



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 2014/2015

Campus Universitario di Savona

**Variazione di parametri immuno endocrini in
seguito ad applicazione di manipolazioni
vertebrali**

Candidato:

Dott. Ft. Alessio Marocco

Relatore:

Dott. Ft. OMT Marco Minacci

INDICE

Abstract.....	pag.3
Introduzione.....	pag.4
• Sostanza P.....	pag.5
• 13,14-dihydro-15-keto Prostaglandin F_{2a}	pag.6
• Tumor Necrosis Factor- α	pag.7
• Interleuchina-1 β	pag.8
• Interleuchina-2.....	pag.8
• Interleuchina-6.....	pag.9
• Proteina C Reattiva.....	pag.10
• Immunoglobuline.....	pag.11
• Epinefrina e Norepinefrina.....	pag.12
• Ossido Nitrico.....	pag.12
• Cortisolo.....	pag.13
• Neurotensina.....	pag.14
• Ossitocina.....	pag.14
• Orexina A.....	pag.15
• Creatinfosfochinasi, Lattato Deidrogenasi, Troponina I, Mioglobina, Enolasi Neurone Specifica, Aldolasi.....	pag.16
Materiali e Metodi.....	pag.17
Risultati.....	pag.20
• Flow chart.....	pag.22
• Elenco articoli.....	pag.23
Discussione.....	pag.50
Conclusioni.....	pag.54
Bibliografia principale (corpo della revisione).....	pag.55
Bibliografia secondaria.....	pag.56
Sitografia immagini.....	pag.63

ABSTRACT

Le manipolazioni spinali rappresentano una tecnica manuale molto specifica e dai numerosi risvolti terapeutici. Numerosi effetti neurofisiologici sono già stati ampiamente documentati, tuttavia non sono stati ancora chiariti del tutto i meccanismi che portano alla manifestazione di alcuni di essi. Tra gli effetti delle manipolazioni più intriganti dal punto di vista riabilitativo si collocherebbero gli eventuali cambiamenti dei parametri immuno endocrini all'interno del corpo umano scatenati proprio dall'applicazione delle tecniche in oggetto; la comprensione approfondita di quest'eventualità, oltre che fornire nuove implicazioni riabilitative, potrebbe offrire la spiegazione ad alcuni degli effetti neurofisiologici ai quali si faceva riferimento in precedenza. Questa revisione è stata svolta analizzando la letteratura scientifica su 3 banche dati (*MEDLINE*, *SCOPUS* e *PEDro*) al fine di indagare lo stato dell'arte su questo argomento. Sono stati quindi selezionati 10 articoli, esclusivamente *randomized controlled trials*, che costituiscono la bibliografia principale di questo lavoro. Dai risultati di questa revisione emerge che le manipolazioni spinali, oltre a configurarsi come tecniche sicure, sarebbero in grado di influire sull'espressione di questi parametri, come ad esempio mediatori dell'infiammazione, immunoglobuline o neurotrasmettitori. I risultati, comprendendo studi le cui analisi sono condotte su parametri differenti, con strutture, metodiche eterogenee e composti da gruppi poco numerosi o con soli soggetti asintomatici, non consentono una loro interpretazione univoca. Resta come dato consistente il fatto che le manipolazioni spinali sembra possano condizionare l'espressione dei parametri immuno endocrini, tuttavia risulta palese come si potrà approfondire la conoscenza in materia solamente uniformando le ricerche e le metodiche con le quali esse vengono condotte.

INTRODUZIONE

Le manipolazioni spinali (SM) costituiscono un approccio terapeutico manuale molto specifico e utilizzato da svariati professionisti che operano nel campo della sanità, in particolare fisioterapisti, chiropratici e osteopati, per il trattamento del dolore muscoloscheletrico (Brown M, 2010). Una definizione frequentemente utilizzata per descrivere le SM è quella di una procedura manuale che consiste in un impulso diretto a muovere un'articolazione al di là del suo range di movimento fisiologico senza tuttavia oltrepassare il suo limite anatomico (Evans DW, 2010; Gatterman MI, 1994). L'applicazione di queste tecniche innesca diversi effetti all'interno del corpo umano come, ad esempio, i cambiamenti dei riflessi fisiologici (Fryer G, 2012) e l'incremento dell'eccitabilità neuromuscolare (Dishman JD, 2010), generato sia a livello spinale che corticospinale (Fryer G, 2012). Nondimeno le evidenze ad oggi in nostro possesso mostrano come, tra le risposte neurofisiologiche più importanti associate alle SM, si collochi la conseguente modifica della sensibilità (George SZ, 2006), in particolare la rapida ipoalgesia seguente l'applicazione della tecnica manipolativa (Bishop MD, 2011); una delle radici di questa simultanea riduzione del dolore percepito coincide con la riduzione dell'attivazione di diverse aree associate alla pain matrix (Sparks C, 2013). L'ipoalgesia si accompagna, oltre all'eccitazione della corteccia motoria descritta precedentemente, anche alla concomitante stimolazione del sistema nervoso simpatico (Bialosky JE, 2009; Pickar JG, 2002). Sebbene quindi sempre più studi dimostrino che gli effetti delle SM vadano oltre i soli cambiamenti biomeccanici (Dishman JD, 2003), i meccanismi che costituiscono la base di questi effetti neurofisiologici non sono stati ancora chiariti del tutto per cui molti autori hanno rivolto la loro attenzione agli effetti che tali tecniche possono avere sui parametri immuno endocrini. Tali lavori hanno prodotto risultati di grande fascino ed interesse; argomenti come ad esempio la possibilità che le SM possano influire sulla modulazione dell'infiammazione. L'infiammazione è definita come una risposta fisiologica ad una perturbazione dell'omeostasi causata da infezione, infortunio o trauma ed è associata alla produzione di numerose citochine proinfiammatorie, immunoregatorie e di neurotrasmettitori (Goebel MU, 2000). Un'incrementata produzione di questi mediatori dell'infiammazione è stata riscontrata in varie tipologie di pazienti come ad esempio in coloro che soffrono di low back pain (Burke J, 2002). Il dolore che accompagna disordini muscoloscheletrici come quello appena citato scatena l'attivazione di diverse reazioni protettive del nostro organismo mediate dal sistema nervoso centrale. Il controllo dell'infiammazione e del sistema immunitario da parte di quest'ultimo comporta

che esso possa influire sui processi di guarigione tissutale (Jänig W, 2014). Esiste quindi una reciproca comunicazione tra il sistema nervoso centrale e il sistema immunitario (Elenkov IJ, 2000). Su questo background si basano le ricerche effettuate dagli autori dei lavori che verranno presi in esame al fine di soddisfare l'obiettivo di questo lavoro: indagare gli effetti delle SM sul sistema immunoendocrino. Verranno di seguito fornite le brevi descrizioni dei maggiori parametri immuno endocrini (e delle loro funzioni) indagati nei trials con l'intento di facilitarne la comprensione.

Sostanza P (SP)

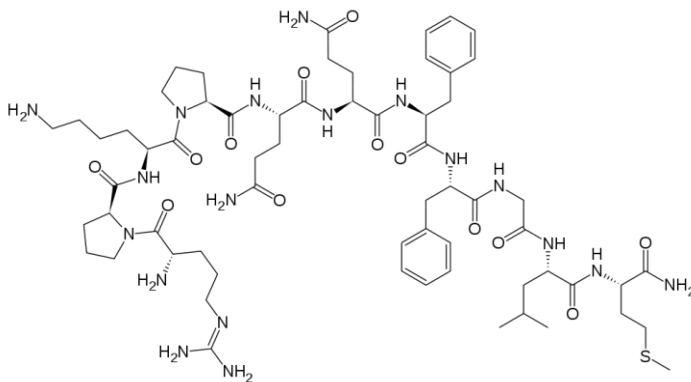


Immagine 1. *Struttura della sostanza P*

La SP è un neuropeptide che riveste un ruolo di rilievo nei processi dell'infiammazione e nell'immunoregolazione (Lotz M, 1988; McGillis JP, 1987; Payan DG, 1989; Robertson B, 1988; Vane J, 1987); è sintetizzata dalle cellule del ganglio della radice dorsale ed è trasportata sia a livello centrale che periferico attraverso le fibre C di piccolo calibro non mielinizzate (Payan DG, 1989). In seguito al rilascio dalle terminazioni nervose induce contrazione della muscolatura liscia, vasodilatazione, proliferazione delle cellule T, degranulazione dei mastociti e chemiotassi delle cellule infiammatorie. Livelli di SP incrementati (Badalamente MA, 1987) o diminuiti (Weinstein J, 1988) sono stati riscontrati a livello del ganglio della radice dorsale a seconda della diversa natura dello stimolo applicato. La SP può modulare la trasmissione inibitoria a livello della lamina V del corno posteriore del midollo spinale toracico, ivi esercitando un effetto analgesico sul processo della sensibilità nocicettiva (Nakatsuka T, 2005; Wu LJ, 2005). Infine la SP potrebbe causare un'ipereccitabilità generalizzata del midollo spinale, riducendo la soglia del dolore

del paziente in svariate sindromi dolorose croniche come, ad esempio, la fibromialgia (Larson AA, 2000).

13,14-dihydro-15-keto Prostaglandin F_{2a} (KDPGF_{2a})

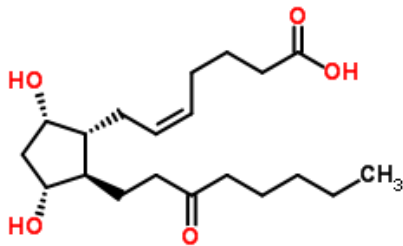


Immagine 2. *Struttura del KDPGF_{2a}*

Il KDPGF_{2a} è un metabolita della prostaglandina F_{2a}. L'aumentata produzione durante il ciclo mestruale e il conseguente rilascio a livello endometriale delle prostaglandine F_{2a} ed E₂ sono considerate le cause più accreditate della dismenorrea primaria. Un eccessivo rilascio di prostaglandine durante il distacco endometriale causa un aumento della contrazione della muscolatura liscia dell'utero e il vasospasmo delle arteriole uterine portando ad ischemia e al caratteristico dolore della dismenorrea (Dawood MY, 1990; Pickles VR, 1979; Rosenwaks Z, 1980). Il KDPGF_{2a} è considerato il parametro da analizzare più importante per misurare i dosaggi in vivo della prostaglandina F_{2a} perché ha una lunga emivita, si trova in concentrazioni plasmatiche più alte rispetto al composto progenitore, non forma artefatti durante il prelievo e la preparazione dei campioni e in ultima analisi riflette accuratamente il tasso di sintesi e rilascio del composto progenitore in circolo (Granstrom E, 1986). Inoltre le concentrazioni di questo metabolita sono significativamente più elevate nelle donne dismenorreiche rispetto a quelle eumenorreiche durante il primo giorno di ciclo mestruale (Lundstrom V, 1978; Pickles VR, 1965; Stromberg P, 1984).

Tumor necrosis factor α (TNF- α)

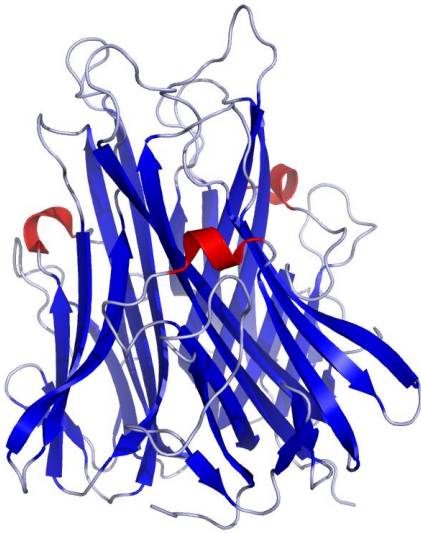


Immagine 3. *Struttura del TNF- α*

Insieme all'interleuchina-1 e alla sostanza P è uno dei principali mediatori dell'infiammazione nella gestione della regolazione delle risposte infiammatorie locali e sistemiche (Suffredini AF, 1999; Lotz M, 1988; Metwali A, 2004). La produzione di questi mediatori è stata riscontrata notevolmente incrementata in pazienti con dolore discogenico, suggerendo la loro attività biologica nella patogenesi di quest'ultima condizione (Burke J, 2002). È stato dimostrato che persino interventi minori o trombi locali hanno portato a un'incrementata espressione dell'RNA messaggero di alcune citochine infiammatorie come TNF- α e interleuchina-6 che ha quindi portato a una maggiore secrezione di entrambe (Malm C, 2000). La risposta infiammatoria e la produzione di mediatori quali il TNF- α possono rappresentare il maggior fattore nella genesi del dolore e dei cambiamenti funzionali nell'attività neuronale delle radici dei nervi spinali (Burke J, 2002). Alcuni studi hanno dimostrato come il bloccaggio del TNF- α tramite anticorpi monoclonali specifici sia altamente efficace nella riduzione del dolore sciatico (Cooper RG, 2004).

Interleuchina 1- β (IL-1 β)

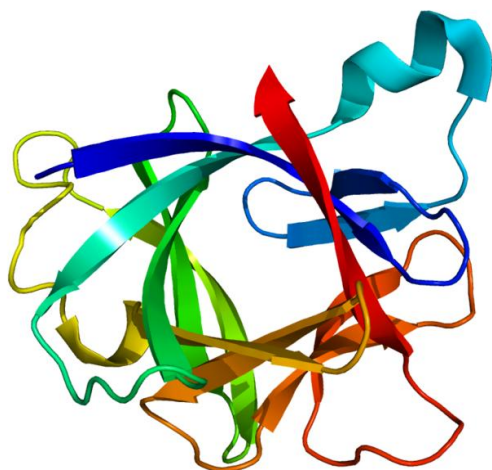


Immagine 4. *Struttura dell'interleuchina 1- β*

Insieme al TNF- α e alla sostanza P è uno dei principali mediatori dell'infiammazione nella gestione della regolazione delle risposte infiammatorie locali e sistemiche (Suffredini AF, 1999; Lotz M, 1988; Metwali A, 2004) e, così come già affermato per quanto riguarda il TNF- α , la produzione di questi mediatori è stata riscontrata notevolmente incrementata in pazienti con dolore discogenico, suggerendo la loro attività biologica nella patogenesi di quest'ultima condizione (Burke J, 2002)

Interleuchina-2 (IL-2)

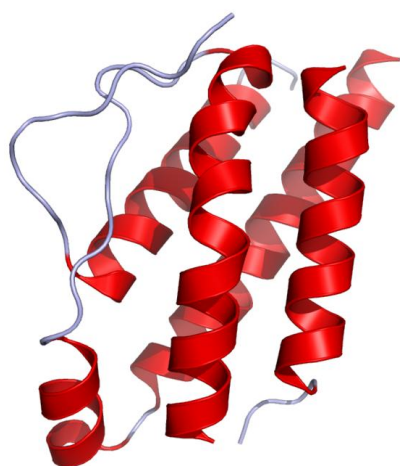


Immagine 5. *Struttura dell'interleuchina-2*

L'interleuchina-2 è una delle citochine cardine della risposta immunitaria T-cell dipendente (Malek TR, 2004) e ci sono sempre più evidenze a supporto della teoria che sostiene che l'IL-2 rivesta un ruolo cruciale nello sviluppo, mantenimento e sopravvivenza delle cellule T regolatorie garantendo quindi la sua importanza critica nell'induzione e nel sostenimento della tolleranza immunitaria (Schwartz RH, 2005). La valutazione della produzione in vitro di IL-2 è da tempo utilizzata come procedura standard per quantificare la capacità di attivazione dei linfociti T (Huang JP, 1992).

Interleuchina-6 (IL-6)

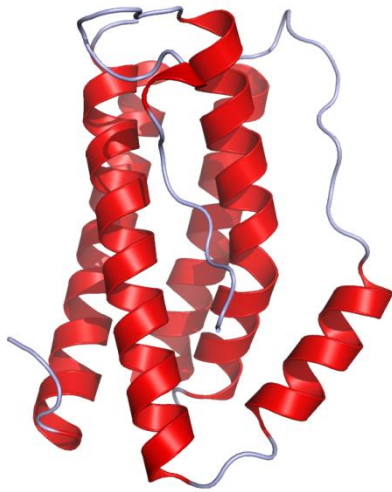


Immagine 6. *Struttura dell'interleuchina-6*

L'infiammazione spesso è associata alla produzione di una serie di citochine proinfiammatorie nella quale sono incluse l'IL-6 e la proteina C reattiva. IL-6 è il maggior mediatore della risposta infiammatoria nella fase acuta (Bartalena L, 1993). Negli umani, IL-6 è responsabile del marcato incremento nella sintesi di proteina C reattiva di derivazione epatocitaria (Thorn CF, 2004; Ho KM, 2009). È secreta dai Linfociti T e dai macrofagi per stimolare la risposta immunitaria, ad esempio durante un'infezione o in seguito ad un trauma come una scottatura o altri danni tissutali che portino ad infiammazione.

Proteina C-reattiva

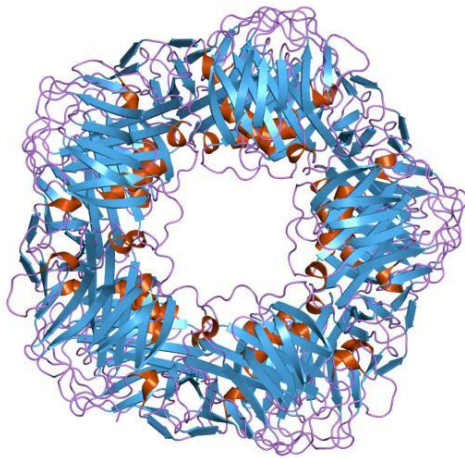


Immagine 7. Struttura della proteina C-reattiva

La CRP è un sensibile marcatore dell'infiammazione (Jain VC, 1967; Danesh J, 2000; Rifai N, 2001), infatti, come già affermato precedentemente, risulta essere una delle svariate citochine proinfiammatorie coinvolte nello sviluppo della risposta infiammatoria della fase acuta. La sua sintesi epatocitaria è attivata dall'IL-6 (Ho KM, 2009). La CRP, unitamente ad altri parametri, è stata largamente utilizzata in ricerca al fine di analizzare gli effetti della fisioterapia attiva sull'espressione dei marcatori di danno tissutale (Alexanderson H, 2000; Alexanderson H, 2014).

