



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. 2022/2023

Campus Universitario di Savona

Cervical Arterial Dysfunction: segni e sintomi

Candidato:

Dott. Aita Lorenzo FT

Relatore:

Dott.ssa Pentassuglia Debora FT

INDICE

Abstract.....	Pag. 5
1. Introduzione.....	Pag. 7
1.1 Strutture vascolari del rachide cervicale.....	Pag. 7
1.2 Dissecazione dell'arteria cervicale e vertebrale (CAD).....	Pag. 7
1.3 Epidemiologia di CAD.....	Pag. 9
1.4 Eziologia e patogenesi di CAD.....	Pag. 10
1.5 Screening per CAD in setting riabilitativo.....	Pag. 11
2. Materiali e metodi.....	Pag. 12
3. Risultati.....	Pag. 15
3.1 Cefalea.....	Pag. 29
3.1.1 Prevalenza della cefalea.....	Pag. 29
3.1.2 Caratteristiche cliniche della cefalea.....	Pag. 29
3.2 Cervicalgia.....	Pag. 31
3.2.1 Prevalenza e caratteristiche cliniche della cervicalgia.....	Pag. 31
3.3 Segni e sintomi neurologici e/o autonomici.....	Pag. 32
3.4 Fattori di rischio per dissecazione dell'arteria cervicale.....	Pag. 34
3.4.1 Eventi traumatici e terapia manuale.....	Pag. 34
3.4.2 Cefalea e/o emicrania.....	Pag. 36
3.4.3 Recenti infezioni.....	Pag. 38
3.4.4 Stagionalità.....	Pag. 39
3.4.5 Disordini del tessuto connettivo.....	Pag. 39
3.4.6 Fattori di rischio cardiovascolari.....	Pag. 40

3.4.7 Fattori di rischio antropometrici e clinici.....	Pag. 42
4. Discussione.....	Pag. 44
4.1 Fattori di rischio antropometrici.....	Pag. 44
4.2 Fattori di rischio cardiovascolari.....	Pag. 45
4.3 Disordini del tessuto connettivo.....	Pag. 47
4.4 Eventi traumatici e terapia manuale.....	Pag. 47
4.5 Storia di emicrania.....	Pag. 50
4.6 Storia di infezione/stagionalità.....	Pag. 50
4.7 Caratteristiche di cefalea, cervicaglia e sintomi associati.....	Pag. 51
5. Conclusioni.....	Pag. 55
5.1 Caratteristiche cliniche e antropometriche.....	Pag. 55
5.2 Fattori di rischio.....	Pag. 55
5.3 Segni e sintomi.....	Pag. 56
6. Bibliografia.....	Pag. 57

ABSTRACT

Introduzione: il termine “cervical arterial dysfunction” (CAD) è un termine che viene utilizzato per indicare le disfunzioni che colpiscono le arterie cervicali (arteria carotide interna e arteria vertebrale). L’incidenza della dissecazione delle arterie cervicali è generalmente bassa (2.6-2.9 e 1.0-1.5 per 100 000 abitanti rispettivamente per l’arteria carotide interna e l’arteria vertebrale). I segni e sintomi tipici della dissecazione possono mimare una condizione muscolo-scheletrica. Saper riconoscere precocemente la presentazione di tali condizioni è fondamentale per indirizzare il paziente al professionista adeguato ed evitare possibili conseguenze indesiderate. Oltre ai segni e sintomi tipici, i pazienti possono presentare fattori di rischio che indirizzano il clinico nel riconoscimento della patologia.

Materiali e metodi: obiettivo della tesi è quello di effettuare una revisione della letteratura sui segni e sintomi tipici, nonché sui fattori di rischio per dissecazione dell’arteria cervicale. Attraverso la stringa di ricerca con termini specifici per l’obiettivo della ricerca vengono individuati gli articoli che indagano la presentazione e i fattori di rischio associati all’evento vascolare oggetto di studio. Attraverso criteri di inclusione ed esclusione verranno analizzati gli studi che si ritengono pertinenti all’obiettivo della tesi.

Risultati: dalle banche dati PubMed e Cochrane sono stati trovati 6.161 articoli. I criteri di inclusione ed esclusione utilizzati, attraverso due selezioni consecutive, hanno portato alla lettura di 28 articoli.

Discussione: i fattori di rischio tipicamente associati a dissecazione dell’arteria cervicale riguardano diversi aspetti e caratteristiche cliniche. Gli studi presi in esame dalla revisione hanno indagato i fattori rischio antropometrici e/o clinici, i fattori di rischio cardiovascolari, i disordini del tessuto connettivo, eventi traumatici, storia di emicrania, storia di infezione. Inoltre, è stata analizzata la presentazione tipica di segni e sintomi associati alla dissecazione: la cefalea, cervicalgia e/o sintomi associati sono stati studiati nella loro espressione in pazienti con dissecazione dell’arteria carotide interna e vertebrale.

Conclusioni: il genere maschile è maggiormente esposto a dissecazioni delle arterie cervicali. Mediamente l’evento colpisce tra i 41 e i 45 anni con un range di +-10 anni circa. I fattori di rischio cardiovascolari non sembrano fortemente associati al rischio di sviluppare una dissecazione dell’arteria cervicale. Ipertensione, fumo, recente infezione, storia di emicrania, traumi cervicali precedenti sono caratteristiche da indagare quando si sospetta una lesione arteriosa. Rispetto alla terapia manuale, per un paziente che presenta dolore cervicale e/o cefalea è comune un fisioterapista ma ciò non risulta determinante nella probabilità di un evento vascolare successivo. La dissecazione di un’arteria cervicale si manifesta tipicamente con cefalea e/o dolore cervicale. La distribuzione del dolore è frontale,

temporale o retro-orbitale nei casi di dissecazione dell'arteria carotide interna, occipitale o nucale e retro-laterale al collo con la dissecazione dell'arteria vertebrale. I sintomi possono essere sia ipsilaterali, bilaterali e controlaterali. Il dolore è solitamente nuovo in natura e diverso da eventi precedenti. Fotofobia e fonofobia non sono sintomi frequenti in pazienti con dissecazione. La vertigine è comune almeno nel 50% delle manifestazioni di dissecazione vertebrale, assieme a disartria, disequilibrio, debolezza generalizzata all'arto inferiore, parestesie e disturbi visivi. Nei casi di dissecazione della carotide interna, i segni e sintomi ischemici più comuni erano ptosi, debolezza agli arti e disturbi della parola.

1. INTRODUZIONE

La prima parte della tesi è un capitolo introduttivo sul fenomeno della dissecazione dell'arteria cervicale (CAD). Per capire l'importanza dell'evento vascolare, è necessario comprendere quali siano le strutture coinvolte nel processo patologico, l'epidemiologia, la probabile eziologia e/o patogenesi, e non meno importante il ruolo del fisioterapista nell'identificare precocemente l'evento avverso.

1.1 Strutture vascolari del rachide cervicale

Il rachide cervicale è sede di passaggio per diverse strutture vascolari che forniscono adeguato apporto sanguigno al cervello e ai tessuti che formano il complesso cranio-cervicale. Le arterie carotidi interne (ICAs) apportano circa l'80% di sangue al cervello e alle strutture oculari. L'arteria carotide comune si biforca a livello della terza vertebra cervicale in arteria carotide interna (ICA) e arteria carotide esterna. Attraversando diverse strutture muscolari, entra nel cranio tramite il canale carotideo nell'osso temporale petroso e continua il suo decorso intracranico congiungendosi con il poligono di Willis [1].

Il sistema vertebro-basilare garantisce l'apporto ematico al tronco encefalico, cervelletto e apparato vestibolare. Le arterie vertebrali (VA) originano dalle arterie succlavie e attraversano i forami trasversi dalla sesta alla prima vertebra cervicale. Uscendo da C1 assumono una direzione postero-mediale, percorrono la superficie posteriore dell'atlante ed entrano all'interno del cranio tramite il forame magno. All'interno del cranio le due vertebre basilari si congiungono formando l'arteria basilare, principale struttura vascolare che assieme alle arterie carotidi interne forma il poligono di Willis [1].

1.2 Dissecazione dell'arteria cervicale e vertebrale (CAD)

Il termine “dissecazione” si riferisce ad un danno della parete arteriosa con conseguente infiltrazione ematica negli strati interni del vaso. L’accumulo di sangue tra la tonaca intima e media provoca la stenosi del canale arterioso. Al contrario, il passaggio ematico tra tonaca media e avventizia comporta una dilatazione dell’arteria e conseguente formazione di un’aneurisma [2]

La dissecazione dell’arteria vertebrale (VAD) può manifestarsi in 2 sottotipi [3]:

- VAD ischemico: segni e sintomi tipici di ischemia e/o infarto del circolo vertebro-basilare.
- VAD emorragico: presentazione tipica di emorragia subaracnoidea per rottura di un aneurisma disseccante.

Nella presentazione di tipo ischemico, i segni e sintomi principali sono riassunti nella sigla “5 Ds and 3Ns” [1] (tabella 1). Tuttavia, la manifestazione clinica di VAD o VBI (insufficienza vertebro-basilare) può essere preceduta da sintomi locali non-ischemici. In particolare, diversi autori riportano dolore cervicale posteriore ipsilaterale e/o dolore occipitale come sintomi tipici di dissecazione dell’arteria vertebrale [1] [4].

Segni e sintomi non-ischemici	Segni e sintomi ischemici
Cervicalgia ipsilaterale del tratto superiore	<i>5Ds</i> : vertigine (dizziness), disartria, diplopia, disfagia, svenimento (drop attack).
Cefalea occipitale ipsilaterale	<i>3Ns</i> : nausea, nistagmo, intorpidimento facciale (facial numbness).
	<i>Altro</i> : atassia, vomito, perdita di memoria a breve termine, senso di vaghezza, ipotonia periferica, anidrosi, malessere, disturbi di udito, fotofobia, agitazione, modificazioni della pupilla, agitazione, incordinazione.

Tabella 1: segni e sintomi di VAD ischemico e non-ischemico

La dissecazione dell'arteria carotide interna (ICA) presenta sintomi ischemici e non-ischemici. I segni locali possono precedere l'ischemia cerebrale o della retina da una settimana a oltre 30 giorni [5].

I segni e sintomi tipici di ICA non-ischemica sono cefalea e/o dolore cervicale, sindrome di Horner, tinnito pulsatile e paresi/paralisi dei nervi cranici. La cefalea ha una distribuzione tipica in zona fronto-temporale e/o occipitale, coinvolgendo in alcuni casi il tratto cervicale superiore. Il sintomo è stato descritto come un dolore "atipico" o "nuovo" rispetto ai precedenti [5]. Inoltre, sembra che le manifestazioni più comuni siano quelle della cefalea a grappolo, dell'emicrania senza aura o dell'emicrania continua. La sindrome di Horner, che accompagna il dolore cervicale e la cefalea, si presenta invece con ptosi, enoftalmo, miosi e anidrosi (tipici segni di disfunzione delle fibre nervose proprie del sistema simpatico).

L'evento ischemico si manifesta invece con segni e sintomi di infarto cerebrale o ischemia transitoria (TIA), infarto della retina e amaurosi. Tra questi, episodi di perdita della vista senza dolore, scotomi e amaurosi fugace sono alcune delle presentazioni che possono far sospettare al clinico un evento ischemico in corso [6] (tabella 2).

Segni e sintomi non-ischemici	Segni e sintomi ischemici
Cefalea ipsilaterale fronto-temporale	TIA: ictus ischemico transitorio
Cervicalgia ipsilaterale sub-occipitale e cervicale superiore	Ictus ischemico in territorio dell'arteria cerebrale media
Sindrome di Horner	Infarto della retina
Tinnito pulsatile	Amaurosi fugace
Paresi/paralisi dei nervi cranici	

Tabella 2: segni e sintomi ischemici e non-ischemici di ICA.

1.3 Epidemiologia di CAD

Il rapporto di incidenza tra maschi e femmine è quasi equivalente, con una età media di circa 46 anni. L'incidenza media è di 2.6-2.9 per 100 000 in caso di dissecazione arteria cervicale e 1.0 - 1.5 per

l'arteria vertebrale. La dissecazione arteriosa rappresenta inoltre il 20% dei casi di ictus ischemico nei pazienti di età compresa tra i 30 e i 45 anni, mentre solo il 2-2.5% nei pazienti più anziani [7] [8].

1.4 Eziologia e patogenesi di CAD

Diversi fattori di rischio e meccanismi lesionali sono stati presi in considerazione nello sviluppo di CAD. Sia per quanto riguarda l'arteria cervicale che l'arteria vertebrale, la dissecazione arteriosa può avere un'origine traumatica o spontanea. In entrambe le situazioni, una patologia sottostante può predisporre il vaso arterioso ad un evento dissecante. (Kerry 2006). Tra le patologie che possono favorire una disfunzione arteriosa, l'aterosclerosi rappresenta una condizione associata a diversi fattori di rischio: ipertensione, ipercolesterolemia, iperlipidemia, diabete mellito, infezioni e fumo sono tutti associati ad un maggior rischio aterosclerotico [9][10][11].

L'origine traumatica si riconosce nei casi di eventi in cui le strutture cervicali subiscono un impatto ad alta-media energia, come nei casi di incidente stradale e traumi sportivi. Tali situazioni provocano alterazioni patologiche della tonaca intima e successivo indebolimento della parete arteriosa [6]. L'origine spontanea può invece nascondere traumi di entità più lieve associati alle attività di vita quotidiane, con posizioni prolungate o movimenti inusuali del tratto cervicale [12]. La bassa energia cinetica necessaria a causare un danno endoteliale può essere sufficiente se si considera la fragilità della parete arteriosa come conseguenza dell'esposizione a fattori di rischio per patologie vascolari.

Tra i fattori di rischio intrinseci, si riporta la sindrome di Ehler-Danlos tipo IV, la sindrome di Marfan, la sindrome del rene policistico e l'osteogenesi imperfetta di tipo 1 [7]. Sembra quindi che una predisposizione genetica con alterazioni nella sintesi di collagene possa essere associata allo sviluppo di dissecazione arteriosa. Inoltre, dato il picco di eventi dissecanti nel periodo autunnale, si è riconosciuto che anche una storia recente di infezione al tratto respiratorio può essere un fattore di rischio per CAD [3]. L'applicazione ripetuta di traumi a bassa energia con tosse e/o starnuti, conseguenza inevitabile dello sviluppo di infezione all'apparato respiratorio, può spiegare l'origine spontanea di dissecazione delle arterie cervicali.

L'arteria vertebrale sembra essere più suscettibile ad un danno meccanico nel suo passaggio a livello dell'atlante, in particolare nei segmenti C1-C2 dove cambiano direzione in senso postero-laterale. Nei movimenti di rotazione la superficie controlaterale di C1 ruota anteriormente, comprimendo e

allungando l'arteria vertebrale. L'arteria cervicale invece viene compressa contro la superficie anteriore di C1 e C2 nei movimenti combinati di rotazione e inclinazione omolaterale in associazione ad un movimento di estensione [1].

1.5 Screening per CAD in setting riabilitativo

La presentazione clinica di dissecazione di un'arteria cervicale comprende segni e sintomi tipici di coinvolgimento del sistema neuro-muscolo-scheletrico. Pertanto, risulta fondamentale per il clinico riconoscere precocemente la presenza di un quadro vascolare e fare *referral* con opportuna urgenza al professionista adeguato. Nel 2008, l'*International Federation of Orthopaedic Manipulative Physical Therapist* (IFOMPT) ha iniziato un processo di revisione e confronto tra i suoi paesi membri per definire un *framework* di lavoro utile a guidare il ragionamento clinico nella valutazione e nel trattamento della regione cervicale. In particolare, la finalità del progetto è stata quella di condividere una strategia flessibile di esclusione delle patologie vascolari e/o strutturali per promuovere una pratica sicura di tecniche manuali ed esercizi terapeutici [12]. Tra le considerazioni degli autori si è riconosciuto che non è possibile raggiungere una diagnosi certa di patologia vascolare da parte del clinico. L'assenza di strumenti diagnostici validati obbliga il fisioterapista ad utilizzare le proprie capacità di ragionamento clinico, supportate dalle migliori evidenze scientifiche, in un processo valutativo ponderato tra rischio e beneficio.

