



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. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

Cervical Artery Dissection: segni, sintomi e fattori di rischio

Candidato:

Dott. FT Paolo Maffei

Relatore:

Dott. FT OMT Silvia Vedani

INDICE

Abstract	pag.5
Introduzione	pag.7
Materiali e metodi	pag.11
Risultati	pag.13
Discussione	pag.21
Tab 1_fattori di rischio ICAD/VAD	pag.22
Tab 2_differenze fattori di rischio ICAD/VAD	pag.23
Tab 3-4_fattori di rischio cardiovascolari ICAD/VAD	pag.24
Tab 5_distanza reperi anatomici da carotide interna	pag.26
Tab 6_infezioni come fattori di rischio	pag.27
Tab 7-8-9_relazione emicrania- CAD	pag.28
Tab 10-11_relazione traumi-CAD	pag.30
Tab 12_segni e sintomi CAD	pag.31
Tab 13_differenze segni e sintomi ICAD/VAD	pag.32
Tab 14_differenze segni e sintomi ICAD/VAD	pag.33
Tab 15_segni e sintomi VAD	pag.35
Conclusioni	pag.36
Bibliografia	pag.38

ABSTRACT

Background: Cervical Artery Dysfunction (CAD) è un termine ombrello che viene utilizzato per indicare le disfunzioni che si possono verificare a carico delle arterie carotidi o vertebrali. Costituiscono una causa importante di ictus nella popolazione giovane adulta e la loro diagnosi è spesso difficile. I valori di prevalenza ed incidenza non sono noti ma sembrano essere bassi. Le disfunzioni possono verificarsi a carico di entrambe le arterie, in particolar modo la carotide interna che sembra essere quella maggiormente colpita. La presentazione di questa patologia è costituita da segni e sintomi che possono mimare una condizione muscoloscheletrica, elemento che spinge il paziente a rivolgersi ad un fisioterapista per gestire tale disturbo. Risulta quindi importante, per il fisioterapista che si occupa di terapia manuale, avere una conoscenza approfondita della presentazione clinica di questa patologia così come dei potenziali fattori di rischio che possono predisporre il soggetto a questo tipo di evento.

Obiettivo dello studio: lo scopo dello studio è quello di individuare, attraverso una revisione della letteratura, i segni, sintomi e fattori di rischio della cervical artery dissection dysfunction. Con questo lavoro si cerca di identificare i pazienti a rischio e le situazioni nelle quali la valutazione ed il trattamento fisioterapico siano da effettuare con particolare attenzione o addirittura controindicati.

Materiali e metodi: per eseguire la ricerca è stata eseguita una revisione della letteratura utilizzando le banche dati Cochrane attraverso lo strumento search manager e Medline tramite il motore di ricerca Pubmed. Le parole chiave utilizzate sono state “cervical artery dysfunction”, “cervical artery dissection”, “vertebral dissection”, “carotid dissection” “risk factors”, “symptoms”, “clinical presentation”, “headache”, “neck pain”, “manual therapy”, La ricerca è stata effettuata nel periodo compreso tra aprile 2018 e marzo 2019. Per quanto riguarda i criteri di inclusione sono stati utilizzati disponibilità del full text, studi in lingua inglese e italiana e studi a partire dal 2000. Sono stati esclusi gli studi dei quali non è stato possibile reperire il full text, pubblicazioni in lingua diversa da quella inglese e italiana e lettere all’editore.

Risultati: sono stati individuati 190 articoli, di cui 75 ottenuti tramite Medline, 84 Cochrane e 31 attraverso una ricerca manuale basata sulla bibliografia dei papers trovati. Di questi, 17 sono stati selezionati per la revisione.

Conclusioni: i fattori di rischio maggiormente correlati con il rischio di incorrere in una dissecazione arteriosa sono il fumo, una storia personale di emicrania (soprattutto quella senza aura), un'infezione recente e i traumi cervicali. Il dolore, inteso come cefalea e cervicalgia, è uno dei primi sintomi a comparire fino ad un mese prima all'ictus ischemico, più frequentemente correlato ad una dissecazione delle arterie vertebrali. Il sintomo principale lamentato dai pazienti è la cefalea, con distribuzione, intensità e tipologia spesso descritte come mai provata dal paziente.

INTRODUZIONE

Cervical artery dysfunction è un termine ombrello che viene utilizzato per indicare le disfunzioni che si possono verificare a carico delle arterie carotidi o vertebrali (16,49). Costituiscono una causa importante di ictus nella popolazione giovane adulta (15,16,46) e la loro diagnosi è spesso difficile. Le disfunzioni possono verificarsi a carico di entrambe le arterie (23,24,26), in particolar modo la carotide interna che sembra essere quella maggiormente colpita (16,23,26).

Dal punto di vista anatomico, le arterie vertebrali originano dall'arteria succlavia, si dirigono verso l'alto, indietro e lateralmente e prendono rapporti con i processi trasversi delle vertebre cervicali a partire dalla sesta. Decorrono verticalmente fino all'atlante, si portano dietro alla massa laterale della vertebra e si inseriscono nel forame occipitale anastomizzandosi tra di loro e dando origine all'arteria basilare. Il sistema vertebrobasilare apporta il 20% del sangue al cervello e serve strutture quali tronco encefalico, ponte, cervelletto, nuclei nervi cranici III-VII (7,8). L'arteria carotide interna origina invece dalla carotide comune al di sopra del margine superiore della cartilagine tiroidea della laringe, dove la carotide comune si divide in carotide interna ed esterna. La sua porzione cervicale è in rapporto con la giugulare interna e il nervo vago, che l'accompagnano, e con i muscoli stiloioideo, stilofaringeo e digastrico (ventre posteriore), che la incrociano lateralmente. Anche il nervo glossofaringeo la incrocia esternamente. La carotide interna porta l'80% del sangue al cervello, le sue patologie sono molto comuni e il flusso sanguigno è influenzato dai movimenti del collo (4,8).

Si riconoscono due tipologie differenti di disfunzione, ischemica e non ischemica (1,10,17), quest'ultima rappresentata dalla dissecazione arteriosa (9,17). Con disfunzione ischemica si fa riferimento all'insufficienza vertebro-basilare (VBI), nella quale si verifica una riduzione o cessazione transitoria o permanente dell'apporto sanguigno al rombencefalo attraverso le due arterie vertebrali (24,26,34,37). La presentazione clinica di questa disfunzione è caratterizzata dalla presenza dei nove segni cardinali di Codman, identificati nelle 5D (disfagia, diplopia, disartria, dizziness/vertigo, drop attack), 3N (numbness, nystagmus, nausea) ed atassia (24,26,37,42). È importante sottolineare che gli episodi ischemici (transitori e non) possono presentarsi anche con manifestazioni cliniche differenti dai segni di Codman (26,42).

La disfunzione non ischemica, quindi la dissecazione, può essere di quattro tipi (2,12,17,22,32):

- Sub intimale con restringimento del canale e passaggio di sangue nel muro arterioso;
- Sub avventizia con pseudoaneurisma;

- In assenza di lesione della tonaca con rottura dei vasa vasorum e conseguente ematoma intramurale
- Aneurisma dissecante

La dissecazione rappresenta una rara causa di ictus nella popolazione generale (0.4-2.5% di tutti gli ictus sono causati da dissecazione arteriosa), mentre rappresenta una causa più rilevante nella popolazione medio giovane dove causa il 10-25% degli ictus (44 anni è l'età media di comparsa di dissecazione, il 67-77% delle dissecazioni evolvono in ictus) (9,16). Non ci sono dati certi relativamente all'epidemiologia, anche se alcuni Autori (9,46,48) riferiscono un'incidenza annuale, per quanto riguarda la dissecazione della carotide interna, di circa 2.5-3/100000 nella fascia di età 34-54 anni mentre, relativamente alle arterie vertebrali, un'incidenza di circa 1-1.5/100000 nei soggetti con età maggiore di 55 anni. Questa disfunzione si presenta spesso con cervicalgia e cefalea come unici sintomi (32,36,44,47), presentazione precoce e non ischemica. L'ictus compare in genere entro un mese dalla dissecazione arteriosa con rischio più elevato nella prima settimana (19). Possiamo distinguere due quadri patologici tipici a seconda dell'arteria colpita dalla disfunzione (24,26).

Patologie delle arterie vertebrali (6,24,26,34,37,42)

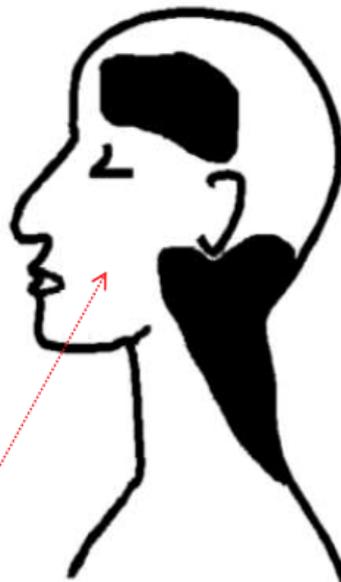
Segni e sintomi non ischemici	Segni e sintomi ischemici
<ul style="list-style-type: none"> - Dolore cervicale posteriore omolaterale - Impairment delle radici C5-C6 (raro) 	<ul style="list-style-type: none"> - TIA rombencefalo (nove segni cardinali di Codman, vomito, raucedine, vaghezza, perdita memoria a breve termine, anidrosi facciale, disestesia periorale, fotofobia, goffaggine, agitazione, cambiamenti pupilla, disturbi dell'udito) - Ictus rombencefalo (sindrome di Wallenberg e locked in)

Possiamo inoltre riconoscere una distribuzione del dolore tipica



Patologie delle carotidi interne (2,5,13,21)

Segni e sintomi non ischemici	Segni e sintomi ischemici
<p>Segni e sintomi più comuni:</p> <ul style="list-style-type: none">- Dolore cervicale/cefalea omolaterale- Sindrome di Horner- Tinnito- Paralisi dei nervi cranici (più comunemente XI, IX, XII) <p>Segni e sintomi meno comuni:</p> <ul style="list-style-type: none">- Bruit carotideo omolaterale- Sudorazione del collo- Rigidità dello scalpo- Dolore orbitale- Anidrosi	<ul style="list-style-type: none">- TIA- Ictus ischemico (di solito mesencefalo)- Infarto retinico- Amaurosi fugace



Tipica distribuzione del dolore vasculogenico ad origine dalle Carotidi Interne

E' importante indagare al momento della raccolta anamnestica la presenza di eventuali fattori di rischio. Tra questi si riconoscono (3,25,28,30,32):

- Storia di trauma cervicale o traumi minori collo/testa (HVLA, WAD, sport...)
- Storie di emicrania
- Storie di ictus in famiglia
- Fattori di rischio cardiovascolari: Ipertensione, iperlipidemia, diabete, ipercolesterolemia, aterosclerosi
- Malattie cardiache e vascolari, precedenti ictus o TIA
- Disturbi della coagulazione/alterazioni proprietà sanguigne (es. Iperomocisteinia → analisi ematiche specifiche)
- Terapia con anticoagulanti/ uso prolungato di farmaci steroidei
- Recenti infezioni o malattie virali (inverno periodo più a rischio)
- Anomalie vascolari e varianti anatomiche (bioimmagini)
- Disordini e disfunzioni del tessuto connettivo/collagene
- Fumo
- Sensazione di tinnito pulsante

MATERIALI E METODI

La ricerca degli articoli è stata effettuata sulle banche dati Cochrane, attraverso lo strumento search manager e Medline utilizzando il motore di ricerca Pubmed nel periodo compreso tra aprile 2018 e marzo 2019. Sono state utilizzate diverse parole chiave in lingua inglese:

