



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2012/2013

Campus Universitario di Savona

**Gestione del dolore neuropatico periferico:
implicazione per la pratica clinica**

Candidato:

Chiara Grethe Bertolotti

Relatore:

Christian Papeschi

RIASSUNTO

TIPO DI STUDIO: revisione della letteratura

BACKGROUND: Il dolore neuropatico è definito dalla IASP (International Association for the Study of Pain) come “dolore causato da una lesione o disfunzione del sistema nervoso somatosensoriale”. Com'è noto il dolore neuropatico influenza la qualità della vita, la funzionalità fisica e le attività di vita quotidiana, creando serie difficoltà nella vita professionale e privata.

OBIETTIVO: Lo scopo della tesi è una revisione della letteratura limitata agli ultimi 10 anni, ricercando revisioni o studi che prendano in considerazione i meccanismi e la diagnosi del dolore neuropatico periferico, ed in particolare ciò che riguarda la gestione clinica, di interesse per il fisioterapista, di questa problematica.

MATERIALI E METODI: la ricerca è stata effettuata utilizzando la banca dati di Medline e peDRO, includendo articoli in lingua inglese degli ultimi 10 anni. I termini di ricerca principali erano “peripheral neuropathic pain”, “peripheral neuropathies”, “treatment”, “management”, “physiotherapy”, “rehabilitation”.

RISULTATI: sono stati selezionati 7 articoli, di cui 5 revisioni e 2 studi . Le revisioni riportano le attuali evidenze riguardo i meccanismi, la diagnosi ed il trattamento del dolore neuropatico periferico. Uno studio analizzato mostra dati sul miglioramento significativo in seguito a protocollo di trattamento conservativo, mentre il secondo riporta dati di miglioramento, ma non significativi, in seguito ad un protocollo di esercizio.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: Tutte le revisioni concordano sulla necessità di effettuare studi più consistenti riguardo questa problematica, e che la difficoltà principale riguarda l'assenza di precisi criteri di classificazione delle neuropatie e del dolore neuropatico. Dai dati ottenuti un approccio bio-psico-sociale ed il trattamento multimodale sono la migliore modalità di intervento e gestione.

SOMMARIO

CAP 1 - INTRODUZIONE	5
1.1 IL DOLORE NEUROPATICO	5
1.1.1 Meccanismi del dolore neuropatico	6
1.1.1 Il dolore neuropatico periferico	8
1.2 SCOPO DELLA TESI	9
CAP 2 – MATERIALI E METODI	10
2.1 BANCHE DATI E STRINGHE DI RICERCA	10
2.2 CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE	10
CAP 3 – RISULTATI	12
CAP 4 - DISCUSSIONI	15
4.1 MECCANISMI DEL DOLORE NEUROPATICO	15
4.2 DIAGNOSI	15
4.3 TRATTAMENTO CONSERVATIVO	18
4.3.1 Terapia cognitivo-comportamentale	21
4.3.2 Mirror Therapy e GMI	22
4.3.3 Terapia Fisica	22
4.3.4 Medicina complementare alternativa	23
CAP 5 – CONCLUSIONI	24
TABELLE DI INCLUSIONE	25
STUDI INCLUSI NELLA REVISIONE	25
REVISIONI DI LETTERATURA	25
BIBLIOGRAFIA	27

CAP 1 - INTRODUZIONE

1.1 Il dolore neuropatico

Il dolore neuropatico è definito dalla IASP (International Association for the Study of Pain) come “dolore causato da una lesione o disfunzione del sistema nervoso somatosensoriale”¹. La sua origine può essere sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico e può avere diverse cause ed essere classificato in base all’eziologia, alla localizzazione e all’anatomia. Com’è noto il dolore neuropatico influenza la qualità della vita, la funzionalità fisica e le attività di vita quotidiana, creando serie difficoltà nella vita professionale e privata.

Il dolore neuropatico ha inoltre un pesante impatto economico in termini di perdita di giorni lavorativi, disabilità e costi per la cura.²

La diagnosi è complicata, in quanto può mimare altre condizioni dolorose e presentarsi con segni e sintomi che sembrano contraddittori; ciò è ulteriormente complicato dal fatto che il dolore può avere una componente sia nocicettiva che neurogenica, richiedendo quindi un esame attento e possibilmente un trattamento multimodale.

Selezionare il trattamento più efficace può essere ancora più complicato, perché la presentazione dei sintomi e le risposte sono estremamente variabili, anche in uno stesso tipo di dolore neuropatico. Questo suggerisce che il trattamento dovrebbe essere scelto in base ai meccanismi che sottendono al dolore neuropatico invece che alla categoria eziologica; inoltre i pazienti potrebbero essere categorizzati in base alle risposte ai test di sensibilità (Quantitative Sensory Testing).³

È tuttora un dibattito aperto se l’approccio migliore sia la classificazione delle sindromi dolorose neuropatiche basata solo sull’eziologia (es. lesione nervosa indotta da virus o diabete) oppure una classificazione in base a segni e sintomi, anomalie dei pattern somatosensoriali e meccanismi sottesi.

Le anomalie individuali dei pattern sensoriali, ovvero il profilo somatosensoriale, riflette bene l’alterazione della funzione nel processo somatosensoriale: questo può essere di aiuto nella comprensione dei meccanismi sottesi alla generazione del dolore.

Come primo prerequisito per una identificazione somatosensoriale globale del paziente, è stata sviluppata una batteria di test standardizzata che include la valutazione delle soglie di attivazione per

stimoli termici e meccanici, della soglia del dolore per stimoli di vario genere, valutazione del wind-up, valutazione specifica per l'allodinia meccanica e sensazioni paradossali.

Central Causes of Neuropathic Pain	Peripheral Causes of Neuropathic Pain
Compression myelopathy caused by spinal stenosis	Acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
HIV myelopathy	Alcohol-induced polyneuropathy
Multiple sclerosis pain	Chemotherapy-induced polyneuropathy
Pain of Parkinson disease	CRPS
Myelopathy after ischemia or radiation	Compression neuropathies
Pain after stroke	HIV sensory neuropathy
Pain caused by posttraumatic medulla spinalis injury	Idiopathic sensory neuropathy
Syringomyelia	Tumor infiltration of nerves
	Neuropathy of nutrition deficiency
	Diabetic neuropathy
	Phantom pain of extremity
	Postherpetic neuralgia
	Plexopathy after radiation
	Radiculopathy (cervical, thoracic, lumbosacral)
	Neuropathy caused by toxic exposure
	Trigeminal neuralgia
	Posttraumatic neuralgia
	Peripheral nerve injury

Bogduk and Merskey.²
HIV, human immunodeficiency virus.

Figura 1. Principali cause di dolore neuropatico.⁴

1.1.1 Meccanismi del dolore neuropatico

Il primo concetto per comprendere il dolore neuropatico è quello di proiezione: i segnali provenienti dalle vie nocicettive sono interpretati dall'encefalo come dolore proveniente da una struttura somatica.

Un danno in qualunque punto della via sensitiva altera la funzione del nervo e può portare al dolore, erroneamente interpretato come proveniente da tessuti periferici situati alla fine della via di sensibilità. Il paziente può quindi descrivere sensazioni anomale ed è compito del clinico saper distinguere tra sintomi provenienti dal corpo e sintomi generati dal sistema nervoso stesso.

