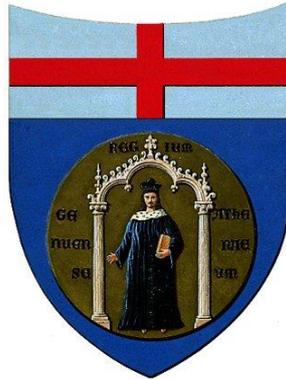


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA



MASTER IN RIBILITAZIONE DEI DISORDINI MUSCOLO SCHELETRICI VIII° ED

Presidente Prof. Michele Abruzzese

SEDE DI SAVONA

TESI DI MASTER

**“REVISIONE SISTEMATICA SULLE PROVE DI EFFICACIA NEL TRATTAMENTO DELLA
SINDROME DI T4”**

Relatore: dott. Ft OMT Giacomo Rossetini

Candidato dott. Ft Paola Ferraro

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

Sommario

| | | |
|--------|--|----|
| 0. | ABSTRACT | 2 |
| 1. | INTRODUZIONE | 3 |
| 1.1. | Definizione | 3 |
| 1.2. | Epidemiologia | 3 |
| 1.3. | Caratteristiche Cliniche Della Sindrome Di T4 | 3 |
| 1.4. | Diagnosi Differenziale | 5 |
| 1.5. | Caratteristiche Cliniche E Segni Emersi Dalla Valutazione Funzionale Del Terapista | 5 |
| 1.6. | Obiettivi Della Revisione | 7 |
| 2. | MATERIALI E METODI..... | 8 |
| 2.1. | Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi..... | 8 |
| 2.2. | Criteri per la selezione degli studi..... | 8 |
| 2.3. | Raccolta, estrazione, analisi e sintesi dei dati..... | 9 |
| 2.4. | Valutazione della qualità metodologica | 9 |
| 2.5. | Criteri utilizzati per l'analisi qualitativa dei risultati dei trial | 10 |
| 3. | RISULTATI | 12 |
| 3.1. | Descrizione degli studi | 12 |
| 3.2. | Descrizione dei partecipanti | 14 |
| 3.3. | Descrizione dell'intervento | 14 |
| 3.4. | Misure di Outcome | 14 |
| 3.5. | Rischio di bias e valutazione metodologica | 14 |
| 3.6. | Prove di efficacia..... | 15 |
| 3.6.1. | Mobilizzazione oscillatoria PA su T4..... | 15 |
| 3.6.2. | Mobilizzazione centrale PA mantenuta su T4 associata ad esercizi e istruzioni posturali..... | 16 |
| 3.6.3. | Manipolazione con trust su T4..... | 17 |
| 4. | DISCUSSIONI | 18 |
| 4.1. | Criticità degli studi analizzati | 18 |
| 4.2. | Sindrome di T4: implicazioni neurofisiologiche..... | 20 |
| 4.2.1. | Cenni di Anatomia del Sistema Nervoso Autonomo..... | 21 |
| 4.2.2. | Il Sistema Simpatico e la modulazione del dolore | 22 |
| 4.2.3. | Il Sistema Simpatico e i cambiamenti muscolo-scheletrici..... | 23 |
| 4.2.4. | L'efficacia della Terapia Manuale sui Cambiamenti del SNA | 24 |
| 5. | CONCLUSIONI..... | 28 |
| | Bibliografia | 29 |
| | Allegato 1“Criteri di esclusione sulla base del titolo ed abstract” | 31 |
| | Allegato 2“Criteri di esclusione sulla base del full text” | 37 |
| | Allegato 3“Studies Awaiting Assesment” | 38 |
| | Allegato 4“ Tavola sinottica degli studi inclusi nella revisione” | 39 |
| | Allegato 5“Tavola sinottica degli studi esclusi dopo lettura completa del full text”..... | 41 |
| | Allegato 6 “Tavola sinottica degli studi inclusi che analizzano le relazioni esistenti tra Terapia Manuale e cambiamenti del Sistema Simpatico e sistemi di modulazione del dolore a livello toracico” | 44 |
| | Allegato 7“Tavola sinottica degli studi inclusi che analizzano le relazioni esistenti tra Terapia Manuale e cambiamenti del Sistema Simpatico e sistemi di modulazione del dolore a livello cervicale” | 46 |
| | Allegato 8“Tavola sinottica degli studi inclusi che analizzano le relazioni esistenti tra Terapia Manuale e cambiamenti del Sistema Simpatico e sistemi di modulazione del dolore a livello lombare” | 50 |

0. ABSTRACT

Introduzione. Il termine sindrome di T4 identifica un “pattern clinico” per descrivere una disfunzione neuromuscolo-scheletrica che coinvolge simultaneamente gli arti superiori con estensioni al collo, alla testa e al torace superiore associata a manifestazioni dolorose, trofiche e sensoriali diffuse. Si tratterebbe di una costellazione di sintomi di natura mal definita che spaziano dall’astenia all’edema, dal dolore riferito diffuso a parestesie con una tipica distribuzione a guanto alle mani. Questa review mira ad approfondire le prove di efficacia della terapia manuale nel trattamento della sindrome di T4 e l’interferenza pato-anatomo-funzionale del Sistema Nervoso Simpatico (SNS).

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi RCTs, CT, Case Report provenienti da 6 database senza restrizioni temporali, utilizzando la striscia di ricerca “T4 syndrome” con limiti di lingua e di disponibilità dell’abstract. La dimensione dell’effetto è definita mediante $p\text{ value} < 0.05$; la qualità metodologica con la PEDro scale.

Risultati. Dei 121 articoli identificati, sono stati considerati eleggibili 3 articoli: un RCTs e 2 Case Report. I risultati non consentono una meta-analisi e sostengono prove di debole efficacia della terapia manuale (TM) per il trattamento degli impairments di T4.

Discussione. La validità interna è limitata dalla scarsa numerosità campionaria, da bias di allocazione e assenza di cecità dei terapisti rispetto all’intervento somministrato. La validità esterna è limitata dalle caratteristiche dei soggetti, del setting e degli outcomes indagati. La ricerca sull’efficacia della TM non esaurisce la complessità di questa disfunzione legata al rachide toracico medio-superiore (T2-T7) con una probabile connessione con il SNS ed i centri di modulazione del dolore.

Conclusione. Rimane da chiarire se la TM applicata ad aree adiacenti T4, determini un analogo miglioramento clinico trattandosi di una disfunzione pluristrutturale e plurifattoriale. Da definire inoltre la valutazione clinica della disfunzione del SNS e la durata degli effetti della TM sul dolore e sulla funzionalità del SNS.

1. INTRODUZIONE

1.1. Definizione

Il termine sindrome identifica un modello clinico caratterizzato da “costellazione di segni e sintomi” legati ad una disfunzione neuro-muscolo-scheletrica del segmento di movimento di T4 che coinvolge simultaneamente gli arti superiori con possibili estensioni al collo, alla testa e al torace superiore associate a manifestazioni dolorose, trofiche e sensoriali diffuse (Maitland G, 2008, Evans P,1997; Conroy J.L e Schneiders AG AG, 2005; Mellick G e Mellick LB, 2006; Jowsey P e Perry J,2010). Questa definizione sembra risalire al 1950 ad opera di alcuni chiropratici (Mellick G e Mellick L.B, 2006), anche se altri autori sostengono sia stata conosciuta per la prima volta dal Maitland nel 1957 (Jeangros P, 2011). Ad oggi tale sindrome sembra essere legata soprattutto all’osservazione clinica (Evans P,1997) e ad un processo di riconoscimento di un pattern disfunzionale di tipo induttivo (Jeangros P, 2011).

1.2. Epidemiologia

Non sono noti specifici dati di incidenza e prevalenza correlati a tale disturbo. Tuttavia, è possibile ricondurre la sindrome di T4 nella classe di dorsalgie aspecifiche (Briggs AM et al, 2009). Un’indagine epidemiologica ha evidenziato come i problemi specifici a carico del rachide toracico siano nettamente prevalenti rispetto ai problemi aspecifici di pertinenza del terapeuta manuale. I problemi specifici generalmente sono legati a cause:

- *muscolo-scheletriche*: 20% dei pazienti che si rivolgono al Medico di Medicina Generale (MMG), 6% al Pronto Soccorso (PS);
- *polmonari*: 19% dei pazienti con dolore toracico che si rivolgono al MMG, 12% al PS;
- *cardiovascolari* 15% si rivolge al MMG, < 53% al PS;
- *gastroenteriche* 10% si rivolge al MMG, < 3% al PS;
- *neuralgie intercostali*: 8% si rivolge al MMG, < 1% al PS;
- *psicologiche*: 7% si rivolge al MMG, < 3% al PS.

1.3. Caratteristiche Cliniche Della Sindrome Di T4

Il paziente con un disordine a carico di T4, è generalmente di sesso femminile (Jeangros P, 2011) solitamente ha una età superiore ai 35 anni (Evans P, 1997)¹ lamenta dei sintomi vari, diffusi, mal localizzabili e perciò mal interpretabili (Matthews M,1986; Evans P, 1997; Conroy J.L e Schneiders AG AG, 2005). Le caratteristiche vanno dal dolore non dermatomero diffuso agli arti superiori e alla testa, all’intorpidimento, a sensazioni di

¹ Secondo lo studio di McGuckin (1986) riportato nell’articolo di Jeangros P (2011) “La distribuzione fra i sessi nella sindrome di T4 vede una netta prevalenza di donne (79 casi) rispetto agli uomini (21 casi) con un rapporto di 3,7 F:1 M”. Inoltre l’autore osserva che il 65% dei pazienti ha tra i 30 ei 50 anni. confermando ulteriormente come “la sindrome di T4 non abbia alla base un processo degenerativo” (Jeangros P 2011).

pesantezza e parestesie a guanto alle mani e avambracci (Conroy J.L e Schneiders AG AG, 2005; Mellick G e Mellick L.B, 2006; Jeangros P, 2011). Inoltre è riscontrabile un coinvolgimento del Sistema Nervoso Simpatico con alterazioni vasomotorie riconoscibili in segni obiettivi quali alterazione del colore della pelle agli arti superiori fino alla cianosi, alterazione sudomotoria e variazioni di temperatura (mano fredda e gonfia) che possono essere mono - o bilaterali (Evans,1997; Conroy JL e Schneiders AG AG, 2005; Mellick G e Mellick L.B, 2006; Jowsey P e Perry J,2010; Jeangros P, 2011). Sintomi meno comuni sono dolore e rigidità che si irradiano attorno alla parete toracica, dolore interscapolare e rigidità, dolore notturno che disturba il riposo. Questi segni clinici hanno un esordio graduale e prolungato e non sono generalmente legati a storie di traumatismi recenti (Evans,1997; Conroy JL e Schneiders AG AG, 2005).

I sintomi descritti nella “sindrome di T4” sono poco appariscenti, mai severi e non determinano una disabilità importante (Jeangros P, 2011), la qualità della vita sul piano partecipativo non sembra essere compromessa. Lo stato d’animo del paziente può essere disturbato dai mal di testa che a volte si associano generalmente con caratteristiche moderate, e dai disturbi del sonno che possono a loro volta influenzare la soglia di percezione del dolore (Mellick G e Mellick L.B, 2006; Geerse W.K,2011; Conroy J.L e Schneiders AG AG, 2005) alimentando probabilmente fenomeni di “distress”.

Per un’esauritiva sintesi dei sintomi si rimanda alla tabella [tab 1]

La seguente tabella riassume i sintomi e segni descritti negli articoli revisionati sulla sindrome di T4.

| Sintomi nella Sindrome di T4 | |
|--|--|
| Sintomi più frequenti (mono o bilaterali) | <ul style="list-style-type: none"> • Parestesia avvertita a tutte le dita e/o all’intera mano e all’avambraccio (“parestesia a guanto corto o lungo”); • Alterazione della temperatura della mano sia essa più calda o fredda; • Senso di pesantezza, al braccio; • Senso di turgore e gonfiore apprezzabile alla mano e al braccio; • Dolore a fitte, profondi, non dermatomerici al braccio e/o avambraccio; • Dolore compressivo e/o fasciante; |
| Sintomi meno comuni | <ul style="list-style-type: none"> • Dolore o rigidità che si irradia alla parete toracica, dolore localizzato sia anteriormente che posteriormente; • Dolore alla testa di intensità lieve; • Dolore interscapolare e associata rigidità; • Dolore notturno che può causare l'interruzione del sonno o un risveglio precoce; • Sensazione di formicolio arti superiori; • Concomitanti disturbi a carico del rachide cervicale (zona nucale) o senso di rigidità, • visione offuscata, nausea, “dizziness” • Sensazione di scarsa coordinazione agli arti superiori durante i gesti funzionali; |

Tabella 1: sintesi dei sintomi di T4

1.4. Diagnosi Differenziale

La diagnosi differenziale va condotta basandosi sulla modalità di insorgenza insidiosa e generalmente non traumatica dei sintomi, (Maitland G, 2005) e sul decorso temporale progressivo e lento dei sintomi (Feldman E e Rot JA, 2010; Jeangros P, 2011). Nell'approccio di un paziente con disordine a carico di "T4", l'anamnesi in primis, e il conseguente l'esame fisico del soggetto consentono di escludere importanti bandiere rosse quali (Evans P, 1997; Van Kleef M et al, 2010; Jeangros P, 2011):

problemi coronarici: che possono mimare una cervicobrachialgia, pericarditi e angina pectoris (Evans P, 1997, Conroy JL e Schneiders AG, 2005; Van Kleef M et al, 2010; Jeangros P, 2011);

problemi polmonari: compreso il tumore di Pancoast, e le embolie (Van Kleef M et al, 2010; Jeangros P, 2011)

problemi intestinali (Evans P, 1997).

La distribuzione dei sintomi a livello del rachide toracico è importante per capire se si è in presenza di una problematica specifica. Durante lo screening iniziale, la diagnosi differenziale inoltre si pone anche nei confronti di altri quadri patologici come le sindromi da intrappolamento dei nervi periferici (entrapment syndrome), la sindrome dello stretto toracico (TOS) (Evans P, 1997; Conroy J.L e Schneiders AG, 2005; Van Kleef M et al, 2010; Jeangros P, 2011), i quadri di diabete mellito con associata polineuropatia a guanto (Evans P, 1997), la polineurite, la stenosi vertebrale, la sindrome di Raynaud i disturbi a carico del rachide cervicale o della spalla (Conroy JL e Schneiders AG, 2005; Jeangros P, 2011). Quando si effettua la valutazione del paziente con sindrome di T4, l'obiettivo non è quello di individuare la struttura anatomica causa del dolore² (Jeangros P, 2011), ma l'area o le aree interessate principalmente dal disturbo del paziente e soprattutto dal punto di vista dell'epidemiologia delle patologie specifiche, l'esclusione di campanelli d'allarme di origine non muscolo scheletrica (Van Kleef M et al, 2010; Geerse W. K, 2011).

1.5. Caratteristiche Cliniche E Segni Emersi Dalla Valutazione Funzionale Del Terapista

I soggetti con sindrome di T4, generalmente presentano un atteggiamento astenico con ante posizione del capo, aumento della lordosi cervicale, angolazione delle spalle verso il basso associato ad un incremento della angolo cervico-toracico (Matthews M, 1986; Evans P, 1997; Conroy JL e Schneiders AG, 2005). Questo atteggiamento ("poor posture") aumenta le tensioni neurali a carico delle strutture dei tronchi nervosi che transitano in regione periclavicolo-sternale (tronchi primari del Plesso Brachiale) incrementando probabilmente fenomeni di alterata meccanosensibilità dei nervi periferici e giustificando la debole evocazione dei sintomi lamentati dal paziente durante i test di neuro tensione mantenuti a fine corsa³ (Evans P, 1997; Conroy JL e Schneiders AG, 2005).

