



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. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

Il trattamento chirurgico e riabilitativo post-chirurgico nei soggetti con sindrome radicolare cervicale: revisione della letteratura

Candidato:

Dott. FT. Giacomo Parolin

Relatore:

Dott. FT. OMPT Simone De Luca

INDICE

Abstract.....	2
1. Introduzione.....	3
1.1 Epidemiologia.....	3
1.2 Eziologia.....	3
1.3 Storia naturale ed evoluzione della patologia.....	5
1.4 Trattamento conservativo.....	6
1.5 Trattamento chirurgico.....	7
2. Materiali e Metodi.....	11
2.1 Stringhe di ricerca.....	11
2.2 Criteri di inclusione ed esclusione.....	12
3. Risultati.....	14
3.1 Quesito di ricerca sul trattamento chirurgico.....	14
3.2 Quesito di ricerca sul trattamento riabilitativo post-chirurgico.....	17
3.3 Limiti degli studi.....	21
4. Discussione.....	22
5. Conclusioni.....	24
Bibliografia.....	26

Abstract

Background: La radicolopatia cervicale è un disturbo neuro-muscolo-scheletrico relativamente comune derivante da una disfunzione della radice nervosa. I pazienti con questo disturbo presentano frequentemente dolore al collo e al braccio mono o bilateralmente, a cui possono essere associati segni di deficit neurologico. Ad oggi il trattamento di prima scelta in caso di sindrome radicolare è di tipo conservativo, ma qualora la sintomatologia del paziente non vada incontro a remissione o i deficit neurologici abbiano un andamento peggiorativo c'è indicazione per il trattamento chirurgico. I trattamenti conservativi consistono in immobilizzazione, farmaci antinfiammatori, fisioterapia, manipolazioni, trazione cervicale e iniezioni di steroidi epidurali. Le opzioni chirurgiche comprendono decompressione cervicale anteriore con fusione, artroplastica del disco cervicale e foraminotomia posteriore. La selezione del paziente è fondamentale per ottimizzare i risultati.

Obiettivo di studio: Lo scopo di questa revisione sistematica è di indagare quali sono le indicazioni al trattamento chirurgico e le evidenze sull'efficacia del trattamento riabilitativo post-chirurgico.

Materiali e Metodi: È stata svolta una revisione narrativa della letteratura andando a consultare le banche dati Medline, The Cochrane Library e PEDro nel periodo che va da Ottobre 2019 ad Aprile 2020, selezionando con criteri di inclusione prestabiliti solo studi clinici randomizzati, revisioni sistematiche e meta-analisi. Gli studi rilevanti sono stati selezionati da un singolo revisore, e nell'eventualità in cui siano insorti dubbi è stato contattato un secondo revisore.

Risultati: Unendo i risultati delle due ricerche bibliografiche sono stati inclusi un totale di sette articoli randomizzati-controllati che sono stati analizzati e correlati tra loro al fine di ricavare informazioni clinicamente rilevanti.

Conclusioni: Gli autori concordano sulla maggiore efficacia del trattamento chirurgico, confrontato con l'approccio riabilitativo, nel ridurre dolore e disabilità nel breve e medio termine. Tali differenze, però, non sembrano mantenersi a follow-up più lunghi (già ad 1 anno), in cui si assiste ad una sostanziale sovrapposizione dei risultati. E' inoltre verosimile che un programma di fisioterapia post-operatoria ben strutturata, che combina esercizi specifici per il distretto cervico-toracico e un approccio comportamentale per la gestione di dolore e stress, possano portare ad outcome clinici migliori rispetto a semplici indicazioni su posture ed ergonomia e informazioni su esercizi ed attività fisica. Rimane ancora da definire in modo

ottimale il timing della chirurgia, e se un programma riabilitativo post-chirurgico individualizzato e ben strutturato possa portare ad outcomes migliori rispetto un approccio standard.

1. INTRODUZIONE

La radicolopatia cervicale può portare a dolore in uno o entrambi gli arti superiori, spesso associato a dolore al collo, secondario a compressione o irritazione delle radici nervose nella colonna cervicale. Può essere accompagnato da deficit motori, sensoriali o dei riflessi ed è prevalente nelle persone alla quarta/quinta decade di vita. La radicolopatia cervicale nella maggior parte dei casi deriva da una degenerazione della colonna cervicale, che avviene normalmente con l'avanzare dell'età. All'esame clinico i risultati più comuni sono movimenti del collo dolorosi e lo spasmo muscolare, mentre da un punto di vista prettamente neurologico, sono i riflessi tendinei ridotti, in particolare del tricipite, i reperti più comuni [1].

1.1 Epidemiologia

La radicolopatia cervicale è una patologia che colpisce prevalentemente i soggetti di sesso maschile, con un rapporto M:F di poco inferiore a 2:1, infatti l'incidenza annuale della radicolopatia cervicale è di 107.3 casi su 100,000 nella popolazione maschile e 63.5 su 100,000 in quella femminile [2]; un più recente studio riporta invece valori di 179 casi su 100,000 l'anno [3]. L'incidenza sembra avere un picco tra la quarta e quinta decade [1, 4] e i fattori di rischio sono l'etnia caucasica, il fumo di sigaretta e un precedente caso di radicolopatia lombare [4, 3, 5, 6]; vengono proposti inoltre il sollevamento di oggetti pesanti, carichi assiali (tuffatori), forti vibrazioni (veicoli) e giocare a golf [4] come fattori aggravanti.

1.2 Eziologia

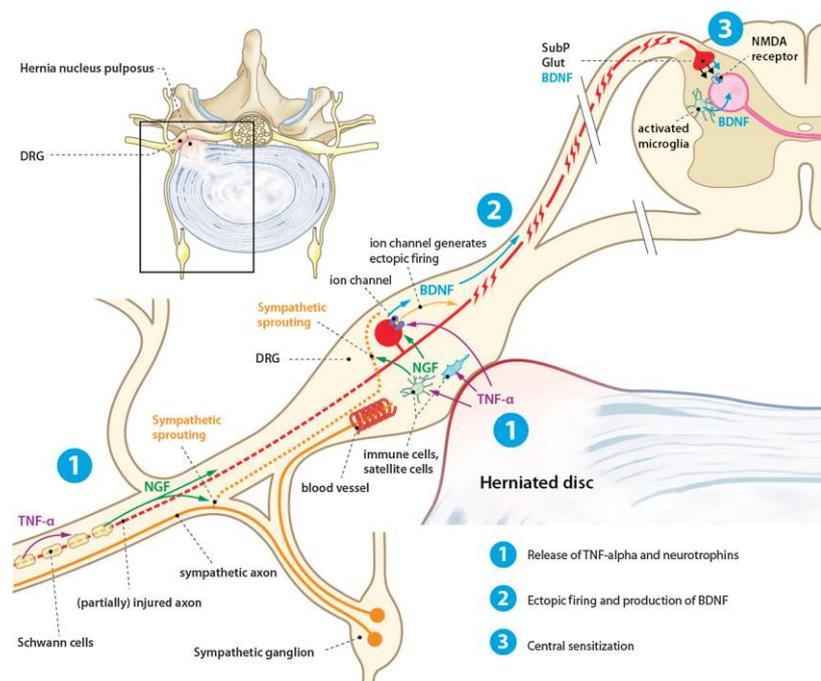
Nella maggioranza dei casi, la radicolopatia cervicale è dovuta a fenomeni spondilosi cervicali, ossia quei cambiamenti degenerativi che si verificano nella colonna cervicale con l'invecchiamento. In questi casi l'assottigliamento del disco provoca anche un restringimento dei forami di uscita della radice nervosa, aumentando di conseguenza anche i carichi compressivi sulle articolazioni zigoapofisarie e sui corpi vertebrali. L'aumento del carico induce una ipertrofia dell'osso, in particolare delle zigoapofisi, portando a progressiva stenosi

foraminale. Il meccanismo patoanatomico che porta alla radicolopatia cervicale è dunque la compressione di una radice nervosa [7], che può essere permanente quando causata dagli osteofiti, o transitoria, se legata all'edema o all'estrusione di materiale discale [8]. Non è strettamente necessaria però, una compressione fisica diretta della radice nervosa perché essa sia danneggiata e perché ne venga alterata la sensibilità; così i dischi non devono necessariamente pizzicare direttamente o comprimere il tessuto nervoso per produrre cambiamenti patologici o di sensibilità al nervo. Tutto ciò che riduce lo spazio nel forame è probabile che vada ad alterare il normale gradiente pressorio della circolazione sanguigna e di conseguenza il normale flusso attraverso la radice nervosa: una significativa sensibilizzazione del nervo può essere raggiunta tramite la compressione del plesso venoso foraminale, che di conseguenza produce una contropressione e la stasi circolatoria all'interno del nervo [9], che può portare a ischemia e potenzialmente a edema intraneurale, infiammazione e fibrosi (10, 11). Inoltre, l'erniazione del nucleo polposo e l'ischemia compressiva stessa innescano una cascata pro-infiammatoria (Immagine 1) mediata da sostanze come TNF- α , IL-6 e le metalloproteasi MMPs [12, 13], che va ad indurre una ulteriore sensibilizzazione dell'area e maggior dolore [13]. Gli assoni delle fibre nervose (14) e i terminali nervosi tra le guaine dei nervi periferici (15) possono aumentare la propria sensibilità in risposta a cambiamenti del loro ambiente locale; questo è quindi ciò che risulta da un insulto meccanico diretto, cambiamenti della perfusione circolatoria o della diffusione interna di sostanze infiammatorie irritative provenienti da tessuti molli adiacenti danneggiati o disregolati, come il disco o le faccette articolari (16, 17, 18, 19). Studi epidemiologici in merito hanno mostrato che la radice più affetta da questo tipo di problematica è quella di C7 (erniazione C6-C7, 61%), seguita da C6 (erniazione C5-C6, 26%) e C8 (erniazione C7-T1, 8%) [20]. Vi è inoltre il sospetto che alcune persone abbiano una predisposizione genetica alla degenerazione discale, tuttavia solo correlazioni modeste sono state riscontrate in studi sui geni [21]. In pochi casi si riscontra un'eziologia traumatica per la sindrome radicolare [4,2], mentre molto più spesso i pazienti riferiscono le attività quotidiane come momento di esordio della sintomatologia, come ad esempio sedersi, camminare o essere in piedi [4].