Il secondo concetto è che un danno al sistema somatico non solo porta a sintomi negativi quali anestesia o ipoestesia, ma spesso causa fenomeni positivi come iperestesia e allodinia. Questo accade perché il funzionamento del nervo si basa sui canali ionici: qualsiasi cambiamento nella distribuzione o nel tipo di canale lungo l'assone, o la degenerazione della mielina, altera il funzionamento e genera dolore neuropatico, ad esempio attraverso la produzione di impulsi ectopici.⁵ Aumenta inoltre la meccanosensibilità, in particolare nei siti in cui il nervo decorre accanto a strutture rigide come quelle muscoloscheletriche.⁶

Anche i fattori neurotrofici rivestono un ruolo importante in relazione alle alterazioni del nervo: durante la crescita i tessuti producono neurotrophine che stimolano lo sviluppo delle fibre nervose e che si legano ai recettori della terminazione nervosa, producendo messaggeri chimici trasportati verso il corpo cellulare. Una volta che il sistema nervoso ha terminato il proprio accrescimento, le neurotrophine dei tessuti continuano a stimolare il mantenimento della struttura ed il funzionamento dei neuroni che li innervano. Il cambiamento nella comunicazione tra tessuti e neuroni, ad esempio a causa della compressione nervosa, può alterare l'assetto neuronale e causare dolore neuropatico.⁷

Fattori neurotrofici vengono rilasciati anche dalle cellule di Schwann, dai macrofagi e dalle altre cellule che partecipano alla degenerazione walleriana, insieme a mediatori dell'infiammazione; questi permettono il fenomeno dello sprouting di piccole fibre che si connettono con l'endonevrio e crescono al suo interno. Se bloccate nella crescita dalla presenza di una cicatrice, ad esempio, possono formare un neuroma, cioè una proliferazione iperplastica come tentativo di rigenerazione, formazione estremamente sensibile agli input periferici. Si può osservare lo sprouting anche nei neuroni adiacenti non danneggiati (sprouting collaterale): l'attività di un assone può, a questo punto, eccitare anche le fibre vicine, producendo il fenomeno del crosstalk.⁸

E' stata descritta, inoltre, la connessione tra fibre del sistema simpatico e quelle afferenti in seguito alla formazione di recettori per la noradrenalina lungo gli assoni danneggiati: il risultato è la possibilità che il dolore del paziente aumenti in risposta all'attività simpatica, ad esempio con uno stress emotivo, mentale, con lo sforzo fisico o uno stato di malessere.⁹

Anche le modificazioni a livello centrale contribuiscono al dolore neuropatico: una neuropatia può portare alla sensibilizzazione centrale, aumentando la risposta ad uno stimolo sensoriale e reclutando le fibre A β nella generazione del dolore; tutto ciò rinforzato da una riduzione del meccanismo di controllo discendente.^{10 11}

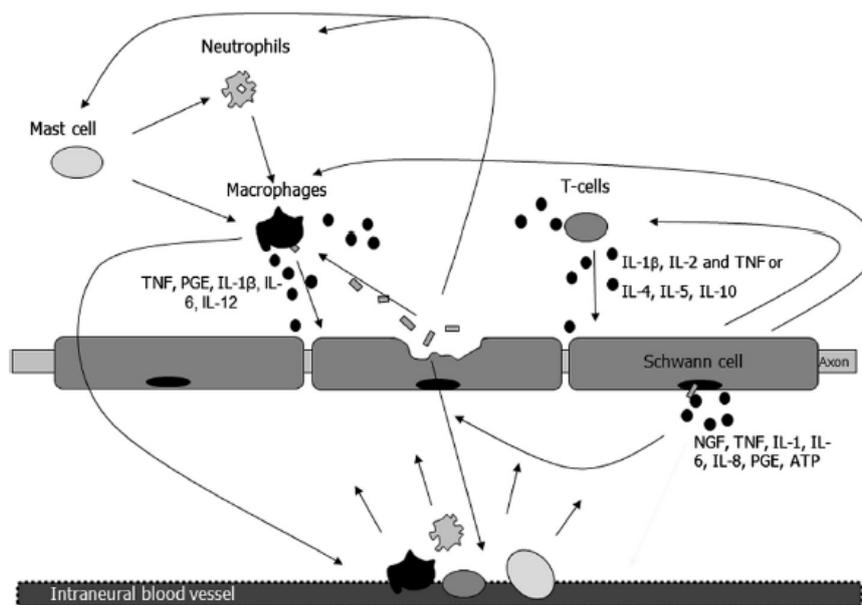


Figura 2 Attivazione delle cellule immunitarie e infiammatorie nel sito di lesione periferica. La lesione porta ad un'attivazione precoce dei macrofagi, i quali secernono altre sostanze che sensibilizzano l'assone ed attirano altre cellule immunitarie.

1.1.1 Il dolore neuropatico periferico

Il dolore neuropatico periferico si manifesta in situazioni in cui le radici nervose o un tronco periferico vengono danneggiati da uno stimolo meccanico o chimico.^{12 13 14}

Le manifestazioni cliniche di dolore neuropatico periferico si distinguono in termini di sintomi positivi o negativi. I sintomi positivi rispecchiano un'eccitabilità abnorme del sistema nervoso, ed includono dolore, parestesia, disestesia, spasmo. I sintomi negativi indicano una riduzione della conduzione degli impulsi e includono ipoestesia o anestesia e debolezza.^{15 16 17 18}

Nel trattamento delle neuropatie periferiche il dolore stesso e gli obiettivi del trattamento devono essere ben definiti. Le comorbidità ed i fattori psicosociali, che possono essere correlati al dolore, dovrebbero essere valutati.

È importante definire la causa del dolore neuropatico e lo stato funzionale del paziente; quindi la pianificazione di un algoritmo di trattamento dovrebbe prendere in considerazione ed includere, passo dopo passo, la terapia farmacologica, la terapia fisica, le tecniche di riabilitazione, la terapia

cognitivo/comportamentale, la psicoterapia, le tecniche di rilassamento e alcune procedure chirurgiche.

1.2 Scopo della tesi

Lo scopo della tesi è una revisione della letteratura limitata agli ultimi 10 anni, ricercando revisioni o studi che prendano in considerazione i meccanismi e la diagnosi del dolore neuropatico periferico, ed in particolare ciò che riguarda la gestione clinica, di interesse per il fisioterapista, di questa problematica.

CAP 2 – MATERIALI E METODI

2.1 Banche dati e stringhe di ricerca

La ricerca è stata eseguita utilizzando MedLine (PubMed) e PEDro.

La ricerca in PubMed è stata eseguita imponendo i limiti per quel che riguarda l'anno di pubblicazione, restringendo il campo ad articoli prodotti negli ultimi 10 anni, che trattassero di specie umana.

Si è deciso di escludere dai termini della ricerca ciò che riguarda la terapia farmacologica, il trattamento specifico delle neuropatie diabetiche e la terapia chirurgica.

La stringa utilizzata è la seguente:

("peripheral neuropathic pain" OR "peripheral neuropathies") AND (management OR treatment OR physical therapy OR rehabilitation OR manual therapy OR neurodynamic treatment) NOT (diabetic OR pharmacological OR surgery) = 265

Sulla banca dati di PEDro il termine di ricerca che ha dato risultati consistenti è stato "neuropathic pain" con 38 articoli trovati.

2.2 Criteri di inclusione ed esclusione

Dalla ricerca sono emersi 303 articoli; alla prima scrematura sono stati inclusi gli articoli tramite la lettura del titolo e dell'abstract, selezionando quelli che prendevano in considerazione il tema della tesi. Sono stati inclusi anche gli articoli di dubbia pertinenza (=31)

