddo	A-delta	Spinotalamica	provetta H ₂ O/thermoroller (20°C)
	Caldo	C	Spinotalamica	provetta H ₂ O/thermoroller (40°C)
	Caldo Doloroso	C, A-delta	Spinotalamica	provetta H ₂ O/thermoroller (40°C)
	Freddo Doloroso	C, A-delta	Spinotalamica	provetta H ₂ O/thermoroller (20°C)
Meccanico	Tatto statico	A-beta	Lemniscale	von Frey hairs
	Vibrazione	A-beta	Lemniscale	Tuning Fork 64 Hz, 8/8
	Tatto dinamico	A-beta	Lemniscale	Batuffolo di cotone
	Puntorio	A-delta, C	Spinotalamica	Spillo
	Pressione	A-delta, C	Spinotalamica	Algometro/Digitoppressione

La batteria dei QST è caratterizzata da 7 test che indagano 13 parametri (Rolke, R., et al., 2006a):

1. Test Termici (CDT, WDT, TSL, PHS, CPT, HPT)
2. Test della soglia meccanica (MDT)
3. Test della soglia dolorosa meccanica (MPT)
4. Test stimolo-/risposta-funzione (MPS, DMA)
5. Test wind-up ratio (WUR)
6. Test della soglia vibratoria (VDT)
7. Test della soglia di percezione al dolore pressorio (PPT)

Rolke, R., et al., 2006a propone una standardizzazione della batteria di QST che sembrano mostrare, nei sani con età superiore ai 40 anni rispetto a coloro i quali ne hanno meno, soglie maggiori ad eccezione delle MPT, MPS e WUR. Inoltre i sani non presentano allodinia dinamica meccanica e le donne hanno soglie di percezione del dolore più basse degli uomini (Rolke, R., et al., 2006b).

Soglia di percezione dello stimolo termico caldo (WDT = warm detection threshold) e freddo (CDT = cold detection threshold) non dolorosi, soglia di percezione dello stimolo termico doloroso caldo (HPT = heat pain threshold) e freddo (CPT = cold pain threshold) e sensazione di caldo paradossale (PHS = paradoxical heat sensations)

Misurate con una strumentazione apposita sono difficili da riprodurre in pratica clinica senza tali device. Tuttavia Haanpää, M., et al., 2010 propone di utilizzare un oggetto freddo (20°C) e uno caldo (40°C) per la valutazione delle soglie di percezione allo stimolo termico in ambiente clinico quotidiano. Orlandini, G., 2005 suggerisce anche l'impiego di thermoroller. In ambito sperimentale il range termico è compreso tra 0°C – 50°C, considerando 32°C come baseline neutrale tra temperature calde e fredde. La procedura prevede che il soggetto esaminato prema un bottone nel momento in cui inizia a percepire la sensazione di caldo o freddo in base al tipo di stimolo somministrato dall'esaminatore.

La sensazione di caldo paradossale viene ricavata, in ambito sperimentale, dai valori delle soglie di percezione agli stimoli caldi e freddi, dolorosi e non dolorosi somministrati con il test dei thermal sensory limen (TSL) realizzato continuando a somministrare stimoli caldi e freddi e chiedendo al soggetto di identificare se lo stimolo è caldo o freddo.

Soglia di percezione allo stimolo meccanico (MDT = mechanical detection threshold)

Realizzata sia in ambito sperimentale che clinico tramite l' utilizzo dei filamenti von Frey modificati.

Soglia di percezione allo stimolo meccanico doloroso (MPT = mechanical pain threshold, MPS = mechanical pain sensitivity) e allodinia meccanica dinamica (DMA = dynamic mechanical allodynia)

Le valutazioni della MPT e della MPS sono realizzate sia in ambito sperimentale che clinico tramite l' utilizzo di aghi a punta piatta di 0,2 millimetri di diametro capaci di esercitare forze crescenti dagli 8 ai 512 mN. La DMA è invece valutata tramite l'impiego di un set di tre strumenti: filo di cotone capace di esercitare una forza di circa 3 mN, un batuffolo di ovatta fissato su di un nastro elastico capace di esercitare una forza pari a circa 100 mN, un pennello standard capace di esercitare una forza pari a circa 200 – 400 mN. Questi strumenti vengono strisciati per circa 1 – 2 cm di lunghezza sulla pelle esaminata.

Sommazione temporale (WUR = wind-up ratio)

Parametro valutato sia in ambito sperimentale che clinico tramite l' utilizzo degli stessi aghi impiegati per la valutazione delle soglie di percezione allo stimolo meccanico doloroso. La procedura è realizzata tramite somministrazione di 10 stimoli ripetuti nella stessa area di valutazione, alla stessa intensità.

Soglia di percezione allo stimolo vibratorio (VDT = vibration detection threshold)

Soglia determinata tramite l' utilizzo di un Rydel-Seiffer tuning fork a 64 Hz, scala 8/8, sia in ambito sperimentale che clinico. In ambito sperimentale utilizzati anche appositi device come vibrometer (Pfau, D., et al., 2012).

Soglia di percezione di dolore pressorio (PPT = pain pressure threshold)

Soglia rilevata tramite apposita strumentazione (algometro). In ambito clinico è possibile utilizzare il proprio dito (Pfau, D., et al., 2012).

2. MATERIALI E METODI

Sono state interrogate le banche dati MEDLINE e PEDro al fine d'individuare studi che esplicitassero il valori dei parametri indagati dai QST in patologie caratterizzate da dolore in maggior parte centrale, come la fibromialgia, e periferico, come la radicolopatia e la sindrome del tunnel carpale. Stessa cosa è stata fatta anche per la lombalgia. In linea con la tipologia di tesi scelta, revisione narrativa, e l'obiettivo della stessa, sono stati estrapolati i dati necessari a comprendere se l'utilizzo dei QST nelle lombalgie potesse aiutare a meglio definire il meccanismo del dolore lombare, discriminando tra neuropatico centrale e periferico. Per fare questo si sono confrontati i profili somatosensoriali, ricavati dai risultati dei QST, nelle lombalgie con quelli delle altre sindromi.

I criteri d'inclusione degli studi sono stati:

- studi che confrontavano i risultati dei QST tra le patologie scelte
- studi che confrontavano i risultati dei QST delle singole patologie con quelli individuati nei sani
- studi che confrontavano i risultati dei QST tra aree sintomatiche e non sintomatiche nello stesso paziente
- studi che confrontavano i risultati dei QST tra aree sintomatiche e non sintomatiche nei gruppi di pazienti appartenenti alle patologie scelte
- studi che confrontavano i risultati dei QST tra aree sintomatiche e non sintomatiche tra gruppi di pazienti appartenenti alle patologie scelte e sani

I criteri d'esclusione degli studi sono stati:

- studi che confrontavano i risultati dei QST tra patologie diverse da quelle selezionate
- studi che indagavano le soglie di percezione elettrica sia dolorosa che non dolorosa

Nonostante la ricerca sia stata impostata su due banche dati, solo MEDLINE ha prodotto risultati pertinenti. Gli studi selezionati sono stati reperiti tramite l'accesso via WebVPN alle banche dati disponibili nel sistema bibliotecario di Ateneo dell'Università degli Studi di Genova.

La ricerca in MEDLINE è stata impostata con i seguenti limiti:

- studi effettuati solo su umani
- lingue utilizzate per la scrittura degli studi: inglese, francese, italiano

Le parole chiave utilizzate sono state rintracciate tramite ricerca e lettura preliminare, di articoli inerenti a dolore neuropatico, meccanismi del dolore e QST.

La selezione delle parole chiave è stata affinata anche tramite l' utilizzo dei seguenti termini Mesh:

- "Fibromyalgia"[Mesh]
- "Low Back Pain"[Mesh]
- "Back Pain"[Mesh]
- "Radiculopathy"[Mesh]
- "Sciatica"[Mesh]
- "Carpal Tunnel Syndrome"[Mesh]

Tutti i termini Mesh sono stati correlati tramite gli operatori booleani "AND", "OR" e "NOT" con altre parole chiave, quali: quantitative sensory testing, mechanical threshold, pain threshold, thermal threshold e somatosensory profiles.

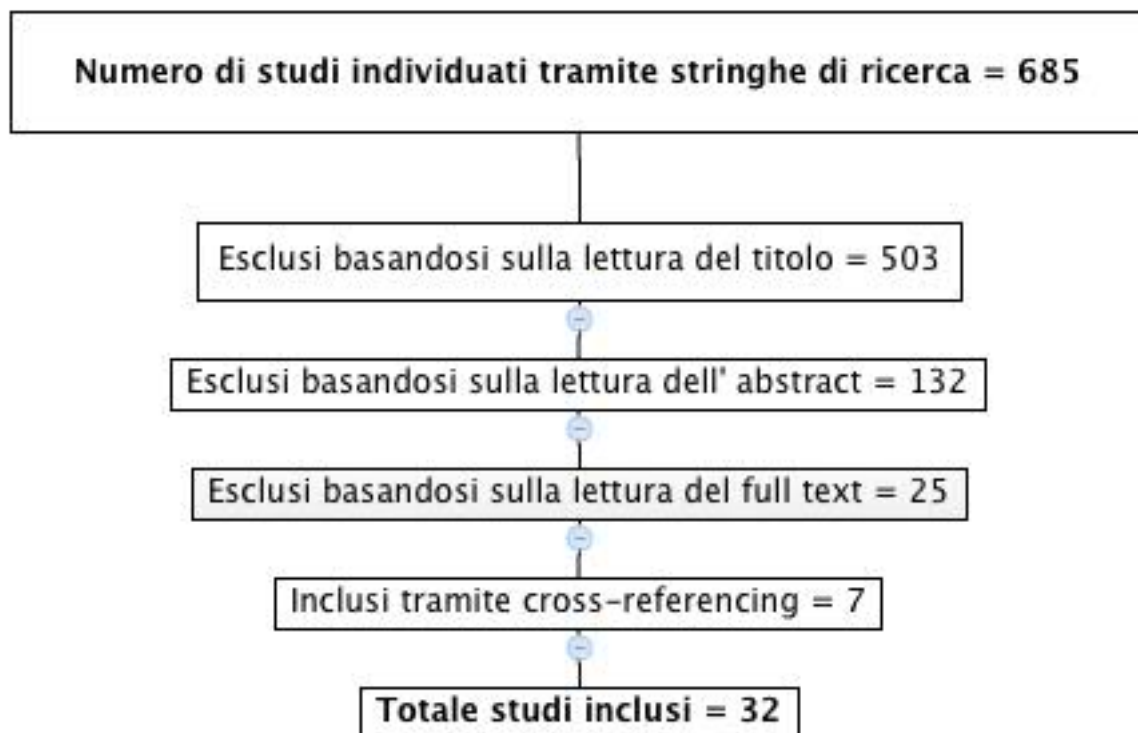


Fig.1 – Flow Chart Materiali e Metodi.