1.3 Storia naturale ed evoluzione della patologia

Nonostante ad oggi non ci siano studi di alta qualità metodologica che abbiano dimostrato la reale storia naturale della malattia, nella maggior parte dei casi l'andamento è benigno, ma in determinate circostanze i pazienti potrebbero andare incontro a problematiche serie quali costanti e ingravescenti deficit motori e sensitivi. Molti autori sono arrivati alla conclusione che la radicolopatia cervicale è un fenomeno autolimitante nella maggior parte dei casi, infatti approssimativamente l'88% migliora entro quattro settimane di trattamento conservativo (22) e da alcuni studi retrospettivi si è visto che l'80% di coloro che presentavano una debolezza muscolare oggettivabile o deficit dei riflessi osteotendinei, miglioravano in tre settimane di trattamento conservativo (23). Lo studio epidemiologico di Radhakrishnan ha mostrato che a 4 anni di follow-up circa il 90% dei pazienti con radicolopatia cervicale trattati conservativamente erano asintomatici o solo moderatamente sintomatici [2], mentre una recente revisione sistematica che valutava il decorso della radicolopatia non trattata, conclude che la maggioranza dei pazienti vedevano un sostanziale miglioramento a 4-6 mesi e che questi miglioramenti si mantenevano per oltre 2-3 anni; la stessa mostrava che non si verificava una progressione dei soggetti verso la mielopatia [6]. Tuttavia una costante rivalutazione del paziente intra-, ma soprattutto inter-seduta e ai follow-up attraverso la somministrazione dell'esame neurologico è fondamentale al fine di monitorare lo stato del sistema nervoso. Infatti, una progressione dei deficit di conduzione nervosa può indicare un avanzamento della sofferenza del nervo, che dovrebbe condurre ad effettuare una risonanza magnetica e una visita specialistica neurochirurgica.

Immagine 1 – Rappresentazione schematica della cascata infiammatoria innescata dall'erniazione discale e/o dalla degenerazione nervosa.



1.4 Trattamento conservativo

Nel progettare un programma di fisioterapia per la radicolopatia il punto di partenza è la valutazione del paziente, che permette di determinarne lo status funzionale. Il programma dovrebbe far progredire il paziente attraverso vari stadi basati sulla sua reattività, monitorando costantemente l'andamento della patologia, del dolore e della disabilità con scale di valutazione come Numeric Pain Rating Scale (NPRS) e Neck Disability Index (NDI) e sottoponendo di volta in volta il paziente all'esame neurologico per valutare la capacità di conduzione nervosa. Innanzitutto, il programma dovrebbe includere alcune componenti per la postura e l'ergonomia [24], passando poi alla terapia manuale e non appena il dolore migliora iniziare con cauti esercizi di mobilità e stretching [25], aggiungendo attività di rinforzo e condizionamento non appena i sintomi acuti si attenuano [7]; si può optare inoltre ad un training aerobico se vi è un decondizionamento generale, oltre ad un allenamento di forza del collo e del torace. Diversi autori hanno riportato outcomes da buoni a eccellenti in più del 90% dei pazienti trattati conservativamente per questa problematica [26], in letteratura comunque c'è molta eterogeneità di opinioni relativamente alla posologia dell'esercizio in termini di intensità e durata, spaziando da 2 volte a settimana a una volta al giorno, con una durata da 10 giorni a 10 settimane [25]. Questi dati vanno interpretati con cautela, dato che la maggior parte della letteratura che valuta i trattamenti fisioterapici prende in considerazione più modalità di trattamento, che consistono anche in immobilizzazioni, trazioni cervicali, manipolazioni, farmaci e terapia infiltrativa [7]. Per quanto riguarda l'immobilizzazione, tipicamente, il collare cervicale morbido è sufficiente a fornire l'immobilizzazione necessaria a minimizzare il movimento e ridurre l'irritazione della radice nervosa [24], tuttavia i collari sono prescritti per convenzione, c'è infatti solo una piccola evidenza in letteratura che ne supporta l'uso [7, 27]; va inoltre prestata attenzione alle immobilizzazioni a lungo termine (più di 1-2 settimane) perché possono portare a decondizionamento e atrofia dei muscoli del collo [7, 27]. Svitati studi generalmente, non sono a supporto delle trazioni cervicali, riportando risultati simili in pazienti che hanno e che non hanno ricevuto trazioni cervicali [25, 28, 29, 30], in particolare quando venivano usati strumenti di misura validati [29, 30]. In una recente revisione Cochrane, Gross et al. hanno riscontrato che la letteratura riguardo le manipolazioni era di bassa a molto bassa qualità metodologica [31]. Sono stati dimostrati miglioramenti immediati in termini di dolore con le manipolazioni rispetto alle immobilizzazioni e che manipolazioni ripetute potrebbero apportare alcuni benefici [31]. Tuttavia gli stessi autori hanno riscontrato che tale effetto non si manteneva se si consideravano periodi di follow-up brevi o intermedi [31]. Per quanto riguarda il trattamento

farmacologico in letteratura vengono considerate due distinte categorie di farmaci: narcotici o oppiacei e non narcotici. I primi vengono somministrati soltanto nei casi in cui la sintomatologia del paziente non sia diversamente controllabile e per un periodo di tempo limitato, negli altri casi, si tende a non utilizzarli, in quanto possono avere effetti collaterali importanti e un loro uso prolungato può condurre a dipendenza e rendere più difficoltosa l'analgesia post-operatoria. Tra i farmaci non narcotici troviamo invece i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), i quali sono il cardine nella gestione farmacologica, essi hanno sia effetti analgesici che antinfiammatori [24] e apportano sollievo mirando alla cascata infiammatoria a carico della radice nervosa. Nella gestione del paziente con sindrome radicolare vengono maggiormente utilizzati rispetto ad altri, come possono essere i corticosteroidi orali, che sono a volte impiegati nella fase acuta per gestire la cascata infiammatoria e il loro uso deve essere pesato al rischio di complicazioni come iperglicemia, osteonecrosi e infezioni [7]. Viceversa, iniezioni di corticosteroidi epidurali sono comunemente usate in aggiunta ai trattamenti conservativi, riducono l'infiammazione alla radice nervosa, riducono gli input nocicettivi dai nervi somatici, stabilizzano le membrane neurali, bloccano la sintesi di neuropeptidi mediatori del dolore, rompono adesioni nel sito dell'iniezione e bloccano l'attività delle fibre C nei gangli dorsali delle radici nervose, portando così ad una riduzione della sintomatologia del paziente [7]. Le complicazioni da iniezioni sono rare, tuttavia ne esistono di minor e maggior gravità: le complicazioni minori includono reazioni avverse e deficit temporanei come reazioni vasovagali, deficit neurologici transitori, reazioni di ipersensibilità e rash cutanei [32]; complicazioni maggiori includono, invece, danno ischemico transitorio, edema cerebrale, lesioni del midollo spinale, cecità corticale, anestesia spinale alta, convulsioni, sanguinamento e morte [32].

1.5 Trattamento chirurgico

In genere, nella radicolopatia cervicale, si sceglie di intervenire chirurgicamente quando il paziente comincia a presentare deficit neurologici gravi, sempre correlando il dato clinico con quello di imaging. Si può decidere di intervenire anche dopo 6 settimane di trattamento conservativo qualora questo non abbia apportato miglioramenti significativi della sintomatologia del paziente o se ci sia stato un peggioramento dell'esame neurologico. Il clinico inoltre, può consigliare di riferirsi a un neurochirurgo quando in seguito a trattamento conservativo si presenta dolore recidivante dopo brevi periodi di remissione. A questo punto, si può optare sostanzialmente a due tipologie di intervento in ambito chirurgico: l'approccio

anteriore e quello posteriore.

Approccio chirurgico anteriore

La procedura più comunemente eseguita è la decompressione cervicale anteriore con fusione (ACDF). La decompressione comporta la rimozione di tutto il materiale discale, anteriormente, da un processo uncinato all'altro (discectomia) e, se necessario, può anche essere associata ad una foraminotomia anteriore. A seguito della decompressione della radice nervosa, un innesto intersomatico viene solitamente posizionato per ripristinare la fisiologica altezza del disco intervertebrale e la lordosi cervicale.