- Cervical artery dysfunction
- Cervical artery dissection
- Clinical presentation
- Vertebral dissection
- Carotid dissection
- Symptoms
- Risk factors
- Headache
- Neck pain
- Manual therapy

Queste sono state combinate con gli operatori booleani AND e OR per la realizzazione della stringa di ricerca:

- (("cervical artery dysfunction" OR "cervical artery dissection" OR "vertebral dissection" OR "carotid dissection" AND "symptoms" OR "clinical presentation" AND "neck pain" AND "headache" AND "risk factors" AND "manual therapy"))

Tramite questa stringa di ricerca sono stati individuati 159 articoli ai quali se ne sono aggiunti 31 ottenuti attraverso una ricerca manuale basata sull'analisi della bibliografia degli articoli trovati nelle banche dati. Questi sono stati valutati con i criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione:

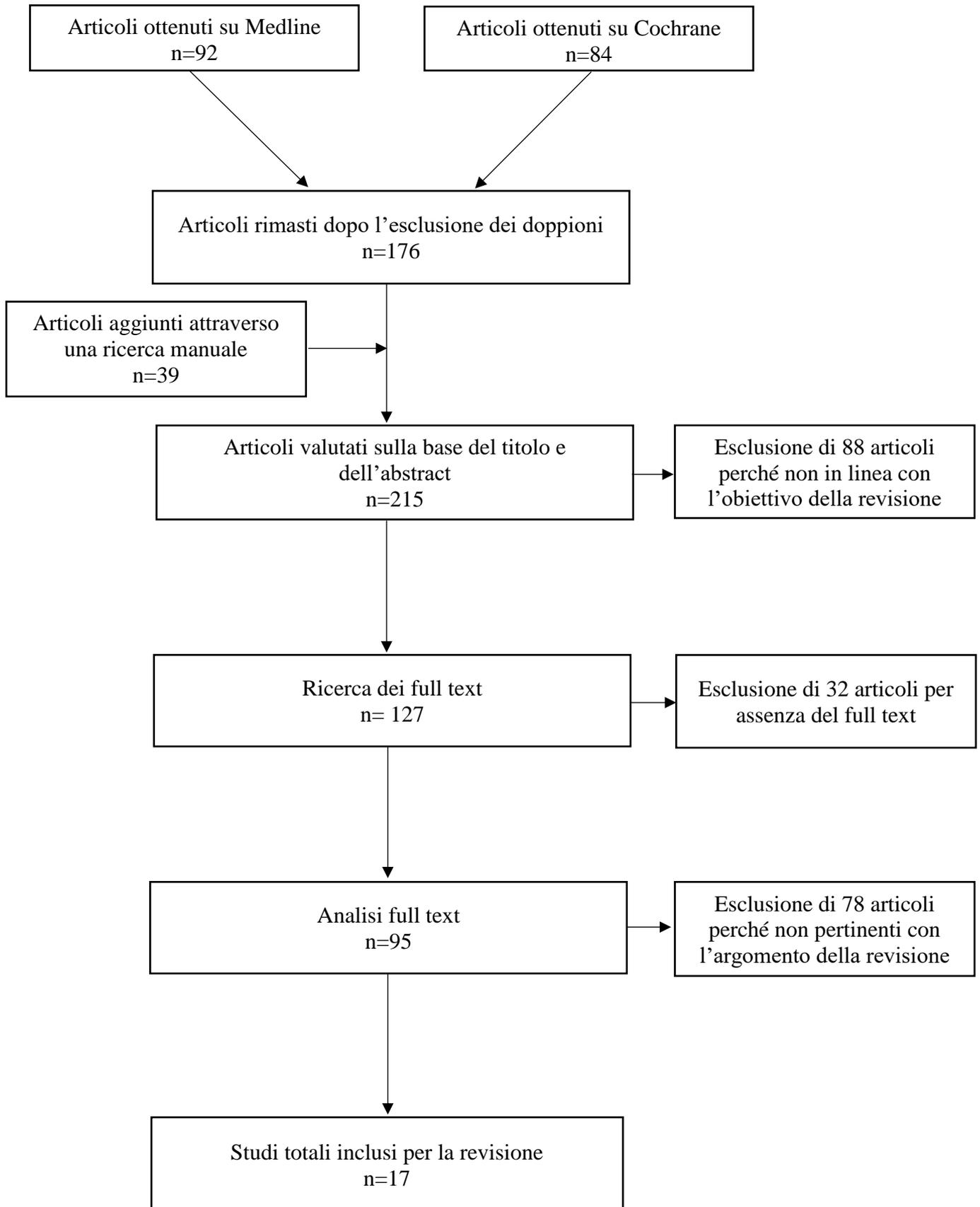
- Articoli pubblicati in lingua inglese e italiana
- Disponibilità del full text
- Articoli pubblicati a partire dall'anno 2000

Criteri di esclusione:

- Articoli pubblicati in lingua differente da quelle inglese e italiana
- Lettere all'editore
- Non disponibilità del full text

La selezione degli articoli è stata fatta in due fasi. Nella prima fase gli articoli sono stati scelti o esclusi basandosi sulla lettura del titolo e dell'abstract per rilevare la pertinenza dell'articolo all'argomento della ricerca. Nella seconda fase la lettura del full text ha permesso di applicare in modo approfondito i criteri di inclusione ed esclusione per trovare gli articoli definitivi sui quali lavorare.

RISULTATI



In seguito alla ricerca bibliografica sono stati reperiti 176 articoli di cui 92 ottenuti tramite Medline e 84 tramite Cochrane Library. A questi se ne sono aggiunti altri 39 ottenuti attraverso una ricerca manuale condotta consultando la bibliografia dei papers ottenuti.

In seguito alla lettura del titolo e successivamente dell'abstract sono stati scartati 88 articoli in quanto non pertinenti allo scopo di questa revisione.

Sono rimasti quindi 127 articoli di cui sono stati cercati i full text.

Sono stati reperiti 95 full text. La lettura di questi ha permesso di escludere i papers non coerenti con l'obiettivo della revisione: ne sono stati esclusi 78, scartando gli studi inerenti i trattamenti farmacologici, i reperti di imaging che evidenziano una dissecazione delle arterie carotidee interne o vertebrali e le lettere agli editori.

Vengono riportati nella tabella di seguito gli articoli inclusi nella revisione.

ARTICOLO	DISEGNO DI STUDIO	CONDIZIONE STUDIATA	OBIETTIVI	MATERIALI E METODI	RISULTATI
<i>Differential features of carotid and vertebral artery dissections The CADISP Study</i> <i>S. Debetto et al 2011</i>	<i>Studio osservazionale</i>	<i>CAD</i>	<i>Rilevare eventuali differenze nei fattori di rischio, caratteristiche dei soggetti ed outcome a seconda del sito di dissecazione coinvolto nella CAD</i>	<i>Sono stati analizzati 946 pazienti suddivisi in soggetti con ICAD (internal carotid artery dissection n=619) e VAD (vertebral artery dissection n=327)</i>	<i>Sono state osservate differenze rilevanti tra i due gruppi (analisi dettagliata nella sezione della discussione)</i>
<i>Risk factors and clinical presentation of cervical artery dissection: preliminary results of a prospective case-control study</i> <i>Lucy C Thomas et al 2015</i>	<i>Case-control</i>	<i>CAD</i>	<i>Identificare i fattori di rischio e i sintomi de soggetti con cervical artery dissection</i>	<i>I pazienti sono stati reclutati nell'ospedale nell'Hunter Region of New South Wales, Australia, e sono stati divisi in un gruppo di studio (CAD n=24) e in un gruppo di controllo (ictus provocato da cause differenti da CAD n=21)</i>	<i>I traumi cervicali sembrano essere correlati ad un rischio di incorrere in una CAD. I fattori di rischio cardiovascolari, ad eccezione dell'emicrania, erano poco frequenti nei soggetti CAD</i>
<i>Association of Vascular Risk Factors With Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke in Young Adults</i> <i>Stéphanie Debetto, MD, PhD et al 2011</i>	<i>Studio osservazionale</i>	<i>CAD</i>	<i>Comparare la prevalenza dei fattori di rischio vascolari (ipertensione, diabete mellito, fumo, ipercolesterolemia, obesità) nei pazienti con ictus provocato da CAD rispetto ai pazienti con ictus provocato da cause differenti</i>	<i>Sono stati messi a confronto un gruppo di 690 pazienti con ictus causato da CAD e 556 pazienti con ictus provocato da cause differenti</i>	<i>Nei pazienti con ictus dato da dissecazione arteriosa tutti i fattori di rischio vascolari erano meno frequenti rispetto ai soggetti con ictus dato da altre cause differenti dalla dissecazione</i>

<p><i>Differences and Similarities Between Spontaneous Dissections of the Internal Carotid Artery and the Vertebral Artery</i></p> <p><i>Michelle von Babo, MD et al 2013</i></p>	<p><i>Studio osservazionale</i></p>	<p><i>CAD</i></p>	<p><i>Confrontare potenziali fattori di rischio e sintomi nei pazienti con dissecazione delle arterie vertebrali e dissecazione della carotide</i></p>	<p><i>Sono stati messi a confronto 970 pazienti di cui 668 con dissecazione unilaterale o bilaterale della carotide e 302 pazienti on dissecazione unilaterale o bilaterale delle arterie vertebrali</i></p>	<p><i>Sono state riscontrate diverse differenze tra i due gruppi (analisi nella discussione)</i></p>
<p><i>Styloid and Hyoid Bone Proximity Is a Risk Factor for Cervical Carotid Artery Dissection</i></p> <p><i>Dimitri Renard, MD et al 2013</i></p>	<p><i>Studio retrospettivo multicentrico</i></p>	<p><i>CAD</i></p>	<p><i>Determinare se la vicinanza tra il processo stiloideo del temporale e la carotide interna e tra l'osso ioide e la carotide possa essere un fattore di rischio per le CAD</i></p>	<p><i>Sono stati messi a confronto 88 soggetti con dissecazione dell'arteria carotide interna ed un gruppo controllo di 88 pazienti senza dissecazione</i></p>	<p><i>Distanze brevi tra il processo stiloideo del temporale e la carotide interna (e potenzialmente anche tra l'osso ioide e la carotide interna) costituiscono un importante fattore di rischio per le CAD</i></p>
<p><i>Infection and the Risk of Spontaneous Cervical Artery Dissection A Case-Control Study</i></p> <p><i>Benoît Guillon MD et al 2003</i></p>	<p><i>Case-control</i></p>	<p><i>CAD</i></p>	<p><i>Rilevare le associazioni tra un'infezione recente e CAD</i></p>	<p><i>A 47 pazienti con CAD e 52 pazienti con ictus provocato da cause differenti dalla dissecazione è stato somministrato un questionario per rilevare in anamnesi un'infezione acuta che il soggetto potrebbe aver contratto nel mese precedente l'accidente vascolare</i></p>	<p><i>L'infezione acuta era più frequente nei pazienti con CAD, elemento che evidenzia come questo sia un fattore di rischio ed un possibile trigger per le CAD</i></p>