Dallo studio di Mayer, che ha indagato le procedure comuni tra i fisioterapisti americani per identificare i pazienti con sospetta dissecazione arteriosa cervicale, si evince l'abitudine ad eseguire test posizionali in estensione, rotazione e inclinazione omolaterale [13]. La stessa procedura può essere paragonata al test per insufficienza vertebro-basilare. Tuttavia, l'applicazione isolata di un test manuale con risultato negativo può portare ad un eccessivo o inadeguato senso di sicurezza nell'applicazione delle tecniche di trattamento. Infatti, non esiste evidenza a supporto della relazione tra modifica dei sintomi e alterazione del flusso sanguigno [1]. Risulta quindi necessario eseguire un'adeguata indagine anamnestica del paziente che presenta cefalea e dolore cervicale per ridurre al minimo il rischio di patologia vascolare sottostante.

2. MATERIALI E METODI

Il titolo della tesi focalizza il lavoro di ricerca sull'identificazione e discussione dei fattori di rischio, dei segni e dei sintomi di disfunzione delle arterie cervicali. Per la costruzione della stringa di ricerca, sono state utilizzati i seguenti termini liberi:

	Popolazione	Outcome
Termini liberi	Neck pain Headache Myalgia Musculoskeletal pain Referred pain Acute pain Facial pain Nervous system disease Risk factors	Cervical artery dissection Cervical arterial dysfunction Carotid artery, internal, dissection Vertebral artery dissection Vertebrobasilar insufficiency

Nel processo di revisione della letteratura sono state consultate le seguenti banche dati:

- PubMed: banca dati della National Library of Medicine (NLM). Medline costituisce il motore di ricerca principale di PubMed.
- Cochrane Library

I termini liberi sono stati combinati con gli operatori booleani AND e OR per costruire la stringa di ricerca:

(((((cervical artery dissection) OR (cervical arterial dysfunction)) OR (Carotid artery, internal, dissection)) OR (vertebral artery dissection)) OR (vertebrobasilar insufficiency)) AND (((((((((neck pain) OR (headache)) OR (myalgia)) OR (musculoskeletal pain)) OR (referred pain)) OR (acute pain)) OR (facial pain)) OR (nervous system disease)) OR (risk factors))

Gli articoli considerati nel primo processo di selezione avevano le seguenti caratteristiche:

- Pubblicazione dell'articolo dal 2005 al 2023
- Disponibilità dell'abstract e del full text
- Pubblicazione in lingua inglese
- Tipo di studi presi in esame: studi osservazioni, caso-controllo, cross-sectional.

Con una primo processo di revisione sono stati esclusi gli articoli da cui si evidenziava, tramite la lettura degli abstract, la non pertinenza con l'obiettivo della tesi e gli articoli case report.

Criteri di esclusione:

- Articoli non in lingua inglese
- Abstract e full text non reperibile
- Articoli con argomento non pertinente
- Disegno di studio non adeguato, case reports

Gli studi selezionati sono poi stati sottoposti ad una seconda selezione con la lettura del full text e l'esclusione degli articoli non pertinenti all'obiettivo della tesi.

Sono stati inclusi nel processo di revisione anche articoli emersi dalla bibliografia delle fonti utilizzate per la stesura della tesi, considerando gli stessi criteri di inclusione ed esclusione utilizzati per le banche dati consultate.

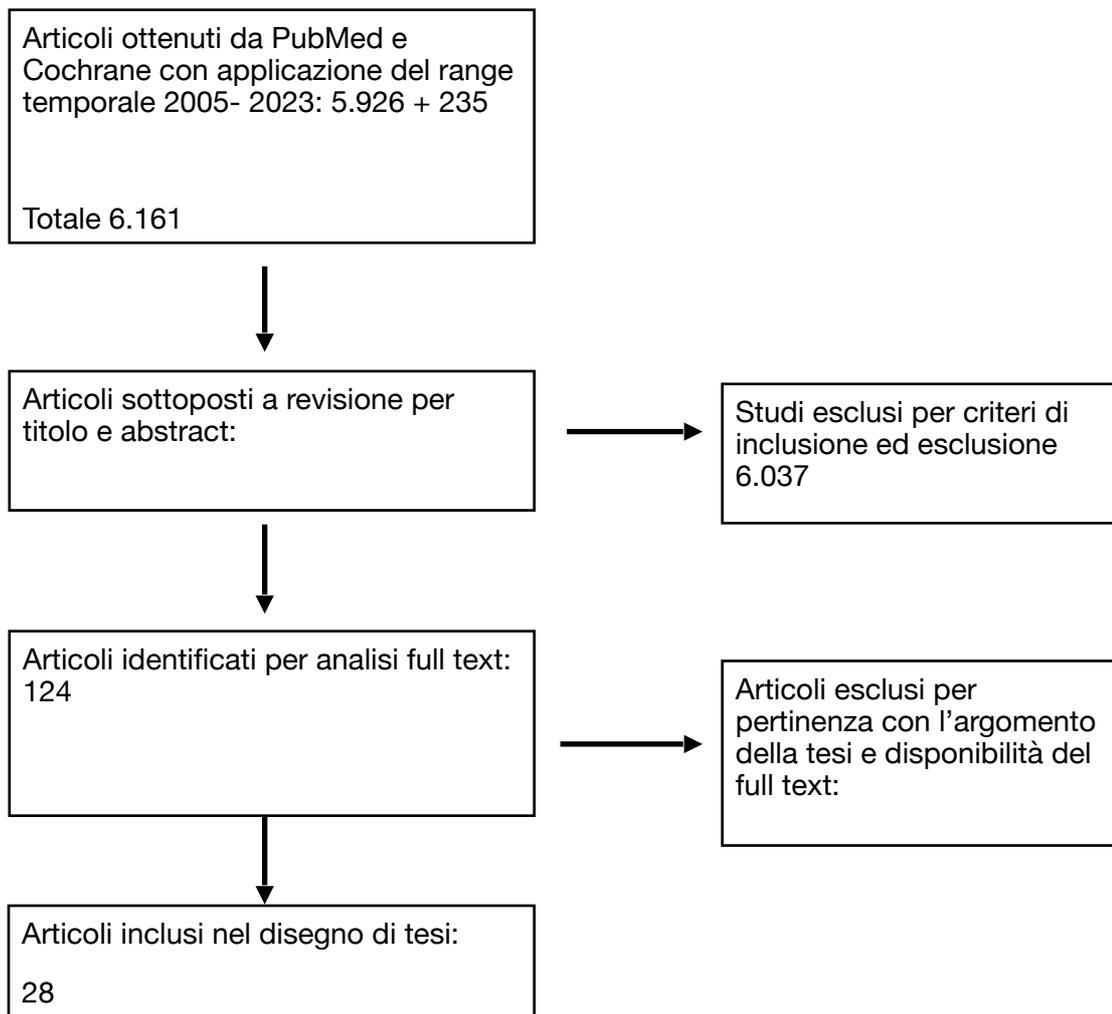
3. RISULTATI

L'applicazione della stringa di ricerca applicata ai database di PubMed e Cochrane ha prodotto i seguenti risultati:

- PubMed: 5.926 articoli
- Cochrane: 235 articoli

A seguito della prima selezione di articoli, applicando i criteri di inclusione ed esclusione descritti nella sezione materiali e metodi, sono stati ritenuti idonei 124 articoli.

La seconda revisione è avvenuta con la lettura del full text e l'esclusione degli articoli non pertinenti all'argomento della tesi. In conclusione, sono stati eliminati 96 articoli e 28 articoli sono stati inclusi nello studio.



Articolo	Disegno di studio	Condizione studiata	Obiettivi	Materiali e metodi	Risultati
Headache secondary to cervical artery dissections: practice pointers Gallerini et all, 2018	Case-control	CaAD (cervical artery dissection)	Identificare possibili "red flag" per diagnosi di CaAD in processo diagnostico secondo i principi dell' ICHD-III beta	49 pazienti tra il 2012 e il 2017 con diagnosi di CaAd tramite Ecografia Doppler e angiografia o risonanza magnetica	57% cefalea o neck pain, di cui il 93% esordio acuto. "Dolore severo e continuo per diversi giorni" nel 100% dei soggetti con cefalea/neck pain.
Characteristics and relative factors of headache caused by cervicocerebral artery dissection Wang et all, 2018	Studio prospettico	Cervicocerebral artery dissection (CAD)	Analizzare le caratteristiche di cefalea e neck pain da dissecazione di un'arteria cervicale.	146 pazienti tra gennaio 2010 e dicembre 2017. Diagnosi con angiografia DSA (gold standard per CAD).	Sesso femminile, sito di lesione nel circolo posteriore, storia di cefalea, LDL < 1.8 mmol/L sono fattori di rischio per la comparsa di dolore associato a CAD.
Impact of initial symptom for accurate diagnosis of vertebral artery dissection Fukuhara et all, 2015	Studio osservazionale retrospettivo.	Dissecazione di arteria vertebrale spontanea (VAD)	Analizzare i sintomi associati a dissecazione dell'arteria vertebrale (VAD)	83 pazienti con VAD unilaterale. 3 sottogruppi: diagnosi definitiva, probabile o possibile.	Tra i sintomi iniziali di VAD, cefalea e/o neck pain unilaterale differisce significativamente tra i 3 sottogruppi (64.1% in diagnosi definitiva). La frequenza di vertigine era significativamente maggiore nel sottogruppo con diagnosi definitiva (38.5%).

<p>Influenza-like illness is associated with increased short-term risk of cervical artery dissection</p> <p>Hunter et al, 2021</p>	<p>Case-crossover study</p>	<p>Esposizione a illness-like influenza (ILI) precedentemente e a dissecazione di arteria cervicale (CeAD)</p>	<p>Valutare l'associazione tra ILI e influenza con CaAD</p>	<p>3.610 casi di CeAD tra 2006 e 2014.</p> <p>Diagnosi di influenza, ILI e CaAd tramite ICD-9 diagnostic codes.</p>	<p>Il rischio di sviluppare ILI nel periodo precedente a CaAD è progressivamente minore tra 15, 30 e 90 giorni precedenti l'evento vascolare rispetto allo stesso periodo nell'anno precedente.</p>
<p>Adult cervicocerebral artery dissection: a single-center study of 301 Finnish patients.</p> <p>T. M. Metso et al, 2008</p>	<p>Studio osservazionale retrospettivo.</p>	<p>Cervical arterial dissection (CAD).</p>	<p>Valutare i fattori predittivi di outcome e l'associazione tra CAD e i comuni fattori di rischio vascolare e la presenza di emicranica.</p>	<p>301 pazienti tra 1994 e 2007 on diagnosi di CAD.</p> <p>Diagnosi con MRA, MRI, DSA, CT-angiografia, US.</p>	<p>Diagnosi CAD M > F (68%)</p> <p>271 pazienti intervistati retrospettivamente. Il 36% con storia di emicrania. Il 63% del 97% intervistato per sottotipo di emicrania presentava aura associata (OR 5.17, p=0.002 in F, OR 4.05, p=0.002 in M)</p> <p>39% M e 29% F fumatori al momento del ricovero. (OR 1.83 M, P=0.002).</p>

<p>Spontaneous Dissection of the carotid and vertebral arteries: the 10-year UCSD experience</p> <p>Ankur Chandra et al, 2007</p>	<p>Studio osservazionale retrospettivo.</p>	<p>SCD (spontaneous carotid dissection) o SVD (spontaneous vertebral dissection).</p>	<p>Revisionare le caratteristiche cliniche, diagnosi, trattamento e outcome dei pazienti con SCD o SVD.</p>	<p>20 pazienti, 12 con SCD e 9 con SVD (1 con SCD bilaterale).</p>	<p>Fattori di rischio: -fumo 36% e alcol 36% maggiormente associati a SCD. -ipertensione 44%, fumo 44%, iperlipidemia 44% maggiormente associati a SVD.</p> <p>Presentazione: -cefalea 83% SCD, 78% SVD. Nausea 67% SVD vs 33% SCD.</p>
---	---	---	---	--	---

<p>Headache characteristics and frequency of migraine in patients with cervical artery dissection</p> <p>Uluduz et al, 2021</p>	<p>Studio osservazionale retrospettivo.</p>	<p>Cervical artery dissection (CAD), internal carotid artery dissection (ICAD) and vertebral artery dissection (VAD).</p>	<p>Caratteristiche cliniche, frequenza di emicrania, caratteristiche di cefalea in pazienti con CAD, confronto tra caratteristiche cliniche di ICAD e VAD</p>	<p>53 pazienti con diagnosi di CAD tra gennaio 2012 e dicembre 2016.</p> <p>Diagnosi con valutazione clinica, MRA, CTA, DSA.</p>	<p>Frequenza cefalea 71.7%. Il 81.6% ha definito cefalea come “nuova entità”, l’86.8% come sintomo continuo, il 63.2% come pulsante, il 31.6% lo ha considerato come molto severo con VAS 9-10.</p> <p>Il 37.7% presentava sintomi di emicrania. In pazienti VAD il 77.8% presentava emicrania in anamnesi.</p> <p>La cefalea era presente nel 92% dei pazienti con VAD rispetto al 53.6% con ICAD. Il Neck pain nel 68% dei pazienti VAD rispetto al 10.7% dei pazienti ICAD.</p>
---	---	---	---	--	--

<p>Pain as the only symptom of cervical artery dissection</p> <p>Arnold et al, 2006</p>		<p>Cefalea e cervicalgia in CAD con eziologia spontanea (sCAD).</p>	<p>Analizzare i pattern isolati di cefalea e cervicalgia che possono far sospettare la presenza di CAD</p>	<p>Da Gennaio 1997 a Ottobre 2005 247 pazienti con sCAD. 20 pazienti inclusi nello studio.</p> <p>Criterio di inclusione: -solo cefalea o cervicalgia come presentazione iniziale</p> <p>Diagnosi di sCAD con esame neurologico, esame obiettivo, MRI, MRA, DSA.</p>	<p>In 19/20 soggetti, il dolore era diverso da episodi precedenti.</p> <p>12/20 sVAD, 3/20 sCAD, 5 dissezione multipla</p> <p>Esordio, qualità, durata, intensità dei sintomi in ICAD e VAD eterogenei.</p>
<p>Arterial hypertension as risk factor for spontaneous cervical artery dissection. A case-control study</p> <p>Pezzini et al, 2006</p>	<p>Studio prospettico caso-controllo</p>	<p>Uso di tabacco Ipertensione Diabete mellito Ipcolesterolemia</p> <p>sCAD</p>	<p>Analizzare la relazione tra fattori di rischio per patologie vascolari e sCAD.</p>	<p>Gruppo 1: pazienti con sCAD (n=153). Gruppo 2: stroke ischemico non-CAD (n=153) Gruppo 3: controllo (n=153)</p>	<p>Associazione significativa tra ipertensione e sCAD in soggetti del gruppo 1 VS gruppo 3.</p> <p>Nessuna associazione significativa tra altre variabili e sCAD.</p>

