



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. 2020/2021

Campus Universitario di Savona

**L'efficacia della manipolazione lombare dipende dall'esclusione di
soggetti con sensibilizzazione centrale? Uno studio sulla correlazione tra
efficacia clinica e criteri di inclusione negli RCT**

Candidato:

Ft. Tempesta Maria Teresa

Relatore:

Ft. OMPT Gambugini Riccardo

INDICE

1. ABSTRACT	3
2. INTRODUZIONE	5
3. MATERIALI E METODI	9
4. RISULTATI	12
5. DISCUSSIONE.....	18
6. CONCLUSIONI	23
7. KEY POINTS.....	24
8. BIBLIOGRAFIA	25

1. ABSTRACT

Background. La sensibilizzazione centrale (CS) è quel complesso meccanismo caratterizzato da un'amplificazione del segnale neurale a livello dei neuroni nocicettivi che provoca ipersensibilità al dolore. Anche la gestione risulta complessa perché, quando presente, la CS può condizionare notevolmente l'efficacia di determinati interventi. La letteratura è concorde nel consigliare approcci di tipo 'top-down', ovvero trattamenti di tipo 'hands-off' che vedono in prima linea l'educazione, l'esercizio terapeutico e l'esercizio aerobico. Anche la terapia manuale ha un ruolo, seppur secondario, in termini di modulazione top-down: attiva meccanismi di modulazione endogena del dolore, potrebbe favorire la violazione dell'aspettativa del paziente o, più semplicemente, avere effetto placebo. Tra le tecniche, quelle più studiate sono le manipolazioni vertebrali (HVLA), la cui efficacia è modulata sia dai meccanismi legati agli impulsi meccanici erogati, sia dai conseguenti segnali afferenti che modificano i meccanismi spinali e sovraspinali, sia dall'aspettativa del paziente di ottenere un beneficio (dunque meccanismi di tipo top-down).

Obiettivi. Lo scopo della revisione è quello di ricercare l'eventuale presenza di parametri clinici che riconducono a meccanismi di CS negli studi controllati e randomizzati (RCT) che valutano l'efficacia delle HVLA in pazienti con aspecific low back pain (ALBP).

Risorse Dati. La ricerca è stata condotta consultando la banca dati elettronica Medline (Pubmed), a partire da ottobre 2021 fino a febbraio 2022. Seguendo il modello PICO, sono stati inclusi solo RCT che confrontano l'HVLA con altri tipi di interventi in popolazioni di pazienti con ALBP. Tra questi, poi, sono stati selezionati solo RCT che includono parametri legati a meccanismi di CS.

Risultati. Nella revisione sono stati inclusi un totale di 12 articoli. Per raggiungere gli scopi della revisione, sono stati analizzati: obiettivi, criteri di inclusione e di esclusione dei partecipanti, tipologia di intervento, misure di outcome e risultati.

Conclusioni. Poiché negli studi sulle manipolazioni vertebrali, nei criteri di inclusione vengono esclusi soggetti con widespread pain e non viene indagata l'ipersensibilità tramite adeguati strumenti valutativi, è plausibile pensare che l'efficacia delle HVLA dipenda dall'esclusione di soggetti con CS. È possibile supporre che tali misurazioni non vengano

effettuate o che tali soggetti vengano esclusi proprio per favorire outcome soddisfacenti a seguito delle manipolazioni.

2. INTRODUZIONE

Il Sistema Nervoso (SN) ha una notevole capacità di adattamento ai diversi tipi di stimoli a cui è sottoposto; questa caratteristica, conosciuta con il termine di “neuroplasticità”, implica che il sistema nervoso, sia centrale che periferico, sia in grado di cambiare, di apprendere e di adattarsi sia in positivo che in negativo creando, oltre a delle modificazioni funzionali, dei comportamenti caratteristici associati a differenti stimoli [1].

Ed è proprio sulla neuroplasticità che si basa la sensibilizzazione centrale (CS), meccanismo neurofisiologico piuttosto complesso, su cui ancora tanto ci si interroga. Questa condizione caratterizzata da ipereccitabilità a diversi stimoli viene definita ufficialmente dalla IASP (International Association for the Study of Pain) come “*risposta aumentata dei neuroni nocicettivi verso il Sistema Nervoso Centrale (SNC) rispetto alla loro soglia di scarica afferente*”. Ma, più per spiegarne il meccanismo alla base, viene anche definita come “un’amplificazione della segnalazione neurale all'interno del SN centrale che provoca ipersensibilità al dolore” [1, 2]. La CS, infatti, può indurre una serie di cambiamenti strutturali e funzionali della matrice corticale: alterazioni della sostanza grigia cerebrale, alterazioni delle condizioni di connettività tra diverse aree, alterazioni dell’attività della glia e alterato controllo inibitorio discendente [2 - 4].

Dunque, la sensibilizzazione centrale introduce un'altra dimensione, quella in cui il SNC può modificare, distorcere o amplificare il dolore (aumentandone il grado, la durata e l'estensione spaziale), rappresentando un disaccoppiamento della chiara relazione stimolo-risposta che definisce il dolore nocicettivo; questo giustifica il fatto che, in alcuni casi, la presenza di dolore non è accompagnata da un evidente danno tissutale [2, 5].

Non essendoci un gold standard diagnostico capace di quantificarla, lo studio della sensibilizzazione centrale rimane confinato a livello sperimentale e nel mondo animale [6, 7]. L'esistenza della CS, infatti, è stata dimostrata solo in studi su animali, dai quali vengono ripresi alcuni principi riscontrati, non essendo possibile eseguire le stesse valutazioni anche nell'uomo. Ed è proprio fino a che la CS non sarà dimostrata nell'uomo, che non si potrà stabilire un gold standard, ma verranno utilizzate misurazioni surrogate [7, 8]. Ciò che invece, dal punto di vista clinico, può essere valutato è il “dolore nociplastico” o “nociplasticità”. Sebbene spesso indicati come sinonimi, in realtà è stato ipotizzato che la

nociplasticità sia quel fenomeno clinico sostenuto anche da meccanismi neurofisiologici di sensibilizzazione centrale [8, 9].

Diversi fattori possono influenzare la nociplasticità: fattori di tipo bottom-up (che vanno, cioè, dalla periferia a livello centrale), quali stimoli di natura cronica nocicettiva e sensibilizzazione periferica; e fattori di tipo top-down, inerenti alla sfera psicologica, sociale, emotiva. A questi si aggiungono fattori non modificabili, quali la predisposizione di alcuni soggetti a sviluppare condizioni di dolore persistente e la presenza di episodi significativi nella storia personale (storie di abuso, forti stress o traumi avvenuti durante l'infanzia) [4, 10, 11].

Anche se è sicuramente più probabile o quasi certo trovare meccanismi di sensibilizzazione centrale e/o presenza di dolore nociplastico in condizioni di dolore persistente (inteso come dolore presente da più tempo), dagli ultimi studi è emerso che queste condizioni potrebbero essere presenti anche in acuto, anche se si tratta di percentuali nettamente più basse [12].

Da un'analisi della letteratura è possibile evidenziare che diversi sono i parametri utili ad ipotizzare meccanismi di CS e che, solo associandoli, è possibile aumentare la probabilità di ipotizzare la presenza di tali meccanismi. Clinicamente, segni e sintomi da prendere in considerazione sono: dolore sproporzionato, non prevedibile, in risposta a fattori multipli e non specifici, con distribuzione diffusa e variabile (si parla di "widespread pain"); iperalgesia e/o allodinia nella sede principale dei sintomi (definite, per tale motivo, primarie), ma anche in aree più diffuse e lontane dalla sede principale (secondarie); aumentata sommazione temporale, che si manifesta come una risposta crescente a stimolazioni nocicettive ripetute. Un altro strumento citato in letteratura è sicuramente il CSI (Central Sensitization Inventory); esso misura la gravità dei sintomi sostenuti dalla CS, con un cut-off pari a 40 su 100, ma l'interpretazione dei dati deve essere fatta con cautela, perché non permette di fare diagnosi di CS [5, 8]. Infine, un ulteriore parametro da poter considerare è la presenza di "central sensitivity syndromes", cioè di disturbi con diagnosi medica di "sindrome da sensibilizzazione centrale" (fibromialgia, sindrome da stanchezza cronica, ansia, depressione, sindrome del colon irritabile ecc..). Quest'ultimo è un termine ombrello utile a definire ciò che accomuna questi disturbi, ossia i meccanismi alla base che giustificano i sintomi [13].