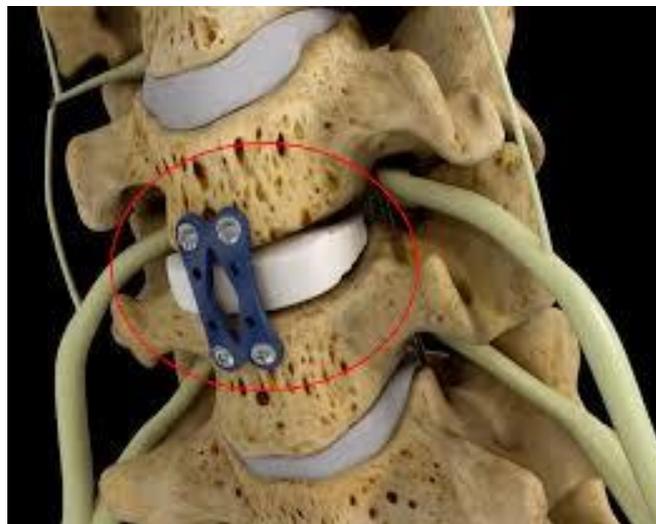


Immagine 2 – Innesto tra i corpi vertebrali e fusione delle due vertebre

Secondo trials multicentrici prospettici randomizzati con follow-up da 4 a 6 anni, i migliori dati di outcome nella radicolopatia cervicale sono stati effettivamente ottenuti in seguito ad ACDF [33- 39]. Questi studi mostrano un significativo e durevole miglioramento dei risultati clinici (NDI) con successo a livello neurologico dell'87,8% [39] e con bassa incidenza di complicanze correlate all'impianto (6,9%). Da uno studio è emerso che bassi livelli di disabilità preoperatoria, il non essere fumatori, il sesso maschile, una buona forza della mano e un buon range di mobilità attiva cervicale sono fattori predittivi di miglior outcome dopo ACDF [40]. Una delle complicanze legate all'intervento di ACDF è la pseudoartrosi dei livelli vertebrali adiacenti che mediamente si verifica nel 2,6% dei casi ed è maggiore quando il trapianto viene fatto tramite tecnica di allotrapianto (4,8%), rispetto all'autotrapianto (0,9%) [41]. Quando vengono trattati chirurgicamente più segmenti vertebrali inoltre, il tasso di pseudoartrosi tende

ad aumentare: sono stati registrati tassi di pseudoartrosi fino al 49% con ACDF a tre livelli [42]. Altre limitazioni dell'approccio anteriore includono il numero limitato di livelli che possono essere operati attraverso questo approccio; attraverso un'unica incisione si può operare fino a quattro livelli vertebrali, ma queste procedure possono causare un aumento dei tassi di pseudoartrosi, disfagia e complicanze legate all'impianto.

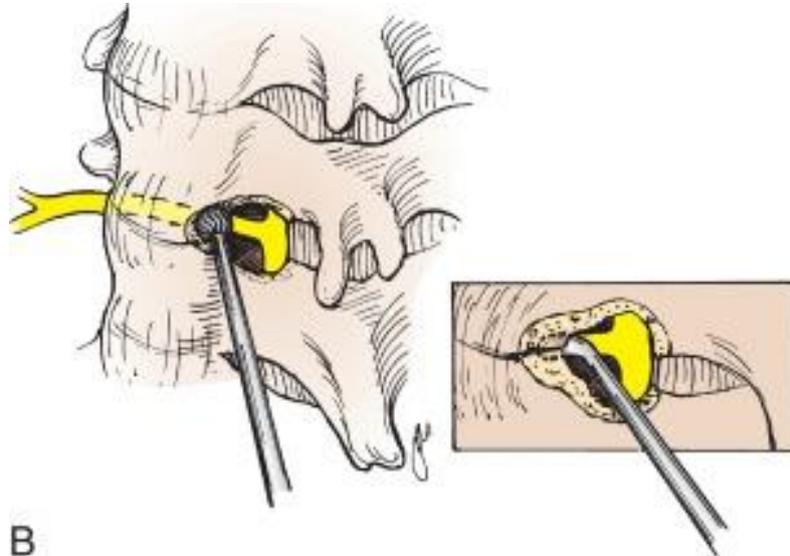
Una tecnica emergente e di recente utilizzo è l'artroplastica del disco cervicale (CDA), ora studiata in diversi studi prospettici randomizzati [36-38, 43,44] che viene eseguita con lo stesso approccio di un ACDF ma invece di materiale da innesto, viene posizionata una protesi nello spazio discale decompresso. Il razionale alla base di CDA è che questa procedura mantiene il movimento nel segmento interessato e di conseguenza risparmia la degenerazione nel segmento adiacente riducendo la necessità di procedure secondarie. La più recente di queste revisioni sistematiche [39], che include dati da 4 a 6 anni conclude che il CDA, rispetto ad ACDF, presenta outcome migliori in termini di successo complessivo, disabilità riferita (NDI), miglioramento a livello neurologico, risultati funzionali, soddisfazione del paziente, eventi avversi correlati all'impianto e alla chirurgia, procedure secondarie e degenerazione del segmento adiacente.

Fino a quando i dati sulla sopravvivenza a lungo termine non diventano disponibili, è probabilmente prematuro raccomandare la CDA come prima linea di trattamento per la radicolopatia cervicale, tuttavia, i dati attualmente disponibili sono molto promettenti. Inoltre, è importante tenere in considerazione il fatto che la maggior parte degli studi ha escluso i pazienti con degenerazione multilivello e cambiamenti spondilotici, fattori che risultano più frequentemente correlati con outcome peggiori, pertanto sarebbe opportuno che vengano condotte ricerche anche su tali popolazioni di studio per evitare una sovrastima dei risultati.

Approccio chirurgico posteriore

In alternativa all'approccio anteriore è possibile ricorrere ad una foraminectomia cervicale posteriore (PCF), che comporta un ampliamento del forame e la decompressione indiretta delle radici nervose e di solito richiede una laminectomia parziale e una faccettectomia mediale. L'approccio posteriore è indicato in quelle radicolopatie cervicali causate da erniazioni discali laterali o stenosi foraminali per degenerazione faccettaria e/o ipertrofia legamentosa che non hanno mostrato miglioramenti al trattamento conservativo. Si ritiene opportuno il ricorso a questo tipo di intervento appunto quando le erniazioni discali sono localizzate principalmente al bordo del sacco durale, e non si estendono significativamente in direzione rostrale o caudale.

L'approccio, invece, non è indicato quando vi sono instabilità, significativa deformità della colonna, presenza di mielopatia o compressione midollare e stenosi centrale del canale da erniazioni centrali e osteofiti.



B

Immagine 3 – Vista postero-anteriore delle vertebre cervicali durante intervento di PCF

I vantaggi della PCF sono di evitare o comunque ridurre le comorbidità associate all'approccio chirurgico anteriore (come ad esempio disfagia e complicanze legate all'impianto) e preservare il movimento della colonna vertebrale senza la necessità di un impianto. L'approccio posteriore rende inoltre più facile affrontare la patologia a più livelli. Gli svantaggi della procedura includono una possibile decompressione incompleta qualora vi fosse una patologia compressiva anteriore e una continua degenerazione nel segmento vertebrale target, infatti i tassi di reintervento sono maggiori rispetto alla tecnica chirurgica con approccio frontale (ACDF): uno studio a lungo termine ha riportato un tasso del 9,9% con un follow-up medio di 2,4 anni [45], mentre un altro ha riportato valori di 1,1% ad un anno di follow-up e di 0,9% per il livello adiacente a quello operato [46]; il tasso di reintervento aumenta notevolmente quando si prende in esame un periodo di follow-up più ampio, raggiungendo il 18,3% e il 24,3% rispettivamente a 2 e 10 anni. Dallo studio del 2014 di Bydon et al, è emerso che i pazienti che sperimentavano dolore cervicale nella fase pre-operatoria hanno una maggiore probabilità di andare incontro a procedure di reintervento precoci rispetto a chi non presentava questa sintomatologia, pertanto è fondamentale che nella fase preoperatoria i pazienti vengano adeguatamente informati in merito alla percentuale di rischio [45]. Tale approccio determina comunque un miglioramento dei sintomi a breve termine (1 mese) in circa il 91,4% dei pazienti che si mantiene anche a 4

anni (85%), e molti sono gli studi concordi nel dire che con questa tecnica i risultati a lungo termine sembrano essere durevoli [45-49].

