



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze
Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

Effetto del tocco specifico e aspecifico sul sistema nervoso autonomico

Candidato:

Dott. Ft. Gianmarco Gioia

Relatore:

Dott. Ft. OMT Matteo Locatelli

INDICE

- ABSTRACT
- INTRODUZIONE
 - Ipotesi sui meccanismi alla base degli effetti autonomici della terapia manuale
 - Ipotesi sui meccanismi alla base degli effetti autonomici del tocco aspecifico
 - Obiettivi
- MATERIALI E METODI
 - Strategia di ricerca
 - Criteri di inclusione e di esclusione degli articoli
 - Valutazione dei risultati
- RISULTATI
 - Selezione degli studi
 - *Flow chart di selezione*
 - Qualità metodologica degli studi inclusi
 - *Tabella di valutazione gruppo tocco specifico*
 - *Tabella di valutazione gruppo tocco aspecifico*
 - Caratteristiche degli studi inclusi
 - Tabelle risultati
- DISCUSSIONE
 - Misure di outcomes per il sistema nervoso autonomo
 - Effetti del tocco specifico sul sistema nervoso autonomo
 - *Mobilizzazioni*
 - *Manipolazioni*
 - *Massaggio/SSTM*
 - Effetti del tocco aspecifico sul sistema nervoso autonomo
- CONCLUSIONI
- KEYPOINTS
- BIBLIOGRAFIA

ABSTRACT

INTRODUZIONE

In letteratura esistono studi che dimostrano l'effetto di alcune tecniche di terapia manuale sul sistema nervoso autonomo (SNA) e si pensa che tale risposta sia associata al meccanismo di modulazione discendente del dolore. Altri studi mostrano che anche approcci aspecifici, come il semplice tocco, riescano ad evocare risposte neurovegetative.

Gli obiettivi della tesi sono dunque: verificare gli effetti del tocco specifico (tecniche di terapia manuale) sul SNA; verificare gli effetti del tocco aspecifico (semplice contatto) sul SNA; confrontare gli effetti dei due tipi di tocco sul SNA.

MATERIALI E METODI

La ricerca bibliografica è stata condotta consultando tre banche dati: MedLine, PEDro e Cochrane Library. Dopo un preliminare screening dei records ottenuti sulla base della lettura di titolo ed abstract i risultati sono stati suddivisi in due gruppi: studi che analizzavano gli effetti del tocco specifico sul SNA; studi che analizzavano gli effetti del tocco aspecifico sul SNA.

È stata quindi effettuata una selezione degli articoli secondo criteri di inclusione ed esclusione diversi per ciascun gruppo. La valutazione critica degli articoli è stata effettuata utilizzando la PEDro scale.

RISULTATI

Complessivamente sono stati inclusi in questa revisione 40 articoli di cui 23 per il gruppo del tocco specifico e 17 per il gruppo del tocco aspecifico. Gli articoli del primo gruppo sono stati a loro volta suddivisi in tre sottogruppi in base al tipo di intervento: mobilizzazioni (8 articoli), manipolazioni (7 articoli), massaggio e tecniche sui tessuti molli (8 articoli).

Gli articoli del sottogruppo mobilizzazioni e manipolazioni riportano risultati interpretabili come effetti simpato eccitatori di queste tecniche, i risultati del sottogruppo massaggio e tecniche sui tessuti molli depongono a favore di effetti simpato inibitori. Anche gli studi che hanno valutato gli effetti neurovegetativi del tocco aspecifico riportano effetti principalmente di tipo vagale e quindi simpato inibitore.

CONCLUSIONI

Sia il tocco specifico che aspecifico sono in grado di influenzare l'attività neurovegetativa. Tecniche specifiche dirette alla colonna (mobilizzazioni, mobilizzazioni con movimento e manipolazioni) hanno effetti interpretabili come risposte simpato eccitatorie mentre approcci specifici idealmente orientati verso i tessuti molli (massaggio, specific soft tissue mobilization, ecc.) e approcci aspecifici (semplice tocco) hanno effetti interpretabili come simpato inibitori.

Una risposta neurofisiologica multisistemica potrebbe essere il meccanismo in grado di spiegare le risposte per entrambi i tipi di tocco (specifico e aspecifico) e plausibilmente le aspettative, le credenze e le cognizioni del soggetto sottoposto al tocco (specifico o aspecifico) potrebbero assumere un peso significativo in questo contesto.

INTRODUZIONE

La terapia manuale comprende l'utilizzo di numerosi tipi di tecniche e viene abitualmente applicata nel trattamento delle problematiche muscoloscheletriche come una strategia per migliorare il dolore e le restrizioni di movimento.

Da alcuni anni lo studio dei meccanismi alla base dell'efficacia di queste tecniche si è maggiormente orientato verso l'ambito neurofisiologico ed a questo cambiamento di paradigma [1] hanno contribuito tre categorie di evidenze.

Innanzitutto la constatazione della scarsa riproducibilità intra ed inter esaminatore nella valutazione biomeccanica insieme alla constatazione della non specificità delle diverse tecniche sulla struttura target e della transitività degli effetti biomeccanici indotti manualmente oltre che dei fenomeni di interdipendenza regionale [2].

Secondariamente un crescente numero di studi che hanno evidenziato, in maniera diretta o indiretta, il coinvolgimento di varie aree del sistema nervoso periferico e centrale durante l'esecuzione delle tecniche di terapia manuale [3].

Infine la maggior comprensione dei meccanismi del dolore [4,5,6] e dei meccanismi neurofisiologici in grado di determinare o contribuire alla sintomatologia di numerose patologie muscoloscheletriche [7] che rispondono positivamente ai trattamenti manuali.

Questi elementi hanno definitivamente orientato la ricerca verso nuovi modelli interpretativi.

Alcuni autori, tra cui Pickar e Zusman [8,9], hanno sottolineato la presenza di diversi processi neurofisiologici (modulazione discendente, isteresi del segnale nocicettivo ed estinzione) in grado di agire in maniera sinergica ma

non sono giunti a definire un vero e proprio modello, cosa che invece è stata fatta da Bialosky [2] (Fig. 1).

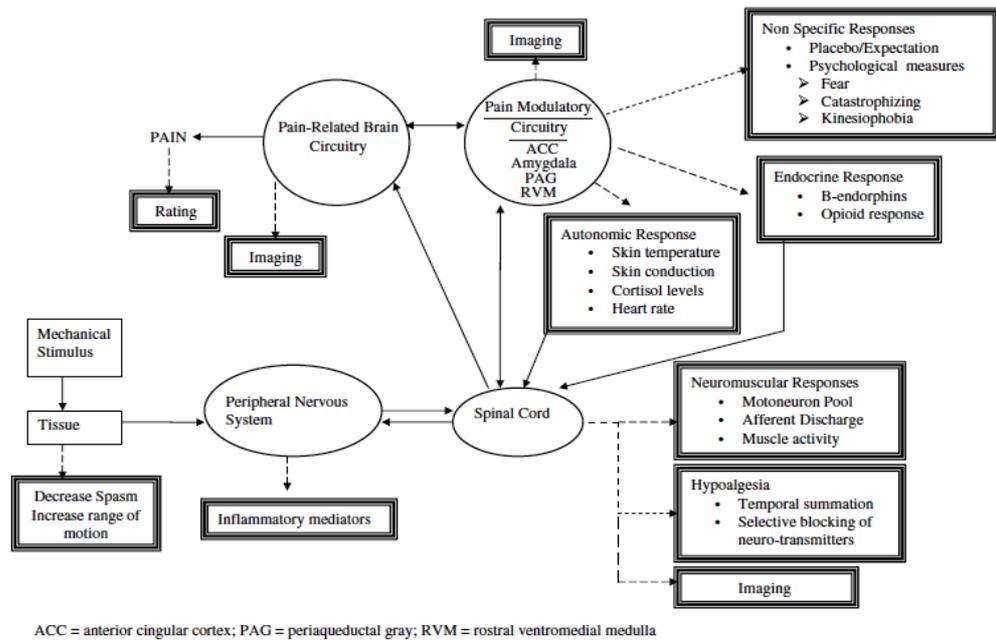


Fig. 1

Secondo questo modello lo stimolo meccanico indotto da una tecnica di terapia manuale produce afferenze in grado di generare una cascata di eventi che coinvolgono strutture del sistema nervoso periferico, del midollo spinale e strutture sovraspinali.

Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo (SNA) in questo processo costituirebbe dunque parte di una risposta multisistemica più ampia e coordinata centralmente [3] e, secondo alcuni autori, un tassello fondamentale nella determinazione della risposta clinica in virtù degli stretti rapporti tra le funzioni neurovegetative ed il dolore [4,6,8]. Infatti l'attività autonoma può essere sia un elemento in grado di peggiorare la sintomatologia contribuendo alla cronicizzazione [10,11] ma anche, come approfondito successivamente, una risposta associata a meccanismi di modulazione discendente del dolore.

Ipotesi sui meccanismi alla base degli effetti autonomici della terapia manuale

Le evidenze ad oggi dimostrano come alcune tecniche di terapia manuale siano in grado di produrre degli effetti plausibilmente attribuibili ad una risposta autonoma [1,3,12,13]. I meccanismi ipotizzati in grado di determinare l'attivazione orto o parasimpatica in seguito a terapia manuale sono essenzialmente di due tipi: "riflessi" e "centrali".

Alcuni autori [14] ad esempio ritengono che la risposta neurovegetativa alle mobilizzazioni e manipolazioni spinali sia da attribuire ad una attivazione dei gangli simpatici paravertebrali elicitata dalla stimolazione meccanica.

Altri studi [15] ipotizzano che tecniche dirette alla muscolatura cervicale superiore producano tramite vie riflesse un suo rilasciamento e al tempo stesso un effetto sui centri vagali localizzati a livello del tronco encefalico.

Un'altra ipotesi "anatomico-riflessa" afferma che il trattamento manuale miofasciale delle strutture suboccipitali e di mobilizzazione delle ossa craniche (craniosacrale) sia in grado di agire sul sistema meningeo e di conseguenza determinare un effetto neurovegetativo, il meccanismo che starebbe alla base di questa ipotesi non risulta tuttavia chiaro [16,17,18].

Secondo alcuni autori [19] i meccanismi riflessi sarebbero alla base di due fenomeni osservati in alcuni studi:

- il "side effect", ovvero l'attivazione simpatica segmentaria prevalentemente ipsilaterale rispetto al lato della mobilizzazione [20,21];
- la variabilità regionale (segmental bias) [22], ovvero la produzione di una risposta autonoma diversa in base al segmento spinale manipolato.

Tali risultati non trovano però conferma nella ricerca degli ultimi anni [1,3,12] che sembra invece dimostrare un'attivazione unidirezionale

simpatica conseguente alle mobilizzazioni spinali ed una variazione di attività forse maggiormente dipendente dal tipo di tecnica utilizzata rispetto al livello spinale di applicazione della stessa.

Le diverse ipotesi “anatomo-riflesse” inoltre non sono in grado di chiarire adeguatamente due tipi di effetto della terapia manuale osservati in letteratura:

- gli effetti neurovegetativi non segmentari (come ad esempio la variazione della pressione arteriosa o gli effetti non collegati alla stimolazione diretta di un determinato centro neurovegetativo) [23,24];
- la produzione di risposte autonome anche con tecniche manuali non dirette alla colonna [25].

Questo perché, come appena visto, tutte le teorie “anatomo-riflesse” ipotizzano che la risposta neurovegetativa venga evocata in seguito ad una stimolazione meccanica dei centri autonomici (gangli spinali, centri parasimpatici a livello del tronco encefalico); quando dunque gli effetti autonomici vengano prodotti anche senza la stimolazione diretta di tali strutture queste ipotesi risultano insufficienti a chiarire il fenomeno.

Considerando i limiti sopracitati alcuni autori hanno approfondito l'argomento e si sono ritrovati concordi nell'attribuire la causa degli effetti autonomici della terapia manuale a meccanismi maggiormente “centrali” coinvolgenti dunque strutture sovraspinali.

In particolare si pensa che le afferenze date dalle tecniche manuali determinino una stimolazione della sostanza grigia periacqueduttale (PAG), una struttura del cervello mediano coinvolta nei meccanismi di modulazione discendente del dolore.

La PAG [26] è caratterizzata dalla presenza di due strutture funzionali, dorsale (dPAG) e ventrolaterale (vPAG), che se stimolate isolatamente sono in grado di produrre entrambe effetti antalgici (anche se di tipo diverso) e autonomici sebbene di segno opposto (simpatico eccitatorio dPAG, vagale vPAG).

Esperimenti su animali [27, 28, 29] hanno evidenziato come la stimolazione del dPAG sia in grado di produrre un'immediata analgesia meccanica non oppioide (in quanto non inibita dal naloxone) ed effetti simpato eccitatori come l'aumento della conduttanza cutanea (skin conductance, SC), diminuzione della temperatura cutanea periferica (skin temperature, ST), aumento della frequenza cardiaca (HR), della frequenza respiratoria (BR) e della pressione sanguigna (BP).

La stimolazione del vPAG produce invece un'analgesia oppioide (inibita dal naloxone) con maggior tempo di latenza, probabilmente più termica che meccanica, ed effetti parasimpatici come riduzione della frequenza cardiaca (HR), della frequenza respiratoria (BR) e della pressione sanguigna (BP).

La modulazione discendente del dolore sembra avvenire in maniera coordinata tra queste due componenti del PAG: in un primo momento potrebbe essere maggiormente attivo il dPAG con effetti antalgici immediati ed associati a simpato eccitazione, mentre in un secondo momento sembra esserci una transizione verso una dominanza del vPAG con analgesia oppioide (termica) ed effetti vagali. L'intensità della risposta antalgica e di quella autonoma secondo questo modello sarebbero dunque correlate [26] (Fig. 2).

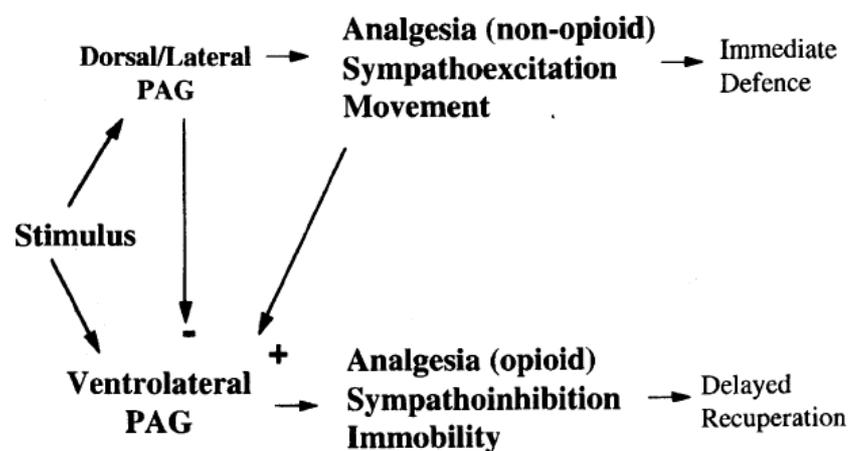


Fig. 2

Nessuno studio ad oggi è riuscito ad indagare tramite stimolazione diretta il funzionamento del PAG nell'uomo né gli effetti della terapia manuale su questa struttura con tecniche di imaging; diversi trial tuttavia suggeriscono un coinvolgimento del dPAG avendo notato come le risposte autonome evocate (in particolare dalle mobilizzazioni spinali) producano essenzialmente un'analgia meccanica non oppioide immediata [30] accompagnata da aumento di SC, HR, BR, BP [1,3,12].

Altre tecniche manuali rivolte al trattamento dei tessuti molli (es. massaggio) sembrano invece avere effetti antalgici e vagali suggerendo quindi un coinvolgimento del vPAG.

Nel prossimo capitolo saranno approfondite le teorie che cercano di spiegare gli effetti delle tecniche miofasciali e di altre maggiormente "aspecifiche" sul SNA.

Ipotesi sui meccanismi alla base degli effetti autonomici del tocco aspecifico

Già a partire dagli anni '40 iniziarono le prime ricerche che indagavano l'effetto del semplice contatto fisico nello sviluppo psicofisico del neonato e prendevano in considerazione il cambiamento di alcuni parametri fisiologici (HR, BR) durante il tocco [31]. Successivamente gli studi sugli effetti del tocco divennero sempre più significativi nell'ambito dell'assistenza sanitaria, specialmente infermieristica, dimostrandone in alcuni casi effetti benefici sull'ansia, sullo stato di rilassamento e sui parametri cardiovascolari [25], evocando sostanzialmente risposte di natura vagale [32]. Come già accennato anche in questo ambito esistono alcune ipotesi che cercano di spiegare il fenomeno attraverso meccanismi di natura "riflessa" o "centrale".

Watanabe et al. [33] hanno fornito evidenze prima sugli animali e poi sugli umani di come il contatto fisico sia in grado di inibire il riflesso somato-cardiaco simpatico eccitatorio elicitato dalla stimolazione dolorifica senza

influenzare la percezione dolorifica; questo studio ha fatto ipotizzare l'esistenza di un meccanismo riflesso.

Un'altra ipotesi "centrale" in grado di spiegare gli effetti autonomici del tocco e delle tecniche sui tessuti molli è, come già accennato precedentemente, la possibile attivazione del PAG conseguente al tocco; in particolare si ipotizza l'attivazione della sua porzione ventrale (vPAG) per gli effetti parasimpatici e per l'induzione di un'analgia a carattere oppioide [35].

Lo studio di Ouchi et al. [36] mostra come la sola posizione prona di preparazione al massaggio sia in grado di far aumentare il flusso sanguigno di alcune aree della corteccia parietale, determinando una riduzione della HR, e come successivamente il massaggio leggero vada ad attivare l'amigdala, il sistema limbico ed alcune aree ipotalamiche e del basal forebrain (amigdala/forebrain complex) sempre strettamente correlate ad effetti vagali, endocrini e psicologici come ad esempio un profondo stato di rilassamento [37]. Da questa ricerca sembra emergere dunque come l'entità dell'effetto possa essere plausibilmente collegata anche all'aspettativa (posizione prona pre-massaggio) e alla capacità di rilassarsi del soggetto [37].

Infine occorre non dimenticare come l'attività neurovegetativa possa venire influenzata anche da fattori psicologici; conseguentemente il carattere spesso consolatorio, affettivo, protettivo e comunicativo che assume il tocco interpersonale nelle diverse culture e contesti sociali può essere determinante nella risposta del sistema nervoso autonomo [38].

Obiettivi

Dalle ricerche da noi effettuate attualmente non sembra esserci alcuna revisione pubblicata degli studi che indagano l'effetto del semplice tocco sul SNA. Esistono invece alcune revisioni sull'effetto delle diverse tecniche di terapia manuale sul SNA, alcune delle quali contengono anche un'analisi metanalitica dei dati [12]. Nessuna di esse ha tuttavia ancora cercato di

valutare complessivamente le diverse tecniche per capirne le eventuali differenze. Lo scopo di questo elaborato è dunque triplice:

- Eseguire una revisione della letteratura che ci permetta, qualora possibile, di definire in modo specifico gli effetti delle tecniche di terapia manuale (mobilizzazioni, manipolazioni e tecniche sui tessuti molli) sul SNA.
- Eseguire una revisione della letteratura che ci permetta, qualora possibile, di definire se vi siano effetti del tocco sul SNA e nel caso quali nello specifico.
- Confrontare i risultati ottenuti dalle due indagini per definire le differenze e/o similitudini del tocco aspecifico e specifico (tecniche di terapia manuale) sull'attività del SNA.

MATERIALI E METODI

Strategia di ricerca

Per la realizzazione di questo elaborato di tesi è stata condotta una ricerca nella letteratura scientifica odierna seguendo la linea guida del PRISMA Statement 2009. Da settembre 2016 ad aprile 2017 sono state consultate le banche dati informatiche di: Medline, PEDro, Cochrane Library.

Medline e Cochrane library

La strategia di ricerca in questi due database è stata quella di costruire un'unica stringa di ricerca che confrontasse tutti i tipi di intervento manuale (compreso il tocco aspecifico) con tutti gli outcome in relazione all'attività autonoma.