Altri parametri utili citati in letteratura sono, invece, utilizzati a livello sperimentale; tra questi sicuramente abbiamo la risonanza magnetica funzionale (fRMN) che permette di

dimostrare cambiamenti strutturali e funzionali nelle aree cerebrali interessate. Un secondo strumento è la Conditioned Pain Modulation (CPM), che, attraverso dei test, valuta l'integrità del sistema di modulazione endogena del dolore, ossia l'equilibrio tra l'attività delle vie inibitorie e quelle facilitatorie del dolore; nei pazienti con CS, la CPM risulta compromessa, ma non è chiaro se ci sia una riduzione dell'inibizione o un aumento della facilitazione [7, 8]. Infine, abbiamo i QST (Quantitative Sensory Testing), una batteria di test somatosensoriali in grado di valutare diversi fenomeni che indicano un'alterazione dell'elaborazione del dolore. In particolare, testando la funzione delle fibre nervose grazie a diversi tipi di stimoli (termico, meccanico, chimico, elettrico) applicati su vari distretti, permettono di valutare condizioni di iperalgesia, allodinia (primarie e secondarie), sommazione temporale. Tra questi, uno dei test principali, spesso ritrovato negli studi, è il pressure pain threshold (PPT) che valuta la sensibilità pressoria al dolore; va, però, sottolineato che, anche se utili e spesso citati, mancano punteggi di cut-off per i QST, e manca un protocollo unico di applicazione; in letteratura, infatti, ne vengono proposti diversi [5, 8].

Essendo, dunque, un quadro molto complesso, ciò che emerge è sicuramente la necessità di una gestione che sia il più possibile multimodale, multifattoriale e legata all'intervento di più figure professionali: tra questi, sicuramente quella del fisioterapista. A tal proposito, poiché, se presente, la CS può condizionare notevolmente l'efficacia di determinati interventi, la letteratura è concorde nel consigliare approcci di tipo 'top-down', ovvero trattamenti di tipo 'hands-off' che vedono in prima linea l'educazione, l'esercizio terapeutico e l'esercizio aerobico. Questo può, conseguentemente, indurre a pensare che la terapia manuale non debba mai essere considerata, essendo una strategia di tipo "hands-on". In realtà, la terapia manuale attiva meccanismi di modulazione endogena del dolore e potrebbe favorire la violazione dell'aspettativa del paziente o, più semplicemente, avere effetto placebo [12, 14, 15].

Tra le tecniche appartenenti alla terapia manuale, quelle più studiate e discusse sono le manipolazioni vertebrali, dette anche HVLA, dall'acronimo inglese "High Velocity Low Amplitude", che descrive le caratteristiche stesse della tecnica: alta velocità e bassa ampiezza.

Già dalla definizione ufficiale data dall'IFOMPT ("International Federation of Orthopaedic Manipulative Physical Therapy", ossia l'organismo più rappresentativo a livello mondiale

della terapia manuale) è possibile capire come il beneficio della tecnica è modulato sia da meccanismi dati dall'impulso meccanico che si applica (che determina una separazione delle superfici articolari e il fenomeno fisico della cavitazione), sia dai conseguenti segnali afferenti che modificano i meccanismi spinali e sovraspinali, sia dall'aspettativa del paziente di ottenere un beneficio; vengono quindi introdotti aspetti psicosociali, legati a fattori di contesto, all'effetto placebo e alle aspettative: tutti meccanismi di tipo top-down [16].

Ma, dati tali benefici, nei numerosi studi che hanno indagato l'efficacia stessa delle manipolazioni, vengono mai inclusi pazienti con caratteristiche riconducibili al dolore nociplastico e/o con elementi di sensibilizzazione centrale? Le tecniche manipolative possono essere utili su questi pazienti? Dato che è stato dimostrato che le HVLA sono utili, ad esempio, in pazienti con lombalgia cronica e considerando la maggior probabilità di meccanismi di CS in condizioni di dolore cronico [17, 18], l'ipotesi è che gli studi riguardanti l'efficacia delle HVLA considerino parametri legati alla CS. Lo scopo della revisione, infatti, è proprio quello di capire se tale efficacia sia data dalla non inclusione di questi soggetti nei vari studi randomizzati-controllati (RCT) pubblicati a tal riguardo. Nella scelta degli stessi, però, si è deciso, innanzitutto, di circoscrivere il campo alla sola popolazione di pazienti con lombalgia aspecifica di natura muscoloscheletrica, o Aspecific Low Back Pain (ALBP), essendo una delle condizioni maggiormente presente nella popolazione mondiale, dove per "aspecifico" si intende l'assenza di impairment chiaramente identificabili. Inoltre, si è deciso di far riferimento alle tecniche manipolative lombari, essendo queste ultime ampiamente utilizzate per il trattamento della lombalgia, motivo per cui sono state esaminate in numerosi RCT di varia qualità e dimensione metodologica e che costituiscono la base per le raccomandazioni nelle linee guida cliniche [19 - 21]. Dunque, dopo aver ricercato gli RCT sull'efficacia delle manipolazioni lombari nelle banche dati, l'obiettivo sarà quello di valutare se, nella popolazione presa in esame all'interno dei trial, siano stati considerati indicatori clinici o misure di outcome come criteri di inclusione o esclusione per la CS.

3. MATERIALI E METODI

La seguente revisione è stata condotta seguendo le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [22].

Per identificare tutte le pubblicazioni rilevanti, a partire dal mese di ottobre 2021, è stata eseguita una ricerca sulla banca dati Medline (Pubmed), seguendo i canoni del linguaggio digitale delle banche dati; l'ultima ricerca è stata effettuata in data 01/02/2022.

I termini chiave utilizzati sono stati scelti secondo il modello PICO, opportunamente modificato per le esigenze della revisione. Nello specifico, nella popolazione sono stati inclusi partecipanti con “Low Back Pain”; l’intervento considerato è stata la “manipolazione muscoloscheletrica”; l’intervento di confronto e gli outcome non sono stati inseriti perché non utili ai fini della ricerca; è stato, invece, inserito il disegno di studio, con l’obiettivo di includere solo studi randomizzati e controllati (RCT). Nella tabella di seguito (Tab. 1) sono esplicitate tutte le parole chiave e i Mesh terms utilizzati.

<u>POPOLAZIONE</u>	"low back pain" OR "low back pain"[MeSH Terms] OR "low back ache" OR "lumbar pain" OR "low backache" OR lumbago OR "mechanical low back pain" OR "back pain" OR "lower back pain".
<u>INTERVENTO</u>	"hvla manipulation" OR hvla OR "high velocity low amplitude" OR "high velocity low amplitude thrust" OR "high velocity low amplitude manipulation" OR "musculoskeletal manipulations" OR "musculoskeletal manipulations"[MeSH Terms] OR "osteopathic manipulation" OR "spinal manipulation" OR "thrust manipulation" OR "spine manipulation" OR manipulation* OR manipulations OR manipulative OR thrust OR smt OR mobilis* OR mobiliz* OR mobilization OR mobilisation OR manual therapy OR osteopat* OR chiropract* OR "manipulative technique" OR "manipulative techniques"
<u>DISEGNO DI STUDIO</u>	randomized OR randomisation OR rct OR “randomized controlled trial” OR “randomized controlled trial”[MeSH Terms] OR “randomized trials” OR "randomized controlled" OR “randomized controlled study” OR “controlled clinical trial” OR random* OR “random allocation” OR “randomly allocated” OR “clinical trial” OR “clinical trial”[MeSH Terms] OR “clinical trials”

Tab. 1. Key words

Per essere inclusi nella revisione, gli studi dovevano avere i seguenti criteri di inclusione: essere studi sperimentali (RCT); essere in lingua inglese; considerare partecipanti con LBP aspecifico e con ogni tipologia di LBP dal punto di vista temporale (acuto, subacuto, cronico, ricorrente); utilizzare manipolazioni lombari come intervento. Va specificato che nella tipologia di intervento, sono state incluse due tipologie di manipolazione lombare: la lumbar roll e la manipolazione chicago. Seppur poco specifica, quest'ultima viene utilizzata nella lombalgia sia perché ha dimostrato efficacia clinica in precedenti studi pubblicati a tal riguardo, sia perché è conforme alle attuali linee guida sulla pratica clinica statunitense per la gestione della lombalgia [16-18].