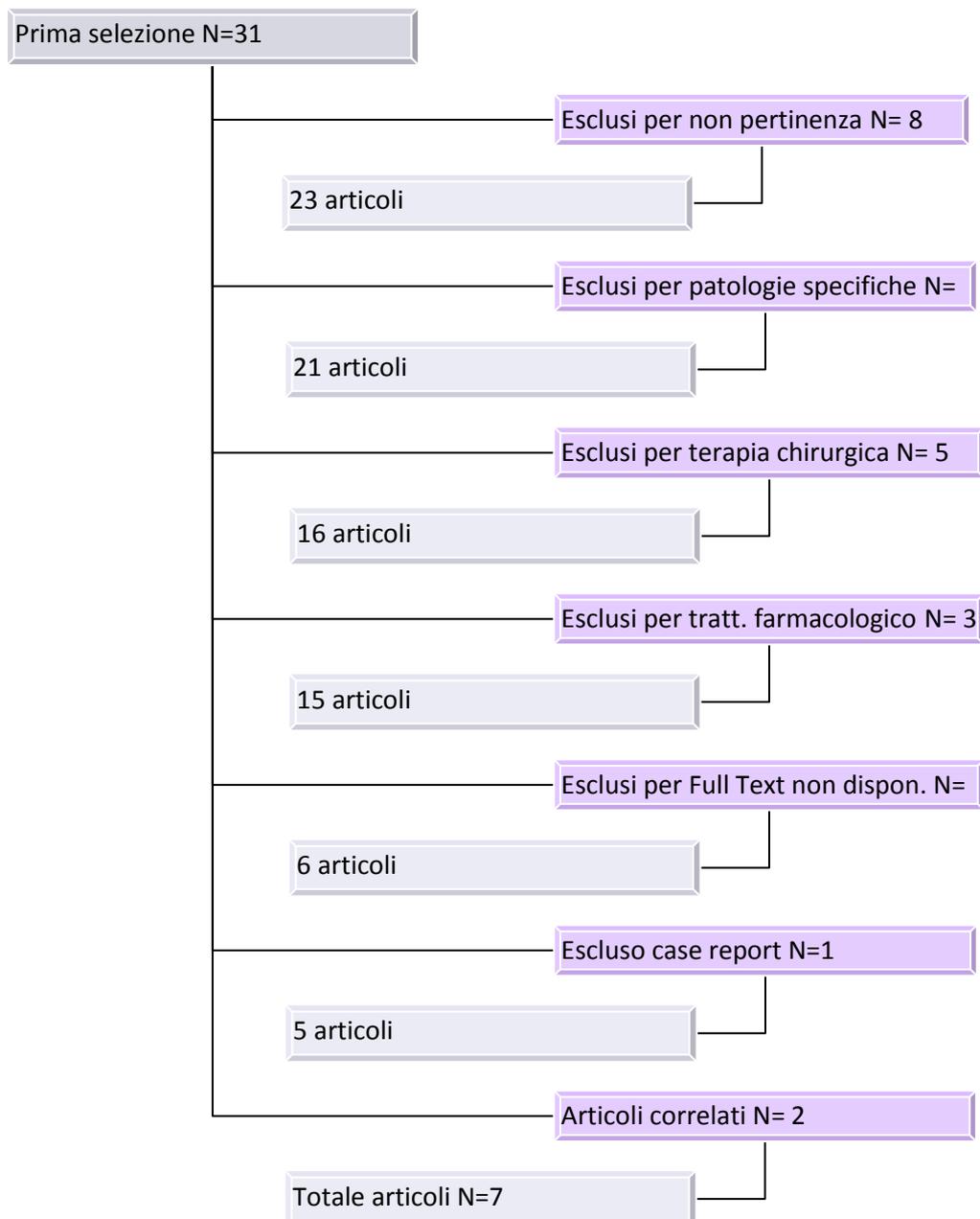
Sono stati esclusi dalla selezione gli articoli non pertinenti al tema della ricerca, che già nel titolo riportavano riferimenti alla terapia farmacologica, alla terapia chirurgica, a patologie specifiche, quelli non in lingua inglese e senza abstract. (= 273)

La selezione dei restanti 31 articoli è stata fatta in base ai seguenti criteri di esclusione:

- Argomento non pertinente con l'obiettivo della tesi
- Articoli che analizzavano solo il trattamento farmacologico
- Articoli che analizzavano il trattamento chirurgico
- Articoli in cui il Full-Text non era disponibile
- Articoli riguardanti patologie specifiche
- Articoli riguardanti sottogruppi di pazienti (es. infanzia)

CAP 3 – RISULTATI

Prima selezione	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	TOT
Risultati	N. 31	N. 272	N. 303



Negli articoli selezionati abbiamo 5 revisioni e 2 studi.

La prima revisione¹⁹ ha lo scopo di mostrare un altro punto di vista rispetto alle terapie fisiche ed alle tecniche riabilitative, in quanto sono opzioni importanti da valutare, soprattutto quando la terapia farmacologica non è sufficiente. Prende in considerazione, inoltre, l'importanza del supporto psicologico e della terapia comportamentale.

La seconda²⁰ è una revisione sistematica che mira a valutare l'efficienza degli interventi cognitivi e comportamentali nella gestione del dolore neuropatico cronico, analizzando 14 studi. Arriva alla conclusione che l'evidenza dell'efficacia di queste modalità di intervento è molto limitata, soprattutto per la carenza di studi di qualità.

La terza revisione²¹ si concentra sull'arto superiore ed indaga la validità dei test neurodinamici nella diagnosi del dolore neuropatico periferico, revisionando articoli precedenti al 2011. Arriva alla conclusione che un test positivo dovrebbe riprodurre almeno parzialmente i sintomi del paziente e che la differenziazione strutturale deve modificarli; questa definizione di test positivo clinicamente è affidabile.

La quarta revisione²² tratta dei meccanismi di lesione, della diagnosi e del trattamento delle neuropatie da entrapment, causa di dolore neuropatico periferico.

Arriva alla conclusione che un approccio "meccanismo-orientato" sia al momento, vista le limitazioni nelle attuali evidenze riguardo la diagnosi e gestione delle neuropatie da entrapment, quello più valido.

La quinta revisione²³ ha come obiettivo la ricerca sistematica di trials clinici, revisioni sistematiche e meta-analisi che trattino di terapie complementari nel dolore neuropatico. Revisionando 20 articoli, di cui 5 revisioni sistematiche e 5 trials clinici, arrivano alla conclusione che l'efficacia delle terapie alternative non sia completamente convincente, soprattutto per la scarsa qualità degli studi effettuati

in questo campo; l'unica evidenza riportata riguarda l'efficacia della capsaicina a livello topico rispetto al placebo.

C. Toth e al. nel 2013 eseguirono uno studio randomizzato²⁴ che aveva come obiettivo la valutazione dell'impatto di un programma di esercizi rispetto ad un intervento educativo nella gestione del dolore neuropatico periferico. Pazienti con diagnosi confermata di PNP e un punteggio VAS ≥ 4 , in concomitanza con la terapia farmacologica, sono stati sottoposti ad esercizio o ad un programma educativo per i successivi 6 mesi. Il primo outcome considerato era il punteggio della VAS, gli altri erano le caratteristiche del dolore, funzionalità, ansia, sonno, qualità della vita e un test su Treadmill calcolando il consumo di ossigeno (VO₂).

54 pazienti parteciparono allo studio, di cui 28 randomizzati al protocollo di esercizio, 26 a quello educativo. Un totale di 19 e 20 pazienti completarono il protocollo assegnato: il punteggio VAS migliorò del 17% nel gruppo assegnato all'esercizio rispetto al 9% del gruppo con programma educativo. L'unica misura secondaria che ha mostrato miglioramento è stato il VO₂ nel gruppo dei pazienti sottoposti ad esercizio.

Il programma di esercizio si è dimostrato utile nell'incremento delle capacità dei pazienti, ma statisticamente irrilevante.

In uno studio prospettico²⁵ Day e al. si propongono di verificare l'efficacia di un approccio globale su dolore e disabilità in pazienti con dolore neuropatico periferico non radicolare all'arto superiore, e se eventuali miglioramenti si potessero mantenere nel tempo.

I pazienti sono stati valutati con scala QDASH (Disabilities of the Arm and Shoulder) , NPRS (Numeric Pain Rating Scale) e forza di presa manuale; in seguito sottoposti a trattamento multimodale comprendente istruzione, esercizi di rinforzo della muscolatura scapolare, esercizi di neurodinamica.

Come risultato si ottenne un miglioramento significativo alla DASH, ma non nella forza di presa. I dati del follow-up suggeriscono che i punteggi del dolore e disabilità sono stati mantenuti.

CAP 4 - DISCUSSIONI

4.1 Meccanismi del dolore neuropatico

Dalla revisione di Schmid e Nee²⁶ c'è un'evidenza preliminare che le lesioni nervose periferiche inducano una reazione delle cellule gliali a livello dei centri superiori del dolore come il talamo²⁷; cambiamenti a questo livello spiegano l'ampia distribuzione dei sintomi, anche in altri quadranti.

I cambiamenti funzionali a livello corticale e subcorticale sono stati dimostrati in pazienti con neuropatie da entrapment. Ad esempio il riconoscimento destra/sinistra della parte lesa è compromesso in pazienti con sindrome del tunnel carpale²⁸. Dal momento che questo tipo di compito attiva le stesse aree dell'encefalo attivate durante lo stesso movimento immaginato²⁹, una performance accurata dipenderà dall'integrità della rappresentazione corporea nelle aree corticali e subcorticali³⁰.

