



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

Risposta emodinamica cerebrovascolare del distretto cervicale durante mobilizzazioni e high velocity low amplitude thrust: revisione sistematica della letteratura.

Candidato:

Dott. Ft Muhamed Sivac

Relatore:

Dott.ssa Ft OMPT Debora Pentassuglia

SOMMARIO

ABSTRACT	4
1. INTRODUZIONE	6
2. MATERIALI E METODI	10
2.1 Protocollo di revisione	12
2.2 Obiettivi e quesito di revisione	13
2.3 Strategia di ricerca	14
2.4 Valutazione della validità interna	16
3. RISULTATI	16
3.1 Selezione degli studi	16
3.2 Estrazione dei dati	20
3.3 Rischio di bias degli studi selezionati	24
3.4 Sinossi dei risultati	24
4. DISCUSSIONE	28
5. CONCLUSIONI	31
BIBLIOGRAFIA	32

ABSTRACT

Introduzione: Mobilizzazioni, manipolazioni HVLAT (High velocity low amplitude thrust) ed esercizio terapeutico, così come sono state definite dall'International Federation of Orthopaedic Manipulative Physical Therapists (IFOMPT) [1], sono importanti strumenti nelle mani del fisioterapista per la gestione di diverse condizioni che affliggono il sistema muscolo-scheletrico. La loro efficacia nel trattamento di disturbi cervicali è ben documentata [2-7]. Studi sul meccanismo d'azione della terapia manuale, nel corso degli anni, si sono spostati da concetti prettamente biomeccanici [8-10] a meccanismi prevalentemente neurofisiologici [11-13]. Fin da inizio secolo, i casi di eventi avversi sia gravi [14] sia lievi [15], a seguito di manipolazioni HVLAT o mobilizzazioni, hanno evidenziato la necessità di scoprire se vi fosse una relazione causale tra terapia manuale ed emodinamica cerebrovascolare.

Obiettivi: Lo scopo della presente revisione è quello di indagare l'effetto di mobilizzazioni, manipolazioni ed esercizio terapeutico, sul tratto cervicale. Nello specifico il focus è il sistema cerebrovascolare per comprendere il meccanismo d'azione di queste tecniche manuali o la patogenesi degli effetti avversi a carico di tale struttura.

Metodi: La revisione è stata condotta seguendo il PRISMA statement. Sono state effettuate ricerche all'interno di quattro banche dati: PubMed, The Cochrane Library, Google Scholar e PEDro tra febbraio e marzo 2020 con stringhe specifiche per ciascun database. Il processo di selezione ha escluso studi non randomizzati controllati, in lingue differenti dall'inglese, con popolazione malata o bambini, o interventi ed outcome che si discostavano dal quesito di ricerca. Lo screening è avvenuto dapprima per titolo, poi per abstract e infine per full-text. Altri studi sono stati individuati dalla bibliografia degli articoli selezionati.

Risultati: Sono stati individuati 2357 articoli, e dopo rimozione dei duplicati 2273. Dopo il processo di screening e di selezione non sono stati trovati RCT che avessero come target la popolazione di sana, uno dei criteri scelti a priori. Si è deciso di continuare la ricerca includendo 8 studi osservazionali ai quali se ne sono aggiunti altri 5 dopo ricerca nelle bibliografie.

La presenza di differenze procedurali tra gli studi, unita alla bassa qualità metodologica dei disegni di studio, con rischio di bias da moderato a severo, hanno portato a risultati contraddittori e inconsistenti.

Conclusioni: Alla luce dei dati emersi dagli studi inclusi nella presente review non è ancora possibile definire con certezza ciò che avviene a livello cerebrovascolare durante mobilizzazioni, manipolazioni o esercizio terapeutico. La letteratura risulta carente di studi randomizzati controllati e gli studi osservazionali, condotti fino ad oggi, hanno scarsa qualità metodologica e alto rischio di bias.

1. INTRODUZIONE

I termini “mobilizzazione” e “manipolazione” sono comuni nel mondo della terapia manuale e racchiudono al loro interno tecniche molto diverse tra loro. Secondo gli Educational Standards In Orthopaedic Manipulative Therapy [1], pubblicati dalla IFOMPT nel 2016, si definisce mobilizzazione:

“una tecnica di terapia manuale che comprende una serie di movimenti passivi applicati a diverse velocità e ampiezze a livello di articolazioni, muscoli o nervi con l’intento di ripristinare il movimento ottimale, la funzione e/o di ridurre il dolore”.

Andando più nel dettaglio, per mobilizzazione articolare (joint mobilization) si intende quella mobilizzazione che ha come target un’articolazione. Per manipolazione, invece, si intende:

“un impulso passivo ad alta velocità e piccola ampiezza (HVLAT ovvero “high velocity low amplitude thrust”) applicato al complesso articolare, all’interno dei suoi limiti anatomici, con l’intento di ripristinare il movimento ottimale, la funzione e/o di ridurre il dolore” [1].

E’ importante sottolineare che il fisioterapista può affiancare a queste tecniche passive l’esercizio terapeutico: una forma di mobilizzazione “attiva”, definita, sempre dalla IFOMPT, come

“un esercizio, personalizzato, prescritto dal fisioterapista con l’intento di migliorare la funzione e la salute del sistema neuromuscolare” [1].

Mobilizzazioni articolari, manipolazioni HVLAT ed esercizio terapeutico sono strumenti utili nelle mani del fisioterapista per il trattamento di diverse condizioni del sistema muscoloscheletrico. Per quanto riguarda il distretto cervicale, queste tecniche vengono comunemente utilizzate per la gestione di dolore cervicale di natura muscoloscheletrica (Neck

pain, NP), colpo di frusta (Whiplash associated disorder, WAD) di grado I-II-III, sindromi radicolari e altre patologie [8-10]. Sessioni multiple di manipolazioni HVLT cervicali nel NP acuto e subacuto si sono dimostrate più efficaci per il recupero del dolore e della funzione rispetto a qualsiasi trattamento farmacologico (FANS, oppiacei e miorilassanti) nel breve, medio e lungo termine [2]. Per i soggetti con NP, acuto o cronico, gli effetti di mobilizzazioni cervicali o manipolazioni HVLT sono sovrapponibili in termini di miglioramento del dolore, funzione e qualità della vita [2]. Queste tecniche risultano utili anche nel trattamento della cefalea cervicogenica [3] in quanto riducono intensità, durata e frequenza degli attacchi. Le mobilizzazioni articolari si sono dimostrate più efficaci, rispetto al placebo, nelle sindromi radicolari cervicali [4]. L'esercizio terapeutico, inoltre, può essere efficace nel NP cronico [5] [6] e nel WAD [7] e nelle sindromi radicolari [5].

I motivi dell'efficacia di queste tecniche sono molteplici. Negli ultimi due secoli, ma soprattutto nel novecento, sono stati codificati veri e propri metodi di applicazione della terapia manuale [8-10] basati su studi anatomici e biomeccanici. La biomeccanica e la fisiologia articolare, tuttavia, possono spiegare solo in parte gli effetti positivi della terapia manuale e limitatamente ai suoi benefici sul ROM articolare [16]. Invece, i meccanismi neurofisiologici che spiegano la riduzione della sintomatologia dolorosa e gli effetti su movimento e funzione, sono ancora oggetto di studio. Per quanto riguarda le manipolazioni HVLT, in letteratura esistono prove consistenti circa la loro capacità di modulare l'attività neuromuscolare, con cambiamenti dell'eccitabilità corticospinale e spinale [11] [12], e circa gli effetti positivi sulla sensibilità dolorifica regionale [13]. Tutti questi meccanismi neurofisiologici si ritrovano anche in tecniche di mobilizzazione [17] ed esercizio terapeutico [18].

Come qualsiasi terapia, anche quella manuale potrebbe avere degli effetti collaterali. E' opinione comune ritenere la mobilizzazione, una volta escluse le controindicazioni, una manovra sicura, come dimostrato dal numero limitato di eventi avversi gravi riportati [19]. Le manipolazioni cervicali, di contro, sono state oggetto di dibattito per molti anni. I primi casi di eventi gravi ascrivibili a manipolazione cervicale riportati in letteratura risalgono addirittura al 1907 [14]. Un interessante studio di Cassidy et al. [20] mostra, tuttavia, una simile associazione tra casi di ictus vertebro-basilare a seguito di trattamento medico rispetto quelli a seguito di trattamento manipolativo. La spiegazione a questo fenomeno è la presentazione precoce tipica di una dissezione vertebrobasilare: nell'80% dei casi vi è dolore cervicale o cefalico [21] che, tendenzialmente, porta il paziente a richiedere un consulto medico o fisioterapico mentre l'ictus è già in corso. Per ridurre questi episodi è quindi necessaria maggiore attenzione da parte del professionista sanitario nell'individuare la possibile presenza di patologie gravi e le controindicazioni al trattamento già dalla raccolta anamnestica fino all'esame fisico [22] così da effettuare il trattamento idoneo tempestivamente.