3. RISULTATI

3.1 QST nella Fibromialgia

Alterazioni della percezione delle soglie termiche (WDT, CDT; PHS)

Negli studi analizzati gli Autori sono concordi nel concludere che WDT e CDT risultano invariate nei pazienti fibromialgici quando confrontati con i sani. Disaccordo invece quando erano poste a confronto le aree sintomatiche con quelle non sintomatiche, anche se il numero di studi che esprime questo confronto, è basso.

Desmeules J.A., et al., 2003 non hanno riscontrato alterazioni delle soglie di percezione termiche a stimoli caldi (WT) e freddi (CT) in pazienti fibromialgici quando confrontati con i sani, in accordo con quanto trovato da altri ricercatori (Hurtig, I.M., et al., 2001). In parziale disaccordo si trova Kosek, E., et al., 1996, che rileva assenza di differenze significative tra fibromialgici e sani per quanto concerne la soglia di percezione dello stimolo termico freddo (CT), sia su siti dolenti che asintomatici, ma non per quello caldo (WT) che risultava essere ridotta sia nelle aree di massimo che di minimo dolore, ma non su quelle non dolenti. In un solo studio, e in un solo paziente affetto da fibromialgia, è stata registrata PHS in un' area non dolente (piede) (Tampin, B., et al., 2012).

Alterazioni delle soglie termiche dolorose (iperalgesia termica: HPT e CPT)

Per quanto riguarda le alterazioni delle soglie di percezione termica a stimoli termici dolorosi esiste un buon accordo tra i vari Autori, i quali concludono che vi è iperalgesia diffusa in più siti del corpo, sintomatici e non.

Sono state riscontrate iperalgesie allo stimolo termico doloroso caldo (HPT) e freddo (CPT) in pazienti fibromialgici quando confrontati con i sani (Koroschetz, J., et al., 2010; Smith, B.W., et al., 2008; Desmeules, J.A., et al., 2003; Hurtig, I.M., et al., 2001) non solo in siti di massimo e minimo dolore lamentato dal paziente, ma anche in quelli privi di dolore (Tampin, B. et al., 2012; Kosek, E., et al., 1996). Come sopra riportato, Smith, B.W., et al., 2008, ha rilevato iperalgesia termica sull' eminenza thenar di pazienti fibromialgici se confrontata con l' eminenza thenar di sani. In questo studio, la scelta dell' eminenza thenar è stata fatta non perché area asintomatica, ma in quanto regione del corpo dove la misura delle HPT e CPT aveva mostrato buona sensibilità e riproducibilità . Iperalgesia allo stimolo doloroso termico freddo (CPT) più marcata dell' iperalgesia allo stimolo doloroso caldo (HPT) rispetto ai sani (Desmeules J.A., et al., 2003). Iperalgesia allo

stimolo doloroso caldo è stata osservata anche in più siti nello stesso paziente (spalla, considerata come sito dolente, e mano, considerata come sito asintomatico), sia rispetto a sani che a pazienti con dolore muscolo scheletrico localizzato a mano e spalla, tra i quali, invece, non vi erano differenze statisticamente significative (Staud, R., et al., 2012). Tuttavia, in un' altro studio, è stata riscontrata iperalgesia allo stimolo doloroso freddo quando applicato sul dorso della mano, e sia allo stimolo doloroso caldo che freddo quando applicati sulla schiena, rispetto ai sani. Inoltre, nello stesso studio le soglie di dolore a stimoli termici, caldo e freddo, applicati sulla schiena, erano ridotte rispetto a pazienti con lombalgia cronica aspecifica. (Blumenstiel, K., et al., 2011). Pfau, D., et al., 2009 rilevano una ridotta soglia allo stimolo termico doloroso freddo (CPT) localizzata in un' area dolente ma non generalizzata a siti asintomatici, rispetto ai sani.

Nei pazienti fibromialgici si è osservata una correlazione tra ansia, depressione, fatica e dolore e riduzione della soglia dolorosa sia a stimoli termici caldi che freddi (Smith, B.W., et al., 2008). Emozioni negative sembrano influenzare, diffondendola a più siti e aumentandone l'intensità, l'iperalgesia termica (Staud, R., et al., 2012).

Alterazione della soglia di percezione tattile (MDT)

Parametro poco indagato negli studi reperiti che mostra conclusioni contraddittorie.

In uno studio non sono state riscontrate differenze tra fibromialgici e sani nel percepire uno stimolo tattile non doloroso (Hurtig, I.M., et al., 2001), mentre in un' altro studio è stata riscontrata una riduzione di tale soglia nelle aree di massimo dolore, rispetto all'area controlaterale non dolente (Kosek, E., et al., 1996). Pfau, D., et al., 2009 rileva un' aumentata soglia nelle aree dolenti, rispetto ai sani.

Iperalgesia meccanica (PPT, MPT, MPS, DMA)

Gli Autori sono concordi nel concludere che vi è un' iperalgesia meccanica diffusa in più siti corporei, dolenti e non dolenti, di pazienti fibromialgici sia quando confrontati con sani che quando confrontati con pazienti affetti da lombalgia o dolore muscolo-scheletrico localizzato.

Sono state osservate riduzioni delle soglie di dolore pressorio (PPT) su spalla e mano in pazienti fibromialgici rispetto a sani e a pazienti con dolore muscolo scheletrico localizzato nei medesimi distretti (Staud, R., et al., 2012). Anche Kosek, E., et al., 1996 ha rilevato una riduzione di tale soglia sia nei siti di massimo che di minimo dolore e nelle aree controlaterali non dolenti dei medesimi pazienti fibromialgici così come Tampin, B. et al., 2012 ha rilevato una riduzione della

PPT sia in aree di massimo dolore che in aree non dolenti (piede). Nello stesso studio ha rilevato anche una DMA diffusa in aree dolenti e non dolenti. Anche Pfau, D., et al., 2009 rileva una ridotta PPT generalizzata, rispetto ai sani, così come una ridotta MPT. Sono state riscontrate riduzioni delle soglie da dolore pressorio (PPT), puntorio statico (MPS) e presenza di allodinia meccanica dinamica (DMA) rispetto ai sani, quando gli stimoli erano applicati sulla schiena e sul dorso della mano, mentre, se confrontati con pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica si osservava una ridotta soglia a stimoli meccanici puntori statici (MPS) e dinamici (DMA) ma non della soglia da dolore pressorio (PPT) quando gli stimoli erano applicati sulla schiena. Quando PPT, MPS e DMA erano applicati sulla mano i fibromialgici mostravano soglie ridotte se confrontati con pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica. (Blumenstiel, K., et al., 2011). La MPS è stata registrata come ridotta sia nelle aree di massimo dolore che in quelle non dolenti (piede) anche da Tampin, B. et al., 2012. In un' altro studio è stata individuata iperalgesia meccanica in un campione di 81 fibromialgici (Koroschetz, J., et al., 2010).

Emozioni negative sembrano influenzare, diffondendola a più siti e aumentandone l'intensità, l'iperalgesia meccanica al dolore da stimolo pressorio (PPT) (Staud, R., et al., 2012).

Wind-Up Ratio (WUR)

Solo due studi hanno indagato tale parametro. Tali studi concludono WUR generalizzato.

WUR meccanico presente in tutte le aree corporee, dolenti e non dolenti (Tampin, B. et al., 2012).

WUR termico presente in uno studio (Smith, B.W., et al., 2008) dove i pazienti fibromialgici hanno mostrato una riduzione dell'iperalgesia allo stimolo termico doloroso caldo da assuefazione in seguito a ripetute somministrazioni anche se in misura minore rispetto ai sani, mentre un dolore da sommazione temporale per lo stimolo freddo, entrambi applicati su sito asintomatico (mano).

Alterazione della soglia di percezione vibratoria (VDT)

Accordo tra Autori nel definire tale soglia come aumentata. Tuttavia, tale parametro è stato poco indagato negli studi reperiti.

Aumento della soglia di percezione dello stimolo vibratorio rispetto ai sani (Koroschetz, J., et al., 2010) anche nell' area di massimo dolore (Tampin, B. et al., 2012).

3.2 QST nelle Radicolopatie

Alterazioni della percezione delle soglie termiche (WDT, CDT)

Gli Autori degli studi reperiti concordano nell' affermare l'aumento delle soglie di percezione dello stimolo termico in pazienti affetti da radicolopatia nei dermatomeri sintomatici. In parziale disaccordo quando tali parametri si misurano su dermatomeri asintomatici confinanti a quello sintomatico e nei controlaterali sani.