<p>Primary headaches and painful spontaneous cervical artery dissection</p> <p>Campos et al, 2007</p>	<p>Studio retrospettivo caso-controllo</p>	<p>Cefalea primaria, emicrania e TTH in pazienti con SCAD</p>	<p>Confrontare età, genere, frequenza di dissecazione, storia di cefalea primaria tra pazienti valutati all'ingresso e pazienti valutati al follow up.</p> <p>Analizzare localizzazione, caratteristica di cefalea associata a SCAD e sintomi che mimano emicrania.</p>	<p>54 pazienti, 32 con ICAD e 22 con VAD (96% IE)</p> <p>Valutazione cefalea primaria con NRS: pazienti con storia di PH, confronto tra dolore prima di SCAD e dolore dopo almeno 90 giorni da IE.</p> <p>Confronto tra frequenza e intensità dolore tra prima SCAD e dopo SCAD in pazienti con storia di PH.</p> <p>Confronto tra frequenza PH, TTH ed emicrania tra pazienti con dissezione + dolore e pazienti con dissezione senza dolore</p>	<p>65% previous PH, 40% migraine only, 37% TTH, 23% TTH + migraine.</p> <p>Cefalea frontale o temporale associata a ICAD ($p=0.013$, $p=0.010$)</p> <p>Cefalea occipitale o nucale associata a VAD ($p=0.047$, $p<0.01$).</p> <p>77% dolore pre SCAD severo.</p> <p>60% dolore pulsante, costrittivo 26%, lieve 7%, 5% lanciaante, 2% bruciante.</p> <p>13 pazienti con dolore pulsante riportano nausea o vomito, di cui 3 con fotofobia o fotofobia (simil emicrania).</p> <p>2 pazienti riportano dolore peggiore rispetto ad eventi precedenti.</p>
---	--	---	---	---	--

<p>Clinical characteristics of symptomatic vertebral artery dissection. A systematic review</p> <p>Gottesman et all, 2012</p>	<p>Revisione sistematica</p>	<p>VAD</p>	<p>Valutare la frequenza di cefalea e neck Pain, sintomi e segni neurologici ed eventi vascolari associati a CAD</p>	<p>Esclusione di articoli con <5 soggetti.</p> <p>75 studi inclusi (modesta qualità)</p> <p>1.972 soggetti inclusi nella revisione, 26% dissecazione extracranica.</p>	<p>58% soggetti con vertigine, 51% con cefalea, 46% con neck pain.</p> <p>67% neck pain o cefalea come sintomo iniziale (range 24% - 100%).</p> <p>Ictus in 63% dei soggetti, 66% con VAD extracranica e 32% con VAD intracranica (p<0.0001).</p> <p>TIA in 14% dei soggetti.</p> <p>SAH in 57% dei soggetti con VAD intracranico.</p>
<p>Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events</p> <p>Engelter et all, 2013</p>	<p>Studio osservazionale retrospettivo e prospettico</p>	<p>CeAD (cervical artery dissection)</p>	<p>Valutare la presenza di trauma precedente a CeAD</p>	<p>1.897 partecipanti</p> <p>Gruppo 1: 966 con CeAD Gruppo 2: 651 con ictus ischemico non CeAD Gruppo 3: 281 soggetti sani</p> <p>Confronto su frequenza PCT (prior cervical trauma) tra gruppo 1 e 2, tra gruppo 1 e 3</p>	<p>PCT in 40.5% gruppo 1, 10.8% gruppo 2 e 19.6% gruppo 3.</p> <p>PCT con frequenza statisticamente maggiore in gruppo 1 rispetto a gruppo 2 (OR 5.6, p<0.001) e gruppo 3 (OR 2.8, p<0.001).</p> <p>PCT di severità media in 88% gruppo 1, 94% gruppo 2, 98% gruppo 2 e 98% gruppo 3.</p> <p>Tra Gruppo 1 e gruppo 3, diabete ed emicrania sono significativamente associate a CeAD.</p>

<p>Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis</p> <p>Rist et all, 2011</p>	<p>Revisione sistematica e meta-analisi</p>	<p>CAD Emicrania Emicrania con aura</p>	<p>Valutare l'associazione tra emicrania, emicrania con aura e dissecazione arteria cervicale</p>	<p>5 studi caso-controllo</p>	<p>Incremento statisticamente significativo di CAD in pazienti con emicrania (OR 2.06).</p> <p>La presenza di emicrania con aura non aumenta il rischio di CAD.</p>
<p>Migraine with aura is a risk factor for cervical artery dissection: a case control study</p> <p>Artto et all, 2010</p>	<p>Studio caso-controllo</p>	<p>CAD Emicrania con aura</p>	<p>Valutare la prevalenza e le caratteristiche di emicrania con aura in soggetti con CAD. Valutare sottotipi di emicranica e associazione con CAD.</p>	<p>313 soggetti con CAD 313 soggetti sani</p>	<p>Soggetti con CAD presentano con maggior frequenza emicrania (OR 2.15), ed emicrania con aura (OR 2.41).</p>
<p>A case-control study of the determinants for cervicocerebral artery dissection</p> <p>Cheng et all, 2018</p>	<p>Studio caso-controllo</p>	<p>CAD Fattori di rischio</p>	<p>Valutare i fattori determinanti della dissecazione dell'arteria cervicale in pazienti con ictus ischemico associato a CAD e pazienti con ictus ischemico non associato a CAD</p>	<p>81 pazienti con ictus ischemico associato a CAD 84 pazienti con ictus ischemico non associato a CAD</p>	<p>Pazienti con ictus associato a CAD sono più giovani (51.6 +- 12.4 vs 55.5 +-8.1, p=0.017)</p> <p>Livello di trigliceridi più basso in gruppo CAD (1.3 +- 0.7 vs 1.7 +- 1.1, p=0.012)</p> <p>Cefalea e neck pain più frequenti in ictus ischemico con CAD vs ictus ischemico non-CAD (42% vs 22.6%, p=0.008)</p>

<p>Risk factors and clinical features of craniocervical arterial dissection</p> <p>Thomas LC et al, 2010</p>	<p>Studio caso-controllo</p>	<p>CAD e VAD</p>	<p>Indagare in pazienti sotto i 55 anni i fattori di rischio e la presentazione clinica di dissecazione arteriosa</p>	<p>47 soggetti con dissezione arteriosa</p> <p>43 soggetti di controllo (ictus da altre cause).</p>	<p>57% VAD 43% ICAD</p> <p>Trauma cervicale OR 23.53 (p<0.001)</p> <p>Terapia manuale cervicale OR 12.8 (p=0.009)</p> <p>Associazione borderline tra recente infezione e CAD (p=0.04)</p> <p>Fattori di rischio cardiovascolari non associati a CAD.</p> <p>Segni e sintomi: Cefalea più frequente in CAD che nei controlli, neck Pain più frequente in VAD che ICAD. Vertigine solo 52% VAD.</p>
--	------------------------------	------------------	---	---	--

<p>Risk factors and clinical presentation of craniocervical arterial dissection: preliminary results of a prospective case-control study</p> <p>Thomas LC et al, 2015</p>	<p>Studio prospettico caso-controllo/cross-over</p>	<p>CAD Gruppo controllo con ictus ischemico non-CAD</p>	<p>Confermare l'ipotesi che un trauma recente a testa o collo, terapia manuale (HVLA), recente infezione sono fattori di rischio per CAD. Confermare che pazienti con dolore da dissecazione arteriosa non hanno avuto altri segni o sintomi neurologici precedenti.</p>	<p>24 soggetti con CAD 21 soggetti con ictus non-CAD</p>	<p>Trauma alla testa o al collo 60 volte più probabile in soggetti con CAD rispetto a soggetti con ictus non-CAD ($p < 0.001$)</p> <p>Soggetti con CAD 6.7 volte più probabilità di avere emicrania rispetto a gruppo di controllo</p> <p>Associazione con terapia manuale, precedenti infezioni non significativa</p> <p>Presentazione clinica: Dolore con VAD in regione occipitale e del collo, ipsilaterale. Dolore con ICAD frontale (bilaterale) o retro-orbitale.</p> <p>In VAD, deficit di equilibrio in 90% soggetti.</p>
<p>Seasonal variability in spontaneous cervical artery dissection</p> <p>Paciaroni M et al, 2006</p>	<p>Studio osservazionale prospettico</p>	<p>CAD spontaneo (sCAD)</p>	<p>Indagare la variazione stagionale nella frequenza di CAD</p>	<p>352 pazienti con 380 sCAD in totale (305 ICAD, 75 VAD).</p>	<p>Maggior picco di incidenza in inverno rispetto alle altre stagioni (31.3%, 95% CI, $p = 0.021$).</p>

Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patient Metso et al, 2012	Studio caso-controllo	CAD	Indagare la frequenza dell'emicrania e i suoi subtipi (presenza o assenza di aura) tra pazienti con ictus da CAD e pazienti con ictus da altra eziologia, comparare pazienti CAD con e senza emicrania	635 pazienti con ictus da CAD 653 pazienti con ictus da altra eziologia	Emicrania senza aura è più comune in soggetti con ictus da CAD rispetto a soggetti con ictus da altra eziologia.
Cervical artery dissection: risk factors, treatment, and outcome; a 5 year experience from a tertiary care center Yaghi S et al, 2011	Studio osservazionale retrospettivo	CAD spontaneo e CAD traumatico	Identificare i sintomi più frequenti e i potenziali fattori di rischio per CAD	Soggetti reclutati da gennaio 2004 a dicembre 2009. 24 soggetti con CAD spontaneo 21 soggetti con CAD traumatico	Soggetti con CAD spontaneo maggiormente esposti a ipertensione (63% vs 30%, p=0.041), ipercolesterolemia (46% vs 9%), p=0.008).
Mild mechanical traumas are possibile risk factors for cervical artery dissection Dittrich R et al, 2006	Studio caso-controllo	CAD	Studiare l'associazione tra CAD e traumi meccanici minori, inclusa la terapia manuale.	47 soggetti con CAD di età inferiore a 60 anni 47 soggetti di controllo con ictus di diversa eziologia.	Debole o nessuna associazione tra trauma minore e CAD, compresa la terapia manuale.
Differential features of carotid and vertebral artery dissection: the CADISP study Debette et al, 2011		CAD e VAD	Confrontare i fattori di rischio, la presentazione clinica e radiologica, l'outcome di pazienti con ICAD e VAD.	619 soggetti con ICAD 327 pazienti con VAD	Dolore cervicale 2 volte più comune in soggetti con VAD rispetto a ICAD. Cefalea più comune in soggetti con ICAD rispetto a VAD. Soggetti con ICAD riportano maggiore frequenza di infezioni nel mese precedente.

Differential risk factors and outcomes of ischemic stroke due to cervical artery dissection in young adults Garg A et al, 2020	Studio osservazionale prospettico	CAD	Valutare i fattori di rischio e i fattori prognostici in soggetti con ictus ischemico associato a CAD	333 soggetti tra i 15 e i 45 anni, di cui 79 con diagnosi di ictus associato a CAD.	Pazienti con ictus associato a CAD sono più giovani, hanno avuto storia di emicrania e manipolazioni cervicali più frequentemente rispetto a gruppo non-CAD.
Vascular risk factors and morphometric data in cervical artery dissection: a case control-study Arnold 2009	Studio caso-controllo	CAD	Confrontare i principali fattori di rischio cardio-vascolari e fattori morfometrici tra soggetti con CAD e soggetti sani	239 soggetti con CAD (63% ICAD, 30% VAD, 7% entrambi) 516 soggetti sani	Differenze significative per altezza, peso e BMI, ma non differenze significative per fattori di rischio cardiovascolari.
Head/neck pain characteristics after spontaneous cervical artery dissection in the acute phase and on a long run. Mayer-Suess L et al, 2022	Studio osservazionale prospettico	CAD spontaneo	Valutare la qualità, intensità, localizzazione e andamento del dolore cervicale e cefalea associati a sCAD.	Sottogruppi: a) soggetti con IS o TIA vs soggetti con segni e sintomi locali di CAD. b) ICAD vs VAD c) M vs F Tot 279 soggetti	80.6% con cefalea e neck pain, esordio improvviso in 100% In soggetti con storia di cefalea, il 75.4% riporta nuovo tipo di dolore. Soggetti più giovani sviluppano più frequentemente dolore associato a CAD.

<p>Risk of Vertebrobasilar stroke and chiropractic care</p> <p>Cassidy et al, 2008</p>	<p>Studio caso-controllo e studio crossover</p>	<p>Infarto dell'arteria vertebrobasilare</p>	<p>Studiare l'associazione tra ictus da VBA e precedenti visite da professionista chiropratico, confrontando l'associazione con ictus da VBA e visite medico di medicina generale.</p>	<p>Gruppo 1: 818 soggetti con ictus da VBA</p> <p>Gruppo 2: 3164 soggetti sani senza eventi vascolari precedenti</p>	<p>Nessuna associazione tra ictus da VBA e visita chiropratica precedente all'evento in soggetti di età inferiore ai 45 anni. Associazione positiva tra visita da medico di medicina generale e ictus da VBA</p>
<p>Connective tissues anomalies in patients with spontaneous cervical artery dissection</p> <p>Giossi A et al, 2014</p>	<p>Studio caso-controllo</p>	<p>CeAD dissecazione arteria cervicale</p>	<p>Indagare la presenza di anomalie del tessuto connettivo in pazienti affetti da CAD</p>	<p>Gruppo 1: 84 pazienti con CeAD spontaneo</p> <p>Gruppo 2: 84 pazienti con ictus non-CAD</p> <p>Indagine con 68 items e analisi molecolare per alterazioni del tessuto connettivo</p>	<p>In soggetti con CAD spontaneo sono state riscontrate anomalie del tessuto connettivo.</p>
<p>Differences in demographic characteristics and risk factors in patients with spontaneous vertebral artery dissection with and without ischemic events</p> <p>Arnold et al, 2010</p>	<p>Studio caso-controllo</p>	<p>VAD</p>	<p>Indagare le differenze tra soggetti con VAD che hanno avuto un evento ischemico e soggetti con VAD senza evento ischemico</p>	<p>186 pazienti con VAD</p> <p>165 con evento ischemico</p> <p>21 senza evento ischemico</p>	<p>Genere maschile, maggiore età e fumo sono indipendentemente associate a VAD con ischemia.</p>

Di seguito vengono descritti i risultati degli studi analizzati dividendoli per argomento trattato.

3.1 Cefalea

3.1.1 Prevalenza della cefalea

La frequenza della cefalea associata a dissecazione dell'arteria cervicale è stata studiata in diverse pubblicazioni prese in esame. In particolare, non solo si tratta di un sintomo molto comune, ma sembra che sia anche il sintomo di esordio più frequente. Lo studio di Chandra et al del 2006 [14] ha riportato che si tratta del sintomo più frequente nei soggetti con CAD e VAD (rispettivamente 83% e 78%). Lo studio di Ulduz e colleghi del 2021 [15] conferma che la cefalea fosse presente nel 71.7% dei casi ed è stato il primo sintomo nel 64.2% dei soggetti con CAD, con ben l'81.6% che lo ha definito come un dolore "diverso e/o unico". Confrontando invece nello stesso studio i soggetti con ICAD e VAD, ben il 92% del gruppo VAD ha riportato cefalea, mentre solo il 53.6% nel gruppo ICAD ($p=0.002$).

Dallo studio di Thomas 2015 [16], in cui sono stati studiati 24 soggetti con CAD, quasi la totalità dei partecipanti ha riportato dolore come sintomo associato alla dissecazione, di cui l'83% presentava cefalea. Sempre Thomas nel 2011 [17] riporta una frequenza dell'81% di cefalea nel gruppo con dissecazione arteriosa cervicale rispetto al 51% dei soggetti nel gruppo di controllo con ictus da altra eziologia.

Nello studio di Mayer-Suess del 2022 [18], l'80.6% dei soggetti con CAD ha sviluppato cefalea o cervicalgia.

Al contrario, lo studio di Fukuhara et al 2015 [19] riporta una prevalenza inferiore per la sola cefalea, presente solo nel 53.8% dei soggetti con diagnosi certa e nel 53.8% in quelli con diagnosi probabile (entrambi non significativi).

3.1.2 Caratteristiche cliniche della cefalea

Nello studio di Wang et al del 2018 [20] quasi la totalità dei soggetti con segni e sintomi locali (60) ha dichiarato una comparsa improvvisa del dolore, con 12 pazienti su 17 (70.6%) con dissecazione del circolo anteriore e 38 su 43 (88.4%) con dissecazione del circolo posteriore. Il 41.2% con dissecazione anteriore ha sperimentato dolore in zona temporale. Al contrario, il 46.5% con dissecazione del circolo posteriore ha riportato dolore in zona occipitale. Il 23.5% e il 32.6% dei soggetti con dissecazione anteriore e posteriore ha confermato di aver sofferto di un dolore intermittente, mentre il 23.5% e il 20.9% di dolore pulsante, rispettivamente. Nella maggior parte di casi (70.6% CAD e l' 88.4% VAD), i soggetti in esame hanno accusato dolore in intensità severa (VAS 7-10). La frequenza temporale del dolore, sia per quanto riguarda la dissecazione anteriore che posteriore, non differisce in modo significativo tra costante o intermittente.