Inoltre, circa il 50% dei pazienti riporta, dopo manipolazione HVLAT, effetti avversi moderati e transitori che regrediscono entro le 24 ore successive e possono includere cefalea, stanchezza, vertigini e nausea [23-25]. Questi effetti avversi si riscontrano, in misura minore, anche a seguito di mobilizzazioni cervicali o esercizio terapeutico [15]. Tutti gli eventi avversi vengono imputati a presunti effetti cerebrovascolari di tali manovre a causa di modificazioni del flusso ematico, principalmente quello proveniente dalle arterie vertebrali, strettamente connesse, dal punto di vista anatomico, con le vertebre cervicali.

Alla luce di queste conoscenze, lo scopo della presente revisione è indagare come mobilizzazioni, manipolazioni ed esercizio terapeutico,

limitatamente al tratto cervicale, agiscano a livello cerebrovascolare dal punto di vista emodinamico per, eventualmente, comprendere meglio il meccanismo d'azione di queste tecniche manuali o la patogenesi degli effetti avversi.

2. MATERIALI E METODI

La presente revisione sistematica è stata eseguita seguendo le indicazioni metodologiche contenute nel PRISMA Checklist [26]:

Sezione/Argomento	N° item	Item della checklist
TITOLO		
Titolo	1	Identificare l'articolo come revisione sistematica, meta-analisi o entrambe
ABSTRACT		
Abstract strutturato	2	Fornire un abstract strutturato che includa, a seconda del caso: background, obiettivi, fonti dei dati, criteri di eleggibilità degli studi, partecipanti, interventi, metodi per la valutazione e la sintesi degli studi, risultati, limiti, conclusioni e implicazioni dei risultati principali, numero di registrazione della revisione sistematica
INTRODUZIONE		
Razionale	3	Descrivere il razionale della revisione nel contesto delle conoscenze già note
Obiettivi	4	Explicitare i quesiti della revisione utilizzando lo schema PICOS: Partecipanti, Interventi, Confronti, Outcome e disegno di Studio
METODI		
Protocollo e registrazione	5	Indicare se esiste un protocollo della revisione, dove può essere consultato (ad es. un indirizzo web) e, se disponibili, fornire le informazioni relative alla registrazione, incluso il numero di registrazioni
Criteri di eleggibilità	6	Specificare le caratteristiche dello studio (es. PICOS, durata del follow-up) e riportare quelle utilizzate come criteri di eleggibilità (es. gli anni considerati, la lingua e lo status di pubblicazione), riportando le motivazioni
Fonti di informazione	7	Descrivere tutte le fonti di informazione della ricerca (es. database con l'intervallo temporale coperto, contatto con gli autori per identificare ulteriori studi), riportando la data dell'ultima ricerca effettuata
Ricerca	8	Riportare la strategia di ricerca bibliografica completa per almeno un database, includendo tutti i filtri utilizzati, per garantire la riproducibilità
Selezione degli studi	9	Rendere esplicito il processo di selezione degli studi (es. screening, eleggibilità, inclusione nella revisione sistematica e, se applicabile, nella meta-analisi)
Processo di raccolta dati	10	Descrivere il metodo per l'estrazione dei dati dai report (es. moduli guidati, indipendentemente, in doppio) e ogni processo per ottenere e confermare i dati dai ricercatori
Caratteristiche dei dati	11	Elencare e definire tutte le variabili per le quali i dati sono stati cercati (es. PICOS, fonti di finanziamento) e ogni assunzione e semplificazione effettuata
Rischio di bias nei singoli studi	12	Descrivere i metodi utilizzati per valutare il rischio di bias nei singoli studi (precisando se la valutazione è stata fatta a livello di studio o di outcome) e come questa informazione è utilizzata nella sintesi dei dati
Misure di sintesi	13	Indicare le principali misure di sintesi (es. rischio relativo, differenza tra medie)
Sintesi dei risultati	14	Descrivere i metodi per gestire i dati e combinare i risultati degli studi, se applicabile, includendo misure di consistenza (es. I ²) per ciascuna meta-analisi
Rischio di bias tra gli studi	15	Specificare qualsiasi valutazione del rischio di bias che può influire sulla stima cumulativa (es. bias di pubblicazione, reporting selettivo tra gli studi)
Analisi aggiuntive	16	Descrivere i metodi delle eventuali analisi aggiuntive (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni), indicando quali erano predefinite
RISULTATI		
Selezione degli studi	17	Riportare, idealmente con un diagramma di flusso, il numero degli studi esaminati, valutati per l'eleggibilità e inclusi nella revisione, con le motivazioni per le esclusioni a ogni step
Caratteristiche degli studi	18	Riportare per ciascuno studio le caratteristiche per le quali i dati sono stati estratti (es. dimensione dello studio, PICOS, durata del follow-up) e fornire la citazione bibliografica
Rischio di bias negli studi	19	Presentare i dati relativi al rischio di bias di ogni studio e, se disponibile, qualunque valutazione effettuata a livello di outcome (item 12)
Risultati dei singoli studi	20	Per tutti gli outcome considerati (benefici o rischi), riportare per ogni studio: (a) un semplice riassunto dei dati per ciascun gruppo di intervento e (b) stime dell'effetto e limiti di confidenza, idealmente utilizzando un forest plot
Sintesi dei risultati	21	Riportare i risultati di ogni meta-analisi effettuata, includendo limiti di confidenza e misure di consistenza
Rischio di bias tra gli studi	22	Presentare i risultati di qualsiasi valutazione del rischio di bias tra gli studi (item 15)
Analisi aggiuntive	23	Fornire i risultati di eventuali analisi aggiuntive se eseguite (es. analisi di sensibilità o per sottogruppi, meta-regressioni (item 16))
DISCUSSIONE		
Sintesi delle evidenze	24	Riassumere i principali risultati includendo la forza delle evidenze per ciascun outcome principale; considerare la loro rilevanza per categorie rilevanti di stakeholders (es. professionisti sanitari, pazienti e policy-makers)
Limiti	25	Discutere i limiti a livello di studio e di outcome (es. il rischio di bias) e a livello di revisione (es. reperimento parziale degli studi identificati, reporting bias)
Conclusioni	26	Fornire un'interpretazione generale dei risultati nel contesto delle altre evidenze, e riportare le implicazioni per la ricerca futura
FINANZIAMENTO		
Fonti di finanziamento	27	Elencare le fonti di finanziamento della revisione sistematica e altri eventuali supporti (es. la fornitura di dati) e il ruolo dei finanziatori per la revisione sistematica

2.1 PROTOCOLLO DI REVISIONE

E' stato redatto, a priori, un protocollo per il database PROSPERO per la presente revisione sistematica.