Zwart J., et al., 1998 rileva un' aumentata WDT nel dermatoma sintomatico di pazienti affetti da radicolopatia lombare, con e senza ernia, quando confrontata con il corrispondente controlaterale asintomatico. Nessuna differenza per quanto riguarda il dermatoma asintomatico confinante a quello sintomatico, rispetto al corrispondente controlaterale. La WDT e la CDT erano entrambe aumentate nel dermatoma sintomatico, nei pazienti affetti da radicolopatia con ernia discale rispetto al controlaterale asintomatico. Quando la WDT e la CDT erano misurate nel dermatoma sintomatico dei pazienti affetti da radicolopatia con ernia discale non contenuta rispetto a quelli con ernia contenuta dall' anulus non vi erano differenze sebbene, la WDT fosse leggermente aumentata nel gruppo con ernia non contenuta. Inoltre l' aumento della WDT e della CDT non era correlato ne ai risultati del Lasègue, ne all' iporeflessia. Tuttavia le differenze di WDT tra dermatoma affetto e controlaterale asintomatico, erano maggiori nei pazienti che presentavano deficit di forza. Lo stesso studio conclude che la WDT era aumentata in misura maggiore della CDT nei dermatomi sintomatici, e che era stata osservata come aumentata anche nel dermatoma controlaterale asintomatico in 4 pazienti.

Aumento delle soglie di percezione di stimoli termici caldi (WDT) e freddi (CDT) in dermatomi sintomatici di pazienti affetti da radicolopatia L5 o S1 se confrontati con i sani. Nello stesso studio si osserva anche che un' aumentata WDT nell' immediato pre-operatorio, rappresenta un fattore prognostico negativo (Nygaard, Ø.P., et al., 1998a).

Aumento della WDT nel dermatomero sintomatico in pazienti affetti da radicolopatia lombare rispetto ai sani (Schiff, E., et al., 2003), ma non in quelli confinanti e controlaterali (Nygaard, Ø.P., et al., 1998b). In disaccordo Samuelsson, L., et al., 2002 che trova alterata la WDT, e la CDT, anche nel dermatoma controlaterale asintomatico oltre che in quello sintomatico. Aumento della WDT nei dermatomeri cervicali sintomatici rispetto ai sani e al controlaterale asintomatico oltre che nel sito asintomatico e lontano (arto inferiore) quando confrontato anch' esso con i sani (Chien, A., et al., 2008). Aumentata anche la CDT nell' area di massimo dolore del dermatoma sintomatico in

pazienti affetti da radicolopatia lombare rispetto al controlaterale asintomatico (Schiff, E., et al., 2003). Aumento della soglia di percezione dello stimolo termico caldo non doloroso (WDT), correlata all'intensità del dolore alla gamba ma non a quella della schiena, in pazienti affetti da radicolopatia unilaterale sia nel dermatomero sintomatico che in quelli asintomatici limitrofi, rispetto ai sani. La soglia si presenta aumentata anche nei dermatomi sintomatici di pazienti con quadri clinici di coinvolgimento su più livelli, causato da processi degenerativi articolari (stenosi), se confrontati con i sani, senza correlazione con l'intensità del dolore alla gamba o alla schiena (Quraishi, N.A., et al., 2004). Aumento della soglia di percezione dello stimolo termico freddo non doloroso (CDT) in pazienti affetti da radicolopatia, o da pseudoradicolopatia, rispetto ai sani ma nessuna differenza significativa tra gli aumenti registrati tra i radicolopatici e pseudoradicolopatici (Freynhagen, R., et al., 2008). Aumento della CDT anche in pazienti affetti da radicolopatia cervicale, sia nell'area di massimo dolore che nel dermatomero sintomatico in generale, rispetto ai sani (Tampin, B., et al., 2012). CDT aumentata in pazienti affetti da radicolopatia lombare rispetto ai sani, in misura maggiore nel dermatomero sintomatico ma anche nel corrispondente controlaterale (Nygaard, Ø.P., et al., 1998b). PHS presente su area sintomatica (piede) sia in pazienti radicolopatici che pseudoradicolopatici (Freynhagen, R., et al., 2008).

Alterazioni delle soglie termiche dolorose (iperalgesia termica: HPT e CPT; PHS)

Dagli studi reperiti si evince un discreto disaccordo per quanto riguarda l'iperalgesia termica, definita come rara nei pazienti affetti da radicolopatia.

Riduzione della soglia di percezione di dolore termico allo stimolo doloroso freddo (CPT) in pazienti affetti da radicolopatia cervicale rispetto ai sani (Chien, A., et al., 2008) sia nell'area di massimo dolore percepito nel dermatomero sintomatico che nel piede asintomatico, senza differenze significative quando confrontata nelle aree di massimo dolore rispetto al lato asintomatico. PHS presente solo in tre pazienti affetti da radicolopatia cervicale (Tampin, B. et al., 2012). Iperalgesia termica rara nel campione di Mahn, F., et al., 2011, presente solo nell'8% del vasto campione di radicolopatici, in accordo con Freynhagen, R., et al., 2008 e con Nygaard, Ø.P., et al., 1998 che non individua pazienti con alterazione di tale soglia nel campione di radicolopatie lombari studiato, in disaccordo con Samuelsson, L., et al., 2002 che trova alterata la HPT sia nei dermatomeri sintomatici che nei controlaterali asintomatici di pazienti affetti da radicolopatia lombare.

Alterazione della soglia di percezione tattile (MDT)

Negli studi reperiti si evince che gli Autori sono concordi nel definire aumentata la soglia di percezione tattile nei pazienti radicolopatici, soprattutto nel dermatoma sintomatico.

Zwart J.A., et al., 1998 rileva un' aumento della MDT nel dermatoma sintomatico solo in alcuni pazienti (23/40) con radicolopatia lombare se confrontato con il dermatoma controlaterale asintomatico. Aumento della soglia di percezione meccanica in pazienti affetti da radicolopatia, o da pseudoradicolopatia, rispetto ai sani ma nessuna differenza significativa tra gli aumenti registrati tra i radicolopatici e pseudoradicolopatici (Freynhagen, R., et al., 2008) in accordo con Tampin, B. et al., 2012 che osserva tale aumento anche in pazienti affetti da radicolopatia cervicale, nell' area di massimo dolore, sia rispetto ai sani che al dermatomero controlaterale. Inoltre tale alterazione è stata registrata anche nell' intero dermatomero quando confrontato con quello dei sani. Anche Schiff, E., et al., 2003 rileva aumentata la MDT nell' area di massimo dolore del dermatoma sintomatico in pazienti affetti da radicolopatia lombare rispetto al controlaterale asintomatico.

Iperalgesia meccanica (PPT, MPT, MPS, DMA)

Dagli studi reperiti si evince disaccordo per quanto concerne la PPT mentre la DMA è stata definita come rara con un buon accordo.

Aumento della soglia da dolore pressorio (PPT) nel dermatomero sintomatico di pazienti affetti da radicolopatia cervicale rispetto ai sani con un solo caso di allodinia meccanica dinamica (DMA) (Tampin, B. et al., 2012). PPT e DMA rare anche nel campione di Mahn, F., et al., 2011, presenti solo nel 10% del vasto campione di radicolopatici, in accordo con Freynhagen, R., et al., 2008. In disaccordo con Chien, A., et al., 2008 che ha rilevato una PPT diminuita sia nei dermatomeri sintomatici cervicali che in quelli asintomatici controlaterali, che in quelli dell' arto inferiore in pazienti affetti da radicolopatia cervicale.

Wind-Up Ratio (WUR)

WUR a stimolo meccanico non costantemente presente in pazienti affetti da radicolopatia cervicale (Tampin, B. et al., 2012).

Alterazione della soglia di percezione vibratoria (VDT)

Tutti gli Autori degli studi reperiti concludono che tale soglia risulta essere aumentata, soprattutto nel dermatomero sintomatico.

Aumento delle soglie di percezione a stimoli vibratorii (VDT) in dermatomi sintomatici di pazienti affetti da radicolopatia L5 o S1 se confrontati con i sani (Nygaard, Ø.P., et al., 1998a). Schiff, E., et al., 2003 rileva un aumentata soglia di percezione vibratoria (VDT) nell' area di massimo dolore del dermatoma sintomatico in pazienti affetti da radicolopatia lombare rispetto al controlaterale asintomatico. Aumento della soglia di percezione vibratoria (VDT) in pazienti affetti da radicolopatia, o da pseudoradicolopatia, rispetto ai sani ma nessuna differenza significativa tra gli aumenti registrati tra i radicolopatici e pseudoradicolopatici (Freynhagen, R., et al., 2008) in accordo con Tampin, B. et al., 2012 che osserva tale aumento anche in pazienti affetti da radicolopatia cervicale, nell' area di massimo dolore, sia rispetto ai sani che al dermatomero controlaterale. Inoltre tale alterazione è stata registrata anche nell' intero dermatomero quando confrontato con quello dei sani. Medesima conclusione tratta da Nygaard, Ø.P., et al., 1998b sia quando lo stimolo vibratorio era indotto nel dermatomero sintomatico che in quelli confinanti. Concorde anche Chien, A., et al., 2008 che registra un aumento di tale soglia non solo nel dermatomero cervicale sintomatico rispetto al controlaterale sano e rispetto ai sani, ma la individua anche in un sito lontano e asintomatico (arto inferiore).

3.3 QST nelle Lombalgie

Alterazioni della percezione delle soglie termiche (WDT, CDT)

Scarso l' accordo tra Autori rispetto alla presenza di alterate soglie di percezione dello stimolo termico sia localizzato alla regione lombare che generalizzato.

Si è osservata una ridotta soglia di percezione allo stimolo termico caldo (WDT) in pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica quando lo stimolo era applicato su tender point lombari rispetto alla zona controlaterale non affetta da tender (Lewis, C., et al., 2010). In disaccordo Puta, C., et al., 2013 che osservano un' aumentata soglia di percezione a stimoli termici caldi (WDT) e freddi (WDT) sia in regione lombare che su un sito lontano asintomatico (mano) in pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica rispetto ai sani. In disaccordo Blumenstiel, K., et al., 2011 che non identifica differenze tra pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica e sani per quanto concerne WDT e CDT sia applicati sul dorso della mano che in regione lombare.

Alterazioni delle soglie termiche dolorose (iperalgesia termica: HPT e CPT; PHS)

Autori in disaccordo rispetto alla presenza di iperalgesia termica generalizzata.