Tabella 1

INTERVENTO	OUTCOME
<i>"Touch**"[title/abstract]</i>	<i>"Autonomic Nervous System"[Mesh]</i>
<i>"Caress**"[title/abstract]</i>	<i>"Autonomic Nervous System Diseases"[Mesh]</i>
<i>"Therapeutic Touch"[Mesh]</i>	<i>"Autonomic**"[Title/Abstract]</i>
<i>"Touch"[Mesh]</i>	<i>"Sympathetic**"[Title/Abstract]</i>
<i>"Touch Perception"[Mesh]</i>	<i>"Vagus nerve"[Title/Abstract]</i>
<i>"Musculoskeletal Manipulations"[Mesh]</i>	<i>"Vagal"[Title/Abstract]</i>
<i>"Manipulation, Osteopathic"[Mesh]</i>	<i>"Vital Signs"[Mesh]</i>
<i>"Manipulation, Chiropractic"[Mesh]</i>	<i>"Respiratory Rate"[Mesh]</i>
<i>"Manipulation, Spinal"[Mesh]</i>	<i>"Heart Rate"[Mesh]</i>
<i>"Manipulation, Orthopedic"[Mesh]</i>	<i>"Blood Pressure"[Mesh]</i>
<i>"Therapy, Soft Tissue"[Mesh]</i>	<i>"Body temperature"[Mesh]</i>
<i>"Acupressure"[Mesh]</i>	<i>"Skin Temperature"[Mesh]</i>

<p><i>"Massage"[Mesh]</i></p> <p><i>"Massage*"[Title Abstract]</i></p> <p><i>"Joint Mobilization*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Passive Mobilization*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Spinal Mobilization*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"tissue mobilization*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"soft tissue mobilization*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Mobilization with movement*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Joint Mobilisation*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Passive Mobilisation*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Spinal Mobilisation*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"tissue mobilisation*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"soft tissue mobilisation*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Mobilisation with movement*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"MWM's"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Mulligan*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Maitland*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Kaltenborn*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Osteopathic*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Chiropractic*"[Title Abstract]</i></p> <p><i>"Neural mobilization*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Nerve* Mobilization*"[Title Abstract]</i></p> <p><i>"Neural mobilisation*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Nerve mobilisation*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"myofascial release*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"pressure release*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Muscle Energy Technique*"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Proprioceptive neuromuscular facilitation*"[Title/Abstract]</i></p>	<p><i>"Arterial Pressure"[Mesh]</i></p> <p><i>"Body temperature regulation"[Mesh]</i></p> <p><i>"Body Temperature Changes"[Mesh]</i></p> <p><i>"Cutaneous temperature"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Galvanic Skin Response"[Mesh]</i></p> <p><i>"Skin conductance"[Title/Abstract]</i></p> <p><i>"Sweating"[Mesh]</i></p> <p><i>"Heart function tests"[Mesh]</i></p> <p><i>"Pupil disorders"[Mesh]</i></p>
--	--

<i>"HVLA"[Title/Abstract]</i> <i>"High Velocity Low Amplitude*"[Title/Abstract]</i> <i>"High-Velocity Low-Amplitude*"[Title/Abstract]</i> <i>"High Velocity Thrust"[Title/Abstract]</i> <i>"Joint manipulation*"[Title/Abstract]</i> <i>"Spinal thrust"[Title/Abstract]</i>	
--	--

I termini della colonna “intervento”, combinati utilizzando l’operatore booleano OR, sono stati uniti tramite operatore booleano AND ai termini della colonna “outcome”, a loro volta combinati tramite OR (vedi *Tabella 1*). La stringa finale per entrambi i database è quindi risultata essere di questo tipo:

(Intervento 1 OR Intervento 2 OR ...) AND (Outcome 1 OR Outcome 2 OR ...)

Inizialmente, non sapendo ipotizzare il numero di articoli che avremmo trovato riguardanti l’argomento, è stato deciso di non porre dei limiti di lingua, età, tipo di studi, anno di pubblicazione includendo anche studi di laboratorio su animali.

PEDro

Sono state effettuate ricerche multiple associando i termini della colonna “outcome” con quelli della colonna “intervento” della *Tabella 2* (Es. *termine 1* colonna “outcome” AND *termine 1* colonna “intervento”; *termine 1* colonna “outcome” AND *termine 2* colonna “intervento”; *termine 1* colonna “outcome” AND *termine 3* colonna “intervento” ecc.).

Tabella 2

OUTCOME	INTERVENTO
<i>Autonomic*</i>	<i>Manual*</i>
<i>Sympathetic*</i>	<i>Mobilisation*</i>

<i>Vagal*</i>	<i>Mobilization*</i>
<i>“Skin conductance”</i>	<i>Manipulation*</i>
<i>“Galvanic skin response”</i>	<i>Thrust*</i>
<i>“Skin temperature”</i>	<i>HVT*</i>
<i>“Body temperature”</i>	<i>HVLA*</i>
<i>Sweating*</i>	<i>Massage*</i>
<i>“Respiratory rate”</i>	<i>Caress*</i>
<i>“Heart rate”</i>	<i>Touch*</i>
<i>“Blood pressure”</i>	<i>Osteopath*</i>
<i>Pupil*</i>	<i>Chiropract*</i>
	<i>Acupressure*</i>
	<i>Mulligan*</i>
	<i>Maitland*</i>
	<i>Kaltenborn*</i>

In seguito ad una prima analisi del materiale bibliografico trovato si è proseguito con un’ulteriore ricerca di studi originali analizzando le referenze dei Randomized Controlled Trial (RCT) e delle Reviews. I risultati così ottenuti sono stati considerati quindi come “Related articles”.

Criteri di inclusione e di esclusione degli articoli

I dati e le informazioni utilizzate per la stesura di questo elaborato derivano da una revisione della letteratura scientifica basata su specifici criteri di inclusione ed esclusione.

A causa dell’eterogeneità della qualità degli studi che analizzano gli effetti dei due tipi di intervento (tocco aspecifico e tocco specifico) sul sistema nervoso autonomo (SNA) è stato necessario definire criteri di inclusione e di esclusione diversi per i due tipi di intervento.

Sono stati stabiliti criteri maggiormente includenti (specialmente nei riguardi della tipologia di studi considerati) per il gruppo Tocco aspecifico-SNA e criteri maggiormente selettivi per il gruppo Tocco specifico-SNA.

Gruppo Tocco specifico-effetti SNA

Criteri di inclusione:

- Articoli redatti in lingua inglese;
- Pubblicazioni a partire dal 2006;
- Lavori scientifici disponibili in full-text;
- Tipologia di studi: Randomized Controlled Trials (RCT), Trials quasi sperimentali (non controllati) randomizzati;
- Soggetti: umani, età adulta (>18 aa), pazienti e sani;
- Tipo di intervento: mobilizzazioni articolari (includendo anche mobilizzazioni con movimento), manipolazioni, tecniche sui tessuti molli (massaggio, tutte le forme di specific soft tissue mobilisation);
- Outcome: conduttanza cutanea (SC), temperatura cutanea (ST), frequenza cardiaca (HR), frequenza respiratoria (BR), pressione arteriosa (sistolica e diastolica, SBP-DBP), variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e parametri associati (HF, LF, LF/HF), variazioni diametro pupillare, alfa amilasi salivare (sAA).

Criteri di esclusione:

- Crossover trials, repeated measures trials, trials non randomizzati, analisi secondarie di RCT, review, meta-analisi, linee-guida, case-report, case-series, altro (editoriali, sondaggi, commenti di altri articoli);
- Studi su animali (studi di laboratorio), su neonati/bambini, su donne in gravidanza e in menopausa;

- Interventi dove sono stati usati strumenti e non il contatto manuale (activator, IASTM ecc.);
- Ricerche scientifiche con criteri di selezione campione e tipologie di intervento non sufficientemente specificate;
- Abstract di cui non era disponibile l'articolo in full-text;
- Pubblicazioni fruibili solo a pagamento.

Gruppo Tocco aspecifico-effetti SNA

Criteria di inclusione:

- Articoli redatti in lingua inglese;
- Lavori scientifici disponibili in full-text;
- Tipologia di studi: Randomized Controlled Trials (RCT), Randomized crossover trials (RCrT), studi quasi sperimentali (Trials non randomizzati, Trials non controllati);
- Soggetti: umani, età adulta (>16 aa), sia pazienti che sani;
- Tipo di intervento: hands on, mani ferme o leggero movimento, tocco leggero/moderato (sono stati inclusi anche studi dove, con l'ausilio di specifica strumentazione, veniva simulato questo tipo di tocco);
- Outcome: conduttanza cutanea (SC), temperatura cutanea (ST), frequenza cardiaca (HR), frequenza respiratoria (BR), pressione arteriosa (sistolica e diastolica, SBP-DBP), variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e parametri associati (HF, LF, LF/HF), variazioni diametro pupillare, alfa amilasi salivare (sAA).

Criteria di esclusione:

- Systematic review, meta-analisi, linee-guida, case-report, case-series, altro (editoriali, sondaggi, commenti di altri articoli);

- Studi su animali (studi di laboratorio), neonati, bambini e donne in gravidanza;
- Abstract di cui non era disponibile l'articolo in full-text;
- Pubblicazioni fruibili solo a pagamento;

Per la redazione dei capitoli “Introduzione” e “Discussione”, sono stati presi in considerazione le revisioni e gli articoli pubblicati a partire dagli anni '70 sulla fisiologia e le basi teoriche del rapporto tra SNA e disturbi muscolo scheletrici la cui validità non è stata smentita negli anni e che tuttora vengono citati nella letteratura più recente.

Valutazione dei risultati

Per valutare la qualità degli studi analizzati è stata utilizzata la PEDro scale, una scala di valutazione validata la cui traduzione in italiano è stata completata nel 2014. Essa permette di valutare la validità di uno studio attraverso lo screening di 10 item.

I seguenti 8 item sono quelli che possono influire sulla validità interna: l'assegnazione randomizzata dei pazienti ai gruppi di studio, l'assegnazione cieca dei pazienti ai gruppi di studio, la similarità dei gruppi, la cecità del paziente al trattamento, la cecità del fisioterapista che svolge il trattamento, la cecità del valutatore, il numero di pazienti dichiarati all'inizio dello studio e al follow up (perdita di campioni al follow up), ricevimento da parte dei pazienti dei trattamenti concordati.

I 2 item che valutano l'analisi statistica e permettono di rendere i risultati dello studio interpretabili sono: la comparazione statistica dei gruppi (e/o inter-gruppo) e la fornitura di misurazioni di grandezza e variabilità (p value, intervallo di confidenza, deviazione standard, sample size).

Inoltre, viene analizzato anche il criterio di eleggibilità dei pazienti allo studio, dato che potrebbe influenzare la validità esterna (“generabilità” o “applicabilità”), ma questo item non viene conteggiato nel punteggio finale della scala [39]. Uno studio

con un punteggio di 6 o superiore può essere considerato di buona qualità, inferiore a 6 di scarsa qualità [40].

Nel capitolo “Conclusioni” una sintesi delle evidenze è stata fatta secondo il seguente criterio [3]:

- Forte evidenza - risultati consistenti in più studi di buona qualità.
- Moderata evidenza - risultati consistenti in uno studio di buona qualità ed in uno o più studi di scarsa qualità.
- Limitata evidenza - un solo studio mostra risultati consistenti (sia di scarsa che di buona qualità) oppure più studi mostrano risultati inconsistenti.
- Nessuna evidenza - nessuno studio che mostra risultati a riguardo.

RISULTATI

La selezione degli studi

La ricerca degli studi per il presente elaborato è stata condotta da settembre 2016 ad aprile 2017 ed il processo di selezione degli articoli semplificato nel diagramma di flusso riportato in seguito (Fig. 3).

Utilizzando le diverse stringhe di ricerca nelle banche dati online sono stati identificati inizialmente 4696 records, successivamente, con l'utilizzo del software "Endnote 8", sono stati filtrati per la rimozione dei duplicati (373); si sono così acquisiti 4323 records. Dopo la lettura di titolo ed abstract (quando necessario) sono stati esclusi 4122 records riconducibili a studi con scopi non inerenti il presente lavoro.

I 201 records rimasti sono poi stati divisi in due gruppi in base al tipo di intervento:

- 1) Effetti del tocco specifico sul SNA (TM-SNA). In questo gruppo sono stati inseriti gli studi che analizzavano l'effetto di tecniche di terapia manuale sul SNA, ovvero: mobilizzazioni (incluse mobilizzazioni con movimento), manipolazioni, tecniche di mobilizzazione dei tessuti molli (SSTM, pressure release, massaggio). Articoli inclusi in questo gruppo: 23.
- 2) Effetti del tocco aspecifico sul SNA (Tocco-SNA). In questo gruppo sono stati inseriti sia gli studi inerenti gli effetti del semplice tocco che delle terapie alternative/complementari a mani ferme (acupressure, riflessologia, therapeutic/healing touch, reiki, craniosacrale). Articoli inclusi in questo gruppo: 17.

Una volta effettuata questa divisione lo screening degli articoli è proseguito separatamente tra i due gruppi in base ai criteri di inclusione ed esclusione specificati in "Materiali e metodi" per ciascun gruppo.

Gruppo TM/SNA

Lo screening dei 142 records riguardanti gli effetti del tocco sul SNA ha permesso di escludere 117 risultati. Il più delle volte per escludere o includere l'articolo è stata sufficiente la lettura di titolo ed abstract, nei casi di incertezza si è proceduto leggendo il capitolo "materiali e metodi" di ciascuno studio. Dei 117 articoli esclusi un articolo era uno studio di laboratorio su animali, in 26 la popolazione scelta erano bambini o neonati, 4 non erano in lingua inglese, 12 revisioni, 44 disegni di studio non inclusi nella revisione (vedere Materiali e Metodi), 20 pubblicazioni precedenti al 2006 ed infine 10 studi presentavano outcomes inadeguati.

La selezione degli articoli è proseguita con la ricerca dei 25 full text; di questi 25 ne sono stati esclusi altri 3 a seguito della lettura del full text o per la loro irreperibilità: Moulson e Watson [41] è risultato essere un repeated measures, Butttagat et Al. [42] presentava outcome inadeguati, Perry et Al. [43] è stato irreperibile come full text. Infine è stato inserito un related articles, Ward et Al. 2013 [44], reperito alle referenze di Ward et Al. 2015 [45].

Sono stati quindi selezionati 23 articoli che hanno rispettato i criteri di eleggibilità.

Ai fini dell'analisi dei risultati gli articoli sono stati suddivisi in tre gruppi:

- 1) Mobilizzazioni/SNA: 8 articoli. Gruppo che comprende gli RCT che hanno indagato l'effetto di tecniche di mobilizzazione articolare (spinale e articolazioni periferiche) e delle mobilizzazioni con movimento (MWM) sull'attività autonoma.
- 2) Manipolazioni/SNA: 7 articoli. Gruppo che comprende gli RCT che hanno indagato l'effetto di tecniche di manipolazione (HVLA) sull'attività autonoma.
- 3) Massaggio e tecniche sui tessuti molli/SNA: 8 articoli. Gruppo che comprende gli RCT che hanno indagato l'effetto di tecniche di mobilizzazione dei tessuti molli (massaggio, myofascial release, pressure release, stroke, sdrum ecc.) sulle funzioni autonome dell'organismo.

Gruppo Tocco/SNA

Lo screening dei 59 records riguardanti gli effetti del tocco sul SNA ha permesso di escludere 37 risultati in quanto già dalla sola lettura di titolo ed abstract, o del capitolo “materiali e metodi”, essi si sono dimostrati chiaramente non conformi ai criteri di inclusione. Dei 37 articoli esclusi 3 erano studi di laboratorio su animali, 8 trials su popolazioni di bambini o neonati, 3 non erano in lingua inglese, 11 revisioni, 2 disegni di studio che abbiamo deciso di non includere (vedi Materiali e Metodi), 9 interventi hands off ed infine 1 studio presentava outcomes inadeguati.

Il lavoro di selezione è proseguito con la ricerca dei 22 full text; di questi 3 sono risultati irreperibili [46,47,48]. Dei rimanenti 19 full text letti 3 sono stati scartati in quanto indagavano gli effetti di interventi hands off o che non simulavano il tocco umano [49,50,51]. Infine è stato reperito dalle referenze di Fishman et Al. [52] l'articolo di Drescher et Al. [53] che include 2 trials: essi sono stati valutati indipendentemente e pertanto considerati come due articoli: Drescher et al. 1980 EXP 1, Drescher et al. 1980 EXP 2.

Sono stati quindi selezionati 17 articoli che hanno rispettato i criteri di elegibilità.

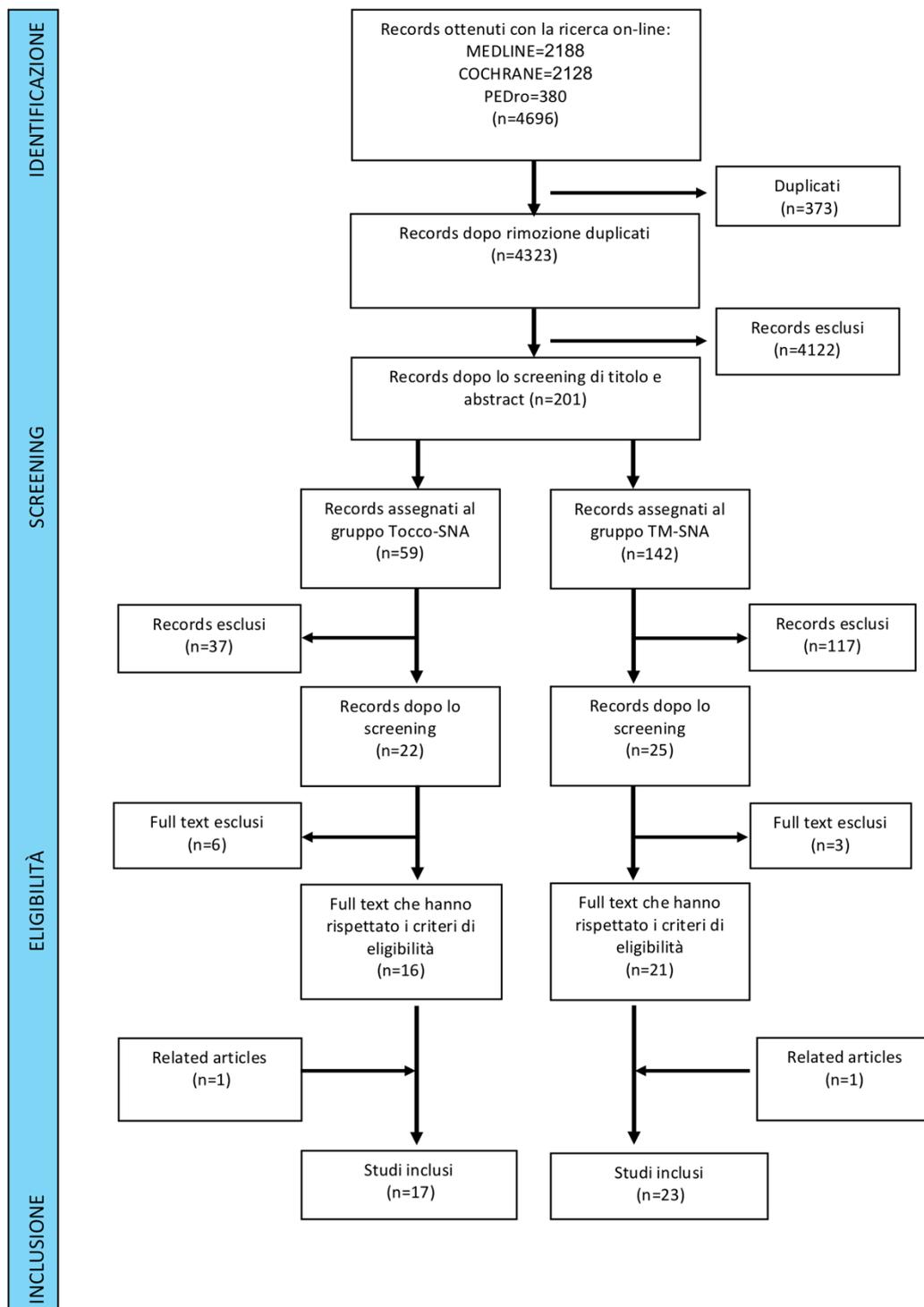


Fig. 3

Qualità metodologica degli studi inclusi

Gruppo TM/SNA

Nella *tabella 3* è possibile visualizzare la valutazione della qualità metodologica, basata sugli items della PEDro scale, dei 23 studi considerati in questo gruppo. Nel complesso vi sono 15 studi di buona qualità (PEDro \geq 6) e 8 studi di scarsa qualità (PEDro $<$ 6) con un punteggio medio di 6,4.

Se suddividiamo il gruppo TM-SNA in tre sottogruppi (mobilizzazioni, manipolazioni, massaggio/sstm) possiamo notare come: nel gruppo mobilizzazioni tutti gli studi siano di buona qualità con una media punteggio di 7,75; nel gruppo manipolazioni troviamo 6 studi di buona qualità ed uno di scarsa qualità con una media punteggio di 6,71; infine nel gruppo massaggio/sstm abbiamo un solo studio di buona qualità e 7 di scarsa qualità, con una media punteggio di 4,75.

Tutti gli studi, tranne Roy et Al. [54], hanno fornito i criteri di elegibilità con i quali è stato selezionato il campione. Inoltre è stata sempre eseguita un'assegnazione randomizzata ai diversi gruppi di intervento anche se in alcuni casi non è stata specificata la metodologia utilizzata.

L'allocazione nascosta (criterio 3) è stata rispettata solo in 6 studi su 23, 3 nel gruppo mobilizzazioni e 3 nel gruppo manipolazioni. In tutti e 6 gli studi, a cui non è stato assegnato il punto, l'allocazione nascosta non veniva semplicemente specificata e non vi erano indicazioni nella procedura che lasciassero pensare ad una sua effettiva attuazione.

Nel sottogruppo mobilizzazioni la comparabilità al baseline dei principali fattori prognostici tra i gruppi di intervento (criterio 4) è stata sempre rispettata e verificabile attraverso la tabella di comparazione al baseline. Nel sottogruppo manipolazioni a 4 studi su 7 il criterio 4 non è stato assegnato, in un caso [54] in quanto effettivamente i due gruppi non risultavano omogenei, negli altri tre [15,45,55] perché nonostante fosse presente la tabella

di comparazione al baseline non si faceva cenno ad una loro effettiva comparabilità né si specificavano dati statistici che la rendessero interpretabile.

Nel sottogruppo massaggio/sstm il criterio 4 non è stato assegnato a 2 studi su 8, in un caso per dichiarata non omogeneità tra i gruppi [56], nell'altro perché semplicemente non se ne fa cenno e non è presente nemmeno la tabella di comparazione [57].

Il punto sulla cecità dei soggetti (criterio 5) è stato assegnato a 12 studi, in particolare a tutti i trial delle mobilizzazioni, 4 delle manipolazioni e nessuno del sottogruppo massaggio/sstm. Nei criteri di interpretazione della PEDro scale si specifica che il criterio 5 può essere assegnato solo se si è sicuri che i soggetti non fossero a conoscenza del gruppo al quale erano stati assegnati e se chiaramente incapaci di distinguere che tipo di trattamento stessero ricevendo [39]. In 11 studi su 23 non abbiamo potuto affermare con sicurezza questi due punti per tre ragioni: spesso era presente solamente un gruppo di controllo che non faceva niente, non si specificava se i soggetti fossero o meno naive al trattamento manuale ed in nessuno degli 11 studi è mai stato effettuato un questionario post trial per chiedere ai pz che tipo di trattamento credevano di aver ricevuto (elemento frequentemente presente negli altri studi, specialmente nel sottogruppo mobilizzazioni).