I criteri di esclusione degli studi prevedevano qualsiasi tipologia di LBP legato a cause specifiche, quali patologie reumatiche, sistemiche (infezioni, tumori, disordini del tessuto connettivo), di natura viscerale (aneurisma aortico, pancreatite acuta, colica renale) e LBP ad eziologia meccanica primaria (traumi, fratture, spondilolisi/listesi). Sono state escluse, anche, condizioni di LBP associato ad interessamento nervoso (radicolopatie), e tutte quelle problematiche di dolore aspecifico localizzato al cingolo pelvico e alle articolazioni sacroiliache (pelvic girdle pain).

Non sono state poste restrizioni sia sulla tipologia di intervento scelta per il confronto sia sulle misure di outcome utilizzate.

Per verificarne l'ammissibilità, secondo i criteri appena descritti, gli articoli ottenuti dalla ricerca sono stati analizzati tramite la lettura di titolo e abstract; di quelli non esclusi è stato, poi, analizzato il full-text. In questo caso, i criteri di inclusione prevedevano la presenza di parametri legati a meccanismi di CS o nella popolazione considerata o nelle misure di outcome utilizzate nello studio. Nella tabella di seguito (Tab. 2) sono elencati i criteri (clinici e sperimentali) che sono stati ricercati negli studi, ottenuti da un'analisi degli articoli presenti in letteratura riguardanti tale fenomeno e che sono risultati maggiormente utili per ipotizzare tale meccanismo.

CRITERI DI INCLUSIONE	
<i>Clinici</i>	<i>Sperimentali</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di widespread pain/diffuse pain; • Presenza di allodinia e iperalgesia primaria e secondaria—> valutate anche tramite la PPT (pressure pain threshold); • Sommazione temporale (aumento della percezione del dolore in risposta a stimoli nocivi ripetitivi nel tempo); • Punteggio pari o maggiore a 40 al CSI (central sensitization inventory); • Presenza di “central sensitivity syndromes”: disturbi con diagnosi medica di “sindrome da sensibilizzazione centrale” (fibromialgia, sindrome da stanchezza cronica, ansia, depressione, sindrome del colon irritabile ecc..). 	<ul style="list-style-type: none"> • Ipersensibilità valutata tramite i QST (quantitative sensory testing); • Cambiamenti nella CPM (conditioned pain modulation); • Cambiamenti strutturali e funzionali delle aree cerebrali valutati tramite RMN funzionale.

Tab. 2. Criteri di inclusione riferiti a meccanismi di CS

Dalle pubblicazioni incluse, sono stati estratti dati relativi agli obiettivi, ai criteri di inclusione/esclusione dei partecipanti, alla tipologia di intervento, alle misure di outcome ed ai risultati. Questo ha permesso di cercare la risposta al quesito proposto dalla seguente revisione, ma anche di fare dei confronti in merito alla conoscenza del fenomeno della CS, all'utilizzo di particolari strumenti utili ai fini sperimentali e all'efficacia di specifiche strategie di trattamento.

4. RISULTATI

Un totale di 12 articoli sono stati identificati per essere inclusi nella revisione. La ricerca effettuata tramite il database elettronico Medline (Pubmed) ha fornito un totale di 1668 risultati. Non avendo effettuato la ricerca su altri database, non ci sono stati duplicati da dover eliminare.

Dall'analisi di titolo e abstract, 1346 studi sono stati esclusi perché è emerso che questi lavori non soddisfacevano chiaramente i criteri prestabiliti (disegno di studio, lingua, popolazione considerata, tipologia di intervento, background).

Dei restanti 322 studi, 11 sono stati esclusi perché non è stato possibile reperire il full text; invece, dopo aver analizzato il testo completo, 299 studi sono stati scartati perché nessun criterio di inclusione descritto in tabella (Tab. 2) è stato ritrovato nella popolazione presa in esame, né alcuna misura di outcome riferita alla sensibilizzazione centrale. È emerso, dunque, un totale di 12 RCT, di cui 2 sono delle analisi secondarie di un articolo comunque incluso nella revisione.

Per una sintesi dei dati descritti, si veda la seguente flow chart (Fig. 1).

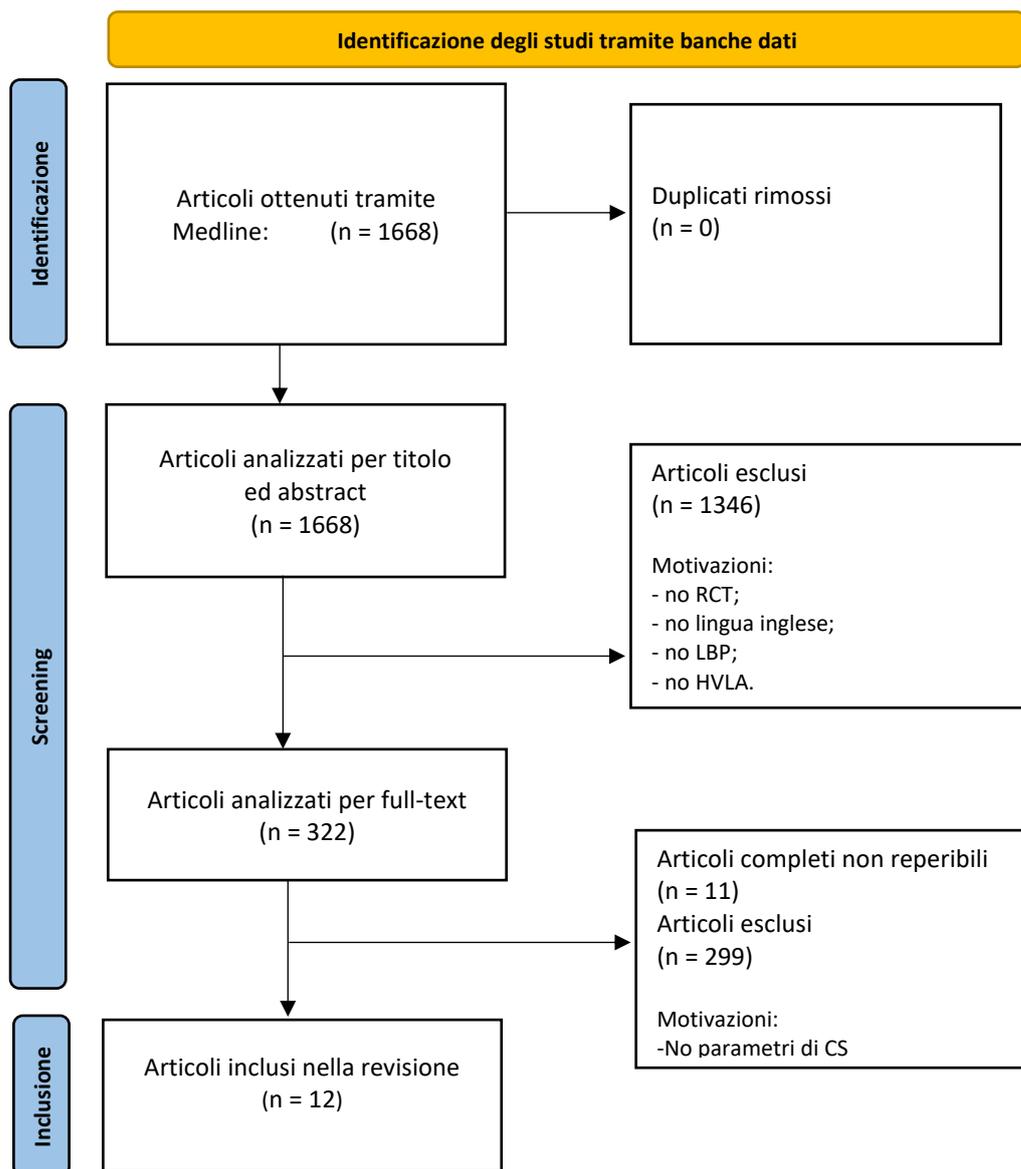


Fig. 1. Flow chart

Nella seguente tabella (Tab. 3) sono stati riassunti i principali dati degli studi inclusi, evidenziando per ognuno gli obiettivi, i criteri di inclusione e di esclusione dei partecipanti, la tipologia di intervento, le misure di outcome ed i risultati.