Durante l'esame neurologico non sono mai evidenti segni di radicolopatia, il dolore non rispetta la distribuzione dermatomerica (Evans P, 1997; Conroy JL e Schneiders AG, 2005).

² Probabilmente "pluri strutturale" come sostiene Jeangros P, 2011.

³ Conroy e Schneiders AG (2005) nella presentazione del loro Case Report, riconoscono che sebbene fossero assenti segni neurologici, l'UNLT di entrambe le braccia era limitato dal dolore mantenendo la depressione scapolare in abduzione della spalla a 110°, estensione del braccio a 10°, rotazione esterna, ed estensione del gomito a 40°.

Questa disfunzione sembra essere associata ad un coinvolgimento del Sistema Nervoso Autonomo, nella componente ortosimpatica (Maitland, 2008, Evans P,1997; Conroy JL e Schneiders AG, 2005; Mellick G e Mellick L.B, 2006; Jowsey P e Perry J,2010; Jeangros P, 2011). Nei soggetti esaminati infatti si riscontra una alterata sensibilità termosensoriale. Mellick e colleghi (Mellick G. e Mellick L.B,2006) hanno riportato, usando test quantitativi⁴, una diminuzione della sensibilità cutanea epicritica (con riduzione della percezione nocicettiva di puntura), un decremento della condizione propriocettiva pallestesica (senso di vibrazione), una ipoestesia termica a livello della mano. A ciò si aggiunge una iperalgesia meccanica in alcuni distretti cervicali, dorsali o occipitali (Mellick G. e Mellick L.B,2006). Il rimanente esame neurologico è negativo inclusi i riflessi osteo tendinei (ROT), il test di Babinsky, di Adson, di Phalen's e di Tinell's (Conroy J.L e Schneiders AG, 2005; Mellick G e Mellick L.B, 2006).

Anche una ridotta performance muscolare è riscontrabile nei pazienti con disfunzione di T4. Mellick e colleghi hanno evidenziato, mediante dinamometro Jamar Hand, una ridotta forza isometrica di prensione in presenza di elettroencefalografia negativa (Mellick G e Mellick L.B, 2006).

I movimenti attivi del rachide dorsale non sembrano influenzare i sintomi (Evans P,1997). Alla palpazione i segmenti di movimento generalmente appaiono ipomobili e rigidi (Conroy JL e Schneiders AG, 2005). La stessa palpazione, tipicamente delle articolazioni costo-trasversarie, può essere provocativa determinando la riproduzione dei sintomi, specialmente le parestesie periferiche (Evans P, 1997)⁵. La mobilizzazione della vertebra T4 può riprodurre o diminuire questi sintomi (Conroy JL e Schneiders AG, 2005; Mellick G e Mellick L.B, 2006). La flessione cervicale anteriore può risultare dolorosa (Maitland G, 2005; Mellick G e Mellick LB, 2006).

Per un esaustiva sintesi dei segni riscontrabili nel paziente si rimanda alla tabella [tab 2].

| Segni nella Sindrome di T4 | |
|--|--|
| Segni obiettivi riscontrabili dal terapeuta | <ul style="list-style-type: none"> • Alterazione del colore delle mani (rossore o cianosi) • I test di neuro tensione mantenuti a fine corsa possono far comparire i sintomi • Lieve alterazione della sensibilità epicritica e pallestesia (test del "diapason" e dello "spillo") • Posizione in ante posizione del capo e angolazione del tratto cervico toracico con spalle abbassate (depressione della testa dell'omero) • Lieve riduzione della forza durante il test isometrico di prensione alle mani |

Tabella 2: sintesi dei segni di T4

⁴ Test quantitativi termo sensoriali: tocco leggero, la puntura di spillo, la vibrazione del diapason e il TSA-2001, uno strumento computerizzato usato negli ambienti di ricerca e clinica che consente di accertare la conduzione di fibre di piccolo diametro come le nocicettive e le termiche dolorifiche.

⁵ Anche se altri autori sottolineano come iniezioni intrarticolari sulle costo trasversarie in soggetti asintomatici non evocano generalmente un dolore riferito agli arti superiori ma localizzato e profondo periarticolare, da distensione capsulare (Young BA et al; 2008)

1.6. Obiettivi Della Revisione

Con questa revisione ci si pone l'obiettivo di:

- indagare le prove di efficacia presenti in letteratura inerenti il trattamento della sindrome di T4 attraverso tecniche manuali (mobilizzazione/manipolazione);
- approfondire il razionale sotteso circa l'interferenza pato-anatomo-funzionale del Sistema Nervoso Autonomo Simpatico nella sindrome di T4.

2. MATERIALI E METODI

2.1. Strategia di ricerca per l'identificazione degli studi

I **database elettronici** nei quali è stata condotta la ricerca bibliografica sono:

- PubMed;
- Cochrane Library;
- PEDro (Physiotherapy Evidence Database);
- EMBASE (The Excerpta Medica Database);
- CINAHAL (The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature);
- SCOPUS;

La **parola chiave** utilizzata è stata: "T4 Syndrome".

La **stringa di ricerca** adoperata nel corso dell'indagine è stata: "T4 Syndrome".

La ricerca è stata svolta dalla nascita dei motori di ricerca sino al 30 maggio 2012. Si sono adoperati **limiti** di lingua (inglese, tedesco e italiano), di genere (umani), di disponibilità dell'abstract;

Per incrementare la sensibilità dell'indagine è stata svolta una ricerca parallela utilizzando le referenze citate negli articoli.

2.2. Criteri per la selezione degli studi

Tipologia di studi: si è scelto di includere nella ricerca trial clinici controllati randomizzati (RCTs), trial clinici controllati (CT), Case Report, Case Study.

Tipologia di partecipanti: sono stati inclusi papers su soggetti adulti presentanti sindrome di T4. Per indagare l'influenza del SNA simpatico si è deciso di allargare l'inclusione anche a soggetti sani.

Tipologie di intervento e comparazione: si è scelto di includere studi dove venissero utilizzate come intervento tecniche di mobilizzazione⁶ o manipolazione⁷ comparate con tecniche sui tessuti molli, consigli ergonomici e posturali, placebo.

Tipologie di misurazione dell'outcome: per essere inclusi gli studi dovevano presentare come outcome: variazioni del dolore, modifiche del range di movimento passivo o attivo, cambiamenti della sintomatologia parestesica a carico del quadrante superiore e variazioni dei parametri neurofisiologici del funzionamento del Sistema Nervoso Simpatico.

⁶Le tecniche di mobilizzazione secondo la definizione originale dell'IFOMT sono : "A manual therapy technique comprising a continuum of skilled passive movements to the joint complex that are applied at varying speeds and amplitudes, that may include a small-amplitude/ high velocity therapeutic movement (manipulation) with the intent to restore optimal motion, function, and/ or to reduce pain. ..."

⁷Le tecniche di manipolazione o di trust second la definizione dell'IFOMT sono: " a manipulative thrust – implying the skilled force (energy) imparted to the patient / client by the clinician during the act of a manipulative technique".

2.3. Raccolta, estrazione, analisi e sintesi dei dati

Raccolta. La ricerca è stata condotta da due fisioterapisti esperti, nella riabilitazione dei disordini muscoloscheletrici. Un revisore (F.P.) ha sviluppato e condotto la ricerca secondo le strategie precedentemente descritte. Sono stati selezionati, sulla base del titolo ed abstract, solo gli studi inerenti la sindrome di T4 e che rispettavano i criteri di inclusione (tipologia di studio, partecipanti, intervento e comparazione, misure di outcome). Una volta ottenuti i full text si è deciso di implementare ulteriormente la ricerca mediante peer review e contributi da esperti del settore. Per assicurare l'accuratezza della procedura, un secondo revisore (G.R.) ha controllato la strategia di ricerca ed i risultati della stessa autonomamente.

Estrazione ed analisi. Le informazioni estrapolate dagli articoli sono state organizzate e riassunte per contenuti quali:

- obiettivo dello studio,
- disegno dello studio,
- dimensione campionaria,
- modalità di intervento e comparazione,
- outcome,
- follow up,
- risultati conseguiti,
- conclusioni degli autori.

Sintesi. Servendosi di media e deviazione standard, la dimensione dell'effetto (effect size) di ogni elaborato è stata riportata come intervallo di confidenza, qualora non possibile, come livello di significatività statistica (p value <0.05). I dati sono stati sintetizzati servendosi di tabelle e grafici.

2.4. Valutazione della qualità metodologica

Per essere più precisi nello stilare questa review ed evitare possibili bias metodologici, si è optato per una valutazione indipendente, degli articoli selezionati nell'elaborato da parte dei due revisori. Una recente revisione sistematica ha evidenziato come la PEDro Scale sia uno strumento altamente affidabile nell'analisi degli RCT e CT, pertanto si è deciso di adottarla quale strumento idoneo per la valutazione della qualità metodologica dei vari paper (Olivo SA et al, 2008),

PEDro Scale. La PEDro scale è uno strumento sviluppato dal Centre for Evidence Based Practice in Australia per la valutazione della validità interna degli RCT e CT e la "credibilità" dei dati statistici estrapolati (Olivo SA et al, 2008)

La validità esterna ("o significatività") che concerne la dimensione degli effetti del trattamento non viene analizzata nella PEDro scale.

Questo strumento è strutturato in 11 item ognuno valutato come presente (1 punto) o assente (0 punti)., per un punteggio totale di 10 [Tab 3].

| Criterio di valutazione | Score |
|--|----------------|
| 1. I criteri di eleggibilità dei pazienti sono specificati | No-Si |
| 2. I soggetti sono stati assegnati ai gruppi in modo randomizzato | 0-1 |
| 3. L'assegnazione al gruppo sperimentale o di controllo è celata | 0-1 |
| 4. Al baseline, i gruppi sono simili rispetto i più importanti indicatori prognostici | 0-1 |
| 5. Tutti i soggetti sono "ciechi" rispetto al gruppo di assegnazione | 0-1 |
| 6. Tutti i terapeuti sono "ciechi" rispetto al trattamento somministrato | 0-1 |
| 7. Tutti i valutatori sono "ciechi" rispetto ad almeno uno degli outcome dello studio | 0-1 |
| 8. Le misure per uno o più outcome sono ottenute da più del 85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi | 0-1 |
| 9. Tutti i soggetti esaminati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento stabilito (sperimentale o di controllo) secondo "intention to treat" | 0-1 |
| 10. I risultati della comparazione intergruppi sono riportati per uno o più outcome | 0-1 |
| 11. Lo studio fornisce il valore degli indici di variabilità per almeno uno degli outcome chiave | 0-1 |

Tab 3. PEDro scale: items e punteggi

Basandosi sul punteggio ottenuto dalla PEDro scale, Foley et al. (Subramanian SK, 2010) hanno proposto un sistema facilmente fruibile per interpretare la qualità degli studi, classificandoli come:

- "excellent": score da 9 a 10;
- "good": score da 6-8;
- "fair": score da 4 a 5;
- "poor": score <4.

2.5. Criteri utilizzati per l'analisi qualitativa dei risultati dei trial

Per analizzare qualitativamente i risultati dei lavori inclusi nella revisione, si sono utilizzati i livelli di evidenza proposti da Sackett che rappresentano un adattamento ad hoc della PEDro scale. La classificazione si struttura in 5 dimensioni con significatività decrescente. (Subramanian SK, 2010)

- *Level 1a*: due o più RCT "good-to excellent" (PEDro \geq 6) forniscono evidenze sull'efficacia dell'intervento;
- *Level 1b*: solo un RCT "good-to excellent" (PEDro \geq 6) indica evidenze sull'efficacia dell'intervento;
- *Level 2a*: uno o più RCT "fair-quality" (PEDro = 4-5) esplica evidenze sull'efficacia dell'intervento;
- *Level 2b*: un RCT "poor-quality" (PEDro \leq 3) e trials non randomizzati illustrano le evidenze sull'efficacia dell'intervento;
- *Level 3*: diversi studi pre-post design o il consensus di un gruppo di esperti, riportano le evidenze sull'efficacia dell'intervento;

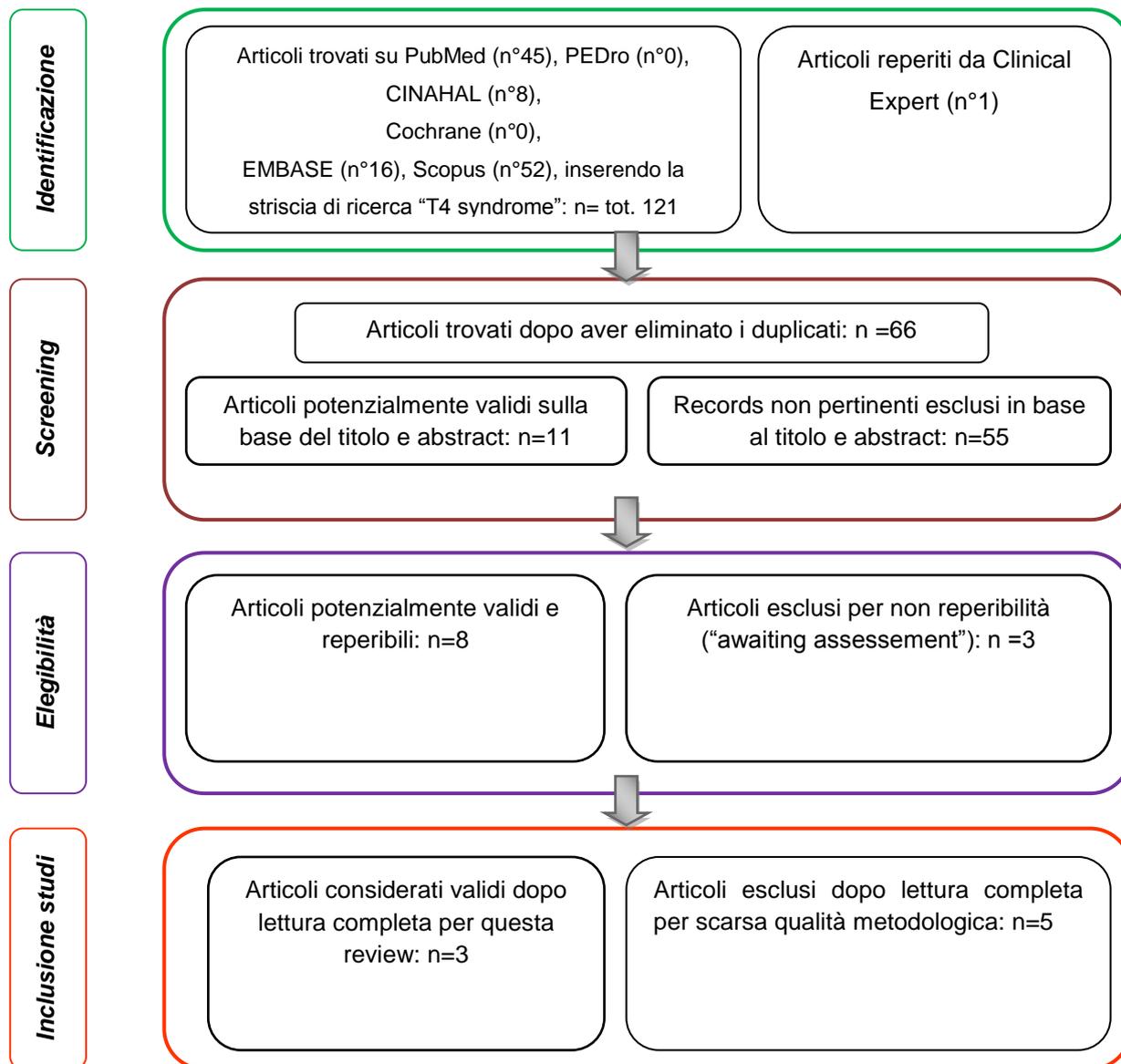
- *Level 4*: risultati conflittuali di due o più studi con caratteristiche simili in termini di disegno e qualità;
- *Level 5*: assenza di disegni sperimentali.