<p><i>Pain as the only symptom of cervical artery dissection</i></p> <p><i>M. Arnold et al 2006</i></p>	<p><i>Case-report</i></p>	<p><i>CAD</i></p>	<p><i>Determinare eventuali pattern e tipologie di dolore che potrebbero far sospettare la presenza di una CAD</i></p>	<p><i>Sono stati analizzati 247 pazienti, includendo nello studio soltanto quelli che riferivano il dolore come unico sintomo</i></p>	<p><i>La presenza di un dolore diverso dal solito e mai provato prima da parte del paziente costituisce una raccomandazione ad eseguire un'indagine strumentale delle arterie cervicali</i></p>
<p><i>Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients</i></p> <p><i>T.M. Metso MD et al 2012</i></p>	<p><i>Case-control</i></p>	<p><i>CAD</i></p>	<p><i>Determinare se la frequenza dell'emicrania (con o senza aura) differisce tra pazienti con ictus provocato da CAD e ictus provocato da cause differenti e confrontare i soggetti con CAD con o senza emicrania per rilevare un collegamento tra emicrania e rischio di incorrere in un ictus</i></p>	<p><i>Sono stati messi a confronto 968 pazienti con ictus dato da CAD e 653 pazienti con ictus provocato da cause differenti</i></p>	<p><i>L'emicrania senza aura è più frequente nei soggetti con ictus provocato da CAD rispetto a quelli con ictus dato da cause differenti, mentre non ci sono dati rilevanti a supporto della tesi per la quale l'emicrania possa essere un importante fattore di rischio per l'ictus nei soggetti con CAD</i></p>
<p><i>Vertebral Artery Dissection Presenting Findings and Predictors of Outcome</i></p>	<p><i>Case-control</i></p>	<p><i>VAD</i></p>	<p><i>Determinare la presentazione clinica e gli outcome nei soggetti con vertebral artery dissection (VAD)</i></p>	<p><i>Sono stati analizzati 169 soggetti con VAD</i></p>	<p><i>Un'ischemia cerebrale è stata trovata in 131 soggetti (114 ictus ischemici, 17 TIA), con presentazioni cliniche consistenti in cefalea, cervicalgia e tinnito pulsante. Gli outcome</i></p>

<i>Marcel Arnold MD et al 2006</i>					<i>funzionali a tre mesi di distanza dall'incidente vascolare sono stati favorevoli in 107 soggetti, con una mortalità molto bassa (due soggetti)</i>
<i>Association Between Migraine and Cervical Artery Dissection The Italian Project on Stroke in Young Adults</i> <i>Valeria De Giuli MD et al 2017</i>	<i>Studio di coorte</i>	<i>CAD</i>	<i>Determinare se una storia di emicrania è associata con il rischio di incorrere in una CAD</i>	<i>Sono stati analizzati 2485 soggetti con età compresa tra 18 e 45 anni con un primo episodio assoluto di ictus ischemico</i>	<i>Nei pazienti con età compresa tra 18 e 45 anni l'emicrania, soprattutto quella senza aura, è fortemente associata con una CAD</i>
<i>Cervical artery dissection related to chiropractic manipulation: One institution's experience</i> <i>Kelly A. Kennell, MD et al 2017</i>	<i>Case-control</i>	<i>CAD</i>	<i>Determinare la frequenza di pazienti ai quali è stata diagnosticata una dissecazione arteriosa in seguito ad una manipolazione cervicale chiropratica</i>	<i>Sono stati presi in esame 141 pazienti selezionati nel periodo 2008-2012 presso il Saint Francis Medical Center, Illinois, ai quali è stata diagnosticata una dissecazione arteriosa (carotide interna o arterie vertebrali)</i>	<i>Dei 141 pazienti con CAD, 12 hanno avuto una manipolazione cervicale da parte di un chiropratico che ha provocato 16 dissecazioni arteriose. Tutti i 12 pazienti hanno avuto un ictus acuto documentato tramite risonanza magnetica</i>
<i>History of migraine and the risk of spontaneous cervical artery dissection</i>	<i>Case-control</i>	<i>CAD</i>	<i>Determinare se esiste un'associazione tra emicrania e CAD</i>	<i>Sono stati presi in esame 72 soggetti con ictus provocato da CAD, 72 soggetti con ictus provocato da cause</i>	<i>Una storia personale di emicrania è associata a ictus provocato da CAD rispetto ad un ictus dato da cause differenti. Questa associazione</i>

<i>A Pezzini MD et al 2005</i>				<i>differenti da CAD e 72 soggetti controllo</i>	<i>emicrania-CAD sembra essere più forte nei soggetti con dissecazioni che coinvolgono più vasi arteriosi</i>
<i>Cervical artery dissection Trauma and other potential mechanical trigger events Stefan T. Engelter MD et al 2013</i>	<i>Studio osservazionale</i>	<i>CAD</i>	<i>Esaminare l'importanza di un trauma cervicale nelle cervical artery dissection</i>	<i>Sono stati analizzati 1897 soggetti (966 con CAD, 651 con ictus provocato da cause differenti da CAD, 280 soggetti sani)</i>	<i>Un trauma cervicale precedente la dissecazione è un importante fattore determinante l'accidente vascolare che non costituisce tuttavia un predittore indipendente dell'outcome del paziente con CAD</i>
<i>Mild Mechanical Traumas Are Possible Risk Factors for Cervical Artery Dissection R. Dittrich et al 2007</i>	<i>Case-control</i>	<i>CAD</i>	<i>Rilevare l'associazione tra traumi alla cervicale e CAD</i>	<i>A 47 pazienti con CAD e a 47 pazienti con ictus provocato da cause differenti è stato somministrato un questionario contenente domande relative ad eventi traumatici che possono essere considerati come trigger per una dissecazione arteriosa</i>	<i>Tra gli eventi traumatici potenzialmente correlati ad un rischio di CAD, il sollevamento di un peso maggiore di 25 kg nelle 24 ore precedenti l'accidente vascolare ed un trattamento manipolativo cervicale ricevuto nei 30 giorni precedenti la dissecazione sembrano essere dei fattori di rischio per la dissecazione arteriosa</i>

<p><i>Adult cervicocerebral artery dissection: a single-center study of 301 Finnish patients</i></p> <p><i>T. M. Metso et al 2009</i></p>	<p><i>Studio retrospettivo</i></p>	<p><i>CAD</i></p>	<p><i>Rilevare l'associazione tra fattori di rischio vascolari e CAD in 301 pazienti</i></p>	<p><i>E' stato condotto uno studio retrospettivo su 301 pazienti ricoverati tra il 1994 e il 2007 nel Central Hospital of Helsinki</i></p>	<p><i>Emicrania e fumo sembrano essere correlati con una maggior probabilità di sviluppare una dissecazione arteriosa</i></p>
<p><i>Arterial hypertension as risk factor for spontaneous cervical artery dissection. A case-control study</i></p> <p><i>A Pezzini MD et al 2006</i></p>	<p><i>Case-control</i></p>	<p><i>CAD</i></p>	<p><i>Determinare il collegamento tra CAD e fattori di rischio per arteriosclerosi</i></p>	<p><i>Sono stati messi a confronto 153 pazienti con CAD, 153 pazienti con ictus provocato da cause differenti da CAD e 153 soggetti costituenti il gruppo di controllo</i></p>	<p><i>Iperensione e ipercolesterolemia erano maggiormente frequenti nei pazienti con ictus causato da una dissecazione arteriosa, specialmente quando le arterie coinvolte erano quelle vertebrali</i></p>
<p><i>Vertebral Artery Dissection: Warning Symptoms, Clinical Features and Prognosis in 26 Patients</i></p> <p><i>Abdullah Bin Saeed et al 2000</i></p>	<p><i>Studio retrospettivo</i></p>	<p><i>VAD</i></p>	<p><i>Determinare i sintomi iniziali che possano aiutare il clinico nell'identificazione precoce della dissecazione arteriosa e descrivere le differenze nelle manifestazioni che possono avere le dissecazioni delle arterie vertebrali</i></p>	<p><i>Sono stati individuati 26 pazienti, 13 uomini e 13 donne</i></p>	<p><i>La dissecazione arteriosa vertebrale colpisce soprattutto gli individui giovani-con età media di 48 anni e colpisce entrambi i sessi in ugual misura. Cefalea e cervicgia seguite da vertigini e parestesia facciale omolaterale alla sede della dissecazione sono segni importanti che anticipano l'ictus di diversi giorni.</i></p>

DISCUSSIONE

I risultati della seguente revisione della letteratura derivano dall'analisi di 17 articoli riguardanti i segni, i sintomi e i fattori di rischio delle CAD.

Questa indagine nasce dalla necessità, per il fisioterapista che si occupa di disturbi muscoloscheletrici, di conoscere la presentazione clinica con la quale una disfunzione arteriosa, intesa come dissecazione o evento ischemico, può presentarsi. E' inoltre fondamentale una raccolta anamnestica approfondita al fine di individuare eventuali campanelli d'allarme che possano accendere il sospetto di un disturbo di competenza medica e che quindi richieda una consulenza specialistica.

Possiamo suddividere gli l'argomento della revisione in due categorie, una riguardante i fattori di rischio, l'altra i segni e sintomi.

Fattori di rischio

In uno studio di Debette et al del 2011 (24), il cui obiettivo era quello di rilevare eventuali differenze nei fattori di rischio, caratteristiche dei soggetti e outcome a seconda del sito di dissecazione coinvolto nella CAD, sono stati presi in considerazione, relativamente ai fattori di rischio, età, sesso, fattori cardiovascolari (ipertensione intesa come valore sistolico maggiore di 140 mmHg o diastolico maggiore di 90 mmHg, ed ipercolesterolemia), BMI, infezione nella settimana precedente l'evento vascolare (intesa come combinazione tra febbre e almeno un segno indicante la presenza di un'infezione come ad esempio valori ematici alterati) , trauma cervicale di bassa entità nel mese precedente (ad esempio trattamento manipolativo) e trauma cervicale di elevata entità nel mese precedente (trauma che abbia richiesto una consulenza medica quale ad esempio un incidente automobilistico), emicrania e storia di dissecazione arteriosa precedente. Sono stati analizzati 619 soggetti con dissecazione della carotide interna (ICAD) e 327 con dissecazione delle arterie vertebrali (VAD). Dall'analisi dei dati si è visto come i pazienti con ICAD erano significativamente più anziani rispetto ai pazienti con VAD, con un'età media nei soggetti ICAD di 45.7 anni rispetto ai 41.1 anni del gruppo VAD. Relativamente al sesso, la dissecazione della carotide è più frequente negli uomini (374/619), dato rilevato anche in uno studio di Arnold del 2006 (20), mentre il coinvolgimento delle arterie vertebrali mostrava una frequenza simile tra i due sessi (160/327 donne, 167/327 uomini),

Un'infezione nella settimana precedente l'incidente vascolare si presentava con una frequenza maggiore nei soggetti con ICAD (131 soggetti vs 47 soggetti VAD). Per quanto riguarda i traumi cervicali, un trauma di entità minore era più comune nei soggetti VAD (36.5% VAD vs 29.2 soggetti ICAD), differenza che è meno evidente se si prendono in esame i traumi cervicali severi (4.6% soggetti ICAD vs 5.6% soggetti VAD). Riguardo i fattori di rischio cardiovascolari, ipertensione (27% ICAD vs 22.8% VAD) ed ipercolesterolemia (20.7% ICAD vs 16.2% VAD) erano più frequenti nei soggetti ICAD, mentre l'emicrania mostra valori di frequenza simili tra i due gruppi (36.3% ICAD vs 38.1% VAD).