Inoltre, esiste un'evidenza emergente per quanto riguarda la riorganizzazione della corteccia somatosensoriale nei pazienti con neuropatie da entrapment: sempre in caso di sindrome del tunnel carpale sono state riportate sia una maggiore rappresentazione delle dita innervate dal mediano³¹ che una minore area di rappresentazione³²: probabilmente una differenza tra parestesia e dolore negli effetti sulla riorganizzazione corticale può spiegare queste diverse risposte³³.

4.2 Diagnosi

Sempre secondo Schmid et al.³⁴ considerando i diversi meccanismi del dolore neuropatico ed il fatto che lo stesso meccanismo sia variabile nella presentazione tra un individuo e l'altro, è logico che non ci siano criteri di diagnosi universali o gold standard per diagnosticare le neuropatie. Gli studi sull'accuratezza della diagnosi di neuropatia riflettono una stretta correlazione tra un test e l'imperfezione di un criterio standard, piuttosto che testarne la vera capacità di trovare una neuropatia.

L'interpretazione dei test clinici e le diagnosi strumentali in un contesto di perdita di funzione devono concorrere all'individuazione del meccanismo sotteso alla lesione.

I protocolli di Quantitative Sensory Testing (QST) sono concepiti per valutare sia la diminuzione che l'aumento dell'attività nelle fibre di grosso e piccolo calibro. I protocolli generalmente utilizzati includono test per determinare sia il deterioramento della percezione degli input termici e meccanici (diminuzione di funzione) che l'abbassamento della soglia di attivazione (aumento della funzione).. Alcuni test che indagano la perdita di funzione possono indicare il tipo di fibra coinvolta; ad esempio testare la soglia di attivazione con le vibrazioni e il monofilamento di von Frey sono indicative della demielinizzazione o disfunzione delle fibre A β ; l'alterazione nella percezione del caldo e del freddo indicano invece una disfunzione delle fibre A δ e C.

Al contrario, la presenza di un aumentata funzione (soglia del dolore diminuita) indica ipereccitabilità neuronale. L'aumento della funzione extraterritoriale³⁵, l'allodinia dopo stimolazione con pennellino o tampone di cotone, sensazioni di calore ed esacerbazione del dolore in seguito a stimoli ripetuti (fenomeno del wind-up) sono indicativi del coinvolgimento di meccanismi centrali.³⁶

Il QST ha il merito di indagare la funzione delle fibre nervose, ma la sua applicabilità è limitata e spesso considerato troppo lungo in termini di tempo di somministrazione per essere integrato tra gli esami di routine, inoltre il costo del materiale non lo rende accessibile tutti i professionisti. Tuttavia alcuni test di base possono essere eseguiti comunque anche senza materiale costoso: l'ipersensibilità allo stimolo meccanico (senza quantificarlo) e il wind-up possono essere valutati con uno stuzzicadenti, l'allodinia con un pennello o un cotton-fioc.

Anche i test clinici tradizionali possono essere interpretati distinguendo perdita o aumento di funzione: nell'esame neurologico la riduzione dei riflessi, della forza e della sensibilità indicano perdita di funzione; la provocazione di parestesie o dolore in test come Tinel, palpazione o test neuro dinamici è indicativa di un aumento dell'attività del nervo. Visto che l'aumentata attività può essere estesa anche ad aree più ampie, si dovrebbe considerare anche il test nei distretti vicini.

La combinazione tra la presentazione clinica, i test e le tecniche di diagnosi strumentale è considerata l'approccio ottimale; nonostante ciò i cluster di test attualmente conosciuti dovrebbero essere validati in modo più consistente e nuovi cluster si dovrebbero sviluppare.

	Gain of function	Loss of function	Structure
Electrodiagnostic tests		Conduction slowing, increased latencies, decreased amplitudes	
Bedside neurological examination	Hyperreflexia, muscle spasm, dystonia, clonus, allodynia, hyperalgesia	Weaker/absent reflexes, muscle weakness, reduced sensation	
Quantitative sensory tests	Lowered pain thresholds: hyperalgesia, wind up, allodynia	Elevated detection thresholds: hypoesthesia, anaesthesia	
Neurodynamic tests	Increased neural mechanosensitivity and ectopic impulse generation		
Palpation (neural and non-neural structures)	Increased mechanosensitivity		Tissue condition (e.g., swelling, thickening)
Tinel's sign	Increased neural mechanosensitivity and ectopic impulse generation		
Neural compression tests (e.g., Spurling's, Phalen's test)	Increased neural mechanosensitivity and ectopic impulse generation		
Imaging methods (ultrasound, MRI, etc)			E.g., increased nerve signal intensity, increased cross sectional area, nerve flattening

Figura 3. Test clinici ed indagini strumentali usati nelle neuropatie da entrapment e principali informazioni su perdita o aumento di funzione.³⁷

Sempre per quanto riguarda la diagnosi del dolore neuropatico periferico (PNP), Nee, Jull e Vicenzino³⁸ fanno nel 2012 una revisione dei test neuro dinamici dell'arto superiore (ULNT), descrivendone la validità.

Gli autori concludono che gli ULNT sono test plausibili per la ricerca del PNP. Un ULNT, per essere positivo, deve riprodurre almeno parzialmente i sintomi del paziente e la differenziazione strutturale deve modificarli. Questa definizione di ULNT positivo è affidabile quando usato nella clinica.

Ciononostante, sono necessari ulteriori studi sulla validità per determinare in che misura questa definizione di test positivo possa migliorare l'accuratezza diagnostica degli ULNT.

Gli studi analizzati mostrano che, quando viene usata una definizione libera di test positivo, ULNT1[mediano], ma non ULNT[radiale], possono aiutare a definire se il paziente ha una radicolopatia cervicale. Utilizzando criteri simili, ULNT1[mediano] non è utile per diagnosticare la sindrome del tunnel carpale. Questi risultati vanno interpretati con cautela, perché potrebbero essere distorti dalla definizione libera di test positivo o dal fatto che i pazienti con PNP possano essere stati erroneamente classificati come sani da scorretta classificazione elettrofisiologica.

Gli autori concludono che i ricercatori dovrebbero sviluppare valori standard più ampi per il PNP, in modo da valutare in modo più accurato la validità degli ULNT, e se questi abbiano valore predittivo sulla prognosi o sull'efficacia del trattamento.

4.3 Trattamento conservativo

Nello studio di Day et al.³⁹, pazienti con sintomi uni o bilaterali a livello dell'arto superiore (braccio, gomito, polso, mano), vengono sottoposti ad un trattamento globale, fondato sul concetto della Kinetic Chain Theory (KCT)⁴⁰ comprendente: educazione posturale, stabilizzazione scapolare, gliding neurale, terapia manuale prossimale, stretching distale.

L'educazione posturale è stata affrontata alla prima visita, dando ai pazienti istruzioni verbali e scritte sulla postura nel sonno e sulla postura seduta durante attività come lavorare alla scrivania o davanti al computer; inoltre vengono date istruzioni verbali sulle posizioni da evitare durante le attività quotidiane, in modo da evitare la tensione sulle strutture nervose.

Successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento mirato alla muscolatura prossimale di spalla e scapola: gli esercizi, anche domiciliari, erano indirizzati al rinforzo del dentato anteriore, romboidi e trapezio.

La progressione nell'esercizio comprendeva 3 fasi: inizialmente la rieducazione neuromuscolare per il posizionamento della scapola, in seguito venivano proposti esercizi di rinforzo a leva corta e a leva lunga.

Inoltre, a tutti i pazienti sono stati proposti esercizi neuro dinamici indirizzati ai deficit trovati nella valutazione.; ai pazienti veniva assegnato al massimo 1 glide, da eseguire anche a domicilio. Il programma di gliding si sviluppava in 3 fasi, in una progressione che partiva in posizione supina, poi seduta ed infine in piedi. Il passaggio alla fase successiva veniva fatto quando il paziente era in grado di eseguire 30 glide completi senza riprodurre i sintomi.

Le due componenti finali del trattamento erano lo stretching prossimale e distale, che includeva esercizi di flessibilità e tecniche di terapia manuale.