TITOLO	Risposta emodinamica cerebrovascolare del distretto cervicale durante mobilizzazioni e HVLAT: revisione sistematica della letteratura
ANTICIPATED OR ACTUAL START DATE	1 febbraio 2020
ANTICIPATED COMPLETION DATE	15 giugno 2020
STAGE OF REVIEW AT TIME OF THIS SUBMISSION	Revisione non ancora avviata
REVIEW TEAM DETAILS	Dott. Muhamed Sivic sivac.fisioterapia@gmail.com Dott.ssa Debora Pentassuglia debora.pentassuglia@gmail.com
FUNDING SOURCES	Nessuna
CONFLICTS OF INTEREST	Nessuno
COLLABORATORS	Nessuno
REVIEW QUESTION	Qual è la risposta emodinamica cerebrovascolare dopo mobilizzazioni e HVLAT?
SEARCHES	Database: PubMed, The Cochrane Library, Google Scholar, PEDro. La stringa di ricerca conterrà solo termini correlati al nostro modello PICO. Si valuta la presenza di ulteriori studi rilevanti all'interno delle bibliografie degli studi che soddisfano i nostri criteri di inclusione.
CONDITION OR DOMAIN BEING STUDIED	Effetti delle mobilizzazioni e HVLAT cervicali
PARTECIPANTS/ POPULATION	Adulti sani che si sottopongono a mobilizzazione o manipolazione HVLAT del distretto cervicale

INTERVENTIONS	Mobilizzazione o manipolazione HVLAT del distretto cervicale
COMPARATORS	Tutti
TYPE OF STUDY TO BE INCLUDED INITIALLY	Includeremo RCT
PRIMARY OUTCOME(S)	Qualsiasi outcome correlato all' emodinamica cerebrovascolare.
SECONDARY OUTCOME(S)	Nessuno
DATA EXTRACTION (SELECTION AND CODING)	Gli abstract degli studi trovati grazie alla stringa di ricerca saranno valutati in modo in modo da individuare quelli che potenzialmente soddisfano i criteri di inclusione. I testi completi degli studi che hanno superato lo screening verranno analizzati per valutarne l' inclusione nello studio. Al termine verrà ricercato all' interno delle bibliografie degli studi inclusi altri studi che potenzialmente soddisfano i criteri di inclusione, ripetendo il processo descritto sopra.
RISK OF BIAS (QUALITY) ASSESSMENT	Verrà valutato il rischio di bias degli studi inclusi con la "Cochrane risk of bias tool"
STRATEGY FOR DATA SYNTHESIS	Verrà prodotta una sintesi narrativa dei dati provenienti dagli studi inclusi, verrà strutturata sulla base degli interventi e degli outcome trovati
ANALYSIS OF SUBGROUPS OR SUBSETS	Essendo un' analisi qualitativa non è possibile individuare gruppi in anticipo
TYPE OF REVIEW	Trattamento
LANGUAGE	Italiano
COUNTRY	Italia
REVIEW STATUS	In corso.

2.2 OBIETTIVI E QUESITO DI REVISIONE

Obiettivo: Indagare quali siano gli effetti sull'emodinamica cerebrovascolare di mobilizzazioni, manipolazioni HVLAT, stretching ed esercizi relativi al rachide cervicale

PICO:

P = Adulti sani

I = Mobilizzazione, manipolazioni HVLAT, esercizio terapeutico

C = Tutti

O = Qualsiasi legato all'emodinamica cerebrovascolare

2.3 STRATEGIA DI RICERCA

Database indagati e stringhe di ricerca

La ricerca sarà eseguita sulle banche dati PubMed, The Cochrane Library, Google Scholar e PEDro.

-PubMed:

(neck OR cervical OR neck[MeSH Terms]) AND (manipulation OR adjustment OR thrust OR HVLAT OR HVLA OR "high velocity low amplitude" OR mobilisation OR mobilization OR « manual therapy » OR stretching OR exercise therapy[MeSH Terms] OR musculoskeletal manipulations[MeSH Terms] OR movement OR exercise OR position OR head movements[MeSH Terms]) AND (cerebral OR brain OR cerebrovascular OR cranial OR cerebrovascular circulation[MeSH

Terms]) AND (blood OR arterial OR venous OR vascular OR lymphatic OR hemodynamic) AND (flow OR circulation OR drainage OR perfusion)

-The Cochrane Library:

		View fewer lines	Print
+ -	#1	{neck}:t,ab,kw OR (cervical):t,ab,kw	S Limits 36882
- +	#2	MeSH descriptor: [Neck] explode all trees	MeSH 506
- +	#3	#1 OR #2	Limits 36882
- +	#4	{manipulation}:t,ab,kw OR {adjustment}:t,ab,kw OR {thrust}:t,ab,kw OR {HVLAT}:t,ab,kw OR {HVLA}:t,ab,kw	S Limits 24736
- +	#5	{"high velocity low amplitude"}:t,ab,kw OR {mobilisation}:t,ab,kw OR {mobilization}:t,ab,kw OR {"manual therapy"}:t,ab,kw OR {stretching}:t,ab,kw	S Limits 12739
- +	#6	MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees	MeSH 13016
- +	#7	MeSH descriptor: [Musculoskeletal Manipulations] explode all trees	MeSH 2782
- +	#8	{movement}:t,ab,kw OR {exercise}:t,ab,kw OR {position}:t,ab,kw	S Limits 125502
- +	#9	MeSH descriptor: [Head Movements] explode all trees	MeSH 161
- +	#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	Limits 156249
- +	#11	{cerebral}:t,ab,kw OR {brain}:t,ab,kw OR {cerebrovascular}:t,ab,kw OR {cranial}:t,ab,kw	S Limits 82717
- +	#12	MeSH descriptor: [Cerebrovascular Circulation] explode all trees	MeSH 1522
- +	#13	#11 OR #12	Limits 82718
- +	#14	{blood}:t,ab,kw OR {arterial}:t,ab,kw OR {venous}:t,ab,kw OR {lymphatic}:t,ab,kw OR {vascular}:t,ab,kw	S Limits 388347
- +	#15	{hemodynamic}:t,ab,kw	S Limits 23135
- +	#16	#14 OR #15	Limits 395055
- +	#17	{flow}:t,ab,kw OR {circulation}:t,ab,kw OR {drainage}:t,ab,kw OR {perfusion}:t,ab,kw	S Limits 72546
- +	#18	#3 AND #10 AND #13 AND #16 AND #17	Limits 33

Highlight orphan lines

-Google Scholar:

(neck OR cervical) AND (manipulation OR adjustment OR thrust OR HVLAT OR HVLA OR "high velocity low amplitude" OR mobilisation OR mobilization OR "manual therapy" OR stretching OR movement OR exercise OR position) AND (cerebral OR brain OR cerebrovascular)

-PEDro:

Cerebral blood flow

Lo screening degli studi da includere seguirà un ordine preciso: rimozione dei duplicati, selezione degli studi per titolo, per abstract e, infine, per full text secondo i criteri di esclusione. Degli studi selezionati verrà ricercata la bibliografia per eventuali altri studi che soddisfino i requisiti di inclusione. Tutto il processo di screening verrà riportato in una flow-chart (utilizzando il PRISMA FLOW DIAGRAM). Gli studi selezionati verranno riassunti in una tabella di sintesi.

Criteri di inclusione:

- studi incentrati sulla terapia manuale intesa come mobilizzazioni, manipolazioni HVLT ed esercizio terapeutico come definiti dalla IFOMPT [1].
- studi su interventi a livello cervicale
- disegno di studio RCT
- outcome correlati all'emodinamica cerebrovascolare
- studi in inglese

Criteri di esclusione:

- disegno di studio non RCT
- popolazione non sana o in età evolutiva
- intervento diverso da manipolazione HVLT cervicale, mobilizzazione cervicale o esercizio terapeutico cervicale
- outcome non correlati all'emodinamica cerebrovascolare
- studi in lingua diversa dall'inglese

2.4 VALUTAZIONE DELLA VALIDITA' INTERNA

Per la valutazione della validità interna ed il rischio di BIAS degli studi inclusi verrà utilizzata la Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0) tool della Cochrane Collaboration.