Il lavoro di Uluduz e colleghi [15], indagando le caratteristiche della cefalea in soggetti con CAD, riporta che il 32.1% ha riportato un dolore fulminante, il 20.8% dolore acuto, mentre il 18.9% dolore progressivo. Inoltre, la maggior parte dei soggetti presi in esame nello studio ha descritto il dolore come continuo (86.8%). In poco più della metà dei casi (57.9%) il sintomo era unilaterale, con una distribuzione ipsilaterale nel 65.8% delle presentazioni. Rispetto alle caratteristiche del dolore, la maggior parte dei soggetti ha descritto il dolore come throbbing, compressivo nel 15.8%, pressante nel 7.9%, carving nel 7.9% e bruciante solo nel 5.3%. In generale, il dolore era molto severo, con il 31.6% dei soggetti che ha riportato dolore tra 9-10 alla scala VAS. Confrontando soggetti con ICAD e VAD, ben il 92% del gruppo VAD ha riportato cefalea, mentre solo il 53.6% nel gruppo ICAD ($p=0.002$). Allo stesso modo il dolore cervicale era significativamente associato a VAD rispetto ad ICAD ($p<0.001$), i quali presentavano anche con maggior frequenza storia di cefalea (72.0% vs 39.3%, $p=0.017$).

Dallo studio di Arnold del 2006 [21], 20 soggetti con con ICAD o VAD presentavano cefalea e/o cervicalgia con caratteristiche varie. In 6/20 la comparsa di cefalea è stata progressiva in 6/20, acuta in 8/20 e fulminante in 4/20. La comparsa di cervicalgia è stata invece acuta in 7 soggetti su 7. Inoltre, la cefalea era continua in 15/20 soggetti e intermittente in 3/20; in modo simile la cervicalgia era continua in 12/20 e intermittente in 2/20.

Nei 15 soggetti con VAD, 7 hanno avuto dolore in zona occipitale e 2 emicrania. In tutti i pazienti il dolore è stato descritto come "diverso" da tutti gli episodi precedenti.

Nello studio di Campos del 2007 [22], il dolore associato a ICAD era risultato frontale o parietale ($p=0.013$ e $p=0.010$), mentre in caso di VAD il dolore era in zona occipitale o nucale ($p=0.047$ e $p<0.001$). Il 77% dei pazienti ha riportato dolore severo $NRS>7/10$. Il 60% ha descritto il dolore come pulsante, il 26% costrittivo, il 7% lieve, il 5% stabbino e il 2% bruciante. Non si è riscontrata differenza

significativa tra frequenza di episodi precedenti di cefalea primaria, emicrania e cefalea mio-tensiva tra pazienti con sCAD associato a dolore e sCAD senza dolore.

Dall'indagine di Thomas et al del 2015 [16], il 71% ha descritto la cefalea di intensità severa, ed alcuni hanno riportato come fosse "inusuale". Nei casi di dissecazione dell'arteria vertebrale, la cefalea era localizzata primariamente in regione occipitale (70%) e al collo (80%) ipsilateralmente. Nei casi di dissecazione della carotide interna, la cefalea era localizzata in zona frontale (solitamente bilaterale) o retro-orbitale (64%). Il 67% dei partecipanti riporta di aver sviluppato segni di allarme sia con caratteristiche ischemiche sia di cefalea o cervicalgia nelle 5 settimane precedenti l'ammissione in ospedale.

Nello studio di Mayer-Suess del 2022 [18], l'80.6% dei soggetti ha sviluppato dolore associato a CAD spontaneo e in tutti i soggetti l'esordio è stato immediato. Nel 49.1% dei casi la qualità del dolore era pulsante, era localizzato ipsilateralmente rispetto alla lesione ma si estendeva controlateralmente nel 56.2% dei soggetti e all'area del collo nel 66.5%. Nel 75.4% dei soggetti con storia di cefalea primaria, il dolore associato a CAD è stato descritto come nuovo nella sua presentazione. In tutti i soggetti il dolore è stato descritto come continuo (100%) e di moderata intensità (VAS 5/10). Nei casi di VAD, la qualità del dolore nel 58.6% dei soggetti era di natura pulsante.

Lo studio di Gallerini et al del 2018 [23] dimostra come il 93% dei soggetti con cefalea o neck Pain associati a CAD abbia avuto un esordio acuto. Inoltre, la voce C3a del ICHD-III beta "dolore severo e continuo per giorni" è stato l'item più citato dal gruppo con cefalea. Nel 65% dei soggetti, l'intensità del dolore è stata moderata-severa (6-9/10 in scala VAS). Come in altri studi, la localizzazione è stata prevalentemente in regione cervicale laterale e facciale in CAD, mentre nel gruppo VAD era presente nel collo posteriormente.

3.2 Cervicalgia

3.2.1 Prevalenza e caratteristiche cliniche della cervicalgia

Nella maggior parte degli studi presi in esame, la cervicalgia è stata indagata in associazione al neck pain. Nello studio di Thomas et al del 2011 [16], il dolore cervicale si presentava con una frequenza del 67% in soggetti con VAD e nel 45% di quelli con ICAD.

Dal lavoro di Fukuhara e colleghi [19], il 46% con diagnosi certa di VAD riportava neck pain e il 38.5% di quelli con diagnosi probabile. La frequenza scende al 27.8% nei casi in cui, secondo lo studio citato, la diagnosi sia solo possibile.

Nello studio sulla coorte CADISP di DeBette e colleghi [24], il dolore cervicale era frequente oltre il doppio nei pazienti con VAD rispetto a soggetti con ICAD ($p < 0.0001$).

Arnold del 2006 [21] riporta 12 soggetti su 20 con dolore cervicale e cefalea, mentre solo 2 con dolore cervicale isolato. L'esordio del neck pain è stato progressivo in 7 pazienti e acuto in altri 7. Inoltre, la cervicalgia era continua in 12 e intermittente in 2 pazienti. La qualità è stata definita "throbbing" in 4 soggetti, costrittiva in 10. In 8 pazienti il dolore cervicale era severo ed era localizzato in tutti i soggetti ipsilateralmente alla cefalea. Quando presente, il dolore cervicale si manifestava posteriormente in tutti i soggetti. La durata media del neck pain era di 11 giorni, con un range da 4h a 35 giorni.

Nello studio di Uluduz del 2020 [15], il dolore cervicale era significativamente più alto nei soggetti con VAD rispetto a quelli con ICAD ($p < 0.001$), confermando quanto riportato da Thomas nel 2011 e DeBette nel 2011.

Al contrario, lo studio di Gottesmann et al del 2012 [25] riporta che solo il 46% di soggetti con VAD manifestava cervicalgia. Anche nel lavoro di Chandra del 2006 il dolore cervicale era presente in percentuale lievemente maggiore nel gruppo VAD rispetto ad ICAD.

3.3 Segni e sintomi neurologici e/o autonomici

Il dolore cervicale o la cefalea può accompagnarsi in diversi casi ad altri segni e sintomi neurologici o sistemici.

Lo studio di Mayer-Suess [18] riporta che, seppur raramente, alcuni soggetti con dissecazione spontanea dell'arteria cervicale presentavano fotofobia (1,8%) e fonofobia (0,5%).

Thomas nello studio del 2015 [16], indagando la presentazione clinica di ICAD e VAD, riporta quanto segue:

- ICAD: 6 casi su 14 con paralisi facciale (43%), ptosi palpebrale in 9 casi su 14 (64%), sindrome di Horner in 2/14 (14%), disturbi visivi in 4/14 (29%), disturbi verbali 8/14 (57%), disturbi dell'equilibrio 1/14 (7%), e vertigine in 2/14 (14%). Inoltre, 8 su 14 hanno sviluppato debolezza all'arto inferiore (57%), solitamente riconosciuta come emiparesi.
- VAD: disturbo dell'equilibrio 9/10 (90%), vertigine 7/10 (70%), difficoltà verbale 7/10 (70%), nella maggior parte dei casi disartria, disturbo visivo in 5/10 (50%).

Sempre dallo studio di Thomas [16], 16 soggetti su 24 (67%) ha accusato sintomi di allarme nelle 5 settimane precedenti la data di ammissione in ospedale. Tra questi risultano maggiormente frequenti problemi di equilibrio 5/16 (31%) e disturbi visivi 5/16 (31%). 14/16 (88%) dichiarava che la cefalea o il dolore cervicale fossero diversi in natura rispetto agli episodi precedenti.

Ancora Thomas [17], già nello studio del 2011, aveva indagato la presentazione clinica della dissecazione arteriosa cervicale. In questo lavoro la vertigine era presente solo nel 52% dei soggetti con VAD, pur essendo un sintomo spesso indagato in caso di sospetta insufficienza vertebro-basilare. Già in questo studio comunque veniva riportata l'alta frequenza di problemi di equilibrio e atassia in soggetti con VAD (67%). Al contrario, ptosi e paralisi facciale erano molto più comuni in pazienti con dissecazione della carotide interna (entrambi 60%).

Anche Gottesman [25], nella revisione sistematica sulle caratteristiche cliniche di VAD del 2012, conferma che la vertigine è il sintomo più frequente nei soggetti con dissecazione dell'arteria vertebrale (58%).

Nello studio di Uluduz [15], confrontando le caratteristiche cliniche tra dissecazione anteriore o posteriore, si nota come sia la fotofobia che la fonofobia fossero decisamente maggiori nei casi di VAD rispetto a ICAD (56% e 52% vs 10.7% e 7.1%, $p < 0.001$ entrambi). Considerando i 53 casi di CAD studiati, il 52.8% ha riportato atassia, il 45.3 deficit neurologici, il 41.5% disturbi del linguaggio, 35,8% nausea, 22.6% difficoltà visive, 22.6% vomito, 9.17% alterazione della coscienza e 9.4% paralisi di un nervo craniale.

Nello studio di Chandra del 2006 [14] è stata riportata un'alta incidenza di nausea nel gruppo con VAD rispetto al gruppo ICAD (67% vs 33%, $p < 0.01$). In ogni gruppo considerato sono stati riportati sintomi vertebro-basilarici nella maggior parte dei soggetti, tra cui vertigine, disartria, perdita di coscienza, diplopia). Il 29% dei soggetti ha sofferto di sintomi quali parestesie a braccia o gambe e/op emiparesi. Altri sintomi con prevalenza media sono stati anisocoria (33%), sindrome di Horner 29%, paresi del volto 24%.

Dallo studio di Fukuhara e colleghi [19], in 83 soggetti con VAD unilaterale il 24.1% ha sperimentato vertigine e solo lo 0,5% tinnito. La sindrome di Wallenberg era presente nel 10.8% dei casi. È importante notare come la frequenza di vertigine fosse decisamente maggiore nel sottogruppo con diagnosi certa di VAD rispetto al sottogruppo con diagnosi possibile (38.5% vs 16.7%, $p = 0.012$).

Nello studio di Gallerini 2018 [23], di 28 pazienti sintomatici per VAD o CAD, 17 (61%) ha riportato altri sintomi oltre al dolore, tra cui sindrome di Horner, deficit dei nervi cranici, vertigine, instabilità posturale, sincope, TIA, ictus. In modo altrettanto interessante, il restante 39% dei pazienti non ha riportato altri sintomi oltre al dolore.

3.4 Fattori di rischio per dissecazione dell'arteria cervicale

I diversi fattori di rischio indagati negli studi presi in esame vengono riassunti schematicamente e messi a confronto.

3.4.1 Eventi meccanici precedenti e terapia manuale

Dallo studio di DeBette et al [24], seppur con significatività statistica borderline, i soggetti con VAD hanno avuto più frequentemente un trauma di entità minore nel mese precedente (36.5% vs 29.2%, $p = 0.02$).

La revisione sistematica di Gottesman et al [25], traumi minori e dissecazione del circolo posteriore sono raramente associati. Sembra che neppure infortuni sportivi, manipolazioni chiropratiche, e traumi

maggiori abbiano una vera correlazione con VAD. Alcuni esempi di traumi minori riportati dalla letteratura analizzata sono improvvisi movimenti rotatori della testa, massaggi, cadute, piegarsi, posizioni assunte per chirurgia. Gli sport identificati come possibili fattori di rischio sono jogging, equitazione, sciare, surfare e giocare a tennis.

Nello studio di Engelter [26], un trauma cervicale precedente (PCT) è stato definito come segue:

- ogni impatto meccanico diretto alla regione cervicale
- ogni impatto diretto alla testa con coinvolgimento indiretto della regione cervicale
- qualsiasi attività che causasse un incremento della pressione intratoracica.

Il PCT doveva occorrere entro 1 mese prima della comparsa del primo sintomo nel gruppo CAD, prima dell'evento ischemico nel gruppo IS non-CAD, o prima dell'intervista nel gruppo di controllo. Un precedente evento traumatico è stato sperimentato nel 40.5% dei soggetti con CAD, 10.8% dei soggetti con IS non-CAD, e 19.6% soggetti di controllo. La severità del trauma era media nell'88% di casi nel gruppo CAD, 94% nel gruppo IS non-CAD, e 98% nel gruppo di controllo. PCT era molto più comune in soggetti come CAD rispetto a soggetti sani (OR 3.7, 2.40-5.56). Tutti i sottotipi di trauma erano più comuni nel gruppo CAD rispetto al gruppo IS non-CAD, tra cui: manipolazioni cervicali, movimenti estremi della testa, sollevamento di oggetti pesanti.

Lo studio di Thomas et al 2011 [17] riporta che il 64% del gruppo CAD ha avuto una storia di trauma minore al collo nelle 3 settimane precedenti la dissecazione, di cui il 23% ha riportato una storia recente di terapia manuale. Al contrario, solo il 7% nel gruppo di controllo (ictus da altra eziologia) ha avuto un recente trauma al collo o alla testa, e solo un caso è stato sottoposto a terapia manuale. Complessivamente, l' OR per gruppo CAD è di 23.53 (6.31, 87.7) per trauma meccanico al collo ($p < 0.001$) e 12.8 (1.58, 104.28) per terapia manuale ($p = 0.009$), entrambi ancora significativi se aggiustati per genere ed età.

Sempre Thomas e colleghi nel 2015 [16] dimostrano che il 71% di soggetti nel gruppo CAD hanno avuto una storia recente di trauma meccanico minore nell' ultimo mese, più comune nei soggetti con VAD (90%) rispetto a quelli con ICAD (57%). Vengono descritti 3 principali meccanismi traumatici: rapido movimento non controllato della testa, intenso e inusuale sforzo fisico, posizione della testa estrema mantenuta nel tempo. Il primo tipo era quello più rappresentato con attività sportive che includevano ipertensione o deviazione laterale della testa, come pallavolo, rugby, go-kart. Nessuno dei partecipanti al gruppo di controllo ha avuto un episodio di trauma nel mese precedente. Complessivamente, i

soggetti nel gruppo CAD erano esposti con una probabilità maggiore di 60 volte a traumi meccanici al collo rispetto al gruppo di controllo ($p < 0.001$).

Rispetto alla terapia manuale cervicale, i soggetti con CAD erano stati 5.2 volte (95% CI 0.6) più esposti rispetto al gruppo di controllo, ma senza significatività statistica.

Nello studio di Dittrich et al [27], l'analisi dei fattori di rischio meccanici non ha dato differenze significative. La più grande differenza è stata data dal sollevamento di oggetti pesanti nelle 24 ore precedenti, più frequente nel gruppo CAD, ma non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0.08$). Solo l'analisi cumulativa dei fattori di rischio meccanici ha dato una significatività statistica tra i due gruppi nelle 24 ore precedenti l'evento ($p = 0.01$), ma nessuna differenza se considerati i 7 giorni precedenti ($p = 0.35$). Anche l'esposizione a terapia manuale nei 30 giorni precedenti non ha dato significatività statistica ($p = 0.16$).