Immunoglobuline (Ig)

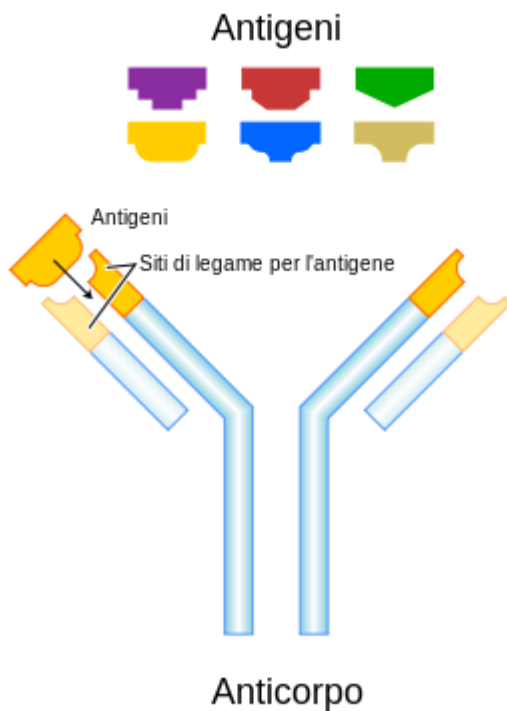


Immagine 8. *Struttura generica degli anticorpi*

Le Ig, dette anche anticorpi, sono proteine a struttura quaternaria dalla caratteristica forma a "Y". Le Ig hanno la funzione, nell'ambito del sistema immunitario, di neutralizzare corpi estranei come virus e batteri, riconoscendo ogni determinante antigenico o epitopo legato al corpo come un bersaglio. L'induzione e la regolazione delle risposte immunitarie coinvolge complesse interazioni tra il sistema immunitario e quello nervoso mediate dall'azione biologica di numerosi fattori umorali tra i quali sono inclusi neurotrasmettitori e citochine immunoregatorie (Downing JEG, 2000; Straub RH, 2003). La dimostrazione degli effetti connessi alle SM sulla produzione e/o sull'azione biologica dei regolatori solubili della risposta immunitaria fornisce un utile viatico per fare chiarezza sulle conseguenze delle SM sul sistema immunitario (Teodorczyk-Injeyan, 2010). All'interno degli articoli analizzati verranno utilizzate due classi specifiche di Ig (IgG e IgM) al fine di fornire parametri specifici dell'attività del sistema immunitario in seguito all'applicazione di SM.

Epinefrina (E) e Norepinefrina (NE)

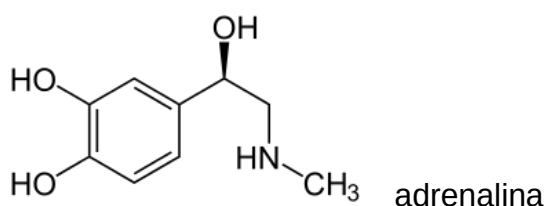


Immagine 9a. *Struttura dell'adrenalina*

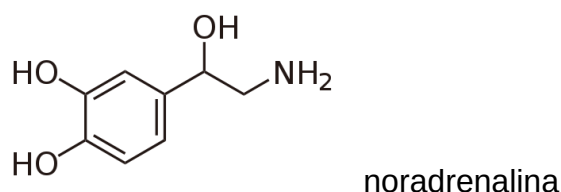


Immagine 9b. *Struttura della noradrenalina*

L'epinefrina e la norepinefrina, dette comunemente adrenalina e noradrenalina, sono catecolamine, ovvero composti chimici derivanti dall'amminoacido tirosina. Le catecolamine (come ormoni) sono rilasciate dalle ghiandole surrenali (midollare surrenale) in situazioni di stress come stress psicologico o cali di glicemia (Hoffman R, 1999). Processi fisiologici sotto il controllo del sistema nervoso simpatico sono modulati dal rilascio locale di NE dai terminali postgangliari simpatici non sinaptici e dal rilascio di E in circolo secreta dalla midollare della surrene. È risaputo che le fonti principali di NE ed E circolanti negli esseri umani sono, rispettivamente, le terminazioni nervose simpatiche e la midollare della surrene; il livello plasmatico di catecolamine cambia nel giro di qualche secondo in risposta a stimolazioni del simpatico (Yamaguchi I, 1979) e la misurazione delle concentrazioni plasmatiche di NE ed E è un metodo accettato per valutare l'attività complessiva del simpatico o della midollare della surrene (Wallin BG, 1981; Oelmann T, 2004; Grassi G, 1999).

Ossido nitrico (NO)

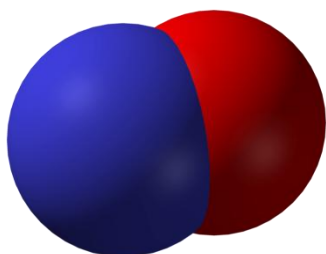


Immagine 10a. *Struttura 3D del monossido di azoto*

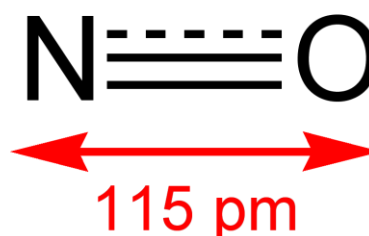


Immagine 10b. *Struttura del monossido di azoto*

L'NO, considerato il maggior vasodilatatore locale (Takuwa A, 2010), è una piccola molecola che svolge un duplice ruolo nella sopravvivenza cellulare (Cauwels A, 2010) e nella nocicezione (Millan MJ, 2002). È un gas diffusibile che reagisce rapidamente con l'ossigeno a formare derivati dell'NO come nitriti e nitrati (Lundberg JO, 2008). Sebbene ci sia evidenza riguardo i benefici effetti del rilascio di piccole quantità di NO nell'inibizione delle vie nocicettive (Luo ZD, 2000), altri studi suggeriscono che l'NO possa contribuire all'iperalgia (Aley KO, 1998). Gli stimoli meccanici forniti con tecniche fisioterapiche quali il massaggio (Morhenn V, 2012) o l'agopuntura (Tsuchiya M, 2007) modulano la percezione del dolore modificando la produzione di NO. La vasodilatazione attivata dall'NO è un complesso processo nel quale sono coinvolti diversi peptidi pro-algogeni come la SP (Tagawa T, 1997).

Cortisolo

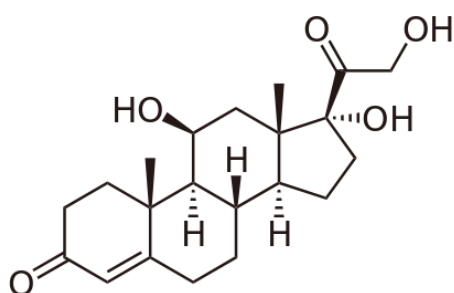


Immagine 11a. *Struttura del cortisolo*

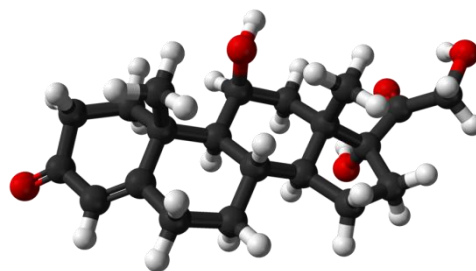


Immagine 11b. *Struttura 3D del cortisolo*

Il cortisolo è un ormone steroideo prodotto dalla porzione corticale delle ghiandole surrenali. Il cortisolo è inversamente correlato all'intensità del dolore e suoi innalzamenti sono stati dimostrati avere effetto antinocicettivo (al'Absi M, 2013). È uno dei fattori biochimici rilasciati in situazioni di stress (Hellhammer DH, 2008) e agisce diminuendo l'edema e il dolore locale bloccando le prime fasi dell'infiammazione. Inoltre, si crede che alti livelli di cortisolo possano favorire la guarigione delle ferite stimolando la gluconeogenesi (Whelan TL, 2002).

Neurotensina

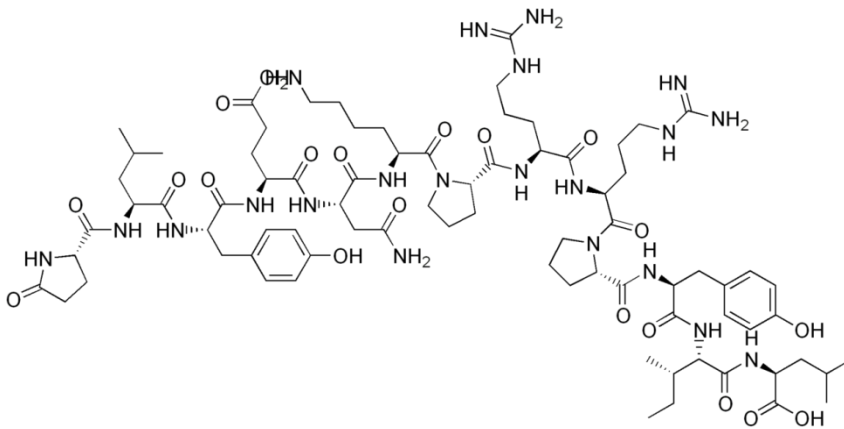


Immagine 12. *Struttura della neurotensina*

La neurotensina svolge azione di neurotrasmettitore e neuromodulatore a livello del sistema nervoso centrale e di ormone locale a livello periferico. È coinvolta nel processo dell'analgesia attraverso la modulazione dei circuiti centrali e periferici del dolore (Dobner PR, 2006). L'effetto antinocicettivo è stato descritto anche in seguito all'iniezione dello stesso peptide in diverse aree cerebrali (St-Gelais F, 2006).

Ossitocina

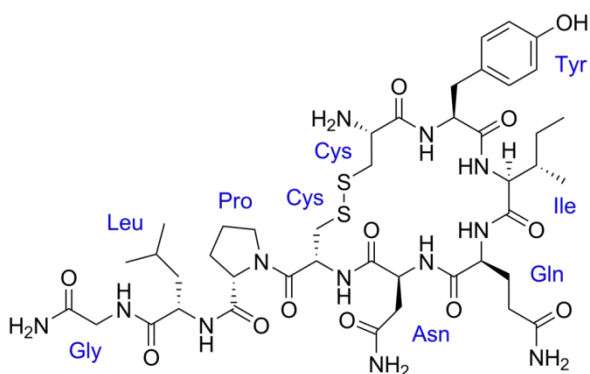


Immagine 13a. *Struttura dell'ossitocina*

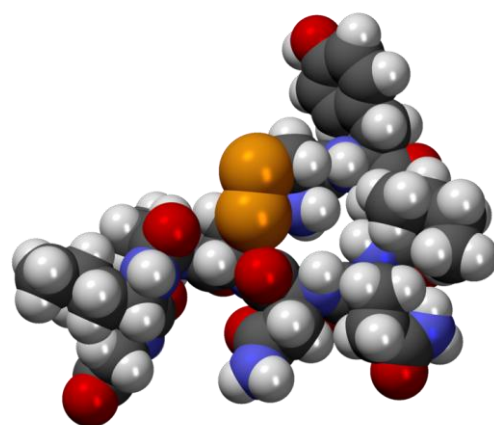


Immagine 13b. *Struttura 3D dell'ossitocina*

L'ossitocina è un ormone peptidico che modula diverse funzioni fisiologiche nei mammiferi come la trasmissione somatosensoriale, la nocicezione e, di conseguenza, il dolore (Arletti R, 1993; Uvnäs-Moberg K, 1992; Uvnäs-Moberg K, 2005). Svariati studi sostengono la teoria che l'ossitocina eserciti un potente controllo antinocicettivo in seguito al suo rilascio all'interno del midollo spinale da parte delle proiezioni discendenti ipotalamo-ipofisarie (Condés-Lara M, 2006; Shiraishi T, 1995; Yirmiya R, 1990).

Orexina A

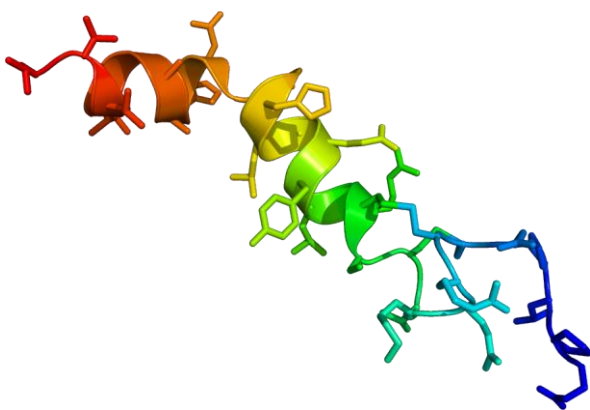


Immagine 14. *Struttura dell'orexina A*

Le orexine sono peptidi ipotalamici considerati fondamentali nei processi di nutrizione e nei normali ritmi sonno-veglia. Le orexine A e B sono distribuite all'interno del midollo spinale (Yan JA, 2008) e studi preliminari hanno dimostrato che la somministrazione di orexina A all'interno del sistema nervoso centrale può sopprimere l'allodinia meccanica e l'ipersensibilità termica, suggerendo una regolazione dell'elaborazione della nocicezione attraverso meccanismi spinali e sopraspinali (Bingham S, 2001; Yamamoto T, 2002). Le orexine hanno mostrato effetti antinocicettivi in diverse tipologie di dolore come, ad esempio, il dolore neuropatico e postoperatorio (Mobarakeh JI, 2005).

Creatinfosfochinasi (CPK), lattato deidrogenasi (LDH), troponina I, mioglobina, enolasi neurone-specifica e aldolasi

Nello studio di Achalandabaso A et al del 2014 sono utilizzati, unitamente alla CRP descritta precedentemente, come marcatori biologici del danno tissutale; sono proteine o enzimi normalmente localizzati all'interno di cellule specifiche. Il rilevamento di queste proteine nel siero e nel liquido cerebrospinale è un indice di rottura cellulare provocata dal danno tissutale. Proteine quali CPK, LDH, aldolasi, mioglobina e troponina I sono state descritte come marcatori del danno tissutale in condizioni di esercizio pesante, danno cerebrale e danno cardiaco (Brancaccio P, 2010; Kaundal M, 2011; Nie J, 2011; Van Nieuwenhoven FA, 1995; Dos Santos ESD, 2006; Zandbergen EG, 2001). L'NSE è anch'essa un enzima glicolitico che si manifesta nei neuroni e negli assoni e rappresenta un appropriato marker del danno neuronale (Gradisek P, 2012).

MATERIALI E METODI

La ricerca è stata portata avanti conducendo una revisione della letteratura attraverso le banche dati MEDLINE, SCOPUS e PEDro.

Le stringhe utilizzate per la ricerca degli articoli sono state così composte:

MEDLINE

- ("spinal manipulation" OR "high velocity thrust" OR "high velocity low amplitude thrust" OR "single spinal manipulative treatment") AND (effects OR "mechanism* of action" OR effectiveness OR "pain perception" OR blood OR "blood sampling" OR plasma OR "oxidative stress" OR "antioxidant enzyme*" OR "enzyme activity" OR catalase OR "glutathione peroxidase" OR "lipid hydroperoxide" OR "nitric oxide" OR "polyunsaturated fatty acid" OR "reactive oxygen metabolite" OR "superoxide dismutase" OR "c reactive protein" OR "creatine phosphate kinase" OR aldolase OR "lactate dehydrogenase" OR myoglobin OR enolase OR troponin OR cortisol OR neurotensin OR "orexin a" OR oxytocin OR cytokine OR interleukin OR antibody OR immunoglobulin OR lymphocytes OR "tumor necrosis factor" OR adrenaline OR noradrenaline OR "substance p" OR endorphins)
- Operatori booleani: AND e OR
- Filtri: solo umani, lingue inglese e italiano, pubblicazione tra il 1/1/1990 e il 31/12/2016
- Risultati prodotti: 686

SCOPUS

- (TITLE-ABS-KEY ("spinal manipulation") OR TITLE-ABS-KEY ("high velocity thrust") OR TITLE-ABS-KEY ("high velocity low amplitude thrust") OR TITLE-ABS-KEY ("single spinal manipulative treatment") AND TITLE-ABS-KEY (effects) OR TITLE-ABS-KEY ("mechanisms of action") OR TITLE-ABS-KEY (effectiveness) OR TITLE-ABS-KEY ("pain perception") OR TITLE-ABS-KEY (blood) OR TITLE-ABS-KEY (plasma) OR TITLE-ABS-KEY ("oxidative stress") OR TITLE-ABS-KEY ("antioxidant enzymes") OR TITLE-ABS-KEY ("blood sampling") OR TITLE-ABS-KEY ("enzyme activity") OR TITLE-ABS-KEY (catalase) OR TITLE-ABS-KEY ("glutathione peroxidase") OR TITLE-ABS-KEY ("lipid hydroperoxide") OR TITLE-ABS-KEY ("nitric oxide") OR TITLE-ABS-KEY ("polyunsaturated fatty acid") OR TITLE-ABS-KEY ("reactive oxygen metabolite") OR TITLE-ABS-KEY ("superoxide dismutase") OR TITLE-ABS-KEY ("c reactive protein") OR TITLE-ABS-KEY ("creatine phosphate kinase") OR TITLE-ABS-KEY (aldolase) OR TITLE-ABS-KEY ("lactate dehydrogenase") OR TITLE-ABS-KEY (myoglobin) OR TITLE-ABS-KEY (enolase) OR TITLE-ABS-KEY (troponin) OR TITLE-ABS-KEY (cortisol) OR TITLE-ABS-KEY (neurotensin) OR TITLE-ABS-KEY ("orexin a") OR TITLE-ABS-KEY (oxytocin) OR TITLE-ABS-KEY (cytokine) OR TITLE-ABS-KEY ("interleukin-2") OR TITLE-ABS-KEY (antibody) OR TITLE-ABS-KEY (immunoglobulin) OR TITLE-ABS-KEY (lymphocytes) OR TITLE-ABS-KEY ("tumor necrosis factor") OR TITLE-ABS-KEY (adrenaline) OR TITLE-ABS-KEY (noradrenaline) OR TITLE-ABS-KEY ("substance p") OR TITLE-ABS-KEY (endorphins) OR TITLE-ABS-KEY (neuropeptide)) AND PUBYEAR > 1989 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Italian"))
- Operatori booleani: AND e OR
- Filtri: pubblicazione dal 1990 in poi, lingue inglese e italiano
- Risultati prodotti: 621

PEDro

"spinal manipulation" risultati: 233

"high velocity thrust" risultati: 2

"high velocity low amplitude thrust" risultati: 3

"single spinal manipulative treatment" risultati: 0

"osteopathic manipulative treatment" risultati: 47

"osteopathic manipulative therapy" risultati: 4

Filtro (per tutte le ricerche effettuate): pubblicazione dal 1990 in poi

Sono preventivamente stati esclusi attraverso i filtri tutti gli articoli con pubblicazione antecedente al 1 Gennaio 1990 e quelli non in lingua inglese o italiana.

RISULTATI

La ricerca ha inizialmente prodotto 1596 articoli. Attraverso la lettura di titolo e abstract sono stati esclusi 1557 articoli secondo i criteri base di inclusione enunciati nella tabella sottostante.

Prima selezione	Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Totale
	Inclusi gli articoli che analizzavano i cambiamenti dei parametri immuno endocrini in seguito all'applicazione di manipolazioni vertebrali	Esclusi gli articoli che illustravano ricerche condotte su animali, che non presentavano abstract, che fossero scarsamente o non attinenti agli argomenti dello studio, che avessero pubblicazione antecedente al 1 Gennaio 1990 o che non fossero redatti in lingua inglese o italiana	
Risultati	39	1557	1596

In seguito è stata quindi effettuata l'analisi dei 39 articoli che hanno soddisfatto i criteri base di inclusione tramite la lettura del full text.