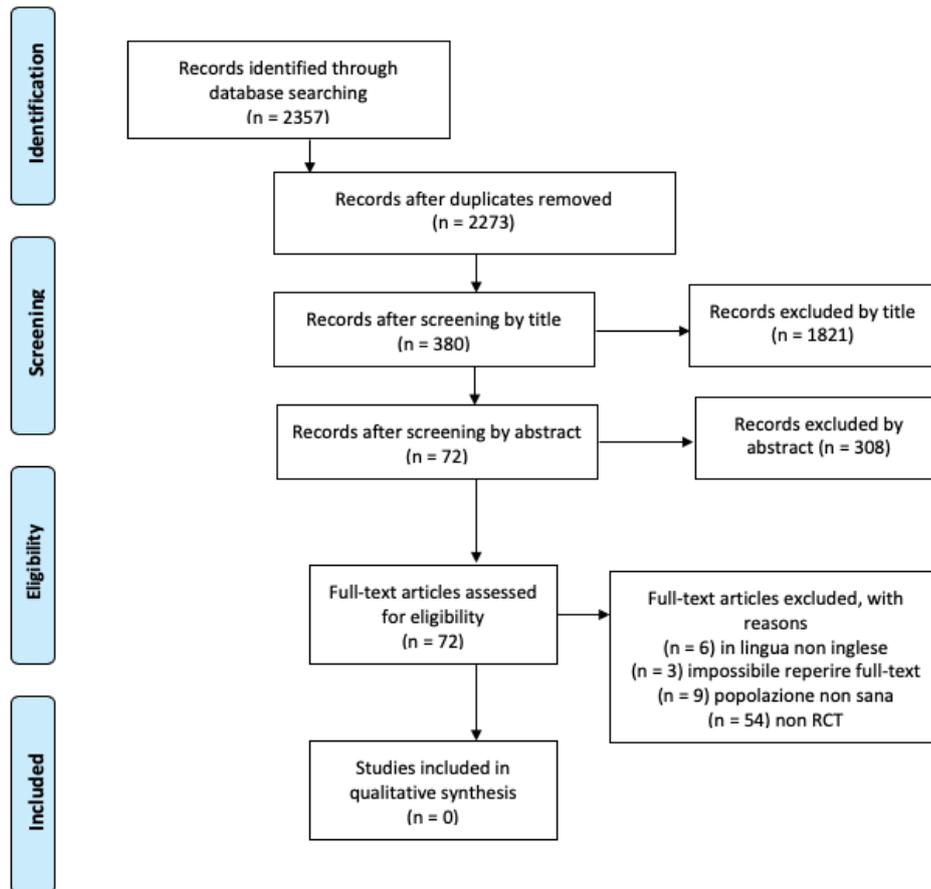
3. RISULTATI

3.1 SELEZIONE DEGLI STUDI

Le stringhe individuate hanno prodotto un totale di 2357 record così ripartiti:

- PubMed, in data 10/03/2020 ha dato 1273 risultati
- The Cochrane Library, in data 14/3/2020 ha dato 33 risultati
- Google Scholar, in data 18/3/2020 ha dato 1000 risultati
- PEDro, in data 21/3/2020 ha dato 51 risultati

Per prima cosa sono stati eliminati i duplicati per un totale di 84 articoli. Dei 2273 studi rimasti è stata fatta una selezione per titolo che ha portato ad escludere 1821 articoli e poi per abstract escludendone altri 380 perché non attinenti al quesito di ricerca. Dei 72 studi rimasti la lettura del full-text ha portato all'esclusione di tutti gli studi per scarsa attinenza con il quesito di ricerca per via dei criteri di esclusione. Tutto il processo è stato sintetizzato nella seguente flow chart.



Si è quindi deciso di continuare con lo studio includendo disegni di studio osservazionali analitici, non randomizzati. Per la valutazione della validità interna ed il rischio di BIAS si utilizzerà la ROBINS-I.

Gli studi osservazionali analitici sono stati ricercati all'interno dei 72 articoli full text, selezionati dal precedente screening per abstract, in quanto fino a quel momento non era stato applicato il criterio che escludeva studi non randomizzati controllati. Da questa ultima ricerca sono stati individuati 8 studi che soddisfano i criteri di inclusione:

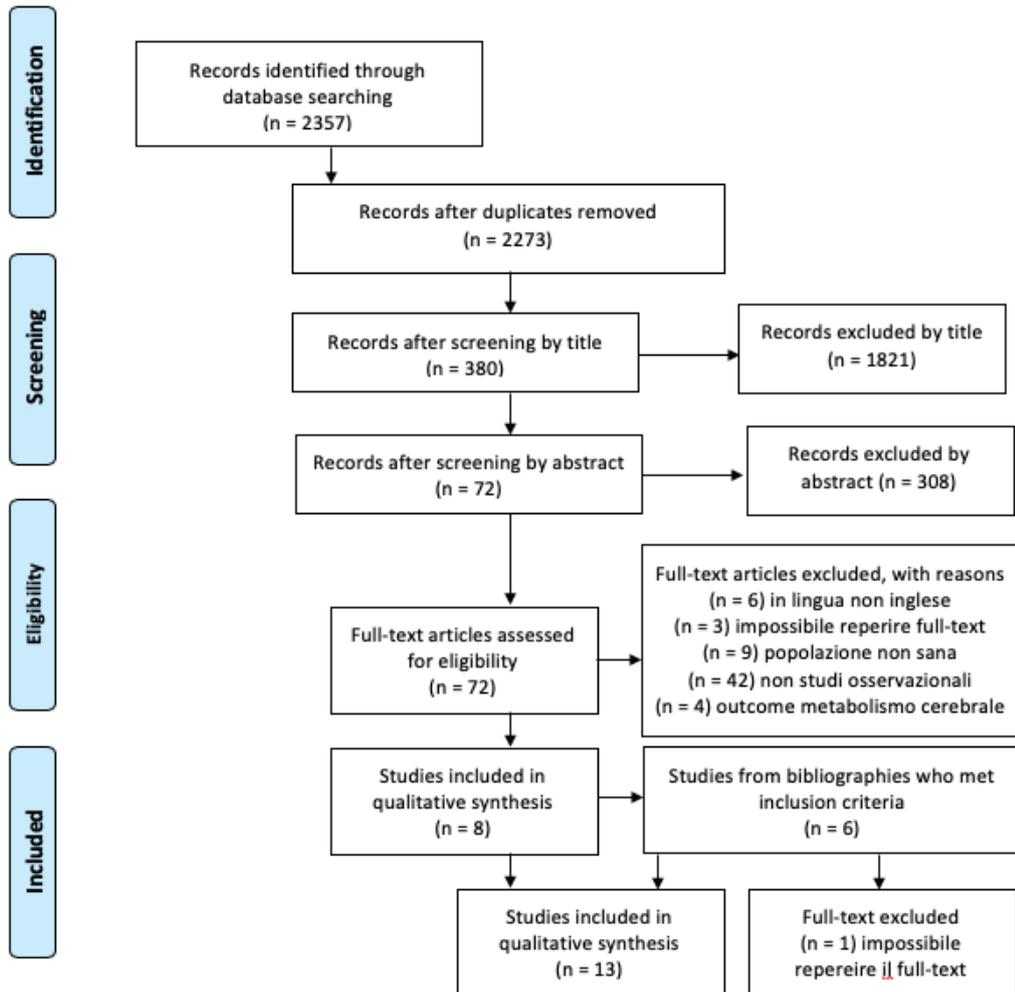
1. Sturzenegger et al. 1994 [27]
2. Thiel et al. 1994 [28]
3. Weintraub et al. 1995 [29]
4. Zaina et al. 2003 [30]

5. Mitchell et al. 2004 [31]
6. Cagnie et al. 2005 [32]
7. Quesnele et al. 2014 [33]
8. Thomas et al. 2015 [34]

E' stata poi ricercata la bibliografia di ciascuno di questi articoli per eventuali altri studi che potessero essere inclusi, la ricerca ha individuato altri 6 articoli: di uno non è stato possibile reperire il full text, gli altri 5 sono stati inclusi nello studio, per un totale di 13 studi inclusi.

1. Rossiti et al. 1995 [35]
2. Rivett et al. 1999 [36]
3. Mitchell et al. 2003 [37]
4. Mitchell et al. 2008 [38]
5. Bowler et al. 2011 [39]

Tutto il processo è stato sintetizzato in una nuova flow-chart:



3.2 ESTRAZIONE DEI DATI

E' stata fatta un'estrazione ed una sintesi dei dati di ciascun articolo per riassumere i punti chiave di ognuno.

	Partecipanti	Interventi	Outcome	Risultati
Thomas et al. 2015	20 partecipanti volontari (età media 33,1±11,9). CE : problemi articolari, storia di trauma cervicale, problemi congeniti associati ad instabilità strutturale, VBI diagnosticata, claustrofobia	RMN TOF e phase-contrast in tre posizioni: -neutra -rotazione sin -rotazione dx	Blood flow (mL/sec) in entrambe le vertebrali e carotidi interne. Vertebrale dominate (se la portata di una è più del doppio dell'altra) Total cerebral inflow (TCI) è la somma di tutte e 4 le portate.	La rotazione a sinistra provoca una riduzione significativa del flusso nelle arterie Vdx (p=0,02) e Cidx (p<0,01) ma il TCI non subisce variazioni significative. Nella rotazione dx c'è lo stesso trend ma non è significativo
Quesnele et al. 2014	10 maschi (età media 26,8±1,6). Sani senza storia di NP nei 6 mesi passati e senza storia di problemi neurologici. Astensione da alcol, caffè e allenamento 24h prima	Tutti i partecipanti ricevono 4 interventi in un ordine randomizzato: -posiz. Neutra -45° rotazione -max rotazione -manipolaz c1-c2 Variabili dipendenti misurate con tecniche di RMN sul segmento V3	Blood flow volume (mL/s) Blood flow velocity (cm/s)	Nessuna differenza significativa nel BFV o BFV dopo qualsiasi posizione del capo o manipolazione
	11F e 3M volontari (età media 31±10,76) sani, senza dolore cervicale, negativi ai test posizionali e senza segni di	Ecografia delle ICA e VA durante la: -Posizione neutra -Simulated manipulation	PSV peak systolic velocity (cm/s) di ICA e VA	Posizione neutra EDV(ICAdx)>EDV(ICAsin) p=0,008 SMP (rotaz.sin)