Garg e colleghi nello studio del 2020 [28] dimostrano che il gruppo di soggetti con CAD (79), rispetto al gruppo con ictus da altra eziologia (254), ha subito manipolazione del collo nei 6 mesi (31.7% vs 2.0%, 95% CI, $p < 0.001$) e nelle 2 settimane precedenti (16.5% vs 1.6% CI 95%, $p < 0.001$). In 7 pazienti su 30, i sintomi sono iniziati durante o subito dopo l'intervento manipolativo. Il tempo tra manipolazione e presentazione all'ospedale era di 20.6 (41.1) giorni.

Dallo studio di Cassidy et al [29], in cui veniva indagata l'associazione tra ictus per dissecazione dell'arteria vertebrobasilare e visite chiropratiche, il 4% del gruppo VBA (818) e del gruppo di controllo (3164, soggetti sani) hanno visitato un chiropratico nei 30 giorni precedenti, mentre il 53% del gruppo VBA e il 30% del gruppo controllo ha visitato un medico di medicina generale nello stesso tempo. Rispetto a 1 mese, il 7.8% del gruppo VBA sotto i 45 anni ha avuto 3 o più visite dal chiropratico, mentre il 5.9% ha avuto tre o più visite dal medico o di medicina generale. Inoltre, ogni visita dal chiropratico nel mese precedente l'evento era associata con un aumentato rischio di infarto nei soggetti sotto i 45 anni OR 1.37 95% CI 1.04-1.91). Allo stesso modo, ogni visita con un medico di medicina generale nel mese precedente all'evento era associato, sempre nei soggetti sotto i 45 anni, ad un maggior rischio di infarto per VBA (OR 1.34 95% CI 0.94-1.87).

3.4.2 Cefalea e/o emicrania

Lo studio di Wang et al [20] mette a confronto due gruppi di soggetti, il primo gruppo con CAD associato a dolore, il secondo gruppo con CAD senza dolore. L'analisi con regressione logistica multivariata dimostra come pazienti di sesso femminile, con lesione del circolo posteriore, con storia di cefalea e con LDL < 1.8 mmol/L (37.5%) tendono a manifestare maggiormente l'evento CAD con dolore.

Metso e colleghi, nello studio del 2009 [30], mostrano che il 36% dei soggetti soffrivano di emicrania prima dell'evento di CAD (53% femmine, 27% maschi, $p < 0.001$). Di questi, gli autori hanno ottenuto sufficienti informazioni da 94 soggetti su 97 per sotto-classificare l'emicrania con aura, presente nel 63% dei casi (72% femmine, 54% maschi, $p = 0.078$).

Lo studio di Uluduz [15] riconosce un trend simile per quanto riguarda l'emicrania, con il 54.7% che presentava una storia di cefalea pregressa, e di cui il 37.7% riportava caratteristiche tipiche di emicrania. Tuttavia, solo un paziente ha presentato emicrania con aura.

Lo studio di Artto [31] riporta invece che la storia di emicrania, ed in particolare emicrania con aura, erano più comuni in pazienti con CAD rispetto ai controlli. La prevalenza di emicrania era del 36% (114/313) in pazienti CAD e del 23% (71/313) nei controlli (OR 2.15, 95%CI 1.48-3.14), mentre il 23% (71/313) dei pazienti CAD e il 12% (39/313) dei controlli ha avuto emicrania con aura (OR 2.41, 95% CI 1.53-3.80). Rispetto al genere, la prevalenza tra sottogruppo CAD M/F e controllo M/F era la seguente: nelle donne, emicrania 54% (57/105) vs 35% (37/105) (OR 2.30, 95% CI 1.28-4.13), emicrania con aura 35% (37/105) vs 18% (19/105) (OR 2.79, 95% CI 1.40-5.59). Negli uomini, emicrania 27% (57/208) vs 16% (34/208) (OR 2.02, 95% CI 1.23-3.31), emicrania con aura 16% (34/208) vs 10% (20/208) (OR 2.21, 95% CI 1.19-4.11). Non c'era invece differenza statisticamente significativa nella prevalenza di emicrania senza aura tra gruppo CAD e controllo. I soggetti con CAD hanno riportato maggior frequenza nella comparsa di sintomi prodromici al collo associati a CAD rispetto al gruppo controllo (26.5% vs 9.4%, $p = 0.02$) e vomito (71.1% vs 50%, $p = 0.044$). Da 57 pazienti sono state ottenute informazioni sulla modifica dell'emicrania dopo la dissecazione arteriosa. Il 51% (29/57) hanno riportato una diminuzione dell'emicrania subito dopo l'evento CAD.

Nel lavoro di Engelter e colleghi [26] sembra che, rispetto al gruppo di controllo con ictus ischemico di altra eziologia, il gruppo CAD sia positivamente associato a storia di emicrania ($p < 0.001$).

Thomas nello studio del 2015 [16] dimostra che il 42% dei partecipanti con CAD ha avuto storia di emicrania, e i partecipanti in questo gruppo erano 6.7 volte (95% CI, 1.3-3.38) più esposti a emicrania rispetto al gruppo di controllo ($p=0.02$).

Dallo studio di Garg e colleghi [28], i soggetti con CAD rispetto ai pazienti con ictus non-CAD erano più giovani ed avevano una prevalenza maggiore di storia di emicrania (26.6% vs 15.4%, 95% CI $p=0.025$)

Arnold e colleghi nello studio del 2010 [32] riportano che i soggetti con sVAD e ischemia, rispetto al gruppo con sVAD e segni/sintomi locali, avevano con minor frequenza storia di emicrania senza aura (17% vs 38%, $p=0.025$). Nessuna differenza per quanto riguarda emicrania con aura.

Anche lo studio di Giossi et al del 2014 [33] conferma che i pazienti con CAD spontaneo, a differenza di soggetti con ictus non-CAD, tendono ad una più alta prevalenza di emicrania (42.8% vs 15.5%, $p<0.001$), in particolare senza aura (36.9% vs 9.5%, $p<0.001$),

Rist e colleghi [34] confermano quanto riportato dagli altri studi con una revisione sistematica. Infatti, incrociando i risultati degli articoli revisionati (5), è emerso un'incremento statisticamente significativo nel rischio di CAD tra i partecipanti con storia di emicrania. (OR 2.06, 95% CI 1.33-3.19). Tuttavia, stratificando l'analisi per emicrania con aura, il rischio di CAD per soggetti con emicrania associato ad aura era solo apparente (OR=1.94, 95% CI 1.21-3.10). Il rischio di CAD in soggetti con aura non è quindi statisticamente significativo (OR 1.50, 95% CI 0.76-2.96). Inoltre, dallo studio non c'è indicazione che lo stato di aura modifichi l'associazione tra emicrania e CAD.

3.4.3 Recenti infezioni

Lo studio di Debette e colleghi [24], mettendo a confronto gruppo CAD con gruppo VAD, riporta che un'infezione nella settimana precedente alla dissecazione è più frequente in soggetti con ICAD piuttosto che con VAD (21.7% vs 14.6%, $p=0.009$).

Il lavoro di Hunter [35] riporta che, in una coorte di studio che comprendeva 3.610 soggetti di età media 52 +/- 16 anni, i soggetti con CeAD erano stati esposti a sintomi simil-influenzali nei 15 giorni (OR 1.88, 95% CI 1.20 - 2.94), 30 giorni (OR 1.74, 95% CI 1.22 - 2.46) e 90 giorni (OR 1.35, 95% CI 1.00 - 1.81)

precedenti rispetto allo stesso intervallo di tempo uno e due anni prima. Inoltre, la misura di effetto diminuiva con l'aumento degli intervalli di tempo dall'evento.

Lo studio di Cheng [36], al contrario, non ha trovato alcuna associazione tra CAD e recente infezione in pazienti con ictus associato a CAD e ictus non associato a CAD.

Thomas nel 2011 [17] invece dimostra che il 26% dei soggetti nel gruppo con dissecazione ha avuto una storia di infezione o malattia virale prima dell'ammissione in ospedale, rispetto a solo il 9% del gruppo di controllo, con un OR di 3.77 (95% CI, 1.07-13.24).

Ancora Thomas nel 2015 [16] riporta che il gruppo CAD era 2.5 volte maggiormente esposto a recente infezione rispetto al gruppo di controllo, ma in questo caso senza significatività statistica.

Anche Dittrich [27] conferma una tendenza simile, con una prevalenza maggiore di infezioni nei 7 giorni precedenti alla comparsa dei sintomi nel gruppo CAD rispetto al gruppo di ictus non-CAD, raggiungendo quasi la significatività statistica ($p=0.07$).

3.4.4 Stagionalità

La stagionalità sembra sia legata indirettamente alla storia di infezioni.

Lo studio di Thomas del 2011 [17] riporta che le dissecazioni sono avvenute per la maggior parte in autunno o inverno (64%), mentre 53% degli ictus nel gruppo di controllo è avvenuto sempre nelle stesse stagioni.

Anche Paciaroni [37] nel suo studio dimostra che la dissecazione arteriosa è stata più frequente in inverno (31.3%, 95% CI, 26.5-36.4, $p=0.021$) rispetto alla primavera (25.5% 95% CI, 21.1-30.3), estate (23.5%, 95% CI, 19.3-28.3), e autunno (19.7% 95% CI, 15.7-24.1). Anche la dissecazione della carotide interna ha una frequenza maggiore in inverno rispetto all'estate ($p=0.033$), mentre l'evento VAD non è statisticamente associato al periodo invernale ($p=0.153$).

3.4.5 Disordini del tessuto connettivo

Lo studio di Giossi et al del 2014 [33] riporta che i segni che suggeriscono anomalie del tessuto connettivo sono stati rinvenuti più frequentemente nel gruppo di pazienti con CAD spontaneo rispetto al gruppo con ictus non-CAD (score medio 4.5 +- 3.5 vs 1.9 +- 2.3, $p < 0.001$). Il 96.4% dei soggetti nel gruppo CAD aveva almeno un segno di anomalia del tessuto connettivo rispetto al 66.7% del gruppo ictus non-CAD ($p < 0.001$). Di tutti i segni indagati, anomalie dello scheletro, della pelle e degli occhi, così come dismorfismi cranio-facciali sono maggiormente osservabili in pazienti con CAD spontaneo rispetto ad altre anomalie distribuite equamente tra i due gruppi.

L'anomalia scheletrica più frequente è la scoliosi e il pectus excavatum moderato, mentre l'anomalia della pelle prevalente è una moderata iper-estensione. Anche l'iper-mobilità o lassità di alcune articolazioni è maggiormente frequente nel gruppo di pazienti con CAD spontaneo.

Arnold invece nel 2010 non trova differenze e anomalie del tessuto connettivo in soggetti con sVAD associata a ischemia e sVAD associata solo a segni e sintomi locali.

Nella revisione di Gottesmann [25], complessivamente nei 12 studi che hanno indagato la presenza di disordini del tessuto connettivo solo il 7.9% ha una diagnosi di patologia, tra cui la displasia fibromuscolare. Tuttavia, tra gli studi inclusi, il range va dal 1.1% al 56% negli studi con meno pazienti.

3.4.6 Fattori di rischio cardiovascolari

Lo studio di Chandra et al [14], indagando i diversi fattori di rischio in soggetti con CAD e VAD, riporta che il fumo (36%) e l'assunzione di alcol (36%) sono i fattori di rischio maggiormente associati a CAD, mentre ipertensione (44%), fumo (44%) e iperlipidemia (44%) sono i fattori maggiormente associati a VAD.

Al contrario, lo studio di DeBette [24] dimostra che ipertensione e ipercolesterolemia non hanno raggiunto la significatività statistica nel confronto tra CAD e VAD.

Anche lo studio di Arnold del 2009 [32], confrontando soggetti con CAD spontaneo e sani, conferma che abitudini di fumo presente e/o passato, ipertensione, diabete mellito e ipercolesterolemia non differiscono in modo statisticamente significativo tra i 2 gruppi.

Metso [30] riporta invece che il 39% dei maschi e il 29% delle femmine erano fumatrici attivi al momento del ricovero in ospedale per CAD.

Lo studio di Pezzini [38] risulta più interessante. Confrontando 3 gruppi (153 soggetti con CAD spontaneo, 153 soggetti con ictus ischemico IS non-CAD e controlli), il gruppo di soggetti con IS non-CAD mostra maggior frequenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito e ipercolesterolemia rispetto agli altri due gruppi. Confrontando la prevalenza di ipertensione tra gruppo con CAD e gruppo di controllo, si nota un trend associativo che tuttavia non raggiunge la significatività statistica ($p=0.058$). Tale associazione risulta maggiore se l'analisi viene ristretta ai pazienti con sCAD a cui è stata eseguita una risonanza magnetica o una tomografia computerizzata per confermare la presenza di infarto cerebrale o ai pazienti con infarto causato da VAD, rispetto ai soggetti con sCAD senza infarto cerebrale o pazienti con ICAD. Oltre all'ipertensione, nessuna delle altre variabili indagate, tra cui fumo, diabete, ipercolesterolemia e utilizzo di contraccettivi orali risulta significativamente associato a CAD.

Rispetto alla revisione di Gottesman [25], il 34% dei soggetti con CAD (170/496) riporta storia di consumo di tabacco.

Anche nello studio di Engelter [26], tra i fattori di rischio cardiovascolari, il gruppo di soggetti con ictus ischemico non-CAD presenta maggior associazione con ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, fumo (tutti con $p<0.001$) rispetto al gruppo ictus in seguito a CAD.

Nello studio di Artto [31], il fumo era più comune in soggetti con CAD rispetto ai controlli (36.7% vs 22.7%, $p<0.001$). Anche l'ipertensione era prevalente in soggetti con CAD rispetto ai controlli (41.2% vs 24.0%, $p<0.001$). Non c'era invece differenza nella prevalenza di diabete tra i due gruppi a confronto (3.8% vs 6.7%, $p=0.11$).

Cheng e colleghi [36], nel loro studio, hanno descritto i fattori di rischio vascolari come segue:

-ipertensione: pressione sistemica ≥ 140 mmHG e diastolica ≥ 90 mmHg, o assunzione di anti-
ipertensivi.

-diabete: glucosio a digiuno ≥ 7.0 mmol/L, 2h post-prandiale ≥ 11.1 mmol/L, o terapia ipoglicemica.

-colesterolo: LDL <1.80 mmol/L o LDL >1.80 mmol/L in base a standard di prevenzione per eventi
ischemici cerebro-vascolari.

-storia di fumo/alcol: nessuna assunzione, passata assunzione, attuale assunzione.

Rispetto ai valori di trigliceridi, il gruppo CAD presentava 1.3 +- 0.7 mmol/L, il gruppo non-CAD 1.7 +-1.1 mmol/L, con differenza statisticamente significativa (p=0.012). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata invece per sesso, ipertensione, diabete, fumo, alcol, valori LDL e HDL, colesterolo totale.

I fattori di rischio stratificati e inclusi in una analisi con regressione logistica multivariata hanno mostrato che l'età inferiore a 50 anni, (OR 2.98, 95% CI 1.43-6.21, p=0.004), trigliceridi < 1.6 mmol/L (OR 3.51 95% CI 1.69-7.27, p=0.001) e cefalea/dolore cervicale (OR 2.94, 95% CI 1.39-6.20, p=0.005) erano positivamente correlate a CAD.

Yaghi nel suo studio [39], in cui indaga le differenze tra soggetti con CAD spontaneo e traumatico, non trova differenze statisticamente significative per fumo e diabete. Le dissecazioni spontanea sono però maggiormente associate a ipertensione (63% vs 30%, p=0.041) e ipercolesterolemia (46% vs 9%, p=0.008) rispetto a quelle traumatiche.