Una riduzione della soglia termica dolorifica, su un' area non sintomatica (avambraccio), è stata osservata esser correlata a peggiori quadri clinici, in termini di ridotta funzione e aumentata disabilità, in pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica. La depressione non sembra aver influenze dirette su tali soglie (George, S., et al., 2006). L' iperalgesia termica indotta sull' avambraccio in pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica è stata osservata esser correlata a variabili quali il sesso, kinesiofobia e catastrofizzazione del dolore. In particolare sembra che le donne affette da lombalgia cronica aspecifica, mostrino una ridotta tolleranza alla soglia termica dolorosa. Nessuna differenza tra i due sessi per quanto concerne la soglia di percezione allo stimolo termico caldo doloroso (HPT) che era però correlata alla kinesiofobia (George, S., et al., 2007). Iperalgesia allo stimolo termico freddo (CPT) è stata osservata sia su siti lombari affetti e non affetti da tender point, che su siti lontani asintomatici (spalla non dominante) in pazienti con lombalgia cronica aspecifica (Lewis, C., et al., 2010). Iperalgesia termica sia allo stimolo caldo (HPT) che freddo (CPT) quando applicato in regione lombare e su un sito lontano e asintomatico (mano) in pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica rispetto ai sani (Puta, C., et al., 2013). Blumenstiel, K., et al., 2011 non identifica differenze tra pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica e sani per quanto concerne HPT, CPT e PHS se applicati sul dorso della mano.

Alterazione della soglia di percezione tattile (MDT)

Autori in disaccordo rispetto alla presenza di MDT.

Aumentata soglia di percezione allo stimolo tattile sia in regione lombare che su un sito lontano asintomatico (mano) in pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica rispetto ai sani (Putz, C., et al., 2013). Blumenstiel, K., et al., 2011 non identifica differenze tra pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica e sani per quanto concerne MDT se applicata sul dorso della mano.

Iperalgesia meccanica (PPT, MPT, MPS, DMA)

Accordo parziale tra Autori rispetto alla presenza di iperalgesia meccanica generalizzata.

Si è osservata allodinia e iperalgesia indotta da stimoli meccanici puntori (MPS) applicati sia nell'area di dolore lombare che in un sito lontano asintomatico (dorso e palmo della mano dominante) in pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica rispetto ai sani (Putz, C., et al., 2012).

Hirayama, J., et al., 2006, rileva, in un gruppo di pazienti affetti da lombalgia associata a scoliosi non idiopatica e sciatalgia, una PPT maggiormente ridotta sul lato lombare convesso rispetto al concavo, concludendo che lo spasmo muscolare, presente sul lato concavo, non influenzasse tale soglia. Individua anche una maggior riduzione della PPT nel sottogruppo di pazienti caratterizzato da dolore lombare unilaterale e ernia rispetto al lato opposto. Inoltre osserva correlazione tra intensità del dolore lombare e PPT su un sito caudale di palpazione lombare. Non rileva invece, una correlazione tra sciatalgia senza dolore lombare e PPT su siti lombari.

Un'alterazione della PPT localizzata sul sito di massimo dolore lombare è stata identificata come parametro capace di discriminare tra pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica e sani in misura maggiore rispetto alla stessa PPT applicata fino a tolleranza sul medesimo sito e ancor maggiore della PPT applicata sulla regione sovrascapolare, intesa come area non dolente e lontana dal sito di dolore primario (Neziri, A.Y., et al., 2012). Geletka, B., et al., 2012 rileva, in un case report, una ridotta PPT localizzata nell'area di dolore lombare lamentato da un paziente affetto da lombalgia cronica aspecifica. Iperalgesia meccanica (MPT, MPS, PPT) a stimoli applicati in regione lombare e su un sito lontano e asintomatico (mano) in pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica rispetto ai sani, rara l'allodinia meccanica (DMA) localizzata sia in regione lombare che su mano (Putz, C., et al., 2013). In parziale accordo Blumenstiel, K., et al., 2011 che rileva ridotta PPT solo quando lo stimolo era applicato in regione lombare e non in un sito lontano asintomatico (mano). Lo stesso autore non identifica differenze tra pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica e sani per quanto concerne MPT, MPS e DMA se applicati sul dorso della mano.

Wind-Up Ratio (WUR)

Accordo parziale tra Autori rispetto alla presenza di WUR generalizzato.

La kinesiofobia correlata al lavoro è correlata alla sommazione temporale dello stimolo nocicettivo termico in pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica (George, S., et al., 2006). Donne affette da lombalgia cronica aspecifica mostrano un aumentata frequenza nella sommazione temporale termica indotta sull' avambraccio rispetto a uomini anch' essi affetti da lombalgia cronica aspecifica. Nello stesso studio è stata osservata anche una associazione tra sommazione temporale termica e catastrofizzazione del dolore. (George, S., et al., 2007).

Sommazione temporale a stimoli puntori presente in pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica rispetto ai sani sia in regione lombare che in un sito lontano e asintomatico (mano) (Putz, C., et al., 2013). Utile a discriminare tra sani e pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica, la presenza di sommazione temporale meccanica (Neziri, A.Y., et al., 2012). Blumenstiel, K., et al., 2011 non identifica differenze tra pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica e sani per quanto concerne WUR meccanico se applicato sul dorso della mano.

Alterazione della soglia di percezione vibratoria (VDT)

Accordo parziale tra Autori rispetto alla riduzione della soglia di percezione dello stimolo vibratorio generalizzato. Accordo per l' aumentata soglia dello stimolo vibratorio localizzato all' area sintomatica.

Aumentata soglia di percezione allo stimolo vibratorio sia in regione lombare che su un sito lontano asintomatico (mano) in pazienti affetti da lombalgia cronica aspecifica rispetto ai sani (Putz, C., et al., 2013). In parziale accordo Blumenstiel, K., et al., 2011 che rileva un aumento di tale soglia solo quando lo stimolo era applicato in regione lombare e non in un sito lontano asintomatico (mano). Geletka, B., et al., 2012 rileva, in un case report, un' aumentata VDT localizzata nell' area di dolore lombare lamentato da un paziente affetto da lombalgia cronica aspecifica.

3.4 QST nella Sindrome del Tunnel Carpale (CTS)

Alterazioni della percezione delle soglie termiche (WDT, CDT)

Parziale disaccordo tra Autori nel definire come aumentate tali soglie.

In pazienti affetti da CTS unilaterale è stata osservata un' aumentata soglia di percezione dello stimolo caldo solo sul polso e non sulla mano (eminenza thenar) rispetto al lato controlaterale, mentre nessuna differenza è stata osservata per la CDT anche quando confrontata con i sani (de la Llave-Rincón, A., et al., 2009). In parziale disaccordo Tamburin, S., et al., 2011 che osserva aumento delle soglie di percezione a stimoli termici caldi (WDT) e freddi (CDT) in pazienti affetti da CTS unilaterale se confrontati con i sani. Nessuna differenza osservata quando tali soglie erano confrontate tra pazienti con sintomi distribuiti nel territorio d' innervazione del nervo mediano rispetto a coloro i quali riferivano sintomi alla mano anche al di fuori di tale distribuzione. Tamburin, S., et al., 2008 rileva che CDT non era correlata a sintomi motori in pazienti affetti da CTS unilaterale, mentre la WDT era significativamente correlata alla presenza e severità sia d' impaccio motorio che di debolezza della muscolatura thenar alla mano. In disaccordo parziale Thonnard, J., et al., 1999 che osserva un aumento della CDT ma non della WDT in pazienti affetti da CTS cronica, in presenza di test elettrodiagnostici normali, rispetto ai sani.

Alterazioni delle soglie termiche dolorose (iperalgesia termica: HPT e CPT; PHS)

Iperalgesia termica riscontrata con parziale accordo tra gli Autori degli studi letti.

Iperalgesia allo stimolo termico caldo (HPT) e freddo (CPT) doloroso sia sul polso che sull' eminenza thenar, bilateralmente, in pazienti affetti da CTS unilaterale se confrontati con i sani (de la Llave-Rincón, A., et al., 2009). In disaccordo Zanette, G., et al., 2010 che individua iperalgesia al freddo ma non al caldo in pazienti affetti da CTS unilaterale rispetto ai sani. Inoltre osserva una più marcata iperalgesia allo stimolo freddo e un' iperalgesia allo stimolo caldo nella mano, al di fuori del territorio d' innervazione del nervo mediano rispetto ai sani.

Alterazione della soglia di percezione tattile (MDT)

Buon accordo nel definirla come aumentata, negli studi analizzati.

Aumentata MDT in pazienti affetti da sofferenza del nervo mediano prossimale al tunnel carpale rispetto ai sani (Rosenberg, D., et al., 2001). Soglia aumentata anche in pazienti affetti da CTS cronica in presenza di test elettrodiagnostici normali (Thonnard, J., et al., 1999).

Iperalgesia meccanica (PPT, MPT, MPS, DMA)

Discreto accordo tra gli Autori degli studi analizzati per quanto concerne una riduzione di tali soglie.

Soglia di dolore meccanico (MPT) e MPS ridotte nella mano, al di fuori del territorio d'innervazione del nervo mediano rispetto al territorio d'innervazione, ma nessuna differenza con i sani. DMA mai significativa. Lo stesso studio rileva una ridotta PPT quando applicata su eminenza thenar e superficie dorsale dell'avambraccio in pazienti con sintomi presenti anche al di fuori del territorio d'innervazione del nervo mediano quando confrontati con pazienti con soli sintomi localizzati nel territorio di distribuzione di tale nervo. (Zanette, G., et al., 2010).

Wind-Up Ratio (WUR)

Maggior WUR nella mano, al di fuori del territorio d'innervazione del nervo mediano rispetto al territorio d'innervazione, ma nessuna differenza con i sani (Zanette, G., et al., 2010).

Alterazione della soglia di percezione vibratoria (VDT)

Accordo tra gli Autori degli studi analizzati nel definire tale soglia come aumentata.