2. MATERIALI E METODI

Per rispondere ai quesiti della revisione è stata condotta una ricerca nei database online Medline, PEDro e The Cochrane Library nel periodo che va da ottobre 2019 ad aprile 2020, selezionando solo studi clinici randomizzati, revisioni sistematiche e meta-analisi. Le parole chiave utilizzate per formulare le stringhe di ricerca sono:

cervical radiculopathy, cervical radiculopathies, cervical radicular syndrome, cervical spondylotic radiculopathy, cervical spondylosis, cervical surgery, surgery, surgical intervention, cervical discectomy, cervical facetectomy, cervical foraminotomy, cervical laminectomy, anterior cervical decompression, acdf, surgical decompression, decompression, decompressive surgery, cervical spine surgery, cervical corpectomy, corpectomy, cervical laminoplasty, cervical disk arthroplasty, laminoplasty, microdiscectomy, foraminotomy, laminectomy, facetectomy, discectomy, rehabilitation, physiotherapy, nonsurgical management, physical therapy, conservative treatment, conservative care

2.1 Stringhe di ricerca

Attraverso la combinazione delle parole chiave con gli operatori booleani AND e OR sono state prodotte due stringhe di ricerca distinte relative alle tipologie di chirurgia cervicale e alla riabilitazione post-chirurgica. Le due stringhe sono state utilizzate per indagare i database Medline e The Cochrane Library, per quanto riguarda il database PEDro la ricerca è stata condotta tramite il termine “cervical radiculopath*”.

1) Stringa di ricerca per approccio chirurgico:

((("cervical radiculopathy" OR "cervical radiculopathies" OR "cervical radicular syndrome" OR "cervical spondylotic radiculopathy" OR "cervical spondylosis") AND ("cervical surgery" OR "surgery" OR "surgical intervention" OR "surgical interventions" OR "cervical discectomy" OR "cervical facetectomy" OR "cervical foraminotomy" OR "cervical laminectomy" OR "anterior cervical decompression" OR

“acdf” OR “surgical decompression” OR “decompression” OR “decompressive surgery” OR “cervical spine surgery” OR “cervical corpectomy” OR “corpectomy” OR “cervical laminoplasty” OR “cervical disk arthroplasty” OR “laminoplasty” OR "microdiscectomy" OR "foraminotomy" OR "laminectomy" OR "facetectomy" OR "discectomy"))))

2) Stringa di ricerca per la riabilitazione post-chirurgica:

((("cervical radiculopathy" OR "cervical radiculopathies" OR "cervical radicular syndrome" OR "cervical spondylotic radiculopathy" OR "cervical spondylosis") AND ("cervical surgery" OR "surgery" OR "surgical intervention" OR "surgical interventions" OR "cervical discectomy" OR "cervical facetectomy" OR "cervical foraminotomy" OR "cervical laminectomy" OR "anterior cervical decompression" OR "acdf" OR "surgical decompression" OR "decompression" OR "decompressive surgery" OR "cervical spine surgery" OR "cervical corpectomy" OR "corpectomy" OR "cervical laminoplasty" OR "cervical disk arthroplasty" OR "laminoplasty" OR "microdiscectomy" OR "foraminotomy" OR "laminectomy" OR "facetectomy" OR "discectomy")))) AND ("rehabilitation" OR "recovery" OR "post surgery" OR "nonsurgical" OR "physiotherapy" OR "physical therapy" OR "conservative treatment" OR "conservative care")

2.2 Criteri di inclusione ed esclusione

Al termine della selezione degli studi relativi alle indicazioni al trattamento chirurgico, sono stati inclusi soltanto quelli in lingua inglese o italiana che comprendono una popolazione adulta (da 18 a 75 anni). I partecipanti riportano dolore (con o senza deficit sensitivi/motori) in 1 o entrambi gli arti superiori indicativo di coinvolgimento di una radice nervosa, causato da erniazione del disco con o senza osteofiti, o stenosi da osteofiti confermati alla risonanza magnetica, in forma acuta o cronica. Sintomi che coinvolgono 1 o 2 livelli discali. Criteri di esclusione: mielopatia, storia di trauma cervicale o colpo di frusta (Whiplash Associated Disorder), precedenti interventi di chirurgia spinale, dolore muscolare “generalizzato”

(fibromialgia), tumori, patologie articolari infiammatorie, disturbi psichiatrici, concomitante malattia disabilitante dal lavoro, altre malattie spinali causa di dolore e/o deficit neurologici durante l'ultimo anno.

Per la ricerca relativa al trattamento riabilitativo post-chirurgico sono stati inclusi anche studi in cui i pazienti vengono sottoposti a chirurgia cervicale con approccio anteriore o posteriore da uno fino a tre livelli vertebrali. Gli studi rilevanti sono stati successivamente selezionati da un singolo revisore, e nell'eventualità in cui siano insorti dubbi è stato contattato un secondo revisore.

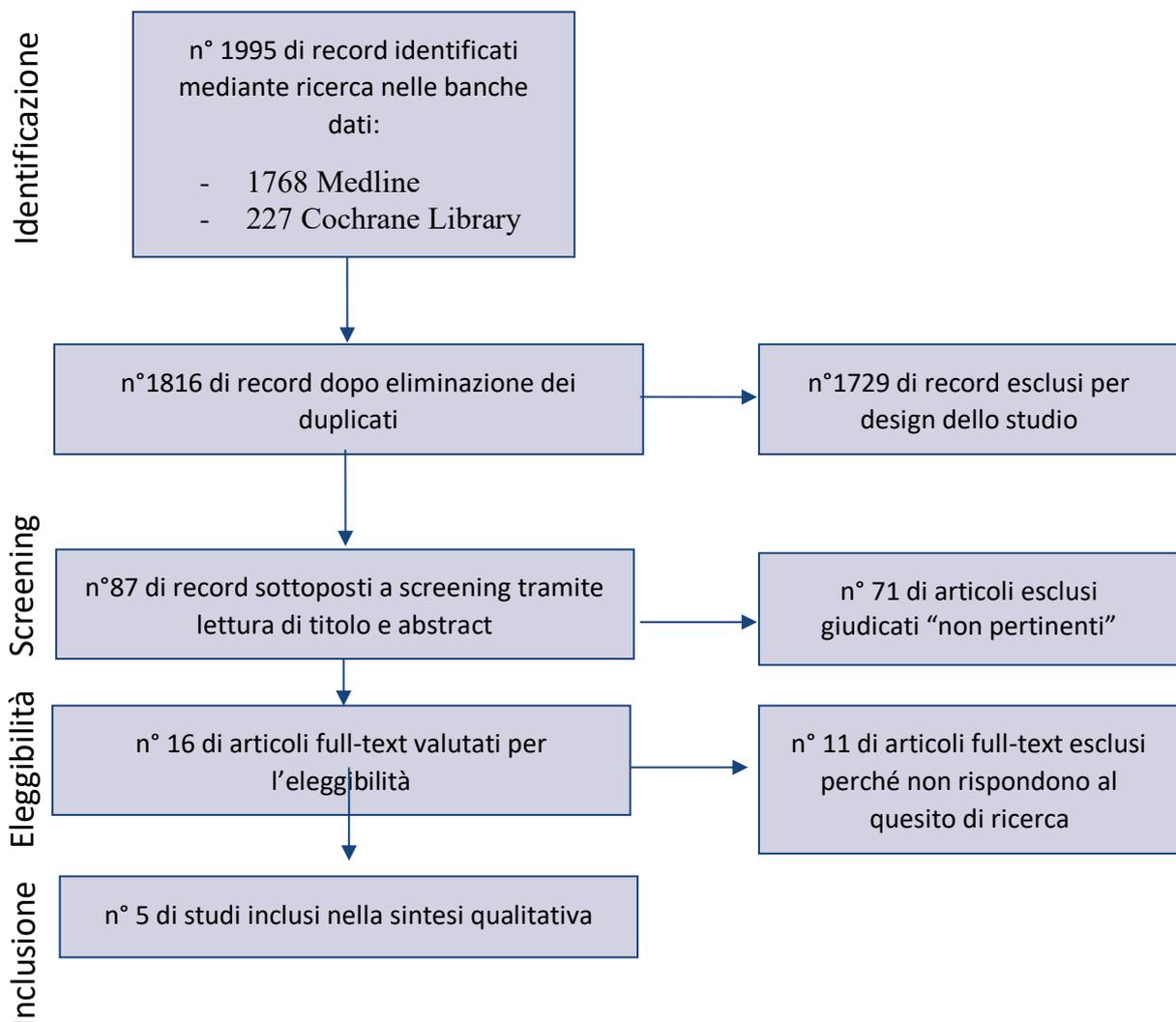
Lo stesso revisore ha valutato la qualità metodologica degli studi per il rischio di bias con il RoB (Risk of Bias) 2 tool per le diverse misure di outcome utilizzate in ciascuna pubblicazione.

3. RISULTATI

3.1 Quesito di ricerca sul trattamento chirurgico

Nel grafico 1 è rappresentata la flowchart del processo di selezione degli articoli inclusi in questa revisione sistematica relativi al primo quesito di ricerca e rispondenti alla stringa numero 1. La stringa di ricerca ha permesso di individuare 1768 records dal database Medline attraverso il motore di ricerca di PubMed e 227 da Cochrane Library.