In seguito alla lettura degli elaborati sono stati inclusi tutti i *randomized controlled trials*(RCT); nella tabella seguente vengono brevemente analizzate le motivazioni che hanno portato all'esclusione degli articoli restanti, al netto delle ripetizioni tra le 3 banche dati.

Cause di esclusione dallo studio	N°
Commenti ad articoli originali/lettere all'autore	4
Articoli teorici riguardanti ipotesi diagnostiche	2
Studi scientifici senza randomizzazione e/o gruppo di controllo	7
Case reports	1
Mancato reperimento del full text	2
Totale	16

Di seguito verrà riportata la flow-chart che schematizza i passaggi e la metodologia seguita per arrivare ai 10 articoli che costituiscono il corpo della revisione.

Sono inoltre stati visionati i *related* agli articoli, ma in seguito alla loro analisi non è stato incluso alcun ulteriore articolo.

Sono state eseguite ricerche sui seguenti database: MEDLINE, SCOPUS, PEDro



Filtri: solo umani, lingua inglese/italiana, anno di pubblicazione dal 1990 in avanti

Keywords:

Medline: • ("spinal manipulation" OR "high velocity thrust" OR "high velocity low amplitude thrust" OR "single spinal manipulative treatment") AND (effects OR "mechanism* of action" OR effectiveness OR "pain perception" OR blood OR "blood sampling" OR plasma OR "oxidative stress" OR "antioxidant enzyme*" OR "enzyme activity" OR catalase OR "glutathione peroxidase" OR "lipid hydroperoxide" OR "nitric oxide" OR "polyunsaturated fatty acid" OR "reactive oxygen metabolite" OR "superoxide dismutase" OR "c reactive protein" OR "creatine phosphate kinase" OR aldolase OR "lactate dehydrogenase" OR myoglobin OR troponin OR cortisol OR neurotensin OR "orexin a" OR oxytocin OR cytokine OR interleukin OR antibody OR immunoglobulin OR lymphocytes OR "tumor necrosis factor" OR adrenaline OR noradrenaline OR "substance p" OR endorphins)

Scopus: • (TITLE-ABS-KEY ("spinal manipulation") OR TITLE-ABS-KEY ("high velocity thrust") OR TITLE-ABS-KEY ("high velocity low amplitude thrust") OR TITLE-ABS-KEY ("single spinal manipulative treatment") AND TITLE-ABS-KEY (effects) OR TITLE-ABS-KEY ("mechanisms of action") OR TITLE-ABS-KEY (effectiveness) OR TITLE-ABS-KEY ("pain perception") OR TITLE-ABS-KEY (blood) OR TITLE-ABS-KEY (plasma) OR TITLE-ABS-KEY ("oxidative stress") OR TITLE-ABS-KEY ("antioxidant enzymes") OR TITLE-ABS-KEY ("blood sampling") OR TITLE-ABS-KEY ("enzyme activity") OR TITLE-ABS-KEY (catalase) OR TITLE-ABS-KEY ("glutathione peroxidase") OR TITLE-ABS-KEY ("lipid hydroperoxide") OR TITLE-ABS-KEY ("nitric oxide") OR TITLE-ABS-KEY ("polyunsaturated fatty acid") OR TITLE-ABS-KEY ("reactive oxygen metabolite") OR TITLE-ABS-KEY ("superoxide dismutase") OR TITLE-ABS-KEY ("c reactive protein") OR TITLE-ABS-KEY ("creatine phosphate kinase") OR TITLE-ABS-KEY (aldolase) OR TITLE-ABS-KEY ("lactate dehydrogenase") OR TITLE-ABS-KEY (myoglobin) OR TITLE-ABS-KEY (enolase) OR TITLE-ABS-KEY (troponin) OR TITLE-ABS-KEY (cortisol) OR TITLE-ABS-KEY (neurotensin) OR TITLE-ABS-KEY ("orexin a") OR TITLE-ABS-KEY (oxytocin) OR TITLE-ABS-KEY (cytokine) OR TITLE-ABS-KEY ("interleukin-2") OR TITLE-ABS-KEY (antibody) OR TITLE-ABS-KEY (immunoglobulin) OR TITLE-ABS-KEY (lymphocytes) OR TITLE-ABS-KEY ("tumor necrosis factor") OR TITLE-ABS-KEY (adrenaline) OR TITLE-ABS-KEY (noradrenaline) OR TITLE-ABS-KEY ("substance p") OR TITLE-ABS-KEY (endorphins) OR TITLE-ABS-KEY (neuropeptide)) AND PUBYEAR > 1989 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Italian"))

PEDro: "spinal manipulation", "high velocity thrust", "high velocity low amplitude thrust", "single spinal manipulative treatment", "osteopathic manipulative treatment", "osteopathic manipulative therapy"



Risultati totali: 1596. Esclusi 1557 articoli in seguito alla lettura di titolo ed abstract in quanto non pertinenti con l'oggetto dello studio

39 articoli ritenuti potenzialmente utilizzabili per la revisione



Esclusi 29 articoli in seguito alla lettura del full text in quanto non trials clinici

10 articoli sui quali verrà effettuato lo studio

Analizzati i related agli articoli selezionati



Nessun ulteriore articolo incluso

10 articoli totali inclusi nella revisione

Articolo	Disegno	Obiettivi	Materiali e metodi	Risultati
Brennan P.C. et al (1991)	Studio clinico randomizzato controllato a singolo cieco	Indagare i cambiamenti post manipolativi riguardanti la produzione delle specie reattive dell'ossigeno e il ruolo potenzialmente svolto dalla sostanza P	67 uomini e 32 donne (età media 26.2 ± 5.5 anni) randomizzati in 3 gruppi: manipolazione sham (n = 38), manipolazione spinale toracica (n = 42), manipolazione dei tessuti molli (n = 19). Campioni di sangue ottenuti 15' prima e 15' dopo l'intervento. Monitorati i livelli di sostanza P ottenuti dal plasma di due sottogruppi di pazienti e la chemiluminescenza cellulare. Analisi statistica effettuata attraverso test <i>t</i> di Student accoppiato	La risposta alla chemiluminescenza sia dei polimorfonucleati che dei monociti dei soggetti che hanno ricevuto manipolazione spinale era significativamente più alta dopo il trattamento sia rispetto ai livelli pre-manipolativi che alla risposta dei gruppi manipolazione sham o trattamento dei tessuti molli. La misurazione della forza applicata alla manipolazione sham o alla manipolazione spinale ha suggerito la presenza di una soglia di forza necessaria a produrre l'aumento della risposta alla chemiluminescenza. I livelli plasmatici di sostanza P pre e post manipolazione non sono variati significativamente nei soggetti trattati con manipolazione sham, tuttavia è stata osservata una elevata concentrazione di sostanza P nei soggetti trattati con manipolazione spinale
Kokjohn K. et al (1992)	Studio clinico randomizzato	Valutare i cambiamenti post manipolativi sul	45 donne tra 20 e 49 anni con storia di dismenorrea primaria: 24 assegnate al gruppo	Percezione del dolore e distress mestruale ridotti significativamente dalla

	ato controllato a singolo cieco	dosaggio plasmatico della prostaglandina KDPGF _{2a} , della percezione del dolore addominale e alla schiena e del distress mestruale percepito in donne affette da dismenorrea primaria	manipolazione, 21 al gruppo manipolazione sham. Dolore addominale e alla schiena misurati tramite Visual Analogue Scale, distress mestruale determinato tramite il Menstrual Distress Questionnaire. Entrambi sono stati somministrati 15' prima e 60' dopo il trattamento. Livelli plasmatici di KDPGF _{2a} determinati attraverso campioni sanguigni prelevati con le stesse tempistiche. Analisi statistica effettuata attraverso analisi della covarianza e test <i>t</i> di Student accoppiato	manipolazione subito dopo l'intervento, significativo abbassamento dei livelli plasmatici di KDPGF _{2a} nel gruppo manipolazione. Una simile riduzione plasmatica di KDPGF _{2a} è stata osservata anche nel gruppo manipolazione sham, indicando che un effetto placebo è stato associato ad un singolo intervento sham
Teodorczyk- Injeyan J.A. et al (2006)	Studio clinico randomizz ato controllato a singolo cieco	Esaminare gli effetti di una singola manipolazione spinale sulla produzione di citochine infiammatorie, tumor necrosis factor- α e interleuchina 1 β in relazione ai livelli sistemici in vivo del neurotrasmettitor e sostanza P	64 soggetti asintomatici randomizzati in 3 gruppi: SMT, manipolazione sham o venipuntura di controllo. I soggetti del gruppo SMT hanno ricevuto una singola manipolazione della colonna toracica. Campioni di sangue e siero ottenuti prima dell'intervento, 20 minuti dopo e 2 ore dopo lo stesso. Determinati i dosaggi di citochine nel surnatante colturale e i livelli di sostanza P nel siero tramite saggi immunoenzimatici specifici. Analisi statistica determinata utilizzando test <i>t</i> di Student accoppiato e χ^2 con correzione Yates	Una significativa proporzione ($P \leq .05$) dei soggetti del gruppo sham o controllo hanno dimostrato un progressivo incremento della sintesi del tumor necrosis factor- α e della IL-1 β . Produzione di entrambe le citochine diminuita gradualmente nei soggetti del gruppo SMT. Produzione di entrambe le citochine cresciuta significativamente (da P <.001 a .05) in entrambi i controlli nelle 2 ore post intervento. Significativa (da P <.001 a .05) riduzione della secrezione di citochine proinfiammatorie

				osservata nei soggetti che hanno ricevuto SMT. In tutti i gruppi di studio, i livelli sierosi di sostanza P sono rimasti inalterati all'interno delle 2 ore post intervento
Teodorczyk-Injeyan J.A. et al (2008)	Studio clinico randomizzato controllato a singolo cieco	Studiare la relazione tra applicazione di manipolazioni spinali e la produzione di interleuchina-2 e valutare se questi cambiamenti possono differire in presenza o assenza di forze audibili (cavitazione articolare)	76 soggetti asintomatici randomizzati in 3 gruppi: gruppo manipolazione con cavitazione (SMT-C, n = 29), gruppo manipolazione senza cavitazione (SMT-NC, n= 23) e gruppo venipuntura di controllo (VC, n = 24). I gruppi SMT-C e SMT-NC hanno ricevuto una singola manipolazione del tratto toracico superiore di forza comparabile, differente per posizionamento e linea di trasmissione dell'impulso (non erano favorevoli la cavitazione). Campioni di sangue e siero ottenuti prima, dopo 20 minuti dall'intervento e dopo 2 ore dallo stesso. Misurati livelli di IL-2 nei supernatanti colturali e nel siero attraverso saggi immunoenzimatici specifici	Incremento significativo in entrambi i gruppi manipolazione ai 20 minuti post intervento delle secrezioni di IL-2 comparate con il gruppo VC e con le loro rispettive baselines. Aumento significativo della sintesi di IL-2 ancora visibile nelle preparazioni di entrambi i gruppi manipolazione 2 ore dopo il trattamento sebbene attenuato nei soggetti del gruppo SMT senza cavitazione. Sintesi di IL-2 inalterata in entrambi i gruppi manipolazione e comparabile ai valori del gruppo VC ad ogni intervallo di tempo. Nessuna alterazione significativa osservata nei livelli di IL-2 sierici associati in ciascuno dei gruppi di studio
Roy R.A. et al (2010)	Studio clinico randomizzato controllato	Studiare i cambiamenti dei markers dell'infiammazione e interleuchina-6	21 partecipanti randomizzati al gruppo manipolazione (9 manipolazioni spinali) o al gruppo controllo (nessun trattamento). Misurazioni pre e	I mediatori dell'infiammazione IL-6 e la CRP sono stati modificati dall'intervento ricevuto nel gruppo di

	a singolo cieco	e proteina C-reattiva in seguito a una serie di 9 manipolazioni spinali	post intervento registrate attraverso campioni di sangue: misurati dosaggi di citochina proinfiammatoria IL-6 e proteina C-reattiva	trattamento e l'effect size ha dimostrato una tendenza verso i valori del gruppo controllo
Teodorczyk-Injeyan J.A. et al (2010)	Studio clinico randomizzato controllato a singolo cieco	Studiare se l'aumento correlato alle manipolazioni spinali della sintesi in vitro di interleuchina-2 (osservata nel precedente studio) sia associato alla modulazione della risposta immunitaria umorale (sintesi di anticorpi) di interleuchina-2 dipendente e/o interleuchina-2 indotta	74 soggetti asintomatici appaiati per età e sesso randomizzati e assegnati a 3 gruppi: venipuntura di controllo ($n = 22$), manipolazione spinale senza cavitazione ($n = 25$), manipolazione spinale con cavitazione ($n = 27$). Campioni di sangue eparinizzato prelevati dai soggetti prima del trattamento (baseline), 20 minuti dopo e 2 ore dopo il trattamento. Sintesi di immunoglobuline (anticorpi) indotta in coltura. Determinazione dei livelli di produzione di immunoglobuline G e M nei surnatanti eseguita attraverso saggi specifici immunoenzimatici	Livelli di sintesi di immunoglobuline alla baseline comparabili in tutti i gruppi. Nessuna differenza significativa osservata nella produzione di immunoglobuline indotta da mitogeni da pokeweed durante il periodo post-trattamento in ciascuno dei gruppi di studio. Al contrario, produzione di immunoglobuline G e M di interleuchina-2 indotta significativamente incrementata nelle colture dei soggetti trattati con manipolazione spinale. Sintesi di immunoglobuline G significativamente aumentata nei soggetti manipolati con cavitazione in confronto ai soggetti manipolati senza cavitazione o alla sola venipuntura di controllo ai 20 minuti post intervento. Due ore dopo il trattamento, sintesi di immunoglobuline M

				significativamente più elevata nei soggetti manipolati con cavitazione rispetto al gruppo venipuntura di controllo. Non si sono registrate alterazioni quantitative all'interno della popolazione dei linfociti B o T del sangue periferico nelle colture studiate
Puhl A.A., Injeyan H.S. (2012)	Studio clinico randomizzato controllato a singolo cieco	Studiare gli effetti a breve termine delle manipolazioni toraciche superiori (T1-T6) sulle concentrazioni plasmatiche di norepinefrina ed epinefrina	56 soggetti asintomatici randomizzati e divisi in due gruppi (manipolazione, manipolazione sham). Utilizzato cateterismo venoso periferico per raccogliere campioni di sangue prima, immediatamente dopo l'intervento e 15 minuti dopo lo stesso. Concentrazioni plasmatiche di norepinefrina ed epinefrina determinate utilizzando un saggio di immunoassorbimento enzimatico (ELISA). Differenze nelle concentrazioni plasmatiche di catecolamine analizzate all'interno dei gruppi e comparando i gruppi stessi utilizzando rispettivamente <i>t</i> test ad 1 e 2 gradi di libertà	Utilizzati campioni plasmatici di 36 soggetti (18 trattamenti, 18 controlli). La media delle concentrazioni plasmatiche di norepinefrina ed epinefrina non è differita significativamente nella comparazione né tra i due gruppi né a nessun intervallo temporale in seguito sia alla manipolazione che all'intervento sham.
Molina-Ortega F. et al (2014)	Studio clinico randomizzato controllato a singolo cieco	Determinare l'effetto immediato delle manipolazioni spinali cervicali e dorsali sulla produzione di	30 soggetti asintomatici (16 uomini) randomizzati e divisi in 3 gruppi: manipolazione cervicale ($n = 10$), manipolazione dorsale ($n = 10$), controllo ($n = 10$). Campioni di sangue estratti	Incremento del livello plasmatico della sostanza P nel gruppo manipolazione cervicale (70,55%) se comparato agli altri gruppi ($p < 0.05$). Questo gruppo ha

		ossido di azoto e di sostanza P e stabilire la loro relazione con i cambiamenti nella soglia del dolore alla pressione	prima, subito dopo l'intervento e due ore dopo lo stesso: misurati dosaggi di sostanza P e ossido di azoto. Soglia del dolore alla pressione misurata con algometro a pressione sull'articolazione C5-C6, sull'epicondilo laterale e sul tibiale anteriore (anch'essa prima, subito dopo l'intervento e due ore dopo lo stesso). Analisi statistica realizzata attraverso analisi multivariata della varianza a misure ripetute (RM-MANOVA)	inoltre mostrato un innalzamento della soglia della soglia del dolore alla pressione su C5-C6 (26,75%) e a livello dell'epicondilo laterale (21,63%) immediatamente dopo l'intervento ($p < 0.05$). Nessun cambiamento nella produzione di ossido nitrico
Plaza-Manzano G. et al (2014)	Studio clinico randomizzato controllato a singolo cieco	Determinare l'effetto delle manipolazioni toraciche e cervicali sui livelli di neurotensina, ossitocina, orexina A e cortisolo	30 soggetti sani randomizzati e divisi in 3 gruppi: manipolazione cervicale ($n = 10$), manipolazione toracica ($n = 10$), nessuna manipolazione (controllo) ($n = 10$). Estratti campioni di sangue prima dell'intervento, subito dopo e dopo 2 ore: misurati dosaggi di neurotensina, ossitocina, orexina e cortisolo. Analisi statistica effettuata attraverso modello ANOVA a 2 vie	Subito dopo intervento: osservati livelli significativamente più alti di neurotensina ($p < .05$) e ossitocina ($p < .001$) in entrambi i gruppi manipolazione, concentrazione di cortisolo incrementata solo nel gruppo manipolazione cervicale, nessuna differenza nei livelli di orexina A. Due ore dopo l'intervento: non osservata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella between-group analysis
Achalandabaso A. et al (2014)	Studio clinico randomizzato controllato	Indagare i cambiamenti post manipolativi di marcatori del danno tissutale	30 soggetti sani e divisi in 3 gruppi: manipolazione sham ($n = 10$), singola manipolazione del rachide cervicale inferiore (RCI) ($n = 10$), singola	Sia nel gruppo sottoposto alla manipolazione cervicale che in quello sottoposto alla manipolazione

	a singolo cieco		manipolazione toracica ($n = 10$). Estratti campioni di sangue prima e dopo manipolazione (da cui sono stati ottenuti plasma e siero) e analizzati i seguenti parametri: creatinfosfochinasi (CPK), la lattato deidrogenasi (LDH), la proteina C reattiva (CRP), la troponina I, la mioglobina, l'enolasi neurone specifica (NSE) e l'aldolasi. Analisi statistica effettuata attraverso un modello ANOVA a due vie	toracica non si sono osservati cambiamenti significativi per quanto riguarda i parametri in esame
--	-----------------	--	---	---