Tamburin, S., et al., 2011 osserva aumento della soglia di percezione allo stimolo vibratorio in pazienti affetti da CTS unilaterale se confrontati con i sani. Nessuna differenza osservata quando tali soglie erano confrontate tra pazienti con sintomi distribuiti nel territorio d'innervazione del nervo mediano rispetto a coloro i quali riferivano sintomi alla mano anche al di fuori di tale distribuzione. In accordo Thonnard, J., et al., 1999 che osserva un aumento della soglia di percezione vibratoria in pazienti affetti da CTS cronica, in presenza di test elettrodiagnostici normali, rispetto ai sani. Anche Tucker, A.T., et al., 2007 rileva un aumento della soglia di percezione vibratoria in pazienti affetti da CTS cronico, sia nel territorio di distribuzione cutanea alla mano del nervo mediano che dei nervi radiale e ulnare, sia nell'arto sintomatico che in quello asintomatico, rispetto ai sani.

Tamburin, S., et al., 2008 rileva che un'alterata VDT in pazienti affetti da CTS unilaterale non era correlata a sintomi motori.

QUANTITATIVE SENSORY TESTING - FIBROMIALGIA VS SANI			
QST		FIBROMIALGIA VS SANI	AREA SINTOMATICA VS AREA NON SINTOMATICA
Soglie Termiche	WDT	Invariata = 2 studi (Desmeules, 2003; Hurtig, 2001)	Ridotta solo su aree sintomatiche = 1 studio (Kosek, 1996)
	CDT	Invariata = 3 studi (Desmeules, 2003; Hurtig, 2001; Kosek, 1996)	Invariata = 1 studio (Kosek, 1996)
	PHS	Presente = 1 studio (Tampin 2012)	Presente solo su entrambe le aree = 1 studio (Tampin 2012)
Iperalgesia Termica	HPT	Ridotta = 6 studi (Staud, 2012; Blumenstiel, 2011; Koroschetz, 2010; Smith, 2008; Desmeules, 2003; Hurtig, 2001)	Ridotta su entrambe le aree = 3 studi (Staud, 2012; Tampin, 2012; Kosek, 1996) Ridotta solo su aree sintomatiche = 1 studio (Blumenstiel, 2011)
	CPT	Ridotta = 6 studi (Blumenstiel, 2011; Koroschetz, 2010; Pfau, 2009; Smith, 2008; Desmeules, 2003; Hurtig, 2001)	Ridotta su entrambe le aree = 2 studi (Tampin, 2012; Kosek, 1996) Ridotta solo su aree sintomatiche = 2 studi (Blumenstiel, 2011; Pfau, 2009) Ridotta solo su aree non sintomatiche = 1 studio (Blumenstiel, 2011)
	WUR Termico	Presente per lo stimolo freddo doloroso = 1 studio (Smith, 2008)	/
Soglie Meccaniche	MDT	Invariata = 1 studio (Hurtig, 2001) Aumentata = 1 studio (Pfau, 2009)	Ridotta nelle aree sintomatiche = 1 studio (Kosek, 1996)
	VDT	Aumentata = 1 studio (Koroschetz, 2010)	Aumentata su area sintomatica = 1 studio (Tampin, 2012)
Iperalgesia Meccanica	PPT	Ridotta = 6 studi (Staud, 2012; Tampin, 2012; Blumenstiel, 2011; Koroschetz, 2010; Pfau, 2009; Kosek, 1996)	Ridotta su entrambe le aree = 5 studi (Staud, 2012; Tampin, 2012; Blumenstiel, 2011; Pfau, 2009; Kosek, 1996)
	MPT	Ridotta = 1 studio (Pfau, 2009)	Ridotta su entrambe le aree = 1 studio (Pfau, 2009)
	MPS	Ridotta = 2 studi (Tampin, 2012; Blumenstiel, 2011)	Ridotta su entrambe le aree = 1 studio (Tampin, 2012)
	DMA	Presente = 2 studi (Tampin, 2012; Blumenstiel, 2011)	Presente in entrambe le aree = 2 studi (Tampin, 2012; Blumenstiel, 2011)
	WUR Meccanico	Presente = 1 studio (Tampin, 2012)	Presente su entrambe le aree = 1 studio (Tampin, 2012)

Tabella – 2 Risultati Abbreviazioni: CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PHS, paradoxical heat sensation; PPT, pressure pain threshold; QST, quantitative sensory testing; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

QUANTITATIVE SENSORY TESTING - RADICOLOPATIA VS SANI			
QST		RADICOLOPATIA VS SANI	AREA SINTOMATICA VS AREA NON SINTOMATICA
Soglie Termiche	WDT	Aumentata = 4 studi (Chien, 2008; Quraishi, 2004; Schiff, 2003; Nygaard, 1998a)	Aumentata su area sintomatica = 6 studi (Chien, 2008; Quraishi, 2004; Schiff, 2003; Samuelsson, 2002; Nygaard, 1998a; Zwart, 1998) Invariata su area non sintomatica = 4 studi (Chien, 2008; Nygaard, 1998b; Zwart, 1998) Aumentata su area non sintomatica = 2 studi (Samuelsson, 2002; Quraishi, 2004; Zwart, 1998)
	CDT	Aumentata = 4 studi (Tampin, 2012; Freynhagen, 2008; Nygaard, 1998a,b)	Aumentata su area sintomatica = 5 studi (Tampin, 2012; Schiff, 2003; Samuelsson, 2002; Nygaard, 1998a,b; Zwart, 1998) Aumentata su area non sintomatica = 2 studi (Samuelsson, 2002; Nygaard, 1998b)
	PHS	Presente = 1 studio (Tampin 2012)	Presente su area sintomatica = 1 studio (Freynhagen, 2008)
Iperalgesia Termica	HPT	Invariata = 3 studi (Mahn, 2011; Freynhagen, 2008; Nygaard, 1998a)	Ridotta su entrambe le aree = 1 studio (Samuelsson, 2002)
	CPT	Invariata = 3 studi (Mahn, 2011; Freynhagen, 2008; Nygaard, 1998a) Ridotta = 1 studio (Chien, 2008)	Ridotta su entrambe le aree = 2 studi (Chien, 2008; Samuelsson, 2002)
	WUR Termico	/	/
Soglie Meccaniche	MDT	Aumentata = 3 studi (Tampin, 2012; Mahn, 2011; Freynhagen, 2008)	Aumentata su area sintomatica = 3 studi (Tampin, 2012; Schiff, 2003; Zwart, 1998)
	VDT	Aumentata = 4 studi (Tampin, 2012; Chien, 2008; Freynhagen, 2008; Nygaard, 1998a)	Aumentata su area sintomatica = 1 studio (Schiff, 2003) Aumentata su entrambe le aree = 3 studi (Tampin, 2012; Chien, 2008; Nygaard, 1998b)
Iperalgesia Meccanica	PPT	Aumentata = 1 studio (Tampin, 2012) Invariata = 1 studio (Mahn, 2011; Freynhagen, 2008) Ridotta = 1 studio (Chien, 2008)	Ridotta su entrambe le aree = 1 studio (Chien, 2008)
	MPT	/	/
	MPS	/	/
	DMA	Assente = 3 studi (Tampin, 2012; Mahn, 2011; Freynhagen, 2008)	/
	WUR Meccanico	Non costantemente presente = 1 studio (Tampin, 2012)	/

Tabella – 3 Risultati Abbreviazioni: CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PHS, paradoxical heat sensation; PPT, pressure pain threshold; QST, quantitative sensory testing; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

QUANTITATIVE SENSORY TESTING - LOMBALGIA VS SANI			
QST		LOMBALGIA VS SANI	AREA SINTOMATICA VS AREA NON SINTOMATICA
Soglie Termiche	WDT	Aumentata = 1 studio (Putz, 2013) Invariata = 1 studio (Blumenstiel, 2011)	Ridotta su area sintomatica = 1 studio (Lewis, 2010) Aumentata su entrambi i siti = 1 studio (Putz, 2013) Invariata su entrambi i siti = 1 studio (Blumenstiel, 2011)
	CDT	Aumentata = 1 studio (Putz, 2013) Invariata = 1 studio (Blumenstiel, 2011)	Aumentata su entrambi i siti = 1 studio (Putz, 2013) Invariata su entrambi i siti = 1 studio (Blumenstiel, 2011)
	PHS	Invariata = 1 studio (Blumenstiel, 2011)	Invariata su area non sintomatica = 1 studio (Blumenstiel, 2011)
Iperalgesia Termica	HPT	Ridotta = 1 studio (Putz, 2013) Invariata = 1 studio (Blumenstiel, 2011)	Ridotta su area non sintomatica = 2 studi (George, 2007 e 2006) Ridotta su entrambe le aree = 1 studio (Putz, 2013) Invariata su area non sintomatica = 1 studio (Blumenstiel, 2011)
	CPT	Ridotta = 1 studio (Putz, 2013) Invariata = 1 studio (Blumenstiel, 2011)	Ridotta su area non sintomatica = 2 studi (George, 2007 e 2006) Ridotta su entrambe le aree = 2 studi (Putz, 2013; Lewis, 2010) Invariata su area non sintomatica = 1 studio (Blumenstiel, 2011)
	WUR Termico	/	Presente su area non sintomatica = 2 studi (George, 2007 e 2006)
Soglie Meccaniche	MDT	Aumentata = 1 studio (Putz, 2013) Invariata = 1 studio (Blumenstiel, 2011)	Aumentata su entrambe le aree = 1 studio (Putz, 2013) Invariata su area non sintomatica = 1 studio (Blumenstiel, 2011)
	VDT	Aumentata = 2 studi (Putz, 2013; Blumenstiel, 2011)	Aumentata su entrambe le aree = 1 studio (Putz, 2013) Aumentata su area sintomatica = 2 studi (Geletka, 2012; Blumenstiel, 2011)
Iperalgesia Meccanica	PPT	Ridotta = 3 studi (Neziri, 2012; Putz, 2012; Blumenstiel, 2011)	Ridotta su sito sintomatico = 3 studi (Geletka, 2012; Blumenstiel, 2011; Hirayama, 2006) Ridotta su entrambe le aree = 2 studi (Neziri, 2012; Putz, 2012)
	MPT	Ridotta = 1 studio (Putz, 2012) Invariata = 1 studio (Blumenstiel, 2011)	Ridotta su entrambe le aree = 1 studio (Putz, 2012) Invariata su area non sintomatica = 1 studio (Blumenstiel, 2011)
	MPS	Ridotta = 1 studio (Putz, 2012) Invariata = 1 studio (Blumenstiel, 2011)	Ridotta su entrambe le aree = 1 studio (Putz, 2012) Invariata su area non sintomatica = 1 studio (Blumenstiel, 2011)
	DMA	Rara = 1 studio (Putz, 2013) Assente = 1 studio (Blumenstiel, 2011)	Rara su entrambe le aree = 1 studio (Putz, 2012) Assente su area non sintomatica = 1 studio (Blumenstiel, 2011)
	WUR Meccanico	Presente = 2 studi (Neziri, 2012; Putz, 2012) Assente = 1 studio (Blumenstiel, 2011)	Presente su entrambe le aree = 1 studio (Putz, 2012) Assente su area non sintomatica = 1 studio (Blumenstiel, 2011)