Bowler et al. 2011	patologia alle carotidi comuni, interne o arterie vertebrali all'ecocolordoppler.	position (SMP) a livello di C2-C3 -ritorno in posizione neutra -SMP controlaterale	EDV end dyastolic velocity (cm/s) di ICA e VA Resistance index RI=(PSV-EDV)/PSV	Aumento EDV(ICAsin) p=0,018 Riduzione omologa RI p=0,002 Riduzione RI(VAsin) p=0,027 Riduzione RI(VAdx) p=0,043 SMP (rotaz.dx) Riduzione RI(VAdx) p=0,027
Mitchell et al. 2008	30 volontarie donne (età media 22,97±2,15) sane, non fumatrici, no farmaci, no obesità, no trattamenti manipolativi recenti, no problemi muscoloscheletrici sintomi di VBI.	Ecodoppler a livello delle VAs in: -posiz. Neutra -max rotaz. Sin -max. rotaz. Dx -ritorno p.neutra	Pressione arteriosa e frequenza cardiaca Diametro delle VAs PSV e EDV delle VAs RI= (PSV-EDV)/3+EDV BFVol (blood flow volume)= (Vel/2)*3,14r ²	No differenze in PA e FC Riduzione significativa RI VAsin e VAdx nelle rotazioni omolaterali. (p<0,01) Riduzione significativa BFVol VAsin e VAdx nelle rotazioni omolaterali (p<0,001)
Cagnie et al. 2005	15 volontari (età media 26,5) Criteri esclusione: Malattie di qualsiasi tipo e assunzione di farmaci (eccetto contraccettivi)	SPECT prima e dopo manipolazione C1-C2	rCBF	I voxel (controparti tridimensional dei pixel, individuati dalla SPECT) mostano un'area di ridotta perfusione dopo la manipolazione a livello del lobo cerebellare anteriore sinistro (p=0,001).
	30 studentesse di fisioterapia volontarie tutte di età 21. CE :	Ecodoppler prima e dopo massima rotazione cervicale	Mean vertebral artery blood flow velocity (cm/s) a dx e sin nelle posizioni neutra e	Differenza significativa: -tra i due lati nella posizione neutra (P<0,001)

Mitchell et al. 2004	Non fumatrici ne uso di sost. Senza malattie cardiovascolari ne msk correlate, ne VBI		massime rotazioni dx e sin	-tra il MBV pre e post-test, sia a dx (p=0,01) che sin (p=0,03) -tra MBV in posizione neutra e in rotazione controlaterale a dx (p=0,04) e sin (p=0,02) -tra MBV in posizione neutra e rotazione omolaterale solo a sinistra (p<0,001)
Mitchell et al. 2004	120 volontari (60M e 60F) tra i 20 e i 30 anni sani, no fumo e farmaci	Transcranial doppler (TCD) ad entrambe le VAs. -posiz. Neutra -max rot. sin -max rot. dx	Mean blood flow velocity (cm/s) delle VAs dx e sin	Nessun cambiamento significativo della BFV in nessuna delle VAs e in nessuna rotazione omolaterale o controlaterale.
Zaina et al. 2003	20 volontari (età media 32,7±8,82) CE : sintomi da VBI, dolore o rigidità cervicale nei 3 mesi precedenti, problemi cardiologici, gravidanza, patologie o farmaci che influiscono sulla pressione arteriosa o l'emodinamica.	Parametri misurati con ecografia in: -posizione neutra -rotazione a 45° -rotazione massima -posizione neutra (ritorno) -ripetere dall'altro lato (il primo lato di rotazione è randomizzato)	Peak velocity VA controlaterale alla rotazione c1/c2 (cm/s) mean flow della VA controlaterale alla rotazione a livello c5/c6 (mL/min)	Nessun cambiamento significativo ma solo un trend (p>0,05) in direzione del rallentamento del flusso nella VA controlaterale alla rotazione.
Rivett et al. 1999	20 soggetti (16 riferiti da clinica fisio e 4 annuncio) Eseguono screening per sintomi neurologici ischemici. Gruppo positivo: 2M e 8F 37,9yo±13 Gruppo negativo 2M e 8F 32,7yo±10,3	Dopo 10min di riposo TCD -neutra -estensione massima -rotazione 45 -rotazione massima -combinazione estensione/rotazione.	BFV peak systolic (PS) e end-diastolic (ED) di ICAs e AVs controlaterali alle rotazioni. Resistance index (RI) di ICAs e AVs	Gruppo negativo: VAdx PS, ED e RI si riducono signif. (rispettivamente p=0,0003 p=0,03 p=0,0001) VAsin PS si riduce signif. (p=0,015) ICAdx ED si riduce signif. (p=0,029) ICAsin ED si riduce signif. (p=0,025)

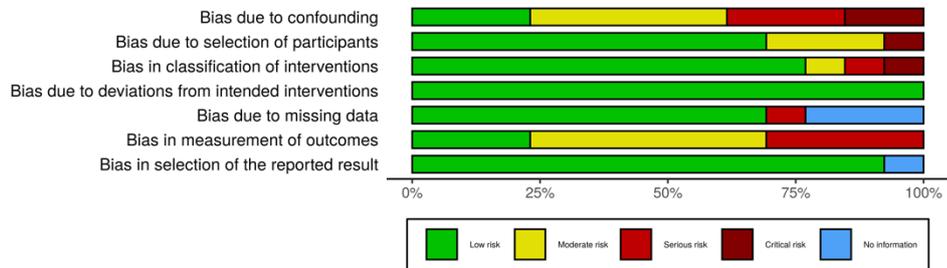
Rossiti et al. 1995	<p>18M 12F volontari (età media 37,3±12,9)</p> <p>Tra questi 30 ne sono stati selezionati 8 per un altro esame TCD bilaterale</p>	<p>TCD con tecnica trasforaminale per la BA e transoccipitale per le VAs. 8 di questi volontari hanno ripetuto la valutazione ma con TCD a due canali per valutare solo le VAs ma bilateralmente. Posizione seduta:</p> <ul style="list-style-type: none"> -neutra -rotazione massima a dx -rot. Max sin 	<p>Blood flow velocity BFV (cm/s) di BA e VAs</p> <p>Nel secondo gruppo: BFV bilaterale delle VAs</p>	<p>Riduzione significativa della BFV a livello della BA (rotaz.dx p=0,001; rotaz.sin. p<0,001). della VAdx (entambe rot. P<0,001), della VAsin (entrambe p<0,001) rispetto alla posizione neutra.</p> <p>Nell'indagine bilaterale c'è differenza significativa della BFV rispetto alla posizione neutra in tutte le VA ad eccezione della rotazione sin che non produce una differenza significativa nel BFV della VAsin.</p>
Weintraub et al. 1995	<p>-37 sogetti sani (66,3yo) di cui il 13,3% presentava FdR cardiovascolare</p> <p>-64 sogetti sintomatici (70,9yo) con documentata storia di eventi ischemici troncoencefalici, il 87,2% con FdR cardiovascolare</p>	<p>RMN TOF con il capo in posizione neutra, estensione e rotazioni dx e sin.</p>	<p>Blood flow rate analysis (%)</p>	<p>Riduzione del flusso del 33% in estensione e del 42,4% in rotazione nel 56,4% dei sintomatici e nel 13,3% dei sani</p>
Thiel et al. 1994	<p>Gruppi 1: 17M e 13F nel gruppo di controllo (sani)</p> <p>Gruppo 2: 3M e 9F con wallenberg+ e storia di vertigini o sintomi posizionali</p>	<p>Ecografia della AVdx (sin) in:</p> <ul style="list-style-type: none"> -neutra -estensione -rotazione sin (dx) -wallenberg: es/rot sin (dx) 	<p>Diametro AV, mean blood flow velocity ratio. "systolic peak" (S) "diastolic minimum" (D)</p> <p>Ratio=S/D</p>	<p>Nessun cambiamento significativo dei flussi in nessun gruppo e in nessuna posizione (p>0,05). Differenza significativa</p>

		Piu è basso il ratio e piu è alto il flusso	($p < 0,05$) della ratio della VA sin che durante il wallenberg risulta significativamente inferiore nel gruppo 2.
Sturzenegger et al. 1994	Gruppo 1: 14 pazienti con sospetta VBI Gruppo 2: 10 controlli sani	Transcranial doppler (TCD) bilaterale in -posiz. Neutra -rot. Sin -rot. Dx -flessione -estensione	Mean maximal blood flow velocity drop percentage (%) nelle arterie cerebrali posteriori (PCA) Per i controlli sani : Mean drop in PCA blood flow velocity -rotazione 86% -flessione 90% -estensione 76%, significativa rispetto a flessione ($p=0,01$) e rotazione ($p=0,02$)

3.3 RISCHIO DI BIAS DEGLI STUDI SELEZIONATI

Avendo individuato studi osservazionali, si è optato per la scelta della ROBINS-I (Risk of bias in non-randomized studies of intervention) tool della Cochrane Collaboration.