Brennan P.C. et al nel 1991 hanno studiato gli effetti della manipolazioni spinali sul "respiratory burst" e il ruolo potenziale svolto dalla sostanza P (SP) in questo fenomeno. Il "respiratory burst" è rappresentato da un innalzato consumo di ossigeno, durante il quale sono generate specie reattive dell'ossigeno che possono produrre chemiluminescenza (CL): essa come conseguenza fornisce una misura quantitativa dell'attività dei fagociti e un indice della quantità di radicali liberi generati. 67 volontari sono stati quindi randomizzati in tre gruppi: manipolazione spinale sham ($n = 38$), manipolazione della colonna toracica ($n = 42$), manipolazione dei tessuti molli ($n = 19$). 15' prima del trattamento sono stati raccolti i campioni di sangue venoso, in seguito ciascun partecipante è stato posizionato prono sul lettino di trattamento e lasciato in quella posizione fino al momento della terapia. I soggetti appartenenti al gruppo manipolazione toracica hanno ricevuto un thrust limitato al segmento toracico ipomobile tra T1 a T6 (di forza sufficiente a produrre suono udibile o movimento articolare palpabile) mentre la manipolazione dei tessuti molli è consistita in una serie di 5 thrusts sull'area glutea di destra o di sinistra. I soggetti appartenenti al gruppo manipolazione sham hanno ricevuto un impulso a bassa velocità e debole forza sul segmento toracico ipomobile tra T1 e T6. La procedura sham ha prodotto movimento articolare in 6 partecipanti che sono quindi stati riassegnati al gruppo manipolazione. Le forze esercitate sui soggetti appartenenti al gruppo manipolazione o manipolazione sham sono state misurate attraverso l'utilizzo di uno speciale lettino di trattamento capace di registrare i carichi sui vari assi di applicazione. 15' in seguito al trattamento sono stati

raccolti nuovamente campioni di sangue venoso. È stata condotta l'analisi della CL di monociti e PMN, dei dosaggi di SP plasmatici e delle forze applicate alle manipolazioni. Al fine di descrivere le differenti relazioni tra i valori di CL pre e post-trattamento sono state analizzate le pendenze delle linee di regressione relative alla distribuzione dei dati di ciascuno dei 3 gruppi: dalla comparazione relativa all'analisi dei PMN del gruppo sham rispetto al gruppo manipolazione si nota una pendenza significativamente più ripida nel gruppo manipolazione ($t = 2.72$, $p = <0.005$) e lo stesso accade nella comparazione del gruppo manipolazione rispetto al gruppo manipolazione dei tessuti molli ($t = 2.747$, $p = <0.005$). Nessuna differenza statisticamente significativa nella comparazione tra il gruppo sham e quello manipolazione dei tessuti molli. Per quanto riguarda i monociti si nota nuovamente una pendenza significativamente più ripida nel gruppo manipolazione rispetto ai gruppi manipolazione sham e manipolazione dei tessuti molli (rispettivamente $t = 2.64$, $p <0.005$ e $t = 1.82$, $p <0.05$) contrariamente a quanto osservato tra i gruppi sham e manipolazione dei tessuti molli dove non si osservano differenze statisticamente significative. Inoltre è emerso che la forza impressa nella manipolazione sham è stata pari al 36% della forza impressa nella manipolazione vera e propria. La valutazione pre e post-trattamento dei dosaggi di SP plasmatici ha evidenziato una differenza media di -3.685 pg/ml ($p = .226$) nel gruppo sham e una differenza media di +6.424 pg/ml ($p = .239$) nel gruppo manipolazione: questi risultati suggeriscono un aumento plasmatico di SP nei soggetti che hanno ricevuto una manipolazione spinale, sebbene questa differenza non risulti statisticamente significativa. Gli autori affermano che sarebbe utile ripetere il test con un campione di ampiezza maggiore. I risultati dimostrano come la manipolazione spinale produca un aumento di CL statisticamente significativo ed un'elevata concentrazione di SP plasmatica.

Kokjohn K. et al nel 1991 hanno studiato gli effetti delle manipolazioni spinali sui livelli plasmatici del metabolita della prostaglandina F_{2a} , il 15-keto-13, 14-dihydro-prostaglandin ($KDPGF_{2a}$), sul dolore percepito all'addome e alla schiena e sul distress mestruale percepito in una popolazione di donne affette da dismenorrea primaria (definita come dolore periodico associato ai cicli ovulatori in assenza di una patologia pelvica organica). Convincenti evidenze supportano l'ipotesi che la causa della dismenorrea primaria risieda in un'aumentata produzione e rilascio a livello endometriale delle prostaglandine E_2 e F_{2a} durante le mestruazioni. Un eccessivo rilascio di prostaglandine durante la perdita

dell'endometrio causa un incremento dell'attività della muscolatura liscia uterina e un vasospasmo delle arteriole uterine portando a ischemia e al dolore simile al crampo caratteristico della dismenorrea. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e i contraccettivi orali sono farmaci largamente utilizzati al fine di ridurre il dolore mestruale: tutte e due le categorie agiscono diminuendo i dosaggi di prostaglandine, i primi bloccando l'attività delle sintasi delle prostaglandine (dette anche ciclossigenasi, COX), i secondi bloccando l'ovulazione e, in alcuni casi, riducendo la sensibilità uterina alla vasopressina e alla prostaglandina F_{2a} . Il $KDPGF_{2a}$ è considerato il fattore più importante da analizzare per misurare i dosaggi della prostaglandina F_{2a} in quanto ha un'emivita più lunga, dosaggi più alti rispetto al composto precursore e non forma artefatti durante il prelievo e la preparazione dei campioni, inoltre riflette accuratamente il rapporto di sintesi e rilascio del composto precursore nella circolazione e le donne affette da dismenorrea primaria presentano livelli significativamente più alti di questo metabolita durante il primo giorno di mestruazioni rispetto alle donne non affette. 45 donne affette da dismenorrea primaria sono state randomizzate e assegnate al gruppo manipolazione spinale ($n = 24$) o al gruppo manipolazione sham ($n = 21$); ogni partecipante è tornata dal clinico durante il primo giorno di ciclo mestruale ed ha compilato due VAS distinte, una per il dolore addominale e l'altra relativa al dolore alla schiena più il Menstrual Distress Questionnaire (MDQ). I questionari sono stati compilati autonomamente dalle pazienti 15' prima e 60' dopo il trattamento e i campioni di sangue sono stati raccolti con le stesse tempistiche. La manipolazione spinale, eseguita con i soggetti posizionati in decubito laterale, è consistita in un HVLAT somministrato a tutti i livelli vertebrali clinicamente rilevanti tra T10 e L5-S1 più le articolazioni sacroiliache (i suddetti segmenti vertebrali sono stati scelti in quanto associati all'innervazione sensitiva e motoria dell'utero e del rachide lombare). L'intervento sham è stato caratterizzato dalla somministrazione di un HVLAT (eseguito in direzione postero-anteriore sulla linea mediana della base del sacro) alle pazienti posizionate in decubito laterale con entrambe le anche e le ginocchia flesse. Sono state quindi analizzate le differenze pre e post-trattamento dei dosaggi plasmatici di $KDPGF_{2a}$ e dei punteggi relativi al dolore e al distress mestruale. Sono stati persi i dati relativi al dolore e al distress mestruale di un soggetto (errore d'ufficio) e quelli relativi ai dosaggi plasmatici di $KDPGF_{2a}$ di 4 pazienti (problemi tecnici). Indipendentemente dal trattamento i livelli plasmatici di $KDPGF_{2a}$ complessivamente sono diminuiti in modo significativo dopo l'intervento ($t = 3.276$, $p = .002$), tuttavia l'analisi della covarianza ha indicato come tra i due gruppi di trattamento non si sia registrata una differenza statisticamente significativa ($F = 0.14$, $p =$

.71). L'analisi della percezione del dolore addominale, del dolore alla schiena e il MDQ pre e post-intervento sono stati valutati anch'essi tramite analisi della covarianza. Per quanto riguarda il dolore addominale percepito e il distress mestruale si sono registrate differenze statisticamente significative tra i gruppi (rispettivamente $F = 5.92$, $p = .019$ e $F = 9.97$, $p = .003$) ma non effetti statisticamente significativi. Un effetto statisticamente significativo si è invece registrato nella valutazione del dolore alla schiena, con l'analisi delle linee di regressione che ha dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di trattamento ($F = 4.44$, $p = .041$). Questi risultati suggeriscono che le manipolazioni spinali potrebbero rappresentare un'alternativa sicura e non farmacologica per diminuire il dolore e il distress causato dalla dismenorrea primaria quantomeno per un breve periodo dopo il trattamento; sebbene una riduzione comparabile del $KDPGF_{2a}$ si sia registrata in tutti e due i gruppi di trattamento, il dolore e il distress mestruale si sono ridotti approssimativamente in misura due volte maggiore nel gruppo manipolazione rispetto al gruppo manipolazione sham. Gli autori affermano la necessità di sviluppare nuovi studi che osservino un campione di soggetti più grande, per un più lungo periodo di tempo e con un controllo rigoroso delle forze applicate alla manipolazione sham.

Teodorczyk-Injeyan J.A. et al nel 2006 hanno studiato gli effetti di una singola manipolazione spinale sulla produzione di tumor necrosis factor- α (TNF- α) e di interleuchina-1 β (IL-1 β); considerato che la produzione di queste citochine può essere regolata dall'azione biologica della sostanza P, è stato esaminato anche l'effetto della manipolazione spinale sulla produzione sistemica di SP. Sono stati inclusi nello studio 64 partecipanti asintomatici e che non avevano ricevuto manipolazioni spinali fino ad almeno 6 mesi prima del trial. Ciascun soggetto è stato esaminato alla ricerca di restrizioni di movimento all'interno dei segmenti vertebrali compresi tra T1 e T6 e in seguito randomizzato ed assegnato ad uno dei 3 gruppi: manipolazione spinale, manipolazione sham (SHM) e venipuntura di controllo (VC). La manipolazione spinale è stata eseguita con tecnica Carver-Bridge (manipolazione di un segmento toracico a paziente prono utilizzando il contatto dei pisiformi sui processi trasversi opposti di due vertebre adiacenti) ed è stata evidenziata da una cavitazione udibile; la manipolazione sham è consistita in una preparazione della tecnica identica, utilizzo di forze simili ma posizionamento delle mani e linea di applicazione della forza tali da non consentire la cavitazione articolare; i soggetti del gruppo VC sono stati trattati in maniera simile ai due gruppi precedenti,

eccezion fatta per il thrust. I campioni di sangue sono stati ottenuti per tutti i partecipanti prima dell'intervento, 20' dopo e 2h dopo lo stesso. L'analisi fenotipica non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa riguardante le sottopopolazioni delle cellule mononucleari del sangue periferico (linfociti, monociti e natural killer) tra i gruppi di trattamento nel periodo post intervento: questo dato certifica che le colture di sangue utilizzate in questo studio sono comparabili in termini di contenuto cellulare. Nei gruppi SHM e VC, 20' dopo l'intervento si sono registrati aumenti statisticamente significativi ($P < .05$) della produzione di TNF- α , solo nelle colture stimulate con la dose più alta di endotossina mentre 2h post-intervento l'aumento di sintesi di TNF- α è risultato statisticamente significativo (P da $< .05$ a $< .001$) con tutte le dosi di endotossina; nessuna differenza significativa tra il gruppo SHM e il gruppo VC. Contrariamente, in tutte le colture dei soggetti trattati con manipolazione spinale, il livelli di TNF- α si sono significativamente ridotti ($P < .05$) sia 20' che 2h dopo l'intervento. Per quanto riguarda la produzione di IL-1 β si è dimostrato un aumento significativo (P da $< .05$ a $< .001$) di produzione nelle colture dei gruppi di controllo esposte alle concentrazioni di endotossina di 1 μ g/mL mentre nel gruppo manipolazione la secrezione di IL-1 β è diminuita significativamente ($P < .05$) nelle colture attivate da 10 μ g/mL di endotossina. Anche nelle colture non attivate con endotossina (LPS-free), 2h dopo l'intervento la produzione di TNF- α è aumentata nei gruppi controllo e diminuita nel gruppo manipolazione. I livelli sierosi di SP non hanno subito alcuna variazione significativa né all'interno dei gruppi né nella comparazione tra i gruppi stessi in tutto l'arco temporale esaminato. L'attenuazione di TNF- α e di IL-1 β nelle colture provenienti da pazienti trattati con manipolazione spinale suggerisce che essa abbia modulato la risposta fisiologica delle cellule del sangue periferico allo stimolo infiammatorio.

Sempre Teodorczyk-Injeyan J.A. e il suo gruppo nel 2008 hanno esaminato i cambiamenti nella produzione di interleuchina-2 (IL-2) in relazione all'applicazione di manipolazioni spinali e se questi cambiamenti possano differire a seconda dell'approccio di trattamento, in particolare per quanto riguarda la presenza o l'assenza della cavitazione articolare (accompagnata da suono udibile). Nello studio sono stati inclusi soggetti che non avevano ricevuto manipolazioni nei precedenti 6 mesi e che presentavano una restrizione di movimento a carico di un segmento vertebrale compreso tra T1 e T6, contrariamente sono stati esclusi soggetti con dolori dovuti a qualsiasi disturbo, recenti o presenti infortuni

come strappi muscolari o distorsioni, infezioni o fratture, storia di tumore o altre malattie del sistema immunitario e storia di recente trauma di tipo emotivo o fisico. I 76 soggetti che hanno risposto ai criteri sopracitati, sono stati randomizzati in 3 gruppi: manipolazione spinale con cavitazione (SMT-C, $n = 29$), manipolazione spinale senza cavitazione (SMT-NC, $n = 23$) e venipuntura di controllo (VC, $n = 24$). La manipolazione è stata eseguita con la tecnica Carver-Bridge sul segmento ipomobile designato mentre la manipolazione senza cavitazione è stata caratterizzata da stesso setting preparatorio ma differente linea di applicazione della forza (direzione estremamente cefalica con l'intento di evitare la cavitazione). Nei 2 casi in cui quest'ultima manovra ha provocato cavitazione, i soggetti in questione sono stati riassegnati al gruppo SMT-C. I soggetti del gruppo VC sono stati preparati con lo stesso setting ma non hanno ricevuto alcun thrust. I campioni di sangue sono stati prelevati subito prima dell'intervento, 20' dopo e 2h dopo lo stesso e da essi sono stati ricavati i valori di IL-2. Tutti i dati sono stati analizzati tramite analisi della covarianza (ANCOVA). Sono stati analizzati i livelli di IL-2 in coltura prodotti spontaneamente o attraverso induzione eseguita tramite proteina A stafilococcica (SPA), combinazione con esteri del forbolo (TPA) o ionoforo del calcio. I livelli di IL-2 rilasciata spontaneamente in vitro non hanno mostrato alcuna alterazione significativa per tutto il periodo analizzato. Per quanto riguarda la produzione di IL-2 indotta tramite SPA, 20' post-intervento si è registrato un incremento rispetto alla baseline sia nelle colture appartenenti al gruppo SMT-C che al gruppo SMT-NC (rispettivamente $F = 14.30$, $p = 0.001$ e $F = 8.01$, $p = 0.006$). Nessuna variazione significativa nella comparazione tra il gruppo SMT-C e quello SMT-NC. Alle 2h post-intervento la situazione è esattamente la stessa, con incremento rispetto alla baseline nella produzione dei gruppi SMT-C e SMT-NC (rispettivamente $F = 12.99$, $p = 0.001$ e $F = 9.54$, $p = 0.003$) ma nessuna differenza tra i due gruppi manipolazione, sebbene sia interessante notare una diminuzione della pendenza della linea associata al gruppo SMT-NC.

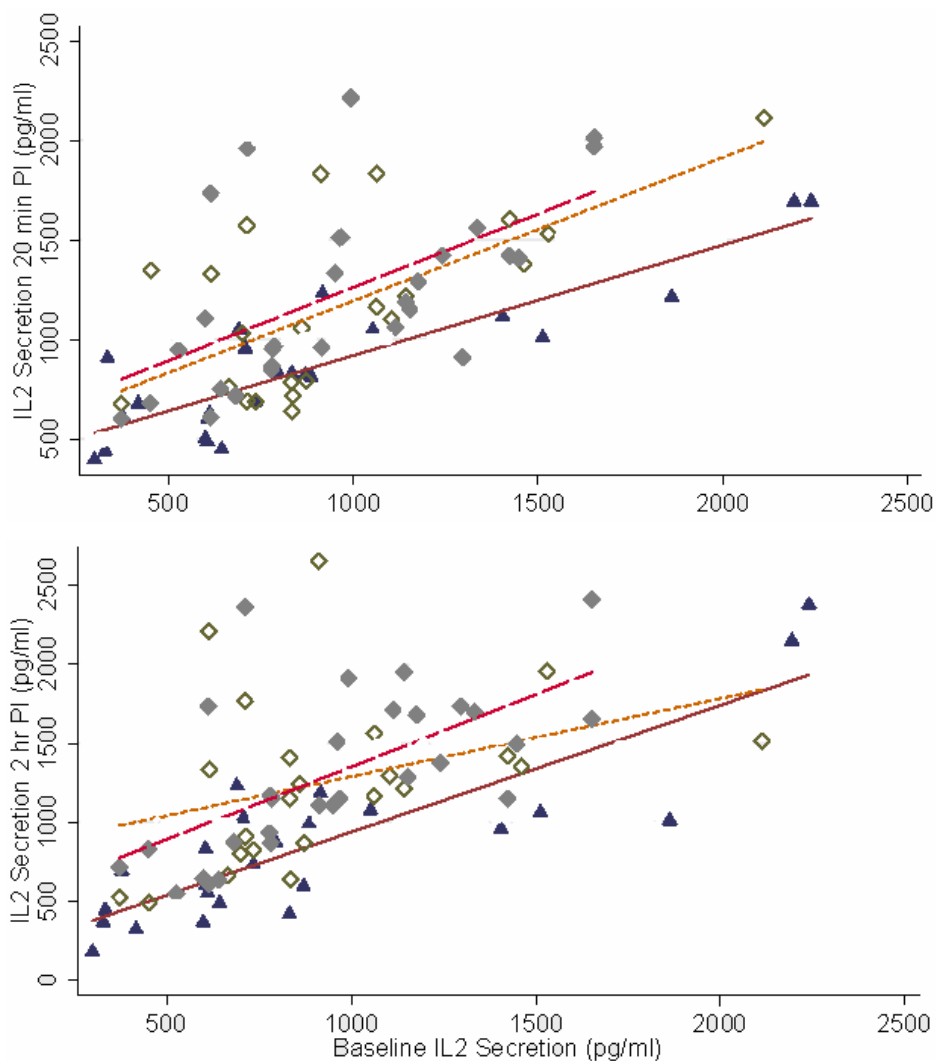


Figura 1. Secrezione di IL-2 indotta in coltura tramite proteina A stafilococcica (SPA) dopo 20' (sopra) dall'intervento e dopo 2h (sotto) dallo stesso (Teodorczyk-Injeyan JA, 2008)

La produzione indotta tramite TPA non ha mostrato differenze significative tra i 3 gruppi a nessun intervallo di tempo, così come nella produzione in vivo ottenuta dal siero. I livelli di produzione di IL-2 in vivo, nei pazienti nei quali si è riuscito a determinarli, non hanno subito variazioni significative nel periodo in esame. Dai risultati di questo studio emerge dunque che una singola manipolazione spinale del rachide toracico in soggetti asintomatici può provocare un significativo aumento di secrezione di IL-2 in vitro. Questo aumento sembra essere indipendente dalla cavitazione articolare, quantomeno a breve termine. Tuttavia, la durata dell'effetto sembra essere circoscritta, come evidenziato dal declino dei livelli di IL-2 nel gruppo SMT-NC, alle 2h post-intervento. Gli autori rimarkano come siano necessari ulteriori studi per chiarire la eventuale reale influenza della cavitazione e la

sintesi di IL-2 ed altri mediatori immunoregolatori in seguito all'applicazione di manipolazioni spinali.