AUTORI/ANNO DI PUBBLICAZIONE	OBIETTIVI	CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE	INTERVENTO	MISURE DI OUTCOME	RISULTATI
Nim CG, Kawchuk GN et al. 2020	<ul style="list-style-type: none"> -esaminare la maggior efficacia della HVLA sul dolore riferito dal paziente quando è diretta al segmento più rigido o a quello più sensibile in pazienti con lombalgia persistente. -misurare i cambiamenti medi tra i gruppi in (i) rigidità lombare e (ii) PPT. 	<ul style="list-style-type: none"> - LBP persistente > 3 mesi, senza precedenti interventi chirurgici alla cv; - LBP di origine benigna (ad es., in assenza di tumori o spondiloartropatie assiali); - età: 18 - 60 anni. 	<ul style="list-style-type: none"> - indicazioni per chirurgia a causa di lombalgia con/senza dolore alle gambe; - MT nelle 4 settimane precedenti; - uso di oppioidi > di 40 mg di morfina o simili al momento dell'inclusione; - comorbidità (obesità, gravidanza..). 	<ul style="list-style-type: none"> - HVLA (lumbar roll) nel segmento più doloroso VS - HVLA nel segmento più rigido 	<ul style="list-style-type: none"> - NPRS; - GS (global stiffness); - PPT. 	Entrambi i gruppi hanno ottenuto una diminuzione dell'intensità del dolore riferita dal paziente, ma non vi è stata alcuna differenza statisticamente o clinicamente significativa tra i gruppi. Degli outcome secondari, la rigidità non è cambiata in modo significativo; la PPT è aumentata in modo significativo in entrambi i gruppi al momento del follow-up, con un'ampia differenza tra i due subito dopo il trattamento; infatti, la PPT è aumentata a un tasso molto più elevato per il gruppo che ha ricevuto HVLA nel segmento più sensibile. Ciò suggerisce che, nella popolazione di pazienti studiata, la manipolazione sembra avere un impatto sulla sensibilità al dolore in modo specifico a livello segmentale.
Nim CG, Kawchuk GN et al. 01-2021	<ul style="list-style-type: none"> - determinare lo stato di responder in base alla disabilità e all'intensità del dolore lombare riferite dal paziente ed esaminare la sua relazione con varie misure di outcome sperimentale (cambiamenti nella rigidità lombare, nella sensibilità al dolore meccanico e nella sensibilità al dolore termico). 	<ul style="list-style-type: none"> - LBP di origine benigna o degenerativa > 3 mesi; - nessun precedente intervento chirurgico alla cv e nessuna indicazione per un attuale intervento chirurgico; - No HVLA nelle precedenti 4 settimane; - età: 18 - 60 anni. - IMC < a 35. 	<ul style="list-style-type: none"> - sottoporsi a terapia manuale in un altro contesto non legato al progetto; - cambiare farmaco per il dolore durante il periodo di studio. 	<ul style="list-style-type: none"> - HVLA (lumbar roll) nel segmento più doloroso VS - HVLA nel segmento più rigido 	<ul style="list-style-type: none"> - NPRS; - ODI; - PPT; - HPT (heat pain threshold). 	La manipolazione spinale sembra avere un effetto neurofisiologico riflesso segmento-specifico che riduce la sensibilità al dolore meccanico profondo quando è diretta ai segmenti iperalgesici, indipendentemente dall'esito clinico. Inoltre, è stata osservata una diminuzione generalizzata della sensibilità al dolore meccanico profondo quando i risultati clinici migliorano, indipendentemente dal sito di destinazione della HVLA. La rigidità e la sensibilità al dolore termico non sono risultate rispondere in modo specifico alla manipolazione o in base al miglioramento clinico.

Tab. 3. Tabella dei risultati

<p>Nim CG; Weber KA et al. 02-2021</p>	<p>analizzare nuovamente i dati utilizzati nell' RCT per: - raggruppare i pazienti con LBP persistente utilizzando un approccio basato sui dati QST di base; - determinare se i cambiamenti a breve termine di dolore e disabilità e i QST differiscono tra i gruppi.</p>	<p>- ALBP benigno (non maligno, infettivo, infiammatorio o da frattura) da più di 3 mesi; - nessun intervento chirurgico precedente sulla cv; - nessuna indicazione chirurgica dovuta a radicolopatia; - età: 18 - 60 anni.</p>	<p>- sottoporsi a terapia manuale in un altro contesto non legato al progetto; - comorbidità (obesità, gravidanza..).</p>	<p>- HVLA (lumbar roll) nel segmento più doloroso VS - HVLA nel segmento più rigido</p>	<p>- NPRS; - ODI; - QST.</p>	<p>Sono state riscontrate differenze tra i cluster solo nella PPT regionale dopo la manipolazione spinale. Pertanto, i cluster non erano associati ai cambiamenti del dolore e della disabilità riferiti dal paziente o ai restanti risultati del QST. Tutto ciò suggerisce che qualsiasi effetto della manipolazione spinale sulla sensibilità al dolore è più probabile che venga osservato come cambiamento della soglia regionale del dolore meccanico. Tuttavia, il meccanismo che invoca il miglioramento clinico e i cambiamenti della sensibilità al dolore sembrano distinti.</p>
<p>Bialosky JE; Bishop MD et al. 2009</p>	<p>- confrontare i cambiamenti immediati nella percezione del dolore mediata dalle fibre Aδ e C (sommazione temporale) in pazienti con LBP; - determinare se l'ipoalgesia in seguito a HVLA fosse un effetto locale (che si verifica nella regione innervata a livello lombare) o un effetto generale; - studiare l'associazione tra fattori psicologici legati al dolore e ipoalgesia agli stimoli termici.</p>	<p>- presenza di LBP attuale; - età: 18 - 60 anni</p>	<p>- essere di lingua non inglese; - condizioni mediche sistemiche (ad es: diabete, ipertensione); - uso corrente di farmaci psichiatrici; - gravidanza; - segni e sintomi indicativi di compressione della radice nervosa (alterazione dei riflessi, debolezza muscolare o alterazione della sensibilità); - storia di intervento chirurgico alla cv.</p>	<p>- HVLA (Chicago) VS - cyclette VS - esercizio di estensione lombare</p>	<p>- NPRS; - FPQ III; - TSK; - CSQ-R; - STAI; - ASI; - QST.</p>	<p>Non sono state riscontrate differenze nell'inibizione della sensibilità dolorifica mediata dalle fibre Aδ per la manipolazione rispetto all'esercizio lombare e all'uso della bicicletta stazionaria. È stata, invece, osservato che l'HVLA inibisce in modo specifico la sommazione temporale nei soggetti affetti da LBP. Inoltre, questa inibizione sembra essere locale, poiché è stata osservata solo nell'estremità inferiore e i fattori psicologici non sono stati fortemente associati a tale inibizione. Questi risultati suggeriscono che l'inibizione della sommazione temporale è un potenziale meccanismo di sollievo dal dolore in seguito ad HVLA per i soggetti con LBP.</p>
<p>Bialosky JE, George SZ et al. 2014</p>	<p>- determinare l'efficacia della manipolazione sulla sensibilità al dolore; - determinare se la diminuzione della sensibilità al dolore è specifica della HVLA o dell'aspettativa di ricevere HVLA.</p>	<p>- presenza di LBP meccanico valutato \geq 4/10 nelle ultime 24 ore; - età: 18 - 60 anni.</p>	<p>- dolore o parestesia al di sotto delle ginocchia; - potenziali cause non muscoloscheletriche di LBP; - interventi chirurgici alla colonna negli ultimi 6 mesi; - malattie sistemiche o gravidanza; - condizione di dolore cronico non correlato a LBP; - presenza di frattura come causa di LBP.</p>	<p>- HVLA (Chicago) VS - HVLA placebo VS - HVLA placebo con messaggio di rinforzo positivo VS - nessun trattamento</p>	<p>- NPRS; - ODI; - QST; - Soddisfazione; - FABQ; - TSK; - PCS.</p>	<p>I risultati di questo studio indicano che l'attenuazione della sensibilità termica al dolore è maggiore in risposta alla manipolazione rispetto all'aspettativa di ricevere HVLA. Tuttavia, non sono state osservate differenze correlate al gruppo nel dolore clinico o nella disabilità nel corso delle due settimane dello studio.</p>