Solo tre studi [28] [36] [39] controllano, tramite opportuni criteri di inclusione, i fattori confondenti della popolazione che potrebbero influire direttamente sul dominio dell'outcome. Uno studio [34] si basa su una porzione di dati provenienti da uno studio precedente [40] quindi la selezione dei partecipanti può essere basata su caratteristiche osservate dopo l'intervento. In due studi [29] [30] non vengono esplicitate le caratteristiche dell'intervento (e.g. tempi di esposizione all'intervento, ordine interventi). Solo in tre studi [29] [33] [38] la misurazione dell'outcome è affidata ad esaminatori ciechi rispetto all'intervento ricevuto.



Study	Risk of bias domains						
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Sturzenegger, 1994	-	+	+	+	+	X	+
Thiel, 1994	+	+	+	+	+	X	+
Weintraub, 1994	-	+	!	+	X	+	+
Rossiti, 1995	!	+	-	+	?	X	+
Rivett, 1999	+	+	+	+	+	X	+
Mitchell, 2002	-	+	+	+	+	-	+
Zaina, 2003	-	+	X	+	+	-	+
Mitchell, 2004	X	-	+	+	+	-	?
Cagnie, 2005	!	+	+	+	?	-	+
Mitchell, 2008	X	-	+	+	?	+	+
Bowler, 2011	+	+	+	+	+	-	+
Quesnele, 2013	X	-	+	+	+	+	+
Thomas, 2014	-	!	+	+	+	-	+

Domains:
 D1: Bias due to confounding.
 D2: Bias due to selection of participants.
 D3: Bias in classification of interventions.
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.
 D5: Bias due to missing data.
 D6: Bias in measurement of outcomes.
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 ! Critical
 X Serious
 - Moderate
 + Low
 ? No information

3.4 SINOSSI DEI RISULTATI

Caratteristiche degli studi

Gli studi presi in esame hanno un minimo di 10 [33] partecipanti fino ad un massimo di 120 [37]. Due studi [31] [38] si limitano a reclutare popolazione femminile mentre uno [33] solo quella maschile.

La maggior parte degli studi indaga gli effetti di posizioni in rotazione attiva massima sostenuta [27-31] [33-38], tra questi, tre indagano anche la rotazione attiva a 45° [30] [33] [36], quattro l'estensione sostenuta [27-29] [36] e due la combinazione di estensione e rotazione, chiamata test di Wallenberg [28] [36]. Due studi [32] [33] indagano gli effetti della manipolazione HVLAT a livello di C1-C2 mentre un altro [39] gli effetti della posizione premanipolativa (SMP, rotazione e lateroflessione controlaterali). Solo uno studio [27] indaga gli effetti della flessione cervicale.

Queste manipolazioni o posizioni sono state analizzate in posizione supina [28] [29] [32-34] [36] [39], seduta [27] [30] [31] [35] [38] o prona [37]. Ad alcuni soggetti è stato richiesto di mantenere gli occhi chiusi per evitare un'eccessiva attività della corteccia occipitale che potrebbe influire sull'outcome d'interesse [27] [31] [35] [37].

Come strumenti per le misurazioni dell'emodinamica la maggior parte degli studi ha utilizzato la flussimetria ecodoppler cervicale [28] [30] [38] [39] o transcranica TCD [27] [31] [35-37]. Tre studi [29] [33] [34] hanno utilizzato tecniche di RMN come la angio-RM TOF (time of flight) e "2 phase contrast" [50]. Un solo studio [32] ha utilizzato la tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) [51].

Il distretto vascolare più studiato negli articoli inclusi nella revisione risultano essere le arterie vertebrali in tutte le loro porzioni:

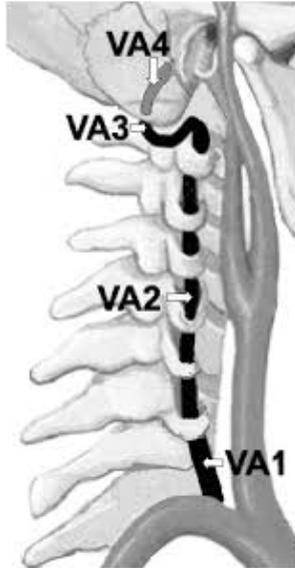


Figura 1 Posizione delle 4 porzioni dell'arteria vertebrale immagine presa da [41]

-V4 o intracranica [29] [31] [35]

-V3 o suboccipitale [29] [33] [34] [37] [38]

-V2 o vertebrale [28] [29] [30] [39]

-V1 o prevertebrale [29]

Uno studio [36] non ha riportato la porzione analizzata. Tre articoli hanno studiato l'emodinamica delle arterie carotidi interne (ICA) [29] [34] [36] [39], due l'arteria basilare (BA) [29] [35], uno la carotide comune (CCA) [29] ed uno l'arteria cerebrale posteriore (PCA) [27].

Uno studio [32] non ha indagato il flusso arterioso ma la perfusione di aree dell'encefalo (regional cerebral blood perfusion, rCBP) tramite l'intensità del segnale SPECT.

L'outcome più utilizzato è la velocità del flusso di sangue (blood flow velocity, BFVel) espressa in cm/s [27] [28] [30] [31] [33] [35-39], risulta meno sfruttata la portata del flusso di sangue (blood flow volume, BFVol) espressa in mL/s [29] [30] [33] [34] [38].

Risultati degli studi

Quattro studi non hanno individuato alcuna differenza significativa nell'emodinamica a seguito di rotazioni complete [28] [30] [33] [37], rotazioni a 45° [30] [33], manipolazione HVLA C1-C2 [33] o estensione e wallenberg [28]. Uno studio ha riportato un rallentamento significativo del flusso solo in estensione rispetto a rotazione o flessione [27]. In due studi il rallentamento del flusso avviene nella rotazione omolaterale all'arteria esaminata [35] [38] a cui si aggiunge lo studio del 2004 di Mitchell [31] in cui il rallentamento avviene solo con la rotazione a sin e lo studio [39] che abbina alla rotazione una lateroflessione controlaterale per raggiungere la posizione premanipolativa. Quattro

studi, invece, individuano il rallentamento del flusso dopo rotazione controlaterale [31] [34-36] di questi però [34] calcola anche il total cerebral inflow (TCI) che risulta invariato. Rallentamento a seguito di rotazioni in qualsiasi direzione lo registrano due studi [29] [35]. Lo studio di Cagnie [32] osserva un'unica area di ridotta perfusione a livello del lobo anteriore cerebellare sinistro dopo manipolazione C1-C2.

Sintesi dei risultati

	Rotaz. 45°	Rotaz. max	Fles.	Esten.	Manip. C1-C2	Rotaz. + Esten.	Rotaz. + Incl. control.
Sturzenegger et al.							
Thiel et al.							
Weintraub et al.		C+O					
Rossiti et al.		C+O					
Rivett et al.		C					
Mitchell et al. (02)							
Zaina et al.							
Mitchell et al. (04)		O					
Cagnie et al.							
Mitchell et al. (08)		O					
Bowler et al.							
Quesnele et al.							
Thomas et al.		C					

Tabella 3. Caselle bianche = intervento non valutato dallo studio

Caselle rosse = nessuna differenza significativa rispetto alla posizione neutra

Caselle nere = differenza significativa del flusso rispetto alla posizione neutra

Solo per la rotazione: le lettere "C" e "O" indicano che la rotazione provoca riduzione del flusso all'arteria controlaterale (C) o omolaterale (O) oppure entrambe (C+O)

4. DISCUSSIONE

Non è stato possibile trarre conclusioni certe sul reale effetto di mobilizzazioni, manipolazioni HVLAT ed esercizio terapeutico cervicale sull'emodinamica cerebrovascolare, a causa della varietà dei risultati degli studi selezionati nella presente review. Risultati così discordanti potrebbero essere dovuti alle marcate differenze metodologiche tra studi.