Tabella – 4 Risultati Abbreviazioni: CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PHS, paradoxical heat sensation; PPT, pressure pain threshold; QST, quantitative sensory testing; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

QUANTITATIVE SENSORY TESTING - SINDROME DEL TUNNEL CARPALE VS SANI			
QST		SINDROME DEL TUNNEL CARPALE VS SANI	AREA SINTOMATICA VS AREA NON SINTOMATICA
Soglie Termiche	WDT	Aumentata = 2 studi (Tamburin, 2011; de la Llave-Rincón, 2009; Tamburin, 2008) Invariata = 1 studio (Thonnard, 1999)	Aumentata su area sintomatica = 1 studio (de la Llave-Rincón, 2009)
	CDT	Aumentata = 3 studi (Tamburin, 2011 e 2008; Thonnard, 1999) Invariata = 1 studio (de la Llave-Rincón, 2009)	/
	PHS	/	/
Iperalgesia Termica	HPT	Ridotta = 1 studio (de la Llave-Rincón, 2009) Invariata = 1 studio (Zanette, 2010)	Ridotta su entrambe le aree = 1 studio (de la Llave-Rincón, 2009) Ridotta su area asintomatica = 1 studio (Zanette, 2010)
	CPT	Ridotta = 2 studi (Zanette, 2010; de la Llave-Rincón, 2009)	Ridotta su entrambe le aree = 1 studio (de la Llave-Rincón, 2009) Ridotta su area asintomatica = 1 studio (Zanette, 2010)
	WUR Termico	/	/
Soglie Meccaniche	MDT	Aumentata = 1 studio (Thonnard, 1999)	/
	VDT	Aumentata = 4 studi (Tamburin, 2011 e 2008; Tucker, 2007; Thonnard, 1999)	Aumentata su entrambe le aree = 1 studio (Tucker, 2007)
Iperalgesia Meccanica	PPT	Ridotta = 1 studio (Zanette, 2010)	/
	MPT	Invariata = 1 studio (Zanette, 2010)	/
	MPS	Invariata = 1 studio (Zanette, 2010)	/
	DMA	Assente = 1 studio (Zanette, 2010)	/
	WUR Meccanico	Invariato = 1 studio (Zanette, 2010)	/

Tabella – 5 Risultati Abbreviazioni: CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PHS, paradoxical heat sensation; PPT, pressure pain threshold; QST, quantitative sensory testing; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

QUANTITATIVE SENSORY TESTING – CONFRONTO TRA PATOLOGIE ANALIZZATE					
QST		FIBROMIALGIA	RADICOLOPATIA	LOMBALGIA	SINDROME DEL TUNNEL CARPALE
Soglie Termiche	WDT	Principalmente invariata	Principalmente aumentata nei dermatomeri sintomatici	Raramente ridotta	Principalmente aumentata su area sintomatica
	CDT	Principalmente invariata	Principalmente aumentata nei dermatomeri sintomatici	Raramente ridotta	Principalmente aumentata su area sintomatica
	PHS	Presente	Rara	Assente	/
Iperalgesia Termica	HPT	Principalmente ridotta sia in zone sintomatiche che non sintomatiche	Rara	Autori in completo disaccordo	Principalmente ridotta sia in zone sintomatiche che non sintomatiche
	CPT	Principalmente ridotta sia in zone sintomatiche che non sintomatiche	Rara	Autori in completo disaccordo	Principalmente ridotta sia in zone sintomatiche che non sintomatiche
	WUR Termico	Presente	/	Presente in area non sintomatica	/
Soglie Meccaniche	MDT	Autori in completo disaccordo	Principalmente aumentata nei dermatomeri sintomatici	Autori in disaccordo	Aumentata
	VDT	Aumentata sia in zone sintomatiche che non sintomatiche	Principalmente aumentata nei dermatomeri sintomatici	Principalmente aumentata nelle aree sintomatiche	Aumentata sia in zone sintomatiche che non sintomatiche
Iperalgesia Meccanica	PPT	Principalmente ridotta sia in zone sintomatiche che non sintomatiche	Autori in completo disaccordo	Principalmente ridotta sia in zone sintomatiche che non sintomatiche	Ridotta
	MPT	Principalmente ridotta sia in zone sintomatiche che non sintomatiche	/	Mai aumentata	Assente
	MPS	Principalmente ridotta sia in zone sintomatiche che non sintomatiche	/	Mai aumentata	Assente
	DMA	Principalmente ridotta sia in zone sintomatiche che non sintomatiche	Rara	Rara	Assente
	WUR Meccanico	Principalmente presente sia in zone sintomatiche che non sintomatiche	Raro	Principalmente presente in zone sintomatiche	Assente

Tabella – 6 Risultati Abbreviazioni: CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; DMA, dynamic mechanical allodynia; HPT, heat pain threshold; MDT, mechanical detection threshold; MPS, mechanical pain sensitivity; MPT, mechanical pain threshold; PHS, paradoxical heat sensation; PPT, pressure pain threshold; QST, quantitative sensory testing; VDT, vibration detection threshold; WDT, warm detection threshold; WUR, wind-up ratio.

4. DISCUSSIONE

I risultati riportati in questa tesi dimostrano come, al momento, in letteratura, i risultati dei QST applicati in varie patologie siano contrastanti. L'obiettivo primario della tesi era quello di definire se la lombalgia avesse risultati ai QST simili a patologie dominate da meccanismi di dolore prevalentemente centrale, come la fibromialgia, o neuropatico periferico, come la radicolopatia e la sindrome del tunnel carpale. Per quanto concerne la fibromialgia, gli Autori degli studi analizzati sembrano concordi nel definire anomalie generalizzate in più regioni corporee, sia dolenti che asintomatiche. Nelle sindromi radicolari e del tunnel carpale, i risultati dei QST appaiono meno uniformi, anche se si può concludere che ci sia un aumento delle soglie percettive, dolorose e non dolorose, principalmente localizzate nelle aree sintomatiche (dermatomi affetti e territorio di distribuzione del nervo mediano). La lombalgia risulta invece il quadro clinico laddove i risultati dei QST appaiono più eterogenei che nelle altre sindromi. Questa eterogeneità può esser spiegata da tre limiti propri degli studi analizzati. Il primo è rappresentato dal mancato utilizzo di tutta la batteria dei QST, spesso applicati anche in modo non conforme alla standardizzazione di Rolke, R., et al., 2006a,b. Il secondo limite era dato dalla possibile presenza del bias di selezione, spiegabile analizzando i criteri d'inclusione e d'esclusione. Gli studi presi in considerazione utilizzavano, come principali criteri d'inclusione, la cronicità del disturbo, inteso come presente da almeno 3 o 6 mesi e la non specificità della lombalgia. I principali criteri d'esclusione riguardavano la presenza di lombalgie specifiche (causate da patologie sistemiche, radicolopatie e stenosi), la fibromialgia, la gravidanza, le patologie psichiatriche e quelle potenzialmente correlabili ad eventuali disfunzioni delle fibre nervose di piccolo calibro, come il diabete mellito. Nessuno studio analizzato si è preoccupato d'inquadrare però le lombalgie croniche non specifiche, né sulla base del potenziale meccanismo del dolore sottostante, né sulla base del potenziale alterato controllo motorio presente, elementi che, a nostro giudizio, avrebbero potuto superare, almeno parzialmente, tale bias. Per far fronte a tali esigenze di classificazione, possono essere presi in considerazione alcuni studi, nei quali si esplicano criteri diagnostici capaci d'individuare il meccanismo del dolore principale, sottostante al disturbo lombalgico. Per discriminare tra dolore neuropatico, somatico e sostenuto dalla presenza di una sensibilizzazione centrale, si può far riferimento agli studi di Smart, K., et al., 2012a,b,c; Schäfer, A., et al., 2009a,b, e 2011; Scholz, J., et al., 2009. In tali studi le classificazioni e i criteri diagnostici dimostrano una buona interrater reliability ed elevati livelli di accuratezza, sensibilità, specificità, valori predittivi positivi e negativi,