3. RISULTATI

3.1. Descrizione degli studi

Il flusso di ricerca che ha permesso di identificare gli elaborati sulle prove di efficacia della Terapia Manuale per il trattamento della sindrome di T4, è visualizzato nella seguente figura [Fig 1].

Flow-Chart Studi



La ricerca estensiva sulle banche dati digitali ha permesso di identificare 121 studi, di questi sono stati scartati 56 articoli poiché citati più di una volta. Vista l'esiguità degli studi disponibili si è contattato un esperto di Terapia Manuale (J.S.) che ha fornito un interessante articolo utilizzato per implementare questa revisione (Jeangros P, 2011).

In totale il numero di lavori eleggibili si è ridotto a 66 articoli. Sono stati esclusi in totale 55 articoli emersi dai vari database poiché sulla base del titolo e dell'abstract non erano pertinenti all'indagine sulla sindrome

muscolo scheletrica di T4 ma si occupavano di altre patologie che sconfinavano nella biologia neonatale (n°1), endocrinologia (n°39), geriatria (n°3), medicina interna (n°5), metabolismo e fisiologia (n°3), nefrologia (n°3), psichiatria (n°1) [Fig 2]. Si rimanda all'allegato 1 la descrizione esaustiva degli articoli eliminati [Allegato 1].

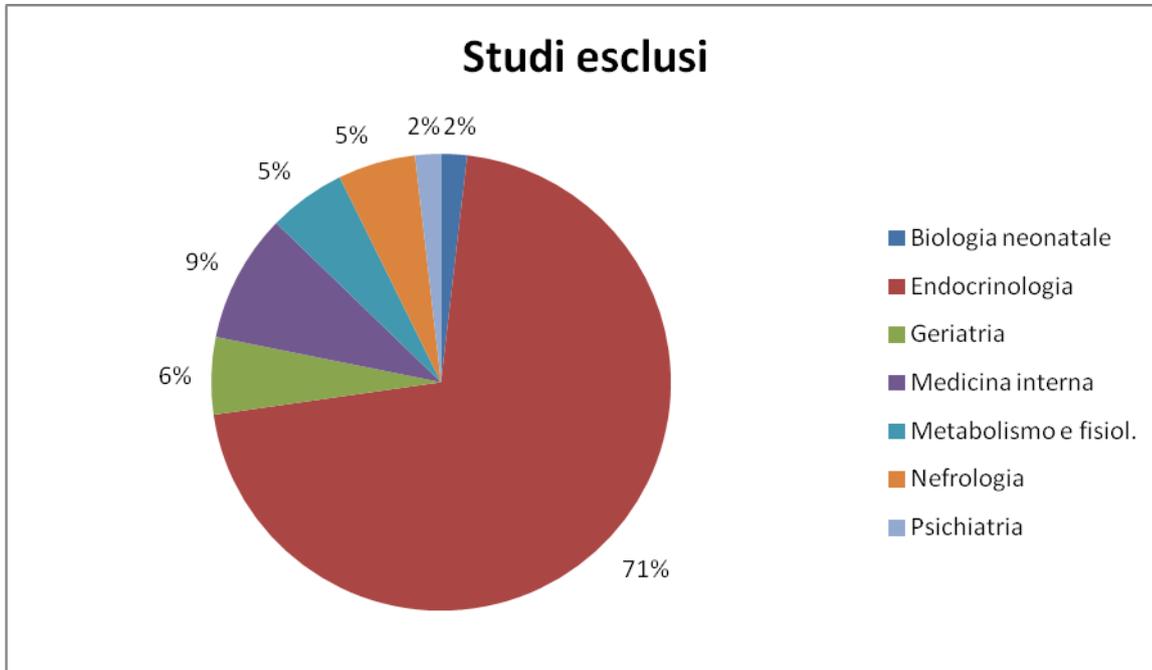


Fig 2. Criteri di esclusione

Si è provveduto a reperire i paper in full text degli studi che nel titolo e nell'abstract rispettavano i criteri di inclusione, utilizzando le biblioteche dell'Università degli Studi di Genova, di Verona e di Padova. Dopo la completa lettura degli elaborati, sono stati esclusi 5 elaborati non attinenti i criteri di inclusione (Allegato 2). 3 articoli si sono dimostrati essere eleggibili all'inclusione dal titolo e abstract ma di questi, nonostante vari tentativi, non si è riusciti a recuperare il full text, essi sono ricondotti alla voce "studi awaiting assesment". Al termine della ricerca sono quindi emersi 3 articoli rilevanti, rispettanti i criteri di inclusione e di esclusione, su di essi è stata condotta una puntuale analisi metodologica. Di essi 2 erano Case Report (Conroy J.L e Schneiders AG, 2005; Feldman E e Rot JA, 2010) ed 1 RCTs (Jowsey P e Perry J, 2010).

3.2. Descrizione dei partecipanti

Gli elaborati utilizzati per la stesura della revisione hanno coinvolto in totale 38 soggetti giovani adulti così suddivisi:

- 2 pazienti donne con media di età di 27,5 anni, affette da disordine muscolo scheletrico legato a T4 con esordio non traumatico;
- 36 soggetti sani (13 maschi e 23 donne) senza alcuna pregressa esperienza di Terapia Manuale, con età media di 22,7 anni omogeneamente distribuiti per quanto riguarda le caratteristiche antropometriche di peso e altezza, in due gruppi di 18 elementi ciascuno.

3.3. Descrizione dell'intervento

Le modalità di intervento utilizzate negli studi possono essere così riassunte:

- **Solo mobilizzazione postero anteriore (PA)** su T4 ad **una frequenza di 0,5 Hz**, comparata ad una tecnica placebo con lieve pressione mantenuta sullo stesso livello vertebrale (Jowsey P e Perry J, 2010).
- **Mobilizzazione centrale postero anteriore mantenuta (PA)** su T4 associata dalla seconda seduta ad un graduale incremento del dosaggio della forza applicata e della flessione toracica, **ed esercizi posturali e di stabilizzazione del tronco** per un totale di 6 sedute. (Conroy JL e Schneiders AG, 2005)
- **Manipolazione con trust su T4** e intervento miofasciale⁸. La paziente è stata sottoposta a 6 sedute. (Feldman E e Rot JA, 2010).

3.4. Misure di Outcome

Gli outcomes considerati nei vari elaborati sono stati :

- variazione del dolore e delle parestesie riportati mediante scala verbale (VAS);
- variazione della mobilità funzionale del rachide;
- variazione della conduttanza cutanea quale outcome per monitorare l'attività sudomotoria del Sistema Nervoso Simpatico.

3.5. Rischio di bias e valutazione metodologica

E' stato possibile utilizzare la Pedro scale solo per l'unico RCTs (Jowsey P e Perry J, 2010). Il punteggio di questo studio dalla PEDro scale è stato di 8 ed è stato classificato pertanto come "good". Le fonti di Bias presenti in questo RCT hanno riguardato la mancanza di cecità nella divisione dei pazienti all'interno dei due gruppi di lavoro, l'assenza del cieco da parte dei somministratori della tecnica di trattamento adottata. Riportiamo di seguito il punteggio ottenuto da questo articolo ai vari items della PEDro scale.

⁸ Nel poster non è specificato il tipo di intervento mio fasciale.

| Criterio di valutazione | Score |
|--|--------------|
| 1. I criteri di eleggibilità dei pazienti sono specificati | Si |
| 2. I soggetti sono stati assegnati ai gruppi in modo randomizzato | 1 |
| 3. L'assegnazione al gruppo sperimentale o di controllo è celata | 0 |
| 4. Al baseline, i gruppi sono simili rispetto i più importanti indicatori prognostici | 1 |
| 5. Tutti i soggetti sono "ciechi" rispetto al gruppo di assegnazione | 1 |
| 6. Tutti i terapeuti sono "ciechi" rispetto al trattamento somministrato | 0 |
| 7. Tutti i valutatori sono "ciechi" rispetto ad almeno uno degli outcome dello studio | 1 |
| 8. Le misure per uno o più outcome sono ottenute da più del 85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi | 1 |
| 9. Tutti i soggetti esaminati al termine dello studio hanno ricevuto il trattamento stabilito (sperimentale o di controllo) secondo "intention to treat" | 1 |
| 10. I risultati della comparazione intergruppi sono riportati per uno o più outcome | 1 |
| 11. Lo studio fornisce il valore degli indici di variabilità per almeno uno degli outcome chiave | 1 |

Non è stato possibile valutare metodologicamente i due case reports che si è optato di includere nella revisione vista l'esigua letteratura sull'argomento (Conroy J.L e Schneiders AG, 2005; Feldman E e Rot JA, 2010). Considerato il materiale reperito, il livello di evidenza è 2B. La scarsa qualità metodologica degli studi inclusi non ha consentito di eseguire una meta analisi, i cui risultati sarebbero risultati essere confondenti data la bassa validità interna dei trials stessi. I risultati della revisione sono stati stilati sulla base di tutti i lavori inclusi indipendentemente dalla valutazione metodologica, considerandone i limiti nelle discussioni.

3.6. Prove di efficacia

I 3 studi identificati per questa revisione sono sinteticamente riassunti nell'allegato 3 in una tavola sinottica contenente il PEDro score, l'obiettivo, il disegno di studio, le caratteristiche del campione, il tipo di intervento somministrato e la comparazione, le misure di outcome utilizzate, il follow up, i risultati e le conclusioni.

Di seguito riportiamo la descrizione degli elaborati e i dati estrapolati dalla letteratura inerenti le prove di efficacia delle tecniche di Terapia Manuale nel trattamento della sindrome di T4.

3.6.1. Mobilizzazione oscillatoria PA su T4

In questo studio Jowsey P e Perry J (cit 2010) hanno valutato l'efficacia di una tecnica di mobilizzazione passiva postero anteriore applicata su T4 con una frequenza di oscillazione di 0,5 Hz. L'RCT è volto a

verificare l'effetto della Terapia Manuale (mobilizzazione oscillatoria) sull'eccitazione del Sistema Ortosimpatico a livello delle mani in soggetti sani rispetto ad un gruppo di controllo a cui è stata somministrata una tecnica "validata" placebo. I due autori hanno indagato la conduttanza cutanea dell'indice e medio di entrambe le mani dei soggetti misurata con elettrodi (Biopac Unit Recorded) quale espressione dell'attività sudomotoria del Sistema Nervoso Simpatico (Petersen et al, 1993; Slater H et al, 1994; Chiu T.W e Wright A,1996; Sterling et al, 2001; Moulson A e Watson T, 2006; Perry J e Green A,2008; Jowsey P e Perry J, 2010; Wouter Geerse K, 2011). Il disegno di studio in doppio cieco, prevedeva il reclutamento di 36 soggetti sani senza alcuna esperienza pregressa di Terapia Manuale assegnati in modo randomizzato a due gruppi omogenei di intervento. I soggetti proni con la cervicale in posizione neutra, sono stati sottoposti a registrazione per 8 minuti quale periodo per stabilire uno stato fisiologico di riposo, seguito da 2 minuti di baseline, quindi 5 minuti di trattamento (sperimentale o placebo) e 5 minuti di riposo post-intervento.

Nel primo gruppo sperimentale, un terapeuta esperto effettuava una tecnica di mobilizzazione in grado III⁹ oscillatoria postero-anteriore (PA) sul lato destro di T4 con una frequenza di 0,5 Hz¹⁰ per un minuto, seguito da uno di pausa, per un tempo totale di trattamento di 5 minuti.

L'intervento placebo è consistito in una tecnica leggera di pressione PA rotatoria (al limite del range di movimento) senza oscillazione, mantenuta staticamente per un minuto, e ripetuta per tre serie con intervalli di un minuto ciascuna.

Per monitorare la "credibilità" dell'intervento, è stato utilizzato un questionario di uscita valutante le aspettative dei soggetti circa il trattamento. Complessivamente, il placebo è risultato adeguato, e le aspettative sono state simili sia nel gruppo di controllo che nel gruppo sperimentale. Durante il periodo di studio non si sono riscontrate differenze statisticamente significative della conduttanza cutanea nei due gruppi, né in riferimento al lato del trattamento (*p values*>0,05). L'outcome valutato su entrambe le mani, ha permesso di evidenziare una differenza statisticamente significativa nel periodo di riposo post intervento (*p value*<0.05) del gruppo sperimentale rispetto al placebo. Inoltre sebbene l'effetto simpatico eccitatorio sia risultato lato specifico (a destra), nel gruppo sperimentale si è evidenziato un considerevole miglioramento della conduttanza cutanea anche a livello della mano sinistra (*p value*=0.052) che potrebbe assumere rilevanza clinica. I due autori concludono dimostrando come la tecnica di mobilizzazione oscillatoria applicata su T4 sia più efficace nel periodo post trattamento, rispetto ad una pressione mantenuta per determinare effetti simpatico eccitatori nei soggetti sani.

3.6.2.Mobilizzazione centrale PA mantenuta su T4 associata ad esercizi e istruzioni posturali

Conroy J.L e Schneiders AG hanno presentato un case report descrivendo il caso di 1 ragazza che da circa 2 mesi lamentava sintomi gradualmente più intensi, ascrivibili alla sindrome di T4: dolore ad entrambi gli arti superiori, parestesie bilaterali al palmo delle mani, mal di testa, "dizziness"¹¹, nausea e disturbi del sonno. All'esame obiettivo era osservabile un alterato atteggiamento posturale in posizione seduta con un aumento della lordosi cervicale e lombare, e una diminuzione della cifosi toracica superiore. Inoltre era evidente una

⁹ Maitland G lo definisce come : "movimento di larga ampiezza all'interno del range, che si spinge nella rigidità o nello spasmo muscolare" (Maitland G, 2008)

¹⁰ 30 oscillazioni al minuto

¹¹ Traducibile con stordimento, senso di instabilità, imputabile a sindrome vertiginosa cervicale.

limitazione del movimento attivo cervico-toracico, mentre la palpazione di T4 rievocava il dolore “familiare” alla paziente agli arti superiori. I sintomi peggioravano nel corso del giorno con posizioni statiche mantenute per più di un’ora quali la posizione seduta nello studio. Nella pianificazione dell’intervento di fisioterapia (6 sedute in tre settimane), gli outcome clinici del trattamento descritti dagli autori erano: la diminuzione del dolore e ripristino della mobilità del tratto cervico-toracico.

Nel primo trattamento è stata eseguita solo una mobilizzazione centrale PA in grado III su T4 mantenuta per 20 secondi con la paziente in posizione prona. A fine seduta i movimenti toracici erano invariati, mentre la rotazione del collo era migliorata come pure la flessione laterale (+ 10° di movimento bilateralmente).