<p>Bond BM, Kinslow CD et al. 2020</p>	<p>- approfondire la comprensione degli effetti biologici associati alla manipolazione: verificare se l'HVLA riduca l'ipersensibilità agli stimoli meccanici applicati in siti locali, regionali e remoti e migliori i risultati clinici nei pazienti affetti da lombalgia cronica non specifica.</p>	<p>- dolore lombare cronico aspecifico (> 12 settimane) valutato $\geq 3/10$ nel suo momento peggiore nelle ultime 24 ore; - soggetti di sesso maschile o femminile di età compresa tra i 18 e i 60 anni; - capacità di leggere e comprendere l'inglese; - attualmente non coinvolti in controversie legali.</p>	<p>- qualsiasi controindicazione alla manipolazione; - precedenti interventi chirurgici alla cv o grave deformità strutturale della cv; - compromissione neurologica/compressione del midollo spinale; - osteoporosi/osteopenia; - dolore o parestesia al di sotto delle ginocchia; - condizione di dolore acuto e/o cronico non correlato alla lombalgia; - malattie sistemiche; - manipolazione spinale nelle ultime 4 settimane.</p>	<p>- HVLA (chicago) VS - HVLA sham</p>	<p>- NPRS; - ODI; - PPT.</p>	<p>È stata riscontrata una riduzione dell'ipersensibilità (aumento della PPT) a livello locale e regionale a 3 settimane e un miglioramento del dolore e della disabilità lombare rispetto al basale tra tutti i partecipanti, indipendentemente dall'intervento. Tuttavia, non sono state osservate differenze tra i gruppi in termini di PPT o di risultati clinici (NPRS e ODI) nell'arco di 3 settimane: in tutti i pazienti affetti da CNSLBP, è stata riscontrata un'ipoalgesia in siti locali e remoti insieme a un miglioramento del dolore e della disabilità lombari. Ciò indica che l'applicazione di un carico meccanico alla colonna vertebrale suscita una risposta neurofisiologica, ma suggerisce una minore importanza delle modalità di applicazione della forza.</p>
<p>Fagundes Loss J; de Souza da Silva L et al. 2020</p>	<p>Valutare gli effetti immediati della manipolazione lombare sul dolore e sui parametri di controllo posturale in soggetti con lombalgia non specifica.</p>	<p>- età: 20 – 60; - dolore lombare negli ultimi 3 mesi; - presenza di 4/5 dei criteri clinici di previsione per la manipolazione lombare.</p>	<p>- dolore lombare irradiato; - alterazioni neurologiche agli aa ii (sensibilità, forza muscolare e/o riflessi); - precedenti interventi chirurgici; - spondilolistesi, stenosi spinale, malattie infiammatorie, cancro, malattie degenerative msk degli aa ii, gravidanza, patologie e/o farmaci che possono influire sull'equilibrio, - osteopenia e/o osteoporosi.</p>	<p>- HVLA (lumbar roll) VS - HVLA sham</p>	<p>- NPRS; - PPT; - outcome posturali.</p>	<p>La manipolazione lombare nei soggetti con LBP non ha mostrato effetti specifici dell'intervento sull'intensità del dolore soggettivo o sulla PPT. Tuttavia, è stata riscontrata una riduzione dell'intensità del dolore soggettivo nei due gruppi subito dopo l'intervento, suggerendo che la manipolazione spinale ha avuto un effetto simile al placebo. Non è stato identificato alcun effetto della manipolazione lombare HVLA sulle variabili di controllo posturale nel tempo, né nel gruppo di intervento né in quello di controllo.</p>

de Oliveira RF; Costa LOP et al. 2020	Valutare l'effetto della manipolazione in persone con lombalgia cronica confrontando una tecnica diretta al livello lombare più doloroso rispetto ad una manipolazione generica della colonna vertebrale.	- età: 18 - 80 anni; - lombalgia cronica non specifica (durata > 12 settimane); - intensità del dolore: > 2/11 alla NPRS.	- gravidanza; - stenosi spinale, fratture vertebrali, cancro, osteoporosi avanzata; - qualsiasi malattia emorragica.	- HVLA lombare (non descritta) VS - HVLA toracica (non descritta)	- NPRS; - PPT; - RMDQ; - Global Perceived Effect Scale.	Non sono state osservate differenze clinicamente importanti tra la manipolazione diretta e la manipolazione generica nelle persone affette da lombalgia cronica.
McCarthy CJ; Potter L et al. 2019	Esaminare l'effetto della spinta della manipolazione spinale: capire se è meglio applicarla ad un livello della colonna vertebrale in cui si trova la disfunzione di movimento rispetto ad una spinta applicata in generale alla regione lombare.	- età: 20 - 60 anni; - LBP da almeno 3 settimane; - punteggio della RMDQ pari o superiore a 4.	- precedenti malattie significative; - patologie ossee; - controindicazioni alla manipolazione.	- HVLA lombare (su segmento target) VS - HVLA lombare (generale)	- NPRS; - PPT; - RMDQ; - EMG.	Non sono state rivelate differenze tra i gruppi nel dolore o nel PPT per nessuno dei muscoli presi in esame.
Boff TA; Pasinato F et al. 2020	Indagare l'efficacia della manipolazione spinale associata al myofascial release rispetto alla sola manipolazione spinale, sull'intensità del dolore e sulla disabilità nei soggetti con CNLBP.	- età: 18 - 60 anni; - CNLBP ≥ 12 settimane consecutive; - dolore irradiato a uno o entrambi gli aa ii, ma senza deficit neurologici.	- dolore irradiato con deficit neurologici; - infezioni/inflammazioni alla colonna vertebrale e agli aa ii o sup negli ultimi 3 mesi; - interventi ch al torace e all'addome negli ultimi 6 mesi; - malattie reumatiche e miopatiche; spondilolisi; - storia di fratture e/o traumi; - malattie renali, addominali e neurologiche; gravidanza; - uso di FANS e analgesici nelle 2 settimane precedenti l'intervento; - TM nei 3 mesi precedenti lo studio.	- HVLA (lumbar roll e chicago) e myofascial release VS - HVLA (lumbar roll e chicago)	- NPRS; - PPT - Quebec Back Pain Questionnaire; - EQ-5D-3L.	È stato dimostrato che l'aggiunta del myofascial release ad un intervento di manipolazione spinale non era efficace rispetto alla sola manipolazione spinale sull'intensità del dolore e sulla disabilità nei soggetti con CNLBP.

<p>Carrasco-Martínez F; Ibáñez-Vera AJ et al. 2019</p>	<p>Determinare gli effetti a breve termine della tecnica di Flexion-Distraktion (FD) modificata sul dolore e sulla funzionalità della colonna lombare rispetto alla manipolazione spinale (HVLA) in pazienti con CLBP.</p>	<p>- CLBP da più di 3 mesi e con intensità maggiore o uguale a 3 sulla scala VAS; - età: > 18 anni.</p>	<p>- lombalgia acuta; - trattamento farmacologico e/o trattamento da parte di altri specialisti fino a 1 mese prima dell'inizio dello studio; - precedenti interventi chirurgici alla cv o all'anca; - presenza di segni o sintomi neurologici; - qualsiasi controindicazione alla manipolazione.</p>	<p>- HVLA (lumbar roll) VS - FD (manovra chiropratica)</p>	<p>- VAS; - ODI; - PPT; - finger-floor distance test (FFDT); - Schober's test.</p>	<p>I partecipanti assegnati al gruppo FD hanno sperimentato più miglioramento sia nei risultati clinici che in quelli riferiti dai pazienti in merito a dolore e funzionalità. Gli effetti benefici della tecnica FD modificata rispetto alla HVLA sono stati clinicamente e statisticamente significativi.</p>
<p>de Oliveira RF; Liebano RE et al. 2013</p>	<p>- Analizzare gli effetti immediati di una singola manipolazione applicata su un livello vertebrale lombare specifico rispetto a un livello vertebrale non specifico (vertebre toraciche alte) in pazienti con CNLBP in termini di intensità del dolore; - confrontare gli effetti di questi 2 interventi sul PPT.</p>	<p>-CNLBP (di durata superiore a 12 settimane) con intensità del dolore pari o maggiore a 3/10 alla NPRS. - età: 18 - 80 anni.</p>	<p>- qualsiasi controindicazione al trattamento (ad esempio, stenosi del canale spinale, fratture spinali, malattie reumatiche acute, malattie emorragiche, tubercolosi attiva, trombosi venosa profonda recente); - gravidanza; - compromissione delle radici nervose; - precedenti interventi chirurgici alla cv.</p>	<p>- HVLA lombare (su segmento target) VS - HVLA toracica</p>	<p>- NPRS; - RMDQ; - PPT.</p>	<p>È emerso che le variazioni immediate dell'intensità del dolore e della PPT dopo una singola manipolazione non differiscono tra le tecniche di manipolazione specifiche per regione e quelle non specifiche per regione nei pazienti con lombalgia cronica.</p>

Tab. 3. Tabella dei risultati

5. DISCUSSIONE

L'obiettivo principale di questa revisione è stato quello di analizzare se, all'interno di RCT che valutano l'efficacia delle manipolazioni, vengano considerati parametri clinici che riconducono a meccanismi di sensibilizzazione centrale per rispondere al quesito clinico posto inizialmente. Si è deciso di considerare una popolazione specifica, che ben si presta a sviluppare questo tipo di fenomeno, ossia quella di pazienti con LBP aspecifico. Dal punto di vista temporale, invece, ogni tipologia di LBP (acuto, subacuto, cronico o ricorrente) è stata inclusa, dato che, recenti studi hanno dimostrato la presenza di meccanismi di CS anche in condizioni di dolore acuto [12].