odds ratio e likelihood ratio positivo e negativo. Qualora si vogliano avere strumenti più generici, Treede, R., et al., 2008 può aiutare nel meglio identificare pazienti affetti da dolore neuropatico, attraverso la formulazione di una nuova definizione dello stesso e una nuova classificazione diagnostica capace d'identificarlo. Tuttavia la maggior parte di tali studi è stata pubblicata successivamente ad alcuni dei paper analizzati per lo sviluppo di questa tesi. Per far fronte a ciò, i ricercatori avrebbero potuto utilizzare altri strumenti capaci d'individuare una componente neuropatica nel dolore lamentato. Tali strumenti sono rappresentati dagli screening tool questionnaire, quali Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) (Bennett, M., et al., 2001), Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) (Krause SJ et al, 2003), Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) (Bouhassira et al, 2005), painDETECT (Freynhagen et al, 2006c) e ID-Pain (Portenoy, R. et al, 2006). Tali questionari hanno mostrato valori di specificità e sensibilità abbastanza elevati e sono stati utilizzati anche in pazienti lombalgici, al fine d'identificarne componenti neuropatiche (Freynhagen et al, 2006d; Kaki, A., et al., 2005). Anche i questionari hanno però dei limiti. Il principale bias è caratterizzato dall'inevitabile sovrapposizione tra gli items dei questionari e la valutazione clinica utilizzata come gold standard. Tuttavia altri studi, che utilizzano come gold standard l'oggettiva dimostrazione del danno nervoso, concludono con questionari dai contenuti simili a quelli che non lo fanno (Bennet M et al., 2007). Sembra quindi ragionevole concludere che il bias di selezione possa essere solo parzialmente superato. Questa riflessione nasce anche dal fatto che le classificazioni dei meccanismi del dolore sono state principalmente eseguite in pazienti con un meccanismo prevalente. Più complessi i casi di dolore misto, nei quali possono coesistere, senza netta dominanza, più meccanismi, da quello neuropatico a quello somatico. Altro elemento che può impedire la completa eliminazione del bias di selezione riguarda il dibattito aperto sulla complessa definizione di dolore neuropatico. L'attuale definizione dell'International Association for the Study of Pain (IASP) (Carr, D., et al., 2011), formulata da Treede, R., et al., 2008, è stata criticata in quanto non è sempre possibile dimostrare la lesione o la patologia del sistema somatosensitivo. Così facendo molti sintomi neuropatici non sarebbero classificabili come tali, data la negatività di alcuni test diagnostici (Horowitz S. H., 2012; Bouhassira, D., et al., 2011; Lynch M.E. et al, 2011). Ne sono un esempio il dolore radicolare, la neuralgia trigeminale, la neuralgia postherpetica o le sindromi da compressione nervosa, che sembrano esordire con l'iniziale sofferenza delle fibre di piccolo calibro, ma non con quelle di grande diametro, rendendo positivi solo i QST e non i test elettrodiagnostici convenzionali (Tamburin, S., et al., 2011). Anche la parziale disomogeneità dei

risultati dei QST rilevati negli studi inerenti alla sindrome radicolare e del tunnel carpale, può dipendere dai problemi sopra citati. Konopka, K., et al., 2012 rileva, in un campione di pazienti affetti da patologie caratterizzate da dolore neuropatico unilaterale, anomalie sensoriali bilaterali, come quelle trovate anche in alcuni degli studi utilizzati per questa tesi. Alcuni studi hanno concluso che le anomalie sensoriali riscontrate in regioni corporee asintomatiche potessero esser spiegate come un iniziale coinvolgimento di radici nervose limitrofe, anche controlaterali, causato dalla marcata presenza di mediatori chimici dell' infiammazione (Freynhagen, R., et al., 2008) oppure, dalla presenza di sensibilizzazione centrale (Zanette, G., et al., 2010). Mancando un reference standard, risulta quindi difficile identificare il meccanismo del dolore sottostante al disturbo lamentato dal paziente, così come risulta difficile condividere la definizione attuale di dolore neuropatico. Il terzo limite presente negli studi riguarda l' impossibilità da parte dei QST di localizzare in quale punto della via somatosensitiva si trovava la disfunzione. Ovviamente per ridurre tale ostacolo ci sembra utile, ancora una volta, eseguire una classificazione del meccanismo del dolore sottostante. I QST, integrati in un ragionamento clinico completo, possono aiutare non solo a meglio definire il meccanismo del dolore ma possono anche aiutare a risolverlo. In particolare per noi fisioterapisti specializzati in terapia manuale, sarebbero utili nel decidere se, nel caso di una sindrome radicolare dolorosa, sia opportuno iniziare il trattamento agendo sull' interfaccia o sul nervo. Un aumento delle soglie dei QST può far pensare ad una dominanza del fenomeno compressivo-ischemico, mentre una riduzione di tali soglie può far pensare ad una dominanza del fenomeno infiammatorio, nella patogenesi della sindrome radicolare. A tal proposito Zwart, J., et al., 1998 afferma che le fibre la cui funzione è maggiormente compromessa dalla compressione sono le A-beta (tatto e vibrazione), mentre quelle la cui funzione è maggiormente compromessa dall' infiammazione sono le A-delta e le C (stimoli termici e meccanici quali PPT, MPS e MPT). Sarebbe quindi interessante valutare in un trial clinico l' efficacia delle tecniche di sliding del nervo, qualora domini la componente infiammatoria, o di apertura dell' interfaccia, qualora domini la componente compressiva, in base ai risultati riscontrati ai QST. I QST appaiono facilmente applicabili anche in ambito clinico quotidiano, tramite l' impiego di semplici strumenti, come suggerito da Orlandini, G., 2005 che possono aiutare a comprendere se nelle lombalgie croniche aspecifiche vi sia una componente di dolore neuropatico. Con l' aiuto di tutti gli strumenti sopra riportati, potrebbe esser possibile discriminare tra dolore neuropatico centrale e periferico. A nostro modesto parere però, sarebbe opportuno che gli Autori perfezionino la definizione di dolore neuropatico, ed eseguano studi sforzandosi di superare,

seppur parzialmente, il bias di selezione. In questo modo avremo risultati più coerenti ai QST, quando applicati nelle lombalgie croniche aspecifiche.

5. CONCLUSIONI

Ad oggi i QST possono esser considerati un utile strumento anche per il fisioterapista specializzato in riabilitazione dei disordini muscolo-scheletrici. Il loro utilizzo potrà aiutare a meglio definire non solo l' eventuale presenza di una componente di dolore neuropatico, ma potranno anche essere utilizzati per impostare trattamenti più mirati e, probabilmente, più efficaci. Tuttavia, gli ostacoli incontrati nell' analisi degli studi, principalmente inerenti al disaccordo sulla definizione di dolore neuropatico, al bias di selezione e all' assenza di un reference standard, sono ancora importanti. Di conseguenza i profili somatosensoriali che emergono dall' interpretazione dei risultati dei QST risultano spesso contraddittori, soprattutto nella lombalgia cronica aspecifica. Inoltre non bisogna dimenticare che tali test non si valutano solo nelle condizioni di dolore neuropatico e non interpretano esclusivamente la funzione delle fibre A-beta, A-delta e C, ma tutta la via somatosensitiva. Non sono capaci poi di localizzare, lungo il decorso di tale via, la disfunzione che produce il risultato alterato del test. Tuttavia, data l' attenzione che il panorama internazionale della letteratura offre all' impiego dei QST, si auspica, in un prossimo futuro, che venga fatta chiarezza riguardo ai punti critici sopra riportati e che si possano così sviluppare numerosi studi capaci di diagnosticare e trattare in modo più specifico i problemi dei nostri pazienti.

6. RINGRAZIAMENTI

*Ringrazio il mio Relatore, Andrea Polli, per l' aiuto datomi durante lo sviluppo di questo elaborato.
Un sincero ringraziamento a tutti coloro i quali mi hanno sostenuto durante questo percorso formativo, in particolare ai miei genitori, Enrica e Tiziano.*

7. BIBLIOGRAFIA

Arendt-Nielsen, L. & Yarnitsky, D., 2009. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *The journal of pain*, 10(6), pp.556–72.

Attal, Nadine et al., 2011. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire. *The journal of pain*, 12(10), pp.1080–7.

Beith, I.D. et al., 2011. Identifying neuropathic back and leg pain: a cross-sectional study. *Pain*, 152(7), pp.1511–6.

Bennett, M, 2001. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 92(1-2), pp.147–57.

Bennett, M.I. et al., 2007. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*, 127(3), pp.199–203.

Blumenstiel, K. et al., 2011. Quantitative sensory testing profiles in chronic back pain are distinct from those in fibromyalgia. *The Clinical journal of pain*, 27(8), pp.682–90.

Bouhassira, D. et al., 2005. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 114(1-2), pp.29–36.

Bouhassira, D. & Attal, Nadine, 2011. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain*, 152(3 Suppl), pp.S74–83.

Carr, D. et al., 2011. Pain Terms A Current List with Definitions and Notes on Usage.

Chien, A., Eliav, E. & Sterling, M., 2008. Whiplash (grade II) and cervical radiculopathy share a similar sensory presentation: an investigation using quantitative sensory testing. *The Clinical journal of pain*, 24(7), pp.595–603.

Cruccu, G et al., 2010. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *European journal of neurology*, 17(8), pp.1010–8.

Dankaerts, W. et al., 2006. The inter-examiner reliability of a classification method for non-specific chronic low back pain patients with motor control impairment. *Manual therapy*, 11(1), pp.28–39.

Desmeules, J. a et al., 2003. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, 48(5), pp.1420–9.

El Sissi, W. et al., 2010. Prevalence of neuropathic pain among patients with chronic low-back pain in the Arabian Gulf Region assessed using the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale. *The Journal of international medical research*, 38(6), pp.2135–45.

Freyenhagen, R & Baron, R, 2006a. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study. *Current medical research and opinion*, 22(3), pp.529–537.

Freyenhagen, Rainer et al., 2006b. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current medical research and opinion*, 22(10), pp.1911–20.

Freyenhagen, Rainer et al., 2008. Pseudoradicular and radicular low-back pain—a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain*, 135, pp.65–74.

Freyenhagen, Rainer & Baron, Ralf, 2009. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Current pain and headache reports*, 13(3), pp.185–90.

Geber, C. et al., 2011. Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain*, 152(3), pp.548–56.

Geletka, B.J., O'Hearn, M. a & Courtney, C. a, 2012. Quantitative sensory testing changes in the successful management of chronic low back pain. *The Journal of manual & manipulative therapy*, 20(1), pp.16–22.

George, S.Z. et al., 2006. Fear-avoidance beliefs and temporal summation of evoked thermal pain influence self-report of disability in patients with chronic low back pain. *Journal of occupational rehabilitation*, 16(1), pp.95–108.

George, S.Z. et al., 2007. Sex and pain-related psychological variables are associated with thermal pain sensitivity for patients with chronic low back pain. *The journal of pain*, 8(1), pp.2–10.

Greenspan, J.D., 2001. Quantitative assessment of neuropathic pain. *Current pain and headache reports*, 5(2), pp.107–13.