Alla seconda seduta, due giorni dopo, la ragazza riferiva di non avere avuto esacerbazione dei sintomi nel corso della giornata come era solita manifestare prima dell’inizio del trattamento, tuttavia persisteva il formicolio alle mani e il dolore alle spalle. Le è stata ripetuta una mobilizzazione centrale in grado III PA con graduale incremento della forza applicata e maggiore flessione del tratto toracico. Inoltre è stata istruita a posizioni più corrette e le sono stati insegnati esercizi posturali.

Le mobilizzazioni sono state progressivamente incrementate nelle quattro sedute successive con più flessione toracica, i sintomi dolorosi sono scomparsi tranne qualche sporadico episodio di dolore (non quantificato) alla spalla sinistra in posture prolungate sedute; il range di movimento era completo. Il follow up previsto a 6 mesi dalle sedute non è stato eseguito per la mancata reperibilità della paziente.

Conroy J.L e Schneiders AG concludono osservando che nella clinica, la sola mobilizzazione passiva centrale PA su T4 eseguita in prima seduta si è dimostrata efficace nel migliorare il dolore e la mobilità di questa disfunzione.

3.6.3.Manipolazione con trust su T4

Feldman E e Rot Ja hanno descritto il Case Report di una ragazza di 27 anni con dolore bilaterale e parestesie agli arti superiori ad esordio insidioso. Lo scopo di questo paper è dimostrare l’efficacia del trattamento manipolativo con trust su T4 associato a non specificate tecniche miofasciali. I 6 trattamenti di Terapia manuale sono stati ripartiti in 4 settimane. L’outcome clinico raggiunto dalla paziente è stato un miglioramento del dolore su una scala analogica verbale da 6/10 a 0/10, una riduzione delle parestesie e della funzionalità sia a riposo che in attività. Gli autori sostengono l’efficacia della manipolazione a trust quale valida opzione per il trattamento degli impairments legati a T4.

4. DISCUSSIONI

4.1. Criticità degli studi analizzati

La scarsa qualità metodologica degli studi inclusi non ha permesso di creare una meta analisi e di trarre risultati definitivi circa tale argomento. Dai risultati emersi sussistono prove di debole efficacia a favore della Terapia Manuale sia che si utilizzino tecniche di mobilizzazione o trust per il trattamento degli impairments legati a T4 quali dolore, parestesie e deficit di forza agli arti superiori. Inoltre è avanzata l'ipotesi che la combinazione della terapia manuale con l'esercizio terapeutico e con la correzione di schemi motori alterati e posture scorrette prolungate, determini un miglioramento della funzione degli arti superiori per quanto concerne la coordinazione e la prensione a livello delle mani.

Validità interna. La letteratura scientifica analizzata in questa revisione è composta da un RCTs e da 2 Case Report. Per quanto riguarda l'unico RCTs sono presenti *performance bias* legati ad un insufficiente occultamento nell'assegnazione dei componenti al trattamento sperimentale e placebo; *allocation bias* derivati dalla mancata cecità dei somministratori dell'intervento. I 2 Case Report considerati in questa revisione presentano una scarsa validità interna in quanto riportano una sola modalità terapeutica (mobilizzazione o trust) non consentendo un confronto con altre strategie di cura. La scelta di includere questi studi osservazionali, se da un lato conduce a ridurre la qualità metodologica dell'elaborato, dall'altro consente di incrementare le fonti inerenti ad una disfunzione scarsamente indagata.

Validità esterna. Le informazioni desunte dai vari elaborati sono difficilmente estensibili e generalizzabili nella pratica clinica dei pazienti affetti da disordini muscolo scheletrici a livello di T4. I motivi si possono così riassumere:

- *Caratteristiche dei partecipanti:* il campione utilizzato nell'unico RCTs è rappresentato da una popolazione giovane e sana senza esperienze pregresse di Terapia Manuale, che non è rappresentativa delle caratteristiche cliniche dei pazienti, né della loro età, né delle loro "caratteristiche posturali", né dei fattori di rischio bio-psico-sociali associati. Solo due Case Report descrivono soggetti con disfunzioni muscolo scheletriche, ma in entrambi gli elaborati la numerosità campionaria è ridotta.
- *Caratteristiche dell'intervento:* nel RCTs su soggetti sani, la mobilizzazione statica PA in grado III si è dimostrata meno efficace rispetto alla mobilizzazione oscillatoria a 0,5 Hz per indurre effetti sul SNS¹² nel post intervento, tuttavia in un Case Report condotto su una paziente si afferma che 20 secondi di mobilizzazione centrale mantenuta in grado III siano stati sufficienti per determinare una modificazione e una riduzione della presentazione temporale dei sintomi dolorosi nell'arco della giornata. Non è chiaro quindi se la mobilizzazione statica centrale ritenuta meno efficace nei sani, sia invece sufficiente nei pazienti, con un tempo di applicazione notevolmente ridotto, per apportare modificazioni sulle manifestazioni di dolore. Inoltre nel Case Report di Feldman E e Rot JA, si fa

¹²Questa affermazione trova riscontro anche negli studi di Chiu TW. e Wright A. che hanno dimostrato come nei soggetti sani, l'applicazione di una tecnica oscillatoria (2Hz al secondo) di mobilizzazione cervicale, attivi maggiormente il sistema efferente simpatico rispetto a mobilizzazioni più lente o statiche (Chiu TW. e Wright A, 1996).

riferimento all'utilizzo del trust manipolatorio come alternativa alla mobilizzazione articolare dei segmenti ipomobili del tratto toracico superiore senza che vi sia una reale comparazione tra gli effetti dei due interventi terapeutici in popolazioni più ampie di pazienti.

- *Caratteristiche del setting:* lo studio di Jowsey P e Perry J (2010) è stato condotto in un ambiente di laboratorio controllato, servendosi di strumentazioni tecnologiche per monitorare l'esecuzione dell'esperimento e le possibili variabili interferenti. Nel contesto terapeutico difficilmente si dispone di apparecchiature così complesse e diventa difficile controllare tutti fattori che possono generare errori.
- *Caratteristiche degli outcomes:* nel report di Conroy J.L e Schneiders AG gli outcomes considerati (dolore, mobilità e diminuzione delle parestesie) non sono stati sufficientemente quantificati e non è stato possibile definire una variazione minima clinicamente rilevante (minimal clinical important difference MCID), mentre nel report di Feldman E e Rot JA si fa un riferimento generico al miglioramento della mobilità funzionale senza specificare il livello di disabilità compromesso della paziente descritta. Sulla base della letteratura presente sull'argomento (Maitland G, 2008, Evans P, 1997; Conroy J.L e Schneiders AG, 2005; Mellick G e Mellick L.B, 2006; Jowsey P e Perry J, 2010; Jeangros P, 2011), Jowsey P e Perry J (2010) hanno misurato la conduttanza cutanea quale outcome di monitoraggio dell'attività neurovegetativa sudomotoria del Sistema Nervoso Simpatico. Questa registrazione è stata obiettata essere clinicamente rilevante per la misura della reale efficacia della Terapia Manuale in termini di ipoalgesia e di modifica dei sintomi periferici (mani fredde, edema, intorpidimento...). Moulson e A e Watson T, 2006 osservano come la conduttanza cutanea possa anche essere controllata esclusivamente da centri psico-emozionali e soggetta a variabilità in quanto influenzata da fattori psicologici e dalla personalità (Moulson A e Watson T, 2006). Secondo questi autori i cambiamenti fisiologici simpatico eccitatori prodotti dalla Terapia Manuale, non si tradurrebbero in un effetto ipoalgesico endogeno legato al sistema discendente di inibizione del dolore (Grigio Periacqueduttale - dPAG) come ipotizzato in altri studi (Chiu TW e Wright A, 1996; Moulson A e Watson T, 2006; Perry J e Green A, 2008). Per questa ragione, nel loro report auspicano che le misurazioni della conduttanza e della temperatura cutanea vengano associate a misure di soglia meccanica e termica del dolore che potrebbero fornire risultati clinici più completi¹³.
- *Caratteristiche del follow up:* nei tre lavori considerati, c'è una notevole discrepanza nel periodo proposto post intervento per eseguire il follow up. Jowsey P e Perry J (2010) hanno previsto un controllo dopo 6 mesi dal trattamento che però non si è realizzato per la mancata reperibilità della paziente. Feldman e Roy hanno registrato il risultato alla fine di 4 settimane di intervento non facendo un riferimento ad un follow up a distanza. Nel RCTs il follow up non fa parte del disegno di studio.

¹³ Come ad esempio quelli utilizzati da Mellick G e Mellick L.B, 2006.

4.2. Sindrome di T4: implicazioni neurofisiologiche.

Nei vari studi analizzati, gli autori sono concordi nell'osservare come una disfunzione del tratto toracico medio (T4), si manifesti con le alterazioni vasomotorie, sudomotorie, dolorose e termiche riscontrate agli arti superiori dei pazienti che presuppongono un coinvolgimento clinico del Sistema Nervoso Autonomo (Maitland, 2008, Evans P, 1997; Conroy J.L e Schneiders AG, 2005; Mellick G e Mellick L.B, 2006; Jowsey P e Perry J, 2010; Jeangros P, 2011). I sintomi diffusi, vaghi e aspecifici a carico degli arti superiori, delle mani, della testa, e del torace (Maitland G, 2008) possono essere legati ad una ipotetica "irritazione meccanica" da stiramento o distorsione delle catene simpatiche del rachide toracico (Maitland G, 2008; Slater H Vicenzino B e Wright A, 1994). In questo caso, spossatezza e pesantezza agli arti superiori, insieme a cefalee di tipo "pressorio", stordimento, nausea, edema e cambiamenti di temperatura alle estremità, eccessiva sudorazione, depressione, disturbi del sonno ed ansia potrebbero associarsi ad una alterazione del sistema neurovegetativo a livello toracico anche se l'interazione tra il sistema somatico e viscerale non è del tutto chiara. Dal punto di vista anatomico infatti, la catena simpatica è estremamente interconnessa alla colonna toracica anche se la fonte strutturale del dolore non è così ben identificabile (Jeangros P, 2011). A livello toracico si riconosce un "overlap" di innervazione del Sistema Vegetativo (in particolare del Sistema Simpatico) sulla componente somatica che rende impossibile scindere e definire l'origine anatomica di un dolore percepito in area toracica (Gray Anatomy). Come sostiene Jeangros P (2011) l'eziopatogenesi di questo disordine muscolo scheletrico toracico superiore potrebbe essere "plurifattoriale e pluristrutturale".

L'overflow di stimoli stressogeni, probabilmente presenti nella sindrome di T4, può portare ad una inibizione del Sistema Nervoso Parasimpatico che non è in grado di ripristinare la situazione di partenza dell'individuo, mentre si viene a creare una contemporanea iperattivazione del Sistema Simpatico (Maitland G, 2008) con conseguenti reazioni toniche del sistema neuroendocrino immunitario (ipotalamo-ipofisi-surrene) e alterazioni funzionali persistenti dei vari distretti corporei (Passatore M, Roatta S, 2006). La prolungata attivazione del Sistema Simpatico è in grado di influenzare il metabolismo tessutale del sistema neuromuscoloscheletrico con conseguenze negative sulla percezione e modulazione del dolore e sulle caratteristiche funzionali dei singoli organi (cute, muscoli, articolazioni, nervi) (Passatore M, Roatta S, 2006).

Probabilmente questi cambiamenti neurofisiologici non sono ancora irreversibili a livello strutturale, infatti in questa sindrome non è chiaro il limite temporale: i sintomi e segni genericamente compaiono dopo alcune settimane e la durata dei trattamenti proposti è altrettanto ampia e imprecisata. Come osserva Maitland G (2008) "i disturbi con partecipazione del rachide toracico spesso non recuperano con la velocità che ci si aspetta probabilmente a causa del Sistema Simpatico che influenza la stabilità e la progressione del disturbo".

4.2.1.Cenni di Anatomia del Sistema Nervoso Autonomo

Il Sistema Nervoso Autonomo rappresenta sistema sensitivo e motorio viscerale.

Esso è formato da neuroni situati sia all'interno del SNC che del SNP, deputati al controllo dell'ambiente interno mediante l'innervazione di ghiandole secretorie, della muscolatura cardiaca e di quella liscia. Le sue funzioni sono strettamente integrate con quelle del Sistema Nervoso Somatico. Il "tuning vegetativo"¹⁴ del nostro organismo è regolato dal SNA tramite due sottosistemi che lavorano in contrapposizione uno all'altro: il Sistema Simpatico e il Sistema Parasimpatico¹⁵, che differiscono per organizzazione e struttura ma sono funzionalmente integrati per la regolazione neuronale delle funzioni viscerali ed omeostatiche (Gray 2009, Mc Graw Hill 2001).

Il Sistema Simpatico esercita una regolazione "ergotropica" e cioè mantiene l'individuo più attento e predisposto alla difesa o all'attacco in base alle circostanze (reazione di "combatti o scappa"). Il SNS lavora come una serie di unità funzionali (Chiu TW e Wright A, 1996) che regolano la vasocostrizione cutanea, l'attività sudomotoria e la vasocostrizione muscolare¹⁶. La sua attività produce un aumento dell'afflusso sanguigno al cuore, all'encefalo e ai muscoli, un aumento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, la contrazione degli sfinteri e la riduzione della peristalsi. Tutto questo mobilita le riserve energetiche corporee per fronteggiare un aumento di attività (Gray 2009, Mc Graw Hill 2001). La sua azione determina infatti, una attivazione metabolica preparandoci a compiti di tipo fisico, di impegno o ad affrontare situazioni di stress (aumento del diametro delle pupille, delle pulsazioni cardiache, riduzione della sensibilità al dolore...).

Le unità funzionali del Simpatico hanno connessioni con il sistema spinale somatico, con il sistema afferente viscerale e con i sistemi discendenti del Grigio Periaqueduttale (PAG) situato a livello del mesencefalo.

Il parasimpatico invece produce un rallentamento della frequenza cardiaca e l'aumento dell'attività ghiandolare peristaltica intestinale, che nell'insieme "contribuiscono alla preservazione delle riserve di energia corporea" (Gray). Esso esercita una regolazione "trofotropica" ossia ripristina la situazione normale, stimolando i processi anabolici di ripristino e di crescita; il suo funzionamento è colinergico.

Le vie afferenti viscerali decorrono attraverso i gangli autonomi o plessi e verosimilmente attraverso i nervi somatici (Gray) accompagnando le fibre afferenti senso motorie somatiche lungo i nervi cranici e le radici dorsali spinali fino al SNC, dove stabiliscono connessioni che mediano i riflessi autonomi e la sensibilità viscerale. L'attività autonoma periferica è integrata a livelli più alti nel tronco dell'encefalo e nel cervello, compresi vari nuclei della sostanza reticolare del tronco encefalico, il talamo, l'ipotalamo, il lobo limbico e la corteccia prefrontale, insieme alle vie ascendenti e discendenti che collegano queste regioni (Gray 2009, Mc Graw Hill 2001).

I centri primari **effendenti** di tutto il Sistema Vegetativo sia Simpatico che Parasimpatico sono localizzati nell'ipotalamo ipofisario dove interagiscono con il sistema endocrino (ipofisi) e con il sistema nervoso somatico (ipotalamo).

¹⁴ Tuning vegetativo: "programmazione del SNC dell'ambiente vegetativo sui diversi compiti richiesti dall'organismo, mediante una selettività centrale dei processi metabolici riguardanti la configurazione centrale per far fronte ad un compito specifico"

¹⁵ Oltre al Sistema Simpatico e Parasimpatico va menzionato anche il Sistema Nervoso Enterico che è circoscritto a neuroni intrinseci alle pareti del tratto gastrointestinale.