Il criterio 6 (cecità del terapeuta) è stato rispettato in un solo caso [34] in quanto si chiedeva al terapeuta di effettuare il medesimo tipo di trattamento ma con una modalità leggermente diversa e senza che l'operatore ne conoscesse il motivo.

Altro elemento di criticità è stata la cecità del valutatore, rispettata solo in 11 casi. Nei 12 studi in cui non è stata rispettata solo in 3 è stata esplicitamente dichiarata la sua assenza, negli altri 9 semplicemente non è stata specificata e niente nella lettura del full-text ha fatto pensare ad una sua effettiva attuazione.

In 19 studi su 23 i risultati sono stati ottenuti per l'85% dei soggetti assegnati ai due gruppi, nei tre studi ai quali non è stato assegnato il criterio 8 non si specificava il numero di soggetti valutati.

Il criterio 9, cioè l'analisi intention-to-treat (ITT) o la certezza che tutti i soggetti abbiano effettivamente effettuato il trattamento a loro assegnato, è stato considerato soddisfatto non solo quando esplicitamente dichiarato ma anche quando di fatto non veniva riportato nessun crossover / withdrawal / lost-follow-up e il numero di soggetti analizzati per gruppo coincideva con quelli dichiarati in fase di allocazione. Così facendo il criterio è stato soddisfatto in 16 studi, la ragione per il quale il punto non è stato assegnato a 7 studi è l'incompletezza dei risultati forniti.

La comparazione statistica tra i gruppi non è stata effettuata in 2 casi su 23 mentre tutti hanno fornito per i principali outcomes sia misure di grandezza che di variabilità (criteri 10 e 11).

Gruppo Tocco/SNA

Nella *tabella 4* è possibile visualizzare la qualità metodologia utilizzata nei 17 studi considerati in questo gruppo alla luce degli items della PEDro scale. Nel complesso abbiamo 6 studi di buona qualità (PEDro \geq 6) e 11 di scarsa qualità (PEDro $<$ 6), di cui 6 con punteggio inferiore/uguale a 3. La media punteggio complessiva di questo gruppo è di 4,3; 2,2 punti più scarsa rispetto al gruppo TM/SNA.

La specificazione dei criteri di elegibilità con i quali è stato selezionato il campione (criterio 1) in 5 studi non è stata rispettata. Inoltre non è stato possibile assegnare il punto per il criterio 2 in ben 8 studi su 17, solo 3 studi hanno rispettato l'allocazione nascosta (criterio 3) e solo in 5 la comparabilità tra i gruppi è stata accertata (criterio 4). Sebbene il giudizio sui limiti della ricerca sarà ripreso in fase di discussione è già possibile evidenziare come questi siano elementi che possano determinare significativi rischi per bias di selezione.

La cecità dei soggetti (criterio 5) è stata chiaramente applicata in 5 studi, quella del terapeuta (criterio 6) in un solo studio ed infine la valutazione in cieco (criterio 7) in 2 studi su 17. Anche in questo caso l'assenza di questi elementi espone questi studi a rischi di bias di performance e accertamento dell'esito.

In 10 studi su 17 i risultati sono stati ottenuti per l'85% dei soggetti assegnati ai due gruppi, nei 7 studi ai quali non è stato assegnato il criterio 8 non si è riusciti a reperire dati chiari sul numero di soggetti che hanno completato lo studio.

Il criterio 9, cioè l'analisi ITT o la certezza che tutti i soggetti abbiano effettivamente effettuato il trattamento a loro assegnato, è stato soddisfatto in solo 5 studi su 17. La ragione per il quale il punto non è stato assegnato a 12 studi è l'incompletezza dei risultati forniti.

La comparazione statistica tra i gruppi è stata effettuata in tutti gli studi mentre in 4 casi su 17 non sono state fornite misure di variabilità per i principali outcomes (criteri 10 e 11).

Tabella 3

AUTORE	Criteri di elegibilità	Allocazione randomizzata	Allocazione nascosta	Comparabilità iniziate dei gruppi	Cecità paziente	Cecità terapeuta	Cecità valutatore	Risultati 85%	Trattamento ass. o analisi ITT	Comp. statistica tra gruppi	Misure di grand e variabilità	TOTALE
Piekarz and Perry [58]	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	9
Tsirakis and Perry [59]	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	8
Yung et al. [60]	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	8
Moutzouri et al. [61]	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	7
Jowsey and Perry [21]	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	7
Henderson et al. [62]	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	7
Perry and Green [20]	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	8
La Touche et al. [63]	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	8
Ward et al. [44]	Y	Y	N	Y	?	N	Y	Y	Y	Y	Y	7
Perry et al. [64]	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	7
Perry et al. [65]	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	9
Ward et al. [45]	Y	Y	N	N	?	N	Y	Y	Y	Y	Y	6
Goertz et al. [15]	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	7
Roy et al. [54]	Y	Y	N	N	Y	N	Y	?	?	Y	Y	5
Sillevis et al. [66]	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	N	Y	Y	6
Pinar and Afsar [32]	Y	Y	N	Y	?	N	?	Y	Y	Y	Y	6
Peng et al. [67]	Y	Y	N	Y	?	?	?	Y	?	Y	Y	5
Supa'at et al. [68]	Y	Y	N	Y	?	N	?	?	?	Y	Y	4
Buttagat et al. [56]	Y	Y	N	N	?	N	?	Y	Y	Y	Y	5
Diego and Field [34]	N	Y	N	Y	?	Y	?	?	?	N	Y	4
Kim and Yi [69]	Y	Y	N	Y	?	N	?	Y	?	Y	Y	5
Billhult et al. [57]	Y	Y	N	N	?	N	?	Y	Y	Y	Y	5
Fernandez Perez et al. [16]	Y	Y	N	Y	?	N	?	?	?	Y	Y	4

Nero= Mobilizzazioni. Blu=Manipolazioni. Verde=Tessuti molli. Y=punto assegnato. N/?=punto non assegnato.

Tabella 4

AUTORE	Criteri di elegibilità	Allocazione randomizzata	Allocazione nascosta	Comparabilità iniziale dei	Cecità paziente	Cecità fisioterapista	Cecità valutatore	Risultati 85%	Trattamento ass o analisi ITT	Comp statistica tra gruppi	Misure di grand e variabilità	TOTALE
Henricson et al [70]	Y	Y	Y	Y	N	N	?	N	N	Y	Y	5
Fishman et al. [52]	N	Y	N	N	Y	N	N	?	N	Y	Y	4
Watanabe et al. [33]	Y	Y	N	Y	Y	Y	?	Y	N	Y	Y	7
Moon and Cho [71]	Y	Y	N	Y	N	N	N	Y	N	Y	Y	5
Kim et al. [72]	Y	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	4
Shaltout et al. [73]	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	8
Edens et al. [74]	Y	N	N	N	N	N	N	Y	N	Y	Y	3
Dresher et al. [31]	N	N	N	N	N	N	N	?	Y	Y	Y	2
Dresher et al. (EXP. 1) [53]	N	N	N	N	N	N	N	?	?	Y	N	1
Dresher et al. (EXP. 2) [53]	N	N	N	N	N	N	N	?	?	Y	N	1
Girsberger et al. [18]	Y	Y	N	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	6
Castro-Sanchez et al. [75]	Y	Y	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	6
Milnes et al. [17]	Y	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	Y	4
McFadden et al. [76]	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	7
Matsubara et al. [77]	Y	N	N	Y	N	N	N	?	?	Y	N	2
Sugiura et al. [78]	N	N	N	N	N	N	N	?	?	Y	N	2
Felhendeler et al. [79]	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	?	?	Y	Y	6

Y=punto assegnato. N/?=punto non assegnato.

Caratteristiche degli studi inclusi

Gruppo TM/SNA

Mobilizzazioni

Sono stati presi in considerazione 8 RCT's pubblicati a partire dal 2006 che valutano gli effetti delle mobilizzazioni articolari sul sistema nervoso autonomo. In particolare 5 di questi [20,21,63,60,58] esaminano gli effetti delle mobilizzazioni spinali passive oscillatorie con diverse frequenze e su segmenti diversi (2 a livello lombare, 1 a livello toracico alto, 2 a livello cervicale), 2 studi [61,59] prendono in considerazione 2 tipi di mobilizzazione spinale con movimento (SNAG su L4 con flessione, mobilizzazione L4/L5 con movimento della gamba), 1 solo studio analizza invece la mobilizzazione delle articolazioni costo vertebrali con paziente supino [62].

Tutti hanno confrontato il trattamento sperimentale con un intervento placebo, in 4 casi è stato considerato nell'analisi anche un gruppo di controllo che non ha effettuato nessun trattamento ed in Piekarz et Al. [58] i tipi di trattamento sperimentale sono stati due, sempre in rapporto ad un placebo e ad un gruppo di controllo.

Per quanto riguarda gli outcomes 5 studi su 8 [20,21,61,58,59] hanno considerato come unica misura di outcome la conduttanza cutanea (SC) misurata o al 2°/3° dito degli arti inferiori o degli arti superiori a seconda se la tecnica sperimentale fosse una mobilizzazione lombare o toraco/cervicale. In uno studio [63] oltre alla SC hanno preso in esame: temperatura cutanea a livello degli arti superiori (ST), VAS, pressure pain threshold (PPT), percezione dell'ansia (questionario STAI) e depressione (questionario BDI), disabilità (questionario NDI), frequenza cardiaca (HR), respiratoria (BR). Yung [60] ha invece valutato solo HR e pressione arteriosa (SBP e DBP)

mentre Henderson [62] ha utilizzato come outcome i valori di alfa amilasi (sAA), cortisolo e flusso salivare pre e post trattamento.

Tutti e 8 gli studi hanno misurato gli outcomes durante il trattamento e immediatamente dopo, nessuno ha effettuato follow up per valutare effetti a medio/lungo termine.

Manipolazioni

In questo sottogruppo sono stati presi in considerazione 7 studi. Tre hanno confrontato l'effetto delle manipolazioni con un intervento placebo [15,54,66], Ward [45] ha utilizzato come confronto un gruppo di controllo non sottoposto a nessun tipo di intervento mentre sempre Ward nel 2013 [44] ha confrontato le manipolazioni sia con un gruppo di controllo che un intervento placebo. Due studi non hanno preso in considerazione nessun gruppo di controllo o placebo ma hanno confrontato due tipi di intervento (entrambi gli studi hanno confrontato HVLA L4/L5 con esercizi in estensione tipo McKenzie con pressione manuale a livello lombare) e pertanto sono stati definiti come trial randomizzati non controllati [64,65]. Sei studi su 7 hanno valutato gli effetti di un solo intervento manipolativo mentre lo studio di Goertz [15] è l'unico che ha valutato gli effetti di un ciclo di sedute manipolative misurando gli outcomes dopo la 1°, 6° e 12° seduta.

Due studi [64,65] hanno preso in considerazione come misura di outcome solo la conduttanza cutanea a livello degli arti inferiori, Ward 2013 e 2015 [44,45] la frequenza cardiaca e pressione arteriosa (SBP e DBP), Goertz [15] ha invece utilizzato come outcome solo la pressione arteriosa. Un solo studio ha preso in considerazione la variazione del diametro pupillare [66] e sempre un solo studio la variazione della temperatura cutanea locale [54].

Massaggio e tecniche sui tessuti molli

Sono stati selezionati 8 articoli che indagano gli effetti autonomici di diversi tipi di tecniche che, sebbene eterogenee, hanno tutte in comune questi elementi (vedi il capitolo “Materiali e metodi”): hands on (non iastm, needling, acupressure con semi ecc), pressione moderata/intensa, mani in movimento.

Sei studi su 8 hanno valutato gli effetti del massaggio (4 massaggio total body, 1 massaggio svedese, 1 massaggio tradizionale thailandese), uno studio [16] ha utilizzato una combinazione di tecniche sui tessuti molli cervicali ed un altro studio [69] una sessione di 40 minuti di linfo-drenaggio. Solo i trials di Supa’at e Pinar [32,68] hanno preso in considerazione gli effetti di più sessioni di intervento valutando i risultati prima e dopo ogni sessione; tutti gli altri hanno valutato gli effetti nell’immediato post trattamento (e talvolta durante) di un singolo intervento. Infine un unico studio ha confrontato due tipologie di intervento [34], gli altri 7 hanno utilizzato come confronto un gruppo di controllo che non eseguiva nessun trattamento.

Tre studi [56,34,69] hanno considerato come outcome parametri della HRV (HF, LF, LF/HF), di questi uno [54] ha preso in considerazione anche il dolore (VAS, PPT) e lo stato d’ansia (questionario STAI). Gli altri 5 hanno tutti considerato parametri cardiocircolatori (HR, SBP, DBP): Fernandez-Pérez [16] ha considerato anche lo stato d’ansia e la depressione; Supa’at [68] i valori dei markers infiammatori endoteliali prima e dopo la fine del ciclo di trattamenti; Pinar [32] lo stato d’ansia, la qualità del sonno e i valori di cortisolo ematico; Peng [67] lo stato d’ansia.

Gruppo Tocco/SNA

Sono stati selezionati 17 articoli che indagano l’effetto di diversi tipi di tocco aspecifico sul SNA. I tipi di intervento presi in considerazione sono eterogenei ma hanno tutti in comune alcuni elementi (vedi capitolo “Materiali e Metodi”): hands on o utilizzo di strumenti che simulino il semplice tocco (non iastm, needling, acupressure con semi ecc.), pressione leggera/moderata, mani

ferme. Sono stati inseriti anche studi riguardanti l'approccio craniosacrale, la riflessologia o l'acupressure quando gli interventi rispettavano le caratteristiche sopraindicate.

Questo gruppo è caratterizzato dalla presenza di articoli estremamente eterogenei per quanto riguarda obiettivi, disegno di studio, popolazione selezionata e misure di outcome; per questa ragione ai fini della discussione è stato necessario stabilire dei sottogruppi in base agli obiettivi.

Si sono ottenuti così tre sotto-gruppi:

- 1) Studi che hanno preso in considerazione gli effetti fisiologici del tocco aspecifico confrontandolo con la semplice presenza di altri soggetti nella stanza o il tocco autosomministrato.
- 2) Studi che hanno valutato l'effetto del tocco prima e durante una stimolazione dolorifica.
- 3) Studi che hanno valutato l'effetto del tocco su soggetti con specifiche patologie o sottoposti a situazioni di stress nelle quali si ipotizzava uno stato di attivazione ortosimpatica generalizzata (arousal aumentato).

Il primo sottogruppo è composto da 7 articoli [53,74,79,17,78,73]. Si tratta di 4 repeated measures, un RCT e due studi quasi-sperimentali (un trial randomizzato non controllato ed un trial non randomizzato e non controllato).

Dresher EXP 1, Dresher EXP 2 e Edens [53,74] hanno valutato l'effetto del semplice tocco sul polso mentre Felhendeler [79] ha utilizzato uno strumento per toccare il soggetto in alcuni punti seguendo i principi dell'agopuntura confrontando questo intervento con lo stroke leggero su alcuni meridiani (con il medesimo strumento) ed un gruppo controllo che non faceva niente.

Milnes [17] ha valutato gli effetti di una tecnica craniosacrale (CV4) che prevedeva l'appoggio leggero delle mani in zona nucale mentre in Sugiura [78] l'intervento è stato il tocco in tre punti della pianta del piede.

Infine nello studio di Shaltout [73] il trattamento prevedeva il tocco leggero mantenuto per alcuni minuti in varie parti del corpo per un totale di 10 o 20'.

Tutti tranne Milnes hanno usato come misura di outcome la frequenza cardiaca (HR) monitorata durante tutto l'esperimento, tre studi [74,79,73] hanno preso in considerazione anche le variazioni della pressione arteriosa (SBP e DBP). Milnes ha utilizzato la variabilità della frequenza cardiaca (HRV, intervallo RR) misurata attraverso l'analisi del tracciato ECG oltre che frequenza respiratoria (BR), conduttanza cutanea (SC) dell'arto superiore e temperatura cutanea a livello della mano. Shaltout oltre alla HR e SBP-DBP ha utilizzato HRV (HF) ed una scala VAS per la percezione dello stato di benessere (VASb).

Nel secondo sottogruppo 3 studi hanno analizzato il variare della risposta autonoma e dolorifica al tocco aspecifico [31,33,52]. Si tratta di tre studi crossover di cui due randomizzati [33,52]. Tutti e tre hanno considerato parametri cardiovascolari per la valutazione autonoma ed una scala per la percezione del dolore. In Drescher è stata valutata anche la conduttanza cutanea e la frequenza respiratoria.

Infine nel terzo sottogruppo vi sono 7 studi che hanno valutato l'effetto del tocco sulla risposta autonoma in popolazioni di soggetti con patologie o sottoposti a condizioni di arousal aumentato e dunque di attivazione ortosimpatica generalizzata [70,71,75,76,77,18,72].

Si tratta di 3 RCT [70,71,75], 2 crossover randomizzati controllati [18,76], 2 studi quasi sperimentali (uno non randomizzato ed un altro con controllo non equivalente) [72,77].

Moon e Kim [71,72] hanno valutato rispettivamente l'effetto del tocco e l'effetto del tocco e di un'educazione adeguata sull'ansia percepita, sui parametri cardiovascolari (HR, SBP, DBP) e su valori ematici di epinefrina-norepinefrina-cortisolo-neutrofili-linfociti-NK cells (questi ultimi solo in

Moon) in soggetti sottoposti ad intervento chirurgico (cataratta e vertebroplastica).

Henricson [70] ha sottoposto pazienti ricoverati in terapia intensiva a 5 sessioni di tocco (1 h di trattamento) in 5 giorni consecutivi valutandone parametri cardiovascolari (HR, SBP, DBP), ansia, glucosio ematico e variazioni nel dosaggio quotidiano di sedativi.

McFadden [76] ha invece valutato l'effetto di 8 sedute di acupressure in soggetti che avevano avuto uno stroke almeno 19 mesi prima sui parametri cardiovascolari (HR, SBP, DBP) attraverso uno studio crossover. Sostanzialmente ha suddiviso il campione in due gruppi sottoponendo il gruppo 1 prima all'intervento e, dopo 8 settimane di washout, al placebo e viceversa il gruppo 2 al placebo e dopo 8 settimane all'intervento.

Nello studio di Matsubara [18] in una popolazione di soggetti con neck pain cronico si è confrontato la differenza tra un trattamento di acupressure locale (in prossimità del dolore al collo), distale (sul braccio) ed un gruppo di controllo considerando come outcome dell'attività del sistema nervoso autonomo l'alfa amilasi salivare (sAA), la frequenza cardiaca (HR) e la variabilità della frequenza cardiaca (HRV).

In Girsberg [77] soggetti con discomfort (arousal aumentato, disturbi del sonno, stanchezza, stress ecc) sono stati sottoposti sia ad un trattamento craniosacrale che a 30' di riposo considerando come outcome autonomico solo la HR e diversi parametri della HRV.

Lo studio di Castro [75] ha valutato gli effetti del trattamento craniosacrale su soggetti con fibromialgia misurandone la HRV; egli è stato l'unico tra quelli inclusi a valutare gli outcomes anche nel medio (2 mesi) e lungo termine (1 anno).