Roy R.A. et al nel 2010 hanno indagato le risposte dei markers dell'infiammazione interleuchina-6 (IL-6) e proteina C reattiva (CRP) in seguito a una serie di 9 manipolazioni spinali, in una popolazione di soggetti con e senza low back pain cronico. Sono stati reclutati 20 partecipanti, divisi in due gruppi: il gruppo controllo, composto da 10 soggetti (4 donne e 6 uomini) senza alcun dolore e che non hanno sostenuto alcun trattamento durante le 2 settimane del trial e il gruppo trattamento, composto da 10 soggetti (3 donne e 7 uomini) con low back pain persistente da più di 3 mesi. Ciascun partecipante ha ricevuto un esame fisico, radiografie spinali, ha compilato il questionario Oswestry e si è sottoposto al prelievo di sangue prima dell'intervento. La valutazione finale (con esaminatori in cieco) ha compreso gli stessi items della valutazione iniziale. I partecipanti del gruppo controllo non hanno ricevuto alcun trattamento al di fuori delle valutazioni iniziali e finali. I partecipanti al gruppo trattamento, oltre le suddette valutazioni, hanno ricevuto 9 sedute di manipolazioni eseguite attraverso l'utilizzo di un Activator IV, uno strumento in grado di somministrare un impulso di una forza prestabilita (in questo caso settato sul numero 4 per tutti i pazienti, settaggio che somministra una forza di 176 N), nell'area compresa tra T12 e L5 e in posizione prona. Un paziente appartenente al gruppo trattamento non si è sottoposto al prelievo pertanto il numero finale dei soggetti appartenenti al gruppo trattamento è 9. Analisi statistica eseguita attraverso l'utilizzo della media $\pm$ la deviazione standard per tutte le variabili dipendenti e indipendenti e in tutte le condizioni. È stato calcolato l'effect size standardizzato (Cohen d) per stimare la potenza delle differenze tra i gruppi. Nessuna differenza significativa nelle caratteristiche antropometriche tra i soggetti dei 2 gruppi è stata rilevata. Prima dell'intervento è stata misurata una grande differenza di effect size tra i due gruppi, sia per quanto riguarda la CRP che l'IL-6 (CRP: 2.50 ± 0.79 vs 1.05 ± 0.34 g/dL e IL-6: 3.97 ± 0.44 vs 3.12 ± 0.00 ng/L, rispettivamente). Inoltre il cambiamento di IL-6 tra il gruppo trattamento e quello controllo rispetto ai loro valori pre-intervento è differente ($P = .06$). Una differenza media di effect size nel post-intervento è evidente tra il gruppo trattamento e quello di controllo per l'elevata sensibilità sia della CRP che della IL-6 (CRP: 1.94 ± 0.49 vs 1.38 ± 0.51 g/dL e IL-6: 2.98 ± 0.34 vs 3.24 ± 0.12 ng/L, rispettivamente).

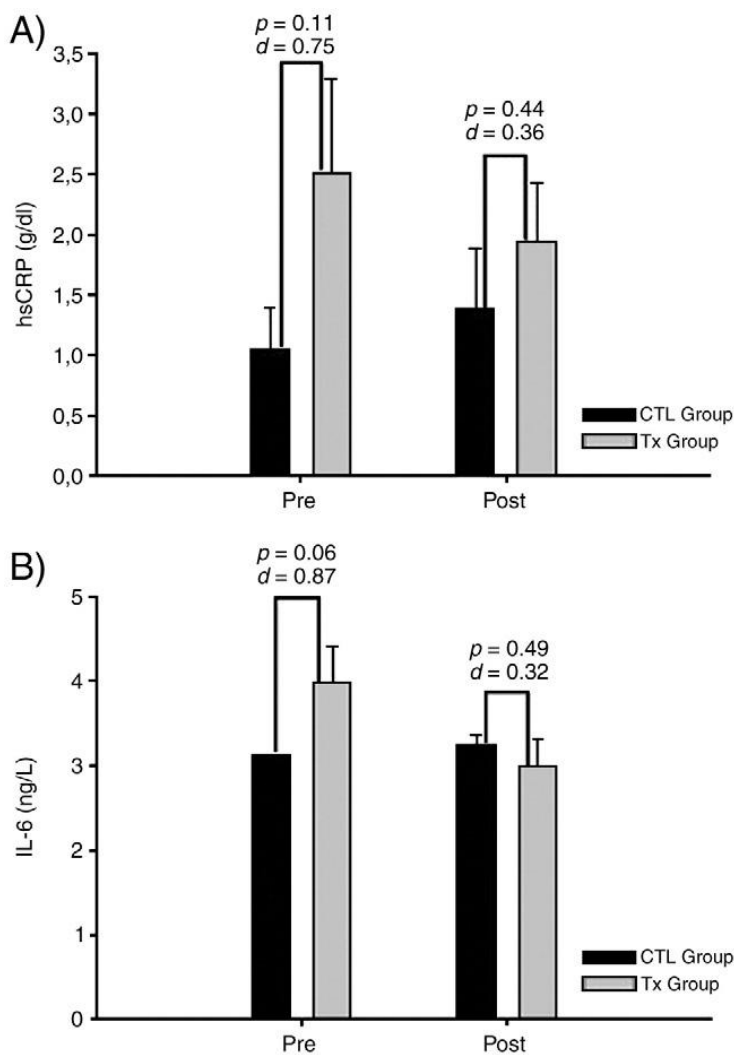


Figura 2. Risposta dei mediatori dell'infiammazione all'interno del gruppo trattamento o del gruppo controllo. $p = \alpha$ error, livello di significatività; d coefficient = Cohen effect size factor (Roy RA, 2010)

Secondo questi dati una sessione di 9 manipolazioni spinali è quindi sufficiente a variare i dosaggi dei mediatori dell'infiammazione in esame. È evidente come sia i valori di CRP che di IL-6 tendano verso i valori misurati nel gruppo di controllo. Le differenze di effect size misurate indicano che i due gruppi erano altamente differenti nel pre-intervento ma che nel post-intervento la differenza di effect size era minore per tutti e due i parametri osservati. Le 2 maggiori limitazioni di questo studio erano la scarsa ampiezza dei gruppi e la composizione del gruppo di controllo, formato da soli soggetti asintomatici.

Sempre nel 2010, Teodorczyk-Injeyan J.A. et al hanno dato seguito al loro precedente studio del 2008 con l'intento di verificare se l'aumento in vitro dei livelli di IL-2 osservato nel suddetto studio fosse correlato o meno ad una modulazione della risposta immunitaria umorale IL-2 dipendente o IL-2 indotta (sintesi di anticorpi, in particolare IgG e IgM). Questo studio del 2010 ha rappresentato una parte di uno studio più grande che ha coinvolto i trials dello stesso gruppo degli anni 2006 e 2008; pertanto i partecipanti, i criteri di inclusione ed esclusione, il disegno dello studio e i trattamenti utilizzati sono gli stessi analizzati in precedenza, solamente sono stati osservati parametri diversi. I campioni di sangue utilizzabili ai fini di determinare la produzione anticorpale IL-2 dipendente o indotta sono stati 74, i gruppi di studio così suddivisi: manipolazione spinale con cavitazione (SMT-C, $n = 27$), manipolazione spinale senza cavitazione (SMT-NC, $n = 25$) e venipuntura di controllo (VC, $n = 22$). La significatività statistica delle differenze nell'analisi tra i gruppi e all'interno dei gruppi stessi di trattamento è stata determinata utilizzando un'analisi della varianza a misure ripetute (ANOVA) seguita dal test HSD di Tuckey per la comparazione a ciascun intervallo temporale. La composizione cellulare di tutti i gruppi in oggetto era comparabile. Per quanto riguarda la produzione di IgG ed IgM indotta tramite l'utilizzo di mitogeni da pokeweed (PWM), alla baseline tutti i gruppi di studio hanno presentato quantità comparabili. Durante l'arco delle 2h post-intervento, la quantità di Ig prodotte è rimasta sostanzialmente inalterata e sempre nel range della normale produzione umana in vitro in seguito a stimolazione PWM indotta. La produzione di IgG IL-2 indotta (misurabile solo in 63/74 individui) alla baseline si è dimostrata comparabile in tutti i gruppi; 20' dopo l'intervento, la produzione di IgG nel gruppo SMT-C era significativamente più alta rispetto agli altri gruppi. All'intervallo delle 2h sia nel gruppo SMT-C che in quello SMT-NC la produzione di IgG è risultata significativamente maggiore rispetto a quella del gruppo VC. Sempre 2h post-trattamento si è evidenziato un aumento statisticamente significativo nella produzione di IgM IL-2 indotta nelle colture dei partecipanti appartenenti al gruppo SMT-C rispetto a quelle del gruppo VC.

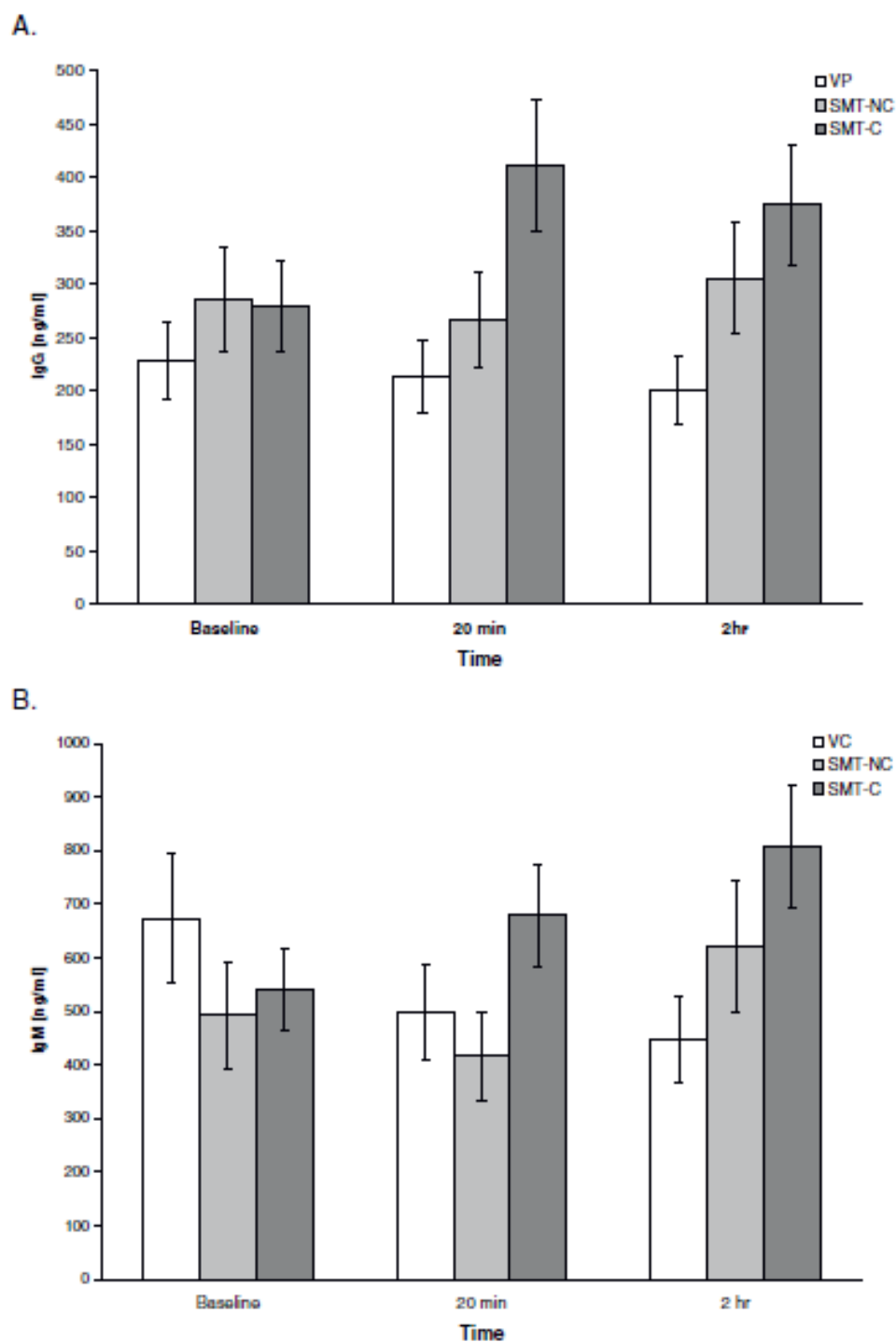


Figura 3. Effetto della SM sulla produzione di IgG (A) e IgM (B) IL-2 indotta nelle colture di cellule mononucleari del sangue periferico (Teodorczyk-Injeyan, 2010)

Dai dati emerge che in soggetti asintomatici con un segmento toracico ipomobile, né una venipuntura né una manipolazione spinale con o senza cavitazione sono in grado di modificare la produzione anticorpale IL-2 dipendente o innescata tramite mitogeni da

pokeweed all'interno delle 2h post-intervento. Tuttavia, all'interno della stessa cornice temporale, la sintesi anticorpale indotta tramite IL-2 esogena è significativamente aumentata nelle colture dei soggetti appartenenti al gruppo SMT-C, suggerendo che le manipolazioni spinali possano avere conseguenze sistemiche stimolando gli effettori dell'immunità e alterando la loro risposta nei confronti di alcuni mediatori dell'immunoregolazione.

Puhl A.A. e Injeyan H.S. nel 2012 hanno indagato gli effetti delle manipolazioni dirette al rachide toracico superiore (T1-T6) sulle concentrazioni plasmatiche di epinefrina (E) e norepinefrina (NE). Sono stati inclusi soggetti di età compresa tra i 20 e i 45 anni, asintomatici (nessun dolore alla colonna e nessuna malattia nella settimana prima della partecipazione allo studio). Sono stati esclusi soggetti con storia di emofilia o malattie maggiori (tra le quali neoplasie e malattie cardiache o vascolari), donne in stato di gravidanza, fumatori, coloro che hanno iniziato una nuova cura, hanno subito un intervento chirurgico o un infortunio rilevante nel mese precedente l'intervento, coloro che hanno eseguito esercizi isotonici /isometrici, riportato stress psicologici maggiori o consumato caffeina nelle 24h precedenti il trial o consumato cibo o bevande (ad esclusione dell'acqua) nelle 2h precedenti lo studio. Sono stati esclusi anche coloro che: avevano ricevuto terapia manuale o massoterapia nel mese precedente, non presentassero un segmento toracico ipomobile o presentassero difficoltà nelle procedure di prelievo ematico. I partecipanti sono stati esaminati alla ricerca del segmento ipomobile, randomizzati in uno dei due gruppi di trattamento (gruppo manipolazione, $n = 26$ e gruppo controllo, $n = 30$) e di seguito cateterizzati per consentire i futuri prelievi. In seguito i soggetti sono stati lasciati proni sul lettino di trattamento per 10' dopo i quali è stata prelevata la prima quota di sangue; i partecipanti hanno quindi ricevuto il trattamento (hypothernar transverse push per i segmenti T1/T3 o tecnica Carver-Bridge per i segmenti T4/T6) o il trattamento di controllo (posizionamento identico delle mani, nessun thrust), successivamente ai quali è stato immediatamente prelevato il secondo campione di sangue. 15' dopo è stata prelevata la quota finale di sangue e rimosso il cateterismo da ciascun partecipante. Tutti gli interventi sono stati eseguiti tra le ore 10 e le ore 12. Analisi statistica effettuata attraverso di test t di Student a 1 o 2 code e χ^2 test, significatività statistica con $P < .05$. Dai 56 partecipanti iniziali sono stati esclusi dall'analisi finale 20 soggetti a causa di problemi di vario tipo durante l'esecuzione delle procedure, di

conseguenza i gruppi hanno avuto ampiezza finale di 18 membri ciascuno. I profili demografici non differivano significativamente tra i due gruppi sia per quanto riguarda la distribuzione dei sessi, l'età o il tempo trascorso dall'ultima manipolazione. Le concentrazioni medie plasmatiche di E e NE non hanno subito variazioni significative né alla baseline né a ciascuno degli intervalli di tempo post-intervento. Sebbene non si siano rilevate alterazioni significative nella produzione di catecolamine, gli autori sottolineano come sarebbe utile nei prossimi studi analizzare eventuali cambiamenti in soggetti sintomatici, considerare l'applicazione di una serie di trattamenti e utilizzare misurazioni multiple dell'attività del sistema nervoso simpatico, tenendo presente che anche il livello di applicazione del thrust può influenzare gli outcomes in esame.

Molina-Ortega F. et al nel 2014 hanno esaminato gli effetti immediati di una manipolazione cervicale o toracica sulla soglia di dolore pressorio, sui livelli sierosi di ossido nitrico (NO) e su quelli di sostanza P (SP) in soggetti asintomatici. Sono stati esclusi soggetti con dolore al momento dello screening, storia di whiplash o chirurgia cervicale, controindicazioni alle manipolazioni, dolore cervicale o agli arti superiori nel mese precedente l'intervento, cefalea nei giorni precedenti l'intervento e soggetti che hanno ricevuto manipolazioni spinali negli ultimi 2 mesi, fanno uso regolare di antidolorifici o antinfiammatori o presentavano perdita dell'equilibrio in stazione eretta. I 30 soggetti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione sono stati randomizzati in 3 gruppi (da 10 membri ciascuno): gruppo controllo, gruppo manipolazione cervicale e gruppo manipolazione toracica. Il gruppo cervicale ha ricevuto un thrust diretto al segmento vertebrale C5-C6 secondo il protocollo di Dunning e Rushton (2009) mentre il gruppo controllo è stato trattato seguendo il protocollo del gruppo manipolazione cervicale senza una vero e proprio tensionamento dei tessuti né thrust. I partecipanti del gruppo manipolazione toracica sono stati trattati con un thrust in posizione supina con punto di contatto sulla spinosa di T4. Le misurazioni della soglia del dolore alla pressione e i campioni di sangue sono stati ottenuti prima dell'intervento, immediatamente dopo e 2h dopo lo stesso. Analisi statistica effettuata tramite analisi multivariata della varianza a misure ripetute (RM-MANOVA), significatività statistica per $p < 0.05$. Le caratteristiche alla baseline non differivano significativamente ad eccezione del livello di NO.