Poiché non è ancora stato stabilito un gold standard diagnostico capace di quantificare la CS, si è deciso di definire una serie di criteri (clinici e sperimentali) che dalla letteratura sono emersi come maggiormente utili per ipotizzare tale meccanismo (Tab. 2). Questo passaggio è stato necessario per andare, poi, a ricercare tali criteri dapprima nella popolazione considerata, poi nelle misure di outcome valutate negli RCT selezionati.

L'obiettivo primario, infatti, è stato quello di capire se, nella selezione dei partecipanti, oltre alla presenza di ALBP, gli autori avessero cura di valutare anche la presenza di fattori riconducibili alla CS. Ciò che è emerso è che, nei criteri di inclusione esplicitati negli studi, nessun criterio presente in tabella (Tab. 2) è stato ritrovato. I partecipanti, infatti, sono stati reclutati, per lo più, per la presenza di ALBP, con età non superiore ai 60 anni, per l'assenza di condizioni specifiche di natura sistemica, viscerale, neuropatica, e per l'assenza di fattori che controindicassero la manipolazione. Ma, se per i criteri di inclusione non è stata posta attenzione alla probabile presenza di CS, la stessa cosa non può essere affermata per i criteri di esclusione. È stato interessante notare, infatti, che in alcuni articoli analizzati, sono stati esplicitamente esclusi partecipanti con particolari criteri che potessero ricondurre a meccanismi di CS, probabilmente per ottenere i risultati sperati a vantaggio del trattamento manipolativo. Ad esempio, sia nello studio di Didehdar et al. che in quello di Aspinall et al. tra i criteri di esclusione vengono citati la presenza di widespread pain e di fibromialgia. Se nel primo studio non viene giustificata tale scelta, in quello di Aspinall et al. gli autori hanno dichiarato di voler escludere volontariamente qualsiasi condizione che potesse influenzare le misurazioni della sensibilità al dolore [26, 27]. Inoltre, nello studio di Bond et al. e in quello di Bialosky et al. del 2014, tra i criteri di esclusione troviamo la presenza di dolore

cronico non correlato a LBP; questo va ad escludere qualsiasi condizione di “central sensitivity syndromes”, cioè di disturbi con diagnosi medica di “sindrome da sensibilizzazione centrale” (fibromialgia, sindrome da stanchezza cronica, ansia, depressione, sindrome del colon irritabile ecc..), nelle quali i meccanismi di CS giustificano i sintomi alla base [28, 29, 13].

Un'altra interessante considerazione può essere fatta sulla tipologia di ALBP preso in considerazione dal punto di vista temporale. Tra gli studi selezionati, due di essi, con l'obiettivo di approfondire la comprensione degli effetti neurofisiologici associati alla manipolazione, reclutano solo pazienti con LBP cronico, senza, però, dare una vera e propria motivazione al riguardo. Non è da escludere che la scelta, probabilmente, sia stata vincolata dal voler raggiungere gli obiettivi prefissati dallo studio stesso [28, 30].

Al contrario, nei due studi di Bialosky vengono prese in considerazione delle popolazioni più eterogenee: nello studio del 2009 vengono selezionati solo partecipanti con LBP presente al momento dell'inclusione (indipendentemente dall'esordio) e NPRS > 4; in quello del 2014 vengono inclusi pazienti con ogni tipo di LBP dal punto di vista temporale [31, 31]. Gli autori, quindi, considerano anche la possibilità di includere pazienti con LBP cronico, che, però, definiscono come quella condizione caratterizzata da un'alterata elaborazione del dolore e, dunque presumibilmente legata alla sensibilizzazione centrale, che causa una progressione del dolore acuto verso il dolore cronico [32, 33]. Questo riflette ciò che erroneamente si è pensato per molto tempo, e cioè di associare la CS a qualsiasi condizione di cronicità; ma, sebbene più probabile, si è visto non essere una condizione strettamente necessaria. Inoltre, essendo un meccanismo molto complesso, non può essere ipotizzata CS solo in virtù della durata del dolore [12].

Dopo aver analizzato i criteri di inclusione, sono state, poi, valutate le misure di outcome utilizzate negli RCT, oltre a quelle di dolore e disabilità (solitamente utilizzate in studi che valutano l'efficacia di un trattamento). In questo caso, sono stati trovati alcuni risultati che, però, non hanno permesso di ricavare delle risposte.

In molti studi, infatti, tra le misure di outcome è stata considerata la PPT; è un test facente parte dei QST (che spesso vengono utilizzati come misura surrogata della CS), ma, nel contesto degli studi sulle manipolazioni, viene utilizzata solo per valutare gli effetti neurofisiologici delle HVLA e per valutare l'efficacia del trattamento (pur essendo, anche qui, una misura di outcome surrogata per il dolore) [34 - 40]. Nello studio di Nim et al., ad

esempio, la PPT viene utilizzata solo per ricercare il segmento lombare più sensibile (quindi con PPT più bassa), sul quale, poi, applicare la manipolazione e rivalutarne il cambiamento [30].

Nello studio di Bond et al. la misurazione della PPT è utilizzata per capire se la terapia manipolativa riduca l'ipersensibilità agli stimoli meccanici applicati in siti locali, regionali e remoti e migliori i risultati clinici in pazienti con LBP cronico [28]. Secondo gli autori, l'applicazione di stimoli meccanici in più regioni anatomiche può aiutare a differenziare le vie biologiche, periferiche e/o centrali, associate alla modulazione del dolore dopo la manipolazione. Gli autori, infatti, considerano la PPT una misurazione indiretta e surrogata della sensibilizzazione sia centrale che periferica, le quali possono essere differenziate confrontando le risposte sperimentali al dolore in siti locali e remoti rispetto all'area primaria della lesione [41, 42]. Ma, sebbene vi siano queste premesse, anche in questo studio la PPT viene utilizzata come misura di outcome utile per indagare l'effetto delle manipolazioni, che prescinde dal voler valutare meccanismi di CS nei partecipanti e dal capire come questi vadano ad influenzare gli outcome post manipolazione. Inoltre, come detto prima, vengono esaminati solo pazienti con LBP cronico, ai quali si associa prevalentemente anche una condizione di ipersensibilità agli stimoli meccanici, di modo da dimostrare che essa possa essere modulata dalla manipolazione.

La stessa considerazione può essere fatta per gli studi di Bialosky [29, 31]; ad esempio, in quello del 2009 le misure di outcome utilizzate sono la sensibilità al dolore termico e la sommazione temporale valutata tramite stimolazioni termiche. Anche in questo studio, però, il motivo di tale scelta è solo quello di dimostrare l'efficacia dell'intervento, ossia dimostrare l'ipoalgesia mediata dalle fibre A δ nel tempo con un'inibizione della sommazione temporale maggiore nei partecipanti che ricevono HVLA. Inoltre, poiché lo stesso lavoro sperimentale era stato eseguito qualche anno prima su soggetti asintomatici, gli autori volevano verificare che l'inibizione della sommazione temporale in seguito ad HVLA si ottenesse anche in soggetti con LBP [43]. Ma, sebbene gli autori descrivano le caratteristiche della CS, associandola a condizioni di LBP cronico, includono pazienti con ogni tipo di LBP e non considerano altri parametri più legati alla CS; così come associano la CS a condizioni di iperalgesia e allodinia, che, però, da sole, non bastano ad ipotizzare la presenza di CS, poiché presenti anche in condizioni di infiammazione, sensibilizzazione periferica o meccanismo neuropatico [7, 13]. Questo, però, potrebbe essere legato alle minori conoscenze del fenomeno in quegli anni.