Grafico 1 – Flowchart del processo di selezione degli articoli



Sono stati identificati 1995 articoli dalle banche dati Medline e The Cochrane Library, i quali sono diventati 1816 in seguito all'eliminazione dei duplicati tramite il software per computer Mendeley. Una prima selezione ha permesso di escludere 1729 articoli per la tipologia di design dello studio non inerente ai criteri di inclusione definiti, poi una seconda selezione basata sulla

lettura di titolo e abstract ha permesso di individuare 16 articoli dei quali è stato reperito e letto il full-text, arrivando ad escluderne 11 perché non rispondenti al quesito di ricerca. Al termine del processo sono stati inclusi nell'analisi qualitativa 5 pubblicazioni che comparano l'effetto del trattamento chirurgico con quello conservativo in pazienti con radicolopatia cervicale. Tre di questi confrontano un gruppo che svolge solo un programma riabilitativo con un altro gruppo sottoposto a trattamento chirurgico seguito dallo stesso programma di riabilitazione. In un altro articolo vediamo raffrontati gli outcome di un controllo di individui sani con tre gruppi: uno sottoposto a chirurgia, uno a fisioterapia e uno a collare cervicale. Nell'ultimo articolo viene studiato l'uso del collare rispetto al trattamento chirurgico. Una descrizione più dettagliata dei singoli studi inclusi è riassunta nella Tabella 1.

Tabella 1 – Tabella riassuntiva delle principali caratteristiche degli studi inclusi nella revisione.

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcomes	Risultati
Persson et al. 1997 [50]	Chirurgia (n=27); Fisioterapia (n=27); Collare cervicale (n=27); Controllo (n=27) Totale di n=81 soggetti con dolore cervico-brachiale da più di 3 mesi + il gruppo di controllo dei sani (n=27)	Intervento di ACDF o PCF; 15 sessioni di fisioterapia di 30-45 minuti; Collare cervicale usato durante il giorno	Gruppo di individui sani	Dolore (VAS), forza muscolare, parestesie e perdita di sensibilità	A 4 mesi dall'inizio dei trattamenti il gruppo sottoposto a chirurgia ha mostrato migliori risultati in termini di dolore, forza muscolare e perdita di sensibilità, ma a 16 mesi non vi sono differenze significative
Peolsson et al. 2013 [51]	Chirurgia seguita da riabilitazione (n=31); Riabilitazione (n=32)	Intervento di ACDF seguito da trattamento o riabilitativo con esercizi e approccio	Stesso trattamento riabilitativo del gruppo d'intervento, ma senza chirurgia	AROM del collo, endurance muscolatura del collo, forza della presa, destrezza manuale	Nessuna differenza statisticamente significativa a 24 mesi di follow-up tra i gruppi

	Totale di n=63 soggetti	cognitivo-comportamentale			
Engquist et al. 2013 [52]	Chirurgia seguita da riabilitazione (n=31); Riabilitazione (n=32); Totale di n=63 soggetti	Intervento di ACDF seguito da un programma riabilitativo individualizzato basato su esercizi, tecniche di rilassamento e gestione dello stress e del dolore	Stesso programma riabilitativo del gruppo d'intervento, ma senza chirurgia	Neck Disability Index (NDI), dolore al collo e al braccio (VAS), stato di salute (EQ-5D Questionnaire, EQ-VAS), valutazione globale (domande)	Nessuna differenza statisticamente significativa fra i gruppi a 24 mesi di follow-up tranne per il dolore al collo in favore del gruppo di intervento. Vi è stata comunque una riduzione significativa del NDI e del dolore al collo e al braccio in tutti i gruppi rispetto alla baseline.
Engquist et al. 2017 [53]	Chirurgia seguita da riabilitazione (n=35); Riabilitazione (n=33) Totale di n=68 soggetti	Intervento di ACDF seguito da un programma riabilitativo individualizzato basato su esercizi, tecniche di rilassamento e gestione dello stress e del dolore	Stesso programma riabilitativo del gruppo d'intervento, ma senza chirurgia	Neck Disability Index (NDI), dolore al collo e al braccio (VAS), stato di salute (EQ-5D Questionnaire, EQ-VAS), valutazione globale (domande)	Nel gruppo di intervento a 5-8 anni di follow-up si sono riscontrati miglioramenti dell'intensità del dolore al collo, del NDI e dell'EQ-VAS
Lenzi et al. 2017 [54]	Chirurgia (n=40) Trazione meccanica (n=40)	Intervento di PCTF (Posterior cervical transfacet fusion)	Trazione cervicale meccanica	VAS, NDI, SF-36	Nel gruppo di intervento (chirurgia) vengono mostrati outcomes migliori rispetto al controllo (trazione)

Totale di n=80 soggetti	cervicale) a un mese e sei mesi di follow-up, ma queste differenze scompaiono a un anno.
-------------------------------	---

Il rischio di bias degli articoli è stato valutato con il Risk of Bias 2 tool ed è riassunto nella tabella 2.

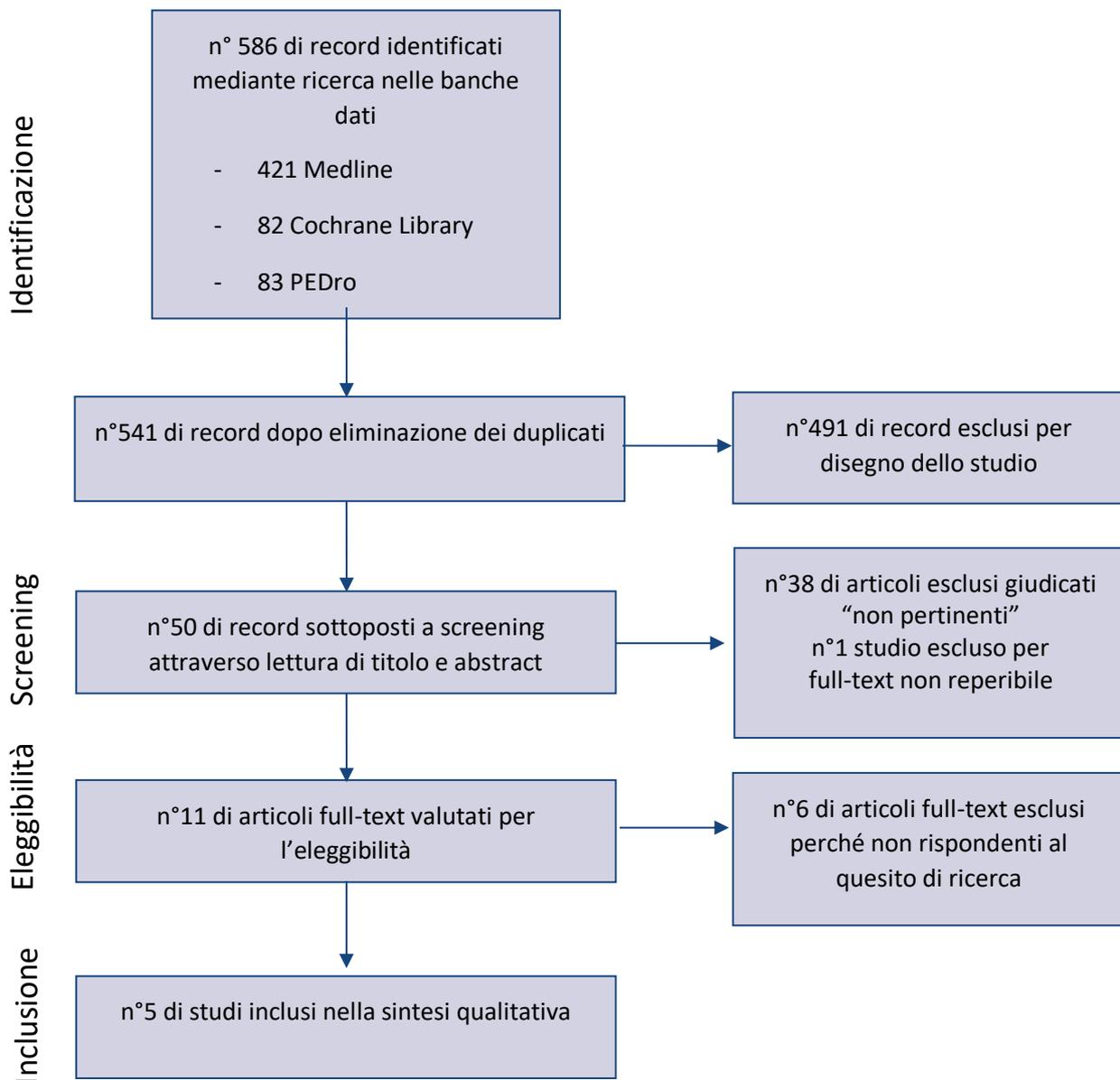
	Persson 1997	Peolsson 2013	Lenzi 2017	Engquist 2017	Engquist 2013	
	+	+	+	+	+	Risk of bias arising from the randomization process (selection bias)
	+	?	-	-	-	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)
	-	?	-	-	?	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention)
	+	+	+	+	+	Missing outcome data
	-	+	+	+	?	Risk of bias in measurement of the outcome
	+	+	+	-	-	Risk of bias in selection of the reported result
	-	?	-	-	-	Overall risk of bias

Tabella 2 – Tabella riassuntiva del Risk of Bias degli studi inerenti al quesito di ricerca sul trattamento chirurgico

3.2 Quesito di ricerca sul trattamento riabilitativo post-chirurgico

Nel grafico 2 è presente la flowchart del processo di selezione degli articoli inclusi nella revisione relativi al secondo quesito di ricerca sulla riabilitazione post-chirurgica, rispondenti alla stringa numero 2. La ricerca ha individuato 421 records nel database di Medline attraverso PubMed, 82 nella Cochrane Library e 83 in PEDro.