Baseline characteristics of participants.

Characteristics	Control (n = 10)	Thoracic (n = 10)	Cervical (n = 10)	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
Age	25.80 ± 3.22	29.80 ± 4.52	27.80 ± 3.99	0.095
Weight	63.60 ± 8.47	73.70 ± 14.33	71.20 ± 14.19	0.196
Height	1.71 ± 0.07	1.75 ± 0.06	1.75 ± 0.12	0.528
Substance P ^a	35.84 ± 9.36	36.23 ± 15.83	38.23 ± 18.34	0.930
Nitric oxide ^b	0.19 ± 0.02	0.12 ± 0.03	0.25 ± 0.17	0.021*
PPT C5–C6 ^c	3.76 ± 0.51	3.44 ± 1.54	3.29 ± 0.98	0.622
PPT Epi ^c	5.60 ± 3.44	4.63 ± 1.61	4.30 ± 1.65	0.462
PPT Tib ^c	8.54 ± 1.85	7.89 ± 2.23	7.85 ± 2.25	0.721
Protein content ^d	129.68 ± 35.84	128.79 ± 29.44	123.53 ± 27.07	0.892

* $p < 0.05$.

Abbreviations: PPT C5–C6 (pressure pain threshold at C5–C6 zygapophyseal joint); PPT Epi (pressure pain threshold at right lateral epicondyle); PPT Tib (pressure pain threshold at tibialis anterior muscle).

^a Substance P is expressed as pg/mg total protein.

^b Nitric oxide is expressed as $\mu\text{mol/mg}$ total protein.

^c PPTs are expressed as kg/cm^2 .

^d Protein content is expressed as $\mu\text{g/ml}$.

Figura 4. Caratteristiche dei partecipanti alla baseline (Molina-Ortega F, 2014)

Si è rilevata un aumento statisticamente significativo nel gruppo manipolazione cervicale rispetto al controllo, per quanto riguarda la concentrazione plasmatica di SP immediatamente dopo l'intervento ($p = 0.032$) e 2h dopo lo stesso ($p = 0.002$). Nessun'altra differenza significativa è stata osservata nel post-trattamento nelle altre misure di outcome. Nell'analisi di correlazione e regressione si è evidenziato un significativo coefficiente r tra la SP e soglia di dolore alla pressione sull'epicondilo laterale tra la baseline e le 2h post-intervento nel gruppo manipolazione cervicale (R^2 corretto = 0.367). La concentrazione plasmatica di NO immediatamente dopo il trattamento ha dimostrato un coefficiente r significativo con la soglia di dolore pressorio sull'articolazione zigoapofisaria C5-C6 (R^2 corretto = 0.356) e sull'epicondilo laterale (R^2 corretto = 0.328) alle 2h post-trattamento nel gruppo di controllo. Non sono state registrate ulteriori correlazioni significative.

Pearson Correlation coefficient between Substance P plasma concentrations and PPTs values at baseline, 0 h and 2 h after manipulation.

	Control group			Thoracic manipulation			Cervical manipulation		
	Correlation	p-value	n	Correlation	p-value	n	Correlation	p-value	n
PPT C5–C6 Baseline	–0.134	0.712	10	–0.013	0.971	10	0.391	0.264	10
PPT C5–C6 Post 0 h	–0.236	0.512	10	–0.194	0.592	10	0.584	0.076	10
PPT C5–C6 Post 2 h	–0.233	0.518	10	–0.283	0.428	10	0.451	0.191	10
PPT Epi Baseline	–0.138	0.703	10	–0.098	0.787	10	0.385	0.272	10
PPT Epi Post 0 h	–0.366	0.298	10	0.250	0.486	10	0.572	0.084	10
PPT Epi Post 2 h	–0.438	0.206	10	0.267	0.456	10	0.662*	0.037	10
PPT Tib Baseline	0.319	0.369	10	0.076	0.834	10	–0.139	0.702	10
PPT Tib Post 0 h	0.157	0.666	10	0.156	0.666	10	0.086	0.813	10
PPT Tib Post 2 h	0.298	0.402	10	0.216	0.549	10	0.079	0.827	10

*p < 0.05.

Abbreviations: PPT C5–C6 (pressure pain threshold at C5–C6 zygapophyseal joint); PPT Epi (pressure pain threshold at right lateral epicondyle); PPT Tib (pressure pain threshold at tibialis anterior muscle).

Figura 5. Coefficiente di correlazione di Pearson tra la concentrazione di SP plasmatica e i valori della soglia di dolore pressorio alla baseline, immediatamente dopo e 2 h dopo l'applicazione di SM (Molina-Ortega F, 2014)

Pearson Correlation coefficient between nitric oxide plasma concentrations and PPTs values at baseline, 0 h and 2 h after manipulation.

	Control group			Thoracic manipulation			Cervical manipulation		
	Correlation	p-value	n	Correlation	p-value	n	Correlation	p-value	n
PPT C5–C6 Baseline	–0.231	0.522	10	0.016	0.964	10	–0.138	0.704	10
PPT C5–C6 Post 0 h	–0.490	0.150	10	0.013	0.972	10	–0.112	0.759	10
PPT C5–C6 Post 2 h	–0.654*	0.040	10	–0.143	0.693	10	–0.270	0.450	10
PPT Epi Baseline	–0.333	0.348	10	–0.152	0.676	10	–0.113	0.756	10
PPT Epi Post 0 h	–0.361	0.306	10	0.063	0.862	10	–0.188	0.603	10
PPT Epi Post 2 h	–0.634*	0.049	10	0.073	0.842	10	–0.220	0.541	10
PPT Tib Baseline	–0.002	0.996	10	0.055	0.880	10	0.543	0.105	10
PPT Tib Post 0 h	–0.248	0.490	10	0.050	0.891	10	0.418	0.229	10
PPT Tib Post 2 h	–0.030	0.935	10	–0.233	0.516	10	0.465	0.175	10

*p < 0.05.

Abbreviations: PPT C5–C6 (pressure pain threshold at C5–C6 zygapophyseal joint); PPT Epi (pressure pain threshold at right lateral epicondyle); PPT Tib (pressure pain threshold at tibialis anterior muscle).

Figura 6. Coefficiente di correlazione di Pearson tra la concentrazione di NO plasmatico e i valori della soglia di dolore pressorio alla baseline, immediatamente dopo e 2 h dopo l'applicazione di SM (Molina-Ortega F, 2014)

Questi dati dimostrano un aumento della soglia di dolore pressorio (su C5-C6 e sull'epicondilo laterale ma non sul tibiale anteriore) parallelamente ad un aumento di SP solamente nel gruppo manipolazione. Sembrerebbe inoltre che i livelli di NO possano essere coinvolti nella percezione del dolore ma non nell'effetto antinocicettivo delle manipolazioni spinali. Gli autori affermano come questi dati non debbano però essere generalizzati in quanto lo studio è stato eseguito su campioni di ampiezza relativamente ridotta e su soggetti giovani e sani.

Plaza-Manzano G. et al , sempre nello stesso anno (2014) hanno valutato gli effetti delle manipolazioni toraciche e cervicali sulle concentrazioni plasmatiche di markers biochimici quali neurotensina, orexina A, ossitocina e cortisolo. Criteri di esclusione dallo studio sono stati rappresentati da: controindicazioni alle manipolazioni, storia di whiplash o chirurgia cervicale, dolore all'arto superiore di origine cervicale nel mese precedente, cefalea nei giorni precedenti, manipolazioni spinali ricevute negli ultimi due mesi e perdita di equilibrio in stazione eretta. 30 soggetti sono stati randomizzati in 3 gruppi composti da 10 soggetti ciascuno: gruppo di controllo, gruppo manipolazione cervicale, gruppo manipolazione toracica. Le procedure manipolative sono le tecniche standard illustrate da Gibbons e Tehan. La manipolazione toracica, eseguita con paziente supino a braccia incrociate anteriormente, è stata eseguita sul tratto toracico medio. La manipolazione cervicale, eseguita in rotazione sinistra e lateroflessione destra, è stata mirata alla manipolazione del segmento C4 su C5. Il gruppo controllo non ha ricevuto alcun trattamento.



Figura 7. Manipolazione spinale toracica (a sinistra) e cervicale (a destra) (Plaza-Manzano G, 2014)

I campioni di sangue e il range di movimento attivo (AROM) sono stati ottenuti prima, immediatamente dopo e 2h dopo l'intervento. Tutti i trattamenti sono stati eseguiti alla stessa ora. Sono stati misurati i dosaggi di neurotensina, ossitocina e orexina in quanto sono implicate nell'analgesia attraverso le loro azioni condotte nei circuiti centrali e periferici coinvolti nella modulazione del dolore. Il cortisolo è stato dimostrato correlarsi in modo inversamente proporzionale all'intensità del dolore e, in tal senso, è stato provato che uno specifico incremento di cortisolo garantisce un effetto antinocicettivo. Analisi statistica eseguita tramite modello ANOVA, Bonferroni pairwise comparison e coefficiente

di correlazione lineare. Significatività statistica per $p < .05$. Dai risultati è emerso un aumento statisticamente significativo dei livelli di neurotensina subito dopo l'intervento rispetto ai suoi livelli alla baseline ($p < .05$). Incrementi significativi si sono registrati anche nell'analisi tra il gruppo controllo e quello manipolazione toracica così come tra il gruppo controllo e quello manipolazione cervicale nel post-trattamento, (rispettivamente: mean difference, -3.87 ; 95% confidence interval [CI]: $-6.00, -0.74$; $P = .012$ e mean difference, -4.86 ; 95% CI: $-7.99, -1.74$; $P = .001$). Per quanto riguarda l'orexina A è stato descritto un decremento in seguito all'intervento nel gruppo manipolazione toracica rispetto al gruppo controllo (mean difference, 47.16 ; 95% CI: $-4.78, 99.10$; $P = .085$), sebbene questo decremento non raggiunga livelli di significatività. La concentrazione di ossitocina è significativamente aumentata dopo l'intervento sia nel gruppo manipolazione cervicale (mean difference, -200.58 ; 95% CI: $-271.03, -130.12$; $P < .001$) che nel gruppo manipolazione toracica (mean difference, -96.42 ; 95% CI: $-166.87, -25.96$; $P = .005$) se comparati al gruppo controllo. Allo stesso modo il gruppo manipolazione cervicale ha mostrato valori di ossitocina più elevati rispetto al gruppo manipolazione toracica nell'immediato post-intervento (mean difference, -104.16 ; 95% CI: $-174.62, -33.71$; $P < .002$). Nell'analisi interna ai gruppi si nota un incremento plasmatico di ossitocina in tutti e due i gruppi manipolazione nell'immediato post-intervento rispetto ai loro livello alla baseline ($p < .001$). 2h dopo l'intervento questo aumento è rimasto significativo solamente nel gruppo manipolazione cervicale ($p < .05$). I dati relativi alla concentrazione di cortisolo, hanno mostrato un aumento plasmatico significativo di esso nel gruppo manipolazione cervicale rispetto ai suoi valori alla baseline ($p < .001$) e rispetto ai valori registrati immediatamente dopo l'intervento nei gruppi manipolazione toracica (mean difference, 4.10 ; 95% CI: $0.15, 8.05$; $P < .040$) e nel gruppo controllo (mean difference, 4.60 ; 95% CI: $0.65, 8.55$; $P = .018$). Una diminuzione significativa della concentrazione di cortisolo è stata evidenziata nel gruppo manipolazione toracica alle 2h post-intervento rispetto ai suoi valori pre-intervento ($p < .05$).

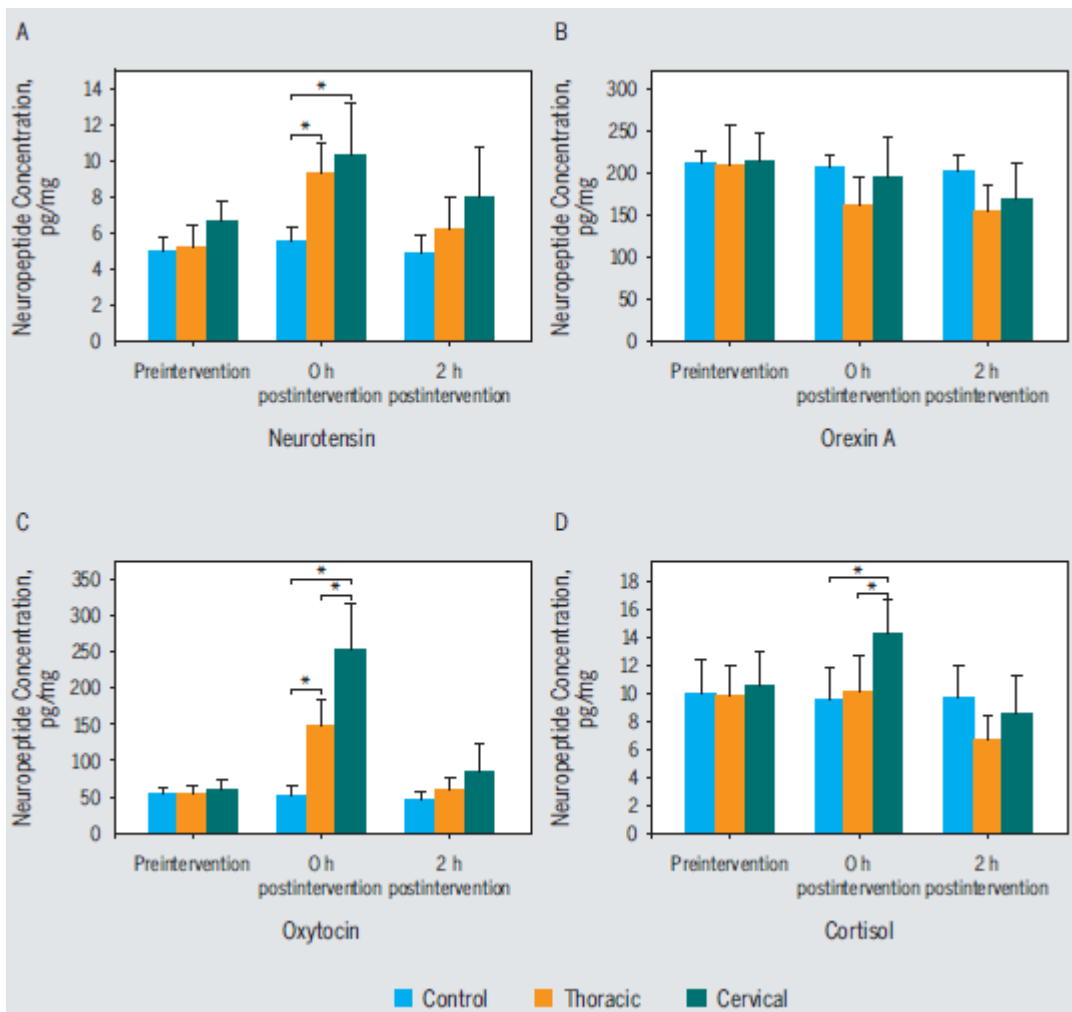


Figura 8. Media e intervallo di confidenza al 95% per le concentrazioni di neuropeptidi nei campioni di sangue. (A) neurotensina, (B) orexina A, (C) ossitocina, (D) cortisolo. * $P < .05$. (Plaza-Manzano G, 2014)

Da questi risultati emergerebbe che le manipolazioni toraciche e cervicali possano incrementare i livelli di neurotensina, ossitocina e cortisolo plasmatico in soggetti asintomatici, suggerendo che i meccanismi della via discendente inibitoria possano essere coinvolti nell'effetto antalgico che segue l'applicazione di manipolazioni spinali. Essendo stato registrato un effect size maggiore nel gruppo cervicale rispetto a quello toracico, sembra che i meccanismi della via discendente inibitoria siano maggiormente attivati con l'applicazione di manipolazioni cervicali. Gli autori affermano che ulteriori studi con campioni di ampiezza maggiore e condotti anche su soggetti sintomatici sono richiesti al fine di capire meglio la bontà dei dati espressi in precedenza.

Achalandabaso A. et nel (2014) si sono occupati di capire quanto potesse essere dannosa l'applicazione di una manipolazione spinale: per fare ciò hanno indagato la variazione di specifici marcatori di danno tissutale in seguito all'applicazione della tecnica. I criteri di esclusione da questo studio sono i medesimi analizzati nel lavoro esposto precedentemente (Plaza-Manzano G et al, 2014). 30 soggetti sono stati randomizzati in 3 gruppi da 10 partecipanti ciascuno: gruppo controllo, gruppo manipolazione cervicale e gruppo manipolazione toracica. Così come per quanto riguarda i criteri di esclusione dallo studio anche le modalità di intervento sono esattamente le stesse descritte nel lavoro esposto precedentemente (Plaza-Manzano G et al, 2014). Campioni di sangue estratti prima, immediatamente dopo e 2h dopo l'intervento. Gli outcomes analizzati sono stati: creatinfosfochinasi (CPK), lattato deidrogenasi (LDH), proteina C-reattiva (CRP), troponina I, mioglobina, enolasi neurone-specifica (NSE) e aldolasi. Analisi statistica eseguita tramite modello ANOVA, Bonferroni pairwise comparison e coefficiente di correlazione lineare. Significatività statistica per $p < .05$. Non è stata osservata alcuna differenza tra le misure alla baseline tra i gruppi. Il modello ANOVA non ha rilevato alcuna interazione gruppo per tempo in tutte le variabili dipendenti ($p > 0.05$). Tutti gli effect sizes sono risultati piccoli e mai superiori al 12% della varianza. La pairwise comparison tra il gruppo di controllo e i gruppi manipolazione toracica e cervicale ha mostrato risultati nei limiti della significatività statistica solo nella comparazione tra il gruppo controllo e il gruppo manipolazione toracica per quanto riguarda i livelli di CRP nell'immediato post-intervento e per quanto riguarda i livelli di mioglobina alle 2h post-trattamento; tuttavia queste dati non hanno alcun reale significato in quanto il modello ANOVA non ha rilevato alcuna significatività statistica. Nonostante ciò, gli effect sizes possono essere considerati alti ($d > 0.8$) per le comparazioni tra il gruppo controllo e il gruppo manipolazione toracica per la CRP a tutti gli intervalli temporali e per la mioglobina alle 2h post-trattamento. Nella comparazione tra il gruppo controllo e il gruppo cervicale solo l'effect size della mioglobina a 2h post-intervento può essere considerato alto.