Nonostante i target della ricerca fossero studi randomizzati controllati, la strategia utilizzata non ha permesso di individuarne neanche uno che rispettasse allo stesso tempo tutti i criteri di esclusione: gli RCT individuati, infatti, si riferivano a una popolazione non sana (e.g. neck pain oppure VBI), erano redatti in lingue differenti dall'inglese oppure avevano outcome non correlati all'emodinamica cerebrovascolare.

A questo proposito è utile definire la locuzione "cerebrovascular haemodynamics" che, nella letteratura in lingua inglese, si riferisce a due domini molto diversi tra loro:

-la fisiologia del flusso vascolare in direzione, all'interno o in uscita dell'encefalo. Studi di questo tipo misurano la velocità e la portata del flusso di sangue nei vasi, misurate nelle varie fasi cardiache, oppure il volume di sangue nell'encefalo e la pressione di perfusione. Gli studi inclusi nella presente review appartengono a questa categoria e i metodi più utilizzati per misurare questi outcome risultano essere Ecodoppler (soprattutto nella sua versione transcranica) e RMN.

-il metabolismo dell'ossigeno di particolari aree cerebrali misurato grazie al segnale BOLD della RMN funzionale, che è in grado di rilevare la reazione di riduzione dell'emoglobina [42], oppure il metabolismo del

glucosio nel cervello, grazie all'imaging della FDG-PET [43] [46]. Attraverso questi segnali siamo in grado di capire quali sono le aree cerebrali maggiormente coinvolte nell'elaborazione mentale di stimoli, compiti o gesti. Ai fini della presente review tutti gli studi di questo tipo sono stati esclusi [43] [44] [45] [46] perché non in linea con il quesito di ricerca.

Non è stato individuato nessuno studio sugli effetti della mobilizzazione passiva cervicale e dell'esercizio terapeutico in senso stretto: interventi che, invece, si volevano includere nella ricerca. Il raggiungimento attivo e il mantenimento di posizioni in rotazione, estensione e flessione sono stati gli interventi più simili ad esercizio terapeutico [27] [29] [30] [31] [34] [35] [37] [38]. Ma in alcuni studi queste posizioni venivano raggiunte passivamente grazie ad un operatore fisioterapista o chiropratico, in questo caso si è trattato degli interventi più simili a mobilizzazioni passive [28] [32] [33] [36] [39].

Presupposto della ricerca, inoltre, voleva essere indagare in modo più approfondito gli aspetti legati all'emodinamica cerebrovascolare: non solo limitati ai flussi in ingresso e alle perfusioni regionali, ma ampliati anche al comportamento dei flussi in uscita (e.g. vene giugulari) in relazione agli interventi. Tuttavia, non è stato trovato nessuno studio inerente a questi argomenti.

Per la misurazione dei flussi di sangue e delle dimensioni dei vasi esistono diversi strumenti ma in letteratura non è ancora stato definito il gold standard [47] [48]. Negli studi inclusi in questa review l'ecodoppler è lo strumento più utilizzato ma presenta non poche criticità: prima tra tutte, la necessità di interrompere il contatto della sonda per la rilevazione dei parametri durante il movimento. Solo in due

studi [27] [35] sono stati in grado di fissare la sonda bilateralmente per rilevare l' emodinamica durante i movimenti, ma bisogna considerare la registrazione di artefatti nei dati finali. La presenza di una sonda, inoltre, rende difficile lo studio di tecniche manuali.

Anche l' utilizzo di SPECT [32] riporta delle difficoltà: l' utilizzo di un mezzo di contrasto e la lunga durata della registrazione (circa 30 minuti nello studio di Cagnie et al.).

La risonanza magnetica nucleare (nelle sue forme TOF, CE o 2 phase contrast), invece, è risultata essere lo strumento più comodo per questo tipo di ricerca.

Gli studi inclusi nella presente review indagano i flussi di tutte le arterie in entrata della cavità cranica: arterie carotidi comuni, arterie carotidi interne e arterie vertebrali oppure quelle interne al poligono di Willis [49]: arteria basilare e arterie cerebrali posteriori. I risultati degli studi relativi alle arterie sopra citate, ad eccezione di quelle vertebrali, mostrano sempre una riduzione del flusso; questi studi, tuttavia, sono pochi e di scarsa qualità metodologica per trarne conclusioni certe. Gli studi inerenti le arterie vertebrali, invece, sono i più numerosi ma, allo stesso tempo, i più contraddittori. I risultati del segmento V3 ne sono un ottimo esempio: uno studio ha mostrato riduzione del flusso solo nella rotazione controlaterale all'arteria [34], un altro solo nella rotazione omolaterale [38] e due studi non hanno mostrato alcuna differenza significativa [33] [37]. Ma ognuno di questi studi ha ottenuto i dati con metodi diversi: [34] in posizione supina con RMN, [38] da seduto con ecodoppler, [37] prono con doppler transcranico e [33] di nuovo supino con RMN.

La presenza di tutte queste differenze procedurali, unita alla scarsa qualità metodologica dei disegni di studio, con rischio di bias da

moderato a severo, sono i motivi per i quali ci si è trovati di fronte a risultati contraddittori e inconsistenti.

5. CONCLUSIONI

Alla luce dei dati emersi dagli studi inclusi nella presente review non è ancora possibile definire con certezza ciò che avviene a livello cerebrovascolare durante mobilizzazioni, manipolazioni o esercizio terapeutico. La letteratura risulta carente di studi randomizzati controllati su soggetti sani e, gli studi osservazionali condotti fino ad oggi, hanno scarsa qualità metodologica e alto rischio di bias. Ai fini di una completa conoscenza delle tecniche manuali e dei relativi effetti, sia positivi sia negativi, è quindi indispensabile studiarne i meccanismi attraverso disegni di studio più solidi.

BIBLIOGRAFIA

- [1] International Federation of Orthopaedic Manipulative Physical Therapist, IFOMPT. Educational Standards in Orthopaedic Manipulative Physical Therapy [accessed, January 2020]. <https://www.ifompt.org/site/ifompt/IFOMPT%20Standards%20Document%20definitive%202016.pdf>. 2016
- [2] Gross A, Langevin P, Burnie SJ, Bédard-Brochu M, Empey B, Dugas E, Faber-Dobrescu M, et al. Manipulation and mobilisation for neck pain contrasted against an inactive control or another active treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9.
- [3] Garcia JD, Arnold S, Tetley K, Voight K, Frank RA. Mobilization and Manipulation of the Cervical Spine in Patients with Cervicogenic Headache: Any Scientific Evidence?. *Front Neurol*. 2016;7:40. Published 2016 Mar 21.
- [4] Thoomes EJ. Effectiveness of manual therapy for cervical radiculopathy, a review. *Chiropr Man Therap*. 2016;24:45. Published 2016 Dec 9. doi:10.1186/s12998-016-0126-7.
- [5] Cheng CH, Su HT, Yen LW, Liu WY, Cheng HY. Long-term effects of therapeutic exercise on nonspecific chronic neck pain: a literature review. *J Phys Ther Sci*. 2015 Apr;27(4):1271-6.
- [6] Gross AR, Paquin JP, Dupont G, et al. Exercises for mechanical neck disorders: A Cochrane review update. *Man Ther*. 2016;24:25-45.
- [7] Nikles J, Yelland M, Bayram C, Miller G, Sterling M. Management of Whiplash Associated Disorders in Australian general practice. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):551. Published 2017 Dec 29.
- [8] Cyriax: Textbook of Orthopedic Medicine - Vol.2 - Treatment by Manipulation, Massage and Injection. Baltimore: Williams & Wilkins, 1974

[9] Kaltenborn F: Manual Mobilization of the Extremity joints (4th Ed), Oslo, Norway: Olaf Norlis Bokhandel, 1989

[10] Maitland GD: Peripheral Manipulation, Boston: Butterworth & Co, Ltd, 1977

[11] Dishman JD, Burke J. Spinal reflex excitability changes after cervical and lumbar spinal manipulation: a comparative study. *Spine J.* 2003;3(3):204-212.