Lo studio di Thomas [17] conferma che che i fattori di rischio cardio-vascolari, tra cui ipertensione (OR 0.23 95% CI 0.09-0.58, p=0.001), fumo (OR 0.22 95% CI, 0.13-0.73, p=0.001), colesterolo elevato (OR0.27 95% CI 0.11-0.66) sono più frequenti nel gruppo di controllo con ictus da altra causa rispetto al gruppo con ictus da CAD.

Dittrich [27], come altri autori, non trova associazione significativa per ipertensione, diabete mellito e fumo tra gruppo CAD gruppo con ictus non-CAD.

Arnold nel 2010 [40] riporta che i soggetti nel gruppo sVAD con ischemia erano più frequentemente fumatori (43% vs 14%, p=0.010) rispetto a sVAD con segni e sintomi locali. Le altre caratteristiche, tra cui ipertensione, diabete mellito e ipercolesterolemia non differiscono tra i due gruppi.

Per ultimo, lo studio di Giossi del 2014 [33] dimostra che i pazienti con CAD spontaneo tendono ad avere una minor prevalenza di ipercolesterolemia (13.1% vs 34.5%, p=0.001), sono meno frequentemente ipertesi, fumatori o diabetici (tutti fattori di rischio che comunque non raggiungono la significatività statistica).

3.4.7 Fattori di rischio antropometrici e clinici

Lo studio di Debette [24] fa notare che i soggetti con ICAD erano significativamente più vecchi rispetto ai pazienti con VAD (45.7 ±9.6 vs 41.1 ±9.9, $p<0.0001$) ed erano per la maggior parte uomini.

Anche Artto [31] riporta che c'è una preponderanza di sesso maschile in gruppo CAD (66.5%, $p<0.001$).

Arnold nel 2010 [40] descrive nel suo studio che i soggetti con VAD ed evento ischemico, rispetto a VAD con segni e sintomi locali, erano più frequentemente maschi (63% vs 29%, $p=0.002$) e avevano età maggiore (43.6 ±9.9 vs 38.6 ±9, $p=0.027$)

Sempre Arnold, già nello studio del 2009 [32], dimostra invece che i soggetti con CAD spontaneo hanno mediamente altezza maggiore rispetto al gruppo di controllo sani (171.3 cm SD 8.6 vs 167.7 cm SD 8.9, $p<0.0001$), peso minore rispetto ai controlli (67.5 kg SD 12.2 vs 69.3 SD 14.6, $p<0.0001$), così come il BMI risulta minore rispetto al gruppo di controllo (22.9 SD 3.3 vs 24.5 SD 4.2, $p<0.0001$).

4. DISCUSSIONE

La revisione della letteratura ha avuto come obiettivo l'analisi dei segni e sintomi tipici di dissecazione cervicale. Inoltre, sono stati inclusi nella ricerca i fattori di rischio che possono far sospettare il clinico della presenza dell'evento vascolare in corso. Di seguito vengono discussi i risultati ottenuti dividendoli per semplicità in diverse categorie:

- Fattori di rischio antropometrici e clinici
- Fattori di rischio cardiovascolari
- Disordini del tessuto connettivo
- Eventi traumatici
- Storia di emicrania
- Storia di infezione/stagionalità
- Caratteristiche di cefalea, cervicalgia e sintomi associati

4.1 Fattori di rischio antropometrici e clinici

Alcuni degli studi presi in esame hanno considerato le caratteristiche antropometriche e cliniche dei soggetti inclusi. Ad esempio, lo studio di Arnold e colleghi del 2009 [32] riporta che esiste un'associazione tra CAD spontaneo, altezza e basso BMI. Secondo gli autori, spiegare la relazione tra questi fattori antropometrici e CAD risulta complesso: si ipotizza che maggiori forze meccaniche in soggetti più alti potrebbero agire sulle strutture cervicali. Anche fattori genetici potrebbero giocare un ruolo decisivo, poiché, secondo quanto riportato in letteratura, soggetti con sindrome di Marfan sono più alti rispetto alla popolazione normale. Tuttavia, il gruppo di controllo è rappresentato da volontari che potrebbero non rappresentare la popolazione generale.

Nello studio di Debette et al del 2011 [24] invece, effettuato sulla coorte dello studio CADISP, i pazienti con ICAD avevano età maggiore ed erano la maggior parte maschi rispetto ai pazienti con VAD. L'età più giovane dei pazienti con VAD suggerisce che ci possano essere dei fattori di rischio dipendenti dall'età che influenzano differenzialmente la presentazione di ICAD o VAD. La prevalenza più alta di maschi nel gruppo ICAD invece può significare che ci siano dei fattori ormonali o fattori di rischio associati al genere da considerare nell'espressione della patologia

Sempre Arnold del 2010 [40] ha indagato il rischio di ictus ischemico in pazienti con dissecazione dell'arteria vertebrale. I risultati della ricerca dimostrano che il genere maschile e una maggiore età sono indipendentemente associate al rischio di ictus ischemico. Nel primo caso, una possibile spiegazione del fenomeno può essere data dal fattore protettivo degli estrogeni nel genere femminile. Infatti, questi possono contribuire ad una migliore funzione endoteliale nelle donne e ad un migliore meccanismo di riparazione in seguito a VAD. La maggiore età invece, secondo gli autori, può portare a maggior suscettibilità ad eventi trombotici e ad un elevato grado di infiammazione sistemica.

In definitiva, sembra che il genere maschile sia più esposto ad eventi dissecanti delle arterie cervicali. Maggiore è la discordanza sull'età, in quanto gli studi esaminati riportano percentuali diverse di presentazione. I soggetti con CAD infatti possono presentare stili di vita differenti rispetto all'età considerata.

4.2 Fattori di rischio cardiovascolari

I tipici fattori di rischio cardiovascolari indagati negli studi inclusi nella revisione sono ipertensione, obesità, fumo, diabete mellito e ipercolesterolemia. Nello studio di Arnold del 2009 [32], che ha confrontato soggetti CAD con un gruppo sano, i maggiori fattori di rischio cardiovascolari, tra cui fumo, diabete mellito, ipertensione e ipercolesterolemia, non sono statisticamente associati a dissecazione cervicale. Tuttavia, questi risultati sono difficili da confrontare con quelli ottenuti da altri studi che indagano le differenze tra soggetti con CAD e soggetti con ictus ischemico di altra natura. Sarebbe quindi necessario valutare l'impatto dei fattori di rischio cardiovascolari in uno studio più ampio in modo da escludere con maggior sicurezza la relazione tra queste variabili. Inoltre, secondo quanto riportato dagli autori, sono stati indagati solo alcuni dei principali fattori di rischio cardiovascolari. Altri

fattori, come l'etnia, la concentrazione di proteina C-reattiva, di omocisteina, l'uso di contraccettivi orali ed emicrania non sono stati considerati nello studio in questione. Anche nella ricerca di Garg e colleghi del 2020 [28] non è stata trovata un'associazione significativa tra dissecazione dell'arteria cervicale e fattori di rischio cardiovascolari per ictus, tra cui ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, fumo e obesità. Tuttavia, lo studio comprende un campione piuttosto ristretto, condizione che ne limita la validità.

Nello studio di Wang [20], i pazienti con LDL < di 1.8 mmol/L erano più suscettibili a manifestare dolore. Anche Cheng et al [36] riporta che il gruppo con CAD aveva una concentrazione di trigliceridi < 1.6 mmol/L, rispetto al gruppo con ictus non-CAD. Una spiegazione di tale associazione può essere data considerando che l'aumento di trigliceridi favorisce il processo di aterosclerosi, formando una parete arteriosa più rigida e meno incline a lesioni. Inoltre, l'aumento di trigliceridi porta ad accumulo di tessuto adiposo, riducendo l'intensità di traumi minori e di conseguenza il rischio di dissecazione. Non si è dimostrata una differenza significativa per l'ipertensione tra i due gruppi, lasciando quindi l'associazione tra CAD e ipertensione controversa. Se confrontato però con lo studio CADISP di Debette et al del 2011 [24], che utilizza controlli sani rispetto al gruppo CAD, la proporzione di soggetti con ipertensione nel gruppo con dissecazione cervicale è maggiore. Lo studio di Pezzini et al del 2006 dimostra invece che, rispetto ai controlli sani, una storia di ipertensione è associata ad un maggior rischio di CAD. In particolare, l'ipertensione sembra predisporre maggiormente verso una presentazione di dissecazione posteriore piuttosto che anteriore. Gli autori speculano sul fatto che le arterie vertebrali, per il loro decorso, siano maggiormente vulnerabili a traumi meccanici e che siano oltretutto maggiormente suscettibili agli effetti dell'ipertensione su base cronica. Yaghi e colleghi nel loro studio [39] hanno trovato che i soggetti con ipertensione avevano il doppio del rischio di sviluppare CAD spontaneo rispetto a soggetti con CAD traumatico. Anche per quanto riguarda l'ipercolesterolemia, questa era decisamente più frequente in soggetti con CAD spontaneo. Gli autori quindi confermano che la presenza di fattori di rischio cardiovascolari, come appunto ipertensione e ipercolesterolemia, può avere un ruolo nella patogenesi della dissecazione spontanea. Anche in questo caso bisogna però considerare che soggetti con fattori di rischio cardiovascolari hanno uno stile di vita tendenzialmente più sedentario, a differenza dei soggetti con CAD traumatico che possono essere stati esposti più frequentemente ad eventi precedenti di tipo meccanico alla luce di maggior attività fisica.

Nello studio di Thomas et al del 2011 [17], il gruppo con CAD aveva una media di 1.4 fattori di rischio cardiovascolari rispetto a 3.23 nel gruppo senza CAD.

Sempre Thomas e colleghi, nello studio del 2015 [16], suggeriscono che i fattori di rischio cardiovascolari non rappresentano un indicatore utile per capire quali pazienti possano essere a rischio

di CAD. Queste percentuali rivelano che indagare questi fattori di rischio in pazienti giovani possa non dare informazioni utili nel determinare la probabilità di evento avverso. Nello stesso studio, il 21% dei soggetti con CAD era fumatore, condizione che può portare ad un aumento dei marker infiammatori e della pressione arteriosa, potenzialmente responsabili della maggior fragilità delle pareti arteriose. Anche lo studio di Metso et al del 2009 [30] riporta una associazione significativa tra CAD e fumo. Sia il numero di sigarette fumate ogni giorno che il numero di pacchi di sigarette annuali erano relativamente alti in entrambi i sessi. Sempre considerando il fumo come fattore di rischio, Arnold e colleghi nello studio del 2010 [40] dimostrano che nei soggetti con VAD il fumo aumenta statisticamente il rischio di sviluppare ictus ischemico. Infatti, nei fumatori la funzione endoteliale è maggiormente compromessa e viene inoltre attivata la cascata di coagulazione, aumentando la formazione di trombi nell'arteria con dissecazione.

Dall'analisi dei risultati emersi negli studi inclusi, si può ritenere che i maggiori fattori di rischio cardiovascolari non siano determinanti nel riconoscimento di dissecazione cervicale. Tuttavia, l'ipertensione resta un fattore controverso, per cui ancora non si è giunti ad una conclusione definitiva sul suo ruolo nella patogenesi di CAD. La concentrazione di trigliceridi, più bassa nei gruppi con dissecazione, può essere ritenuta un fattore sfavorevole nella presentazione della patologia. Infine, soggetti fumatori sono considerati più a rischio di sviluppare una dissecazione per l'effetto degradante del fumo sulle pareti arteriose.

4.3 Disordini del tessuto connettivo

Lo studio di Thomas e colleghi del 2015 [16] ha indagato l'associazione tra CAD e patologie del tessuto connettivo. In questa analisi, l'8% dei soggetti era stato diagnosticato con un disordine del tessuto connettivo, ma i segni della patologia non erano visibili clinicamente. Sembra quindi complesso e non conclusivo per il clinico indagare nella valutazione la presenza di segni tipici di alterazione del tessuto connettivo, tra cui lassità articolare e ipermobilità, per discernere i pazienti a rischio CAD.

4.4 Eventi traumatici e terapia manuale

Diversi autori hanno indagato la relazione tra CAD e precedenti eventi meccanici, tra cui anche l'esposizione a pratiche di terapia manuale. Garg et al [28] nello studio del 2020 non trova una associazione diretta tra storia recente di trauma e CAD, ma conferma una relazione tra CAD e recente manipolazione. Infatti, un'alta percentuale di soggetti inclusi nello studio con storia di dissecazione dell'arteria vertebrale ha ricevuto una manipolazione cervicale rispetto a quelli con dissecazione anteriore. Tuttavia, la raccolta anamnestica effettuata sui pazienti inclusi nella ricerca può essere stata alterata da "recall bias" e ciò limiterebbe fortemente la validità dello studio. Thomas nello studio del 2011 [16] riporta una associazione statisticamente significativa tra CAD e trauma minore, inclusa la terapia manuale alla regione del collo. Non ci sono però dati sulla tipologia di terapia manuale ricevuta, per cui non è possibile conoscere il rischio relativo delle diverse modalità con cui viene applicata (manipolazioni, mobilizzazione, massaggio...). Sempre Thomas, nello studio del 2015 [17], riporta che un trauma minore recente è statisticamente associato a CAD. Tuttavia, la terapia manuale, in particolare la manipolazione del collo, non sembra sia in questo caso associata a CAD. In accordo con lo studio di Dittrich et al del 2006 [27], le categorie di trauma riportate sono le seguenti: rapido movimento della testa, in particolare in estensione o latero-flessione, sforzo fisico intenso e inusuale, attività con posizione prolungata in estensione della testa. Dittrich e colleghi infatti hanno trovato una associazione tra CAD e stress meccanico lieve nelle 24 ore precedenti l'evento. Inoltre, il dolore al collo era frequente nei 7 giorni precedenti l'esordio dei sintomi di CAD. L'esposizione a terapia manuale nei pazienti con CAD era doppia rispetto ai soggetti con ictus non associato a CAD, ma non raggiungeva comunque la significatività statistica. Inoltre, gli autori non hanno notato differenze sostanziali analizzando periodi di tempo minori di 7 giorni e di 24 ore dalla terapia manuale all'inizio dei sintomi. L'odd ratio per il rischio di CAD e terapia manuale nei 30 giorni era 2.3 nell'analisi univariata e si abbassava a 1.7 quando l'analisi è stata aggiusta per genere, diabete, fumo, storia familiare e ictus precedenti. In definitiva, i risultati dello studio indicano solo una debole associazione tra terapia manuale e CAD che può risultare tuttavia importante nella patogenesi della dissecazione. Gli autori comunque affermano che è più probabile per un paziente con CAD richiedere un intervento manuale durante l'ospedalizzazione rispetto a pazienti con ictus da altra eziologia e perciò risulterebbe documentato più frequentemente. Lo studio inoltre indaga altri 6 potenziali trigger meccanici: sollevamento di pesi, rapporti sessuali, traumi cervicali diretti o indiretti, movimenti incontrollati della testa, e attività sportiva nelle 24 ore e nei 7 giorni precedenti rispetto all'esordio dei sintomi. Nell'analisi cumulativa di questi 7 fattori, inclusa la terapia manuale, è stata trovata una maggiore frequenza di trigger meccanici nei pazienti con CAD nelle 24 ore precedenti alla manifestazione della dissecazione. Sembra quindi che l'esposizione a traumi lievi possa spiegare l'insorgenza di CAD.