¹⁶ L'apparato muscoloscheletrico è regolato in modo indiretto dal sistema ortosimpatico che controlla la vasocostrizione. La vasodilatazione è gestita da stimoli chimici che normalmente sono predominanti alla stimolazione ortosimpatica. Quando l'ambiente diventa ipossico, i chemiocettori che sono presenti nelle arterie determinano una vasodilatazione in modo da conservare una adeguata perfusione dei tessuti. Tuttavia quando il Sistema Ortosimpatico è iperattivato, la vasocostrizione persiste anche in presenza di stimoli chimici pro-vasodilatazione (metaboliti)

Nelle corna laterali del midollo spinale tra C8 e L2¹⁷, soprattutto a livello del tratto toracico hanno origine i neuroni di secondo ordine del Sistema Simpatico mentre quelli Parasimpatici sono localizzati nella parte cervicale, nel Midollo Allungato e a livello sacrale del sistema nervoso.

Attraverso la radice spinale, le fibre simpatiche pregangliari (secondo neurone efferente) lasciano il nervo spinale attraverso i rami comunicanti bianchi e decorrono verso la catena gangliare situata davanti della colonna dove si trova il tronco ortosimpatico che rappresenta il centro terziario efferente dell'ortosimpatico¹⁸. Inoltre, alcune fibre si dirigono verso l'alto e il basso connettendosi con i gangli superiori e inferiori creando una rete molto complessa di connessioni intermetameriche¹⁹. Nel tratto toracico si realizza quindi una grande sovrapposizione di innervazione ortosimpatica. In particolare a livello di T4 si riconoscono efferenze plurimetameriche ortosimpatiche orientate sia al capo e al collo, così come alle spalle e arti superiori. Dai gangli simpatici originano le fibre post gangliari (terzo neurone efferente) che rientrano nel nervo spinale attraverso il ramo comunicante grigio (Gray 2009, Mc Graw Hill 2001).

4.2.2. Il Sistema Simpatico e la modulazione del dolore

Nella valutazione dell'anamnesi si evidenzia come i pazienti con disordine a carico di T4 e, generalmente del rachide toracico superiore, non siano spesso in grado di individuare una precisa origine e riprodurre in modo puntuale i movimenti scatenanti il loro dolore. Questa considerazione, come sostenuto da Jeangros P (2011) fa supporre che il dolore avvertito non sia esclusivamente a carattere "nocicettivo o meccanico" ma legato a fenomeni di iperalgesia secondaria²⁰. Secondo l'ipotesi di Slater H Vicenzino B e Wright A (1994) e di Passatore M e Roatta S (2006) il dolore sarebbe legato a meccanismi di sensibilizzazione centrale²¹ sostenuti dalla componente ortosimpatica. In quest'ottica una iperattività del Sistema Simpatico contribuirebbe a mantenere una attività afferente dei neuroni nocicettivi determinando una sensibilizzazione dei nocicettori polimodali e delle vie nocicettive centrali in risposta a input dolorosi cronici. Le fibre simpatiche post gangliari sensibilizzerebbero i nocicettori attraverso il rilascio di alcune sostanze quali le catecolamine²², determinando alterazione del Ph tissutale attraverso la regolazione del flusso sanguigno (Slater H, Vicenzino B e Wright A, 1994). La conseguenza sarebbe una compromissione della diffusione delle sostanze nutritive e dell'ossigeno e un aumento delle sostanze metaboliche infiammatorie (prostaglandine, citochinine...) e CO². Il perdurare nel tempo di questa condizione potrebbe sviluppare processi degenerativi strutturali e funzionali del sistema muscolo scheletrico e indurre e/o mantenere il dolore muscolare (Passatore M e Roatta S; 2006).

¹⁷ I centri secondari da C1 a C4 si trovano tra C8 e T3-4, i centri secondari da C5 a C8 si trovano tra T4 e T8, mentre i centri secondari da L3 a S2 si trovano tra T9 e L2.

¹⁸ Mentre i centri terziari parasimpatici si trovano vicino o all'interno degli organi innervati.

¹⁹ "I neuroni postgangliari sono più numerosi dei pregangliari; un neurone pregangliare può formare sinapsi con un numero di neuroni postgangliari variabile da 15 a 20, il che rende possibile l'ampia distribuzione di molti effetti autonomi" (Gray)

²⁰ Aumentata sensibilità al dolore al di fuori del sito della lesione/infiammazione

²¹ Questo fenomeno è identificabile nell'iperattivazione del secondo neurone sensitivo a livello del Midollo Spinale. Stimoli nocicettivi prolungati in particolare provenienti dalla fibre C, sembrano sensibilizzare i neuroni ad Ampio Spettro Dinamico (Wide Dynamic Range) e quelli ad Alta Soglia di Stimolazione (High Threshold Neuron) determinando un caricamento della sinapsi del 2° neurone sensitivo (fenomeno del WIND UP) che porta a una riduzione degli interneuroni inibitori per effetto di fenomeni di neuroplasticità nocicettiva..

²² Le catecolamine sono composti chimici derivanti dall'amminoacido tirosina. Le catecolamine sono idrosolubili e sono legate per il 50% alle proteine del plasma, cosicché circolano nel sangue. Le catecolamine più importanti sono l'adrenalina, la noradrenalina e la dopamina. Le catecolamine come ormoni sono rilasciate dalle ghiandole surrenali in situazioni di stress.

Inoltre in questo modello teorico l'effetto della sensibilizzazione centrale del dolore²³ porterebbe ad una modulazione di riflessi somatomotori e somatosimpatici, ed associati cambiamenti dell'attività del Simpatico. Chiu TW e Wright A, 1996 ipotizzano che il Sistema Simpatico sia direttamente coinvolto nella regolazione di vari meccanocefftori tramite una connessione a feedback con il Grigio Periacquoduttale (PAG). Il PAG è una struttura polifunzionale costituita da regioni e sottoregioni altamente specializzate che sottendono a funzioni diverse (Perry J e Green A, 2008). Perry J e Green A, 2008 suggeriscono che i centri mesencefalici potrebbero venire attivati da una stimolazione locale per effetto di un circuito segmentale spinale o dei gangli simpatici che nella sindrome di T4 si ipotizza essere "meccanicamente" irritati (Maitland G, 2008; Slater H Vicenzino B e Wright A, 1994; Perry J e Green A, 2008). L'attivazione del PAG dorsale (dPAG) determina un effetto analgesico (analgesia endogena) legato ad una eccitazione del Simpatico, mentre l'attivazione del PAG ventrale (vPAG) determina una inibizione ortosimpatica (Chiu TW e Wright A, 1996; Grieve GP, 2004; Moulson A e Watson T, 2006; Perry J e Green A, 2008). In aggiunta, sembra che le risposte del SNS elicitate dal PAG non siano a carattere generale, ma da un punto di vista somatotopico "lato specifiche" (Slater H Vicenzino B e Wright A, 1994; Perry J e Green A, 2008; Jowsey P e Perry J, 2010). Tuttavia pur osservando una forte correlazione tra analgesia meccanica ed effetto simpatico eccitatorio (Moulson A e Watson T, 2006) la letteratura non è unanimemente concorde nello spiegare l'ipoalgesia come sequela neurofisiologica diretta dell'attivazione del dPAG e del SNS mediata da recettori serotoninergici e noradrenergici spinali che utilizzino vie discendenti inibitorie (Moulson A e Watson T, 2006). Il modello interpretativo proposto, non esaurirebbe la complessità del legame tra gli aspetti sensoriali ed emotivi della esperienza del dolore nelle alterazioni muscolo scheletriche (Moulson A e Watson T, 2006). Non a caso nel modello multifattoriale proposto da Wright (1995) nello spiegare l'effetto analgesico prodotto dalla Terapia Manuale (MIA²⁴) si fa riferimento sia a meccanismi inibitori segmentali del dolore, sia a meccanismi di controllo discendenti che a positive influenze psicologiche (Grieve GP, 2004).

4.2.3. Il Sistema Simpatico e i cambiamenti muscolo-scheletrici

Per Sterling M, Jull G e Wright A, 2001, la presenza di un dolore cronico al collo e alla testa è responsabile di una modifica dell'endurance dei muscoli profondi per effetto di una inibizione o di un alterato tempo di attivazione di alcuni gruppi muscolari con conseguente alterazione del pattern motorio durante il movimento funzionale.

Inoltre la preponderanza dell'attivazione del Simpatico ha come effetto uno sbilanciamento in vasocostrizione muscolare con conseguente danno del microcircolo muscolare e aumento locale dei cataboliti associato a ipossia tissutale.

L'ipossia prolungata è negativa e può determinare specie a livello dei muscoli profondi (più ricchi di fibre rosse) una modificazione del metabolismo ossidativo e quindi creare nel lungo periodo un cambiamento strutturale (Sterling M, Jull G e Wright A, 2001; Passatore M e Roatta S; 2006) rendendo la muscolatura più affaticabile per effetto dell'inibizione della contrazione delle fibre lente a favore delle fibre bianche glicolitiche più veloci ma meno resistenti.

²³ Legata ai meccanocefftori $\alpha\beta$ soprattutto alle fibre C che sono importanti per la genesi dello WIND UP e quindi per la sensibilizzazione centrale. Le fibre C sono fibre amieliche, sottili, polimodali e a conduzione lenta (2 m/s).

²⁴ Manipulation Induced Analgesia questo fenomeno sembra legato al rilascio endogeno di peptidi quali gli oppioidi (Grieve GP, 2004)

Lo stress ossidativo persistente, provoca una degenerazione fibrotica nei tessuti e negli organi (in particolare nei muscoli). Le contrazioni statiche o posture prolungate come descritto nella sindrome di T4, possono contribuire a rallentare ulteriormente l'ossigenazione dei tessuti a causa dell'aumento della pressione intramuscolare. L'aumento della cifosi toracica e lombare e la contemporanea iperestensione cervicale, contribuiscono ad alterare la tensione del tronco simpatico (Key J, 2010). Come ipotizzato da Evans P (1997) la postura estrema o prolungata potrebbe determinare "una ischemia arteriolare relativa con sintomi simpatici, legata alla formazione di cicatrici quali tentativi di riparazione ripetuta di lesioni e danni ricorrenti". Secondo Key (2010), gli impairments a carico del Sistema Simpatico potrebbero essere una causa eziologica dello sviluppo e mantenimento di trigger points attivi.

L'azione simpatica si esplica inoltre a livello del fuso muscolare dove è stata riscontrata la presenza di recettori adrenergici che confermano la presenza di fibre nervose simpatiche (Passatore M e Roatta S; 2006). Sembra che il SNS sia in grado di esercitare una potente inibizione delle informazioni propriocettive sui cambiamenti di lunghezza del muscolo, alterando la coordinazione nei movimenti. Questi disordini delle funzioni senso motorie se mantenuti nel tempo possono determinare una riorganizzazione dei patter motori che, conseguentemente, si impoveriscono (Passatore M e Roatta S; 2006). Quanto pocanzi esposto potrebbe giustificare le osservazioni cliniche rilevate da Mellick G e Mellick L.B, 2006. Gli autori, nel loro paper, hanno riferito una riduzione della forza isometrica di prensione alle mani e un contemporaneo aumento del gonfiore e pesantezza alle braccia indicative di una riduzione del drenaggio dei cataboliti da smaltire.

Secondo Passatore M e Roatta S (2006) la presenza di catecolamine, infatti, diminuisce la forza della contrazione della fibra muscolare. Tuttavia la rimozione dello stimolo nocicettivo non determina un ripristino immediato della coordinazione muscolare.

4.2.4.L'efficacia della Terapia Manuale sui Cambiamenti del SNA

L'applicazione della Terapia Manuale Vertebrale si è dimostrata modulare l'attivazione del Simpatico (Petersen et al, 1993; Slater H et al, 1994; Chiu T.W e Wright A,1996; Sterling et al, 2001; Grieve GP, 2004; Moulson A e Watson T, 2006; Perry J e Green A, 2008; Jowsey P e Perry J, 2010; Wouter Geerse K, 2011; Sillevs e Cleland, 2011; Moutzouri M, Joanna P e Eudokia B, 2012) e produrre una analgesia endogena meccanica²⁵ (Grieve GP, 2004; Jeangros P, 2011). Diversi studi hanno approfondito i correlati neurofisiologici della Terapia Manuale, valutando gli effetti di diverse tecniche (mobilizzazioni a diverse frequenze e manipolazioni con trust) sulla percezione del dolore e sul Sistema Nervoso Simpatico.

Rachide toracico. Slater H et al (1994) hanno cercato di indagare gli effetti neurofisiologici sul SNS in 22 soggetti asintomatici dopo l'esecuzione del "Sympathetic Slump" quale tecnica di trattamento manuale. Questo RCT a misure ripetute in doppio cieco, prevedeva l'applicazione di 3 distinte procedure sperimentali: nella prima non veniva effettuato contatto con il terapeuta e il soggetto rimaneva supino, mentre nella seconda veniva eseguito lo slump in posizione seduta allungata con l'esaminatore che esercitava una lieve pressione sulla regione toracica destra. La terza procedura prevedeva l'esecuzione dello slump unito ad una mobilizzazione unilaterale in grado IV sull'articolazione costo-vertebrale di T6 a destra. Gli autori hanno

²⁵ E non termica. La Terapia Manuale modifica specificamente il dolore meccanico ma non determina cambiamenti nella soglia del dolore termico.

evidenziato che il Sympathetic Slump influenzava l'attività periferica del Sistema Nervoso Simpatico agli arti superiori in modo significativo a livello sudomotorio dove si era riscontrato un significativo incremento della conduttanza cutanea ($p\ value <0,05$), e un decremento meno significativo ($p\ value >0,05$) a livello vasomotorio, della temperatura delle pelle della mano dal lato trattato. Alla diminuzione della temperatura dell'arto superiore ipsilaterale si è associato un controbilanciato innalzamento all'altra mano durante il trattamento ($p\ value >0,05$). L'effetto vasomotorio di diminuzione della temperatura delle mani, sembra essere collegato alla regione della colonna vertebrale trattata. In questo caso il tratto toracico è considerato correlato maggiormente al Sistema Simpatico, mentre nella tecniche applicate al rachide cervicale e lombare l'effetto vasomotorio sembrerebbe essere meno evidente (Grieve GP 2004).

Jowsey P e Perry J (2010) nel loro RCT hanno descritto l'esistenza di prove di efficacia inerenti il trattamento della sindrome di T4 attraverso tecniche manuali (mobilizzazione PA oscillatoria a 0,5 Hz) dimostrando come nel post intervento ci sia un significativo effetto simpatico eccitatorio. I soggetti sani studiati hanno dimostrato un significativo aumento della conduttanza alla mano lato specifica, che si estendeva anche alla mano contro laterale.

Sillevis e Cleland (2011), nel loro RCTs hanno invece approfondito l'effetto delle manipolazioni ad alta velocità (trust) su T3-T4 con o senza pop acustici²⁶ sul Sistema Nervoso Autonomo rispetto a tecniche di mobilizzazione (della durata di 3 sec), misurando la variazione del diametro pupillare²⁷. Lo studio in questo caso ha riguardato una popolazione di 100 pazienti con dolore cronico al collo. Inoltre i due autori hanno verificato se durante il trust, la presenza o meno di questi rumori articolari fosse correlata ad una significativa riduzione del dolore. Le loro conclusioni appaiono contrastanti rispetto al paper precedente. Dopo il trattamento, i soggetti percepivano una piccola ma non significativa ($p\ value >0,05$) diminuzione del dolore in entrambi i gruppi. La midriasi nel gruppo di manipolazione era più grande rispetto al gruppo di mobilizzazione ma nemmeno questa differenza aveva significatività statistica ($p\ value >0,05$). Inoltre la presenza di suoni articolari nella manipolazioni non modificava significativamente né l'attività del SNA né la percezione del dolore. L'estrema eterogeneità del tempo di mobilizzazione proposta nelle due ricerche, riduce la comparabilità dei risultati.