Tabella risultati mobilizzazioni-SNA

Autori	Disegno	Obiettivi	Partecipanti e gruppi	Intervento	Outcome	Risultati	Conclusioni
Perry and Green 2008	RCT	Valutare gli effetti di una mobilizzazione unilaterale L4/L5 sull'attività del sistema nervoso autonomo (SNA) negli arti inferiori.	45 soggetti sani, naive alle mobilizzazioni spinali (SMT). Randomizzati in 3 gruppi di 15 partecipanti: trattamento (T), placebo (P), controllo (C).	T: P/A unilaterale L4/5 grado 3 con frequenza 2 Hz. P: come T ma sham. C: nessun contatto manuale.	Conduttanza cutanea (SC) misurata al 2° e 3° dito AAIL. Dati al baseline (BL), durante il trattamento (t1) e post trattamento (t2).	Aumento della SC sull'arto ipsilaterale (+13,47%) al lato della mobilizzazione superiore rispetto a P (-1,93%) e C (-0,87%) e al lato controlaterale (p<0,05).	Risposta simpato eccitatoria durante la mobilizzazione. Side effect: risposta maggiore sull'arto ipsilaterale a quello mobilizzato.
Jowsey and Perry 2010	RCT	Valutare gli effetti di una mobilizzazione di grado 3 su T4 sull'attività del SNA nelle mani.	36 soggetti sani, naive alla SMT. Randomizzati in 2 gruppi di 18 partecipanti ciascuno: trattamento (T), placebo (P).	T: P/A con rotazione di T4 grado 3 frequenza 0,5 Hz. P: come T ma sham.	Conduttanza cutanea (SC) misurata al 2° e 3° dito AASS. Dati al baseline (BL), durante il trattamento (t1) e post trattamento (t2).	Aumento della SC bilaterale superiore in T rispetto a P. Cambiamento maggiore a dx in t2 in T (+4,47%) rispetto a P (-12,38%) (p<0,05).	Risposta simpato eccitatoria durante e immediatamente dopo la mobilizzazione.
Handerson et al. 2010	RCT	Valutare gli effetti della tecnica "rib raising" sul SNA e sull'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA)	14 soggetti sani, naive al trattamento osteopatico. Randomizzati in due gruppi di 7 partecipanti ciascuno: trattamento (T), placebo (P).	T: esecuzione della tecnica rib raising 5 volte per 5" per ciascun segmento (T1-T4, T5-T8, T9-T12) bilateralmente. P: come T ma sham.	Alfa-amilasi salivare (sAA), Cortisolo salivare e flusso salivare. I campioni di saliva sono stati prelevati 3 volte: al baseline, immediatamente dopo (t1) l'applicazione della tecnica e 10' dopo (t2).	Diminuzione in t1 di sAA rispetto al baseline (da 76,2 a 57,3 U/ml) nel gruppo T (p<0,05). Nessuna differenza significativa tra i due gruppi sebbene la riduzione sia maggiore nel gruppo T.	Risposta simpato inibitoria durante la mobilizzazione.
Moutzouri and Perry 2012	RCT	Valutare gli effetti di una tecnica di mobilizzazione con movimento (lumbar SNAG) sull'attività del SNA.	45 soggetti sani, naive alla fisioterapia.	T: Lumbar SNAG L4 con movimento di massima flessione lombare.	Conduttanza cutanea (SC) misurata al 2° e 3° dito AAIL. Dati al baseline (BL), durante il trattamento (t1) e post trattamento (t2).	Aumento della SC bilateralmente sia per il gruppo T (+10,6% dx/ +11,19% sx) che P (+6,54 % dx/+7,44% sx)rispetto a C	Risposta simpato eccitatoria con SNAG e con movimento di flessione (sebbene maggiore nel caso

			Randomizzati in 3 gruppi di 15 partecipanti ciascuno: trattamento (T), placebo (P), controllo (C).	P: esecuzione della flessione lombare a mobilizzazione sham. C: nessun contatto manuale e nessun movimento.		(+1,16%/-0,86%) (p<0,05). La SC risulta superiore nel gruppo T rispetto al P ma non in maniera significativa (p>0,05)	della SNAG) durante il trattamento.
La Touche et al. 2013	RCT	Valutare gli effetti della mobilizzazione cervicale superiore sul dolore e l'attività del sistema nervoso autonomo in soggetti con dolore cervico-cranio-facciale (CCFP)	32 soggetti con CCFP. Randomizzati in due gruppi di 16 soggetti: trattamento (T), placebo (P).	3 sedute distribuite in 2 settimane. T: mobilizzazione A/P C0-C3, frequenza 0,5 Hz. P: come T ma sham.	Depressione (BDI), ansia (STAI), disabilità (NDI), dolore (VAS), Pressure pain threshold (PPT), Conduttanza cutanea (SC), Frequenza cardiaca (HR), Frequenza respiratoria (BR), Temperatura cutanea (ST).	Aumento SC (media +83,75%), HR (media +6,06%), BR intraseduta in T rispetto a P (p<0,05). Riduzione VAS e aumento PPT intra ed interseduta in T rispetto a P e rispetto al pretrattamento (VAS da 43,88 mm a 14,75) (p<0,05).	Risposta simpato eccitatoria (intra ed interseduta) e riduzione del dolore (intra ed interseduta).
Yung et al. 2014	RCT	Valutare gli effetti della mobilizzazione cervicale sull'attività autonoma cardiovascolare.	39 soggetti sani, naive alla trattamento manuale. Randomizzati in due gruppi: trattamento (T=22), placebo (P=17).	T: mobilizzazione unilaterale A/P di C6 con frequenza 1,5 Hz. P: come T ma sham.	Pressione arteriosa diastolica (DBP) e sistolica (SBP) Frequenza cardiaca (HR).	Riduzione SBP e HR sia in T che in P rispetto ai valori al baseline nel post intervento (p<0,05) ma nessuna differenza significativa tra i due gruppi.	Risposta simpato inibitoria sia nel caso di mobilizzazione che del semplice tocco (intervento placebo).
Tsirakis and Perry 2015	RCT	Valutare gli effetti della mobilizzazione spinale L4/5 con movimento della gamba (SMWLM) sull'attività del SNA agli arti inferiori.	45 soggetti sani, maschi, naive alla fisioterapia. Randomizzati in 3 gruppi di 15 partecipanti ciascuno: trattamento (T), placebo (P), controllo (C).	T: SMWLM a livello L4/5. P: come T ma mobilizzazione sham.	Conduttanza cutanea (SC) misurata al 2° e 3° dito AAIL. Dati al baseline (BL), durante il trattamento (t1) e post trattamento (t2).	Aumento SC sull'arto ipsilaterale al lato della mobilizzazione nel gruppo T (+30,65%) rispetto a P e C in fase di trattamento (p<0,05).	Risposta simpato eccitatoria in seguito a mobilizzazione durante il trattamento. Side effect: risposta maggiore sull'arto in movimento.

				C: nessun contatto manuale e nessun movimento			
Piekarz and Perry 2016	RCT	Valutare gli effetti di una tecnica di mobilizzazione spinale lombare (L4) applicata a diverse frequenze (2 Hz e 3 Hz) sull'attività del SNA.	60 soggetti sani, maschi, naive alla fisioterapia. Randomizzati in 4 gruppi di 15 partecipanti ciascuno: trattamento 3Hz (T1), trattamento 2 Hz (T2), placebo (P), controllo (P).	T1: Mobilizzazione P/A a livello L4 con frequenza 3 Hz (94-109 N). T2: Mobilizzazione P/A a livello L4 con frequenza 2 Hz (94-103 N). P: come T1 e T2 ma pressione statica. C: nessun contatto manuale.	Conduttanza cutanea (SC) misurata al 2° e 3° dito AAIL. Dati al baseline (BL), durante il trattamento (t1) e post trattamento (t2).	Aumento della SC bilateralmente nei gruppi T1 e T2 (+20,1%/+12,4%) rispetto a P e C in fase di trattamento rispetto al baseline (p<0,05). Aumento della SC maggiore in T1 sebbene non ci sia differenza statisticamente significativa rispetto a T2.	Risposta simpato eccitatoria in fase di trattamento in seguito a mobilizzazione. Plausibile effetto aggiunto in relazione alla frequenza di applicazione (3Hz>2Hz).

Tabella risultati manipolazioni-SNA

Autori	Disegno	Obiettivi	Partecipanti e gruppi	Intervento	Outcome	Risultati	Conclusioni
Roy et al. 2010	RCT	Valutare gli effetti di una tecnica di manipolazione del rachide lombare sulla temperatura cutanea paraspinale in una popolazione di soggetti con LBP acuto.	20 soggetti con LBP acuto. Randomizzati in 2 gruppi di 10 partecipanti ciascuno: trattamento (T), placebo (P).	T: singola lumbar roll a livello L5. P: preposizionamento ma senza impulso.	Temperatura cutanea (ST) in area paraspinale sia ipsi che controlaterale al lato della manipolazione. Valutata al baseline, subito dopo l'intervento (t1), 1-3-5-10' successivi.	Nessuna variazione ST significativa tra T e P. Aumento della ST nel gruppo T sul lato ipsilaterale se confrontata con la ST al baseline ($p < 0,05$).	Nessuna variazione significativa. L'aumento di temperatura nel gruppo T plausibilmente causata dal contatto manuale.
Sillevis ed al. 2010	RCT	Valutare gli effetti di una tecnica di manipolazione del rachide toracico sul diametro pupillare e il dolore in una popolazione di soggetti con NP cronico (>3 mesi).	100 soggetti con NP. Randomizzati in due gruppi di 50 soggetti ciascuno: trattamento (T), placebo (P).	T: una singola manipolazione toracica livello T5. P: preposizionamento ma senza impulso.	Valutazione della VAS e del diametro pupillare unilaterale (DP) al baseline (BL), 30" post intervento (t1) e 4' dopo (t2).	Nessun cambiamento statisticamente e clinicamente significativo intergruppo e intragruppo sia per quanto riguarda il DP che la VAS sia al t1 che al t2.	Nessuna variazione significativa.
Perry et al. 2011	Trial non controllato randomizzato	Valutare gli effetti due tipi di intervento sul SNA, in una popolazione di soggetti sani.	50 soggetti sani, naive alla fisioterapia. Randomizzati in due gruppi di 25 partecipanti ciascuno: manipolazione (M), esercizi (E).	M: singola HVLA grado V L4/5. E: 3 serie di 10 estensioni lombari da prono con pressione manuale da parte del terapeuta a livello L4/5,	Conduttanza cutanea (SC) misurata al 2° e 3° dito AAIL al baseline (BL), 2' dopo il termine dell'intervento (t1) e nei 2' finali della fase di riposo (t2).	Aumento della SC sia per il gruppo M (+74,6 μ mho) che E (+35,5 μ mho) nel post intervento rispetto ai valori del baseline ($p < 0,05$). L'aumento di M rispetto a E è statisticamente significativo e la SC rimane aumentata anche durante la fase di	Risposta simpato eccitatoria nell'immediato post trattamento in seguito a manipolazione che ad esercizi. Effetto maggiore con la manipolazione che si mantiene anche nel post trattamento

						riposo post trattamento (p<0,05).	
Ward et al. 2013	RCT	Valutare gli effetti della manipolazione toracica superiore (T1-T4) sulla risposta cardiovascolare.	36 soggetti sani, non naive alle manipolazioni (studenti di chiropratica). Randomizzati in 3 gruppi di 12 partecipanti ciascuno: trattamento (T), placebo (P), controllo (C).	T: singola manipolazione toracica da supino con presa a coppetta a livello di T2. P: preposizionamento identico alla manipolazione e posizionamento dorsale di un device (activator) in grado di produrre un click. C: preposizionamento del pz senza contatto manuale con il terapeuta.	Pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP), frequenza cardiaca (HR), saturazione (SatO2). Sono state valutate per 10" in 4 momenti: al baseline (BL), 1' dopo l'intervento (t1), 10' dopo l'intervento (t2), 24h dopo (t3).	Nessuna differenza statisticamente significativa intergruppo e all'interno degli stessi gruppi per nessuno degli outcome valutati.	Nessuna variazione significativa.
Perry et al. 2015	Trial non controllato randomizzato	Valutare gli effetti due tipi di intervento sul SNA, in una popolazione di soggetti con LBP (<12 settimane).	50 soggetti con LBP da meno di 12 settimane, naive alla fisioterapia. Randomizzati in due gruppi di 25 partecipanti ciascuno: manipolazione (M), esercizi in estensione (E).	M: singola HVLA grado V L4/5. E: 3 serie di 10 estensioni lombari da prono con pressione manuale da parte del terapeuta a livello L4/5.	Conduttanza cutanea (SC) misurata al 2° e 3° dito AAll al baseline (BL), 2' dopo il termine dell'intervento (t1) e mei 2' finali della fase di riposo (t2)	Aumento della SC sia per il gruppo M (+255%) che per E (+94%) nella misurazione post intervento in t1 rispetto al BL (p<0,05). L'aumento del gruppo M è stato più del doppio rispetto al gruppo E (p<0,05).	Risposta simpato eccitatoria nell'immediato post trattamento in seguito a manipolazione che ad esercizi. Effetto maggiore con la manipolazione che si mantiene anche nel post trattamento.

Ward et al. 2015	RCT	Valutare gli effetti della manipolazione toracica superiore (T1-T4) sulla risposta cardiovascolare in una popolazione di soggetti ipertesi.	50 soggetti ipertesi. Randomizzati in 2 gruppi di 25 partecipanti ciascuno: trattamento (T), controllo (C).	T: singola manipolazione toracica (HVT) da supino con presa a coppetta a livello di T2. C: preposizionamento del pz senza contatto manuale con il terapeuta.	Pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP), ECG, frequenza cardiaca (HR), saturazione (SatO2). Sono state valutate per 10" in 4 momenti: al baseline (BL), 1' dopo l'intervento (t1), 10' dopo l'intervento (t2), 24h dopo (t3).	Unica variazione statisticamente significativa è la diminuzione dell'intervallo PR e del tempo di QRS tra il BL e il t1. La stessa variazione che si verifica in termini inversi nel gruppo C (p<0,05).	Nessuna variazione significativa. Nonostante le variazioni segnalate nei risultati queste non costituiscono elementi sufficienti per dire se effettivamente la manipolazione sia un intervento in grado di modificare l'attività autonoma cardiaca.
Goertz et al. 2016	RCT	Valutare gli effetti di una tecnica di manipolazione del rachide cervicale superiore (C1/2) sulla pressione sanguigna in una popolazione di soggetti ipertesi.	51 soggetti ipertesi. Randomizzati in 2 gruppi: trattamento (T, 24 soggetti), placebo (P, 27 soggetti).	2 interventi alla settimana per 12. In ogni visita il chiropratico ha valutato la necessità o meno del trattamento. T: non rotatory HVLA C1 o C2. P: tecnica sham.	Pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP) valutata al baseline, dopo il 1° trattamento, dopo il 6° (3 settimane) e dopo il 12° (6 settimane).	Nessun cambiamento statisticamente e clinicamente significativo nei due gruppi e tra i due gruppi (intergruppo).	Nessuna variazione significativa.

Tabella risultati massaggio e tecniche sui tessuti molli-SNA

Autori	Disegno	Obiettivi	Partecipanti e gruppi	Intervento	Outcome	Risultati	Conclusioni
Fernandez Perez et al. 2008	RCT	Valutare gli effetti di una combinazione di tecniche miofasciali cervicali su i parametri fisiologici e psicologici.	41 soggetti adulti sani. Randomizzati in due gruppi di intervento: Trattamento (T), Controllo (C).	T: applicazione consecutiva di 1- rilascio dei suboccipitali, 2- compressione del 4° ventricolo, 3-tecnica sulla fascia profonda occipitale. C: posizione di riposo per la stessa durata di T.	Frequenza cardiaca (HR), pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP). Ansia (State-Trait Anxiety Inventory- STAI), Depressione (Beck Depression inventory- BDI).	Riduzione della SBP 20' dopo il trattamento e della HR in fase di trattamento nel gruppo T rispetto a C (p<0,05) Riduzione dello stato di ansia (STAI, p<0,05).	Risposta simpato inibitoria e riduzione dell'ansia percepita in seguito a trattamento miofasciale cervicale.
Diego and Field 2009	Trial non controllato randomizzato	Valutare gli effetti di un massaggio con pressione moderata e quelli di un massaggio con pressione leggera sul SNA.	20 soggetti adulti sani. Randomizzati in due gruppi di intervento di 10 soggetti ciascuno: massaggio moderato (MM), massaggio leggero (ML).	MM: 15' di massaggio con pressione moderata alla schiena, spalle e braccia con il soggetto seduto. ML: 15' di massaggio con pressione leggera alla schiena, spalle e braccia con il soggetto seduto.	Parametri della HRV: High Frequency (HF), Low Frequency (LF), Low to High frequency ratio (LF/HF).	Aumento dell'HF diminuzione LF/HF durante l'MM rispetto alle misurazioni di baseline e al gruppo ML (p<0,05). Aumento LF/HF durante l'ML rispetto alle misurazioni di baseline e al gruppo MF (p<0,05),	Risposta simpato inibitoria in seguito al massaggio con pressione moderata, simpato eccitatoria in seguito al massaggio con pressione leggera.
Kim and Yi 2009	RCT	Valutare gli effetti del linfo-drenaggio manuale sulla risposta autonoma cardiovascolare.	32 soggetti adulti sani. Randomizzati in due gruppi di intervento: trattamento (T, 17 soggetti), controllo (C, 15 soggetti).	T: 1 sessione di 40' di linfo-drenaggio manuale (secondo Vodder) su collo e addome.	Variabilità della frequenza cardiaca (HRV) prendendo in considerazione i seguenti parametri: intervallo R-R, standard deviation normal to normal (SDNN), cardiac interbeat intervals (R-R), root mean	Intervallo R-R, SDNN, RMSSD, pNN50 (%) e la HF sono tutti aumentati maggiormente nel	Risposta simpato inibitoria al trattamento di linfo-drenaggio.

				C: 40' di riposo supino.	square of successive differences (RMSSD), pNN50 (%), Low frequency power (LF), High frequency power (HF), LF/HF. Pressure pain Threshold (PPT).	gruppo T rispetto a C (p<0,05). Riduzione della HR e del HF/LF sempre in T rispetto a C (p<0,05).	
Billhult et al. 2009	RCT	Valutare gli effetti del massaggio su stress e parametri immunitari in una popolazione di donne con cancro al seno.	30 soggetti adulti con cancro al seno. Randomizzati in due gruppi di 15 partecipanti: Trattamento (T), Controllo (C).	T: 40-50' di massaggio total body. C: 45' di dialogo libero con un operatore sanitario.	Frequenza cardiaca (HR), pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP) misurate 5' prima e 5' dopo l'intervento. Cortisolo salivare (CS), Citotossicità Natural Killer Cells (NKCC), NK cell number, NK cell frequency, CD69+NK, CD25+NK. Campioni di saliva prelevati 15' prima e dopo il trattamento.	Riduzione di HR e SBP nel gruppo T rispetto al C (p<0,05). Riduzione di NKCC nel gruppo C rispetto al T (p<0,05) in cui i valori rimangono pressochè costanti.	Risposta simpato inibitoria al massaggio. Nessuna risposta immunitaria al massaggio.
Buttagat et al. 2011	RCT	Valutare gli effetti del massaggio tradizionale thailandese sui parametri correlati allo stress in pazienti con LBP cronico associato alla presenza di myofascial trigger point.	36 soggetti adulti con LBP cronico (>12 settimane) e presenza di trigger point. Randomizzati in 2 gruppi di 18 soggetti ciascuno: trattamento (T), controllo (C).	T: 1 sessione di 30' di massaggio tradizionale thailandese sui muscoli della schiena con il soggetto prono. C: 1 sessione di 30' di riposo da prono.	Variabilità della frequenza cardiaca (HRV): total power frequency (TPF), low frequency power (LF), high power frequency (HF), LF/HF. Dolore (VAS, PPT), stato d'ansia (STAI), flessibilità: (sit and reach).	Aumento TPF(+802 ms), HF (+533,3 ms), LF (215,4 ms) e diminuzione di LF/HF (-0,21) nel gruppo T rispetto al baseline e al gruppo C (p>0,05). Riduzione della VAS (-2,6), aumento della PPT (+1,4) e della flessibilità al sit and reach (+2,4) nel gruppo T rispetto al C (p<0,05).	Risposta simpato inibitoria, riduzione del dolore e aumento della flessibilità dopo una sessione di massaggio tradizionale thailandese.
Supa'at et al. 2014	RCT	Valutare gli effetti del massaggio svedese su pressione sanguigna,	20 donne con ipertensione.	4 interventi in 4 settimane (1 alla settimana).	Pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP) e frequenza cardiaca (HR) valutate	Riduzione SBP nel gruppo T dopo la 4°	Sebbene non ci siano differenze significative tra i due gruppi la

		<p>frequenza cardiaca e markers infiammatori endoteliali in una popolazione di donne ipertese.</p>	<p>Randomizzati in 2 gruppi: trattamento (T), controllo (C).</p> <p>Non si conosce le dimensioni iniziali dei gruppi ma solo quelle finali (8 soggetti per gruppo).</p>	<p>T: 1 h di massaggio svedese di 1 h.</p> <p>C: 1 h di rilassamento da supina.</p>	<p>prima e dopo ogni sessione e 48h dopo l'ultima sessione.</p> <p>Valori ematici di markers infiammatori endoteliali (ICAM-1 e VCAM-1) misurati tramite prelievo ematico prima della 1° sessione e dopo la 4° sessione.</p>	<p>seduta rispetto ai valori al BL ($p < 0,05$).</p> <p>Riduzione valori pre/post trattamento della HR per il gruppo T in tutte e 4 le sedute.</p> <p>Riduzione del marker VCAM-1 in entrambi i gruppi, nessuna differenza intergruppo.</p>	<p>riduzione post trattamento (rispetto ai valori di baseline) della HRe della SBP nel gruppo T può essere interpretabile come un effetto simpato inibitorio del massaggio.</p>
<p>Pinar and Asfar 2015</p>	<p>RCT</p>	<p>Valutare gli effetti del massaggio alla schiena sullo stato di ansia, livelli di cortisolo ematico, pressione sanguigna, frequenza cardiaca e qualità del sonno sui caregivers dei malati di cancro.</p>	<p>44 soggetti caregiver "primari" di un malato di cancro.</p> <p>Randomizzati in 2 gruppi di 22 soggetti ciascuno: trattamento (T), controllo (C).</p>	<p>7 interventi distribuiti in 7 giorni consecutivi.</p> <p>T: 15' di massaggio costituito da una combinazione di effleurage/petrissage/rizioni/tamponamenti nella regione dorso lombare, scapolare, spalle, collo e capo (dalla zona frontale a quella occipitale).</p> <p>C: 15' in silenzio in una stanza silenziosa.</p>	<p>Stato d'ansia (STAI), cortisolo ematico, pressione sanguigna (SBP e DBP), frequenza cardiaca (HR), qualità del sonno (PSQI).</p> <p>Tutte gli outcome sono stati valutati al giorno 1 prima del massaggio e al giorno 7 dopo l'ultima sessione di massaggio. HR e BP valutati solo per il gruppo di intervento.</p>	<p>Riduzione nel gruppo T rispetto al baseline e al gruppo C di: stato d'ansia, livelli di cortisolo ematico e qualità del sonno ($p < 0,05$).</p> <p>Riduzione statisticamente significativa di SBP, DBP e HR nel gruppo T rispetto ai valori al baseline pretrattamento (sia del 1° che del 7°), nessuna differenza significativa intergruppo.</p>	<p>Risposta interpretabile come simpato inibitoria e riduzione dell'ansia percepita in seguito al massaggio.</p>
<p>Peng et al. 2015</p>	<p>RCT</p>	<p>Valutare gli effetti del massaggio sullo stato di ansia, pressione sanguigna, frequenza cardiaca in soggetti con malattia coronarica candidati alla PCI</p>	<p>117 soggetti con malattia coronarica candidati alla PCI.</p> <p>Randomizzati in 2 gruppi: trattamento (T, 59 soggetti), controllo (C, 58 soggetti).</p>	<p>T: 1 sessione di 20' di massaggio prima dell'intervento chirurgico.</p>	<p>Stato d'ansia (STAI) valutato al baseline (2 gg dopo il ricovero) e il giorno prima dell'intervento. Pressione sanguigna (SBP e DBP), frequenza cardiaca (HR) valutate al baseline, 1gg prima</p>	<p>Riduzione di stato d'ansia, BP e HR nel gruppo T rispetto al baseline e al gruppo di C.</p>	<p>Risposta simpato inibitoria e riduzione dell'ansia percepita in seguito al massaggio.</p>