Fattori di rischio	ICAD	VAD
Età media	45.7	41.1
Sesso maschile	374/619	167/327
Infezione	21.7%	14.6%
Trauma di entità minore	29.2%	36.5%
Ipertensione	27%	22.8%
Ipercolesterolemia	20.7%	16.2%
Emicrania	36.3%	38.1%

Tab. 1: vengono evidenziati i fattori di rischio più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; VAD: vertebral artery dissection

Uno studio pubblicato nel 2015 da Lucy C. Thomas et al (32), il cui obiettivo era quello di identificare i fattori di rischio ed i sintomi delle CAD, ha messo in evidenza dati simili per quanto riguarda l'individuazione dei fattori di rischio. In questo studio sono stati analizzati 24 soggetti con CAD (10 soggetti con VAD e 14 soggetti con ICAD) e 21 soggetti con ictus provocato da cause differenti da una dissecazione (gruppo di controllo). I fattori di rischio considerati erano trauma cervicale (manipolazione cervicale, attività sportive con movimenti rapidi e improvvisi e attività sportive intense, portare oggetti pesanti sopra le spalle e tensione prolungata della muscolatura del collo), infezione recente, fattori cardiovascolari tra i quali ipertensione, fumo, valori di colesterolo, familiarità per malattie vascolari, contraccettivi orali ed emicrania ed infine anomalie del tessuto connettivo (sindrome di Marfan). Analizzando i dati, un trauma cervicale era maggiormente correlato ai soggetti VAD, con 9 soggetti su 10 che lamentavano un trauma nel periodo precedente l'evento vascolare (8/14 nei soggetti ICAD). Il meccanismo traumatico più frequente era un movimento rapido ed improvviso nelle attività sportive (rugby, gesto sportivo overhead nella pallavolo) mentre la manipolazione sembra essere maggiormente correlata ai soggetti VAD (3/10 soggetti VAD vs 1/7 soggetti ICAD). Gli altri meccanismi traumatici non hanno mostrato forti correlazioni con il rischio di sviluppare un evento vascolare, mentre in generale i 24 soggetti con CAD avevano una probabilità 60 volte maggiore, rispetto al gruppo controllo, di avere subito un trauma cervicale, dato

statisticamente significativo che correla il trauma cervicale alla possibilità di causare una dissecazione arteriosa. Relativamente all'infezione, 5 soggetti su 24 erano stati colpiti da un'infezione del tratto respiratorio con forte tosse (4/5) e da un'infezione del tratto gastrointestinale con vomito (1/5). I soggetti CAD, rispetto al gruppo di controllo, avevano una probabilità 2.5 volte maggiore di essere stati colpiti da un'infezione, ma questo dato non è statisticamente significativo. Per quanto riguarda i fattori cardiovascolari, questi non erano fortemente rappresentati nel gruppo CAD ad eccezione dell'emicrania, che ha mostrato una probabilità, per i soggetti CAD, 6.7 maggiore rispetto al gruppo di controllo di incorrere in un accidente vascolare. Infine, per quanto riguarda le alterazioni del tessuto connettivo, due soggetti CAD e uno del gruppo controllo avevano avuto una diagnosi di disordine tissutale. I due soggetti del gruppo CAD erano affetti da distrofia muscolare, il soggetto del gruppo controllo dalla sindrome di Marfan, alterazioni connettivali già riscontrate in altri studi (3,45).

Fattori di rischio	ICAD n=14	VAD n=10
Trauma cervicale	8	9
Manipolazione cervicale	1	3
Infezione	4	1
Emicrania	4	6

Tab. 2: vengono evidenziati i fattori di rischio più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; VAD: vertebral artery dissection

Uno studio di Debette et al del 2011 (25) ha cercato di indagare un eventuale collegamento tra fattori di rischio vascolari e CAD. Sono stati presi in esame 690 pazienti CAD e 570 pazienti con ictus dato da cause diverse da una dissecazione arteriosa (gruppo di controllo). I fattori di rischio vascolari presi in esame erano età, ipertensione (sistole maggiore di 140 mmHg o diastole maggiore di 90 mmHg), ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo, obesità, storia di malattie vascolari. Confrontando il gruppo con i soggetti CAD e il gruppo di controllo, si è visto come tutti i fattori di rischio presi in esame avevano una prevalenza significativamente più bassa nel gruppo CAD rispetto al gruppo di controllo. L'età mostrava valori simili tra i due gruppi (44.2 età media gruppo CAD vs 44.7 età media gruppo di controllo), mentre l'ipertensione (25.3% dei soggetti del gruppo CAD vs 37% gruppo di controllo), l'ipercolesterolemia (19.5% dei soggetti del gruppo CAD vs 29.5% gruppo di controllo), il diabete mellito (1.9% dei soggetti CAD vs 8.8% gruppo di controllo), il fumo (30% dei soggetti del gruppo CAD vs 47% del gruppo di controllo) e l'obesità (7.3% dei soggetti del gruppo CAD vs 15.4% del gruppo di controllo) mostravano forti differenze tra i due gruppi. Da questo gli Autori suggeriscono come il ruolo dei fattori di rischio cardiovascolari sia ridimensionato nella probabilità di andare incontro ad una dissecazione arteriosa. Questi dati sono tuttavia in contrasto con quelli

rilevati da Metso et al in uno studio del 2009 (13), nel quale sono stati analizzati fattori di rischio vascolari come ipertensione, ipercolesterolemia, fumo ed emicrania in 301 soggetti con diagnosi di CAD. I dati hanno messo in evidenza una percentuale elevata di soggetti con emicrania (271/301, 90%) e di fumatori (108/301, 35.8%), suggerendo questi due come potenziali fattori di rischio per la dissecazione arteriosa.

Debette et al 2011

Fattori di rischio	ICAD	Gruppo di controllo
Età	44.2	44.7
Iperensione	25.3%	37%
Ipercolesterolemia	19%	29.5%
Diabete mellito	1.9%	8.8%
Fumo	30%	47.3%
Obesità	7.3%	15.4%

Tab. 3: vengono evidenziati i fattori di rischio più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; Gruppo di controllo: ictus provocato da cause differenti da CAD

Nello studio di Von Babo et al del 2013 (26) si è cercato di confrontare potenziali fattori di rischio e sintomi nei pazienti con dissecazione delle arterie vertebrali e dissecazione della carotide interna. Sono stati messi a confronto 668 pazienti con dissecazione della carotide interna (ICAD) e 302 con dissecazione delle arterie vertebrali (VAD). I pazienti sono stati reclutati in tre ospedali, due in Svizzera e uno in Francia nel periodo 1990-2012. Tra i fattori di rischio presi in esame erano presenti età, sesso, ipertensione, diabete mellito, fumo (fumatori attuali e fumatori passati), ipercolesterolemia, familiarità per ictus, emicrania con e senza aura, contraccettivi orali, infezione, alterazioni dei tessuti connettivi. Dall'analisi dei dati, i pazienti ICAD erano più frequentemente uomini (419/668) e più anziani (età media 46.3 anni rispetto ai 42 dei soggetti del gruppo VAD). Il fumo era significativamente meno frequente tra i soggetti ICAD rispetto ai soggetti VAD (rispettivamente 28.7% vs 36%), mentre gli altri fattori di rischio presi in esame non hanno mostrato forti differenze tra i due gruppi. Dati rilevanti emergono dal numero di soggetti fumatori (191/668 gruppo ICAD e 107/302 gruppo VAD) e soggetti affetti da ipercolesterolemia (271/668 gruppi ICAD e 143/302 gruppo VAD) andati poi incontro ad una dissecazione arteriosa, a sottolineare come questi possano essere dei fattori di rischio correlati all'accidente vascolare.

Fattori di rischio	ICAD	VAD
Età	46.3	42
Sesso maschile	419/668	160/302
Ipercolesterolemia	49.3%	54.8%
Fumo	191/668	107/302

Tab. 4: vengono evidenziati i fattori di rischio più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; VAD: vertebral artery dissection

Si è cercato di individuare altri potenziali fattori di rischio oltre a quelli elencati negli studi citati in precedenza. Renard et al (27), in uno studio pubblicato nel 2013, hanno cercato di individuare se la distanza tra il processo stiloideo dell'osso temporale e l'arteria carotide interna (ICA) e tra l'osso ioide e la ICA possano essere dei fattori di rischio per le CAD. Sono state studiate le TAC di 88 soggetti con dissecazione della ICA e di 88 soggetti senza dissecazione, costituenti il gruppo di controllo. La TAC è stata eseguita con il paziente in posizione supina e con il capo in posizione neutra. Sono state misurate le distanze processo stiloideo-ICA e osso ioide-ICA prendendo come riferimento il punto medio della carotide interna e le due ossa. I pazienti con un aneurisma dell'ICA sono stati esclusi perché non si poteva calcolare in modo preciso la distanza. Sono state effettuate quattro misurazioni: parte destra dell'osso ioide e ICA, processo stiloideo destro e ICA e le rispettive due distanze nel lato di sinistra. Dall'analisi dei dati, confrontando il gruppo CAD con il gruppo di controllo, la distanza tra lo ioide e la carotide, così come la distanza tra stiloide e carotide erano significativamente più brevi rispetto a quelle osservate nel gruppo di controllo. Le distanze misurate tra osso ioide e carotide interna, omolateralmente alla dissecazione, erano in media di 72.9 mm nel gruppo CAD vs 90.5 mm nel gruppo di controllo, mentre le distanze nel tratto controlaterale alla dissecazione erano in media di 77.9 mm nel gruppo CAD vs 85.4 mm nel gruppo di controllo. Per quanto riguarda la distanza stiloide-carotide interna, nel gruppo CAD, omolateralmente alla dissecazione, le distanze erano di 53.9 mm vs 67.8 mm nel gruppo di controllo, mentre le distanze nel tratto controlaterale alla dissecazione erano di 62.4 mm nel gruppo CAD vs 73.7 mm nel gruppo di controllo. In alcuni casi c'era stato un contatto diretto tra stiloide del temporale e carotide. All'interno del gruppo CAD, confrontando le distanze ioide-ICA e processo stiloideo-ICA si è visto come lo spazio fosse ridotto in modo statisticamente significativo nella misurazione processo stiloideo-ICA colpita dalla dissecazione. Gli Autori affermano quindi che la distanza tra ioide e carotide e soprattutto tra processo stiloideo del temporale e carotide siano degli importanti fattori di rischio per le CAD.

Distanza	CAD	Gruppo di controllo
Ioide-carotide interna omolaterale alla dissecazione	72.9 mm	90.5 mm
Ioide-carotide interna controlaterale alla dissecazione	77.9 mm	85.4 mm
Stiloide-carotide interna omolaterale alla dissecazione	53.9 mm	67.8 mm
Stiloide-carotide interna controlaterale alla dissecazione	62.4 mm	73.7 mm

Tab. 5: vengono evidenziati i fattori di rischio più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; Gruppo di controllo: soggetti senza dissecazione

In uno studio di Guillon et al del 2003 (35) si è cercato di rilevare una correlazione tra infezione e dissecazione arteriosa. A 47 soggetti con CAD e 52 soggetti con ictus provocato da cause differenti dalla dissecazione (gruppo di controllo) è stato somministrato un questionario per rilevare in anamnesi un'infezione acuta che il soggetto potrebbe aver contratto nel mese precedente l'accidente vascolare. I sintomi considerati dovevano essere presenti entro le quattro settimane precedenti la dissecazione arteriosa ed erano febbre (>38°) o febbricola (temperatura corporea tra 37.5° e 39.5°) e brividi accompagnati da almeno uno tra i seguenti: otite, tosse con espettorato purulento (che può indicare un'infezione del tratto respiratorio superiore come sinusite, laringite, faringite, tonsillite, bronchite e/o polmonite), cefalea, mialgia (indicante una sindrome influenzale), nausea, disturbi gastrointestinali (gastroenterite), disuria e urinocultura positiva che potesse indicare un'infezione delle vie urinarie. Su 47 pazienti con CAD, 15 (31.9%) avevano contratto un'infezione nel periodo precedente la dissecazione, con una percentuale maggiore rispetto ai 7 pazienti su 52 costituenti il gruppo di controllo (13.5%). Le infezioni erano principalmente a carico del tratto respiratorio superiore. Sulla base di questi dati gli Autori affermano come una infezione recente possa essere un fattore di rischio per una dissecazione arteriosa, tesi sostenuta anche da uno studio del 2007 (39).