Gli esercizi prossimali e distali venivano mantenuti per 30 secondi e ripetuti da 3 a 5 volte. Le tecniche di terapia manuale includevano tecniche SSTM (Soft Tissue Mobilization Technique), mobilizzazioni cervicali e mobilizzazioni toraciche (thrust e non-thrust).⁴¹

Treatment program

Patient education

All subjects were given instruction on the following:

1. Ergonomic posture – www.seating-ergonomics.com
2. Sleeping posture – <http://blog.gaiam.com/blog/insomniac-sleep-like-youre-doing-yoga/>
3. Extremity positioning precautions for median/ulnar nerve protection

Scapular stabilization

At least one exercise was assigned for the anterior group (*serratus anterior*) and posterior group (*rhomboids and trapezius*) for clinical intervention and HEP

Phase 1: Neuromuscular education

1. Anterior
 - Scapular depression
 - Inferior glides
 - Wall washes
 - Towel slides side-lying
 - Ball roll standing
 - Supine scapular punches with a plus (no weight)
2. Posterior
 - Isometric scapular retraction
 - Low row
 - Sternal lift with trunk extension
 - Lawnmower w/out weight

Phase 2: Resistive with light to moderate loads/short lever arm

1. Anterior
 - Supine punch with a plus (with weight)
 - Supine punch with a plus on wedge (with or w/out weight)
 - Wall push up plus
 - Incline push up plus
 - Theraband punch with plus

2. Posterior

- Standing row with Theraband
- External rotation and scapular retraction with T-band
- Lawnmower with external rotation
- Robbery

Phase 3: Resistive with moderate to heavy loads/long lever arms

1. Anterior
 - Adduction with straight arm
 - Standing horizontal adduction
 - Knee push up plus
 - Full push up plus
 - Upper cut
2. Posterior
 - Prone extension
 - Standing arm with elbow extended
 - Prone horizontal abduction
 - Horizontal abduction with resistance
 - Prone elevation at 135°
 - Standing flexion with Theraband

Neural gliding matrix

The targeted nerve (*median, ulnar, or radial*) was based on the initial evaluation. One exercise was assigned for clinical intervention and HEP

Phase 1: Supine

Phase 2: Sitting

Phase 3: Standing

Proximal stretching matrix

The therapist was given the option of assigning 1 home exercise and 1 or more clinical interventions for each of the three proximal stretching categories:

Pectoralis major/minor:

1. Home:
 - Supine with towel roll
 - 1 arm doorway stretch
 - 2 arm doorway stretch
2. Clinic:
 - Soft tissue mobilization
 - Manual stretching
 - 1 of the above home exercises

Cervical spine:

1. Home:
 - Cervical AROM in supine
 - Cervical AROM in sitting
 - Cervical stretching
2. Clinic:
 - Soft tissue mobilization
 - Mobilizations (grades 1–4)
 - 1 of the above home exercise programs

Thoracic spine:

1. Home:
 - Sitting thoracic extension
 - Supine thoracic extension
 - Standing ball roll extension
2. Clinic:
 - Soft tissue mobilization
 - Thoracic and rib mobilizations
 - 1 of the above home exercise programs

Distal stretching matrix

The therapist was given the option of assigning 1 home exercise and 1 or more clinical interventions for each of the three proximal stretching categories.

Dorsal compartment:

1. Home:
 - Dorsal compartment stretch
2. Clinic:
 - Soft tissue mobilization
 - Manual stretching
 - Dorsal compartment stretching

Volar compartment:

1. Home:
 - Volar compartment stretch
 - Individual tendon glides
 - Distal median nerve glides
2. Clinic:
 - Soft tissue mobilization
 - Manual stretching
 - 1 of the above home exercises

Intrinsics:

1. Home:
 - Passive intrinsic stretching
 - Joint blocks
 - Hook exercises
2. Clinic:
 - Manual intrinsic stretching
 - Manual joint blocks
 - 1 of the above home exercises

Figura 4 Schema di trattamento⁴²

I risultati dello studio mostrano un miglioramento significativo della QDASH e del dolore, la forza di presa ha registrato un miglioramento, ma non significativo. Nel follow-up a 5 mesi i risultati ottenuti sono stati mantenuti.

Nello studio di Toth et al.⁴³ i pazienti selezionati con diagnosi di PNP come prima causa di dolore, vengono randomizzati e divisi in due gruppi: uno sottoposto ad un programma di esercizio ed uno ad un programma educativo. I trattamenti farmacologici e terapie alternative già in atto non venivano sospesi o modificati.

Il programma di esercizio era individuale e programmato un base alle condizioni e capacità del paziente, che, istruito e controllato mensilmente, eseguiva in autonomia il training suggerito da 3 a 5 volte a settimana.

Gli esercizi programmati comprendevano: core-stability, esercizio aerobico su treadmill o step o cyclette, tecniche di stretching; per un totale di durata dai 15 ai 60 minuti.

I pazienti assegnati al programma educativo eseguivano 6 incontri mensili di 2 ore, in cui veniva letto e discusso del materiale informativo su esercizio, dieta, igiene del sonno, dolore, rilassamento.

I risultati dello studio non mostrano miglioramenti significativi nel dolore ed altri parametri come qualità del sonno, unore, ansia, qualità di vita nel gruppo sottoposto ad esercizio rispetto a quello che ha ricevuto interventi educativi; ma certamente ha portato ad un miglioramento della capacità fisica, quindi dello stato di salute generale.

Schmid et al.⁴⁴ evidenziano che le modalità di intervento usate dai terapisti manuali nel trattamento della sindrome del tunnel carpale e la radicolopatia cervicale sono strategie che includono educazione, mobilizzazione articolare, tecniche sui tessuti molli, tecniche neuro dinamiche ed esercizio.

Le tecniche di mobilizzazione articolare e manipolazione avrebbero l'effetto di facilitare il sistema modulatore del dolore discendente⁴⁵; a livello periferico la mobilizzazione aiuta la dispersione e diluisce la concentrazione dei mediatori chimici dell'infiammazione che provocano l'attività ectopica del nervo.

Le mobilizzazioni neurodinamiche (o esercizi di gliding) vengono frequentemente applicate nelle neuropatie⁴⁶, al fine di diminuire l'edema intraneurale⁴⁷; lo splinting, quindi una parziale immobilizzazione, favorisce comunque la diminuzione dell'edema, ma a confronto con i benefici di una mobilizzazione cauta del nervo e dei tessuti circostanti, non è da preferirsi.

Esiste inoltre un'evidenza preliminare che gli esercizi di neurodinamica possano influire sui meccanismi centrali del dolore, come ad esempio il wind up⁴⁸.

Qualora il ragionamento clinico suggerisca la predominanza di meccanismi centrali del dolore, si dovrebbero considerare altri trattamenti, come ad esempio un training di discriminazione sensoriale, il quale riduce il dolore neuropatico ed è associato a riduzione della riorganizzazione corticale^{49 50 51}; la graded motor imagery (GMI), che comprende il training di riconoscimento destra/sinistra, esercizi di immaginazione motoria e mirror therapy; educazione, con l'obiettivo di far comprendere al paziente i meccanismi del dolore ed i comportamenti che possono migliorarne la gestione, ottenendo una diminuzione dell'ipersensibilità anche a livello centrale⁵²; terapia cognitivo-comportamentale (CBT).

4.3.1 Terapia cognitivo-comportamentale

Per quanto riguarda la CBT, la revisione sistematica di van de Wetering et al.⁵³ mostra quanto l'evidenza dell'efficacia di tale approccio sul dolore neuropatico cronico sia ancora limitata, fondata su alcuni studi pilota relativamente recenti. L'unico studio qualitativamente adeguato analizzato nella revisione non riportava dati significativi nella riduzione del dolore; solo nelle donne incluse nello studio sono stati riportati effetti positivi significativi sulla qualità della vita.⁵⁴

Comunque, buona parte degli studi riporta effetti positivi su altre misure di outcome, supportando le rilevanza di un approccio biopsicosociale al dolore neuropatico, che includa misure di outcome multidimensionali.

Come risolto pratico, attualmente esistono diversi mezzi di screening per identificare il dolore neuropatico, ad esempio il Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), la Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) e painDETECT, che necessitano però di ulteriori validazioni per quanto riguarda la cultura e la lingua.