Grafico 2 - Flowchart del processo di selezione degli articoli



Sono stati identificati 586 articoli dalle banche dati Medline, Cochrane Library e PEDro, i quali sono diventati 541 in seguito all’eliminazione dei duplicati tramite il software per computer Mendeley. Una prima selezione ha permesso di eliminare 491 articoli per la tipologia di disegno dello studio non conforme ai criteri di inclusione definiti in precedenza, poi una seconda selezione basata sulla lettura di titolo e abstract ha permesso di individuare 11 articoli dei quali è stato reperito e letto il full-text, arrivando ad escluderne 6 perché non rispondenti al quesito di ricerca. Al termine del processo sono stati inclusi nell’analisi qualitativa 5 pubblicazioni che forniscono evidenze in merito al trattamento riabilitativo post-chirurgico, di cui tre sono articoli

già selezionati nella prima ricerca e presenti in Tabella 1, mentre gli altri due comparano specificatamente un programma strutturato di fisioterapia dopo il trattamento chirurgico per la radicolopatia cervicale rispetto all'approccio standard post-operatorio. Sono state inoltre identificate altre due pubblicazioni: l'articolo Peolsson 2014 [57], contenente il protocollo di uno studio prospettico multicentrico randomizzato che indaga gli outcomes del trattamento riabilitativo post-chirurgico rispetto ad un approccio post-operatorio standard, e Peolsson 2019 [58] che svolge la stessa indagine, del quale non è stato purtroppo possibile reperire il full-text.

Tabella 3 – Tabella riassuntiva delle principali caratteristiche degli studi inclusi nella revisione

Autore e anno	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcomes	Risultati
Peolsson et al. 2013 [51]	Chirurgia seguita da riabilitazione (n=31); Riabilitazione (n=32) Totale di n=81 soggetti con dolore cervico-brachiale da più di 3 mesi + il gruppo di controllo dei sani n=27	Intervento di ACDF seguito da trattamento riabilitativo con esercizi e approccio cognitivo-comportamentale	Stesso trattamento riabilitativo del gruppo d'intervento	AROM del collo, endurance muscolatura del collo, forza della presa, destrezza manuale	Nessuna differenza statisticamente significativa a 24 mesi di follow-up tra i gruppi
Engquist et al. 2013 [52]	Chirurgia seguita da riabilitazione (n=31); Riabilitazione (n=32)	Intervento di ACDF seguito da un programma riabilitativo individualizzato basato su un programma strutturato di esercizi, tecniche di rilassamento, gestione dello stress e del dolore	Stesso programma riabilitativo del gruppo d'intervento	Neck Disability Index (NDI), dolore al collo e al braccio (VAS), stato di salute (EQ-5D Questionnaire, EQ-VAS), valutazione globale (domanda se rispetto la propria condizione al collo/braccio, dopo il	Nessuna differenza statisticamente significativa fra i gruppi a 24 mesi di follow-up tranne per il dolore al collo in favore del gruppo d'intervento. Vi è stata comunque una riduzione significativa dell'NDI e del

				trattamento stanno molto meglio, meglio, invariato, peggio, molto peggio)	dolore al collo e al braccio in tutti i gruppi rispetto alla baseline.
Engquist et al. 2017 [53]	Chirurgia seguita da riabilitazione (n=31); Riabilitazione (n=32)	Intervento di ACDF seguito da un programma riabilitativo individualizzato basato su esercizi, tecniche di rilassamento e gestione dello stress e del dolore	Stesso programma riabilitativo del gruppo d'intervento	Neck Disability Index (NDI), dolore al collo e al braccio (VAS), stato di salute (EQ-5D Questionnaire, EQ-VAS), valutazione globale (domande)	Nel gruppo di intervento a 5-8 anni di follow-up si sono riscontrati miglioramenti in termini di NDI, intensità del dolore al braccio e EQ-VAS
Wibault et al. 2017 [55]	Intervento: n=101 di cui n=76 sottoposti ad ACDF e n=25 a PCF; Controllo: n=100 di cui n=86 sottoposti ad ACDF e n=14 a PCF	Programma di fisioterapia post-operatoria strutturata che combina esercizi specifici per il collo e un approccio comportamentale	Indicazioni riguardo posture corrette ed ergonomia, informazioni sull'attività fisica ed esercizi di mobilità per le spalle	Endurance muscoli del collo, AROM cervicale, scale per la self-efficacy: catastrofizzazione (CSQ-CAT), controllo sul dolore, efficacia percepita delle strategie per controllarlo e diminuirlo	A sei mesi di follow-up non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi in termini di endurance muscolare, AROM, self-efficacy e strategie di coping. I pazienti nel gruppo di intervento con una partecipazione di almeno il 50% al programma hanno mostrato un miglioramento maggiore nella scala CSQ-CAT da 3 a 6 mesi di follow-up

Wibault et al. 2018 [56]	Intervento: n=101 di cui n=76 sottoposti ad ACDF e n=25 a PCF; Controllo: n=100 di cui n=86 sottoposti ad ACDF e n=14 a PCF	Programma di fisioterapia post-operatoria strutturata che combina esercizi specifici per il collo e un approccio comportamentale	Indicazioni riguardo posture corrette ed ergonomia, informazioni sull'attività fisica ed esercizi di mobilità per le spalle	NDI, VAS, giudizio globale sul trattamento, realizzazione delle aspettative, Patient Enablement Instrument (PEI)	A sei mesi di follow-up nel gruppo di intervento è stato riscontrato un giudizio sulla realizzazione delle aspettative più positivo e una frequenza più bassa di dolore al collo
---------------------------------	--	--	---	--	--

Il rischio di bias degli articoli è stato valutato con il Risk of Bias 2 tool ed è riassunto nella tabella 4.

	Wibault 2018	Wibault 2017	Peolsson 2013	Engquist 2017	Engquist 2013	
	+	+	+	+	+	Risk of bias arising from the randomization process (selection bias)
	+	+	?	-	-	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)
	-	-	?	-	?	Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of adhering to intervention)
	+	+	+	+	+	Missing outcome data
	+	+	+	+	?	Risk of bias in measurement of the outcome
	+	+	+	-	-	Risk of bias in selection of the reported result
	-	-	?	-	-	Overall risk of bias

Tabella 4 – Tabella riassuntiva del Risk of Bias degli studi inerenti al quesito di ricerca sul trattamento riabilitativo post-chirurgico

3.3 Limiti dello studio

Dalla review è emerso un numero ridotto di studi randomizzati controllati che comparano il trattamento chirurgico con quello conservativo in pazienti con radicolopatia cervicale, questi inoltre presentano metodologie molto eterogenee ed in generale un elevato rischio di bias. Proprio questa eterogeneità che caratterizza le tipologie di intervento analizzate dagli autori nei

vari studi e la differenza negli outcome riportati, preclude la possibilità di effettuare il *pooling* dei dati.

Un ulteriore limite dello studio è rappresentato dalla grandezza dei campioni presi in considerazione che risulta limitata: bisogna infatti considerare la grandezza campionaria molto ridotta rispetto al numero di partecipanti necessario ad identificare differenze statisticamente significative, tra gruppi di trattamento, con una potenza dell'80% e un livello di significatività dello 0.05. Pertanto, il rischio di un errore di tipo 2 è realistico.

4. DISCUSSIONE

Nonostante la radicolopatia cervicale sia nella maggior parte dei casi un fenomeno benigno e autolimitante che tende a migliorare entro poche settimane di trattamento conservativo, alcuni pazienti possono sperimentare costanti ed ingravescenti deficit motori e sensitivi tali da richiedere l'intervento chirurgico decompressivo della radice nervosa, che avviene solitamente con approccio anteriore o posteriore. Questo tipo di intervento, solitamente eseguito con approccio anteriore o posteriore, ha la potenzialità di ridurre nel breve termine la sintomatologia del paziente già nel breve termine. Infatti, analizzando i risultati dello studio Peolsson 2013, si nota la tendenza a miglioramenti più rapidi in termini di mobilità attiva e abilità motorie di arto superiore e collo nel gruppo sottoposto a chirurgia rispetto alla sola fisioterapia, ma non vi sono differenze statisticamente significative tra i gruppi in nessuna misurazione ai successivi follow-up. Questo è in linea con i risultati ottenuti dallo studio precedente di Persson et al. 1997, il quale riporta minor dolore nel gruppo sottoposto a chirurgia da 3 a 4 mesi di follow-up, ma risultati simili a 15 mesi dopo ACDF o trattamento fisioterapico. Un pattern simile viene evidenziato anche dal trial Engquist 2013, il quale mostra come l'intervento chirurgico, combinato alla fisioterapia, risulti in più rapidi miglioramenti durante il primo anno post-operatorio, con una significativa capacità di ridurre il dolore al collo e migliorare il giudizio globale da parte del paziente rispetto al trattamento, ma queste differenze tra i gruppi tendono a diminuire nel tempo fino a diventare non statisticamente significative a due anni di follow-up. Anche nello studio Lenzi 2017 vediamo come un approccio riabilitativo, con trazioni meccaniche 2 volte a settimana, sia meno efficace nella riduzione di dolore e disabilità nel breve e medio termine rispetto al trattamento chirurgico, mentre queste differenze non si mantengono ad 1 anno di follow-up in cui i risultati diventano del tutto sovrapponibili. Pertanto, i risultati del trattamento chirurgico, come di quello puramente conservativo, tendono a mantenersi nel

lungo periodo, come dimostrato dallo studio Engquist 2017, che compara outcome da 5 a 8 anni. In questa pubblicazione, il trattamento chirurgico associato alla fisioterapia risulta essere più efficace, rispetto al solo trattamento riabilitativo, nel ridurre la disabilità, il dolore al collo, e alcuni valori *patient reported*. Considerato comunque il buon effetto di un programma strutturato di fisioterapia in molti di questi pazienti, inclusi quelli con dolore cronico, è ragionevole suggerire che i soggetti con radicolopatia cervicale che ancora non presentino deficit neurologici progressivi, dovrebbero inizialmente essere trattati con programmi riabilitativi simili a quelli visti in questi studi per almeno 4 settimane, cut-off temporale in cui la maggior parte dei casi di radicolopatia acuta sembra regredire in maniera spontanea. Va tenuto conto inoltre che alcuni dei pazienti sottoposti a chirurgia sperimentano sintomi ricorrenti, probabilmente correlati alla degenerazione precoce dei livelli cervicali adiacenti all'impianto, che a volte necessita di un secondo intervento.