		(Percutaneous Coronary Intervention).		C: cure ordinarie per i candidati all'intrevento.	dell'intervento e 1 h prima dell'intervento.		
--	--	---------------------------------------	--	---	--	--	--

Tabella risultati tocco aspecifico-SNA

Autori	Disegno	Obiettivi	Partecipanti e gruppi	Intervento	Outcome	Risultati	Conclusioni
Dresher et al. 1980 (EXP. 1)	Repeated measures	Valutare gli effetti del tocco sulla risposta cardiovascolare.	8 soggetti adulti sani reclutati a pagamento (4 maschi, 4 femmine)	5 fasi: A) 1' baseline. B) 30" operatore nella stanza. C) 30" tocco sul polso. D) 30" operatore nella stanza post tocco. E) 30" operatore fuori dalla stanza. Da A ad E ripetuto 5 volte.	Frequenza cardiaca (HR) costantemente misurata durante tutto l'esperimento.	Riduzione della HR durante le fasi di tocco rispetto al baseline. Nessuna variazione significativa della HR con operatore nella stanza rispetto al baseline.	Effetto cronotropo negativo del tocco interpretabile come una risposta simpato inibitoria.
Dresher et al. 1980 (EXP. 2)	Repeated measures	Valutare gli effetti del tocco sulla risposta cardiovascolare.	8 soggetti adulti sani reclutati a pagamento (3 maschi, 5 femmine)	5 fasi: A) 30" baseline. B) 30" tocco autosomministrato sul polso. C) 30" operatore nella stanza. D) 30" tocco dell'operatore sul polso. E) 30" operatore nella stanza post tocco. F) 30" operatore fuori dalla stanza. Da A ad F ripetuto 5 volte.	Frequenza cardiaca (HR) costantemente misurata durante tutto l'esperimento.	Riduzione della HR ($p < 0.01$) durante le fasi di tocco rispetto al baseline. Nessuna variazione significativa della HR con operatore nella stanza o durante la fase di tocco autosomministrato rispetto ai valori di baseline.	Effetto cronotropo negativo del tocco interpretabile come una risposta simpato inibitoria.
Dresher et al. 1985	Crossover non-randomized trial	Valutare gli effetti del tocco sulla risposta cardiovascolare, la percezione dolorifica ed altri parametri fisiologici in condizione di riposo e con stimolazione dolorifica.	20 soggetti adulti sani reclutati a pagamento (10 maschi, 10 femmine).	Il trial si svolgeva in 2 parti. PARTE 1- A) baseline. B) tocco sul polso da parte dello sperimentatore. C) stimolo dolorifico (freddo)+tocco/3' riposo. D) baseline. E) alpha BF (strumentazione che induce il soggetto a produrre uno stato EEG alpha). F) alpha	Frequenza cardiaca (HR), frequenza respiratoria (BR), conduttanza cutanea (SC), elettromiografia della muscolatura frontale del capo (EMG), dolore percepito (VASd), piacevolezza percepita (VASp), rilassamento percepito (VASr).	Valori inferiori della HR durante il tocco in assenza di stimolo dolorifico in rapporto ai valori di baseline e i valori di alphaBF. HR aumentata sia nel tocco che in alpha BF durante lo stimolo dolorifico, ma nessuna differenza	Effetto cronotropo negativo del tocco sia a riposo che durante stimolazione dolorifica interpretabile come una risposta simpato inibitoria. La percezione dolorifica e gli altri parametri fisiologici non sembrerebbero influenzati nella

				BF+stimolo dolorifico /3' riposo. I punti B-C e E-F sono stati applicati in ordine diverso nei soggetti. PARTE 2- A) baseline B) tocco C) alpha BF. Punti B-C sono stati applicati in ordine diverso nei soggetti.		(p<0,05) tra i due gruppi. Riduzione della HR maggiore nel gruppo tocco rispetto a quello alphaBF durante lo stimolo dolorifico. (p<0,05). Valori VASd comparabili sia nel tocco che nel alpha BF.	risposta a breve termine.
Edens et al. 1991	Trial non randomizzato e non controllato	Valutare gli effetti del supporto sociale e del tocco sulla reazione cardiovascolare in una condizione di stress mentale.	60 studentesse universitarie divise in 5 gruppi di 12 soggetti ciascuno: sole (A), presenza di un amico senza tocco (FNT), presenza di un amico e tocco (FT), presenza di uno sconosciuto senza tocco (SNT), presenza di uno sconosciuto tocco (ST).	L'esperimento si svolgeva in 5 fasi: 1) Adattamento 15' (alla fine BL 1). 2) Presenza del soggetto 6' (BL 2). 3) Stress mentale/ 1' riposo. 4) riposo 6' (BL 3) 5) stress mentale 6) Riposo finale 6' (BL 4). Durante le fasi di stress mentale (3) (operazione matematiche e disegno) il soggetto poteva essere esposto a 5 condizioni diverse: A- assenza di ogni soggetto. FNT- presenza di un amico senza il tocco. FT- presenza di un amico che tocca in maniera leggera il polso non dominante. SNT- presenza di uno sconosciuto senza tocco. ST- sconosciuto che tocca il polso.	HR, SBP, DBP in tutte le fasi di baseline (BL 1,2,3,4). Valutazione delle prestazioni agli stress mentali.	Nessuna differenza nei 5 gruppi alle prestazioni mentali. In entrambi i gruppi tocco la HR e la SBP risultano significativamente aumentate al momento dello svolgimento delle operazioni mentali.	Risposta simpato eccitatoria al tocco. Il tocco tende a far incrementare i parametri cardiovascolari nei soggetti sottoposti a stress mentali.

Fishman et al 1994	Crossover randomized trial	Valutare l'effetto del tocco sui parametri cardiovascolari e la percezione soggettiva del dolore.	60 studenti universitari volontari (30 maschi, 30 femmine).I soggetti sono stati divisi tramite randomizzazione in due gruppi di 30 bilanciati per sesso.	Ciascun gruppo è stato sottoposto al medesimo tipo di stimolazioni (3' tocco sul polso, 3' stimolazione dolorifica fredda, 3' tocco+stimolazione dolorifica) in ordine diverso (2 routine di stimolazione: 1 e 2). Dopo 1 mese (tempo di washout) sono stati sottoposti nuovamente alla stimolazione ma in ordine invertito (il gruppo che aveva avuto l'ordine 1 ha ricevuto il 2 e viceversa).	HR, SBP, DBP valutate sia al baseline che durante i diversi tipi di stimolazione. Per il dolore (valutato solamente durante la stimolazione dolorifica e tocco+stimolazione dolorifica) è stata usata una scala numerica a 7 punti (7 peggior dolore possibile).	In entrambi i gruppi ed in entrambe le sessioni i valori di HR, SBP, DBP durante il tocco sono risultati diminuiti rispetto al baseline ($p<0,05$). La stimolazione dolorifica ha prodotto un aumento di questi tre outcome così come del dolore percepito ($p<0,05$). La stimolazione tattile durante la stimolazione dolorifica ha prodotto una riduzione della percezione dolorifica nonché una riduzione dei valori HR, DBP e SBP ma non in maniera statisticamente significativa.	Effetto cronotropo negativo del tocco sia a riposo che durante stimolazione dolorifica interpretabile come una risposta simpato inibitoria. Riduzione del dolore percepito durante la fase di tocco.
Felhendeler and Lisander 1999	RCT	Valutare gli effetti dell'acupressure sul sistema cardiovascolare	24 soggetti sani randomizzati in tre gruppi: trattamento (T), placebo (P) controllo (C).	T: Pressione con uno strumento che simula la pressione del dito di circa 107 g a livello di più punti (non specificati). P: stroke con il medesimo strumento a livello di alcuni meridiani di scelta del clinico. C: solo riposo.	Frequenza cardiaca (HR), pressione arteriosa (SBP, DBP), flusso sanguigno cutaneo a livello dell'avambraccio (SBF). Misurate a partire da 20' prima dell'inizio del trial (baseline), per tutta la durata del trattamento e 30' dopo.	Riduzione del HR (-6,9 bpm), SBP (-6 mmHg), DBP (-6,8 mmHg) nel gruppo T rispetto al baseline e ai gruppi P e C ($p<0,05$).	Effetto cronotropo negativo dell'acupressure interpretabile come una risposta simpato inibitoria.

Moon and Cho 2001	RCT	Valutare se il tenere la mano ad un paziente candidato all'intervento di cataratta in anestesia locale può ridurre l'ansia.	62 pazienti candidati all'intervento di cataratta in anestesia locale sono stati randomizzati in due gruppi: trattamento (T, 30 pz), controllo (C, 32 pz).	T: per tutta la durata dell'intervento un infermiere teneva la mano del pz appoggiando una mano sull'addome. C: veniva eseguito l'intervento chirurgico standard.	Ansia percepita tramite scala VAS, frequenza cardiaca e pressione sanguigna (HR, DBP, SBP), valori ematici di epinefrina-norepinefrina-cortisolo-neutrofililinfociti-NK cells. Tutti gli outcome sono stati valutati pre e post intervento.	Ansia: i pz del gruppo T hanno riportato un ansia percepita minore rispetto gruppo di controllo ($p < 0,05$). Pressione: DBP (+7,73 mmHg) aumentata nel gruppo T nel post intervento rispetto a C ($p < 0,05$). Epinefrina, norepinefrina, cortisolo: sebbene aumentati in entrambi i gruppi l'aumento è stato minore nel gruppo T rispetto a C ($p < 0,05$).	Il semplice contatto fisico (hand holding) durante l'intervento chirurgico diminuisce l'ansia percepita dei pz ed ha un plausibile effetto simpato inibitore (minor aumento epinefrina/norepinefrina plasmatica) sebbene la pressione diastolica risulti aumentata nel gruppo di intervento.
Milnes et al. 2007	Repeated measures	Valutare se una tecnica craniosacrale (CV4) ha effetti fisiologici correlati all'attività del sistema nervoso autonomo.	10 soggetti (6 femmine, 4 maschi) studenti di osteopatia.	5 fasi: 1) 10' riposo (Baseline). 2) 5' tocco semplice (posizionando le mani come nella CV4) da parte dell'operatore. 3) CV4 per un tempo variabile in base alla valutazione dell'operatore. 4) 5' tocco semplice (sempre con le mani in posizione CV4). 5) 10' riposo (baseline finale).	Variabilità frequenza cardiaca (HRV, intervallo R-R), conduttanza cutanea (SC con elettrodi posizionati sul 1° e 4° dito), temperatura cutanea (ST, misurata sul 3° dito della mano), frequenza respiratoria (BR). Tutti gli outcome sono stati misurati durante l'intera durata dell'esperimento.	Nessuna variazione significativa per nessuna misura di outcome nelle diverse fasi dell'esperimento.	Nessuna variazione significativa.
Sugiura et al. 2007	Repeated measures	Valutare gli effetti dell'acupressure sulla pianta dei piedi su frequenza cardiaca e segnale all'EEG.	22 studenti.	4 fasi: 1) 5' baseline. 2) 5' pressione di tre punti sulla pianta del piede destro. 3) 5' pressione di tre punti sulla pianta del piede sinistro. 4) 5' riposo.	Frequenza cardiaca (HR), variazioni del segnale all'EEG.	Riduzione dell'HR durante la pressione su entrambe le piante dei piedi ($p < 0,05$). Nessuna variazione significativa del segnale EEG.	Effetto cronotropo negativo dell'acupressure interpretabile come una risposta simpato inibitoria.

Henricson et al. 2008	RCT	Valutare l'effetto del tocco umano su parametri dello stress nei pazienti ricoverati in terapia intensiva.	44 pz in terapia intensiva (ICU). Suddivisi in maniera randomizzata in due gruppi: trattamento (T- 21 pz), controllo (C- 23 pz).	T: 1 h di tocco leggero (effleurage) su varie parti del corpo (piedi, gambe, addome, torace, braccia, mani, testa) in un ambiente con luce soffusa e musica di sottofondo per 5 gg consecutivi. C: 1 h di riposo nello stesso ambiente.	Frequenza cardiaca e pressione sanguigna (HR, SBP, DBP- all'inizio dell'intervento ed ogni 15' fino alla fine), Glucosio ematico (BG- prima e dopo l'intervento). FAS- Face Scale for Assesment of Anxiety Scale (valutata all'inizio, dopo 30' e a fine di ogni intervento sia nel IG che nel CG), dosi giornaliere di sedativi, MAAS- Motor Activity Assesment (scale per i pz con ventilazione meccanica 7 am, 2 pm, 10 pm).	Miglioramento alla FAS scale post intervento superiore in T rispetto a C, sebbene solo nel 2° e 4° giorno statisticamente significativo (p<0,04). Maggior diminuzione delle DBP (giorni 3,4,5) in T rispetto a C. Da segnalare variazioni nel dosaggio dei farmaci nel gruppo T (riduzione dosaggio sedativi), così come una maggior stabilità dell'HR.	I risultati potrebbero far supporre una attivazione simpato inibitoria nei pz sottoposti al tocco ma questa rimane soltanto una suggestione. Riduzione dell'ansia.
McFadden et al. 2010	Crossover randomized trial	Valutare se l'acupressure è in grado di ridurre la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna in una popolazione di soggetti che hanno avuto uno stroke.	16 soggetti che hanno avuto uno stroke almeno 19 mesi prima dell'inizio del trial. Randomizzati in due gruppi per ricevere in ordine diverso l'intervento e il placebo: gruppo 1 (7 soggetti trattamento/ placebo), gruppo 2 (9 soggetti placebo/trattamento).	T- 8 sedute settimanali di acupressure di 40'. P- 8 sedute settimanali di una progressione di pressioni in punti che simulassero quelli dell'agopuntura sempre di 40'. Washout di 8 settimane tra i due interventi.	Frequenza cardiaca (HR), Pressione sanguigna (SBP e DBP) misurate prima dell'inizio del trattamento (BL), 5' dopo l'inizio e a seguire ogni 5' per la durata di tutto il trattamento.	HR significativamente ridotta durante l'intervento per entrambi i gruppi (1 e 2) rispetto all'intervento placebo. Riduzione maggiore nei primi 20' e dopo le prime 4 sedute. Nessuna variazione significativa per la BP.	Il trattamento acupressure è più efficace nel ridurre la HR del placebo avendo quindi plausibilmente un maggior effetto simpato inibitorio.
Castro-Sanchez et al. 2011	RCT	Valutare l'effetto della terapia craniosacrale sul dolore e variabilità di frequenza cardiaca (HRV) in soggetti fibromialgici.	92 soggetti adulti di sesso femminile con fibromialgia Randomizzati in due gruppi di 46 soggetti ciascuno: trattamento (T), placebo (P).	2 trattamenti settimanali per 20 settimane. T: 1h di terapia craniosacrale caratterizzata da un tocco leggero di piedi, pelvi, cingolo scapolare,	Variabilità della frequenza cardiaca (HRV), presenza di tender point attraverso pressione con algometro (9 tender testati bilateralmente), body composition, impressione clinica globale di severità e di miglioramento (CGI-I e CGI-S, valutata dal terapeuta su una	Nessuna variazione significativa dell'HRV inter ed intragruppo. Riduzione del n° dei TP nel gruppo T rispetto a P tra il BL e il 1° PT con mantenimento del risultato anche in 2° PT.	Nessun effetto sui parameri di variabilità cardiaca dopo un ciclo di trattamento di craniosacrale.

				<p>zona frontale, temporale e occipitale.</p> <p>P: 1h di magnetoterapia spenta in area cervicale, dorsale e lombare.</p>	<p>Likert scale da 1 a 7). Tutte le misure di outcome sono state valutate prima dell'inizio del trattamento (BL), a fine trattamento (1° PT), a 2 mesi dalla fine del trattamento (2° PT), e ad 1 anno dalla fine del trattamento (3° PT).</p>		<p>Riduzione del dolore (tender point) nel breve e medio termine.</p>
Matsubara et al. 2011	Trial non randomizzato controllato	<p>Comparare gli effetti dell'acupressure locale e distale sul dolore e l'attività autonoma in pazienti con Neck Pain (NP) cronico.</p>	<p>33 pz femmine divise in tre gruppi: punti locali (T1), punti distali (T2), controllo (C).</p>	<p>T1- tre pressioni rotatorie (25/30 al minuto) per ciascuno dei tre punti locali scelti (trapezio).</p> <p>T2- tre pressioni rotatorie (25/30 al minuto) per ciascuno dei tre punti distali scelti (avambraccio).</p> <p>C- pz disteso per un tempo comparabile alla durata di trattamento.</p>	<p>Dolore e disabilità: Verbal Rating Scale (VRS), Neck Disability Index (NDI), State-trait Anxiety Inventory (STAI), Muscle Hardness.</p> <p>Attività SNA: Alfa-amilasi salivare (sAA), Heart Rate (HR), Heart Rate Variability (HRV).</p> <p>VRS e STAI valutate al baseline, subito dopo e 1 giorno dopo il trattamento. MH e sAA al baseline e subito dopo il trattamento. NDI al baseline e il giorno dopo il trattamento. HRV al baseline, durante tutto il trattamento e il giorno dopo.</p>	<p>Riduzione post trattamento della VRS, STAI, MH, NDI in LP e DP (p<0,05). Riduzione post trattamento HR e aumento HF (High frequency) solo nel gruppo T1 (p<0,05).</p>	<p>Effetti simpato inibitori solo nel trattamento locale.</p> <p>Effetti positivi sul dolore e disabilità sia nel trattamento locale che periferico.</p>
Watanabe et al. 2012	Crossover randomized trial	<p>Valutare se la stimolazione tattile meccanica influenza la risposta autonoma (somato-cardiac sympathetic C-reflex) e la percezione dolorifica durante ed in seguito a stimolazione dolorifica termica.</p>	<p>20 maschi adulti sani (24.4±6.3 aa) randomizzati in due gruppi da 10 per ricevere prima la routine di stimolazione 1 o 2.</p>	<p>Ciascun soggetto è stato sottoposto a 2 sessioni di stimolazione dolorifica termica sotto la pianta del piede (45" ogni 5' a partire da 10' fino a 35') a loro volta intervallate da 15' di pausa. Tra la 2° e la 5° stimolazione di entrambe le sessioni è stata effettuata una</p>	<p>Variazione di frequenza cardiaca (HRV) e la variazione di circonferenza del dito medio durante le pulsazioni (Pulse). Dolore (VAS).</p>	<p>In tutti i partecipanti la stimolazione dolorifica faceva aumentare HR, pulse e VAS (p<0,05).</p> <p>Riduzione della HR e della pulse rate durante la stimolazione tattile ruvida rispetto al BL e a quella liscia (p<0,05).</p>	<p>La stimolazione ruvida sullo stesso dermatomero della stimolazione dolorifica è in grado di inibire selettivamente il riflesso C simpatico somato cardiaco che non risulta però</p>

				stimolazione tattile in corrispondenza del malleolo mediale con due tipi di strumenti, uno piatto ed uno ruvido (400 microconi su un disco di 11mm di diametro), caratteristica questa non percepibile coscientemente dal soggetto.		La riduzione permaneva anche dopo la cessazione della stimolazione tattile. Nessuna variazione della VAS per entrambi i tipi di stimolazione.	correlato dalla risposta dolorifica.
Shaltout et al. 2012	Trial randomizzato non controllato	Valutare gli effetti del tocco e della comunicazione non verbale (aiuto/compassione) sul sistema nervoso autonomo e lo stato di benessere.	20 soggetti adulti sani sono stati divisi in maniera randomizzata in 4 gruppi di 5 soggetti ciascuno che hanno ricevuto 4 tipi di intervento diverso: tattile 10' (T1), tattile 20' (T2), non tattile 10' (NT1), non tattile 20' (NT2).	L'esperimento si svolgeva in 5 fasi: 1) Warm up 10' (riposo). 2) Controllo 10' (lettura) con l'operatore presente nella stanza (lettura). 3) Riposo 10'. 4) intervento a seconda dell'assegnazione: T1/T2/NT1/NT2. 5) Riposo 20'. T1: il soggetto veniva toccato leggermente su gamba, braccio, spalla e mani mentre lo stesso operatore meditava sul benessere psicofisico del soggetto per 10'. T2: come T1 ma per 20'. NT1: l'operatore meditava sul benessere psicofisico del soggetto per 10'. NT2: come NT1 per 20'.	Frequenza cardiaca (HR), pressione sanguigna (DBP, SBP), variabilità frequenza cardiaca (HRV, in particolare TP-total power e HF- High frequency power). Sono stati valutati per tutta la durata dell'esperimento ma ai fini dell'analisi dei dati sono state considerate le medie degli ultimi 5' di ogni periodo di esperimento. VAS per il benessere (VASb) autosomministrata dal soggetto in 5 momenti: baseline, dopo la fase di controllo, dopo il riposo 1, dopo l'intervento, dopo il riposo 2.	Tutti e 4 i gruppi nella loro fase di intervento rispetto alla loro fase di controllo hanno ridotto la HR, aumentato TP, aumentato HF, ridotto DBP, aumentato rilassamento e senso di rilassamento (con scala VAS) ma solo la variazione della HR è risultata ststisticamente significativa. La riduzione della HR è stata maggiore nei gruppi T se confrontati con i NT (p<0,05), inoltre l'aumento della TP e HF (parametri legati all'attività parasimpatica) sono maggiori nei gruppi T.	I risultati sembrano suggerire una risposta simpato inibitoria al semplice tocco mentre la comunicazione non verbale potrebbe avere qualche effetto sulla percezione di benessere / rilassamento del soggetto.