4.3.2 Mirror Therapy e GMI

La Mirror Therapy e la GMI sono tecniche riabilitative sviluppate con lo scopo di correggere la riorganizzazione corticale e quindi diminuire il dolore che ha una forte componente centrale⁵⁵. La mirror therapy è molto utilizzata nei pazienti con dolore neuropatico; in questa tecnica terapeutica il paziente crea, muovendo l'arto sano, l'illusione di muovere quello affetto, cercando di tollerare il dolore che può sorgere durante l'esecuzione. Questo metodo è stato utilizzato in pazienti con stroke, dolore da arto fantasma, sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS) e trovata efficace nel migliorare la funzionalità dell'arto superiore⁵⁶. Altri studi^{57 58 59} hanno valutato l'efficacia di questo approccio nel trattamento del dolore neuropatico, ottenendo una diminuzione della sintomatologia dolorosa.

La GMI è un programma per l'attivazione sequenziale dei network motori corticali e migliorare la riorganizzazione corticale in tre steps: il training di lateralità, movimenti immaginati della mano, feed-back visivo allo specchio.⁶⁰ Alcuni studi^{61 62 63} sono stati effettuati ed hanno dimostrato una diminuzione del dolore, ma, sebbene queste tecniche siano promettenti, necessitano di maggior evidenza.

4.3.3 Terapia Fisica

La revisione di Aikuz e Kenis⁶⁴ analizza ed include nella gestione del dolore neuropatico le modalità di terapia fisica, come impacchi caldi e freddi, ultrasuoni, diatermia, TENS, correnti diadinamiche e interferenziali, laser, tecniche di neurostimolazione come la stimolazione cranica profonda e la stimolazione magnetica transcranica.

In generale gli agenti che creano calore in profondità, come gli ultrasuoni o la diatermia, non dovrebbero essere utilizzati nel trattamento del dolore neuropatico; ed anche il massaggio non ha prove di efficacia.

Tra i diversi tipi di elettroterapia la TENS sembra essere l'unica ad avere qualche evidenza di efficacia, sebbene gli studi che ne hanno valutato l'effetto sono limitati ad un piccolo numero di pazienti e ad un follow-up breve^{65 66 67}.

Il Laser è un'altra terapia fisica che può essere utilizzata nel trattamento: la sua efficacia è stata sperimentata in alcuni studi sugli esseri umani^{68 69 70}, tuttavia l'evidenza è molto limitata.

La stimolazione elettrica corticale e la stimolazione magnetica transcranica, la stimolazione midollare e la stimolazione profonda dell'encefalo sono state studiate^{71 72 73 74} e trovate efficaci, ma non in modo significativo. I gruppi di pazienti inclusi in questi studi erano poco numerosi ed includevano soprattutto soggetti con lesione midollare.

4.3.4 Medicina complementare alternativa

Attualmente molte realtà cliniche adottano trattamenti di medicina alternativa complementare (CAM), in ragione di una maggior richiesta da parte dei pazienti e di una crescente promozione mediatica⁷⁵.

In una revisione sistematica di Pittler et al.⁷⁶ sono stati analizzati trattamenti quali agopuntura, elettrostimolazione, medicina erboristica, magneti, integratori alimentari, motor imagery e meditazione.

Gli unici effetti analgesici dell'agopuntura sono stati riportati in un RCT sulla neuralgia trigeminale⁷⁷; l'elettrostimolazione transcutanea ha portato a diminuzione del dolore in caso di neuropatia diabetica⁷⁸ ed in pazienti con ipersensibilità della mano⁷⁹.

Sull'utilizzo di cannabinoidi nella gestione del dolore sono necessari ulteriori studi, due RCT hanno valutato l'efficacia di piante quali geranio ed iperico, con risultati non significativi. Alcuni studi di scarsa qualità sono stati fatti per l'utilizzo di magneti nella neuropatia diabetica, riportando un miglioramento negli indici del dolore. Per quanto riguarda la terapia con integratori alimentari l'unica evidenza riguarda l'applicazione topica di capsaicina⁸⁰, utile in pazienti che non rispondono o sono intolleranti ad altri trattamenti.

Non si riportano esiti positivi nelle tecniche di meditazione⁸¹.

CAP 5 – CONCLUSIONI

Dagli studi e dalle revisioni emerge che la gestione del dolore neuropatico periferico comprende un'area molto vasta di analisi; per inquadrare il problema nella sua globalità è necessario comprenderne i meccanismi alla base, classificare il tipo di dolore ed i sintomi (positivi o negativi), effettuare una diagnosi completa e mirata al fine di iniziare una terapia adeguata (farmacologica e non).

Nella gestione del paziente è inoltre fondamentale valutare la disabilità e l'impatto del problema nella vita quotidiana, agendo secondo un approccio bio-psico-sociale.

L'approccio terapeutico più efficace sembra essere quello multimodale, che comprenda la terapia farmacologica, la terapia manuale e l'esercizio, la terapia psicologica e l'educazione del paziente alla tematica del dolore.

L'intervento fisioterapico dovrebbe considerare anche i distretti prossimali o comunque collegati all'area di dolore o alla sede della lesione, applicando tecniche sia sul tessuto neurale che sui tessuti molli circostanti, esercizi di coordinazione neuromuscolare e di rinforzo. L'esercizio aerobico è raccomandato, oltre che per i noti meccanismi sulla modulazione del dolore, per il miglioramento della capacità di esercizio del paziente, e di conseguenza per la percezione di un miglior stato di salute.

TABELLE DI INCLUSIONE

STUDI INCLUSI NELLA REVISIONE

AUTORI	OBIETTIVO	METODOLOGIA	CONCLUSIONI
J.M. Day et al. (2014)	Indagare l'efficacia di un approccio terapeutico globale su dolore e disabilità in pazienti con PNP non radicolare all'arto superiore e determinare se i miglioramenti vengono mantenuti dopo l'interruzione della terapia.	32 pazienti sottoposti a protocollo di trattamento multimodale; le misure di outcome come erano la QDASH, NRPS e forza di presa. I dati del follow up vengono raccolti a 5±2 mesi dall'interruzione del trattamento.	Il trattamento globale e multimodale ha avuto effetti positivi e durevoli su pazienti con PNP non radicolare.
C. Toth et al.(2013)	Valutare l'impatto di un programma di esercizio personalizzato e bilanciato in confronto ad un programma educativo nella gestione del dolore neuropatico periferico .	54 pazienti con diagnosi di PNP con VAS ≥4, che mantengono l'eventuale trattamento in corso con altre terapie, vengono randomizzati in due gruppi e sottoposti per 6 mesi ad un training di esercizi o ad un programma educativo. L'outcome primario era la VAS.	Un programma personalizzato ha portato beneficio alla capacità di esercizio, ma non in modo statisticamente significativo rispetto al gruppo che ha partecipato al programma educativo.

REVISIONI DI LETTERATURA

AUTORI	OBIETTIVO	CONCLUSIONI
Schmid, Nee, Coppieters (2013)	Eseguire una revisione della letteratura allo scopo di analizzare i meccanismi del dolore neuropatico periferico ed i cambiamenti che questo porta a livello centrale; analizzare come i	I sintomi di dolore neuropatico periferico diffusi a più aree possono essere spiegati con un meccanismo di infiammazione alla radice del ganglio dorsale e a livello encefalico. I test utilizzati nella clinica