Per quanto riguarda le evidenze relative al trattamento riabilitativo post-chirurgico, oltre ai risultati degli studi già presentati in precedenza, troviamo gli articoli di Wibault 2017 e 2018, i quali sono i primi RCT ad indagare il trattamento riabilitativo post-operatorio in pazienti con radicolopatia cervicale, confrontando un programma riabilitativo ben strutturato e specifico con uno di routine. Entrambi i gruppi dei due studi hanno mostrato miglioramenti significativi alle misurazioni cliniche. A sei mesi di follow-up sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei pazienti del gruppo di intervento: è stato attribuito un giudizio più alto sulla realizzazione delle aspettative e si è vista una frequenza più bassa di dolore al collo tra coloro che hanno partecipato ad almeno il 50% del programma, inoltre, sono stati riscontrati risultati migliori alla scala per la catastrofizzazione CSQ-CAT. I risultati indicano comunque che esercizi specifici per il collo sono ben tollerati dai pazienti dopo la chirurgia e che una riabilitazione post-chirurgica ben strutturata è in grado di condurre ad outcome clinici migliori. Questi programmi dovrebbero essere composti da esercizi specifici per i muscoli del collo, del tronco e della scapola, in combinazione ad un approccio comportamentale verso il dolore e lo stress. Secondo quanto emerso gli esercizi mirati alla muscolatura devono essere applicati in maniera graduale, partendo da task motori a basso carico e progredendo progressivamente di difficoltà con l'obiettivo di accrescere il controllo neuromuscolare e la resistenza. Si può iniziare con esercizi isometrici per i flessori profondi del collo da effettuarsi anche 2-3 volte al giorno ed esercizi di rilassamento e consapevolezza corporea e man mano che la capacità muscolare aumenta si passa ad esercizi a basso carico da effettuare in una sessione giornaliera. Si ritiene opportuno inoltre, incoraggiare il paziente a svolgere un programma di esercizi *home*

based da iniziare al termine della presa in carico da parte del fisioterapista, allo scopo di incrementare il livello di attività fisica complessivo. Un fattore dal quale non si può prescindere è quello relativo al differente background di conoscenze ed esperienze di cui dispongono i fisioterapisti che svolgono i trattamenti riabilitativi: i presenti studi hanno incluso nel trattamento fisioterapisti con un ampio spettro di livelli di competenza, esperienza e conoscenze specialistiche. Ulteriori studi in futuro dovrebbero investigare se l'arruolamento di terapisti specializzati nella gestione dei disordini muscolo-scheletrici possa migliorare ulteriormente le misure di outcome, e identificare quei pazienti che potrebbero particolarmente beneficiare di un trattamento riabilitativo estensivo.

5. CONCLUSIONI

Indipendentemente dalla durata dei sintomi e dall'intensità di dolore riferito, prima di procedere al trattamento chirurgico in pazienti con radicolopatia cervicale dovrebbe essere preso in considerazione un programma strutturato di fisioterapia, comprensivo di esercizi specifici per il collo ed ulteriori tecniche mirate alla gestione del dolore erogate da un fisioterapista specializzato. Il trattamento chirurgico dovrebbe essere riservato a quei pazienti che presentano una sintomatologia invalidante e progressiva, ad esempio dolore e deficit neurologici che non rispondono al trattamento fisioterapico, o che presentino sostanziali sintomi residui dopo di esso o che abbiano la necessità assoluta di rapidi miglioramenti.

Infatti, gli autori concordano sul fatto che il trattamento chirurgico è statisticamente più efficace dell'approccio riabilitativo nel ridurre dolore e disabilità nel breve e medio termine, mentre tali differenze non sembrano mantenersi a follow-up più lunghi (già ad 1 anno), in cui si assiste ad una sostanziale sovrapposizione dei risultati.

Qualora si andasse incontro a questo tipo d'intervento, è importante iniziare precocemente un programma riabilitativo individualizzato, basato su esercizi per la regione cervicale e scapolo-toracica che si è visto essere ben tollerati dai pazienti. Inoltre, è opportuno associare un approccio comportamentale mirato alla gestione del dolore e dello stress e favorire la possibilità da parte del paziente di gestire in autonomia, durante e al termine della presa in carico, un programma di esercizi domiciliari per aumentare il livello complessivo di attività fisica.

Infine, alla luce delle attuali evidenze, emerge la necessità di ulteriori studi che confrontino l'efficacia dell'approccio chirurgico con quella del trattamento riabilitativo in pazienti con radicolopatia cervicale, in modo da poter definire in maniera più dettagliata il timing della

chirurgia, che attualmente rimane ancora un argomento incerto e dibattuto. Un'ulteriore direzione verso cui la ricerca potrebbe muoversi potrebbe essere quella di valutare se il trattamento riabilitativo offerto da un fisioterapista specializzato possa portare a migliori risultati rispetto a quello erogato da un terapeuta con formazione di base.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Childress MA**, Becker BA. Nonoperative management of cervical radiculopathy. *Am Fam Physician* 2016;93:746–54.
- 2) **Radhakrishnan K**, Litchy WJ, O’Fallon WM, et al. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from rochester, minnesota, 1976 through 1990. *Brain*. 1994;117(Pt 2):325–35. The most widely cited epidemiologic study describing the incidence of cervical radiculopathy.
- 3) **Schoenfeld AJ**, George AA, Bader JO, et al. Incidence and epidemiology of cervical radiculopathy in the united states military: 2000 to 2009. *J Spinal Disord Tech*. 2012;25:17
- 4) **Kelsey JL**, Githens PB, Walter SD, et al. An epidemiological study of acute prolapsed cervical intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am*. 1984;66:907–14.
- 5) **Woods BI**, Hilibrand AS. Cervical radiculopathy: epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment. *J Spinal Disord Tech*. 2015;28:251.
- 6) **Wong JJ**, Cote P, Quesnele JJ, et al. The course and prognostic factors of symptomatic cervical disc herniation with radiculopathy: a systematic review of the literature. *Spine J*. 2014;14:1781–9.
- 7) **Rhee JM**, Yoon T, Riew KD. Cervical radiculopathy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007;15:486–94.
- 8) **Maigne JV**, Deligne L 1994 Computed tomographic follow-up study of 21 cases of non-operatively treated cervical intervertebral soft disc herniation. *Spine* 19: 189–191
- 9) **Olmarker K**, Rydevik B, Holm S, Bagge U 1989 Effects of experimental graded compression on blood flow in spinal nerve roots. A vital microscopic study on the porcine cauda equina. *Journal of Orthopaedic Research* 7: 817–823
- 10) **Butler DS** 1991 Mobilisation of the Nervous System. Churchill Livingstone, Melbourne
- 11) **Gifford LS**, Butler DS 1997 The integration of pain sciences into clinical practice. *Hand Therapy* 10(2): 86–95
- 12) **Kang JD**, Stefanovic-Racic M, McIntyre LA, et al. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2, and matrix metalloproteinases. *Spine (Phila Pa 1976)*.

1997;22:1065–73.

13) Van Boxem K, Huntoon M, Van Zundert J, et al. Pulsed radiofrequency: a review of the basic science as applied to the pathophysiology of radicular pain: a call for clinical translation. *Reg Anesth Pain Med.* 2014;39:149–59.

14) Devor M, Seltzer Z 1999 Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In: Wall PD, Melzack R (eds) *The Textbook of Pain*. 4th edn Churchill Livingstone, Edinburgh 129–164

15) Bove GM, Light AR 1997 *The Nervi Nervorum*. Missing link for neuropathic pain? *Pain Forum* 6(3): 181–190

16) Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C 1993 Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots. *Spine* 18(11): 1425–1432

17) Byrod G, Olmarker K, Konno S, Larsson K, Takahashi K, Rydevik B 1995 A rapid transport route between the epidural space and the intraneural capillaries of the nerve roots. *Spine* 20(2): 138–143

18) Clatworthy AL, Illich PA, Castro GA, Walters ET 1995 Role of peri-axonal inflammation in the development of thermal hyperalgesia and guarding behavior in a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters* 184: 5–8

19) Tracey DJ, Walker JS 1995 Pain due to nerve damage: are inflammatory mediators involved? *Inflammatory Research* 44: 407–411

20) Murphey F, Simmons JC, Brunson B. Ruptured cervical discs, 1939 to 1972. *Clin Neurosurg* 1973;20:9–17.