Lo studio di Cassidy [29] ha confermato l'associazione tra dissecazione dell'arteria vertebrale, ictus e precedenti visite chiropratiche. In seconda analisi, il disegno dello studio (case-crossover) ha permesso di controllare l'effetto di variabili indipendenti che possono potenzialmente confondere i risultati. Infatti, fattori come obesità, fumo, ipertensione non diagnosticata, patologie del tessuto connettivo e altri connessi al rischio di VBA e ictus vengono difficilmente registrati nei database ospedalieri. Lo studio però ha trovato anche una forte associazione tra precedenti visite dal medico di medicina generale e VBA/ictus. Una possibile spiegazione di tale associazione risiede nel fatto che i pazienti, soffrendo inizialmente di dolore cervicale e cefalea, ricercano cure mediche e/o chiropratiche prima che la dissecazione si manifesti. Poiché risulta improbabile che la visita dal medico di medicina generale sia la causa della dissecazione o dell'ictus, si può assumere che l'associazione osservata sia solo apparente. Infatti, la ricerca di cure dal medico può rappresentare un background comune nei pazienti che soffrono in seguito di VBA o ictus. Gli autori comunque dichiarano di non avere escluso la manipolazione cervicale come possibile fattore confondente. Per questo motivo i risultati andrebbero interpretati con cautela e inseriti in una prospettiva clinica più ampia. Non viene esclusa la possibilità che manipolazioni o anche mobilizzazioni a fine range in fase di valutazione possano provocare un evento tromboembolico.

Sempre rispetto agli eventi meccanici, nello studio di Engelter et al [26] del 2013 il 40% circa dei soggetti ha riportato una storia di trauma precedente all'evento, e nel 90% dei casi è stato classificato come lieve. Inoltre, un insulto di origine meccanica è stato registrato con una frequenza quasi doppia nei pazienti CAD rispetto al gruppo sano o al gruppo con ictus da altra eziologia. Considerando che i soggetti con CAD differiscono nei fattori di rischio vascolare rispetto ai pazienti con ictus non-CAD, la minor frequenza di traumi lievi nel secondo gruppo può essere indirettamente influenzata da uno stile di vita più sedentario. Tuttavia, anche il confronto tra gruppo CAD e soggetti sani (fattori di rischio vascolari simili) mostra una frequenza diversa nella storia di trauma. Lo studio di Engelter dimostra quindi una associazione veritiera tra CAD e precedente manipolazione cervicale.

Rispetto al tipo di traumi meccanici riportati dai soggetti nello studio, la maggior parte possono essere considerati eventi comuni in persone con stile di vita attivo. Per questo motivo gli autori propongono di considerare il termine "evento trigger meccanico" piuttosto che "trauma".

Nello studio di Debette et al. del 2011 [24], i pazienti con VAD rispetto a quelli con ICAD hanno avuto una maggiore prevalenza di traumi minori e lamentavano più comunemente dolore cervicale. Gli autori giustificano quanto emerso dallo studio considerando che le arterie vertebrali sono ancorate al rachide cervicale e possono essere più suscettibili a stress meccanici. Al contrario, le arterie carotidi comuni sono circondate da diversi strati muscolari e da tessuto adiposo che potenzialmente le proteggono da

insulti meccanici. Anche lo studio di Yaghi e colleghi del 2012 [39] indica che la dissecazione per cause traumatiche colpiva maggiormente l'arteria vertebrale. Secondo gli autori, l'arteria vertebrale che, arrivando alla base del cranio, cambia direzione da verticale ad orizzontale potrebbe essere maggiormente esposta a lesione o lievi traumi.

4.5 Storia di emicrania

Dallo studio di Artto [31], con un campione piuttosto consistente (313 casi e 313 controlli) viene confermata l'associazione tra emicrania e CAD. Inoltre, viene anche riportata una associazione tra CAD ed emicrania con aura. Gli autori speculano anche su una possibile relazione causale tra emicrania e CAD in quanto, in seguito a dissecazione arteriosa, l'emicrania tende significativamente verso un miglioramento del sintomo. I soggetti nel gruppo CAD riportano frequenti episodi di vomito associati agli attacchi di emicrania: tali eventi potrebbero sottoporre le arterie cervicali a intense forze meccaniche e quindi contribuire al danno endoteliale. Tuttavia, secondo gli autori, una relazione causale tra episodi di vomito e CAD risulta alquanto improbabile. L'emicrania poi risultava essere più intensa nei soggetti CAD rispetto ai controlli in termini di episodi severi e/o moderati. Questo studio conferma quindi l'associazione tra CAD ed emicrania, ma è anche l'unico che riporta una maggiore associazione tra CAD ed emicrania con aura. Tuttavia, riportano gli autori, negli studi indagati non ci sono sufficienti soggetti con emicrania associata ad aura per rendere la ricerca sufficientemente esaustiva.

Anche lo studio di Metso del 2012 [41] dimostra che l'emicrania, in particolare con aura, è più frequente nei soggetti con CAD rispetto al gruppo di controllo con ictus non-CAD. Secondo gli autori, è plausibile che l'emicrania acceleri o contribuisca ai processi patologici che portano a dissecazione di arterie cervicali in pazienti già suscettibili. Inoltre, dallo studio sembra anche che l'emicrania non influisca sulla comparsa di ictus in seguito a CAD. Già con lo studio del 2009 Metso [30] riporta un prevalenza lievemente maggiore di emicrania in soggetti con CAD rispetto alla popolazione generale. Inoltre, tra i soggetti con emicrania c'è una maggiore prevalenza di pazienti con aura rispetto alla sola emicrania. Tuttavia, nella meta-analisi di Rist et al [34] l'emicrania aumenta di 2 volte il rischio di CAD, ma non trova evidenza che lo stato di aura modifichi tale associazione.

4.6 Storia di infezione/stagionalità

Nello studio di Cheng [36], c'è una proporzione maggiore di soggetti con CAD che ha avuto una recente infezione, ma senza una vera differenza statisticamente significativa. Lo studio di Hunter [35] conferma una associazione tra sintomi simil-influenzali (ILI) e CAD spontaneo. Infatti, a supporto dell'ipotesi iniziale, i sintomi simil-influenzali erano presenti con maggior probabilità nei 3 mesi precedenti a CAD rispetto allo stesso periodo di tempo esattamente un anno e due anni prima negli stessi soggetti. Non è stata invece trovata una associazione statisticamente significata tra influenza e CAD, probabilmente a causa del basso numero di casi confermati. Tuttavia, sembra che ci sia un trend simile a quello per i sintomi simil-influenzali. Nello studio di Hunter vengono fatte delle ipotesi sul link tra sintomi influenzali/influenza e dissecazione arteriosa. Paciaroni nello studio del 2006 [37] osserva che l'occorrenza di CAD e ICAD ha un picco nel periodo invernale. La spiegazione data dagli autori è che sia l'infezione in sé, ma anche traumi minori per tosse o starnuti possano essere dei trigger della patologia. In particolare, l'infiammazione sistemica potrebbe essere il principale meccanismo di dissecazione andando a danneggiare la pareti arteriose. Al contrario, Hunter e colleghi non ritengono che traumi minori siano il collegamento tra ILI e CAD.

Anche nello studio di Thomas del 2011 [17], il gruppo con CAD ha avuto più casi di infezione recente rispetto al controllo. Gli autori, perciò, raccomandano di indagare la storia recente di infezione in pazienti che si presentano a valutazione clinica ed essere prudenti nell'utilizzo della terapia manuale nei casi positivi. Ancora Thomas nello studio del 2015 [16] riporta che il 21% dei soggetti con CAD ha avuto una infezione recente, ma l'incidenza era simile anche nel gruppo di controllo (ictus non-CAD). Bisogna notare comunque che l'infezione era più frequente in soggetti con dissecazione della carotide interna rispetto alla arteria vertebrale.

Nello studio di Debette et al [24], confrontando pazienti con ICAD e VAD, quelli con dissecazione anteriore hanno riportato più frequentemente una storia di recente infezione nelle settimane precedenti la diagnosi. Quanto riportano può suggerire che il danno endoteliale, con una certa probabilità alla base dell'associazione tra CAD e infezione, avvenga più facilmente nei tessuti più vicini al sito di infezione, come le arterie carotidi in prossimità del tratto respiratorio superiore.

4.7 Cefalea, cervicalgia e sintomi associati

Tra i sintomi riportati nei pazienti che hanno sviluppato una dissecazione dell'arteria cervicale, cefalea e dolore cervicale sono stati quelli più frequenti. Lo studio di Cheng del 2018 [36] conferma che la cefalea e la cervicalgia sono positivamente associate a CAD. Infatti, secondo gli autori la presenza di dolore alla testa o al collo dovrebbe far sospettare la presenza di CAD in pazienti con ictus ischemico. In modo più approfondito, lo studio di Mayer-Suess del 2022 [18] presenta un'analisi delle caratteristiche di cefalea e cervicalgia nella fase acuta della dissecazione arteriosa. Nella coorte in esame la maggior parte dei casi si presenta con un esordio del sintomo improvviso che progredisce in modo continuo e che raramente risponde ad analgesici orali. Un esordio fulminante è riportato solo nel 5.5% dei pazienti. La fotofobia e la fonofobia invece sono sintomi rari nei pazienti con CAD. Rispetto alle zone di dolore, la cervicalgia solitamente è riportata nella regione postero-laterale. Tuttavia, dallo studio non è possibile definire con esattezza la localizzazione del sintomo data la variabilità riportata. La presentazione del dolore era nella maggior parte dei casi descritto come pulsante o sordo dai soggetti con dissecazione della carotide interna. Inoltre, in quasi tutti i casi il sintomo è stato descritto come nuovo in qualità. Nello studio di Wang [20] circa il 14% dei pazienti con CAD presentavano solo dolore come primo sintomo. I soggetti con dissecazione posteriore erano più soggetti a manifestare dolore rispetto a quelli con dissecazione anteriore. Una possibile spiegazione è che il sistema posteriore abbia una vascolarizzazione maggiore rispetto a quella anteriore. Per quanto riguarda la distribuzione del dolore, questo si è presentato nel 40% dei casi ipsilateralmente rispetto alla dissecazione, nel 52.7% dei casi bilateralmente e nel 7.3% dei casi controlateralmente. Inoltre, il 41.2% dei pazienti con dissecazione della carotide interna aveva dolore in zona temporale, e il 46.5% nella zona occipitale quando l'evento riguardava l'arteria vertebrale. Si può quindi ritenere anche in questo caso che il sito di dolore non sia sempre concorde con la zona di lesione. Inoltre, il 70.6% e l'88.4% dei pazienti hanno lamentato dolore da moderato a intenso rispettivamente per la dissecazione anteriore e posteriore. La frequenza del sintomo poteva essere continua o intermettente e poteva durare da alcuni giorni a diversi mesi. Ne risulta quindi che la presentazione del sintomo dolore sia varia e non sempre patognomonica della dissecazione.

Anche lo studio di Arnold del 2006 [21] indaga la presentazione di cefalea come unico sintomo in pazienti con CAD. La presentazione tipica di cefalea era di intensità severa, pulsante e continua. Anche il dolore cervicale era continuo in natura, ma più spesso costrittivo piuttosto che intenso. L'esordio del dolore era molto variabile (acuto, progressivo, fulminante). La localizzazione era maggiormente occipitale in pazienti con VAD. Anche in questo studio, i soggetti in esame tranne uno hanno dichiarato che il dolore era inusuale o nuovo rispetto alle esperienze precedenti. Gli autori concludono che sia la cefalea che il dolore cervicale possono presentarsi come sintomi isolati in pazienti con CAD, ma sulla popolazione generale resta comunque un evento raro. Lo studio può presentare importanti bias di

inclusione in quanto i pazienti sono stati reclutati in un ospedale specializzato in cefalee nel quale vengono visitati giornalmente circa 7000 pazienti. Inoltre, le procedure diagnostiche prevedono l'analisi per immagini con tutti i pazienti che presentano cefalea ad eziologia incerta.

Nello studio di Uluduz [15] si riporta che il 71.7% dei soggetti nel gruppo CAD presentava cefalea ed era il primo sintomo nel 64.2% dei casi. Il dolore è stato descritto nella maggior parte dei casi come pulsante, intenso, unilaterale o ipsilaterale alla dissezione. Il 37.7% dei pazienti ha avuto una storia di emicrania, con una frequenza quindi maggiore rispetto alla popolazione generale. La dissecazione riguardava nel 52.8% dei casi l'arteria carotide interna, mentre il 47.2% l'arteria vertebrale. La cefalea si è risolta in media in 7.7 giorni con un range da 24 ore a 1 mese. Il dolore cervicale era presente nel 37.7% dei pazienti e fotofobia o fonofobia erano più comuni nei pazienti con VAD: una spiegazione del fenomeno osservato viene data dal possibile coinvolgimento delle strutture del tronco encefalico, attraverso l'irritazione delle afferenze cervicali che giustificherebbero la presenza dei sintomi ischemici.

Thomas, nel lavoro del 2011 [17], sottolinea il fatto che la vertigine era presente solo nel 52% dei casi di VAD, pur essendo un sintomo spesso indagato come determinante nella presenza di dissecazione dell'arteria vertebrale. Gli autori riportano anche che atassia e problemi di equilibrio sono comuni in soggetti con VAD. In modo simile, la presenza di paralisi facciale ptosi suggerisce di effettuare l'esame dei nervi cranici in pazienti con ICAD.

Sempre Thomas, con lo studio del 2015 [16], conferma che cefalea e cervicalgia sono presentazioni tipiche di CAD. Tuttavia, la localizzazione non sembra definitiva nella diagnosi differenziale del disturbo, in quanto i pattern di presentazione sembra possano presentarsi in modo anomalo in alcuni casi descritti nello studio. Come riportato anche da altri autori, diversi soggetti con CAD hanno descritto il dolore come inusuale e nuovo rispetto al solito. Rispetto alla dissecazione vertebrale, alcuni aspetti tipici di ischemia come disartria, vertigine, disequilibrio, debolezza generalizzata all'arto inferiore, parestesie e disturbi visivi erano comuni nei casi riportati. Gli autori sottolineano comunque come la vertigine sia riportata solo nel 38% dei casi, pur essendo un sintomo a cui comunemente viene data molta importanza nella valutazione clinica. Nei casi di dissecazione della carotide interna, i segni e sintomi ischemici più comuni erano ptosi, debolezza agli arti e disturbi della parola. Gli autori riportano anche alcune caratteristiche tipiche che possono presentarsi precocemente rispetto alla diagnosi di CAD: deficit visivi, disequilibrio, vertigine, disfasia, parestesie all'arto superiore e debolezza (solitamente di breve durata). In particolare, Thomas sottolinea che i pazienti non sono stati in grado di capire l'importanza di tali segni e sintomi, associandone la presentazione all'età, allo stress o alla stanchezza. Ancora una volta quindi sottolinea l'importanza per il clinico di saper indagare in modo approfondito questi aspetti quando si presenta un paziente con dolore cervicale o cefalea.

Lo studio di Fukuhara [19] invece indaga i sintomi iniziali di dissecazione dell'arteria vertebrale. Gli autori riportano che i pazienti con diagnosi di VAD hanno riportato più frequentemente cefalea e/o cervicalgia unilaterale (72% dei partecipanti) e vertigine. Anche gli autori di questo studio speculano sulla possibilità che il dolore sia irradiato dalle pareti delle arterie vertebrali al collo e alla testa ipsilateralmente. Tuttavia, il campione dello studio è relativamente piccolo e i sintomi di alcuni pazienti sono stati definiti ambigui.

Nello studio di Campos [22], i pazienti con dissecazione della carotide interna presentavano più frequentemente dolore nella regione anteriore della testa, mentre nei soggetti con VAD il sintomo si distribuiva nella zona nucale e/o occipitale. Lo studio non ha trovato invece una relazione significativa tra dissecazione con dolore e precedenti episodi di emicrania o cefalea mio-tensiva. Gallerini [23] con lo studio del 2018 riporta che un esordio recente di cefalea con presentazione continua e tempo contingente può essere considerato un importante "red flag" nella diagnosi di CAD. Gli autori suggeriscono per questo motivo che un'analisi approfondita dell'anamnesi del paziente e delle caratteristiche della cefalea sia fondamentale nel processo di diagnosi differenziale.