Girsberger et al. 2014	Crossover randomized trial	Valutare gli effetti di un trattamento craniosacrale sui cambiamenti autonomici cardiaci.	31 soggetti con discomfort soggettivo (disturbi del sonno, stanchezza, stress, debolezza generalizzata) sono stati randomizzati in due gruppi (gruppo 1=15 soggetti, gruppo 2= 16 soggetti) che hanno ricevuto in ordine diverso due interventi: trattamento craniosacrale (T), controllo (C),	T: 30' di trattamento dove è stato eseguito il protocollo in 10 fasi di Upledger sottoponendo quindi il soggetto ad un tocco leggero su varie parti del corpo (piedi, sacro, torace, occipite, ossa parietali). C: 30' di riposo nella stessa stanza e nelle stesse condizioni del T.	Frequenza cardiaca (HR). Misure di variabilità della frequenza cardiaca (HRV), in particolare: SDNN e Total power (TP), High Frequency (HF), Low Frequency (LF), LF/HF. Tutte le misurazioni sono state effettuate pre e post intervento.	Aumento di SDNN sia per T che R ($p<0,05$), sebbene nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Aumento TP per T ($p<0,05$). Aumento di HF e LF nel post intervento rispetto al baseline per il gruppo T ($p<0,01$). Riduzione della HR nel post intervento per entrambi i gruppi (C $p<0,05$, T $p<0,01$) ma nessuna differenza significativa nel confronto tra i due gruppi.	Risposta simpato inibitoria per entrambi i gruppi, sebbene maggiore per il gruppo T (aumento della HF maggiore).
Kim et al 2015	Studio quasi sperimentale (controllo non equivalente)	Valutare se il tenere la mano e fornire informazioni adeguate ad un paziente candidato all'intervento di vertebroplastica in anestesia locale può ridurre l'ansia.	94 pazienti candidati alla vertebroplastica sono stati divisi in tre gruppi: Hand Holding 1 (T1, 30 soggetti); Hand Holding 2 (T2, 34 soggetti); Controllo (C, 30 soggetti).	T1: durante i 30' di intervento la mano del pz veniva tenuta tra le due mani del terapeuta, contemporaneamente un altro ricercatore leggeva un testo stampato con informazioni sull'intervento (T2: durante i 30' di intervento la mano del pz veniva tenuta tra le due mani del terapeuta. C: nessun intervento.	Frequenza pulsazioni e pressione sanguigna (HR, DBP, SBP). Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS), Gli outcome sono stati valutati pre e post intervento.	Riduzione della SBP maggiore nel gruppo T2 e T1 rispetto al C ($p<0,05$), il gruppo T2 risulta avere la riduzione maggiore. Riduzione dell'APAIS nel gruppo T1 rispetto al T2 e al C ($p<0,05$). Nessuna differenza statisticamente significativa per gli altri parametri.	Informazioni e tocco sono in grado di diminuire l'ansia percepita pre intervento e diminuire la SBP. L'effetto sulla SBP sembrerebbe determinato più dal tocco ed avere dunque un effetto simpato inibitorio.

DISCUSSIONE

Misure di outcome per il sistema nervoso autonomo

Gli studi inclusi in questa revisione utilizzano più misure di outcome per valutare l'attività autonoma nell'uomo. Ad oggi esistono infatti diverse metodiche e ciascuna di esse presenta vantaggi e svantaggi che saranno brevemente esposti.

Attualmente il gold standard è considerato la microneurografia [80] ma si tratta di una tecnica invasiva non esente anch'essa da limiti.

Misure emodinamiche

Le variazioni della frequenza cardiaca (HR) e delle risposte pressorie (SBP, DBP) sono state frequentemente utilizzate, specialmente in passato, come indicatori indiretti della risposta adrenergica cardiovascolare a diversi tipi di stimolo [81]. Queste misure hanno però dimostrato una scarsa riproducibilità [82].

Un altro limite è rappresentato dai numerosi fattori estrinseci che possono influenzarle. Nel nostro caso il massaggio può ad esempio modificare meccanicamente il flusso sanguigno e quindi determinare risposte emodinamiche non legate alla modificazione dell'attività autonoma [37].

Anche il bloccaggio adrenergico farmacologico risente delle stesse problematiche in quanto misura la riduzione della risposta cardiovascolare in seguito alla somministrazione di farmaci inibitori dei recettori adrenergici (propranololo, phentolamine ecc), ma come già detto la risposta cardiovascolare può modificarsi anche a causa di altri fattori [81].

Variabilità della frequenza cardiaca (HRV)

Essa viene definita come la variazione del tempo che intercorre tra un battito ed un altro (beat to beat interval). L'analisi matematica del tracciato ECG permette di evidenziare le principali variazioni nell'attività cardiaca [83].

Questi sono i principali parametri dell'HRV per la valutazione dell'attività autonoma [42]:

- High Frequency component of HRV correlata all'attività parasimpatica; l'aumento è un indice della modulazione vagale cardiaca ed i suoi valori crollano quando si somministra atropina [83].
- Low frequency component of HRV - significato dubbio e probabilmente correlato in maniera aspecifica ad un aumentato controllo autonomo del cuore sia esso di natura simpatica o parasimpatica [42].
- LF/HF ratio indicatore dell'equilibrio dell'attività simpatica/parasimpatica cardiaca [42,34,72]; una sua diminuzione è indice di uno sbilanciamento verso l'attività vagale.

Noradrenalina (NAdr) plasmatica

Costituisce il metodo di misura dell'attività simpatica maggiormente utilizzato in ambito medico [81]. Il limite principale dipende dal fatto che i valori di NAdr possono essere influenzati non solo dall'attività simpatica ma anche da altri due fattori, principalmente la clearance vascolare (in particolare nei campioni venosi) ed il re-uptake della NAdr.

Per queste ragioni i valori della NAdr plasmatica possono essere diversi a seconda del punto di prelievo del campione, della posizione in cui si trova il soggetto, del momento della giornata in cui è stato effettuato il prelievo, della temperatura a cui è stato fatto, ecc. Tutto questo fa sì che i valori di NAdr plasmatica non riflettano con precisione l'attività simpatica [81].

Inoltre la NAdr plasmatica non è in grado di fornire informazioni che ci permettano di valutare con precisione l'attività simpatica regionale.

Tecniche più sofisticate che prevedono l'utilizzo di radioisotopi sono in grado di meglio definire la quantità di NAdr a livello regionale; tuttavia esse sono metodiche complesse che vanno oltre la trattazione di questa tesi e pertanto non verranno esposte.

Alfa amilasi salivare

L'alfa amilasi è un enzima prodotto dalle ghiandole salivari controllate dal sistema nervoso autonomo ed ha una funzione nella degradazione dei carboidrati; essa risulta aumentata nel breve termine in reazione agli stress. Un solo studio [62] tra quelli analizzati ha preso in considerazione questa misura di outcome come indicativa dell'attività del SNA.

In realtà non è chiaro se questa misura possa essere usata come un outcome globale del SNA. Gli studi condotti a riguardo sollevano perplessità in quanto, nonostante vi siano chiare variazioni della sAA a stimoli esterni, tutti hanno utilizzato come gold standard di riferimento la noradrenalina plasmatica o la variazione delle misure emodinamiche [85]; in alcuni casi la sAA si è dimostrata correlata ad esse (specialmente ai parametri cardiovascolari) mentre in altri casi i risultati erano inconcludenti. Dunque, nonostante questo valore sia probabilmente influenzato dall'attività autonoma, ancora non si è chiarito in che modo; di conseguenza la sua utilità come indicatore dell'attività del SNA è perlomeno questionabile.

Microneurografia

La tecnica consiste nell'inserimento di un microelettrodo in un fascicolo nervoso (a livello peroneale o brachiale) in grado di registrare la scarica delle fibre post ganglioniche ortosimpatiche. I vantaggi di questa tecnica sono diversi: la possibilità di misurare l'attività simpatica in maniera dinamica, la

possibilità di misurare sia l'attività a livello dei fascicoli nervosi muscolari che della pelle, misure affidabili e riproducibili e correlabili all'attività simpatica cardiaca e renale [81].

Gli svantaggi sono legati essenzialmente all'invasività della tecnica e dunque alla possibilità di fare queste valutazioni solo in un setting di laboratorio molto specifico che già di per sé potrebbe influenzare l'attività autonoma.

Tecniche di imaging

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è una tecnica impiegata per visualizzare l'innervazione simpatica degli organi in grado di determinare il grado di denervazione conseguente alla presenza di determinate patologie. Il principale limite di questa tecnica è il non poter offrire risultati chiari ed affidabili sull'attività autonoma. Inoltre i costi di questa metodica la rendono difficilmente praticabile sia in ambito clinico che sperimentale [81].

Conduttanza cutanea e temperatura cutanea

L'attivazione simpatica produce l'attivazione delle ghiandole sudoripare cutanee e la vasocostrizione cutanea. Per questa ragione la conduttanza cutanea (galvanic skin response) e la temperatura cutanea sono frequentemente utilizzate come misure indirette dell'attività simpatica in risposta a stimoli [86].

La conduttanza cutanea si è dimostrata una misura di facile applicazione ma non esente da limiti. Innanzitutto le risposte a stimoli esterni (stress mentali, dolorifici e fisici) sono caratterizzate da un certo grado di adattamento ancora non ben definito ed in alcuni casi assente senza motivi apparentemente spiegabili [86]; inoltre si tratta di una misura regionale e segmentaria, non in grado di dare risposte sull'attività globale del SNA.

La temperatura superficiale cutanea è invece un parametro estremamente influenzabile da fattori estrinseci (temperatura, contatto manuale ecc.), specialmente negli studi che valutano l'effetto del tocco/terapia manuale [54].

Variazione del diametro pupillare

Considerata sia l'innervazione simpatica che parasimpatica pupillare, in grado di dare rispettivamente midriasi e miosi, la variazione del diametro pupillare è stata utilizzata in alcuni studi come outcome dell'attività autonoma [87]. In particolare una dilatazione pupillare (midriasi) viene associata ad un incremento dell'attività simpatica con decremento di quella parasimpatica, una restrizione (miosi) è invece indicativa di un incremento dell'attività parasimpatica e riduzione di quella simpatica.

Il limite maggiore di questa metodica è la sua difficoltà di misurazione e la particolare influenzabilità da parte di diversi fattori esterni, in primis la luce [87].

Affidabilità/accuratezza delle misure di outcome e regionalizzazione dell'attività autonoma

L'affidabilità è definita come "il grado di coerenza con cui uno strumento o un indice misurano una particolare qualità" mentre l'accuratezza è data dalla "determinazione del grado di concordanza tra il test clinico e il gold standard" [88].

Come già detto ad oggi il Gold Standard per le misurazioni dell'attività simpatica è la microneurografia, ma anch'essa presenta dei limiti come precedentemente accennato; le altre misure presentano invece tutti i limiti di affidabilità e accuratezza come evidenziato nei diversi studi citati in bibliografia.

Oltre a questi limiti la valutazione dell'attività autonoma nell'uomo è di difficile attuazione per un fattore intrinseco che alcuni definiscono

“regionalizzazione” (“Regionalization”) dell’attività simpatica. Il concetto è facilmente comprensibile con un esempio [81].

Tabella 9

Condition	Sympathetic nerve traffic		NE spillover		NE concentration	
	Muscle	Skin	Cardiac	Renal	Venous	Arterial
Mental stress	0, ↑ [61]	↑ [128]	↑ [85]	↑ [129]	0 [85]	0 [130], ↑ [95]
Vasovagal syncope	↓ [86,89]	?	↓ [48]	↓ [48,131]	↓ [48], 0 [85]	↓ [48]
Cigarette smoking	↓ [132,133]	↑ [133]	↑ [134]	?	0 [134]	↑ [132]
Low-salt diet	↑ [135,136]	?	0 [137]	↑ [137]	0 [137]	0 [138], ↑ [139]
Post-prandial phase	↑ [140]	?	0 [141]	↑ [141]	↑ [94,141]	0 [142], ↑ [142]
Hyperinsulinaemia	↑ [143]	0, ↑ [144]	?	0 [145]	0 [145]	↑ [146]
Isometric exercise	↑ [88]	↑ [147]	↑ [65]	↑ [148]	↑ [65]	↑ [149]
Aerobic exercise	↑ [87]	?	↑ [782,83]	↑ [150]	↑ [82]	↑ [151]
Exercise training	↓ [152]	?	0 [153]	↓ [153]	↓ [152]	↓ [153]
Diet-induced body-weight reduction	↓ [154,155]	?	?	?	↓ [155]	?

NE, noradrenaline; ↑, increase; 0, no change; ↓, decrease; ?, effect unknown. Where more than one response is given, this was due to inhomogeneity in the population studied. Numbers in parentheses refer to references.

Questa tabella (*Tabella 9*) presente nello studio di Grassi [81] illustra diversi tipi di outcome dell’attività simpatica in diverse condizioni psico-fisiche determinate da alcuni stress.

Con “Sympathetic nerve traffic” si intende l’attività nervosa simpatica misurata tramite microneurografia a livello del nervo peroneale per le terminazioni muscolari e cutanee, “NE spillover” indica il rilascio di NAdr a livello cardiaco e renale, “NE concentration” indica invece la concentrazione plasmatica di NAdr a livello venoso o arterioso. Come già visto si tratta di metodiche che propongono di dare risposte sull’attività simpatica dell’individuo.

Osservando la tabella è possibile notare come gli outcome non rispondano sempre in maniera coerente ad uno stesso tipo di stimolo. Se consideriamo ad

esempio la risposta adrenergica acuta al fumo di sigaretta (riga 3) abbiamo un aumento dell'attività simpatica a livello della cute ma non muscolare, che potrebbe avere la sua spiegazione nel riflesso barocettivo simpato-inibitorio in seguito all'aumento di pressione causato dal fumo. Possiamo poi notare un effettivo aumento della NAdr plasmatica a livello arterioso ma non venoso.

Gli esempi sono molti e mettono in luce come sostanzialmente la risposta autonoma non si comporti come un interruttore e sia un meccanismo finemente modulato a livello centrale (ipotalamico). La "regionalizzazione" della risposta simpatica sembra essere valida anche in soggetti con patologie ma ad oggi una descrizione completa di questi pattern neurovegetativi nelle varie condizioni di stress/malattia non è stata effettuata e non se ne conosce la variabilità.

Sostanzialmente si configura una situazione in cui un'unica misura di outcome non è sufficiente a descrivere il tipo di risposta autonoma messa in atto dall'organismo; tornando all'esempio di prima se si avesse a disposizione solo i livelli di NAdr venosa diremmo che il fumo di sigaretta non provoca nessuna attività, viceversa se fosse disponibile solo la microneurografia cutanea la risposta sarebbe invece considerata simpato-eccitatoria.

Per questa ragione i risultati ottenuti nei vari studi inclusi in questo elaborato sono da considerare solo delle indicazioni sul tipo di risposta; per poter definire dei risultati esaurienti sarebbero auspicabili studi che prendano in considerazione diverse misure di outcome cercando di descrivere il pattern di risposta autonoma al tocco o alla terapia manuale.

Effetti del tocco specifico sul sistema nervoso autonomo

Se consideriamo gli studi sul tocco specifico come un unico gruppo i risultati sono di difficile interpretazione, se invece gli analizziamo in base al tipo di intervento effettuato la discussione può risultare più coerente.

Mobilizzazioni

Sei studi su 8 depongono chiaramente a favore di un'azione simpato-eccitatoria delle mobilizzazioni ed è degno di nota il fatto che si tratti di tutti gli studi che hanno considerato la conduttanza cutanea (SC) come outcome [20,21,61,63,59,58]. In tutti e 6 i trials la SC nel gruppo di intervento risulta sempre superiore rispetto ai valori di baseline e a quelli del gruppo placebo e/o del gruppo controllo (quando previsto) in fase di trattamento (sempre con $p < 0,05$). Solo in Moutzouri [61] la significatività statistica si ha nel post trattamento.

Questi risultati sono coerenti con le 4 revisioni sistematiche pubblicate in relazione agli effetti delle mobilizzazioni sul SNA [1,3,12,13], dove l'aumento della conduttanza cutanea periferica in seguito a mobilizzazioni spinali, interpretato come effetto ortosimpatico, viene definito come una forte evidenza [3] in quanto supportato da risultati significativi in più studi di buona qualità. Nello studio di La Touche [63] l'aumento della SC (+83%) nel gruppo di intervento si accompagna ad un decremento della VAS intra ed interseduta (-29,13 mm) ed anche questo outcome è coerente con le revisioni sopra citate; questi risultati potrebbero quindi rafforzare l'ipotesi che le mobilizzazioni spinali siano in grado di attivare una modulazione discendente (dPAG) in grado di produrre un effetto simpato-eccitatorio ed un'analgia non oppioide.

Come accennato nell'introduzione due pubblicazioni [20,59] mostrano un effetto significativamente maggiore ipsilateralmente al lato mobilizzato rispetto al controlaterale. E' interessante notare che in Perry e Green [20] si effettua una mobilizzazione P/A di L4 monolaterale ed in Tsirakis [59] una mobilizzazione mediale (medial glide) con pressione sulle spinose associata al movimento di elevazione dell'arto inferiore. In Perry e Green la tecnica è dunque orientata verso l'interfaccia del nervo, in Tsirakis oltre all'azione sull'interfaccia si ha anche una mobilizzazione del sistema nervoso periferico.

Considerando che si tratta di mobilizzazioni lombari è plausibile ipotizzare che l'effetto autonomico (aumento della SC) sia determinato maggiormente

da una componente legata all'azione sull'interfaccia del nervo (green) o "neurodinamica" (tsirakis) piuttosto che da una stimolazione meccanica dei gangli simpatici come ipotizzato in passato. Altri studi non inclusi in questa tesi hanno tentato di indagare l'effetto delle mobilizzazioni spinali associate a movimenti degli arti [89,90] ma senza ottenere un chiaro "side effect"; pertanto l'ipotesi dell'attivazione ipsilaterale autonoma al momento rimane un fenomeno da approfondire.

L'ipotesi dell'effetto aggiunto che può avere la frequenza oscillatoria sul SNA [14,23,91] trova parziale conferma nello studio di Piekarz [58] che mostra un maggior aumento della SC nel gruppo con mobilizzazione a 3 Hz rispetto a quello a 2 Hz, sebbene la differenza non risulti statisticamente significativa.

Oltre ai limiti metodologici evidenziati nei capitoli precedenti, il limite maggiore degli studi che depongono a favore dell'effetto simpato-eccitatorio delle mobilizzazioni spinali è di aver considerato come unico outcome quasi esclusivamente la variazione di conduttanza cutanea periferica, misura che da sola risulta insufficiente se si vuole indagare in maniera completa l'effetto autonomo di un determinato stimolo [81]. Un altro limite è il fatto che 5 di questi 6 trial siano stati realizzati dallo stesso gruppo di ricercatori con approcci metodologici quasi sovrapponibili [1].

Due studi [60,62] mostrano risultati che sembrano suggerire un effetto simpato-inibitorio delle mobilizzazioni. Young [60] ad esempio mostra una riduzione significativa della pressione sistolica e della frequenza cardiaca rispetto ai valori di baseline sia nel gruppo di trattamento che nel gruppo placebo, Handerson [62] riporta una riduzione della sAA rispetto ai valori di baseline solo nel gruppo di intervento. I risultati di Yung sono peraltro in contrasto con La Touche [63] e con parte della letteratura passata [23,24] che riportano valori emodinamici in aumento nei gruppi di intervento rispetto all'intervento placebo.

Questa differenza di risultati potrebbe essere data sia dalla eterogeneità delle tecniche indagate (specialmente nel caso dello studio di Handerson) ma soprattutto dalla scarsa affidabilità degli outcome considerati (emodinamici

e sAA) e dal fenomeno della regionalizzazione dell'attività autonoma precedentemente accennato.

Manipolazioni

Due studi su 7 depongono chiaramente a favore di un'azione simpato-eccitatoria delle manipolazioni nell'immediato post trattamento, gli altri 5 non evidenziano nessun cambiamento significativo negli outcome in seguito all'intervento manipolativo.

È interessante notare come i due studi che mostrano i risultati più netti siano quelli che hanno utilizzato come outcome sempre la conduttanza cutanea [64,65]. Si tratta di studi molto simili in quanto entrambi confrontano una manipolazione L4-L5 con esercizi in estensione lombare tipo McKenzie, solo che in un caso [64] lo studio è stato eseguito su una popolazione sana, nell'altro [65] su una popolazione con LBP acuto e subacuto (<12 sett).

Nel primo caso gli effetti della manipolazione sulla conduttanza cutanea sono circa il doppio rispetto al gruppo che svolge esercizi, nel secondo l'effetto è quasi 3 volte superiore (+255% rispetto al 94% di chi svolge esercizi) e per entrambi la differenza tra i due gruppi rimane statisticamente significativa anche nel post intervento.

Questi risultati portano gli autori ad ipotizzare che l'attivazione simpatica sia effettivamente causata da meccanismi centrali più che riflessi e che sia strettamente correlata al sistema di modulazione discendente del dolore che potrebbe essere maggiormente "responsivo" in pazienti sintomatici.