	test clinici possono identificare questi meccanismi ed interpretarli distinguendo perdita/aumento di funzione ed analizzare come le strategie più comuni di trattamento possano influenzarne l'evoluzione.	possono identificare questo tipo di meccanismi, per poi indirizzare il trattamento verso un obiettivo più preciso.
Nee, Coppieters, Vicenzino (2012)	Effettuare una revisione di letteratura riguardo la validità, l'affidabilità e la definizione di positività dei test neuro dinamici per l'arto superiore (ULNT) nell'indagare condizioni di dolore neuropatico periferico come la radicolopatia cervicale, la sindrome del tunnel carpale, la sindrome del tunnel cubitale.	Un ULNT positivo deve riprodurre almeno parzialmente i sintomi del paziente e la differenziazione strutturale deve modificare questi sintomi; questa definizione è affidabile nella clinica. Tuttavia si dovrebbero fare studi sul valore predittivo degli ULNT sulla prognosi e sulla risposta al trattamento.
Van de Wetering et al. (2009)	Eseguire una revisione sistematica riguardo l'efficacia di un intervento cognitivo - comportamentale nella gestione del dolore neuropatico cronico.	Sebbene gli studi analizzati, di bassa qualità metodologica, riportassero un miglioramento della qualità di vita ed effetti positivi sul dolore, non è possibile trarre delle conclusioni consistenti. È necessario una definizione di dolore neuropatico chiara e condivisa, e di strumenti di misurazione multidimensionale standardizzati.
Akyuz, Kenis (2013)	Effettuare una revisione riguardo le modalità di terapia fisica e riabilitazione nel trattamento del dolore neuropatico.	La terapia fisica ed alcune tecniche di riabilitazione sono opzioni importanti, da considerare soprattutto quando la terapia farmacologica non è sufficiente. Sono comunque necessarie maggiori prove di efficacia riguardo queste tecniche.
Pittler et al (2008)	Eseguire una revisione sistematica riguardo la medicina complementare alternativa (CAM) nella gestione del dolore neuropatico.	I risultati sull'efficacia di questo approccio non sono del tutto convincenti; l'unica prova di efficacia riguarda l'applicazione topica di capsaicina rispetto al placebo.

BIBLIOGRAFIA

¹International Association for the Study of Pain, 2011. IASP Taxonomy.

²O'Connor AB: Neuropathic pain: quality of life impact, cost and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 27 :95-112.

³ Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. C. Maier a,*,1,2, R. Baron b,1,2, T.R. Tölle c,1, A. Binder b, N. Birbaumer i, F. Birklein e, J. Gierthmühlen b, H. Flor g, C. Geber e, V. Hüge h, E.K. Krumova a, G.B. Landwehrmeyer k, W. Magerl d, C. Maihöfner f, H. Richter a, R. Rolke e, A. Scherens a, A. Schwarz i, C. Sommer j, V. Tronnier l, N. Üçeyler j, M. Valet c, G. Wasner b,R.-D. Treede d,1,2

⁴ Gulseren, Ozge, K., 2013. Physical Therapy Modalities and Rehabilitation Techniques in the Management of Neuropathic Pain. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2013 by Lippincott Williams & Wilkins

⁵ Devor, M., Lomazov, P., Matzner, O., 1994. Sodium channel accumulation in injured axons as a substrate for neuropathic pain. In: *Touch, temperature and pain in health and disease: mechanisms and assessment*. IASP press, Seattle, pp. 207-230

⁶ Devor, M. 2006. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In: *Wall and Melzack's Textbook of pain*, fifth ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 905-928

⁷ Bacei, M., Fitzgerald, M., 2006. Development of pain pathways and mechanisms. In: *Wall and Melzack's Textbook of pain*, fifth ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp.143-158

⁸ Devor, M. 2006. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In: *Wall and Melzack's Textbook of pain*, fifth ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 905-928

⁹ Janig, W., Baron, R., 2002. The role of the sympathetic nervous system in neuropathic pain: clinical observations and animal models. In: *Neuropathic Pain. Pathophysiology and Treatment*. IASP Press, Seattle, pp. 125-149.

¹⁰ Dickenson, a., Bee, L., 2008. Neurobiological mechanisms of neuropathic pain and its treatment. In: *Pain 2008. An updated review*. IASP Press, Seattle, pp.277-286.

¹¹ Nicola U. Cook and Hubert van Griensven. Neuropathic pain and complex regional pain syndrome. *Pain*, 2014 Elsevier Ltd. Section 2; C.10: pp. 137-139

-
- ¹² Butler, D. (2000). *The sensitive nervous system*. Adelaide, Australia: Noigroup Publications
- ¹³ Gifford, L., & Butler, D. (1997). The integration of pain sciences into clinical practice. *Journal of Hand Therapy*, 10, 86–95.
- ¹⁴ Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms* (2nd ed.). Seattle, WA: IASP Press.
- ¹⁵ Baron, R. (2000). Peripheral neuropathic pain: From mechanisms to symptoms. *The Clinical Journal of Pain*, 16(Suppl.), S12–S20.
- ¹⁶ Devor, M., & Seltzer, Z. (1999). Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In P. Wall & R. Melzack (Eds.), *Textbook of pain* (4th ed., pp. 129–164). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- ¹⁷ Hall, T., & Elvey, R. (1999). Nerve trunk pain: Physical diagnosis and treatment. *Manual Therapy*, 4, 63–73.
- ¹⁸ Woolf, C. (2004). Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. *Life Sciences*, 74, 2605–2610.
- ¹⁹ Gulseren, Ozge, K., 2013. *Physical Therapy Modalities and Rehabilitation Techniques in the Management of Neuropathic Pain*. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2013 by Lippincott Williams & Wilkins
- ²⁰ E.J. van de Wetering, K.M.M. Lemmens et. Al Cognitive and behavioural interventions for the management of chronic neuropathic pain in adults – A systematic review. *European Journal of Pain* 2010, 14: 670-681.
- ²¹ R.J. Nee, G.A. Jull, B. Vicenzino, M.W. Coppieters. The validity of upper-limb neurodynamic tests for detecting peripheral neuropathic pain. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy*, 2012. 42; 413-424.
- ²² A.B. Schmid, R.J.Nee, M.W. Coppieters. Reappraising entrapment neuropathies – machanisms, diagnosis and management. *Manual therapy* 2013, 18: 449-457.
- ²³ M.H. Pittler, E. Ernst. Complementary Therapies for neuropathic and Neuralgic Pain. *Clinical journal of pain*, 2008. 24: 731-733.
- ²⁴ C. Toth, S. Brady, F. Gagnon, K. Wigglesworth. A randomized, single-blind, controlled, parallel assignment study of exercise versus education as adjuvant in the treatment of peripheral neuropathic pain. *Clinical journal of pain*, 2013. 00: 000-000.

-
- ²⁵ J.M. Day, J. Willoughby : Outcomes following the conservative management of patients with non-radicular peripheral neuropathic pain. *Journal of hand therapy* 2014, xxx 1-8.
- ²⁶ A.B. Schmid, R.J.Nee, M.W. Coppieters. Reappraising entrapment neuropathies – mechanisms, diagnosis and management. *Manual therapy* 2013, 18: 449-457.
- ²⁷ LeBlanc BW, Zerah ML, Kadasi LM, Chai N, Saab CY. Minocycline injection in the ventral posterolateral thalamus reverses microglial reactivity and thermal hyperalgesia secondary to sciatic neuropathy. *Neurosci Lett* 2011;498:138e42.
- ²⁸ Schmid AB, Coppieters MW. Left/right judgement of body parts is selectively impaired in patients with unilateral carpal tunnel syndrome. *Clin J Pain* 2011;28:615e22.
- ²⁹ Michelon P, Vettel JM, Zacks JM. Lateral somatotopic organization during imagined and prepared movements. *J Neurophysiol* 2006;95:811e22.
- ³⁰ Schwoebel J, Coslett HB, Bradt J, Friedman R, Dileo C. Pain and the body schema: effects of pain severity on mental representations of movement. *Neurology* 2002;59:775e7.
- ³¹ Napadow V, Liu J, Li M, Kettner N, Ryan A, Kwong KK, et al. Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome treated by acupuncture. *Hum Brain Mapp* 2007;28:159e71
- ³² Druschky K, Kaltenhauser M, Hummel C, Druschky A, Huk WJ, Stefan H, et al. Alteration of the somatosensory cortical map in peripheral mononeuropathy due to carpal tunnel syndrome. *Neuroreport* 2000;11:3925e30.
- ³³ Tecchio F, Padua L, Aprile I, Rossini PM. Carpal tunnel syndrome modifies sensory hand cortical somatotopy: a MEG study. *Hum Brain Mapp* 2002;17:28e36.
- ³⁴ A.B. Schmid, R.J.Nee, M.W. Coppieters. Reappraising entrapment neuropathies – mechanisms, diagnosis and management. *Manual therapy* 2013, 18: 449-457.
- ³⁵ Schmid AB, Soon BT, Wasner G, Coppieters MW. Can widespread hypersensitivity in carpal tunnel syndrome be substantiated if neck and arm pain are absent? *Eur J Pain* 2012b;16:217e28.
- ³⁶ Treede RD, Handwerker HO, Baumgärtner U, Meyer RA, Magerl W. Hyperalgesia and allodynia: taxonomy, assessment, and mechanisms. In: Brune K, Handwerker HO, editors. *Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications*. Seattle: IASP Press; 2004. p. 1e15.
- ³⁷ A.B. Schmid, R.J.Nee, M.W. Coppieters. Reappraising entrapment neuropathies – mechanisms, diagnosis and management. *Manual therapy* 2013, 18: 449-457.
- ³⁸ R.J. Nee, G.A. Jull, B. Vicenzino, M.W. Coppieters. The validity of upper-limb neurodynamic tests for detecting peripheral neuropathic pain. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy*, 2012. 42; 413-424.