Wouter Geerse K (2011), nel suo case report, ha descritto l'efficacia della mobilizzazione su un soggetto con sintomi ascrivibili al tratto toracico inferiore. In questo studio il paziente è stato sottoposto a 4 sedute di mobilizzazione unilaterale PA grado III+ al livello del segmento ipomobile di T10, associati a consigli posturali quali il non mantenimento prolungato di posizioni sedute in flessione del tronco e rotazione destra. L'incremento di movimento (tramite la valutazione dei Passive Accessory Movement's²⁸) e l'aumento del tempo in cui il paziente riusciva a mantenere la posizione seduta senza dolore, sono le misure di outcome per valutare l'efficacia del trattamento. Dalla valutazione dei risultati è emerso che la mobilizzazione del segmento ipomobile toracico di T10 associata all'educazione ergonomica, sembra diminuire l'irritazione del Sistema Neurovegetativo e l'ischemia tessutale dei distretti coinvolti analogamente a quanto succede per la sindrome di T4.

²⁶ Rumori articolari prodotti da un effetto di cavitazione all'interno delle faccette articolari.

²⁷ In questo caso la dilatazione del diametro pupillare (midriasi) diventa espressione dell'eccitazione dell'ortosimpatico

²⁸ Sono movimenti articolari passivi eseguiti dal terapeuta. "I movimenti vengono valutati prima spostandosi velocemente su e giù lungo il rachide, eseguendo 2 o 3 oscillazioni per ogni livello con le punte dei pollici sui processi spinosi e sui pilastri articolari. In tal modo può essere ottenuta un'impressione generale di mobilità comparativa" (Maitland G, 2008)

Rachide cervicale. Le evidenze inerenti l'effetto della Terapia Manuale sulla modulazione del SNS e del dolore, sono più numerose. In un Rcts a doppio cieco, Petersen N, Vicenzino B, Wright A (1993) hanno riscontrato che in 16 soggetti maschi asintomatici, la mobilizzazione centrale in grado III applicata su C5, causa un decremento della temperatura e un significativo incremento della conduttanza cutanea rispetto alla condizione di controllo (nessun contatto terapeuta paziente) e al placebo (solo contatto su C5). Questi ricercatori sostengono che la risposta alla mobilizzazione centrale potrebbe dipendere sia dalla qualità che dalla quantità del movimento applicato. I loro risultati suggeriscono che la Terapia Manuale determina un incremento dell'attività efferente simpatica e quindi dell'analgia meccanica indotta.

In continuità con il lavoro sperimentale precedente Chiu TW e Wright A (1996) hanno sottoposto 16 soggetti maschi²⁹ asintomatici a modalità diverse di frequenza nell'applicazione della mobilizzazione centrale PA in grado III su C5 per un totale di tre minuti. Hanno confrontato gli effetti neurofisiologici misurando la conduttanza e la temperatura cutanea alle dita della mano destra lungo il dermatomero di C6. I loro risultati suggeriscono che mentre non si rilevano sostanziali differenze neurofisiologiche in relazione alla temperatura cutanea dopo l'applicazione di tecniche oscillatorie diverse, la conduttanza cutanea incrementa significativamente ($p\ value=0.0022$) nella situazione sperimentale in cui viene utilizzata una frequenza di mobilizzazione pari a 2Hz al secondo. Nei soggetti sani, l'applicazione di una tecnica di mobilizzazione oscillatoria attiva maggiormente il Sistema efferente Simpatico all'arto superiore rispetto ad una mobilizzazione più lenta (0,5 Hz), o al gruppo di controllo dove non c'era contatto tra il paziente e lo sperimentatore ($p\ value=0,0008$).

Nel paper di Moulson A e Watson T (2006), si è cercato di raffinare la ricerca evidenziando se una particolare tecnica di mobilizzazione (SNAGs di Mulligan B³⁰) sul tratto cervicale fosse in grado di indurre cambiamenti neurofisiologici del Sistema Simpatico a livello di entrambi gli arti superiori. Questo RCTs a singolo cieco prevedeva misurazioni ripetute della conduttanza cutanea e della temperatura cutanea di entrambe le mani in 16 soggetti privi di dolore. Tutti i soggetti hanno ricevuto tre tipi di intervento in giorni diversi. Il trattamento sperimentale consisteva nell'applicazione di 3 tecniche SNAGs cervicali su C5-C6 con soggetto in posizione seduta e capo ruotato attivamente a destra, nel gruppo placebo il posizionamento del soggetto era analogo mentre il terapeuta manteneva il solo contatto manuale sull'articolazione, nel controllo invece non avveniva contatto, ma solo rotazione attiva. Gli autori concludono rilevando come le tecniche SNAGs rispetto al solo movimento attivo abbiano un effetto eccitatorio sul Sistema Simpatico con un incremento della conduttanza ($p\ value<0,001$, mentre non incidono sulla temperatura cutanea ($p\ value>0,05$).

Mentre gli studi precedenti si erano occupati di soggetti asintomatici, Sterling M , Jull G e Wright A, nel 2001 hanno approfondito gli effetti delle tecniche di mobilizzazione a livello di C5-C6 su una popolazione di pazienti con dolore cronico al collo. Oltre a valutare le conseguenze neurofisiologiche della Terapia Manuale sul SNS (conduttanza e temperatura della pelle a livello delle mani), i ricercatori hanno misurato anche i

²⁹ I due autori hanno preferito crear un gruppo omogeneo con la selezione di soli maschi dal momento che sembra che la percezione del dolore nelle donne sia molto variabile e accentuata.

³⁰ "Sustained reverse natural apophysal glides". La tecnica si compone dell'associazione tra scivolamento faccettario vertebrale e movimento attivo. La corretta esecuzione implica totale assenza di dolore nello svolgimento. Si richiede al paziente di svolgere il movimento attivo limitato finché il terapeuta sostiene lo scivolamento vertebrale. Presa: la mano craniale con la superficie mediale della falange distale del pollice, si adagia sulla parete postero laterale del massiccio articolare vertebrale interessato. Il pollice della mano caudale si sovrappone. Le dita di entrambe le mani sono estese e posizionate in direzione delle faccette articolari. Trovato il metamero disfunzionale, il terapeuta sostiene lo scivolamento vertebrale finché il paziente esegue il movimento attivo con sovrappressione mantenuta a fine corsa.

cambiamenti sulla percezione del dolore (pressorio³¹ e termico³²) e sull'attività motoria ai muscoli del collo³³. In questo RCTs a misure ripetute in doppio cieco, 30 soggetti sintomatici sono stati sottoposti a tre condizioni sperimentali in tre giorni diversi. L'intervento sperimentale consisteva in una tecnica PA eseguita sul lato sintomatico in grado III per un minuto seguita da un minuto di riposo e ripetuta per tre volte. Nel gruppo placebo si verificava un leggero contatto manuale sul processo sintomatico con tempi di applicazioni analoghi alla precedente modalità, mentre nel gruppo controllo non avveniva alcun contatto. I risultati hanno dimostrato come la mobilizzazione segmentale cervicale produca una immediata ipoalgesia con una diminuzione del dolore a riposo, ma non alla fine del ROM di rotazione attiva cervicale. L'effetto ipoalgesico legato alla Terapia Manuale si esplica sulla nocicezione meccanica³⁴ ($p\ value=0,0001$) mentre è ininfluente sulla soglia di percezione termica del dolore ($p\ value>0,05$). Inoltre i ricercatori hanno evidenziato una riduzione dell'attività dei muscoli superficiali del collo nel gruppo sperimentale con effetto facilitatorio dei muscoli flessori profondi³⁵. Per quanto riguarda gli indici di funzionalità del SNS, si è riscontrata una diminuzione della temperatura cutanea sulla mano tra trattamento e controllo ($p\ value<0.02$) e un significativo aumento della conduttanza cutanea nella condizione di trattamento ($p\ value<0.002$) rispetto al gruppo placebo e al controllo.

Rachide lombare. Perry J e Green A (2008) hanno indagato gli effetti della Terapia Manuale sull'attività del SNS agli arti inferiori bilateralmente. 45 giovani maschi asintomatici, sono stati sottoposti ad una mobilizzazione unilaterale PA applicata sull'articolazione zigoapofisaria sinistra di L4-L5, a mid range. In questo RCTs, i soggetti sono stati suddivisi in tre gruppi ciascuno sottoposto a una condizione sperimentale diversa per un totale di 5 minuti di trattamento. Nel primo gruppo di intervento sperimentale si è eseguita una mobilizzazione PA a 2 Hz, nel gruppo placebo si è utilizzata la medesima presa senza movimento oscillatorio ma con lieve pressione, mentre nel gruppo controllo non è avvenuto alcun contatto manuale. Gli autori hanno evidenziato come la tecnica di mobilizzazione unilaterale comporti durante il trattamento, una eccitazione del SNS omolaterale periferica con maggiori differenze della conduttanza cutanea side specifiche solo all'arto inferiore trattato ($p\ value <0,05$) rispetto alla condizione placebo e al controllo.

A conclusioni differenti sono giunti gli autori di un altro recente studio (Moutzouri M, Joanna P e Eudokia B, 2012) che hanno analizzato l'effetto delle tecniche SNAG sulla conduttanza cutanea agli arti inferiori. 45 partecipanti asintomatici, sono stati suddivisi in tre gruppi e sottoposti a tre condizioni sperimentali: nella prima veniva applicata la tecnica di mobilizzazione SNAG (glide centrale su L4) con 6 ripetizioni di movimento attivo in flessione lombare da seduto; nel trattamento placebo, le modalità erano analoghe ma senza che venisse applicata alcuna forza, mentre nel gruppo di controllo i soggetti rimanevano in una posizione statica seduta durante tutta la sessione sperimentale. Durante l'intervento, i ricercatori hanno documentato come la mobilizzazione con tecniche SNAG determini un incremento della conduttanza

³¹ Misurato con algesimetro.

³² Misurato con termistore.

³³ Misurata mediante EMG a livello dello SCOM durante l'esecuzione del test di flessione attiva cranio-cervicale (CCFT) eseguito a steps di 2 mm di Hg da 20 mm a 30mm di Hg.

³⁴ Notevole aumento della soglia di stimolazione del dolore pressorio con algesimetro ($p\ value=0.0042$).

³⁵ Diminuzione dell'attività EMG dei flessori superficiali del collo nella condizione di trattamento ($p\ value <0.0002$) ai livelli inferiori del CCFT (dai 22 ai 26 mm di Hg). Al contrario nella condizione placebo, aumento dell'attività EMG rispetto al controllo ($p\ value>0.05$)

cutanea non significativo rispetto al gruppo placebo, pari al doppio della percentuale di variazione³⁶. Sia le tecniche SNAG che l'intervento placebo con il contatto manuale e l'associazione del movimento attivo della colonna lombare hanno prodotto una risposta simpatico eccitatoria nei soggetti sani rispetto al gruppo di controllo tuttavia non è chiaro quanto questo effetto perduri nel tempo. Infatti nel periodo di riposo finale si è riscontrato un decremento non significativo della conduttanza in entrambi i gruppi.

5. CONCLUSIONI

Alla fine di questa ricerca viene spontaneo chiedersi se il termine "Sindrome di T4" esaurisca la complessità dei sintomi e segni descritti in questa disfunzione muscolo scheletrica. "Nella clinica il fatto di trattare T4 e di ottenere buoni risultati non sembra essere una prova/verifica dell'esistenza della sindrome di T4, perché il trattamento analgesico non è specifico e potrebbe avere gli stessi effetti quando è applicato su un altro livello" (Jochen S³⁷). Probabilmente come ha osservato Maitland nel 1987 è più corretto parlare di un disordine del tratto toracico superiore compreso tra T2-T7 e correlato ad una alterazione del Sistema Simpatico. Questa considerazione assume un importante significato sia per la teoria che per la pratica dei Disordini Muscoloscheletrici.

Indicazioni per la pratica clinica. Se la localizzazione dei sintomi non è propriamente "segmento dipendente" e forse nemmeno tessuto dipendente, ma forse più regionale, nella valutazione clinica in presenza di una costellazione di sintomi e segni aspecifici e diffusi agli arti superiori e alla testa risulta importante indagare la mobilità di tutta la regione toracica medio-superiore. Inoltre è essenziale valutare nel paziente la presenza di alterazioni neurofisiologiche quali l'iperalgia meccanica, l'iperidrosi alle mani, il gonfiore, la pesantezza, l'astenia, la diminuzione della temperatura cutanea (etc...) che possono ascrivere ad una alterazione del Sistema Simpatico. La Terapia Manuale sia che si tratti di tecniche di mobilizzazione associate o meno a movimenti attivi della colonna, sia che si tratti di manipolazioni ad alta velocità, ha dimostrato iniziali prove di efficacia nel determinare delle modificazioni sulla funzionalità del Sistema Neurovegetativo e sull'attivazione dei circuiti discendenti di modulazione del dolore riconducibili a questa disfunzione.

Indicazioni per la ricerca. Anche se gli studi considerati in questa revisione sulla sindrome di T4 hanno evidenziato prove di debole efficacia per il trattamento di tale disordine, va puntualizzato che le lacune presenti sono legate all'esiguità del materiale pubblicato e alla scarsa qualità metodologica dei report esistenti. Si auspica che le ricerche future possano occuparsi di valutare l'efficacia degli strumenti terapeutici propri della Terapia Manuale su gruppi di pazienti sintomatici con disordini a carico del tratto toracico con coinvolgimento del Sistema Simpatico. Inoltre che sia possibile adottare dei sistemi di valutazione dei parametri neurofisiologici del SNA più ampi ed applicabili nella pratica clinica. Gli studi futuri potrebbero in aggiunta, approfondire quanto perdurino questi effetti simpatico eccitatori e di modulazione del dolore nel periodo di riposo finale, aspetto molto importante per definire il dosaggio delle tecniche e la programmazione delle sedute nel setting clinico, e per permettere la razionalizzazione delle risorse.

³⁶ Vedi allegato n°8.