In tutti gli studi che hanno considerato come outcome parametri cardiovascolari (HR, SBP e DBP) non si è osservata nessuna variazione statisticamente significativa né tra il gruppo di intervento e gli altri gruppi (placebo e/o controllo), ma nemmeno variazioni pre/post trattamento all'interno dello stesso gruppo. Questo dato è coerente con la revisione di Magnum del 2012 [92] che ha indagato gli effetti delle manipolazioni nella cura dell'ipertensione concludendo che non esistono evidenze sufficienti ad

affermare che le manipolazioni possano avere un effetto sulla pressione arteriosa.

È interessante notare come anche nel sottogruppo precedente gli unici due studi che hanno valutato la risposta cardiovascolare [60,63] hanno dato risultati in contrasto tra loro. Tutto questo sembrerebbe confermare il fatto che gli outcome cardiovascolari non diano informazioni affidabili e coerenti se considerati come indicatori dell'attività autonoma, limite peraltro già evidenziato da altri autori [81].

Anche gli studi di Roy e Sillevis [54,66], che hanno valutato rispettivamente gli effetti della manipolazione il primo sulla temperatura cutanea locale ed il secondo sul diametro pupillare, non hanno dato risultati statisticamente significativi né degni di nota se non un aumento della temperatura cutanea nel post trattamento rispetto al baseline nel gruppo che ha ricevuto la manipolazione [54]; questo risultato almeno secondo gli autori sembrerebbe causato più dal contatto cutaneo con il terapeuta che da una vasodilatazione in grado di aumentare la temperatura cutanea.

Massaggio e tecniche sui tessuti molli

Tutti gli studi di questo sottogruppo mostrano risultati coerenti con una risposta simpato-inibitoria/vagale alle tecniche di massaggio e sui tessuti molli; analizziamo meglio i risultati in base ai diversi outcome.

Nei tre studi che hanno preso in considerazione i parametri della HRV [34,56,69] abbiamo un aumento della HF ed una diminuzione del rapporto LF/HF, indicatori di una attivazione vagale cardiaca. In Kim [69] risulta aumentata anche la LF che però, come visto precedentemente, ha un valore dubbio come indicatore dell'attività simpatica; in ogni caso il rapporto LF/HF risulta sempre ridotto indicando uno sbilanciamento verso l'attività vagale. Interessante notare come questo tipo di risposte siano state ottenute con tecniche diverse (massaggio, linfo-drenaggio, massaggio thailandese), dirette

verso parti del corpo diverse, di durata diversa oltre che in coorti di popolazione diverse (pazienti e sani).

Nello studio di Diego [34] un massaggio con pressione moderata viene confrontato ad un massaggio con pressione leggera, il primo produce degli effetti simpato-inibitori mentre il massaggio leggero secondo l'autore darebbe effetti simpato-eccitatori alla luce di una lievissima diminuzione della HF ed un piccolo aumento della LF/HF, valori che però non costituiscono elementi sufficienti per definire un netto effetto ortosimpatico. Altro risultato degno di nota è la riduzione della VAS e della PPT nello studio di Buttagat [56] a suggerire il possibile effetto antalgico concomitante all'effetto vagale.

Per quanto riguarda i cinque studi che hanno invece preso in considerazione parametri cardiovascolari [32,67,68,57,16] in tutti si evidenzia una riduzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sistolica rispetto ai valori del gruppo sperimentale al baseline e ai valori del gruppo di controllo. Fernandez-Perez [16], Pinar [32] e Peng [67] mostrano anche una riduzione dello stato d'ansia valutata con il questionario STAI e in Pinar una riduzione dei valori di cortisolo ematico.

Questi risultati suggeriscono come la mobilitazione dei tessuti molli sia in grado di produrre un effetto simpato-inibitorio/vagale a livello cardiovascolare. Diego e Field suppongono che questo effetto sia determinato dalla stimolazione di alcuni meccanocettori cutanei e sottocutanei innervati da specifiche fibre afferenti vagali che proiettano verso le strutture centrali in grado di regolare l'attività autonoma globale (Nucleo del tratto solitario, Nucleo Ambiguo, Nucleo Dorsale Motorio del Vago). Questo spiegherebbe perché con il tocco leggero e sfiorante non si ottengono gli stessi effetti.

Al tempo stesso però non è escludibile un'attivazione del sistema modulazione discendente del vPAG in quanto uno studio evidenzia un effetto vagale unitamente ad una riduzione della VAS e della PPT [56]. Questo risultato potrebbe essere coerente con la teoria dell'attivazione sequenziale del dPAG e del vPAG suggerita da Wright in quanto il trattamento è durato 30 minuti,

e quindi di durata prolungata rispetto alle mobilitazioni e alle manipolazioni.

Questi risultati risentono di numerosi limiti, primo fra tutti la scarsa qualità degli studi valutati caratterizzati da significativi rischi per bias di performance e accertamento dell'esito. L'altro grande limite è legato al tipo degli outcomes utilizzati; tutti gli studi si sono orientati verso misure dell'attività cardiovascolare. Come già evidenziato queste misurazioni hanno già di per sé una bassa affidabilità, se a questo si aggiunge il fatto che le tecniche di massaggio possano influenzare "meccanicamente" queste misure (favorendo ad esempio il ritorno venoso o il rilascio di NO a livello endoteliale) si capisce come questi risultati siano da tenere in considerazione con molta prudenza senza giungere a conclusioni affrettate.

Effetti del tocco aspecifico sul sistema nervoso autonomo

Come già spiegato nel capitolo "caratteristiche degli studi" a causa dell'eterogeneità di questi articoli si è deciso di suddividerli in tre raggruppamenti in base agli obiettivi: studi che hanno preso in considerazione gli effetti fisiologici del tocco aspecifico confrontandolo con la semplice presenza di altri soggetti nella stanza o il tocco autosomministrato; studi che hanno valutato l'effetto del tocco prima e durante una stimolazione dolorifica; studi che hanno valutato l'effetto del tocco su soggetti con specifiche patologie o sottoposti a situazioni di stress nelle quali si ipotizza uno stato di attivazione ortosimpatica generalizzata (arousal aumentato).

Il primo sottogruppo è composto da 7 articoli [53,74,79,17,78,73] di cui 5 su 7 depongono a favore di un effetto vagale del tocco. In Drescher 1 e 2 [53] si osserva una riduzione della HR durante la fase di tocco rispetto al baseline ma nessuna differenza significativa tra la fase di tocco e la semplice presenza dell'operatore nella stanza post tocco o la fase di tocco autosomministrato. Questi risultati non forniscano un'informazione chiara, in quanto la

diminuzione della HR potrebbe essere dovuta anche alla posizione seduta mantenuta per il tempo dell'esperimento o al semplice adattamento alle condizioni ambientali.

Lo studio di Felhendeler [79] sembra fornire indicazioni più chiare in quanto si osserva una riduzione della HR (-6,9 Bpm), SBP (-6 mmHg) e DBP (-6,8 mmHg) nel gruppo di trattamento (tocco moderato con device su alcuni punti dell'agopuntura) rispetto ai valori di baseline e ai risultati del gruppo placebo (stroke leggero lungo alcuni meridiani) e del gruppo di controllo. Anche in questo caso, come già visto precedentemente in Diego [34], sembra che una pressione moderata piuttosto che quella leggera sia in grado di evocare una risposta autonoma.

Anche Sugiura [78] utilizza pressioni moderate sulla pianta del piede ottenendo una riduzione della HR in fase di trattamento rispetto ai valori di baseline, riduzione che si mantiene anche in fase post trattamento; purtroppo anche in questo caso i risultati presentano i medesimi limiti evidenziati in Drescher [53]. Infine lo studio di Shaltout [73] mostra una riduzione della HR statisticamente significativa in entrambi i gruppi (tocco e non tocco), ma i due gruppi sottoposti al tocco presentano una riduzione maggiore e significativa rispetto agli altri due, oltre che un maggior aumento della HF.

In Edens [74] i risultati sono invece in contrasto a quanto esposto fino ad ora perché nei due gruppi sottoposti al tocco la HR risulta aumentata durante lo svolgimento delle operazioni mentali. Questo effetto potrebbe essere spiegabile considerando che durante lo svolgimento di una task cognitivo la presenza ravvicinata di un altro soggetto, oltre che il contatto fisico, possano costituire ulteriori stressor in grado di incrementare l'arousal e di conseguenza l'attività simpatica, ma esse restano solo nel campo delle ipotesi.

Lo studio di Milnes [17] infine non presenta nessuna variazione significativa dei diversi outcome in grado di suggerire un effetto autonomico della tecnica di compressione del 4° ventricolo (CV4), bisogna però anche considerare che la popolazione scelta era costituita da 10 studenti di osteopatia la cui conoscenza della tecnica potrebbe in qualche modo aver influenzato i risultati.

Nel complesso i risultati di questo sottogruppo sembrerebbero propendere per un effetto vagale del tocco aspecifico, specialmente se di intensità moderata, ovviamente al netto di tutti i limiti degli studi che verranno presi in considerazione più avanti.

Passando al secondo sottogruppo 3 studi hanno analizzato come varia la risposta autonoma e la percezione dolorifica con il tocco aspecifico [31,33,52]. Tutti mostrano come la stimolazione dolorifica sia in grado di produrre un aumento della HR e degli altri parametri cardiovascolari (SBP, DBP in Fishman) senza però influenzare la conduttanza cutanea [31].

La stimolazione tattile è in grado di abbassare la HR, SBP, DBP rispetto ai valori di baseline [31,52] e, se effettuata durante la stimolazione dolorifica, determina un abbassamento degli stessi outcome rispetto ai loro valori durante la semplice stimolazione dolorifica (anche se in Fishman questo abbassamento non risulta statisticamente significativo).

Nessuno dei tre studi mostra una variazione significativa della percezione dolorifica quando i soggetti venivano sottoposti al tocco insieme allo stimolo dolorifico, solo Fishman [52] documenta un suo decremento ma senza raggiungere la significatività statistica.

In Watanabe [33] la sola stimolazione tattile in grado di abbassare la HR è quella con il device ruvido, mentre quello liscio non è in grado di modificare nessun parametro. Tutto questo lascia supporre un meccanismo riflesso in grado di inibire selettivamente l'attività simpato-eccitatoria cardiaca determinata dallo stimolo dolorifico ("somato cardiac sympathetic C-reflex"), inibizione elicitata solo da una stimolazione tattile ruvida e quindi probabilmente legato alla sollecitazione di specifici recettori. Questo risultato è coerente con quelli trovati nel sottogruppo precedente dove l'effetto neurovegetativo del tocco sembra elicitato maggiormente da stimolazioni moderate che da sfioramenti [34,78,79].

I risultati ottenuti da Watanabe sugli umani sono peraltro gli stessi avuti sui ratti anestetizzati [93] dove solo la stimolazione ruvida era in grado di inibire il “somato cardiac sympathetic C-reflex” e tale inibizione risultava maggiore se il contatto avveniva in corrispondenza dello stesso dermatomero dello stimolo dolorifico come peraltro effettuato nello studio sugli umani. Gli autori hanno quindi ipotizzato l’esistenza di una sorta di meccanismo “cancello” tra le vie della sensibilità tattile e le vie afferenti ortosimpatiche.

Sembra inoltre che questa inibizione del “somato cardiac sympathetic C-reflex” da parte del tocco venga completamente annullata dalla somministrazione di naloxone e dunque, probabilmente, alla base di questo meccanismo potrebbe sussistere un’attivazione del sistema endogeno oppioide [93].

Abbiamo infine 7 studi che hanno valutato l’effetto del tocco sulla risposta neurovegetativa in popolazioni di soggetti con patologie o sottoposti a condizioni di arousal aumentato e dunque di attivazione ortosimpatica generalizzata [70,71,75,76,77,18,72].

Moon e Kim [71,72] mostrano una riduzione dell’ansia percepita nel post intervento chirurgico dei soggetti sottoposti al tocco/tocco e informazioni rispetto al gruppo di controllo, ma gli outcome “fisiologici” sembrerebbero scarsamente influenzati. Da notare solo un minor aumento di epinefrina/norepinefrina e cortisolo plasmatico nel gruppo di intervento in Moon [71] ed una minor SBP nei due gruppi sottoposti al tocco rispetto al controllo in Kim [72]. Sempre in Moon invece la DBP risulta leggermente ma significativamente ($p < 0,05$) aumentata nel gruppo sottoposto al tocco.

Risultati simili gli ha ottenuti Henricson [70]. Anche in questo caso è evidente una riduzione dell’ansia percepita nel gruppo di intervento rispetto al controllo ed una riduzione nell’assunzione quotidiana di sedativi, ma gli effetti sui parametri cardiovascolari sono deboli se non una riduzione della DBP in 2°, 3° e 4° giornata di trattamento nel gruppo sottoposto al tocco.

I risultati di questi tre studi oltre ai limiti metodologici che vedremo più avanti risentono del tipo di popolazione scelta e del contesto ospedaliero nel quale sono stati effettuati. Infatti l'assunzione di farmaci potrebbe aver avuto effetti a noi sconosciuti sull'attività autonoma influenzando così i risultati. Di fatto in queste popolazioni di soggetti il tocco sembrerebbe più efficace sull'ansia percepita che sui parametri fisiologici.

McFadden [76] ha invece mostrato una riduzione significativa dell'HR post intervento maggiore nel gruppo di intervento rispetto al placebo. Altro dato interessante è che questa riduzione post trattamento è aumentata a partire dal 4° trattamento ed in particolare dopo i primi 20'. Le ragioni di un maggior effetto nel gruppo sottoposto ad acupressure potrebbero plausibilmente essere sempre legate all'intensità della pressione esercitata in fase di trattamento [33,34,78,79], mentre l'incremento della riduzione dopo 4 sedute potrebbe correlarsi ad un effetto di "apprendimento/abitudine" al trattamento.

Risultati simili sono stati ottenuti da Matsubara [18] e Girsberg [77]. Nel primo studio entrambi i trattamenti hanno ridotto l'ansia percepita, ma l'unico a ridurre significativamente la HR durante e dopo l'intervento è stato il trattamento locale. Questo risultato è coerente con quanto accennato precedentemente in riferimento allo studio di Hotta [93] sui ratti dove si era visto come l'effetto del riflesso simpato-inibitorio fosse maggiore se la stimolazione tattile veniva effettuata sul dermatomero corrispondente all'area dolorosa.

In Girsberg [77] i soggetti sottoposti a intervento craniosacrale di 30 minuti hanno dimostrato un maggior aumento della HF e LF ($p < 0,05$) indice di un aumento dell'attività autonoma principalmente vagale. Lo studio di Castro [75] che ha valutato gli effetti del trattamento craniosacrale su soggetti con fibromialgia non ha dato nessun risultato significativo in termini autonomici.

In sintesi i risultati di questo sottogruppo mostrano un chiaro effetto del tocco sull'ansia percepita ma deboli risultati per quanto riguarda la variazione dell'attività autonoma. Al netto di tutti i limiti degli studi la letteratura

analizzata sembrerebbe propendere per un lieve effetto simpato-inibitore del tocco in popolazioni con arausal aumentato.

Come già accennato gli studi considerati in questo gruppo risentono purtroppo di numerosi limiti. Innanzitutto su 16 articoli (ma 17 trials in quanto Dresher [53] contiene due esperimenti) abbiamo solo quattro RCT, gli altri sono quattro studi quasi sperimentali (trial non randomizzati/non controllati/controlli non equivalenti) e 9 repeat measures study e crossover study. Questi ultimi portano con sé alcuni limiti intrinseci al tipo di disegno dello studio come ad esempio possibili effetti dati dall'ordine dei trattamenti, normalizzazione dei parametri fisiologici per abitudine al setting di trattamento e fenomeni di carry over degli effetti senza conoscere effettivamente le tempistiche di washout.

Come già visto la qualità complessiva di questo gruppo è molto bassa: ben 6 studi hanno un punteggio alla PEDro scale inferiore o uguale a 3 e solo 5 superiore a 6. Sette studi [74,31,53,17,78,72] presentano significativi rischi per bias di selezione principalmente per assenza di randomizzazione, allocazione non nascosta e gruppi di intervento non comparabili al baseline per i principali fattori prognostici. Altri 10 studi sono a rischio per bias di performance e accertamento dell'esito a causa della mancata cecità dei soggetti, dell'operatore e del valutatore [71,72,74,31,53,17,18,77,78].

Infine quasi tutti gli studi, ad eccezione di Dresher [31] e Matsubara [77], hanno adottato come misure di outcome esclusive per la valutazione dell'attività autonoma parametri dell'attività cardiovascolare con limiti di affidabilità già evidenziati e facilmente influenzabili da numerosi fattori intrinseci ed estrinseci [81].

Al netto di tutto questo gli articoli selezionati suggeriscono un effetto simpato-inibitore e vagale del semplice tocco, in particolare se di moderata intensità ed in corrispondenza dell'area dolorosa (stesso dermatomero). Le ragioni di questo effetto potrebbero risiedere in meccanismi riflessi di tipo simpato-inibitori con coinvolgimento del sistema endogeno oppioide (Diego e

Watanabe) sebbene occorre non sottovalutare il valore consolatorio e calmante che il tocco interpersonale può avere sulla sfera emotiva e cognitiva di un soggetto con effetti quindi anche sullo stato d'ansia percepito [38,70,71,72,77], specialmente in condizioni di arousal aumentato.

CONCLUSIONI

Alla luce dei risultati appena discussi possiamo trarre le seguenti conclusioni.

In primo luogo esistono forti evidenze (vedi “materiali e metodi”), peraltro concordi con la letteratura non analizzata in questo elaborato, che le mobilizzazioni spinali oscillatorie, le mobilizzazioni spinali con movimento e le manipolazioni spinali abbiano un effetto simpato-eccitatorio (evidenziato dall’aumento della conduttanza cutanea) durante e talvolta nell’immediato post intervento, questa risposta simpatica è anche plausibilmente associata ad un effetto antalgico [63].

Esistono moderate evidenze che le tecniche sui tessuti molli come vari tipi di massaggio [34,57,56,68,32,67], tecniche miofasciali cervicali [16] e linfo-drenaggio [69] abbiano un effetto vagale principalmente sull’attività cardiocircolatoria. Gli effetti vagali sembrerebbero maggiori quando le tecniche prevedono una pressione moderata e non il semplice sfioramento [34,56] e frequentemente questi effetti si associano ad una riduzione dell’ansia percepita [16,32,67].

Conclusioni simili si possono trarre per gli effetti del tocco aspecifico:

- evidenze moderate mostrano un effetto vagale del semplice tocco rispetto alla sola presenza di un altro soggetto nella stanza e di un tocco autosomministrato [53,74,79,17,78,73];
- moderate evidenze dimostrano che il tocco è in grado di modulare la risposta autonoma allo stimolo dolorifico inibendo il riflesso somato-cardiaco ma senza modificare la percezione dolorifica [31,33,52];
- limitate evidenze suggeriscono infine un blando effetto simpato-inibitorio e di riduzione dell’ansia percepita su popolazioni di soggetti con arousal aumentato [70,71,75,76,77,18,72].

Dai risultati emersi in questo elaborato si può concludere che tutti i tipi di tocco influenzano la risposta neurovegetativa ma il tipo di tocco sembra determinarne la modulazione.

Sebbene, come già esposto nella discussione, la risposta neurovegetativa ad uno stimolo è sempre una risposta complessa, in termini generali e semplificativi potremmo dire che tecniche più intense mirate alla colonna generano immediate risposte simpato-eccitatorie mentre approcci più blandi orientati verso i tessuti molli, incluso il semplice tocco, producono risposte che potremmo interpretare come vagali o comunque simpato-inibitorie e di riduzione dell'ansia percepita.

I risultati di alcuni studi fanno pensare all'esistenza di meccanismi sia riflessi che centrali in grado di spiegare queste risposte. Probabilmente, come modellizzato da Bialosky [2], le tecniche di terapia manuale comportano una risposta multisistemica modulata centralmente (ovvero un'attivazione coordinata di meccanismi tissutali periferici, riflessi e centrali) come anche nel caso del tocco aspecifico.

D'altronde tipi di contatto diverso stimolano popolazioni di recettori in grado a loro volta di fornire afferenze differenti e di determinare il probabile coinvolgimento di vie e strutture centrali diverse e dunque, infine, risposte diverse.

Tutto questo in linea generale ha una sua logica ma, come è evidente dai risultati, è forzato ricondurre tutto solamente ad un meccanismo stimolo/risposta; non possiamo escludere che alcuni elementi come l'aspettativa, il contesto, le credenze e le cognizioni del soggetto sottoposto alla tecnica o al tocco possano avere la loro parte nella risposta del sistema nervoso autonomo come peraltro evidenziato dai risultati di alcuni articoli inclusi [62,74] e da altre pubblicazioni [94,95].

Wright suggerisce ad esempio che la reazione simpato eccitatoria alle manipolazioni spinali sia una reazione "difensiva" in quanto coinvolgendo con la manovra una struttura vitale l'organismo metta in atto un'attivazione simpatica ed un'analgesia in grado di rispondere all'immediato allarme come

nel caso di qualsiasi altro “pericolo” [26]. Allo stesso modo altri ipotizzano che gli effetti fisiologici e calmanti del tocco abbiano invece una spiegazione nel significato sociale “consolatorio ed affettivo” ad esso attribuito e che pertanto la risposta neurovegetativa sia determinata anche da questa aspettativa [38].

L’indagine sulla variazione della risposta neurovegetativa e clinica ad un medesimo tipo di tocco su soggetti con aspettative diverse potrebbe essere un campo di indagine da approfondire.

Questa ricerca presenta numerosi limiti. In relazione agli studi selezionati la maggior parte di essi hanno considerato un solo tipo di outcome, ma come abbiamo visto la risposta neurovegetativa è una risposta complessa che occorre indagare in maniera ampia includendo più misurazioni e possibilmente la microneurografia che ad oggi costituisce il gold standard nella valutazione. I risultati ottenuti in questa tesi dunque ci possono fornire delle indicazioni ma sono ancora distanti dal definire il quadro completo dell’attività autonoma in risposta al contatto manuale specifico o aspecifico.