Uno studio più interessante per gli scopi della revisione è un'analisi secondaria dello studio di Nim del 2020 [44]. Gli autori, nel tentativo di comprendere l'associazione tra QST e miglioramenti clinici, decidono di somministrare una batteria completa di QST per valutare la sensibilità al dolore prima e dopo la manipolazione spinale in pazienti con LBP. I partecipanti, dunque, a seconda dei punteggi ottenuti nei QST al basale, sono stati categorizzati in due cluster: sensibilizzati, se avevano punteggi più bassi, e non sensibilizzati. Tra gli articoli analizzati, questo è l'unico che prende in considerazione il maggior numero di test facenti parte dei QST; tuttavia, gli autori non accennano a meccanismi di CS, con eventuali cambiamenti a livello centrale, per spiegare la suddivisione dei partecipanti. Anche in questo caso, infatti, la somministrazione dei test ha solo l'obiettivo di capire se la sensibilità al dolore cambia dopo la manipolazione. Inoltre, sebbene utili strumenti, in una sua revisione, Nijs afferma che i QST non sono chiari indicatori della CS, perché potrebbero riflettere anche condizioni di sensibilizzazione periferica [45]; è anche vero, però, che l'aumento della sensibilità ad input sensoriali in parti del corpo lontane dalla sede principale dei sintomi, è generalmente accettato come segno di CS [45]. Eppure, anche solo dall'analisi degli RCT inclusi è stato possibile notare che, anche nella somministrazione dei test, ogni autore segue dei protocolli diversi, che non si eguagliano mai completamente, nemmeno nella misurazione del PPT, che è uno dei test principali e, dunque, più utilizzati.

Dunque, ciò che emerge è l'utilizzo di strumenti che spesso vengono utilizzati per misurare indirettamente la CS, ma solo come misura di outcome volta a dimostrare l'efficacia delle manipolazioni. Sebbene alcuni autori considerino il fenomeno della CS, nei pazienti reclutati non ne ricercano l'effettiva presenza; piuttosto, la danno per scontata, soprattutto in quelle coorti di pazienti con LBP cronico. Inoltre, dato che i QST non hanno un cut-off, e dunque, sono soggetti ad interpretazioni diverse, nessun autore ha associato altri strumenti per aumentare la possibilità di dimostrare l'eventuale presenza di CS; ad esempio, nessun autore ha considerato la possibilità di valutare la presenza di dolore diffuso, di allodinia e/o iperalgesia primaria e secondaria, o la possibilità di somministrare il CSI. Dunque, anche se, quasi certamente, tra tutti i partecipanti considerati ci possa essere qualcuno con segni clinici di CS, non è possibile trarre conclusioni perché nessun autore ne ha ricercato la presenza tramite apposite misurazioni. Inoltre, dai risultati emersi dalla maggior parte degli studi, sembra che la manipolazione abbia un effetto locale e regionale sulla sensibilità al dolore, che non si modifica nei distretti più lontani, e sembra che, spesso, la riduzione della sensibilità non corrisponda a miglioramenti clinici. Tuttavia, un limite comune a molti studi

analizzati riguarda l'aver esaminato solo gli effetti immediati della manipolazione (massimo fino a 3 settimane dall'intervento), senza invece aver considerato un follow-up più a lungo termine, che avrebbe reso gli studi stessi più significativi dal punto di vista clinico.

Ad oggi, la letteratura propone diverse strategie di trattamento per pazienti con probabile presenza di CS, che riguardano, tra le altre, l'educazione, la gestione del sonno, l'alimentazione e, non per ultima, la fisioterapia. In una revisione con meta-analisi, Arribas-Romano et al. dimostrano che quest'ultima migliora i parametri legati alla CS (riduzione della sommazione temporale, aumento della conditioned pain modulation) e che, tra le diverse tipologie, l'unica modalità terapeutica che ha comportato un cambiamento significativo sulla riduzione della sommazione temporale è stata proprio la terapia manuale [46]. Risultati preliminari mostrano anche cambiamenti dell'attività di aree cerebrali correlate alla pain matrix a seguito di HVLA, associati alla riduzione del dolore percepito dal paziente; purtroppo, però, negli studi sono presenti numerosi bias, che non permettono di confermare i risultati [47]. Sarebbe interessante, per gli studi futuri, valutare l'eventuale efficacia delle manipolazioni su pazienti con queste particolari condizioni cliniche. Vista la complessità del fenomeno, inoltre, l'ideale sarebbe reclutare i partecipanti sfruttando diversi parametri, magari sia clinici che sperimentali, e confrontarli con un gruppo di controllo. Per i clinici, infatti, è importante conoscere i reali effetti dei propri trattamenti, soprattutto se si tratta di pazienti così complessi.

6. CONCLUSIONI

Negli studi che provano l'efficacia delle manipolazioni in soggetti con ALBP è emerso che gli autori non ricercano quei parametri utili a confermare l'eventuale presenza di CS nella popolazione inclusa, oppure considerano tali parametri come criteri di esclusione. Piuttosto, sfruttano strumenti utili a misurare condizioni di ipersensibilità (tattile, pressoria..), come i QST, per verificare se le manipolazioni riescono a ridurle, quindi come semplice misura di outcome utile a verificare l'efficacia dell'intervento considerato. Tutto ciò lascerebbe supporre che l'efficacia delle HVLA dipenda dall'esclusione di soggetti con CS e che per ottenere outcome soddisfacenti a vantaggio della terapia manipolativa, tali soggetti vengono esclusi o non vengono effettuate le misurazioni adeguate.

7. KEY POINTS

La CS è un meccanismo molto complesso, caratterizzato da ipereccitabilità a diversi stimoli, che rimane confinato a livello sperimentale e nel mondo animale.

In letteratura sono citati diversi parametri, clinici e sperimentali, che, se presenti, aumentano la probabilità di confermare la presenza di meccanismi di CS.

L'approccio a questo tipo di condizione deve essere multimodale e, dal punto di vista clinico, la letteratura è concorde nel consigliare approcci di tipo 'top-down'.

Le manipolazioni vertebrali sembrano avere un'efficacia per lo più di natura neurofisiologica, legata a meccanismi di tipo top-down.

La ricerca di parametri legati alla CS negli RCT che valutano l'efficacia delle HVLA nei pazienti con ALBP ha prodotto pochi risultati: tali parametri non vengono ricercati o vengono esclusi.

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Kolb B., Principles of neuroplasticity and behavior in cognitive neurorehabilitation: Evidence and application, Cambridge University Press, 2008, pp. 6-21.
- [2] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar; 152(3 Suppl): S2-15. PubMed PMID: 20961685. Pubmed Central PMCID: 3268359.
- [3] Vardeh D., Peripheral and Central Sensitization in Pain medicine, Springer, 2017, pp.15-17.
- [4] Harte S., The neurobiology of central sensitization. *Journal of Applied Biobehavioral Research*. 2018 vol. 23, n. 2.
- [5] Griensven H. V., Schmid A., Trendafilova T., Low M. Central Sensitization in Musculoskeletal Pain: Lost in Translation? *J Orthop Sports Phys Ther*. 2020 Nov;50(11):592-596. doi: 10.2519/jospt.2020.0610.
- [6] Nijs, J., Torres-Cueco, R., van Wilgen, C.P., Girbes, E.L., Struyf, F. et al. (2014). Applying modern pain neuroscience in clinical practice: Criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician* 17, 447–457.
- [7] Arendt-Nielsen, L.; Morlion, B.; Perrot, S.; Dahan, A.; Dickenson, A.; Kress, H.; Wells, C.; Bouhassira, D.; Mohr Drewes, A. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur. J. Pain* 2018, 22, 216–241. doi: 10.1002/ejp.1140.
- [8] Schuttert I, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitisation in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021; 10:5931. doi:10.3390/jcm10245931.
- [9] Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G. F., Mico, J.-A., Rice, A. S. C., ... Sluka, A. K. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *PAIN*, 157(7), 1382– 1386. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000507.