³⁷ Comunicazione personale

Bibliografia

- Briggs AM, Smith AJ, Straker LM, Bragge P. **Thoracic spine pain in the general population: prevalence, incidence and associated factors in children, adolescents and adults. A systematic review.** BMC Musculoskelet Disord. 2009 Jun 29;10:77. Review
- Chiu T.W, Wright A; **To compare the effects of different rates of application of a cervical mobilization technique on sympathetic outflow to the upper limb in normal subjects** Manual Therapy 1996; 1(4):198-203
- Conroy JL, Schneiders AG **The T4 syndrome** Manual Therapy Nov 2005;10(4):292-6
- Evans P, **The T4 Syndrome. Some Basic Science Aspects** Physiotherapy 1997; 83(4):186-9
- Feldman E, Rot JA; **Trust manipulation for a female patient diagnosed with t4 syndrome: a case report** Poster presentation Journal of Manual & Manipulative Therapy December 2010 18 (4) 223-4
- Gray H. **Le basi anatomiche per la pratica clinica: 2 ed.**,2009
- Grieve GP **Modern manual therapy 3ed**, 2004; 55-65,367-379
- Jeangros P, **The T4 Syndrome** ,Klinische Muster in der Manuellen Therapie 2011;353-363
- Jowsey P, Perry J; **Sympathetic nervous system effects in the hands following a grade III postero-anterior rotary mobilization technique applied to T4: A randomized, placebo-controlled trial** Manual Therapy 2010; 15:248-253
- Key J; **Back Pain: A movement problem** 2010, 282-285
- Maitland G, Hengeveld E, Banks K, English K; **Manipolazioni vertebrali di Maitland 2 ed** 2008
- Matthews M; **The T4 Syndrome** Australian Journal of Physiotherapy 1986; 32:2 (124-125)
- Mellick GA, Mellick LB; **Clinical presentation, quantitative sensory testing, and therapy of 2 patients with fourth thoracic syndrome** Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics 2006 Jun;29(5):403-8
- Mc Graw Hill **Human Anatomy 6ed**, 2001;434-453
- Moulson A, Watson T; **A Preliminary investigation into the relationship between cervical snags and sympathetic nervous system activity in the upper limbs of an asymptomatic population** Manual Therapy 2006; 11:214-224
- Moutzouri M., Joanna P., Eudokia B; **Investigation of the effects of a centrally applied lumbar sustained natural apophyseal glide mobilization on lower limb sympathetic nervous system activity in asymptomatic subjects** Journal of Manipulative and Physiological therapeutics May 2012; 35(4): 286-294
- Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC et al, **Scales to assess the quality of randomized controlled trials: a sistematic review.** Physical Therapy. 2008; 88:156-175
- Passatore M, Roatta S; **Influence of sympathetic nervous system on sensorimotor function: whiplash associated disorders (wad) as a model** Eur Journal Appl Physiol 2006; 98:423-449
- Perry J, Green A; **An investigation into the effects of a unilaterally applied lumbar mobilization technique on peripheral sympathetic nervous system activity in the lower limbs** Manual Therapy 2008; 13:492-499
- Petersen N, Vicenzino B, Wright A; **The effects of a cervical mobilization technique on sympathetic outflow to the upper limb in normal subjects** Physiotherapy Theory and Practice 1993; 9:149-156

Sillevis R, Cleland J; **Immediate effects of the audible pop from a thoracic spine thrust manipulation on the autonomic nervous system and pain: a secondary analysis of randomized clinical trial** Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics January 2011; 34 (1) :37-45

Slater H, Vicenzino B, Wright A; **Sympathetic Slump”: the effects of a novel Manual Therapy technique on Peripheral Sympathetic Nervous System function** The Journal of Manual & Manipulative Therapy 1994; 2(4): 156-162

Sterling M, Jull G., Wright A; **Cervical mobilization: concurrent effects on pain, sympathetic nervous system activity and motor activity** Manual Therapy 2001; 6(2) :72-81

Subramanian SK, Massie CL, Malcolm MP et al, **Does provision of extrinsic feedback result in improved motor learning in the upper limb poststroke? A systematic review of the evidence.** Neurorehabilitation and Neural Repair. 2010; 24:113-24

Wouter Geerse K; **Bilateral leg symptoms - The T10 syndrome?** Manual Therapy September 2011; 1-4

Van Kleef M, Stolker RJ, Lataster A, Geurts J, Benzon HT, Mekhail N; **Thoracic pain** Pain pract. 2010 Jul-Aug; 10(4):327-38

Young BA, Gill HE, Wainner RS, Flynn TW; **Thoracic costotransverse joint pain patterns: a study in normal volunteers** BMC Musculoskeletal Disorders 2008; 9:140

Allegato 1“Criteri di esclusione sulla base del titolo ed abstract”

| Tabella articoli esclusi n°55 | |
|---|--|
| <i>Classificazione Argomento</i> Biologia Neonatale: n°1 | |
| Articolo | Motivazione dell’esclusione |
| <p>1. Glucose homeostasis in fasted neonatal rats treated with high doses of L-thyroxine. Escrivá F, Pascual-Leone AM. <i>Biol Neonate</i>. 1984;45(2):86-96.</p> | <p>Rifiutato, non coerente, non tratta il disordine muscolo scheletrico di T4.</p> |
| <i>Classificazione Argomento</i> Endocrinologia: n°39 | |
| Articolo | Motivazione dell’esclusione |
| <p>1. Posthepatic cirrhosis with primary hypothyroidism: A report of one case Cheng Y.-Q., Zhao P., Jin X.-Y. <i>World Chinese Journal of Digestology</i> 2009 17:29 (3066-3067).</p> <p>2. Acute effect of lithium in the management of thyrotoxic storm: Report of a case. Ilera V., Furioso A., Cantisano M.J., Lerner L., Palmero C., Silva Croome M.D.C., Gauna A., Levy C. <i>Revista Argentina de Endocrinologia y Metabolismo</i> 2004 41:3 (152-158)</p> <p>3. A neurobiological explanation for the Post-traumatic Stress Disorder Ruiz Solis S., Mingote C., Gozalo A., Fernandez Salas M.J., Varela P., Gomez de la Camara A. <i>Archivos de Psiquiatria</i> 2000 63:3 (221-240)</p> <p>4. [Low T3 syndrome, low T4 syndrome (euthyroid sick syndrome)]. Toyoda N, Nomura E, Nishikawa M. <i>Nihon Rinsho</i>. 2006 May 28;Suppl 1:504-7. Review. Japanese.</p> <p>5. [Low-T3/Low-T4 syndrome]. Nishikawa M, Toyota N, Inada M. <i>Nihon Naika Gakkai Zasshi</i>. 1996 May 10;85(5):772-6. Review. Japanese.</p> <p>6. Serum sex hormone-binding globulin and osteocalcin in systemic nonthyroidal illness associated with low thyroid hormone concentrations. Seppel T, Becker A, Lippert F, Schlaghecke R. <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. 1996 Apr;81(4):1663-5.</p> <p>7. Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome? Chopra IJ. <i>Endocr Pract</i>. 1996 Jan-Feb;2(1):45-52.</p> <p>8. Thyroid hormones and thyroid-stimulating hormone in patients with chronic heart failure - Relationship between primary hypothyroidism with iodine organification defect and chronic heart failure Matsumura, K., Nakase, E., Kawai, I., Saito, T., Kikkawa, N., Haiyama, T. 1995 <i>Kakuigaku</i> 32 (3) , pp. 241-251</p> | <p>Rifiutato, non coerente, non tratta il disordine muscolo scheletrico di T4.</p> |

9. [Low T3 and low T4 syndrome].Nagayama Y, Nagataki S. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 1993;(1):170-2. Review. Japanese.
10. Prospective study on thyroid function anomalies in severely ill patients. Custro N, Scafidi V, Costanzo G, Notarbartolo A. Ann Ital Med Int. 1992 Jan-Mar;7(1):13-8.
11. Thyroid function and abdominal surgery. A longitudinal study. Halabe Cherem J, Nellen Hummel H, Gordon Barabejski F, Chong Martínez BA, Lifshitz Guinzberg A. Arch Med Res. 1992 Autumn;23(3):143-7.
12. [Low T3 and low T3-T4 syndrome]. Flattet A. Rev Med Suisse Romande. 1991 Aug;111(8):689-92. French.
13. A case of transient elevation of the serum carcinoembryonic antigen and associated with severe malnutrition and low T3, T4 syndrome. Kato H, Wakasugi H, Tsutsumi T, Furukawa M, Yokota M, Yamada Y, Funakoshi A. Fukuoka Igaku Zasshi. 1991 Jun;82(6):387-90.
14. [Liver and thyroid gland. Physiopathologic and clinical relationships]. Gallo V, Rabbia F, Petrino R, Riberi A, Marinone C, Langer M.Recenti Prog Med. 1990 May;81(5):351-5. Review. Italian.
15. Thyroid hormone binding inhibition in critically ill patients--who is the inhibitor?Schifferdecker E, Hering S, Böhm BO, Förster H, Althoff PH, Schulz F, Schöffling K.Exp Clin Endocrinol. 1990 Apr;95(2):267-70.
16. Hyperthyroidism without elevated levels of thyroxine and triiodothyronine in a patient with pulmonary tuberculosis.Archambeaud-Mouveroux F, Dejax C, DeBuhan B, Bonnaud F.South Med J. 1989 Jul;82(7):907-10.
17. [Changed thyroid function parameters in severe extrathyroidal diseases].Herrmann F. Z Gesamte Inn Med. 1989 Jun 15;44(12):350-4. Review. German.
18. Thyroid function tests in acute viral hepatitis: relative reduction in serum thyroxine levels due to T4-TBG binding inhibitors in patients with severe liver cell necrosis.Pagliacci MC, Pelicci G, Francisci D, Giammartino C, Fedeli L, Stagni G, Nicoletti I. J Endocrinol Invest. 1989 Mar;12(3):149-53.
19. Alteration in thyroid function tests in major depression.Wang SY, Shin SJ.Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi. 1989 Feb;88(2):143-7.
20. Effect of interleukin-1 (IL-1) on thyroid hormone metabolism in mice: stimulation by IL-1 of iodothyronine 5'-deiodinating activity (type I) in the liver.Fujii T, Sato K, Ozawa M, Kasono K, Imamura H, Kanaji Y, Tsushima T, Shizume K.Endocrinology. 1989 Jan;124(1):167-74.
21. Thyroid function tests in acute viral hepatitis: Relative reduction in serum thyroxine levels due to T4-TBG binding inhibitors in patients with severe liver cell necrosis.Pagliacci M.C., Pelicci G., Francisci D., Giammartino C., Fedeli L., Stagni G., Nicoletti I.Journal of Endocrinological Investigation 1989 12:3 (149-153)

22. Effects of tumor necrosis factor-alpha/cachectin on thyroid hormone metabolism in mice. Ozawa M, Sato K, Han DC, Kawakami M, Tsushima T, Shizume K. *Endocrinology*. 1988 Sep;123(3):1461-7.
23. Thyroid function in severely traumatized patients with or without head injury Chioléro RL, Lemarchand-Béraud T, Schutz Y, de Tribolet N, Bayer-Berger M, Freeman J. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1988 Jan;117(1):80-6.
24. Spectrum of thyroid function abnormalities in gestational trophoblastic neoplasia Desai R.K., Norman R.J., Jialal I., Joubert S.M. *Clinical Endocrinology* 1988 29:6 (583-592)
25. Changes in blood glucose, liver glycogen, ketone bodies and plasma insulin in suckling rats treated with a single high cortisol dose one day after birth. Aránguez MI, Goya L, Pascual-Leone AM. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1986 Dec;113(4):598-603.
26. [Low T4 syndrome in alcoholism: role of the decrease in TBG]. Grimaldi F, De Marchi S, Cecchin E. *Minerva Med*. 1986 Mar 17;77(11):381-5. Italian.
27. Prenatal exposure of the fetal rat to excessive L-thyroxine or 3,5-dimethyl-3'-isopropyl-thyronine produces persistent changes in the thyroid control system. Porterfield SP. *Horm Metab Res*. 1985 Dec;17(12):655-9.
28. The effect of serum dilution on free thyroxine (T4) concentration in the low T4 syndrome of nonthyroidal illness. Nelson JC, Weiss RM. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 Aug;61(2):239-46.
29. Gonadotropin determinations and thyrotropin-releasing hormone and luteinizing hormone-releasing hormone testing in critically ill postmenopausal women with hypothyroxinemia. Quint AR, Kaiser FE. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 Mar;60(3):464-71.
30. Are there metabolic effects from low T3 and low T4 syndrome? | [GIBTS ES METABOLISCHE AUSWIRKUNGEN DES 'NIEDRIG-T3-UND-T4-SYNDROMS?'] Schweigart, U., Bottger, I., Blobner, M., Schneck, H.J. 1985 *Intensivmedizin* 22 (4) , pp. 229-232
31. The low-T3, low-T4 syndrome of nonthyroidal illness: adaptive temporary hypothyroidism. Zumoff B. *Mt Sinai J Med*. 1984 Sep;51(5):604-9. Review. No abstract available.
32. Effect of neonatal hyperthyroidism upon the regulation of TSH secretion in rats. Besa ME, Pascual-Leone AM. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984 Jan;105(1):31-9.
33. Effects of L-thyroxine treatment on pituitary GH content of adult rats with neonatal thyrotoxicosis. Pascual-Leone AM, Besa E, Hervás F, Escrivá F, Alvarez C. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983 Nov;104(3):340-4.
34. Impaired secretion of TSH in critically ill patients with 'low T4-syndrome'. Vierhapper H, Laggner A, Waldhäusl W, Grubeck-Loebenstein B, Kleinberger G. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982 Dec;101(4):542-9.
35. Pituitary-thyroid dysfunction in severe non-thyroidal disease:

| | |
|--|--|
| <p>"low-T4 syndrome". Bratusch-Marrain P, Vierhapper H, Grubeck-Loebenstein B, Waldhäusl W, Kleinberger G. Endokrinologie. 1982 Oct;80(2):207-12.</p> <p>36. Decrease of blood glucose, liver glycogen, and insulin and changes in glucose tolerance in suckling rats treated neonatally with high L-thyroxine doses. Escrivá F, Pascual-Leone AM. Endocrinology. 1981 Jan;108(1):336-40.</p> <p>37. Thyroid dysfunction in critically ill patients: 'Low-T4 syndrome' [Schilddrüsenfunktion bei schwerstkranken patienten; 'low-t4' syndrom] Bratusch-Marrain, P., Vierhapper, H., Grubeck-Loebenstein, B. 1981 Intensivmedizin 18 (1) , pp. 38-42</p> <p>38. Effects of L-thyroxine treatment of adult rats with the neo-T4 syndrome on pituitary GH content Pascual-Leone, A.M., Hervas, F., Escriva, F. 1977 Annales d'Endocrinologie 38 (5) , pp. No. 4</p> <p>39. The late effects of neonatal hyperthyroidism upon the hypothalamic pituitary thyroid axis in the rat Bakke, J.L., Lawrence, N., Wilber, J.F. 1974 Endocrinology 95 (2) , pp. 406-411</p> | |
| <p><i>Classificazione Argomento</i> Geriatría: n°3</p> | |
| <p>Articolo</p> | <p>Motivazione dell'esclusione</p> |
| <p>1. Hypothyroidism in elderly people Li, T.-M. 2002 Geriatric Nursing 23 (2) , pp. 88-93</p> <p>2. Absence of reversibility in low T3 syndrome and its metabolic impact on elderly hospitalized patients Corre-Ghose C., Pochon N., Weil R., Brocker P., Rapin C.H. Revue de Geriatrie 1998 23:8 (695-700,702)</p> <p>3. Thyroid function in the elderly. Feit H. Clin Geriatr Med. 1988 Feb;4(1):151-61. Review.</p> | <p>Non pertinente l'argomento della ricerca.</p> |
| <p><i>Classificazione Argomento</i> Medicina Interna: n°5</p> | |
| <p>Articolo</p> | <p>Motivazione dell'esclusione</p> |
| <p>1. [A comparison of measurements of serum free thyroxine concentration by equilibrium dialysis and ultrafiltration using undiluted serum]. Konno N, Hagiwara K, Nakata M, Taguchi H. Kaku Igaku. 1991 Jul;28(7):719-28. Japanese.</p> <p>2. [A case report of Campylobacter fetus subspecies fetus bacteremia]. Noguchi M, Narui K, Nakatani T, Chonabayashi N, Nakamori Y, Nakata K, Sugi H, Tanimoto H. Kansenshogaku Zasshi. 1989 Dec;63(12):1338-43. Review. Japanese.</p> <p>3. On the albumin-dependence of measurements of free thyroxin.</p> | <p>Rifiutato, non coerente, non tratta il disordine muscolo scheletrico di T4.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>II. Patients with non-thyroidal illness. Csako G, Zweig MH, Benson C, Ruddel M. Clin Chem. 1987 Jan;33(1):87-92.</p> <p>4. Thyroid status and nephron loss--a study in patients with chronic renal failure, end stage renal disease and/or on hemodialysis. Giordano C, De Santo NG, Carella C, Capodicasa G, Amato G, Nuzzi F, Mioli V, Bazzato G, De Simone V, Tarchini A, et al. Int J Artif Organs. 1984 May;7(3):119-22.</p> <p>5. [Myxedema coma: myth or reality? Discussion apropos of 7 recent cases]. Guerin JM, Tibourtine O, Segrestaa JM. Sem Hop. 1984 Jan 19;60(2):85-9. French.</p> | |
| <p><i>Classificazione Argomento</i> Metabolismo e fisiologia: n°3</p> | |
| <p>Articolo</p> | <p>Motivazione dell'esclusione</p> |
| <p>1. Circulating glucose, insulin and ketone bodies and enzymes of ketone body utilization in brain mitochondria from suckling rats treated with high L-thyroxine doses. Escrivá F, Pascual-Leone AM, Galán A, Encinas JP. Rev Esp Fisiol. 1983 Dec;39(4):363-71.</p> <p>2. Decreased pituitary growth hormone content in rats treated neonatally with high doses of L-thyroxine. Pascual-Leone AM, Garcia MD, Hervás F, de Escobar GM. Horm Metab Res. 1976 May;8(3):215-7.</p> <p>3. Observations on the untreated progeny of hypothyroid male rats. Bakke JL, Lawrence NL, Robinson S, Bennett J. Metabolism. 1976 Apr;25(4):437-44.</p> | <p>Rifiutato, non coerente, non tratta il disordine muscolo scheletrico di T4.</p> |
| <p><i>Classificazione Argomento</i> Nefrologia: n3</p> | |
| <p>Articolo</p> | <p>Motivazione dell'esclusione</p> |
| <p>1. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C Herget-Rosenthal, S., Marggraf, G., Hüsing, J., Göring, F., Pietruck, F., Janssen, O., Philipp, T., Kribben, A. 2004 Kidney International 66 (3) , pp. 1115-1122</p> <p>2. Thyroid function tests in patients undergoing maintenance dialysis: characterization of the 'low-T4 syndrome' in subjects on regular hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Pagliacci MC, Pelicci G, Grignani F, Giammartino C, Fedeli L, Carobi C, Buoncristiani U, Nicoletti I. Nephron. 1987;46(3):225-30.</p> <p>3. The low-T4-syndrome in non-thyroidal illness: Validity of different procedures for the estimation of free T4 (and free T3) in serum in relation to equilibrium dialysis. Wenzel, K.W., Finke, R., Meinhold, H., Herrmann, J. 1985 NUC Compact 16 (6) , 334-336</p> | <p>Rifiutato, non coerente, non tratta il disordine muscolo scheletrico di T4.</p> |