Altro limite significativo della ricerca è la bassa qualità degli studi selezionati per il gruppo del tocco aspecifico e del massaggio/sstm con tutti i limiti già evidenziati nei capitoli precedenti.

Per quanto riguarda la metodologia adottata per svolgere questo elaborato i punti critici sono i seguenti:

- La ricerca è stata effettuata solo su tre database (Medline, PEDro e Cochrane Library) mentre l’utilizzo anche di altri database avrebbe assicurato una più completa considerazione degli studi scientifici riguardanti l’argomento in questione.
- I limiti posti per l’inclusione e l’esclusione degli articoli potrebbero essere rivisti, specialmente nel caso del tocco specifico, includendo ad esempio anche studi precedenti al 2006 e gli studi crossover.

- Il critical appraisal degli studi inclusi poteva essere svolto in maniera più accurata, magari utilizzando come strumento di valutazione il Risk of Bias della Cochrane.
- L'analisi dei risultati è stata effettuata in termini maggiormente qualitativi che quantitativi mentre sarebbe stato opportuno fornire i risultati effettivi degli outcome considerati.

KEYPOINTS

1. Sia il tocco specifico che aspecifico sono in grado di influenzare l'attività neurovegetativa.
2. Tecniche specifiche dirette alla colonna (mobilizzazioni, mobilizzazioni con movimento e manipolazioni) hanno effetti interpretabili come risposte simpato-eccitatorie.
3. Tecniche sui tessuti molli (massaggio, SSTM) e tocco aspecifico hanno effetti interpretabili come simpato-inibitori/vagali.
4. Una risposta neurofisiologica multisistemica potrebbe essere il meccanismo in grado di spiegare le risposte per entrambi i tipi di tocco (specifico e aspecifico).

BIBLIOGRAFIA

- 1- Schmid A, Brunner F, Wright A, Bachmann LM. Paradigm shift in manual therapy? Evidence for a central nervous system component in the response to passive cervical joint mobilisation. *Man Ther.* 2008 Oct;13(5):387-96.
- 2- Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Man Ther.* 2009 Oct;14(5):531-8.
- 3- Kingston L, Claydon L, Tumilty S. The effects of spinal mobilizations on the sympathetic nervous system: a systematic review. *Man Ther.* 2014 Aug;19(4):281-7.
- 4- Wright A. Recent concepts in the neurophysiology of pain. *Man Ther.* 1999 Nov;4(4):196-202.
- 5- Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Pract.* 2005 Jun;5(2):85-94.
- 6- Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain.* 2008 Feb;9(2):122-45.
- 7- Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther.* 2010 Apr;15(2):135-41.
- 8- Pickar JG. Neurophysiological effects of spinal manipulation. *Spine J.* 2002 Sep-Oct;2(5):357-71.
- 9- Zusman M. Mechanism of Musculoskeletal Physiotherapy. *Physical Therapy Reviews* 2004; **9**: 39–49
- 10- Meeus M, Nijs J, Vanderheiden T, Baert I, Descheemaeker F, Struyf F. The effect of relaxation therapy on autonomic functioning, symptoms and daily functioning, in patients with chronic fatigue syndrome or fibromyalgia: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2015 Mar;29(3):221-33.
- 11- Gerwin RD, Dommerholt J, Shah JP. An expansion of Simons' integrated hypothesis of trigger point formation. *Curr Pain Headache Rep.* 2004 Dec;8(6):468-75.
- 12- Chu J, Allen DD, Pawlowsky S, Smoot B. Peripheral response to cervical or thoracic spinal manual therapy: an evidence-based review with meta analysis. *J Man Manip Ther.* 2014 Nov;22(4):220-9.

- 13- Lascurain-Aguirrebeña I, Newham D, Critchley DJ. Mechanism of Action of Spinal Mobilizations: A Systematic Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016 Jan;41(2):159-72.
- 14- Chiu TW, Wright A. To compare the effects of different rates of application of a cervical mobilisation technique on sympathetic outflow to the upper limb in normal subjects. *Man Ther*. 1996 Sep;1(4):198-203.
- 15- Goertz CM, Salsbury SA, Vining RD, Long CR, Pohlman KA, Weeks WB, Lamas GA. Effect of Spinal Manipulation of Upper Cervical Vertebrae on Blood Pressure: Results of a Pilot Sham-Controlled Trial. *J Manipulative Physiol Ther*. 2016 Jun;39(5):369-80.
- 16- Fernández-Pérez AM, Peralta-Ramírez MI, Pilat A, Villaverde C. Effects of myofascial induction techniques on physiologic and psychologic parameters: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2008 Sep;14(7):807-11.
- 17- Milnes K, Robert W. Moran. Physiological effects of a CV4 cranial osteopathic technique on autonomic nervous system function: A preliminary investigation. *International Journal of Osteopathic Medicine* 10 (2007) 8-17.
- 18- Girsberger W, Bänziger U, Lingg G, Lothaller H, Endler PC. Heart rate variability and the influence of craniosacral therapy on autonomous nervous system regulation in persons with subjective discomforts: a pilot study. *J Integr Med*. 2014 May;12(3):156-61.
- 19- Harris W, Wagon RJ. The effects of chiropractic adjustments on distal skin temperature. *J Manipulative Physiol Ther*. 1987 Apr;10(2):57-60.
- 20- Perry J, Green A. An investigation into the effects of a unilaterally applied lumbar mobilisation technique on peripheral sympathetic nervous system activity in the lower limbs. *Man Ther*. 2008 Dec;13(6):492-9.
- 21- Jowsey P, Perry J. Sympathetic nervous system effects in the hands following a grade III postero-anterior rotatory mobilisation technique applied to T4: a randomised, placebo-controlled trial. *Man Ther*. 2010 Jun;15(3):248-53.
- 22- Welch A, Boone R. Sympathetic and parasympathetic responses to specific diversified adjustments to chiropractic vertebral subluxations of the cervical and thoracic spine. *J Chiropr Med*. 2008 Sep;7(3):86-93.
- 23- McGuinness J, Vicenzino B, Wright A. Influence of a cervical mobilization technique on respiratory and cardiovascular function. *Man Ther*. 1997 Nov;2(4):216-220.

- 24- Vicenzino B., T. Cartwright, D. Collins, A. Wright. Cardiovascular and respiratory changes produced by lateral glide mobilization of the cervical spine. *Manual Therapy* (1998) 3(2), 67-71
- 25- Papathanassoglou ED, Mpouzika MD. Interpersonal touch: physiological effects in critical care. *Biol Res Nurs*. 2012 Oct;14(4):431-43. Epub 2012 Jul 6.
- 26- Wright A. Hypoalgesia post-manipulative therapy: a review of a potential neurophysiological mechanism. *Man Ther*. 1995 Nov;1(1):11-6.
- 27- Lovick T. Interactions between descending pathways from the dorsal and ventrolateral periaqueductal gray matter in the rat. *NATO ASI Ser*. 1991;213:101-20.
- 28- Kuraishi Y, Kawamura M, Yamaguchi T, Houtani T, Kawabata S, Futaki S, Fujii N, Satoh M. Intrathecal injections of galanin and its antiserum affect nociceptive response of rat to mechanical, but not thermal, stimuli. *Pain*. 1991 Mar;44(3):321-4.
- 29- Grayson JE, Barton T, Cabot PJ, Souvlis T. Spinal manual therapy produces rapid onset analgesia in a rodent model. *Man Ther*. 2012 Aug;17(4):292-7.
- 30- Paungmali A, O'Leary S, Souvlis T, Vicenzino B. Naloxone fails to antagonize initial hypoalgesic effect of a manual therapy treatment for lateral epicondylalgia. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004 Mar-Apr;27(3):180-5.
- 31- Drescher VM, Whitehead WE, Morrill-Corbin ED, Cataldo MF. Physiological and subjective reactions to being touched. *Psychophysiology*. 1985 Jan;22(1):96-100.
- 32- Pinar R, Afsar F. Back Massage to decrease state anxiety, cortisol level, blood pressure, heart rate and increase sleep quality in family caregivers of patients with cancer: a Randomised Controlled Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(18):8127-33.
- 33- Watanabe N, Miyazaki S, Mukaino Y, Hotta H. Effect of gentle cutaneous stimulation on heat-induced autonomic response and subjective pain intensity in healthy humans. *J Physiol Sci*. 2012 Jul;62(4):343-50.
- 34- Diego MA, Field T. Moderate pressure massage elicits a parasympathetic nervous system response. *Int J Neurosci*. 2009;119(5):630-8.
- 35- Lund I, Ge Y, Yu LC, Uvnas-Moberg K, Wang J, Yu C, Kurosawa M, Agren G, Rosén A, Lekman M, Lundeborg T. Repeated massage-like stimulation induces long-term effects on nociception: contribution of oxytocinergic mechanisms. *Eur J Neurosci*. 2002 Jul;16(2):330-8. Erratum in: *Eur J*

Neurosci. 2005 Sep;22(6):1553-4. Ge, Y [added]. Retraction in: Fritschy JM, Sarter M. Eur J Neurosci. 2009 Feb;29(4):868.

36- Ouchi Y, Kanno T, Okada H, Yoshikawa E, Shinke T, Nagasawa S, Minoda K, Doi H. Changes in cerebral blood flow under the prone condition with and without massage. Neurosci Lett. 2006 Oct 23;407(2):131-5.

37- Nelson NL. Massage therapy: understanding the mechanisms of action on blood pressure. A scoping review. J Am Soc Hypertens. 2015 Oct;9(10):785-93. doi: 10.1016/j.jash.2015.07.009.

38- McGlone F, Wessberg J, Olausson H. Discriminative and affective touch: sensing and feeling. Neuron. 2014 May 21;82(4):737-55. doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.001.

39- "The PEDro scale (partitioned): Guidelines and explanations" consultato dal sito internet www.pedro.fhs.usyd.edu.au.

40- Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. Phys Ther. 2003 Aug;83(8):713-21.

41- Moulson A, Watson T. A preliminary investigation into the relationship between cervical snags and sympathetic nervous system activity in the upper limbs of an asymptomatic population. Man Ther. 2006 Aug;11(3):214-24.

42- Butttagat V, Eungpinichpong W, Chatchawan U, Arayawichanon P. Therapeutic effects of traditional Thai massage on pain, muscle tension and anxiety in patients with scapulothoracic syndrome: a randomized single-blinded pilot study. J Bodyw Mov Ther. 2012 Jan;16(1):57-63.

43- J. Perry, H. Poel-Bonnett, E. Hutton, R. Dixey. An investigation into the effects of a trigger point release technique to trapezius on peripheral sympathetic nervous system activity and pressure pain thresholds in the upper limb. Manual Therapy 25 (2016) e57ee169

44- Ward J, Coats J, Tyler K, Weigand S, Williams G. Immediate effects of anterior upper thoracic spine manipulation on cardiovascular response. J Manipulative Physiol Ther. 2013 Feb;36(2):101-10.

45- Ward J, Tyler K, Coats J, Williams G, Kulcak K. Immediate effects of upper thoracic spine manipulation on hypertensive individuals. J Man Manip Ther. 2015 Feb;23(1):43-50.

46- Drescher VM, Hayhurst V, Whitehead WE, Joseph JA. The effects of tactile stimulation on pulse rate and blood pressure. [Abstract] Biol Psychiatry. 1982 Nov;17(11):1347-52.

- 47- Randolph GL. Therapeutic and physical touch: physiological response to stressful stimuli. [Abstract] *Nurs Res.* 1984 Jan-Feb;33(1):33-6.
- 48- Weiss SJ. Effects of differential touch on nervous system arousal of patients recovering from cardiac disease. [Abstract] *Heart Lung.* 1990 Sep;19(5 Pt 1):474-80.
- 49- Heidt P. Effect of therapeutic touch on anxiety level of hospitalized patients. *Nurs Res.* 1981 Jan-Feb;30(1):32-7.
- 50- Chien L-W, Chen F-C, Hu H-Y, Liu C-F. Correlation of electrical conductance in meridian and autonomic nervous activity after auricular acupressure in middle-aged women. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY).* 2014;20(8):635-641.
- 51- Kuo SY, Tsai SH, Chen SL, Tzeng YL. Auricular acupressure relieves anxiety and fatigue, and reduces cortisol levels in post-caesarean section women: A single-blind, randomised controlled study. *Int J Nurs Stud.* 2016 Jan;53:17-26.
- 52- Fishman E, Turkheimer E, DeGood DE. Touch relieves stress and pain. *J Behav Med.* 1995 Feb;18(1):69-79.
- 53- Drescher VM, Gantt WH, Whitehead WE. Heart rate response to touch. *Psychosom Med.* 1980 Nov;42(6):559-65.
- 54- Roy RA, Boucher JP, Comtois AS. Paraspinal cutaneous temperature modification after spinal manipulation at L5. *J Manipulative Physiol Ther.* 2010 May;33(4):308-14.
- 55- Perry J, Green A, Singh S, Watson P. A preliminary investigation into the magnitude of effect of lumbar extension exercises and a segmental rotatory manipulation on sympathetic nervous system activity. *Man Ther.* 2011 Apr;16(2):190-5.
- 56- Buttagat V, Eungpinichpong W, Chatchawan U, Kharmwan S. The immediate effects of traditional Thai massage on heart rate variability and stress-related parameters in patients with back pain associated with myofascial trigger points. *J Bodyw Mov Ther.* 2011 Jan;15(1):15-23.
- 57- Billhult A, Lindholm C, Gunnarsson R, Stener-Victorin E. The effect of massage on immune function and stress in women with breast cancer--a randomized controlled trial. *Auton Neurosci.* 2009 Oct 5;150(1-2):111-5.
- 58- Piekarz V, Perry J. An investigation into the effects of applying a lumbar Maitland mobilisation at different frequencies on sympathetic nervous system activity levels in the lower limb. *Man Ther.* 2016 Jun;23:83-9.

59- Tsirakis V, Perry J. The effects of a modified spinal mobilisation with leg movement (SMWLM) technique on sympathetic outflow to the lower limbs. *Man Ther.* 2015 Feb;20(1):103-8.

60- Yung E, Wong M, Williams H, Mache K. Blood pressure and heart rate response to posteriorly directed pressure applied to the cervical spine in young, pain-free individuals: a randomized, repeated-measures, double-blind, placebo-controlled study. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2014 Aug;44(8):622-6.

61- Moutzouri M, Perry J, Billis E. Investigation of the effects of a centrally applied lumbar sustained natural apophyseal glide mobilization on lower limb sympathetic nervous system activity in asymptomatic subjects. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012 May;35(4):286-94. Erratum in: *J Manipulative Physiol Ther.* 2012 Jul;35(6):491. Joanna, Perry [corrected to Perry, Jo]; Eudokia, Billis [corrected to Billis, Evdokia].

62- Henderson AT, Fisher JF, Blair J, Shea C, Li TS, Bridges KG. Effects of rib raising on the autonomic nervous system: a pilot study using noninvasive biomarkers. *J Am Osteopath Assoc.* 2010 Jun;110(6):324-30.

63- La Touche R, París-Alemany A, Mannheimer JS, Angulo-Díaz-Parreño S, Bishop MD, López Valverde-Centeno A, von Piekartz H, Fernández-Carnero J. Does mobilization of the upper cervical spine affect pain sensitivity and autonomic nervous system function in patients with cervico craniofacial pain?: A randomized-controlled trial. *Clin J Pain.* 2013 Mar;29(3):205-15.

64- Perry J, Green A, Singh S, Watson P. A preliminary investigation into the magnitude of effect of lumbar extension exercises and a segmental rotatory manipulation on sympathetic nervous system activity. *Man Ther.* 2011 Apr;16(2):190-5.

65- Perry J, Green A, Singh S, Watson P. A randomised, independent groups study investigating the sympathetic nervous system responses to two manual therapy treatments in patients with LBP. *Man Ther.* 2015 Dec;20(6):861-7.

66- Sillevs R, Cleland J, Hellman M, Beekhuizen K. Immediate effects of a thoracic spine thrust manipulation on the autonomic nervous system: a randomized clinical trial. *J Man Manip Ther.* 2010 Dec;18(4):181-90.

67- Peng S, Ying B, Chen Y, Sun X. Effects of massage on the anxiety of patients receiving percutaneous coronary intervention. *Psychiatr Danub.* 2015 Mar;27(1):44-9.

68- Supa'at I, Zakaria Z, Maskon O, Aminuddin A, Nordin NA. Effects of Swedish massage therapy on blood pressure, heart rate, and inflammatory markers in hypertensive women. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:171852.

- 69- Kim SJ, Kwon OY, Yi CH. Effects of manual lymph drainage on cardiac autonomic tone in healthy subjects. *Int J Neurosci*. 2009;119(8):1105-17.
- 70- Henricson M, Ersson A, Määttä S, Segesten K, Berglund AL. The outcome of tactile touch on stress parameters in intensive care: a randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2008 Nov;14(4):244-54.
- 71- Moon JS, Cho KS. The effects of handholding on anxiety in cataract surgery patients under local anaesthesia. *J Adv Nurs*. 2001 Aug;35(3):407-15.
- 72- Kim BH, Kang HY, Choi EY. Effects of handholding and providing information on anxiety in patients undergoing percutaneous vertebroplasty. *J Clin Nurs*. 2015 Dec;24(23-24):3459-68.
- 73- Shaltout HA, Tooze JA, Rosenberger E, Kemper KJ. Time, touch, and compassion: effects on autonomic nervous system and well-being. *Explore (NY)*. 2012 May-Jun;8(3):177-84.
- 74- Edens JL, Larkin KT, Abel JL. The effect of social support and physical touch on cardiovascular reactions to mental stress. *J Psychosom Res*. 1992 May;36(4):371-81.
- 75- Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Sánchez-Labraca N, Quesada-Rubio JM, Granero-Molina J, Moreno-Lorenzo C. A randomized controlled trial investigating the effects of craniosacral therapy on pain and heart rate variability in fibromyalgia patients. *Clin Rehabil*. 2011 Jan;25(1):25-35.
- 76- McFadden KL, Hernández TD. Cardiovascular benefits of acupressure (Jin Shin) following stroke. *Complement Ther Med*. 2010 Feb;18(1):42-8.
- 77- Matsubara T, Arai YC, Shiro Y, Shimo K, Nishihara M, Sato J, Ushida T. Comparative effects of acupressure at local and distal acupuncture points on pain conditions and autonomic function in females with chronic neck pain. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011.
- 78- Sugiura T, Horiguchi H, Sugahara K, Takeda C, Samejima M, Fujii A, Okita Y. Heart rate and electroencephalogram changes caused by finger acupressure on planta pedis. *J Physiol Anthropol*. 2007 Mar;26(2):257-9.
- 79- Felhendler D, Lisander B. Effects of non-invasive stimulation of acupoints on the cardiovascular system. *Complement Ther Med*. 1999 Dec;7(4):231-4.
- 80- Seravalle G, Dimitriadis K, Dell'Oro R, Grassi G. How to assess sympathetic nervous system activity in clinical practice. [Abstract] *Curr Clin Pharmacol*. 2013 Aug;8(3):182-8.

- 81- Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens.* 1999 Jun;17(6):719-34.
- 82- Parati G, Pomidossi G, Ramirez AJ, Cesana B, Mancia G. Variability of the haemodynamic responses to laboratory tests employed in assessment of neural cardiovascular regulation in man. *Clin Sci* 1985; 69:533±540.
- 83 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. - Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996 Mar;17(3):354-81.
- 84- Hirsch J, Mackintosh RM. Measuring activity of the autonomic nervous system in humans. *Obes Res.* 2003 Jan;11(1):2-4.
- 85- Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 May;34(4):486-96.
- 86- Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res.* 2003 Aug;13(4):256-70.
- 87- Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, Tice D, Parrish D, Reenan A, et al. Quantitative evaluation of sympathetic and parasympathetic control of iris function. *Diabetes Care* 1982;5:518–28.
- 88- Cleland J. Affidabilità e utilità diagnostiche dell'esame obiettivo ortopedico. In: Cleland J. L'esame clinico ortopedico, un approccio EBM. Italia- Milano: edra-masson 2014.
- 89- Vicenzino B, Collins D, Wright A. Sudomotor changes induced by neural mobilization techniques in asymptomatic subjects. *J Man Manip Ther.* 1994;2:66–74.
- 90- Coppieters M, Stappaerts K, Wouters L, Janssens K. Aberrant protective force generation during neural provocation testing and the effect of treatment in patients with neurogenic cervicobrachial pain. *J Manipulative Physiol Ther.* 2003;26:99–106.
- 91- Peterson N, Vicenzino B, Wright A. The effects of a cervical mobilisation technique on sympathetic outflow to the upper limb in normal subjects. *Physiother Theory Pract.* 1993;9:149–56.
- 92- Mangum K, Partna L, Vavrek D. Spinal manipulation for the treatment of hypertension: a systematic qualitative literature review. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012 Mar-Apr;35(3):235-43.

- 93- Hotta H, Schmidt RF, Uchida S, Watanabe N. Gentle mechanical skin stimulation inhibits the somatocardiac sympathetic C-reflex elicited by excitation of unmyelinated C-afferent fibers. *Eur J Pain*. 2010 Sep;14(8):806-13.
- 94- Bialosky JE, George SZ, Horn ME, Price DD, Staud R, Robinson ME. Spinal manipulative therapy-specific changes in pain sensitivity in individuals with low back pain (NCT01168999). *J Pain*. 2014 Feb;15(2):136-48.
- 95- Lanotte M, Lopiano L, Torre E, Bergamasco B, Colloca L, Benedetti F. Expectation enhances autonomic responses to stimulation of the human subthalamic limbic region. *Brain Behav Immun*. 2005 Nov;19(6):500-9.