- [10] Smith SB, Maixner DW, Greenspan JD, et al. Potential genetic risk factors for chronic TMD: genetic associations from the OPPERA case control study. *J Pain*. 2011;12(11 Suppl): T92–T101. doi: 10.1016/j.jpain.2011.08.005.
- [11] Polli A, Ickmans K, Godderis L, Nijs J. When Environment Meets Genetics: A Clinical Review On The Epigenetics Of Pain, Psychological Factors, And Physical Activity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018. doi: 10.1016/j.apmr.2018.09.118.
- [12] Nijs J, George SZ, Clauw DJ, et al. Review Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. 2021;9913(21):1-10. doi:10.1016/S2665-9913(21)00032-1.
- [13] van den Broeke, E. N., Torta, D. M., & Van den Bergh, O. (2018). Central Sensitization: Explanation or Phenomenon? *Clinical Psychological Science*, 6(6), 761–764. <https://doi.org/10.1177/2167702618781804>.
- [14] Louw A, Nijs J, Puentedura EJ. A clinical perspective on a pain neuroscience education approach to manual therapy. *J Man Manip Ther*. 2017;25(3):160-168. doi:10.1080/10669817.2017.1323699.
- [15] Geri T, Viceconti A, Minacci M, Testa M, Rossetti G. Manual therapy: Exploring the role of human touch. *Musculoskelet Sci Pract*. 2019;44(July):102044. doi: 10.1016/j.msksp.2019.07.008.
- [16] Rushton A, Beeton K, Jordaan R, et al. Educational Standards In Orthopaedic Manipulative Therapy. Available from: <https://www.ifompt.org/site/ifompt/IFOMPT%20Standards%20Document%20definitive%202016c.pdf>
- [17] Ian D Coulter, Cindy Crawford, Eric L Hurwitz, Howard Vernon. Manipulation and mobilization for treating chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Spine J*. 2018 May; 18(5):866-879. doi: 10.1016/j.spinee.2018.01.013.
- [18] Senna MK, Machaly SA. Does maintained spinal manipulation therapy for chronic nonspecific low back pain result in better long-term outcome? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(18):1427–1437. Epub 2011/01/20. PubMed PMID: 21245790.
- [19] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and

injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390:1211-59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.

[20] NICE guideline. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. www.nice.org.uk/guidance/NG59/chapter/Recommendations#non-invasive-treatments-for-low-back-pain-and-sciatica, 2016.

[21] Rubinstein SM; de Zoete A; van Middelkoop M; Assendelft WJJ; de Boer MR; van Tulder MW: Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)* - Volume 364, pp. 1689 - published 2019-03-13. doi: 10.1136/bmj.1689.

[22] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. Vol 8, Issue 5, 2010, Pages 336-341.

[23] Flynn T, Fritz J, Whitman J, et al. A clinical prediction rule for classifying patients with low back pain who demonstrate short-term improvement with spinal manipulation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(24):2835–2843. Epub 2002/12/18. PubMed PMID: 12486357.

[24] Flynn TW, Fritz JM, Wainner RS, et al. The audible pop is not necessary for successful spinal high-velocity thrust manipulation in individuals with low back pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(7):1057–1060. Epub 2003/07/26. doi: S0003999303000480 [pii]. PubMed PMID: 12881834.

[25] Globe G, Farabaugh RJ, Hawk C, et al. Clinical practice guideline: chiropractic care for low back pain. *J Manipulative Physiol Ther*. 2016;39(1):1–22. Epub 2016/ 01/26. PubMed PMID: 26804581.

[26] Didehdar D; Kamali F; Yoosefinejad AK; Lotfi M. The effect of spinal manipulation on brain neurometabolites in chronic nonspecific low back pain patients: a randomized clinical trial. *Irish journal of medical science* - Volume 189, Issue 2, pp. 543-550 - published 2020-05-01.

[27] Aspinall SL; Jacques A; Leboeuf-Yde C; Etherington SJ; Walker BF. No difference in pressure pain threshold and temporal summation after lumbar spinal manipulation compared to sham: A randomised controlled trial in adults with low back pain. *Musculoskelet Sci Pract*. 2019 Oct; 43:18-25. doi: 10.1016/j.msksp.2019.05.011.

- [28] Bond BM; Kinslow CD; Yoder AW; Liu W. Effect of spinal manipulative therapy on mechanical pain sensitivity in patients with chronic nonspecific low back pain: a pilot randomized, controlled trial. *The Journal of manual & manipulative therapy* - Volume 28, Issue 1, pp. 15-27 - published 2020-02-01.
- [29] Bialosky JE; George SZ; Horn ME; Price DD; Staud R; Robinson ME. Spinal manipulative therapy-specific changes in pain sensitivity in individuals with low back pain (NCT01168999). *The journal of pain* - Volume 15, Issue 2, pp. 136-48 - published 2014-02-01.
- [30] Nim CG; Kawchuk GN; Schiøttz-Christensen B; O'Neill S. The effect on clinical outcomes when targeting spinal manipulation at stiffness or pain sensitivity: a randomized trial. *Scientific reports* - Volume 10, Issue 1, pp. 14615 - published 2020-09-03.
- [31] Bialosky JE; Bishop MD; Robinson ME; Zeppieri G Jr; George SZ. Spinal manipulative therapy has an immediate effect on thermal pain sensitivity in people with low back pain: a randomized controlled trial. *Physical therapy* - Volume 89, Issue 12, pp. 1292-303 - published 2009-12-01.
- [32] Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:613–623.
- [33] Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs.* 2011; 12:15–24.
- [34] Nim CG; Kawchuk GN; Schiøttz-Christensen B; O'Neill S. Changes in pain sensitivity and spinal stiffness in relation to responder status following spinal manipulative therapy in chronic low Back pain: a secondary explorative analysis of a randomized trial. *BMC musculoskeletal disorders* - Volume 22, Issue 1, pp. 23 - published 2021-01-06.
- [35] Fagundes Loss J; de Souza da Silva L; Ferreira Miranda I; Groisman S et al. Immediate effects of a lumbar spine manipulation on pain sensitivity and postural control in individuals with nonspecific low back pain: a randomized controlled trial. *Chiropr Man Therap.* 2020 Jun 3; 28(1):25. doi: 10.1186/s12998-020-00316-7.
- [36] Boff TA; Pasinato F; Ben ÂJ; Bosmans JE et al. Effectiveness of spinal manipulation and myofascial release compared with spinal manipulation alone on health-related outcomes

in individuals with non-specific low back pain: randomized controlled trial. *Physiotherapy*. 2020 Jun; 107:71-80. doi: 10.1016/j.physio.2019.11.002. Epub 2019 Nov 18.

[37] de Oliveira RF; Costa LOP; Nascimento LP; Rissato LL. Directed vertebral manipulation is not better than generic vertebral manipulation in patients with chronic low back pain: a randomised trial. *J Physiother*. 2020 Jul;66(3):174-179. doi: 10.1016/j.jphys.2020.06.007.

[38] Carrasco-Martínez F; Ibáñez-Vera AJ; Martínez-Amat A, et al. Short-term effectiveness of the flexion-distraction technique in comparison with high-velocity vertebral manipulation in patients suffering from low-back pain. *Complement Ther Med*. 2019 Jun; 44:61-67. doi:10.1016/j.ctim.2019.02.012.

[39] de Oliveira RF; Liebano RE; Costa Lda C; Rissato LL; Costa LO. Immediate effects of region-specific and non-region-specific spinal manipulative therapy in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2013 Jun;93(6):748-56. doi: 10.2522/ptj.20120256.

[40] McCarthy CJ; Potter L; Oldham JA. Comparing targeted thrust manipulation with general thrust manipulation in patients with low back pain. A general approach is as effective as a specific one. A randomised controlled trial. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2019 Oct 5;5(1):e000514. doi: 10.1136/bmjsem-2019-000514.

[41] Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, et al. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Manual Ther*. 2009;14(5):531–538. Epub 2008/ 11/26. doi: S1356-689X(08)00159-8 [pii]. PubMed PMID: 19027342; PubMed Central PMCID: PMC2775050.

[42] Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: an experimental approach. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4(4):313–321. Epub 2002/ 07/20. PubMed PMID: 12126583.

[43] George SZ, Bishop MD, Bialosky JE, et al. Immediate effects of spinal manipulation on thermal pain sensitivity: an experimental study. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7:68.

[44] Nim CG; Weber KA; Kawchuk GN; O'Neill S. Spinal manipulation and modulation of pain sensitivity in persistent low back pain: a secondary cluster analysis of a randomized trial. *Chiropractic & manual therapies - Volume 29, Issue 1, pp. 10 - published 2021-02-24.*

[45] Jo Nijs, Steven Z George, Daniel J Clauw, César Fernández-de-las-Peñas, Eva Kosek et al. Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *Lancet Rheumatol* 2021 Published Online March 30, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00032-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00032-1).

[46] Arribas-Romano A, Fernández-Carnero J, Molina-Rueda F, Angulo-Diaz-Parreño S, Navarro-Santana MJ. Efficacy of physical therapy on nociceptive pain processing alterations in patients with chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Med* 2020; 21: 2502–17.

[47] 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 May;43(5):340-8. doi: 10.2519/jospt.2013.4631.