		Pre-T Mean $\pm$ SD	Post-0 H Mean $\pm$ SD	Post 2 H Mean $\pm$ SD	P value	Eta ²
CPK (U/L)	Control	74.90 $\pm$ 17.21	74.10 $\pm$ 17.12	74.40 $\pm$ 16.57	0.425	0.065
	Thoracic	72.00 $\pm$ 13.73	72.10 $\pm$ 16.00	71.10 $\pm$ 19.09		
	Cervical	65.10 $\pm$ 14.78	65.20 $\pm$ 16.29	68.10 $\pm$ 16.38		
LDH (U/L)	Control	276.03 $\pm$ 57.30	283.43 $\pm$ 44.29	268.11 $\pm$ 47.02	0.167	0.112
	Thoracic	297.20 $\pm$ 52.66	294.70 $\pm$ 52.69	289.80 $\pm$ 67.36		
	Cervical	275.90 $\pm$ 43.40	276.00 $\pm$ 28.20	302.80 $\pm$ 82.64		
Enolase (ng/mL)	Control	9.48 $\pm$ 1.81	8.90 $\pm$ 1.24	8.86 $\pm$ 1.29	0.235	0.100
	Thoracic	9.09 $\pm$ 1.50	9.52 $\pm$ 1.41	9.42 $\pm$ 2.95		
	Cervical	9.57 $\pm$ 3.26	9.23 $\pm$ 1.97	11.57 $\pm$ 6.17		
CRP (mg/L)	Control	1.41 $\pm$ 1.00	1.61 $\pm$ 1.02	1.53 $\pm$ 1.19	0.486	0.058
	Thoracic	0.56 $\pm$ 0.30	0.50 $\pm$ 0.27	0.50 $\pm$ 0.30		
	Cervical	1.48 $\pm$ 1.16	1.48 $\pm$ 1.22	1.47 $\pm$ 1.15		
Aldolase (U/L)	Control	3.09 $\pm$ 1.60	3.36 $\pm$ 1.37	3.50 $\pm$ 1.57	0.859	0.019
	Thoracic	3.10 $\pm$ 1.06	3.23 $\pm$ 1.25	3.17 $\pm$ 1.37		
	Cervical	3.13 $\pm$ 1.02	3.29 $\pm$ 0.90	3.63 $\pm$ 1.38		
Myoglobin (ng/mL)	Control	50.76 $\pm$ 31.39	52.18 $\pm$ 23.63	70.20 $\pm$ 43.56	0.312	0.083
	Thoracic	36.80 $\pm$ 10.81	38.30 $\pm$ 10.80	36.60 $\pm$ 10.60		
	Cervical	35.40 $\pm$ 20.87	35.80 $\pm$ 19.62	39.10 $\pm$ 22.19		

Pre-T: pretreatment values; Post-0 H: values 0 H after intervention; Post-2 H: values 2 H after intervention; CPK: creatine phosphokinase; LDH: lactate dehydrogenase; CRP: C-reactive protein.

Figura 9. Concentrazioni sanguigne per tutti i gruppi e a ciascun periodo di follow-up (Achalandabaso A, 2014)

		Control-thoracic				Control-cervical			
		Mean difference	95% CI	P value	Cohen-D	Mean difference	95% CI	P value	Cohen-D
CPK (U/L)	Pretreatment	2.90	(-14.57; 20.37)	1.000	0.19	9.80	(-7.67; 27.27)	0.491	0.61
	Post 0 H	2.00	(-16.81; 20.81)	1.000	0.12	8.90	(-9.91; 27.71)	0.713	0.53
	Post 2 H	3.30	(-16.55; 23.15)	1.000	0.18	6.30	(-13.55; 26.15)	1.000	0.38
LDH (U/L)	Pretreatment	-21.17	(-79.90; 37.55)	1.000	0.38	0.13	(-58.60; 58.85)	1.000	0.00
	Post 0 H	-11.27	(-60.29; 37.75)	1.000	0.23	7.43	(-41.59; 56.45)	1.000	0.20
	Post 2 H	-21.69	(-98.48; 55.11)	1.000	0.37	-34.69	(-111.48; 42.11)	0.777	0.52
Enolase (ng/mL)	Pretreatment	0.39	(-2.26; 3.04)	1.000	0.23	-0.09	(-2.74; 2.56)	1.000	0.04
	Post 0 H	-0.62	(-2.42; 1.17)	1.000	0.47	-0.33	(-2.13; 1.46)	1.000	0.20
	Post 2 H	-0.56	(-5.15; 4.03)	1.000	0.24	-2.71	(-7.30; 1.88)	0.431	0.61
CRP (mg/L)	Pretreatment	0.85	(-0.18; 1.88)	0.136	1.14	-0.07	(-1.10; 0.96)	1.000	0.07
	Post 0 H	1.11	(0.05; 2.18)	0.039	1.49	0.13	(-0.93; 1.20)	1.000	0.12
	Post 2 H	1.03	(-0.09; 2.14)	0.078	1.18	0.06	(-1.06; 1.17)	1.000	0.05
Aldolase (U/L)	Pretreatment	-0.01	(-1.44; 1.43)	1.000	0.00	-0.04	(-1.47; 1.40)	1.000	0.03
	Post 0 H	0.13	(-1.23; 1.49)	1.000	0.10	0.07	(-1.29; 1.43)	1.000	0.06
	Post 2 H	0.33	(-1.32; 1.98)	1.000	0.22	-0.13	(-1.78; 1.52)	1.000	0.09
Myoglobin (ng/mL)	Pretreatment	13.96	(-11.89; 39.80)	0.538	0.59	15.36	(-10.49; 41.20)	0.423	0.58
	Post 0 H	13.88	(-7.57; 35.34)	0.331	0.76	16.38	(-5.07; 37.84)	0.185	0.75
	Post 2 H	33.60	(0.63; 66.57)	0.045*	1.06	31.10	(-1.87; 64.07)	0.069	0.90

Pre-T: pretreatment values; Post-0 H: values 0 H after intervention; Post-2 H: values 2 H after intervention; CPK: creatine phosphokinase; LDH: lactate dehydrogenase; CRP: C-reactive protein.

*Trend to statistical significance.

Figura10. Differenze delle medie tra il gruppo controllo ed i gruppi SM toracica e cervicale (Achalandabaso A, 2014)

I dati analizzati mostrano nessun cambiamento nei marcatori di danno tissutale analizzati. Sebbene siano stati analizzati in una popolazione asintomatica, le manipolazioni del rachide cervicale inferiore e della colonna toracica sembrano essere tecniche di terapia manuale sicure e che non causano alcun danno alla salute dei soggetti. Gli autori concludono affermando la necessità di ulteriori studi con campioni più ampi e condotti su soggetti sintomatici.

DISCUSSIONE

I risultati della revisione confermano come sia plausibile ipotizzare un cambiamento dei parametri immuno endocrini in seguito all'applicazione di SM e definirebbero come sicuro l'impiego di queste tecniche. Quest'ultima affermazione è basata in particolar modo sullo studio di Achalandabaso (2014) nel quale gli autori hanno monitorato alcuni tra i più utilizzati marcatori di danno tissutale in seguito all'applicazione di SM, non riscontrando alcun cambiamento statisticamente significativo; il comportamento di questi parametri suggerisce quindi che lo stimolo meccanico indotto dalla sola manipolazione spinale non sarebbe sufficiente a provocare danno cellulare o rottura tissutale in soggetti sani, dati in accordo con un altro lavoro che non ha mostrato alcuna alterazione in vasi sanguigni patologici dopo una manipolazione cervicale (Wynd S et al., 2008).

Brennan PC et al nel 1991 hanno mostrato con il loro studio come la SM influirebbe sull'attività delle cellule coinvolte nelle risposte infiammatorie e immunitarie, quantomeno nel breve periodo. Gli autori affermano che il meccanismo attraverso il quale è stata esercitata l'attivazione dei PMN è rimasto materia di speculazione perché dal loro esperimento non è chiaro se la forza della manipolazione esiti in un sufficiente e diretto rilascio di SP tale da alterare le cellule fagocitiche; la loro incapacità nel rilevare differenze significative nei livelli plasmatici di SP tra i due gruppi potrebbe essere stata causata dall'utilizzo di saggi non sufficientemente sensibili. Sempre secondo gli autori, gli effetti attivatori della SP (in vitro) e quello della SM (in vivo) potrebbero essere dovuti all'effetto diretto esercitato dalla SP sui PMN e sui monociti. Un'altra spiegazione plausibile potrebbe essere fornita dal rilascio (indotto dalla SP) di altre citochine biologicamente attive che, come conseguenza, avrebbero influenzato l'attivazione dei PMN. Gli autori concludono affermando che il reale significato dei loro risultati risiede nella dimostrazione di un effetto biologico cellulare da parte delle SM. L'anno successivo (1992) Brennan PC e il suo gruppo di lavoro, in uno studio non incluso in questa revisione in quanto non RCT, hanno riportato una produzione di TNF da parte delle cellule mononucleate attivate dalla SM; questi effetti biologici sono stati accompagnati da un debole ma significativo aumento nei livelli di SP. In disaccordo con questi ultimi dati si pone, 14 anni più tardi, il lavoro di Teodorczyk-Injeyan JA et al. (2006) nel quale nei soggetti che hanno ricevuto una SM si è registrata un'attenuazione di TNF- α e IL-1 β (citochine proinfiammatorie, a significato di un miglioramento della risposta fisiologica delle cellule del sangue periferico a uno stimolo infiammatorio) ma non di SP; una delle cause di questa differenza può risiedere

nell'approccio utilizzato da Brennan et al., che non permette di prendere in considerazione gli effetti che si verificano dalle 6 alle 12 ore in seguito all'esposizione. Secondo Teodorczyk-Injeyan et al., quindi, non è plausibile che la SP abbia contribuito alla modulazione della produzione di citochine osservata e concludono affermando che i pazienti trattati con SM hanno mostrato un'attenuazione tempo-dipendente nella produzione di citochine infiammatorie non relazionato ai livelli sistemici di SP.

Sempre Teodorczyk-Injeyan JA e il suo gruppo di lavoro, nel 2008 hanno rilevato una sintesi di IL-2 (citochina cardine nella sopravvivenza dei linfociti T-regolatori e quindi fondamentale nel fenomeno della tolleranza immunitaria) in vitro significativamente più alta in seguito alla somministrazione di SM, quantomeno nel breve periodo. La sintesi era indipendente dalla presenza o meno di cavitazione articolare udibile. Il suddetto aumento non si è però verificato in vivo e questo potrebbe essere dovuto al fatto che la SM, in vivo, ha un effetto attivatore nei confronti di cellule e fattori che a loro volta andrebbero a promuovere l'attività tra le cellule presentanti l'antigene (principalmente cellule dendritiche) e linfociti T. Un'altra possibilità è data dall'incremento post-manipolativo di IL-15: questo spiegherebbe l'aumento dell'interazione tra le cellule dendritiche e i linfociti T, con l'esito finale dell'incremento dei livelli di IL-2 in quantità considerevoli. Gli autori affermano, in conclusione, che secondo il loro studio le SM potrebbero influenzare, sotto alcune condizioni fisiologiche, la produzione di IL-2 in modo diretto o indiretto.

L'analisi dei cambiamenti post-manipolativi del gruppo di Teodorczyk-Injeyan JA è proseguita con lo studio del 2010, nel quale viene riportato un innalzamento statisticamente significativo della sintesi di IgG e IgM indotte tramite IL-2 umana ricombinante all'interno delle 2 h in seguito all'applicazione di SM. Il meccanismo alla base di questo innalzamento non è stato chiarito dagli autori, i quali affermano che potenziali spiegazioni potrebbero essere fornite da un'interazione diretta dell'IL-2 umana ricombinante con i linfociti B oppure un'interazione dipendente dai linfociti T. Sebbene lo stesso gruppo di lavoro dichiara che la rilevanza clinica di questi risultati rimanga poco chiara, gli autori concludono affermando che i suddetti risultati forniscono la prova che le conseguenze sistemiche della terapia manipolativa, includono cambiamenti funzionali relativi all'abilità dei linfociti del sangue periferico a rispondere a mediatori dell'immunoregolazione.

Anche Roy RA et al., nel 2010, si sono dedicati alla relazione tra SM e markers dell'infiammazione, in particolare della citochina IL-6 e della CRP. In seguito a una serie di

9 SM, i valori di questi 2 parametri nel gruppo trattamento (individui affetti da chronic low back pain) hanno dimostrato di tendere verso quelli del gruppo controllo (individui sani) sebbene l'ampiezza dei gruppi, l'utilizzo di un gruppo di controllo composto da individui sani, l'analisi di una cornice temporale ristretta e la scelta del parametro da analizzare (IL-6 è un mediatore proinfiammatorio della fase acuta) non permettano di chiarire del tutto i meccanismi che stanno alla base della modulazione dell'infiammazione.

Kokjohn K et al. nel 1992 con il loro studio si sono dedicati ad un altro aspetto relativo ai cambiamenti immuno endocrini; suggeriscono infatti che le SM possano essere considerate un'alternativa non farmacologica efficace per ridurre il dolore e il distress nella dismenorrea primaria. Gli autori hanno rilevato una diminuzione significativa nei dosaggi plasmatici di KDPGF_{2a}. Questa diminuzione è stata rilevata altresì nel gruppo controllo, anche se approssimativamente di entità due volte minore; ciò può essere stato dovuto ai più alti livelli di KDPGF_{2a} registrati pre trattamento nel gruppo manipolazione sham o alla forza utilizzata nella manipolazione sham, troppo vicina a quella reale.

Puhl AA e Injeyan HS nel 2012 non hanno rilevato alcun cambiamento nei dosaggi di adrenalina e noradrenalina (le catecolamine sono state indagate come outcome di un cambiamento nell'attività del sistema nervoso simpatico) in seguito a SM del distretto toracico superiore (T1-T6), ma come sottolineato dagli autori lo studio era abile a rilevare differenze non più piccole del 22% tra i gruppi e non sono state analizzate misure secondarie della funzione autonoma comunemente utilizzate (ad esempio conduttanza o flusso sanguigno cutaneo) che avrebbero potuto differenziare tra un mancato effetto autonomo e un cambiamento non misurabile nella concentrazione di catecolamine; in ultimo gli autori rimarcano come il loro studio non prenda in esame eventuali cambiamenti scatenati da manipolazioni a livelli vertebrali differenti, variabile significativa in quanto come mostrato in altri lavori (Harris W, 1987) possono esserci differenze a seconda del livello vertebrale stimolato.

Nel 2014 Molina-Ortega F et al. hanno ripreso in parte gli studi di Brennan PC (1991, 1992) e Teodorczyk-Injeyan (2006) andando a quantificare la produzione di NO, di SP e la soglia di dolore pressorio in relazione all'applicazione di manipolazioni dei distretti cervicali e dorsali; i risultati di questo studio hanno mostrato un incremento della soglia di dolore pressorio a livello cervicale e dell'arto superiore (epicondilo laterale) accompagnata ad un innalzamento dei livelli di SP solo in seguito alla manipolazione cervicale. Nessun cambiamento è stato osservato nei livelli di NO e nel gruppo manipolazione toracica, così

come non si è registrato alcun cambiamento nella soglia del dolore pressorio a livello tibiale anteriore. Possibili meccanismi alla base dell'osservata azione anti-nocicettiva delle SM includono inibizioni sia a livello centrale che segmentale all'interno del sistema di modulazione del dolore (Wall 1980, Vicenzino et al. 2001, Skyba et al. 2003), pertanto gli autori affermano che la stimolazione segmentale fornita dalla manipolazione cervicale potrebbe esercitare un'influenza sull'attività neurale afferente, che a sua volta potrebbe innalzare la soglia di dolore pressorio a livello dell'epicondilo laterale. I risultati di questo studio non confermano quelli di Brennan del 1991 ma piuttosto si allineano a quanto riportato da Teodorczyk-Injeyan del 2006, in quanto sebbene si sia osservato un trend in crescita dei livelli di SP in seguito alla SM toracica, non si è mostrata alcuna differenza statisticamente significativa. D'altra parte l'innalzamento significativo riscontrato in seguito alla SM cervicale, sempre secondo gli autori, può essere interpretato come un'azione della SP in grado di ridurre il dolore in soggetti asintomatici.

Lo stesso gruppo di lavoro (Plaza-Manzano, 2014) nel medesimo anno ha condotto un altro studio nel quale è stato riportato un innalzamento nei livelli plasmatici di neurotensina, ossitocina e cortisolo in soggetti asintomatici in seguito a SM cervicali e toraciche; tali neuropeptidi sono collegati alla modulazione della nocicezione, pertanto questi risultati suggeriscono che meccanismi relativi alle vie inibitorie discendenti possano essere coinvolti all'interno della gamma di effetti fisiologici che seguono le SM e che gli esiti in questo senso forniti da una manipolazione cervicale sono di maggior impatto rispetto alla tecnica applicata sul rachide toracico.

CONCLUSIONI

Lo studio delle variazioni dei parametri immuno endocrini in seguito all'applicazione di SM rappresenta un campo molto stimolante e in costante progresso; sebbene non ci sia ancora totale accordo tra gli autori in merito alla quantificazione e alla qualità dei suddetti cambiamenti, un dato appare consistente: queste tecniche sono in grado di modificare l'espressione di diversi parametri all'interno del nostro organismo provocando potenzialmente degli effetti a cascata. I risultati eterogenei espressi da alcuni studi in merito all'analisi di un solo parametro sono figli, spesso, delle differenti metodiche di misurazione dello stesso e delle strutture dei lavori. La ricerca in questo ambito, presenta alcune importanti difficoltà intrinseche che limitano la facilità di esecuzione dei trials clinici: si rende infatti necessario esporre i soggetti partecipanti allo studio a tecniche invasive di prelievi ematici (spesso eseguiti a più riprese) e usufruire di raffinate tecniche di laboratorio al fine di elaborare gli stessi. Le dimensioni dei gruppi sono spesso appena sufficienti a garantire una significatività statistica ed è pressoché impossibile rendere cieco il clinico che applica la tecnica o i soggetti dello studio. Le cornici temporali di osservazione dei parametri sono troppo ristrette per poter ipotizzare degli effetti sul medio-lungo periodo e fornire un adeguato intervento sham rappresenta un'ulteriore importante sfida. Nondimeno, la conduzione dei trials clinici, spesso eseguiti solo su soggetti asintomatici e la mancanza di lavori di alta qualità (spesso in letteratura si trovano studi sperimentali senza gruppo di controllo) rendono difficile generalizzare i risultati ad una popolazione più ampia. Nonostante ciò, l'ampiezza della rosa dei parametri monitorabili e la vastità degli effetti che potrebbero scaturire da eventuali loro cambiamenti rende la ricerca in questo ambito molto viva e di sicuro interesse.