21) Nakki A, Battie MC, Kaprio J. Genetics of disc-related disorders: current findings and lessons from other complex diseases. *Eur Spine J.* 2014;23(3):354.

22) Spurling RG, Segerberg LH. Lateral intervertebral disk lesions in the lower cervical region. *J Am Med Assoc.* 1953;151(5):354–359.

23) Honet JC, Puri K. Cervical radiculitis: treatment and results in 82 patients. *Arch Phys Med Rehabil.* 1976;57(1):12–16.

24) Dreyer SJ, Boden SD. Nonoperative treatment of neck and arm pain. *Spine (Phila Pa 1976).*

1998;23:2746–54.

25) Cheng CH, Tsai LC, Chung HC, et al. Exercise training for nonoperative and post-operative patient with cervical radiculopathy: a literature review. *J Phys Ther Sci*. 2015;27:3011–8.

26) Saal JS, Saal JA, Yurth EF. Nonoperative management of herniated cervical intervertebral disc with radiculopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:1877–83.

27) Caridi JM, Pumberger M, Hughes AP. Cervical radiculopathy: a review. *HSS J*. 2011;7:265–72.

28) Jellad A, Ben Salah Z, Boudokhane S, et al. The value of intermittent cervical traction in recent cervical radiculopathy. *Ann Phys Rehabil Med*. 2009;52:638–52.

29) Fritz JM, Thackeray A, Brennan GP, et al. Exercise only, exercise with mechanical traction, or exercise with over-door traction for patients with cervical radiculopathy, with or without consideration of status on a previously described subgrouping rule: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014;44:45–57.

30) Young IA, Michener LA, Cleland JA, et al. Manual therapy, exercise, and traction for patients with cervical radiculopathy: a randomized clinical trial. *Phys Ther*. 2009;89:632–42.

31) Gross A, Langevin P, Burnie SJ, et al. Manipulation and mobilisation for neck pain contrasted against an inactive control or another active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9, CD004249.

32) Benny B, Azari P, Briones D. Complications of cervical transforaminal epidural steroid injections. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89:601–7.

33) Lehmann CL, Buchowski JM, Stoker GE, et al. Neurologic recovery after anterior cervical discectomy and fusion. *Global Spine J*. 2014;4:41–6.

34) Burkus JK, Traynelis VC, Haid Jr RW, et al. Clinical and radiographic analysis of an artificial cervical disc: 7-year follow-up from the prestige prospective randomized controlled clinical trial: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2014;21:516–28.

35) Coric D, Nunley PD, Guyer RD, et al. Prospective, randomized, multicenter study of cervical arthroplasty: 269 patients from the Kineflex|C artificial disc investigational device exemption study

with a minimum 2-year follow-up: clinical article. *J Neurosurg Spine*. 2011;15:348–58.

- 36) Davis RJ**, Nunley PD, Kim KD, et al. Two-level total disc replacement with mobi-C cervical artificial disc versus anterior discectomy and fusion: a prospective, randomized, controlled multicenter clinical trial with 4-year follow-up results. *J Neurosurg Spine*. 2015;22:15–25.
- 37) Phillips FM**, Geisler FH, Gilder KM, et al. Long-term outcomes of the US FDA IDE prospective, randomized controlled clinical trial comparing PCM cervical disc arthroplasty with anterior cervical discectomy and fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40:674–83.
- 38) Sasso RC**, Anderson PA, Riew KD, et al. Results of cervical arthroplasty compared with anterior discectomy and fusion: four-year clinical outcomes in a prospective, randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:1684–92.
- 39) Hu Y**, Lv G, Ren S, et al. Mid- to long-term outcomes of cervical disc arthroplasty versus anterior cervical discectomy and fusion for treatment of symptomatic cervical disc disease: a systematic review and meta-analysis of eight prospective randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11, e0149312.
- 40) Peolsson A**, Peolsson M. Predictive factors for long-term outcome of anterior cervical decompression and fusion: a multivariate data analysis. *Eur Spine J*. 2008;17:406–14.
- 41) Shriver MF**, Lewis DJ, Kshetry VR, et al. Pseudoarthrosis rates in anterior cervical discectomy and fusion: a meta-analysis. *Spine J*. 2015;15:2016–27.
- 42) Bolesta MJ**, Rechtine GR, Chrin AM. Three- and four-level anterior cervical discectomy and fusion with plate fixation: a prospective study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25:6.
- 43) Zhang Y**, Liang C, Tao Y, et al. Cervical total disc replacement is superior to anterior cervical decompression and fusion: a metaanalysis of prospective randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10, e0117826.
- 44) Janssen ME**, Zigler JE, Spivak JM, et al. ProDisc-C total disc replacement versus anterior cervical discectomy and fusion for single-level symptomatic cervical disc disease: seven-year follow-up of the prospective randomized U.S. Food and drug administration investigational device exemption study. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97:1738–47.
- 45) Bydon M**, Mathios D, Macki M, et al. Long-term patient outcomes after posterior cervical foraminotomy: an analysis of 151 cases. *J Neurosurg Spine*. 2014;21:727–31.
- 46) Skovrlj B**, Gologorsky Y, Haque R, et al. Complications, outcomes, and need for fusion after minimally invasive posterior cervical foraminotomy and microdiscectomy. *Spine J*.

2014;14:2405–11.

47) Kwon YJ. Long-term clinical and radiologic outcomes of minimally invasive posterior cervical foraminotomy. *J Korean Neurosurg Soc.* 2014;56:224–9.

48) Faught RW, Church EW, Halpern CH, et al. Long-term quality of life after posterior cervical foraminotomy for radiculopathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;142:22–5.

49) Church EW, Halpern CH, Faught RW, et al. Cervical laminoforaminotomy for radiculopathy: symptomatic and functional outcomes in a large cohort with long-term follow-up. *Surg Neurol Int.* 2014;5:536.

50) Persson LCGG, Moritz U, Brandt L, Carlsson CA. Cervical radiculopathy: pain, muscle weakness and sensory loss in patients with cervical radiculopathy treated with surgery, physiotherapy or cervical collar. A prospective, controlled study. *Eur spine J [Internet].* 1997 [cited 2019 Dec 22];6(4):256-266.

51) Peolsson A, Söderlund A, Engquist M, Lind B, Löfgren H, Vavruch L, et al. Physical function outcome in cervical radiculopathy patients after physiotherapy alone compared with anterior surgery followed by physiotherapy: A prospective randomized study with a 2-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013 Feb 15;38(4):300–7.

52) Engquist M, Löfgren H, Öberg B, Holtz A, Peolsson A, Söderlund A, et al. Surgery versus nonsurgical treatment of cervical radiculopathy: A prospective, randomized study comparing surgery plus physiotherapy with physiotherapy alone with a 2-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976) [Internet].* 2013 Sep 15 [cited 2019 Oct 13];38(20):1715–22

53) Engquist M, Löfgren H, Öberg B, Holtz A, Peolsson A, Söderlund A, et al. A 5- to 8-year randomized study on the treatment of cervical radiculopathy: Anterior cervical decompression and fusion plus physiotherapy versus physiotherapy alone. *J Neurosurg Spine.* 2017 Jan 1;26(1):19–27.

54) Lenzi J, Nardone A, Passacantilli E, Caporlingua A, Lapadula G, Caporlingua F. Posterior Cervical Transfacet Fusion with Facetal Spacer for the Treatment of Single-Level Cervical Radiculopathy: A Randomized, Controlled Prospective Study. *World Neurosurg [Internet].* 2017 Apr;100(2017):7–14

55) Wibault J, Öberg B, Dederig Å, Löfgren H, Zsigmond P, et al. Neck-Related Physical Function, Self-Efficacy, and Coping Strategies in Patients With Cervical Radiculopathy: A

Randomized Clinical Trial of Postoperative Physiotherapy. *J Manipulative Physiol Ther.* 2017 Jun;40(5):330–9.

56) Wibault J, Öberg B, Dederling Å, Löfgren H, Zsigmond P, Peolsson A. Structured postoperative physiotherapy in patients with cervical radiculopathy: 6-month outcomes of a randomized clinical trial. *J Neurosurg Spine* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2019 Oct 13];28(1):1–9.

57) Peolsson A, Öberg B, Wibault J, Dederling Å, Zsigmond P, Bernfort L, et al. Outcome of physiotherapy after surgery for cervical disc disease: a prospective randomised multi-centre trial. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2014;15 CC-:34

58) Peolsson A, Löfgren H, Dederling Å, Öberg B, Zsigmond P, Hedevik H, et al. Postoperative structured rehabilitation in patients undergoing surgery for cervical radiculopathy: a 2-year follow-up of a randomized controlled trial. *J Neurosurg Spine.* 2019 Mar;31(1):60–9.