[12] Fryer G, Pearce AJ. The effect of lumbosacral manipulation on corticospinal and spinal reflex excitability on asymptomatic participants. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012;35(2):86-93.

[13] Honoré M, Leboeuf-Yde C, Gagey O. The regional effect of spinal manipulation on the pressure pain threshold in asymptomatic subjects: a systematic literature review. *Chiropr Man Therap.* 2018;26:11. Published 2018 Apr 19.

[14] Roberts JB. Fracture dislocation of the atlas without symptoms of spinal cord injury. *AnnSurg.* 1907

[15] Carlesso LC, Gross AR, Santaguida PL, Burnie S, Voth S, Sadi J. Adverse events associated with the use of cervical manipulation and mobilization for the treatment of neck pain in adults: a systematic review. *Man Ther.* 2010;15(5):434-444.

[16] Randall, Terry & Portney, Leslie & Harris, Bette. (1992). Effects of Joint Mobilization on Joint Stiffness and Active Motion of the Metacarpal-Phalangeal Joint. *The Journal of orthopaedic and sports physical therapy.* 10.2519/jospt.1992.16.1.30.

- [17] Sterling M, Jull G, Wright A. Cervical mobilisation: concurrent effects on pain, sympathetic nervous system activity and motor activity. *Man Ther.* 2001;6(2):72-81.
- [18] Rodrigues EV, Gomes AR, Tanhoffer AI, Leite N. Effects of exercise on pain of musculoskeletal disorders: a systematic review. *Acta Ortop Bras.* 2014;22(6):334-338.
- [19] Kranenburg HA, Schmitt MA, Puenteadura EJ, Luijckx GJ, van der Schans CP. Adverse events associated with the use of cervical spine manipulation or mobilization and patient characteristics: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract.* 2017;28:32-38.
- [20] Cassidy JD, Boyle E, Côté P, et al. Risk of vertebrobasilar stroke and chiropractic care: results of a population-based case-control and case-crossover study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2009;32(2 Suppl):S201-S208.
- [21] Lee VH, Brown RD Jr, Mandrekar JN, Mokri B. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology.* 2006;67(10):1809-1812.
- [22] Rushton 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 intervention. *Man Ther.* 2014;19(3):222-228.
- [23] Cagnie B, Vinck E, Beernaert A, Cambier D. How common are side effects of spinal manipulation and can these side effects be predicted? *Man Ther* 2004;93:151-6.
- [24] Senstad O, Leboeuf-Yde C, Borchgrevnkink C. Frequency and characteristics of side effects of spinal manipulative therapy. *Spine* 1997;22:435-41

[25] Gouveia LO, Castanho P, Ferreira JJ. Safety of chiropractic interventions: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(11):E405-E413.

[26] Alessandro Liberati, Douglas G. Altman, Jennifer Tetzlaff, Cynthia Mulrow, Peter C. Gøtzsche, John P.A. Ioannidis. PRISMA Statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano gli interventi sanitari: spiegazione ed elaborazione. Evidence. Giugno 2015. Vol.7 <http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%20Italian%20EandE.pdf>

[27] Sturzenegger M, Newell DW, Douville C, Byrd S, Schoonover K. Dynamic transcranial Doppler assessment of positional vertebrobasilar ischemia. *Stroke*. 1994;25(9):1776-1783.

[28] Thiel H, Wallace K, Donat J, Yong-Hing K. Effect of various head and neck positions on vertebral artery blood flow. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 1994;9(2):105-110.

[29] Weintraub MI, Khoury A. Critical neck position as an independent risk factor for posterior circulation stroke. A magnetic resonance angiographic analysis. *J Neuroimaging*. 1995;5(1):16-22.

[30] Zaina C, Grant R, Johnson C, Dansie B, Taylor J, Spyropoulos P. The effect of cervical rotation on blood flow in the contralateral vertebral artery. *Man Ther*. 2003;8(2):103-109.

[31] Mitchell J, Keene D, Dyson C, Harvey L, Prueve C, Phillips R. Is cervical spine rotation, as used in the standard vertebrobasilar insufficiency test, associated with a measureable change in intracranial vertebral artery blood flow?. *Man Ther*. 2004;9(4):220-227.

[32] Cagnie B, Jacobs F, Barbaix E, Vinck E, Dierckx R, Cambier D. Changes in cerebellar blood flow after manipulation of the cervical spine using

Technetium 99m-ethyl cysteinate dimer. *J Manipulative Physiol Ther.* 2005;28(2):103-107.

[33] Quesnele JJ, Triano JJ, Noseworthy MD, Wells GD. Changes in vertebral artery blood flow following various head positions and cervical spine manipulation. *J Manipulative Physiol Ther.* 2014;37(1):22-31.

[34] Thomas LC, McLeod LR, Osmotherly PG, Rivett DA. The effect of end-range cervical rotation on vertebral and internal carotid arterial blood flow and cerebral inflow: A sub analysis of an MRI study. *Man Ther.* 2015;20(3):475-480.

[35] Rossiti S, Volkmann R. Changes of blood flow velocity indicating mechanical compression of the vertebral arteries during rotation of the head in the normal human measured with transcranial Doppler sonography. *Arq Neuropsiquiatr.* 1995;53(1):26-33.

[36] Rivett DA, Sharples KJ, Milburn PD. Effect of premanipulative tests on vertebral artery and internal carotid artery blood flow: a pilot study. *J Manipulative Physiol Ther.* 1999;22(6):368-375.

[37] Mitchell JA. Changes in vertebral artery blood flow following normal rotation of the cervical spine. *J Manipulative Physiol Ther.* 2003;26(6):347-351.

[38] Mitchell J, Kramschuster K. Real-time ultrasound measurements of changes in suboccipital vertebral artery diameter and blood flow velocity associated with cervical spine rotation. *Physiother Res Int.* 2008;13(4):241-254.

[39] Bowler N, Shamley D, Davies R. The effect of a simulated manipulation position on internal carotid and vertebral artery blood flow in healthy individuals. *Man Ther.* 2011;16(1):87-93.

[40] Thomas LC, Rivett DA, Bateman G, Stanwell P, Levi CR. Effect of selected manual therapy interventions for mechanical neck pain on vertebral and internal carotid arterial blood flow and cerebral inflow. *Phys Ther.* 2013;93(11):1563-1574.

[41] Mitchell J. Doppler insonation of vertebral artery blood flow changes associated with cervical spine rotation: Implications for manual therapists. *Physiother Theory Pract.* 2007;23(6):303-313.

[42] Ogawa S, Menon RS, Tank DW, et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J.* 1993;64(3):803-812.

[43] Inami A, Ogura T, Watanuki S, et al. Glucose Metabolic Changes in the Brain and Muscles of Patients with Nonspecific Neck Pain Treated by Spinal Manipulation Therapy: A [¹⁸F]FDG PET Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:4345703.

[44] Sparks CL, Liu WC, Cleland JA, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Hemodynamic Responses to Pain Following Thoracic Thrust Manipulation in Individuals With Neck Pain: A Randomized Trial. *J Manipulative Physiol Ther.* 2017;40(9):625-634.

[45] Sparks C, Cleland JA, Elliott JM, Zagardo M, Liu WC. Using functional magnetic resonance imaging to determine if cerebral hemodynamic responses to pain change following thoracic spine thrust manipulation in healthy individuals. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013;43(5):340-348.

[46] Ogura T, Tashiro M, Masud M, et al. Cerebral metabolic changes in men after chiropractic spinal manipulation for neck pain. *Altern Ther Health Med.* 2011;17(6):12-17.

[47] Hass W K, Fields W S, North R R. *et al* Joint study of extracranial arterial occlusion. *JAMA*1968;203:961–968.

[48] Khan S, Cloud GC, Kerry S, Markus HS. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(11):1218-1225.

[49] Pascalau R, Padurean VA, Bartos D, Bartos A, Szabo BA. The Geometry of the Circle of Willis Anatomical Variants as a Potential Cerebrovascular Risk Factor. *Turk Neurosurg*. 2019;29(2):151-158.

[50] Laub GA. Time-of-flight method of MR angiography. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1995;3(3):391-398.

[51] Rosenthal MS, Cullom J, Hawkins W, Moore SC, Tsui BM, Yester M. Quantitative SPECT imaging: a review and recommendations by the Focus Committee of the Society of Nuclear Medicine Computer and Instrumentation Council. *J Nucl Med*. 1995;36(8):1489-1513.