BIBLIOGRAFIA PRINCIPALE

- Achalandabaso A, Plaza-Manzano G, Lomas-Vega R, Martinez-Amat A, Camacho MV, Gassó M, Hita-Contreras F, Molina F. Tissue damage markers after a spinal manipulation in healthy subjects: a preliminary report of a randomized controlled trial. *Disease Markers* 2014, ID 815379, 7 pages
- Brennan PC, Kokjohn K, Kaltinger CJ, Lohr GE, Glendening C, Hondras MA, McGregor M, Triano JJ. Enhanced phagocytic cell respiratory burst induced by spinal manipulation: potential role of substance P. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 1991, vol. 14, no. 7, pp. 399-408
- Kokjohn K, Schmid DM, Triano JJ, Brennan PC. The effect of spinal manipulation on pain and prostaglandin levels in women with primary dysmenorrhea. *J Manipulative Physiol Ther* 1992, 15:279-285
- Molina-Ortega F, Lomas-Vega R, Hita-Contreras F, Plaza Manzano G, Achalandabaso A, Ramos-Morcillo AJ, Martinez-Amat A. Immediate effects of spinal manipulation on nitric oxide, substance P and pain perception. *Manual Therapy* 2014, 19:411-417
- Plaza-Manzano G, Molina F, Lomas-Vega R, Martinez-Amat A, Achalandabaso A, Hita-Contreras F. Changes in biochemical markers of pain perception and stress response after spinal manipulation. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* 2014. 44(4):231-239
- Puhl AA, Injean HS. Short-term effects of manipulation to the upper thoracic spine of asymptomatic subjects on plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine-a randomized and controlled observational study. *J Manipulative Physiol Ther* 2012; 35:209-215
- Roy RA, Boucher JP, Comtois AS. Inflammatory response following a short-term course of chiropractic treatment in subjects with and without chronic low back pain. *Journal of Chiropractic Medicine* 2010, 9, pp. 107-114
- Teodorczyk-Injean JA, Injean HS, Ruegg R. Spinal manipulative therapy reduces inflammatory cytokines but not substance P production in normal subjects. *J Manipulative Physiol Ther* 2006, vol. 29, pp. 14-21
- Teodorczyk-Injean JA, Injean HS, McGregor M, Harris GM, Ruegg R. Enhancement of in vitro interleukin-2 production in normal subjects following a single spinal manipulative treatment. *Chiropractic & Osteopathy* 2008, 16:5 doi: 10.1186/1746-1340-16-5
- Teodorczyk-Injean JA, McGregor M, Ruegg R, Injean HS. Interleukin 2-regulated in vitro antibody production following a single spinal manipulative treatment in normal subjects. *Chiropractic & Osteopathy* 2010, 18:26

BIBLIOGRAFIA SECONDARIA

- al'Absi M, Nakajima M, Grabowski J. Stress response dysregulation and stress-induced analgesia in nicotine dependent men and women. Biol Psychol. 2013;93:1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.12.007>
- Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. Scandinavian Journal of Rheumatology 2000, vol. 29, no. 5, pp. 295–301
- Alexanderson H, Munters LA, Dastmalchi M et al. Resistive home exercise in patients with recent-onset polymyositis and dermatomyositis—a randomized controlled single-blinded study with a 2-year followup. Journal of Rheumatology 2014. vol. 41, no. 6, pp. 1124–1132
- Aley KO, McCarter G, Levine JD. Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. J Neurosci 1998;18:7008e14
- Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on nociception and morphine antinociception. Neuropeptides. 1993;24:125-129
- Badalamente MA, Dee R, Ghillani R, Chien PF, Daniels K. Mechanical stimulation of dorsal root ganglia induces increased production of Substance P: a mechanism for pain following nerve root compromise? Spine 1987; 12: 552-5
- Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Martino E. Increased serum interleukin-6 concentration in patients with subacute thyroiditis: relationship with concomitant changes in serum T4-binding globulin concentration. J Endocrinol Invest 1993;16:213-8
- Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. Man Ther. 2009;14:531-538. <http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2008.09.001>
- Bingham S, Davey PT, Babbs AJ, et al. Orexin-A, an hypothalamic peptide with analgesic properties. Pain. 2001;92:81-90
- Bishop MD, Beneciuk JM, George SZ. Immediate reduction in temporal sensory summation after thoracic spinal manipulation. Spine J. 2011 May;11(5):440---6. Epub 2011 Apr 3
- Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2010, vol. 48, no. 6, pp. 757–767
- Brennan PC, Triano JJ, McGregor M, Kokjohn K, Hondras MA, Brennan DC. Enhanced neutrophil respiratory burst as a biological marker for manipulation forces: duration of the effect and association

with substance P and tumor necrosis factor. *J Manipulative Physiol Ther* 1992, vol. 15, no. 2, pp. 83-89

- Brown M, Dean S, Hay-Smith EJC, Taylor W, Baxter GD. Musculoskeletal pain and treatment choice: an exploration of illness perceptions and choices of conventional or complementary therapies. *Disabil Rehabil* 2010, 32 (20):1645–57
- Burke J, Watson R, McCormack D, Dowling F, Walsh M, Fitzpatrick J. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84(2):196–201
- Cauwels A, Bultinck J, Brouckaert P. Dual role of endogenous nitric oxide in tumor necrosis factor shock: induced NO tempers oxidative stress. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:1632e40
- Condés-Lara M, Rojas-Piloni G, Martínez- Lorenzana G, Rodríguez-Jiménez J, López Hidalgo M, Freund-Mercier MJ. Paraventricular hypothalamic influences on spinal nociceptive processing. *Brain Res.* 2006;1081:126-137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.050>
- Cooper RG, Freemont AJ. TNF- α blockade for herniated intervertebral disc–induced sciatica: a way forward at last? *Rheumatology* 2004;43:119-21
- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204
- Dawood MY. Dysmenorrhea. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 168-78
- Dishman JD, Ball KA, Burke J. First prize: central motor excitability changes after spinal manipulation: a transcranial magnetic stimulation study. *J Manipulative Physiol Ther* 2002, 25:1-9
- Dishman JD, Burke J. Spinal reflex excitability changes after cervical and lumbar spinal manipulation: a comparative study. *Spine J* 2003;3(3):204–12
- Dobner PR. Neurotensin and pain modulation. *Peptides.* 2006;27:2405-2414. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2006.04.025>
- Downing JEG, Miyan JA: Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Immunol Today* 2000, 21:281-289
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;52(4):595–638
- Evans DW, Lucas N. What is manipulation? A reappraisal. *Manual Therapy* 2010, vol. 15, no. 3, pp. 286–291
- Dos Santos ESD, Pereira MP, Minuzzo L et al. Electrical cardioversion and myocardial injury: evaluation by new cardiac injury markers. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2006, vol. 86, no.3, pp. 191–197

- Fryer G, Pearce AJ. The effect of lumbosacral manipulation on corticospinal and spinal reflex excitability on asymptomatic participants. *J Manipulative Physiol Ther* 2011;35:86-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2011.09.010>
- Gatterman MI, Hansen DT. Development of chiropractic nomenclature through consensus. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics* 1994, vol. 17, no. 5, pp. 302–309
- George SZ, Bishop MD, Bialosky JE, Zeppieri G, Jr., Robinson ME. Immediate effects of spinal manipulation on thermal pain sensitivity: an experimental study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006;7:68. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-7-68>
- Goebel MU, Mills PJ, Irwin MR, Ziegler MG. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α production after acute psychological stress, exercise, and infused isoproterenol: differential effects and pathways. *Psychosom Med* 2000;62 (4):591–8
- Gradisek P, Osredkar J, Korsic M, Kremzar B. Multiple indicators model of long-term mortality in traumatic brain injury. *Brain Injury* 2012, vol. 26, no. 12, pp. 1472–1481
- Granstrom E. Methodology in prostaglandine and tromboxane assay. *Prog Lipid Res* 1986; 25:119-27
- Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999;17:719-34
- Harris W, Wagnon RJ. The effects of chiropractic adjustments on distal skin temperature. *J Manipulative Physiol Ther* 1987; 10:57-6
- Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:163-171. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.10.026>
- Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive care* 2009;37(2):234-41
- Hoffman R. Hypoglycemia. *The Holistic M.D.* 1999
- Huang YP, Pechere JC, Michel M, Gauthey L, Loreto M, Curran JA, Michel JP. In vivo T cell activation, in vitro defective IL-2 secretion, and response to influenza vaccination in elderly women. *J Immunol* 1992, 148:715-722
- Jänig W, Green PG. Acute inflammation in the joint: its control by the sympathetic nervous system and by neuroendocrine systems. *Auton Neurosci* 2014;182:42–54
- Jain VC, Misra SS. C-reactive protein test: a clinical evaluation of its value in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Indian J Pediatr* 1967;34:237
- Kaundal M, Sharma S. Analysis of isoproterenol-induced changes in gastrocnemius muscle and serum lactate dehydrogenase expression in mice. *Singapore Medical Journal* 2011, vol. 52, no.4, pp. 274–282

- Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain* 2000;87:201e11
- Lotz M, Vaughan JH, Carson DA. Effects of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. *Science* 1988; 241:1218-21
- Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:156e67
- Lundstrom V, Green K. Endogenous levels of prostaglandin F_{2a} and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 640-6
- Luo ZD, Cizkova D. The role of nitric oxide in nociception. *Curr Rev Pain* 2000;4: 459e66
- Malek TR, Bayer AL: Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2. *Nature Reviews Immunology* 2004, 4:665-674
- Malm C, Nyberg P, Engstfm M, Sjfdin B, Lenkei R, Ekblom B, et al. Immunological changes in human skeletal muscles and blood after eccentric exercise and multiple biopsies. *J Physiol* 2000;529:243-62
- McGillis JP, Organist ML, Payan DG. Substance P and immunoregulation. *Fed Proc* 1987; 46:196-9
- Metwali A, Blum AM, Elliott DE, Setiawan T, Weinstock JV. Cutting edge: hemokinin has substance P-like function and expression in inflammation. *J Immunol* 2004;172:6528-32
- Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355e474
- Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S, et al. Enhanced antinociception by intracerebroventricularly and intrathecally-administered orexin A and B (hypocretin-1 and -2) in mice. *Peptides*. 2005;26:767-777. <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2005.01.001>
- Morhenn V, Beavin LE, Zak PJ. Massage increases oxytocin and reduces adrenocorticotropin hormone in humans. *Altern Ther Health Med* 2012;18:11e8
- Nakatsuka T, Chen M, Takeda D, King C, Ling J, Xing H, et al. Substance P-driven feed-forward inhibitory activity in the mammalian spinal cord. *Mol Pain* 2005;1:20
- Nie J, Tong TK, George K, Fu FH, Lin H, Shi Q. Resting and post-exercise serum biomarkers of cardiac and skeletal muscle damage in adolescent runners. *Scandinavian Disease Markers 7 Journal of Medicine and Science in Sports* 2011, vol. 21, no. 5, pp. 625–629
- Oeltmann T, Carson R, Shannon JR, Ketch T, Robertson D. Assessment of O-methylated catecholamine levels in plasma and urine for diagnosis of autonomic disorders. *Auton Neurosci* 2004;116:1-10

- Payan DG. Neuropeptides and inflammation: the role of Substance P. *Ann Rev Med* 1989;40:341-52
- Pickar JG. Neurophysiological effects of spinal manipulation. *Spine J.* 2002;2:357-371
- Pickles VR, Hall VJ, Best FA, Smith GN. Prostaglandins in endometrium and menstrual fluid from normal dysmenorrheic women. *BR J Obstet Gynaecol* 1965; 72:185-92
- Pickles VR. Prostaglandins and dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 87 (suppl): 7-12
- Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403-11
- Robertson B, Dostal K, Daynes RA. Neuropeptide regulation of inflammatory and immunologic responses: the capacity of melanocyte-stimulating hormone to inhibit tumor necrosis factor and IL-2-inducible biologic responses. *J Immunol* 1988; 140:4300-7
- Rosenwaks Z, Seegar-Jones G. menstrual pain: its origin and pathogenesis. *J Reprod Med* 1980; 25: 207-12
- Schwartz RH. Natural regulatory T cells and self-tolerance. *Nature Immunology* 2005, 6:327-330
- Shiraishi T, Onoe M, Kojima T, Sameshima Y, Kageyama T. Effects of hypothalamic paraventricular nucleus: electrical stimulation produce marked analgesia in rats. *Neurobiology (Bp).* 1995;3:393-403
- Skyba DA, Radhakrishnan R, Rohlwing JJ, Wright A, Sluka KA. Joint manipulation reduces hyperalgesia by activation of monoamine receptors but not opioid or GABA receptors in the spinal cord. *Pain* 2003. 106:159-68
- Sparks C, Cleland JA, Eliom JM, Zagardo M, Liu WC. Using functional magnetic resonance imaging to determine if cerebral hemodynamic responses to pain change following thoracic spine thrust manipulation in healthy individuals. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013 May;43(5):340---8
- St-Gelais F, Jomphe C, Trudeau LE. The role of neurotensin in central nervous system pathophysiology: what is the evidence? *J Psychiatry Neurosci.* 2006;31:229-245
- Straub RH, Besedovsky HO: Integrated evolutionary, immunological, and neuroendocrine framework for the pathogenesis of chronic disabling inflammatory diseases. *FASEB* 2003, 17:2176-2183
- Stromberg P, Akerlund M, Forsling ML, Granstrom E, Kindahl H. Vasopressin and prostaglandins in premenstrual pain and primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 533-8
- Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolto R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 1999;19:203-14
- Tagawa T, Mohri M, Tagawa H, Egashira K, Shimokawa H, Kuga T, et al. Role of nitric oxide in substance P-induced vasodilation differs between the coronary and forearm circulation in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29:546e53

- Takuwa H, Matsuura T, Bakalova R, Obata T, Kanno I. Contribution of nitric oxide to cerebral blood flow regulation under hypoxia in rats. *J Physiol Sci* 2010;60:399e 406
- Thorn CF, Lu ZY, Whitehead AS. Regulation of the human acute phase serum amyloid A genes by tumour necrosis factor– alpha, interleukin-6 and glucocorticoids in hepatic and epithelial cell lines. *Scand J Immunol* 2004;59:152-8
- Tsuchiya M, Sato EF, Inoue M, Asada A. Acupuncture enhances generation of nitric oxide and increases local circulation. *Anesth Analg* 2007;104:301e7
- Uvnäs-Moberg K, Bruzelius G, Alster P, Bileviciute I, Lundeberg T. Oxytocin increases and a specific oxytocin antagonist decreases pain threshold in male rats. *Acta Physiol Scand.* 1992;144:487-488. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1992.tb09327.x>
- Uvnäs-Moberg K, Petersson M. Oxytocin, a mediator of anti-stress, well-being, social interaction, growth and healing. *Z Psychosom Med Psychother.* 2005;51:57-80
- Vane J, Botting R. inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *FASEB J* 1987; 1: 89-96
- Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig KWH. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid binding protein. *Circulation* 1995, vol. 92, no. 10, pp. 2848–2854
- Vicenzino B, Paungmali A, Buratowski S, Wright A. Specific manipulative therapy treatment for chronic lateral epicondylalgia produces uniquely characteristic hypoalgesia. *Man Ther* 2001. 6:205-12
- Wall PD. The role of substantia gelatinosa as a gate control. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1980. 58:205-31
- Wallin BG, Sundlof G, Eriksson BM, Dominiak P, Grobecker H, Lindblad LE. Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man. *Acta Physiol Scand* 1981;111:69-73
- Weinstein J, Pope M, Schmidt R. neuropharmacologic effects of vibration on the dorsal root ganglion. An animal model. *Spine* 1988; 13: 521-5
- Whelan TL, Dishman JD, Burke J, Levine S, Sciotti V. The effect of chiropractic manipulation on salivary cortisol levels. *J Manipulative Physiol Ther.* 2002;25:149-153
- Wu LJ, Xu H, Ko SW, Yoshimura M, Zhuo M. Feed-forward inhibition: a novel cellular mechanism for the analgesic effect of substance P. *Mol Pain* 2005;1: 34
- Wynd S, Anderson T, Kawchuk G. Effect of cervical spine manipulation on a pre-existing vascular lesion within the canine vertebral artery. *Cerebrovascular Diseases* 2008, vol. 26, no. 3, pp. 304–309

- Yamaguchi I, Kopin IJ. Plasma catecholamine and blood pressure responses to sympathetic stimulation in pithed rats. *Am J Physiol* 1979;237:H305-10
- Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Chiba T. Analgesic effect of intrathecally administered orexin-A in the rat formalin test and in the rat hot plate test. *Br J Pharmacol.* 2002;137:170-176. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0704851>
- Yan JA, Ge L, Huang W, Song B, Chen XW, Yu ZP. Orexin affects dorsal root ganglion neurons: a mechanism for regulating the spinal nociceptive processing. *Physiol Res.* 2008;57:797-800
- Yirmiya R, Ben-Eliyahu S, Shavit Y, Marek P, Liebeskind JC. Stimulation of the hypothalamic paraventricular nucleus produces analgesia not mediated by vasopressin or endogenous opioids. *Brain Res.* 1990;537:169-174
- Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A. Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Medicine* 2001, vol. 27, no. 10, pp. 1661–1667

SITOGRAFIA IMMAGINI

- Immagine 1. https://it.wikipedia.org/wiki/Sostanza_P#/media/File:Substance_P.svg
- Immagine 2. <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4446166.html>
- Immagine 3. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/3b/TNFa_Crystal_Structure.rsh.png
- Immagine 4. https://en.wikipedia.org/wiki/Interleukin_1_beta#/media/File:31BI.png
- Immagine 5. https://it.wikipedia.org/wiki/Interleuchina_2#/media/File:IL2_Crystal_Structure.png
- Immagine 6. https://it.wikipedia.org/wiki/Interleuchina_6#/media/File:IL6_Crystal_Structure.rsh.png
- Immagine 7. https://it.wikipedia.org/wiki/Proteina_C-reattiva#/media/File:PDB_1lj7_EBI.jpg
- Immagine 8. <https://it.wikipedia.org/wiki/Anticorpo#/media/File:Anticorpo.svg>
- Immagine 9a. https://it.wikipedia.org/wiki/Catecolamina#/media/File:Adrenalin_-_Adrenaline.svg
- Immagine 9b. <https://it.wikipedia.org/wiki/Catecolamina#/media/File:Noradrenaline2.svg>
- Immagine 10a. https://it.wikipedia.org/wiki/Monossido_di_azoto#/media/File:Nitric-oxide-3D-vdW.png
- Immagine 10b. https://it.wikipedia.org/wiki/Monossido_di_azoto#/media/File:Nitric-oxide-2D.png
- Immagine 11a. <https://it.wikipedia.org/wiki/Cortisolo#/media/File:Cortisol2.svg>
- Immagine 11b. <https://it.wikipedia.org/wiki/Cortisolo#/media/File:Cortisol-3D-balls.png>
- Immagine 12. <https://it.wikipedia.org/wiki/Neurotensina#/media/File:Neurotensin.png>
- Immagine 13a. https://it.wikipedia.org/wiki/Ossitocina#/media/File:Oxytocin_with_labels.png
- Immagine 13b. <https://it.wikipedia.org/wiki/Ossitocina#/media/File:OxitocinaCPK3D.png>
- Immagine 14. https://it.wikipedia.org/wiki/Oressina#/media/File:1R02_crystallography.png