Fattori di rischio	CAD	Gruppo di controllo
Infezione	15/47	7/52
Tratto respiratorio superiore	8/15	3/7
Bronchite	3/15	3/7
Polmonite	Nessun soggetto	1/7
Infezione gastrointestinale	2/15	Nessun soggetto
Sindrome influenzale	2/15	Nessun soggetto

Tab. 6: vengono evidenziati i fattori di rischio più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; Gruppo di controllo: ictus provocato da cause differenti dalla dissecazione

Infine, diversi studi si sono concentrati sul legame tra emicrania e CAD e trauma cervicale e CAD. Per quanto riguarda l'emicrania, sono stati presi in esame tre studi. In uno studio di Metso et al del 2012 (33) si è cercato di determinare se la frequenza dell'emicrania (con o senza aura) differisce tra pazienti con ictus provocato da CAD e ictus provocato da cause differenti e confrontare i soggetti con CAD con o senza emicrania per rilevare un collegamento tra emicrania e rischio di incorrere in un ictus. Per far questo sono stati messi a confronto 968 soggetti con CAD e 653 soggetti con ictus provocato da cause differenti da una dissecazione. Analizzando i dati, l'emicrania era maggiormente frequente nel gruppo CAD (35.7%) rispetto al gruppo di controllo (27.4%). Relativamente ai sottotipi dell'emicrania (con o senza aura), nel gruppo CAD l'emicrania senza aura era più frequente rispetto al gruppo di controllo (20.2% vs 11.2%), dato che invece non rileva differenze nella distribuzione dell'emicrania con aura tra i due gruppi (13.1% vs 15.8%). Confrontando invece i soggetti all'interno del gruppo CAD, l'emicrania era due volte più comune tra le donne rispetto agli uomini (50.5% vs 27.1%). Pezzini et al (31), nel 2005 avevano dimostrato come una storia personale di emicrania potesse rappresentare un fattore di rischio per la dissecazione arteriosa, dato ottenuto confrontando 72 soggetti CAD, 72 soggetti con ictus provocato da altre cause rispetto alle CAD e 72 soggetti sani. Nel gruppo CAD infatti, il 59.7 % dei soggetti aveva una storia di emicrania, percentuale maggiore rispetto a quella del gruppo dei soggetti con ictus (30.6%) e del gruppo dei soggetti sani (18.1%). Ulteriori dati a conferma del legame emicrania-CAD derivano da uno studio recente di De Giuli et al pubblicato nel 2017 (30). Sono stati analizzati 2485 soggetti di età compresa tra 18 e 45 anni, divisi in un gruppo CAD (334 soggetti) e un gruppo di controllo con ictus provocato da cause differenti (2151 soggetti). Il 30.8% dei soggetti del gruppo CAD (108/334) aveva una storia personale di emicrania (di cui 80 aventi emicrania senza aura, dato che conferma i risultati ottenuti in un altro studio che conferma l'emicrania senza aura come il tipo di emicrania più diffuso nei soggetti con CAD), percentuale maggiore rispetto a quella rilevata nel gruppo di controllo (24.4%). Questi studi

evidenziano quindi un legame importante tra emicrania e dissecazione arteriosa, tesi sostenuta anche da altri dati ottenuti in uno studio del 2016 (11) e del 2018 (14).

Metso et al 2012

Fattori di rischio	CAD	Gruppo di controllo
Emicrania	35.7%	27.4%
Emicrania senza aura	20.2%	11.2%
Emicrania con aura	13.1%	15.8%
Emicrania nel sesso femminile	50.5%	41.6%
Emicrania nel Sesso maschile	26%	18.3%

Tab 7: vengono evidenziati i fattori di rischio più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; Gruppo di controllo: ictus provocato da cause differenti dalla dissecazione

Pezzini et al 2005

Fattori di rischio	CAD	Ictus non CAD	Soggetti sani
Storia personale di emicrania	59.7%	30.6%	18.1%
Emicrania con aura	8.3%	12.5%	8.3%
Emicrania senza aura	56.9%	25%	12.5%

Tab 8: vengono evidenziati i fattori di rischio più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; Ictus non CAD: ictus provocato da cause differenti dalla dissecazione

De Giuli et al 2017

Fattori di rischio	CAD	Gruppo di controllo
Storia personale di emicrania	30.8%	24.4%
Emicrania con aura	6.3%	8.8%
Emicrania senza aura	24%	15.6%

Tab 9: vengono evidenziati i fattori di rischio più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; Gruppo di controllo: ictus provocato da cause differenti dalla dissecazione

Relativamente alla relazione trauma cervicale-CAD, tre studi hanno cercato di dimostrare se i traumi possano essere dei fattori di rischio. In uno studio del 2007 Dittrich et al (39) hanno messo a confronto 47 soggetti CAD con 47 soggetti con ictus non provocato da CAD somministrandogli un questionario contenente domande relative ad eventi traumatici che possono essere considerati come trigger per

una dissecazione arteriosa. I meccanismi traumatici presi in esame erano sollevare un peso di almeno 25 kg o maggiore, rapporti sessuali, trauma cervicale minore dato da una forza esterna (corpo contundente), trauma cervicale indiretto dato da una forza agente su una parte del corpo differente dalla cervicale ma che causa un movimento improvviso del collo (ad esempio il colpo di frusta), movimenti improvvisi del capo, attività sportive con sforzi importanti (ad esempio sessioni in palestra di sollevamento pesi per più di 45 minuti) e trattamento manipolativo cervicale (nei 30 giorni precedenti la dissecazione). Confrontando i due gruppi, solamente il sollevamento di un peso di almeno 25 kg nelle 24 h precedenti la dissecazione e le manipolazioni cervicali nei 30 giorni precedenti si sono rilevati più frequenti nel gruppo CAD rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente 29.8% vs 12.8 % per il sollevamento pesi e 21.3% vs 10.6% per le manipolazioni). Gli altri meccanismi traumatici presi in esame non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi. Tuttavia i dati ottenuti non erano statisticamente significativi. Gli Autori affermano che questo potrebbe essere dato anche dal campione ristretto di soggetti esaminati. Nel 2013, Engelter et al (38) hanno cercato di esaminare l'importanza di un trauma cervicale nelle cervical artery dissection. 966 soggetti con CAD, 651 con ictus provocato da cause differenti da CAD e 280 soggetti sani sono stati messi a confronto. I meccanismi traumatici presi in esame erano un colpo di frusta, manipolazione cervicale, sollevamento pesi, movimenti estremi del capo e sport. Il 40.5% dei soggetti CAD aveva avuto un trauma, percentuale maggiore rispetto al 10.8% del gruppo ictus e al 19.6% del gruppo costituito dai soggetti sani. Tra i vari meccanismi traumatici, le manipolazioni (6.9% dei soggetti del gruppo CAD vs 0.6% dei soggetti del gruppo ictus e 1.8% dei soggetti sani) e i movimenti estremi del capo (9.8% gruppo CAD vs 2.8% gruppo ictus vs 5.7% gruppo soggetti sani) erano quelli maggiormente presenti nel gruppo CAD rispetto agli altri due. Questi dati dimostrano quindi come un trauma sia correlato alla probabilità di incorrere in un accidente vascolare. Infine, in uno studio di Kennell et al del 2017 (29) si è cercato di indagare in modo più specifico la correlazione tra manipolazione cervicale chiropratica e CAD. Sono stati esaminati 141 soggetti con CAD o VAD selezionati nel Saint Francis Medical Center, Illinois, nel periodo 2008-2012, 12 dei quali avevano subito un trattamento manipolativo ad opera di un chiropratico nel periodo precedente la dissecazione. In seguito al trattamento chiropratico, i 12 soggetti hanno sviluppato 14 dissecazioni della carotide e 2 dissecazioni delle arterie vertebrali. I sintomi per i quali i pazienti avevano richiesto una consulenza dal chiropratico (cervicalgia acuta e/o cronica, cefalea, vertigini) erano differenti da quelli sperimentati dai pazienti in seguito alle manipolazioni (disturbi visivi, dolori alle orecchie, sincope, debolezza agli arti, disturbi del sonno e del linguaggio, nausea e vomito, forti emicranie, sbandamenti nel cammino tali da richiedere l'utilizzo di un bastone) e comparivano immediatamente dopo il trattamento o entro 48 ore da questo, sintomi che conducevano ad una dissecazione accertata con

esami strumentali realizzati alla comparsa di sintomi. Questo studio ha dei limiti come gli Autori stessi confermano, in quanto “trattamento chiropratico” è un termine generico che non specifica quali manovre siano eseguite. Allo stesso tempo, questo studio dimostra come la manipolazione cervicale possa essere un fattore di rischio per la dissecazione arteriosa, dato in contrasto con i risultati ottenuti in altri studi (7,12,15,18) nei quali è dubbia la correlazione manipolazione cervicale-CAD

Dittrich et al 2007

Fattori di rischio	CAD	Gruppo di controllo
Sollevamento di un peso >25 kg	29.8%	12.8%
Manipolazioni cervicale nei 30 giorni precedenti la dissecazione	21.3%	10.6%

Tab 10: vengono evidenziati i fattori di rischio più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; Gruppo di controllo: ictus provocato da cause differenti dalla dissecazione

Note: nello studio le differenze rilevate non erano statisticamente significative

Engelter et al 2013

Fattori di rischio	CAD	Ictus non CAD	Soggetti sani
Trauma	40.5%	10.8%	19.6%
Movimenti estremi del capo	9.8%	2.8%	5.7%
Manipolazioni cervicale nei 30 giorni precedenti la dissecazione	6.9%	0.6%	1.8%

Tab 11: vengono evidenziati i fattori di rischio più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; Ictus non CAD: ictus provocato da cause differenti dalla dissecazione

Segni e sintomi

In uno studio CADISP (Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients) di DeBette et al pubblicato nel 2011(24) si è cercato di individuare le differenze nei fattori di rischio, presentazione clinica e outcome nei pazienti con CAD a seconda del sito di dissecazione arteriosa. Per far questo sono stati analizzati 946 pazienti, suddivisi in pazienti con ICAD (internal carotid artery dissection, n=619) e VAD (vertebral artery dissection, n=327) e 36 soggetti con ICAD e VAD. I pazienti selezionati per lo studio sono stati ammessi nei reparti di neurologia negli ospedali di 8 Paesi (Argentina, Belgio, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Svizzera e Turchia) nel periodo 2004-2009.