5. CONCLUSIONI

L'obiettivo della tesi è stato quello di analizzare i segni e sintomi nei pazienti che presentano una dissecazione delle arterie cervicali. L'importanza di una valutazione corretta, basata sul riconoscimento delle caratteristiche di manifestazione della patologia e dei fattori di rischio che possono predisporre la comparsa, è di fondamentale importanza per indirizzare il paziente al professionista adeguato. La difficoltà di una corretta diagnosi differenziale è data dalla presenza di dolore che può mimare una condizione muscolo-scheletrica, ma che in realtà nasconde una patologia dissecante sottostante. Per questo motivo, il fisioterapista deve possedere gli strumenti decisionali, le conoscenze adeguate e l'esperienza per poter riconoscere precocemente la presenza di una dissecazione dell'arteria cervicale. Di seguito vengono descritte le conclusioni della tesi sui segni e sintomi, ma anche sui fattori di rischio, che devono far sospettare al clinico la potenziale presenza di una patologia dissecante cervicale.

5.1 Caratteristiche cliniche e antropometriche

Il genere maschile sembra maggiormente esposto a dissecazioni delle arterie cervicali. Rispetto all'età invece, non c'è molta concordanza, ma mediamente l'evento colpisce tra i 41 e i 45 anni con un range di +-10 anni circa.

5.2 Fattori di rischio

I tipici fattori di rischio cardiovascolari non sembrano fortemente associati al rischio di sviluppare una dissecazione dell'arteria cervicale. Solo l'ipertensione resta ancora un elemento controverso per cui è necessario effettuare studi più approfonditi. Fumo, recente infezione, storia di emicrania, traumi cervicali precedenti sono caratteristiche da indagare quando si sospetta una lesione arteriosa. Rispetto alla terapia manuale, gli studi esaminati non sono esaustivi sul suo ruolo come evento precipitante di una dissecazione. Tuttavia, per un paziente che presenta dolore cervicale e/o cefalea è comune visitare un medico o un fisioterapista e in entrambi i setting la probabilità di un evento vascolare successivo non

cambia. Per questo motivo sono necessari studi più precisi per escludere possibili fattori di confondimento legati alla scelta della terapia rispetto all'evento avverso.

5.3 Segni e sintomi

La dissecazione di un'arteria cervicale si manifesta tipicamente con cefalea e/o dolore cervicale. Tendenzialmente la distribuzione del dolore è frontale, temporale o retro-orbitale nei casi di dissecazione dell'arteria carotide interna, occipitale o nucale e retro-laterale al collo con la dissecazione dell'arteria vertebrale. Rispetto alla lateralità, i sintomi possono essere sia ipsilaterali, bilaterali e controlaterali. L'esordio è tipicamente acuto e improvviso, con un decorso che può essere continuo o intermittente. La maggior parte dei soggetti riferisce che il dolore era nuovo in natura e diverso da eventi precedenti. Fotofobia e fonofobia non sono sintomi frequenti in pazienti con dissecazione. La vertigine è comune almeno nel 50% delle manifestazioni di dissecazione vertebrale, assieme a disartria, disequilibrio, debolezza generalizzata all'arto inferiore, parestesie e disturbi visivi. Nei casi di dissecazione della carotide interna, i segni e sintomi ischemici più comuni erano ptosi, debolezza agli arti e disturbi della parola. Tutti questi sintomi andrebbero indagati adeguatamente in fase di valutazione clinica e, se presenti, dovrebbero far sospettare il professionista della presenza di una dissecazione di arteria cervicale in corso.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1) Kerry, Roger, and Alan J. Taylor. 'Cervical Arterial Dysfunction Assessment and Manual Therapy'. *Manual Therapy* 11, no. 4 (November 2006): 243–53. <https://doi.org/10.1016/j.math.2006.09.006>.
- 2) Thanvi, B, S K Munshi, S L Dawson, and T G Robinson. 'Carotid and Vertebral Artery Dissection Syndromes'. *Postgraduate Medical Journal* 81, no. 956 (1 June 2005): 383–88. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2003.016774>.
- 3) Park, Kwan-Woong, Jong-Sun Park, Sun-Chul Hwang, Soo-Bin Im, Won-Han Shin, and Bum-Tae Kim. 'Vertebral Artery Dissection : Natural History, Clinical Features and Therapeutic Considerations'. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 44, no. 3 (2008): 109. <https://doi.org/10.3340/jkns.2008.44.3.109>.
- 4) Bahrain Mokri, O. Wayne Houser, Burton A. Sandok, David G. Piepgras, *Neurology* Jun 1988, 38 (6) 880; DOI: 10.1212/WNL.38.6.880
- 5) Caplan, Louis R., and Val??rie Biousse. 'Cervicocranial Arterial Dissections': *Journal of Neuro-Ophthalmology* 24, no. 4 (December 2004): 299–305. <https://doi.org/10.1097/00041327-200412000-00007>.
- 6) Arnold, Marcel, and Marie-Germaine Bousser. 'Carotid and Vertebral Artery Dissection'. *Practical Neurology* 5, no. 2 (April 2005): 100–109. <https://doi.org/10.1111/j.1474-7766.2005.t01-1-00292.x>.

- 7) Schievink, W I, B Mokri, and J P Whisnant. 'Internal Carotid Artery Dissection in a Community. Rochester, Minnesota, 1987-1992.' *Stroke* 24, no. 11 (November 1993): 1678–80. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.11.1678>.
- 8) Lee, V. H., R. D. Brown, J. N. Mandrekar, and B. Mokri. 'Incidence and Outcome of Cervical Artery Dissection: A Population-Based Study'. *Neurology* 67, no. 10 (28 November 2006): 1809–12. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000244486.30455.71>.
- 9) Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine* 1999;340:115–26.
- 10) Kaperonis, E.A., C.D. Liapis, J.D. Kakisis, D. Dimitroulis, and V.G. Papavassiliou. 'Inflammation and Atherosclerosis'. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 31, no. 4 (April 2006): 386–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.11.001>.
- 11) Mitchell, Jeanette. 'Vertebral Artery Atherosclerosis: A Risk Factor in the Use of Manipulative Therapy?' *Physiotherapy Research International* 7, no. 3 (August 2002): 122–35. <https://doi.org/10.1002/pri.249>.
- 12) Rushton, A., D. Rivett, L. Carlesso, T. Flynn, W. Hing, and R. Kerry. 'International Framework for Examination of the Cervical Region for Potential of Cervical Arterial Dysfunction Prior to Orthopaedic Manual Therapy Intervention'. *Manual Therapy* 19, no. 3 (June 2014): 222–28. <https://doi.org/10.1016/j.math.2013.11.005>.
- 13) Myers, Bradley J., Deborah Davey, and Chad E. Cook. 'Factors Associated with Cervical Arterial Dysfunction: A Survey of Physical Therapist Educators in the United States'. *Journal of Manual &*

Manipulative Therapy 29, no. 1 (2 January 2021): 33–39. <https://doi.org/10.1080/10669817.2020.1719300>.

- 14) Chandra, Ankur, Ahmed Suliman, and Niren Angle. 'Spontaneous Dissection of the Carotid and Vertebral Arteries: The 10-Year UCSD Experience'. *Annals of Vascular Surgery* 21, no. 2 (March 2007): 178–85. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2006.10.020>.
- 15) Uludüz, Derya, Toghrol Mastanzade, Seden Demirci, İpek Midi, and Baki Göksan. 'Headache Characteristics and Frequency of Migraine in Patients with Cervical Artery Dissections'. *Acta Neurologica Belgica* 121, no. 5 (October 2021): 1173–78. <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01674-6>.
- 16) Thomas, Lucy C., Darren A. Rivett, John R. Attia, and Christopher Levi. 'Risk Factors and Clinical Presentation of Cervical Arterial Dissection: Preliminary Results of a Prospective Case-Control Study'. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 45, no. 7 (July 2015): 503–11. <https://doi.org/10.2519/jospt.2015.5877>.
- 17) Thomas, Lucy C., Darren A. Rivett, John R. Attia, Mark Parsons, and Christopher Levi. 'Risk Factors and Clinical Features of Craniocervical Arterial Dissection'. *Manual Therapy* 16, no. 4 (August 2011): 351–56. <https://doi.org/10.1016/j.math.2010.12.008>.
- 18) Mayer-Suess, Lukas, Florian Frank, Thomas Töll, Christian Boehme, Elke R Gizewski, Gudrun Ratzinger, Gregor Broessner, Stefan Kiechl, and Michael Knoflach. 'Head/Neck Pain Characteristics after Spontaneous Cervical Artery Dissection in the Acute Phase and on a Long-Run'. *Cephalalgia* 42, no. 9 (August 2022): 872–78. <https://doi.org/10.1177/03331024221079298>.

- 19) Fukuhara, Kousuke, Toshiyasu Ogata, Shinji Ouma, Jun Tsugawa, Juntaro Matsumoto, Hiroshi Abe, Toshio Higashi, Tooru Inoue, and Yoshio Tsuboi. 'Impact of Initial Symptom for Accurate Diagnosis of Vertebral Artery Dissection'. *International Journal of Stroke* 10, no. SA100 (October 2015): 30–33. <https://doi.org/10.1111/ijss.12546>.
- 20) Wang, Yuhan, Wenchao Cheng, and Yajun Lian. 'The Headache and Neck Pain in Ischemic Stroke Patients Caused by Cervicocerebral Artery Dissection. A Case-Control Study'. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 28, no. 3 (March 2019): 557–61. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.034>.
- 21) Arnold, M. 'Pain as the Only Symptom of Cervical Artery Dissection'. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77, no. 9 (18 May 2006): 1021–24. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.094359>.
- 22) Campos, Cynthia R., Marcelo Calderaro, Milberto Scaff, and Adriana B. Conforto. 'Primary Headaches and Painful Spontaneous Cervical Artery Dissection'. *The Journal of Headache and Pain* 8, no. 3 (June 2007): 180–84. <https://doi.org/10.1007/s10194-007-0387-6>.
- 23) Gallerini, Simone, Luca Marsili, Manuele Bartalucci, Caterina Marotti, Alberto Chiti, and Roberto Marconi. 'Headache Secondary to Cervical Artery Dissections: Practice Pointers'. *Neurological Sciences* 40, no. 3 (March 2019): 613–15. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3576-y>.
- 24) DeBette, S., C. Grond-Ginsbach, M. Bodenart, M. Kloss, S. Engelter, T. Metso, A. Pezzini, et al. 'Differential Features of Carotid and Vertebral Artery Dissections: The CADISP Study'. *Neurology* 77, no. 12 (20 September 2011): 1174–81. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822f03fc>.
- 25) Gottesman, Rebecca F., Priti Sharma, Karen A. Robinson, Martinson Arnan, Megan Tsui, Karim Ladha, and David E. Newman-Toker. 'Clinical Characteristics of Symptomatic Vertebral Artery

Dissection: A Systematic Review'. *The Neurologist* 18, no. 5 (September 2012): 245–54. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31826754e1>.

- 26) Engelter, S. T., C. Grond-Ginsbach, T. M. Metso, A. J. Metso, M. Kloss, S. Debette, D. Leys, et al. 'Cervical Artery Dissection: Trauma and Other Potential Mechanical Trigger Events'. *Neurology* 80, no. 21 (21 May 2013): 1950–57. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318293e2eb>.
- 27) Dittrich, R., D. Rohsbach, A. Heidbreder, P. Heuschmann, I. Nassenstein, R. Bachmann, E.B. Ringelstein, G. Kuhlenbäumer, and D.G. Nabavi. 'Mild Mechanical Traumas Are Possible Risk Factors for Cervical Artery Dissection'. *Cerebrovascular Diseases* 23, no. 4 (2007): 275–81. <https://doi.org/10.1159/000098327>.
- 28) Garg, Aayushi, Girish Bathla, Vaelan Molian, Kaustubh Limaye, David Hasan, Enrique C. Leira, Colin P. Derdeyn, Harold P. Adams, and Amir Shaban. 'Differential Risk Factors and Outcomes of Ischemic Stroke Due to Cervical Artery Dissection in Young Adults'. *Cerebrovascular Diseases* 49, no. 5 (2020): 509–15. <https://doi.org/10.1159/000510437>.
- 29) Cassidy, J. David, Eleanor Boyle, Pierre Côté, Yaohua He, Sheilah Hogg-Johnson, Frank L. Silver, and Susan J. Bondy. 'Risk of Vertebrobasilar Stroke and Chiropractic Care'. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 32, no. 2 (February 2009): S201–8. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2008.11.020>.
- 30) Metso, T. M., A. J. Metso, O. Salonen, E. Haapaniemi, J. Putaala, V. Artto, J. Helenius, M. Kaste, and T. Tatlisumak. 'Adult Cervicocerebral Artery Dissection: A Single-Center Study of 301 Finnish Patients'. *European Journal of Neurology* 16, no. 6 (June 2009): 656–61. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02535.x>.

- 31) Artto, V., T.M. Metso, A.J. Metso, J. Putaala, E. Haapaniemi, M. Wessman, M. Färkkilä, M. Kallela, and T. Tatlisumak. 'Migraine with Aura Is a Risk Factor for Cervical Artery Dissection: A Case-Control Study'. *Cerebrovascular Diseases* 30, no. 1 (2010): 36–40. <https://doi.org/10.1159/000313608>.
- 32) Arnold, M, B Pannier, H Chabriat, K Nedeltchev, C Stapf, F Buffon, I Crassard, et al. 'Vascular Risk Factors and Morphometric Data in Cervical Artery Dissection: A Case-Control Study'. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80, no. 2 (1 February 2009): 232–34. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.151324>.
- 33) Giossi, A., M. Ritelli, P. Costa, A. Morotti, L. Poli, E. Del Zotto, I. Volonghi, et al. 'Connective Tissue Anomalies in Patients with Spontaneous Cervical Artery Dissection'. *Neurology* 83, no. 22 (25 November 2014): 2032–37. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001030>.
- 34) Rist, Pamela M, Hans-Christoph Diener, Tobias Kurth, and Markus Schürks. 'Migraine, Migraine Aura, and Cervical Artery Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Cephalalgia* 31, no. 8 (June 2011): 886–96. <https://doi.org/10.1177/0333102411401634>.
- 35) Hunter, Madeleine D, Yeseon P Moon, Eliza C Miller, Erin R Kulick, Amelia K Boehme, and Mitchell SV Elkind. 'Influenza-Like Illness Is Associated with Increased Short-Term Risk of Cervical Artery Dissection', 2023.
- 36) Cheng, Wenchao, Yuhan Wang, Yajun Lian, Jing Zhang, Yake Zheng, Yiying Hu, Yuan Chen, Shouyi Wu, Zhi Huang, and Yinping Shi. 'A Case–Control Study of the Determinants for Cervicocerebral Artery Dissection'. *Journal of Neurology* 266, no. 1 (January 2019): 119–23. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9096-0>.

- 37) Paciaroni, M. 'Seasonal Variability in Spontaneous Cervical Artery Dissection'. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77, no. 5 (1 May 2006): 677–79. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.077073>.
- 38) Pezzini, A. 'Arterial Hypertension as Risk Factor for Spontaneous Cervical Artery Dissection. A Case-Control Study'. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77, no. 1 (1 January 2006): 95–97. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.063107>.
- 39) Yaghi, Shadi, Nancy Maalouf, and Salah G. Keyrouz. 'Cervical Artery Dissection: Risk Factors, Treatment, and Outcome; A 5-Year Experience From a Tertiary Care Center'. *International Journal of Neuroscience* 122, no. 1 (January 2012): 40–44. <https://doi.org/10.3109/00207454.2011.622453>.
- 40) Arnold, Marcel, Rebekka Kurmann, Aekaterini Galimanis, Hakan Sarikaya, Christian Stapf, Jan Gralla, Dimitrios Georgiadis, et al. 'Differences in Demographic Characteristics and Risk Factors in Patients With Spontaneous Vertebral Artery Dissections With and Without Ischemic Events'. *Stroke* 41, no. 4 (April 2010): 802–4. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.570655>.
- 41) Metso, T. M., T. Tatlisumak, S. Debette, J. Dallongeville, S. T. Engelter, P. A. Lyrer, V. Thijs, et al. 'Migraine in Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients'. *Neurology* 78, no. 16 (17 April 2012): 1221–28. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318251595f>.