Haanpää, M. et al., 2011. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, 152(1), pp.14–27.

Haanpää, M. & Treede, F., 2010. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *IASP Clinical Updates*, XVIII(7).

Hall, T M & Elvey, R.L., 1999. Nerve trunk pain: physical diagnosis and treatment. *Manual therapy*, 4(2), pp.63–73.

Hansson, Per, Backonja, M. & Bouhassira, D., 2007. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain*, 129(3), pp.256–9.

Hassan, A.E. et al., 2004. Prevalence of neuropathic pain among patients suffering from chronic low back pain in Saudi Arabia. *Saudi medical journal*, 25(12), pp.1986–90.

Hirayama, J. et al., 2006. Relationship between low-back pain, muscle spasm and pressure pain thresholds in patients with lumbar disc herniation. *European spine journal*, 15(1), pp.41–7.

Horowitz, S.H., 2012. Response to commentary: A new definition of neuropathic pain; and Response to letters by Oaklander et al. and Horowitz. *Pain*, 153(4), pp.935–936.

Hurtig, I., Raak, R. & Kendall, S., 2001. Quantitative Sensory Testing in Fibromyalgia Patients and in Healthy Subjects : Identification of Subgroups. *The Clinical journal of Pain*, pp.316–322.

Kaki, A., El-Yaski, A. & Youseif, Ehab, 2005. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low-back pain: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale. *Regional anesthesia and pain medicine*, 30(5), pp.422–428.

Konopka, K.-H. et al., 2012. Bilateral sensory abnormalities in patients with unilateral neuropathic pain; a quantitative sensory testing (QST) study. *PloS one*, 7(5), p.e37524.

Koroschetz, J. et al., 2010. 228 Quantitative Sensory Testing in Patients Suffering From Fibromyalgia. *European Journal of Pain Supplements*, 4(S1), pp.66–67.

Kosek, E., Ekholm, J. & Hansson, P, 1996. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain*, 68(2-3), pp.375–83.

Krause, S.J. & Backonja, M.-M., 2003. Development of a neuropathic pain questionnaire. *The Clinical journal of pain*, 19(5), pp.306–14.

de la Llave-Rincón, A.I. et al., 2009. Bilateral hand/wrist heat and cold hyperalgesia, but not hypoesthesia, in unilateral carpal tunnel syndrome. *Experimental brain research*, 198(4), pp.455–63.

Lewis, C., Souvlis, T. & Sterling, M., 2010. Sensory characteristics of tender points in the lower back. *Manual therapy*, 15(5), pp.451–6.

Luijsterburg, P. a J. et al., 2007. Effectiveness of conservative treatments for the lumbosacral radicular syndrome: a systematic review. *European spine journal*, 16(7), pp.881–99.

Lynch, M.E. et al., 2011. Modifications are suggested for the Special Interest Group (SIG) on Neuropathic Pain proposed definition and guidelines for neuropathic pain. *Pain*, 152(7), p.1682; author reply 1683–4.

Mahn, F., Hüllemann, P. & Gockel, U., 2011. Sensory symptom profiles and co-morbidities in painful radiculopathy. *PloS one*, 6(5), p.e18018.

Masters, S. & Lind, R., 2010. Musculoskeletal pain: Presentations to general practice. *Australian family physician*, 39(6), pp.425–428.

Merskey, M., et al., Classificazione del dolore cronico – Descrizioni delle sindromi dolorose croniche e tassonomia del dolore, Il Pensiero Scientifico, 1996

Neziri, A., Curatolo, M. & Limacher, A., 2012. Ranking of parameters of pain hypersensitivity according to their discriminative ability in chronic low back pain. *Pain*, 153(10), pp.2083–91.

Nygaard, Ø. & Mellgren, S., 1998. The function of sensory nerve fibers in lumbar radiculopathy: use of quantitative sensory testing in the exploration of different populations of nerve fibers and dermatomes. *Spine*, 23(3), pp.348–52.

Nygaard, O.P., Kloster, R. & Mellgren, S.I., 1998. Recovery of sensory nerve fibres after surgical decompression in lumbar radiculopathy: use of quantitative sensory testing in the exploration of different populations of nerve fibres. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 64(1), pp.120–3.

Orlandini, G., La semeiotica del dolore, Delfino, 2005

Ouédraogo, D.-D. et al., 2012. Prevalence of neuropathic pain among Black African patients suffering from common low back pain. *Rheumatology international*, 32(7), pp.2149–53.

Pavlaković, G. & Petzke, F., 2010. The role of quantitative sensory testing in the evaluation of musculoskeletal pain conditions. *Current rheumatology reports*, 12(6), pp.455–61.

Pfau, D., Rolke, Roman & Nickel, R., 2009. Somatosensory profiles in subgroups of patients with myogenic temporomandibular disorders and fibromyalgia syndrome. *Pain*, 147(1-3), pp.72–83.

Pfau, D.B. et al., 2012. Quantitative sensory testing of neuropathic pain patients: potential mechanistic and therapeutic implications. *Current pain and headache reports*, 16(3), pp.199–206.

Portenoy, R., 2006. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Current medical research and opinion*, 22(8), pp.1555–65.

Putz, C. et al., 2012. Enhanced sensitivity to punctate painful stimuli in female patients with chronic low back pain. *BMC neurology*, 12(1), p.98.

Putz, C. et al., 2013. Somatosensory abnormalities for painful and innocuous stimuli at the back and at a site distinct from the region of pain in chronic back pain patients. *PloS one*, 8(3), p.e58885.

Quraishi, N., 2004. Correlation of nerve root pain with dermatomal sensory threshold and back pain with spinal movement in single level lumbar spondylosis. *Journal of Bone and joint surgery British Volume*

Rolke, R, Baron, R, et al., 2006a. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), pp.231–43.

Rolke, R, Magerl, W, et al., 2006b. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European journal of pain*, 10(1), pp.77–88.

Rosenberg, D., Conolley, J. & Dellon, a L., 2001. Thenar eminence quantitative sensory testing in the diagnosis of proximal median nerve compression. *Journal of hand therapy*, 14(4), pp.258–65.

Sahrmann, S.A., Valutazione funzionale e trattamento delle sindromi da disfunzione del movimento, UTET, 2005

Samuelsson, L., et al., 2002. Thermal quantitative sensory testing in lumbar disc herniation. *European Spine Journal*, 11(1), pp.71–75.

Schäfer, A., Hall, Toby M, et al., 2009a. Interrater reliability of a new classification system for patients with neural low back-related leg pain. *The Journal of manual & manipulative therapy*, 17(2), pp.109–17.

Schäfer, A. et al., 2011. Outcomes differ between subgroups of patients with low back and leg pain following neural manual therapy: a prospective cohort study. *European spine journal*, 20(3), pp.482–90.

Schäfer, A., Hall, T. & Briffa, Kathy, 2009b. Classification of low back-related leg pain--a proposed patho-mechanism-based approach. *Manual therapy*, 14(2), pp.222–30.

Schiff, E. & Eisenberg, and E., 2003. Can Quantitative Sensory Testing Predict the Outcome of Epidural Steroid Injections in Sciatica? A Preliminary Study. *Anesthesia & Analgesia*, pp.828–832.

Schmidt, C.O. et al., 2009. Modelling the prevalence and cost of back pain with neuropathic components in the general population. *European journal of pain*, 13(10), pp.1030–5.

Scholz, J. et al., 2009. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS medicine*, 6(4), p.e1000047.

Smart, K.M. et al., 2012a. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 1 of 3: symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back ($\pm$ leg) pain. *Manual therapy*, 17(4), pp.336–44.

Smart, K.M. et al., 2012b. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 2 of 3: symptoms and signs of peripheral neuropathic pain in patients with low back ($\pm$ leg) pain. *Manual therapy*, 17(4), pp.345–51.

Smart, K.M. et al., 2012c. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 3 of 3: symptoms and signs of nociceptive pain in patients with low back ($\pm$ leg) pain. *Manual therapy*, 17(4), pp.352–7.

Smith, B.W. et al., 2008. Habituation and sensitization to heat and cold pain in women with fibromyalgia and healthy controls. *Pain*, 140(3), pp.420–8.

Staud, R. et al., 2012. Mechanical and heat hyperalgesia highly predict clinical pain intensity in patients with chronic musculoskeletal pain syndromes. *The journal of pain*, 13(8), pp.725–35.

Tamburin, S et al., 2008. Pain and motor function in carpal tunnel syndrome: a clinical, neurophysiological and psychophysical study. *Journal of neurology*, 255(11), pp.1636–43.

Tamburin, Stefano et al., 2011. Median nerve small- and large-fiber damage in carpal tunnel syndrome: a quantitative sensory testing study. *The journal of pain*, 12(2), pp.205–12.

Tampin, B. et al., 2012. Quantitative sensory testing somatosensory profiles in patients with cervical radiculopathy are distinct from those in patients with nonspecific neck-arm pain. *Pain*, 153(12), pp.2403–14.

Thonnard, J. et al., 1999. Effects of chronic median nerve compression at the wrist on sensation and manual skills. *Experimental brain research*, 128(1-2), pp.61–4.

Treede, R-D et al., 2008. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18), pp.1630–5.

Tucker, A.T. et al., 2007. Comparison of vibration perception thresholds in individuals with diffuse upper limb pain and carpal tunnel syndrome. *Pain*, 127(3), pp.263–9.

Woolf, C.J., 2004. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life sciences*, 74(21), pp.2605–10.

Yunus, M.B., 2007. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 36(6), pp.339–56.

Zanette, Giampietro, Cacciatori, Carlo & Tamburin, Stefano, 2010. Central sensitization in carpal tunnel syndrome with extraterritorial spread of sensory symptoms. *Pain*, 148(2), pp.227–36.

Zwart, J.-A., Sand, T. & Unsgaard, G., 1998. Warm and cold sensory thresholds in patients with unilateral sciatica: C fibers are more severely affected than A-delta fibers. *Acta neurologica Scandinavica*, 97(1), pp.41–5.