I segni e sintomi presi in esame erano cervicalgia, cefalea, ischemia cerebrale, ictus ischemico, TIA, TMB (cecità monoculare transitoria) ed emorragia subaracnoidea. Relativamente ai pazienti con ictus ischemico, è stata completata la NIH Stroke Scale per rilevare il punteggio al momento dell'esordio del problema ed al momento della dimissione e del follow-up a tre mesi per osservare gli outcome. Dall'analisi dei dati, il dolore cervicale era presente nel 66% dei soggetti con VAD (212/327), il doppio rispetto al dolore presente nei soggetti ICAD (231/619, 38.7%). Al contrario, la cefalea era più frequente nei soggetti ICAD rispetto ai soggetti VAD (rispettivamente 67.8% vs 64.5%). L'ischemia cerebrale, in particolare l'ictus ischemico, era più frequente nei soggetti VAD (ictus ischemico 252/327, 77.1%) rispetto ai soggetti ICAD (ictus ischemico 374/619, 60.4%), e tra i pazienti con ictus quelli ICAD avevano un punteggio alla NIHSS più alto rispetto ai soggetti VAD, dato che correlava outcome peggiori a tre mesi. L'attacco ischemico transitorio (TIA) mostrava una frequenza simile tra i due gruppi (19.9% ICAD vs 21.4% VAD), con 70 soggetti VAD rispetto ai 123 ICAD. 51 soggetti ICAD avevano manifestato una TMB, nessun soggetto VAD aveva presentato questo disturbo. L'emorragia subaracnoidea si era verificata in 6 pazienti del gruppo ICAD e soltanto in un paziente VAD. Riassumendo, i pazienti ICAD manifestavano principalmente cefalea e avevano un punteggio più alto alla NIHSS al momento dell'esordio dei sintomi, i pazienti VAD invece erano caratterizzati principalmente da dolore cervicale ed ischemia cerebrale. Analizzando i dati a tre mesi dall'esordio, i soggetti ICAD avevano outcome peggiori confrontati con quelli del gruppo VAD, con i primi che mostravano nel 74.7% degli outcome funzionali favorevoli rispetto al 92.5% dei soggetti VAD.

Segni e sintomi	ICAD	VAD
Cervicalgia	38.7%	66%
Cefalea	67.8%	64.5%
Ictus ischemico	60.4%	77.1%
TIA	19.9%	21.4%
TMB (cecità transitoria)	8.2%	Nessun soggetto

Tab 12: vengono evidenziati i segni e sintomi più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; VAD: vertebral artery dissection

In un case control di Lucy C. Thomas et al pubblicato nel 2015 (32), si è cercato di analizzare i sintomi dei pazienti con CAD. I pazienti sono stati reclutati nell'ospedale nell'Hunter region of New South Wales, Australia, e sono stati divisi in un gruppo di studio (pazienti con CAD n=24 di cui 10 con VAD e 14 con ICAD) e in un gruppo controllo (ictus provocato da cause differenti da CAD n=21). Sono stati presi in esame sintomi quali cefalea, dolore cervicale, paralisi facciale, ptosi

palpebrale, sindrome di Horner, disturbi della vista, disturbi del linguaggio, disturbi dell'equilibrio, vertigini, parestesie facciali/alla lingua e agli arti e debolezza agli arti. Nei pazienti con ICAD e VAD si osserva come il dolore fosse il sintomo presente con maggior frequenza: 20/24 (83%) lamentavano cefalea, 11/24 (46%) lamentavano cefalea e dolore cervicale mentre soltanto 2/24 (8%) lamentavano esclusivamente un dolore cervicale. La cefalea è stata descritta come moderata o severa nel 71% dei casi, con alcuni pazienti che la descrivevano come mal di testa mai provato prima, elemento che tende ad essere meno rilevante nei soggetti con una storia di emicrania, nei quali una cefalea moderata/severa risulta difficilmente distinguibile da un attacco di emicrania. Per quanto riguarda la localizzazione del dolore, nei soggetti VAD la cefalea era localizzata inizialmente nella regione occipitale e cervicale omolaterale al sito della dissecazione. Nei soggetti ICAD, era localizzata invece nella regione frontale o retro-orbitale. Nella localizzazione frontale, la cefalea era spesso bilaterale. Le presentazioni cliniche dell'ischemia erano principalmente debolezza agli arti (nel 67% dei casi emiparesi), disturbi del linguaggio (63%), disturbi dell'equilibrio (42%) e ptosi palpebrale (42%), con una distribuzione differente a seconda che l'arteria coinvolta fosse quella vertebrale o la carotide interna. Nei soggetti VAD, i segni e sintomi più comuni erano cefalea (90%), cervicalgia (80%), deficit di equilibrio (90%), descritto come sensazione di instabilità o atassia in quattro soggetti. Erano presenti anche vertigini (70%), disturbi del linguaggio (70%), principalmente disartria, e disturbi della vista intesi come vista offuscata o difficoltà nel mettere a fuoco. Nei soggetti ICAD, erano presenti cefalea (79%), ptosi palpebrale (64%), disturbi del linguaggio e debolezza degli arti (entrambi nel 57% dei soggetti). Sei partecipanti su 14 avevano manifestato una paralisi facciale. Per quanto riguarda i segni e sintomi comparsi cinque settimane prima della dissecazione, 6 pazienti VAD e 6 pazienti ICAD avevano manifestato cefalea e cervicalgia descritte come inusuali, mai provate prima, mentre nel gruppo VAD si erano presentati anche vertigini e disturbi visivi con una frequenza maggiore rispetto al gruppo ICAD (vertigini gruppo ICAD 13% vs 38% vertigini gruppo VAD; disturbi visivi gruppo ICAD 25% vs 38% disturbi visivi gruppo VAD. L'elemento importante, sottolineato dagli Autori, è il fatto che questi sintomi erano stati interpretati dai soggetti come comuni e benigni.

Segni e sintomi	ICAD	VAD
Cervicalgia	36%	80%
Cefalea	79%	90%
Debolezza agli arti	57%	80%
Disturbi del linguaggio	57%	70%
Ptosi palpebrale	64%	10%

Tab 13:
evidenziati i

Dizziness	14%	70%
Disturbi dell'equilibrio	7%	90%
Disturbi della vista	29%	50%

vengono
segnati e sintomi

più rilevanti e che mostravano le
maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection;
VAD: vertebral artery dissection

In uno studio osservazionale di Von Babo et al del 2013 (26) si è cercato di individuare le differenze nei segni e sintomi dei soggetti con ICAD e VAD. Sono stati messi a confronto 970 pazienti di cui 668 con dissecazione unilaterale o bilaterale della carotide e 302 pazienti con dissecazione unilaterale o bilaterale delle arterie vertebrali. I pazienti sono stati reclutati in tre ospedali, due in Svizzera e uno in Francia nel periodo 1990-2012. Sono stati considerati segni e sintomi quali dolore cervicale, cefalea, cefalea a rombo di tuono, paralisi dei nervi cranici, sindrome di Horner, tinnito pulsante, radicolopatia cervicale, ischemia cerebrale (ictus ischemico, TIA, amaurosi fugace, ischemia retinica) ed emorragia subaracnoidea. E' stata inoltre compilata la NIHSS per rilevare il livello di disabilità al momento del ricovero in ospedale. Il 65.8% dei soggetti VAD lamentava cervicalgia, mentre nel gruppo ICAD lo stesso sintomo era presente nel 33.5% dei soggetti. La cefalea mostrava frequenze simili (71.4% soggetti ICAD vs 70.4% soggetti VAD) ma quello che differenzia i due gruppi è l'intensità che era maggiore nel gruppo VAD (7.5/10 scala VAS) rispetto al gruppo ICAD (6.7/10 scala VAS). La cefalea a rombo di tuono era presente nel 9.2% dei soggetti VAD, più del doppio rispetto al 3.6% dei soggetti ICAD, così come l'emorragia subaracnoidea era dieci volte più frequente nel gruppo VAD rispetto al gruppo ICAD (rispettivamente 6% vs 0.6%). La sindrome di Horner e la paralisi dei nervi cranici comparivano esclusivamente nel gruppo ICAD, mentre il tinnito pulsante era l'unico sintomo che si presentava in modo significativamente maggiore nel gruppo ICAD (10.9% vs 3.4% gruppo VAD). Gli eventi correlati all'ischemia cerebrale (ictus, TIA, infarto retinico e amaurosi fugace) erano maggiormente frequenti tra i soggetti VAD rispetto agli ICAD (84.4% vs 70.4%). L'ictus ischemico era presente nel 69.5% dei soggetti VAD mentre nell'altro gruppo era presente nel 52.2%, con un punteggio alla NIHSS di 10 nei soggetti ICAD rispetto a 5 nel gruppo VAD. Gli altri sintomi non presentavano differenze significative tra i due gruppi.

Segni e sintomi	ICAD	VAD
Cervicalgia	33.5%	65.8%
Cefalea	71.4%	70.4%
Intensità	6.7/10 VAS	7.5/10 VAS
Cefalea a rombo di tuono	3.6%	9.2%

Emorragia subaracnoidea	0.6%	6%
Tinnito pulsante	10.9%	3.4%
Ictus ischemico	52.2%	69.5%

Tab 14: vengono evidenziati i segni e sintomi più rilevanti e che mostravano le maggiori differenze tra i due gruppi; ICAD: internal carotid artery dissection; VAD: vertebral artery dissection

Arnold (36) ha realizzato uno studio nel quale ha cercato di determinare eventuali pattern e tipologie di dolore che potrebbero far sospettare la presenza di una CAD. Sono stati analizzati 247 pazienti, includendo nello studio soltanto quelli che riferivano il dolore come unico sintomo e sono state analizzate la distribuzione del dolore (cefalea e/o cervicalgia, unilaterale o bilaterale), modalità di insorgenza (acuta, progressiva, cefalea a rombo di tuono), intensità (scala VAS), qualità ed evoluzione. Per quanto riguarda la modalità di insorgenza, il dolore acuto era definito come quello che si sviluppa in 24 h, quello progressivo come quello che si sviluppa oltre 24 h e la cefalea a rombo di tuono definita come un dolore improvviso VAS >8 con insorgenza in meno di un minuto e che dura più di un'ora. La qualità del dolore è stata differenziata in pulsante, costrittivo o altro. L'evoluzione si differenziava in continua o intermittente (con periodi di assenza di dolore). Su 247 pazienti, 20 presentavano come unico sintomo il dolore. Di questi, 6 lamentavano cefalea, 2 cervicalgia, 12 entrambi. La modalità di esordio è stata acuta in 8 soggetti, progressiva in 6 e la cefalea a rombo di tuono era presente in 4 soggetti. La cervicalgia ha avuto un esordio acuto in 7 soggetti così come l'esordio progressivo. La cefalea era pulsante in 13 soggetti e costrittiva in 5, la cervicalgia pulsante in 4 e costrittiva in 10. La localizzazione era unilaterale in 11 soggetti e bilaterale in 9. Il dolore è stato descritto come mai provato prima in 19/20 soggetti. A tre mesi dall'esordio, tutti i soggetti non avevano più dolore. Associato a questo, erano presenti altri sintomi quali nausea, vomito e fotofobia. Gli Autori sottolineano come il dolore possa essere l'unico sintomo nelle CAD anche se ci sono più arterie coinvolte nella dissecazione. Viene quindi consigliato un approfondimento con indagini strumentali in quei pazienti che lamentano un dolore cervicale e/o cefalea mai provate prima per escludere eventuali problemi vascolari.