-
- ³⁹ J.M. Day, J. Willoughby : Outcomes following the conservative management of patients with non-radicular peripheral neuropathic pain. *Journal of hand therapy* 2014, xxx 1-8.
- ⁴⁰ Putnam CA. Sequential motions of body segments in striking and throwing skills: descriptions and explanations. *J Biomech.* 1993;26(suppl 1):125e135.
- ⁴¹ Isabel de-la-Llave-Rincon A, Puente-dura EJ, Fernandez-de-Las-Penas C. Clinical presentation and manual therapy for upper quadrant musculoskeletal conditions. *J Man Manip Ther.* Nov 2011;19(4):201e211.
- ⁴² J.M. Day, J. Willoughby : Outcomes following the conservative management of patients with non-radicular peripheral neuropathic pain. *Journal of hand therapy* 2014, xxx 1-8.
- ⁴³ C. Toth, S. Brady, F. Gagnon, K. Wigglesworth. A randomized, single-blind, controlled, parallel assignment study of exercise versus education as adjuvant in the treatment of peripheral neuropathic pain. *Clinical journal of pain*, 2013. 00: 000-000.
- ⁴⁴ A.B. Schmid, R.J.Nee, M.W. Coppieters. Reappraising entrapment neuropathies – mechanisms, diagnosis and management. *Manual therapy* 2013, 18: 449-457.
- ⁴⁵ Vicenzino B, Paungmali A, Teys P. Mulligan’s mobilization-with-movement, positional faults and pain relief: current concepts from a critical review of literature. *Man Ther* 2007;12:98e108.
- ⁴⁶ Coppieters MW, Soon BTC. Non-surgical management of carpal tunnel syndrome. A national practice survey among Australian hand therapists; 2013 [submitted for publication].
- ⁴⁷ Schmid AB, Elliott JM, Strudwick MW, Little M, Coppieters MW. Effect of splinting and exercise on intraneural edema of the median nerve in carpal tunnel syndrome e an MRI study to reveal therapeutic mechanisms. *J Orthop Res* 2012a;30:1343e50.
- ⁴⁸ Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, Vincent KR, George SZ. A randomized sham-controlled trial of a neurodynamic technique in the treatment of carpal tunnel syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther* 2009b;39: 709e23.
- ⁴⁹ Flor H, Denke C, Schaefer M, Grusser S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet* 2001;357:1763e4.
- ⁵⁰ Moseley GL, Zalucki NM, Wiech K. Tactile discrimination, but not tactile stimulation alone, reduces chronic limb pain. *Pain* 2008;137:600e8.
- ⁵¹ Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004;63: 693e701.
- ⁵² Moseley GL. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Man Ther* 2003;8:130e40.
- ⁵³ E.J. van de Wetering, K.M.M. Lemmens et. Al Cognitive and behavioural interventions for the management of chronic

neuropathic pain in adults – A systematic review. *European Journal of Pain* 2010, 14: 670-681.

- ⁵⁴ Jensen IB, Bergström G, Ljungquist T, Bodin L, Nygren AL. A randomized controlled component analysis of a behavioral medicine rehabilitation program for chronic spinal pain: are the effects dependent on gender? *Pain*, Amsterdam 2001;91(1– 2):65–78.
- ⁵⁵ Gulseren, Ozge, K., 2013. *Physical Therapy Modalities and Rehabilitation Techniques in the Management of Neuropathic Pain*. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2013 by Lippincott Williams & Wilkins
- ⁵⁶ Lee MM, Cho HY, Song CH: The mirror therapy program enhances upper-limb motor recovery and motor function in acute stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2012;91:689Y96
- ⁵⁷ McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, et al: Referred sensations in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Rheumatology* 2003;42:1067Y73
- ⁵⁸ Chan BL, Witt R, Charrow AP, et al: Mirror therapy for phantomlimb pain. *N Engl J Med* 2007;357:2206Y7
- ⁵⁹ Caccio A: Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke. *N Engl J Med* 2009;361:634Y6
- ⁶⁰ Priganc VW, Stralka SW: Graded motor imagery. *J Hand Ther* 2011;24:164Y8
- ⁶¹ Moseley G: Graded motor imagery for pathologic pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 2006;67:2129Y34
- ⁶² Johnson S, Hall J, Barnett S, et al: Using graded motor imagery for complex regional pain syndrome in clinical practice: Failure to improve pain. *Eur J Pain* 2012;16:550Y61
- ⁶³ Moseley GL: Using visual illusion to reduce at-level neuropathic pain in paraplegia. *Pain* 2007;130:294Y8
- ⁶⁴ Gulseren, Ozge, K., 2013. *Physical Therapy Modalities and Rehabilitation Techniques in the Management of Neuropathic Pain*. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2013 by Lippincott Williams & Wilkins
- ⁶⁵ Guven Z, Ozaras N, Akyuz G, et al: The effects of various TENS modalities in fibromyalgia. *Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Dergisi* 1992;XVI:32Y7
- ⁶⁶ Cheing GL, Luk ML: Transcutaneous electrical nerve stimulation for neuropathic pain. *J Hand Surg Br* 2005;30:50Y5
- ⁶⁷ Forst T, Nguyen M, Forst S, et al: Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:163Y8
- ⁶⁸ Iijima K, Shimoyama N, Shimoyama M, et al: Effect of repeated irradiation of low-power He-Ne laser in pain relief from postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 1989;5:271Y4

-
- ⁶⁹ Iijima K, Shimoyama N, Shimoyama M, et al: Evaluation of analgesic effect of low-power He: Ne laser on postherpetic neuralgia using VAS and modified McGill pain questionnaire. *J Clin Laser Med Surg* 1991;9:121Y6 26. Yaksich I, Tan LC
- ⁷⁰ Yaksich I, Tan LC, Previn V: Low energy laser therapy for treatment of post-herpetic neuralgia. *Ann Acad Med Singapore* 1993;22(suppl):441Y2
- ⁷¹ O'Connell NE, Wand BM, Marston L, et al: Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;Sep 8;(9):CD008208
- ⁷² Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, et al: Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:612Y6
- ⁷³ Capel ID, Dorrell HM, Spencer EP, et al: The amelioration of the suffering associated with spinal cord injury with subperception transcranial electrical stimulation. *Spinal Cord* 2003;4:109Y17
- ⁷⁴ Tan G, Rintala DH, Thornby JI, et al: Using cranial electrotherapy stimulation to treat pain associated with spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2006; 43:461Y74
- ⁷⁵ Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, et al. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Adv Data*. 2004;343:1–19.
- ⁷⁶ M.H. Pittler, E. Ernst. Complementary Therapies for neuropathic and Neuralgic Pain. *Clinical journal of pain*, 2008. 24: 731-733.
- ⁷⁷ Zhang XY. Therapeutic effect of deep acupuncture at local acupoints on trigeminal neuralgia. *Chin Acup Moxibustion*. 2005;25:549–550.
- ⁷⁸ Forst T, Nguyen M, Forst S, et al. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutr Metab*. 2004;17:163–168.
- ⁷⁹ Cheing GL, Luk ML. Transcutaneous electrical nerve stimulation for neuropathic pain. *J Hand Surg*. 2005;30:50–55.
- ⁸⁰ Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004;328:991. [Epub March 19, 2004].
- ⁸¹ Abbot NC, Harkness EF, Stevinson C, et al. Spiritual healing as a therapy for chronic pain: a randomized, clinical trial. *Pain*. 2001;91:79–89.