Lo stesso Autore (34) ha poi cercato di determinare la presentazione clinica e gli outcome nei soggetti con vertebral artery dissection (VAD). Sono stati presi in esame 537 soggetti con dissecazioni arteriose reclutati in tre ospedali distribuiti in Francia e in Svizzera nel periodo 1997-2005. Sono stati considerati esclusivamente quelli con coinvolgimento delle arterie vertebrali ovvero 169 soggetti. Osservando i segni e sintomi correlati alle dissecazioni arteriose gli Autori hanno potuto rilevare quelli maggiormente frequenti negli individui esaminati. Tra questi ci sono l'ischemia cerebrale

presente in 131 soggetti (77% dei soggetti di cui 114 ictus ischemici e 17 TIA), di questi 131, 118 (90% dei soggetti) presentavano cefalea e/o cervicalgia, con localizzazione del dolore in sede occipitale, dati che erano stati rilevati anche in altri studi (23,24,26,36) e che rafforzano il collegamento tra questi due sintomi e le dissecazioni arteriose. In uno studio del 2000 di Abdullah et al (37), 26 soggetti con dissecazione delle arterie vertebrali mostravano nell'88% dei casi (22/26) il dolore come sintomo principale, in particolar modo 13 soggetti lamentavano cefalea. 35 soggetti su 169 presentavano tinnito pulsante, in un caso isolato era presente una radicolopatia cervicale e in tre soggetti era presente una emorragia subaracnoidea.

Nella tabella vengono evidenziati i segni e sintomi più rilevanti ottenuti nello studio di Arnold

Segni e sintomi	VAD
Cervicalgia e cefalea	90%
Ictus ischemico	77%

Tab 15: vengono evidenziati i segni e sintomi più rilevanti ottenuti nello studio di Arnold;

VAD: vertebral artery dissection

CONCLUSIONI

Lo scopo di questa tesi era quello di evidenziare, in base alla letteratura più recente, i fattori di rischio, i segni e i sintomi delle dissecazioni delle arterie cervicali. Questo è stato raggiunto in parte, vista la bassa qualità di alcuni tipi di studio (caso controllo, case report) e la scarsa qualità metodologica di alcuni studi che prendevano in considerazione campioni di pazienti troppo ristretti, sia per quanto riguarda il gruppo di studio sia per quanto riguarda i gruppi di controllo con i quali effettuare il confronto.

Dall'analisi dei dati si evince tuttavia una predominanza di alcuni fattori di rischio, così come di segni e sintomi che dovrebbero accendere il sospetto, nel fisioterapista che si occupa di disturbi muscoloscheletrici, di trovarsi di fronte ad un problema che richieda particolare attenzione nella gestione.

Di seguito vengono riportati alcuni punti chiave riassuntivi

- La cervical artery dissection è un evento raro con dei dati epidemiologici a supporto di tale affermazione (incidenza annuale di 2.5-3/100000 per la dissecazione della carotide interna e di 1-1.5/100000 per la dissecazione delle arterie vertebrali). Tende ad essere una rara causa di ictus nella popolazione generale, più rilevante invece in quella medio-giovane (44 anni età media per la comparsa di ictus)
- I fattori di rischio maggiormente correlati al rischio di incorrere in un accidente vascolare sembrano essere il sesso maschile, più frequentemente colpito rispetto al sesso opposto, il fumo, una storia personale di emicrania (soprattutto quella senza aura), un'infezione recente e i traumi cervicali
- Dati contrastanti correlano i fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, ipercolesterolemia e diabete) alla dissecazione
- Relativamente ai traumi cervicali, ad oggi i dati disponibili in letteratura non permettono di affermare con certezza se la manipolazione cervicale possa essere un fattore di rischio per la dissecazione arteriosa
- Il dolore, inteso come cefalea e cervicalgia, è uno dei primi sintomi non ischemici a comparire anche a distanza di un mese dal potenziale ictus ischemico che può essere causato dalla dissecazione arteriosa
- La cefalea è il sintomo principale, con distribuzione in regione occipitale nelle VAD e frontoparietale omolaterale alla dissecazione nelle ICAD. L'elemento che le differenzia è

l'intensità, con la cefalea nei soggetti VAD che è più elevata rispetto ai soggetti ICAD, mentre l'aspetto che accomuna i due tipi diversi di dissecazione è il fatto che la cefalea viene descritta dal paziente come mai provata prima

- L'ictus ischemico è più frequentemente causato da una dissecazione delle arterie vertebrali, che causa sintomi tra i quali i più frequenti sono vertigine, debolezza agli arti, atassia e problemi del linguaggio (tipicamente disartria)
- L'attacco ischemico transitorio (TIA) può essere causato da una dissecazione della carotide interna così come da quella a carico delle arterie vertebrali, mentre l'amaurosi fugace e l'infarto retinico si presentano esclusivamente nei soggetti ICAD

In conclusione, per il fisioterapista che si occupa del trattamento di problemi muscoloscheletrici è di fondamentale importanza saper riconoscere le situazioni nelle quali non soltanto il trattamento fisioterapico ma l'esame fisico siano da effettuare con estrema cautela o addirittura controindicate. Cefalea e cervicgia con esordio improvviso, di intensità elevata e descritte come mai provate prima dal paziente possono essere sintomi precoci che il clinico deve considerare in una valutazione approfondita che vada ad indagare, con un'indagine anamnestica approfondita, l'intensità, la durata, l'evoluzione nel tempo, primo episodio di dolore e fattori di rischio sopracitati. Così facendo, il paziente con sospetta red flag potrà essere gestito nel migliore dei modi, richiedendo una particolare attenzione nella sua gestione o una consulenza specialistica al fine di poter ridurre il rischio di un trattamento controindicato, progettare un percorso terapeutico personalizzato e cambiare drasticamente in positivo la prognosi del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Emmanuel Touzé, MD; Bruno Randoux, MD; Eric Méary, MD; Caroline Arquizan, MD; Jean-François Meder, MD; Jean-Louis Mas, MD. Aneurysmal Forms of Cervical Artery Dissection: Associated Factors and Outcome *Stroke*. 2001;32:418-423
2. Vadim Beletsky, MD, PhD; Zurab Nadareishvili, MD, PhD; John Lynch, DO, MPH; Ashfaq Shuaib, MD; Andrew Woolfenden, MD; John W. Norris MD. Cervical Arterial Dissection Time for a Therapeutic Trial? *Stroke*. 2003 Dec;34(12):2856-60
3. Tina Wiest, PhD; Sonja Hyrenbach, MD; Pinar Bambul, MD; Birgit Erker, MD; Alessandro Pezzini, MD; Ingrid Hausser, PhD; Marie-Luise Arnold, PhD; Juan José Martín, MD; Stefan Engelter, MD; Tobias Brandt, MD; Caspar Grond-Ginsbach, PhD. Genetic Analysis of Familial Connective Tissue Alterations Associated With Cervical Artery Dissections Suggests Locus Heterogeneity *Stroke*. 2006;37:1697-1702
4. Brett Vaughan, Lecturer, Robert Moran, Philip Tehan, Gary Fryer, Mat Holmes, Steve Vogel, Alan Taylor. Manual therapy and cervical artery dysfunction: identification of potential risk factors in clinical encounters *International Journal of Osteopathic Medicine* S1746-0689(16)00025-0 10.1016/j.ijosm.2016.01.007
5. Attila Aydın, Sedat Bilge, Şahin Kaymak, Oğuzhan Öz, Bilal Battal, Muammer Korkmaz. Spontaneous Carotid Artery Dissection Presenting with Headache *J Emerg Med Case Rep* 2017; 8: 20-3 DOI: 10.5152/jemcr.2016.1570
6. Yeonsil Moon, Seol-Heui Han. Vertebral Artery Dissection Presenting as Transient Global Amnesia: A Case Report and Review of Literature *Dementia and Neurocognitive Disorders* 2014; 13: 46-49
7. Aleksander Chaibi, Michael Bjørn Russell. A risk-benefit assessment strategy to exclude cervical artery dissection in spinal manual therapy: A comprehensive review *Ann Med*. 2019 Mar 19:1-10. doi: 10.1080/07853890.2019.1590627
8. Alan J. Taylor, Roger Kerry. A 'system based' approach to risk assessment of the cervical spine prior to manual therapy *International Journal of Osteopathic Medicine* 13 (2010) 85-93

9. Vivien H. Lee, Robert D. Brown, Jayawant N. Mandrekar, Bahram Mokri. Incidence and outcome of cervical artery dissection A population-based study *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1809-12
10. Arnold, M; Kurmann, R; Galimanis, A; Sarikaya, H; Stapf, C; Gralla, J; Georgiadis, D; Fischer, U; Mattle, H P; Bousser, M G; Baumgartner, R W. Differences in demographic characteristics and risk factors in patients with spontaneous vertebral artery dissections with and without ischemic events *Stroke. A Journal of Cerebral Circulation*, 41(4):802-804.
11. Tobias Kurth, Anke C Winter, A Heather Eliassen, Rimma Dushkes, Kenneth J Mukamal, Eric B Rimm, Walter C Willett, JoAnn E Manson, Kathryn M Rexrode. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study *BMJ* 2016;353:i2610
12. Lucy C. Thomas. Cervical arterial dissection: An overview and implications for manipulative therapy practice *Manual Therapy* 21 (2016) 2-9
13. T. M. Metso, A. J. Metso, O. Salonen, E. Haapaniemi J. Putaala, V. Arto, J. Helenius, M. Kaste and T. Tatlisumak. Adult cervicocerebral artery dissection: a single-center study of 301 Finnish patients *European Journal of Neurology* 2009 doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02535
14. Susan N. Kok, MD; Sharonne N. Hayes, MD; F. Michael Cutrer, MD; Claire E. Raphael, MBBS, PhD; Rajiv Gulati, MD, PhD; Patricia J. M. Best, MD; Marysia S. Tweet, MD. Prevalence and Clinical Factors of Migraine in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e010140. DOI: 10.1161/JAHA.118.010140
15. Roger Kerry, Alan J Taylor, Jeanette Mitchell, Chris McCarthy, John Brew. Manual Therapy and Cervical Arterial Dysfunction, Directions for the Future: A Clinical Perspective *The Journal of Manual & Manipulative Therapy* Vol. 16 No. 1 (2008), 39–48
16. Roger Kerry, Alan J Taylor. Cervical Arterial Dysfunction: Knowledge and Reasoning for Manual Physical Therapists *J Orthop Sports Phys Ther* 2009; 39(5):378-387. doi:10.2519/jospt.2009.2926
17. Christina A. Blum, Shadi Yaghi. Cervical Artery Dissection: A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Outcome *Arch Neurosci*. 2015 October; 2(4): . doi:10.5812/archneurosci.26670.

18. José Biller, MD, FAHA, Chair; Ralph L. Sacco, MS, MD, FAHA, Co-Chair; Felipe C. Albuquerque, MD; Bart M. Demaerschalk, MD, MSc; Pierre Fayad, MD, FAHA; Preston H. Long, DC, PhD; Lori D. Noorollah, MD; Peter D. Panagos, MD, FAHA; Wouter I. Schievink, MD; Neil E. Schwartz, MD, PhD; Ashfaq Shuaib, MD, FAHA; David E. Thaler, MD, PhD, FAHA. Cervical Arterial Dissections and Association With Cervical Manipulative Therapy: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke*. 2014;45:3155-3174 DOI: 10.1161/STR.0000000000000016
19. Nicholas A. Morris, MD; Alexander E. Merkler, MD; Gino Gialdini, MD; Hooman Kamel, MD. Timing of Incident Stroke Risk After Cervical Artery Dissection Presenting Without Ischemia *Stroke*. 2017;48:551-555. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015185
20. M. Arnold, MD; L. Kappeler, MD; D. Georgiadis, MD; K. Berthet, MD; B. Keserue, MD; M.-G. Bousser, MD; R.W. Baumgartner, MD. Gender differences in spontaneous cervical artery dissection *NEUROLOGY* 2006;67:1050–1052
21. Yannick Béjot, MD, PhD; Corine Aboa-Eboulé, MD, PhD; Stéphanie Debette, MD, PhD; Alessandro Pezzini, MD; Caspar Grond-Ginsbach, PhD; Emmanuel Touzé, MD, PhD; Maria Sessa, MD; Tiina Metso, MD, PhD; Antti Metso, MD, PhD; Manja Kloss, MD; Valeria Caso, MD, PhD; Jean Dallongeville, MD, PhD; Philippe Lyrer, MD; Didier Leys, MD, PhD; Maurice Giroud, MD, PhD; Massimo Pandolfo, MD, PhD; Shérine Abboud, MD, PhD. Characteristics and Outcomes of Patients With Multiple Cervical Artery Dissection *Stroke*. 2014;45:00-00
22. Tobias Brandt, Caspar Grond-Ginsbach. Spontaneous Cervical Artery Dissection: From Risk Factors Toward Pathogenesis *Stroke*. 2002;33:657-658
23. Wouter I Schievink M.D. Spontaneous Dissection Of The Carotid And Vertebral Arteries *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 12 · March 22, 2001
24. S. Debette, MD, PhD C. Grond-Ginsbach, PhD M. Bodenat MD, M. Kloss, MD, S. Engelter, MD, T. Metso, MD, A. Pezzini, MD, T. Brandt, MD, PhD V. Caso, MD, PhD E. Touzé, MD, PhD, A. Metso, MD, PhD, S. Canaple, MD, S. Abboud, MD, PhD G. Giacalone, MD, P. Lyrer, MD, E. del Zotto, MD, M. Giroud, MD, PhD Y. Samson, MD, PhD, J. Dallongeville, MD, PhD T. Tatlisumak, MD, PhD D. Leys, MD, PhD, J.J. Martin, MD. Differential features of carotid and vertebral artery dissections The CADISP Study *Neurology* 2011;77:1174–1181

25. Stephanie Debette, MD, PhD*; Tiina Metso, MD*; Alessandro Pezzini, MD*; She´rine Abboud, MD, PhD*; Antti Metso, MD, PhD; Didier Leys, MD, PhD; Anna Bersano, MD, PhD; Fabien Louillet, MD; Valeria Caso, MD, PhD; Chantal Lamy, MD; Elisabeth Medeiros, MD; Yves Samson, MD, PhD; Caspar Grond-Ginsbach, PhD; Stefan T. Engelter, MD; Vincent Thijs, MD, PhD; Simone Beretta, MD, PhD; Yannick Béjot, MD, PhD; Maria Sessa, MD; Maria Lorenza Muiesan, MD; Philippe Amouyel, MD, PhD; Maurizio Castellano, MD, PhD. Association of Vascular Risk Factors With Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke in Young Adults *Circulation*. 2011;123:1537-1544

26. Michelle von Babo, MD*; Gian Marco De Marchis, MD*; Hakan Sarikaya, MD; Christian Stapf, MD; Frédérique Buffon, MD; Urs Fischer, MD; Mirjam R. Heldner, MD; Jan Gralla, MD, Simon Jung, MD; Barbara Goeggel Simonetti, MD; Heinrich P. Mattle, MD; Ralf W. Baumgartner, MD; Marie-Germaine Bousser, MD; Marcel Arnold, MD. Differences and Similarities Between Spontaneous Dissections of the Internal Carotid Artery and the Vertebral Artery *Stroke*. 2013;44:1537-1542

27. Dimitri Renard, MD; Souhayla Azakri, MD; Caroline Arquizan, MD; Bart Swinnen, MD; Pierre Labauge, MD, PhD; Vincent Thijs, MD, PhD. Styloid and Hyoid Bone Proximity Is a Risk Factor for Cervical Carotid Artery Dissection *Stroke*. 2013;44:2475-2479

28. A Pezzini, V Caso, C Zanferrari, E Del Zotto, M Paciaroni, C Bertolino, M Grassi, G Agnelli, A Padovani. Arterial hypertension as risk factor for spontaneous cervical artery dissection. A case-control study *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:95-97. doi: 10.1136/jnnp.2005.063107

29. Kelly A. Kennell, MD; Megan M. Daghfal, MD; Shyam G. Patel, MD; Jeffrey R. DeSanto, MD; G. Scott Waterman, MD; Raymond E. Bertino, MD. Cervical artery dissection related to chiropractic manipulation: One institution's experience *The Journal of Family Practice* 2017 VOL 66 N° 9

30. Valeria De Giuli, MD; Mario Grassi, PhD; Corrado Lodigiani, MD, PhD; Rosalba Patella, MD; Marialuisa Zedde, MD; Carlo Gandolfo, MD; Andrea Zini, MD; Maria Luisa DeLodovici, MD; Maurizio Paciaroni, MD; Massimo Del Sette, MD; Cristiano Azzini, MD; Antonella Toriello, MD; Rossella Musolino, MD; Rocco Salvatore Calabrò, MD; Paolo Bovi, MD; Maria Sessa, MD; Alessandro Adami, MD; Giorgio Silvestrelli, MD; Anna Cavallini, MD; Simona Marcheselli, MD; Domenico Marco Bonifati, MD; Nicoletta Checcarelli, MD; Lucia Tancredi, MD; Alberto Chiti, MD; Enrico Maria Lotti, MD; Elisabetta Del Zotto, MD, PhD; Giampaolo Tomelleri, MD; Alessandra Spalloni, MD; Elisa Giorli, MD; Paolo Costa, MD; Loris Poli, MD; Andrea Morotti, MD;

Filomena Caria, MD; Alessia Lanari, MD JAMA. Association Between Migraine and Cervical Artery Dissection The Italian Project on Stroke in Young Adults *Neurol* 2016;5704 doi:10.1001/jamaneurol.2016.5704

31.A Pezzini, F Granella, M Grassi, C Bertolino, E Del Zotto, P Immovilli, E Bazzoli, A Padovani, C Zanferrari. History of migraine and the risk of spontaneous cervical artery dissection *Cephalalgia* 2005; 25:575–580

32.Lucy C Thomas, Darren A Rivett, John R Attia, Christopher Levi. Risk Factors and Clinical Presentation of Cervical Arterial Dissection: Preliminary Results of a Prospective Case-Control Study *J Orthop Sports Phys Ther* 2015;45(7):503-511

33.T.M. Metso, MD, T. Tatlisumak, MD, PhD S. Debette, MD, PhD J. Dallongeville, MD, PhD, S.T. Engelter, MD, P.A. Lyrer, MD, V. Thijs, MD, PhD, A. Bersano, MD, PhD S. Abboud, MD, PhD D. Leys, MD, PhD, C. Grond-Ginsbach, PhD M. Kloss, MD, E. Touzé, MD, PhD, A. Pezzini, MD, A.J. Metso, MD, PhD. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients *Neurology* 2012;78:1221–1228

34.Marcel Arnold, MD; Marie Germaine Bousser; Gregor Fahrni, MS; Urs Fischer, MD; Dimitrios Georgiadis, MD; Joubin Gandjour, MD; David Benninger, MD; Matthias Sturzenegger, MD; Heinrich P. Mattle, MD; Ralf W. Baumgartner, MD. Vertebral Artery Dissection Presenting Findings and Predictors of Outcome *Stroke*. 2006;37:2499-2503

35.Benoît Guillon, MD; Karine Berthet, MD; Lamia Benslamia, MD; Marion Bertrand, MSc; Marie-Germaine Bousser, MD; Christophe Tzourio, MD, PhD. Infection and the Risk of Spontaneous Cervical Artery Dissection A Case-Control Study *Stroke*. 2003;34:e79-e81

36.M Arnold, R Cumurciuc, C Stapf, P Favrole, K Berthet, M-G Bousser. Pain as the only symptom of cervical artery dissection *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1021–1024

37.Abdullah Bin Saeed, Ashfaq Shuaib, Ghanem Al-Sulaiti, Derek Emery. Vertebral Artery Dissection: Warning Symptoms, Clinical Features and Prognosis in 26 Patients *Can. J. Neurol. Sci.* 2000; 27: 292-296

38.Stefan T. Engelter, MD Caspar Grond-Ginsbach, MD Tiina M. Metso, MD, PhD Antti J. Metso, MD Manja Kloss, MD Stephanie Debette, MD Didier Leys, MD Armin Grau, MD Jean Dallongeville, MD Marie Bodenat, MD Yves Samson, MD Valeria

Caso, MD Alessandro Pezzini, MD Leo H. Bonati, MD Vincent Thijs, MD, PhD Henrik Gensicke, MD Juan J. Martin, MD Anna Bersano, MD Emmanuel Touzé, MD Turgut Tatlisumak, MD Philippe A. Lyrer, MD Tobias Brandt, MD. Cervical artery dissection: Trauma and other potential mechanical trigger events *Neurology* 2013;80:1950–1957

39. R. Dittrich, D. Rohsbach, A. Heidebreder, P. Heuschmann, I. Nassenstein, R. Bachmann, E.B. Ringelstein, G. Kuhlenbäumer, D.G. Mild Mechanical Traumas Are Possible Risk Factors for Cervical Artery Dissection *Nabavi Cerebrovasc Dis* 2007;23:275–281

40. A. Rivett D, Carlesso L, Flynn T, Hing W, Kerry R. International framework for examination of the cervical region for potential of Cervical Arterial Dysfunction prior to Orthopaedic Manual Therapy *Man Ther.* 2014 Jun 19

41. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Oct;79(10):1122-7

42. Gottesman RF, Sharma P, Robinson KA, Arnan M, Tsui M, Ladha K, Newman-Toker DE. Clinical characteristics of symptomatic vertebral artery dissection: a systematic review *Neurologist.* 2012 Sep ;18(5):245-54

43. Darren Rivett, Debra Shirley MD, Mary Magarey MD, Kathryn Refshauge. Clinical Guidelines for Assessing Vertebrobasilar Insufficiency in the Management of Cervical Spine Disorders

44. Dziewas R, Konrad C, Dräger B, Evers S, Besselmann M, Lüdemann P, Kuhlenbäumer G, Stögbauer F, Ringelstein EB. Cervical artery dissection--clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients *J Neurol.* 2003; 250:1179–1184

45. Brandt T, Orberk E, Weber R, Werner I, Busse O, Müller BT, Wigger F, Grau A, Grond-Ginsbach C, Hausser I. Pathogenesis of cervical artery dissections: association with connective tissue abnormalities *Neurology* 2001; 57: 24–30

46. Yahya B Atalay, Pirouz Piran, Santosh B Murthy, Babak B Navi, Hooman Kamel, Alexander E Merkler. Incidence of Cervical Artery Dissection Across Age Groups doi.org/10.1161/str.50.suppl_1.47 *Stroke.* ;50:A47

47. Campos CR, Calderaro M, Scaff M, Conforto AB. Primary headaches and painful spontaneous cervical artery dissection *Journal of headache and pain*, 2007, 8(3), 180-184

48. Bassi P, Lattuada P, Gomitoni A. Cervical cerebral artery dissection: a multicenter prospective study (preliminary report) *Neurological sciences*, 2003, 24 Suppl 1, S4-S7

49. Stéphanie Debette, Didier Leys. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):668-78

Anatomia umana, atlante tascabile. Apparato locomotore; Casa Editrice Ambrosiana

Il dolore cervicale. Guida alla valutazione e al trattamento Marco Testa, Andrea Zimoli; Edizioni Edra

Kinesiology of the musculoskeletal system, Donald A Neumann; Elsevier Masson