Classificazione Argomento
Psichiatria: n°1

| <i>Articolo</i> | <i>Motivazione dell'esclusione</i> |
|---|---|
| 1. A neurobiological explanation for the Post-traumatic Stress Disorder [Aproximacion neurobiologica al trastorno de estres postraumatico] Ruiz Solis, S., Mingote, C., Gozalo, A., Fernandez Salas, M.J., Varela, P., Gomez de la Camara, A. 2000 Archivos de Psiquiatria 63 (3) , pp. 221-240 | Rifiutato, non coerente, non tratta il disordine muscolo scheletrico di T4. |

Allegato 2 “Criteri di esclusione sulla base del full text”

| <i>Studi esclusi</i> | <i>Motivo esclusione</i> |
|---|--|
| <p>Matthews M; “The T4 syndrome” Australian Journal of Physiotherapy 1986; 32:2 (124-125)</p> | <p>Clinical Notes che non analizza le prove di efficacia della terapia manuale nel trattamento della sindrome di T4 ma che descrive genericamente la clinica e il management di questa disfunzione e le relative ipotesi biomeccaniche</p> |
| <p>Evans P; “The t4 Syndrome. Some Basic Science Aspects” Physiotherapy 1997; 83(4):186-9</p> | <p>Masterclass che si occupa di definire la sindrome di T4 dal punto di vista di anatomia clinica, senza riferimento alle prove di efficacia della Terapia manuale nel trattamento di questa disfunzione.</p> |
| <p>Mellick GA, Mellick LB; “Clinical presentation, quantitative sensory testing, and therapy of 2 patients with fourth thoracic syndrome” Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics 2006 Jun;29(5):403-8</p> | <p>Report che mira ad approfondire gli strumenti diagnostici per individuare correttamente la sindrome di T4 ed illustrare opzioni terapeutiche non manipolative (iniezioni intramuscolari paraspinali di Bupivacaina e terapia medica con Gabapentin) per questo disordine.</p> |
| <p>Wouter Geerse K; “Bilateral leg symptoms - The T10 syndrome?” Manual Therapy September 2011</p> | <p>Case Report dove vengono analizzate le manifestazioni cliniche, il trattamento e i risultati ottenuti su una paziente con alterazione del sistema ortosimpatico associata ad ipomobilità del tratto toracico inferiore (T10) e non medio superiore come nella sindrome di T4.</p> |
| <p>Jones S “T4 syndrome” Physiotherapy 1997 83(5) 272</p> | <p>Lettera di ringraziamento per l'articolo di T4 comparso nella rivista in precedenza.</p> |

Allegato 3“Studies Awaiting Assesement”

- [Physical therapy management of a patient with cervicothoracic dysfunction and shoulder impingement syndrome: a case report.](#) (includes abstract); Johnson, Grace C; Orthopaedic Physical Therapy Practice, 2011; 23 (3): 133-8 (journal article - case study, pictorial, tables/charts) ISSN: 1532-0871
- [The T4 syndrome.](#) DeFranca GG; Levine LJ; Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics, 1995 Jan; 18 (1): 34-7 (journal article - case study)
- Academic Journal [Research design or what is T4 syndrome?... define exactly what the phenomenon of interest is.](#) Bodguk N; New Zealand Journal of Physiotherapy, 1986; 14 (3): 9-11 (journal article)

Allegato 4“ Tavola sinottica degli studi inclusi nella revisione”

| <i>Articolo</i> | <i>Obiettivo</i> | <i>Disegno</i> | <i>Campione</i> | <i>Intervento e Comparazione</i> | <i>Misure outcome</i> | <i>Follow up</i> | <i>Risultati</i> | <i>Conclusioni</i> |
|---|---|----------------|-----------------|--|--|--|---|--|
| <p>Conroy JL, Schneiders AG AG;</p> <p><i>“The T4 syndrome”</i></p> <p>Manual Therapy Nov 2005;10(4):292-6</p> | <ul style="list-style-type: none"> - descrivere storia clinica ed interpretazione dei sintomi legati a disfunzione di T4. - dimostrare l'efficacia di una mobilizzazione PA di T4 | Case Report | - 1 soggetto | <ul style="list-style-type: none"> - 6 sedute. - 1° seduta solo mobilizzazione centrale PA su T4 in posizione prona, poi incremento della flessione della colonna e mobilizzazione sempre PA in grado III+ associata a istruzioni posturali. | <ul style="list-style-type: none"> - Recupero mobilità e dolore senza riferimenti a particolari scale di valutazione | <ul style="list-style-type: none"> - Controllo telefonico a 6 mesi (non eseguito perché non è stato possibile contattare la paziente) | <ul style="list-style-type: none"> -Miglioramento del sintomo parestesia e dolore saltuariamente presente solo all'arto superiore sinistro in posture prolungate sedute. - La paziente non completa il programma che prevedeva ginnastica Pilates per migliorare stiffness e resistenza | <ul style="list-style-type: none"> - Parestesia e dolore bilaterale alle braccia e al collo possono essere riconosciute come disfunzione T4. - La sola mobilizzazione passiva si è dimostrata essere efficace nel migliorare mobilità e dolore nella disfunzione di T4 già di per sé efficace nella disfunzione di T4. |
| <p>Feldman E, Rot JA;</p> <p><i>“ Trust manipulation for a female patient diagnosed with t4 syndrome: a case report”</i></p> <p>Poster presentation Journal of Manual & Manipulative Therapy December 2010 18 (4) 223-4</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Dimostrare l'efficacia del trattamento manipolativo con trust per un paziente con la sindrome di T4 | - Case Report | - 1 caso | <ul style="list-style-type: none"> - 6 trattamenti ripartiti in 4 settimane; - utilizzo di trust e non specificate tecniche miofasciali sul distretto interessato; | <ul style="list-style-type: none"> - Intensità del dolore misurato mediante Scala di valutazione analogica verbale del dolore | <ul style="list-style-type: none"> -Non riportato | <ul style="list-style-type: none"> - La paziente riferisce verbalmente un miglioramento del dolore da 6/10 a 0/10, un aumento della funzionalità e una diminuzione delle parestesie nel riposo, a scuola e al lavoro. | <ul style="list-style-type: none"> - La manipolazione con trust si è dimostrata rappresentare un'utile opzione per il trattamento degli impairments legati a T4 |

| Articolo | Obiettivo | Disegno | Campione | Intervento e Comparazione | Misure outcome | Follow up | Risultati | Conclusioni |
|---|--|---|---|---|---|------------------------|---|--|
| <p>Jowsey P, Perry J;</p> <p>“Sympathetic nervous system effects in the hands following a grade III postero-anterior rotary mobilization technique applied to T4: A randomized, placebo-controlled trial”</p> <p>Manual Therapy 2010</p> | <p>- Valutare la reale efficacia di una tecnica di mobilizzazione passiva applicata su T4 sull'eccitazione del sistema ortosimpatico a livello delle mani in soggetti sani rispetto ad un gruppo di controllo a cui viene somministrata una tecnica validata “placebo”</p> | <p>- RCTs condotto in doppio cieco randomizzato</p> | <p>- 36 soggetti sani randomizzati in 2 gruppi.</p> | <p>- I° gruppo: sui soggetti proni è stata effettuata una tecnica di mobilizzazione in grado III oscillatoria post-anteriore sul lato destro di T4, con frequenza di Hz 0,5 per 1 minuto seguito da 1 di pausa per un totale di 5 minuti di trattamento.</p> <p>- II° gruppo: tecnica adeguata di placebo consistente in una pressione mantenuta per 1 minuto non oscillatoria, ripetuta per 3 volte;</p> <p>- nel questionario di uscita, l'aspettativa dei soggetti sul risultato era più alta nel gruppo di controllo.</p> | <p>- Conduttanza cutanea delle mani misurata con Biopac unit recorded</p> | <p>- Non riportato</p> | <p>- Si è notata una differenza post-intervento statisticamente significativa ($p=0,034$) side specifica sulla conduttanza cutanea della mano destra nei soggetti del gruppo sperimentale.</p> <p>- Inoltre l'effetto simpatico-eccitatorio del gruppo sperimentale, si estendeva anche sulla mano contro laterale ($p=0,052$).</p> | <p>- La tecnica manuale oscillatoria applicata su T4 è efficace nel determinare effetti a carico del SNA per quanto riguarda la conduttanza cutanea.</p> <p>- Si suggerisce una correlazione tra la variazione del attività del sistema neurovegetativo e la modulazione del dolore da parte dei circuiti dPAG. I centri mesencefalici potrebbero venire attivati da una stimolazione locale per effetto dei gangli simpatici o di un circuito segmentale spinale.</p> |

Allegato 5“Tavola sinottica degli studi esclusi dopo lettura completa del full text”

| <i>Articolo</i> | <i>Obiettivo</i> | <i>Disegno</i> | <i>Campione</i> | <i>Intervento e Comparazione</i> | <i>Misure outcome</i> | <i>Follow up</i> | <i>Risultati</i> | <i>Conclusioni</i> |
|--|--|-------------------------|------------------------|---|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| <p>Matthews M;</p> <p>“The T4 syndrome”</p> <p>Australian Journal of Physiotherapy 1986; 32:2 (124-125)</p> | <p>- Descrivere la clinica e il management della sindrome di T4 e le relative ipotesi biomeccaniche.</p> | <p>- Clinical Notes</p> | <p>- Non riportato</p> | <p>- Trattamento delle articolazioni ipomobili con tecniche di leggere mobilizzazione articolare media toracica, stretching muscolare specifico, allenamento e rinforzo selettivo dei muscoli flessori del collo, correzione posturale e consigli ergonomici.</p> | <p>- Non riportate</p> | <p>- Non riportato</p> | <p>- Non riportati</p> | <p>- Segni e sintomi agli arti superiori quali rigidità, tensione, gonfiore alle mani, parestesie a guanto, possono essere riconducibili a questa sindrome.</p> <p>- L'ipomobilità cervicale e toracica di T4-T5 e le tensioni dei tessuti molli devono essere trattate con tecniche di Terapia Manuale.</p> <p>- Nella sindrome di T4 si riconosce un pattern motorio caratterizzato da estensione del rachide cervicale, rotazione in avanti del capo, e angolazione delle spalle (posizione astenica) che deve essere trattato con tecniche di rieducazione funzionale e posturale.</p> |

| <i>Articolo</i> | <i>Obiettivo</i> | <i>Disegno</i> | <i>Campione</i> | <i>Intervento e Comparazione</i> | <i>Misure outcome</i> | <i>Follow up</i> | <i>Risultati</i> | <i>Conclusioni</i> |
|---|---|--------------------------|------------------------|---|---|------------------------|---|---|
| <p>Evans P;</p> <p>“The t4 Syndrome. Some Basic Science Aspects”</p> <p>Physiotherapy 1997; 83(4):186-9</p> | <p>- Definire la sindrome di T4 dal punto di vista di anatomia clinica</p> | <p>- Masterclass</p> | <p>- Non riportato</p> | <p>- Interpretazione dei segni e sintomi legati alla disfunzione di T4;</p> <p>- Trattamento basata su mobilitazione della colonna toracica superiore, degli angoli costali o della colonna cervicale inferiore, associata a terapia fisica (ultrasuoni), consigli ergonomici</p> | <p>- Non riportate</p> | <p>- Non riportato</p> | <p>- I movimenti attivi della colonna non sono significativi per identificare la sindrome.</p> <p>- da preferire la palpazione degli angoli costali e la palpazione dei segmenti ipomobili per alleviare o provocare i sintomi.</p> | <p>- La sindrome di T4 sembra legata non tanto ad un problema articolare ma ad una ischemia arteriolare con tentativi ripetuti di riparazione ed alterazione del sistema ortosimpatico specie per scorrette posture protratte e lavori a rischio. - il trattamento della colonna toracica può alleviare tali disturbi.</p> |
| <p>Mellick GA, Mellick LB;</p> <p>“Clinical presentation, quantitative sensory testing, and therapy of 2 patients with fourth thoracic syndrome”</p> <p>Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics</p> <p>2006 Jun;29(5):403-8</p> | <p>- Definire gli strumenti diagnostici per individuare correttamente la sindrome di T4 ed illustrare opzioni terapeutiche non manipolative per questo disordine.</p> | <p>- Report</p> | <p>- 2 casi</p> | <p>- Utilizzo di test valutativi termosensoriali (TSA-2001) per accertare la funzionalità di fibre nervose di piccolo diametro, e test per valutare la forza nella presa (Jamar Hand Dynamometer).</p> <p>- I° caso: 3 iniezioni intramuscolari paraspinali di Bupivacaina a livello di T4 bilateralmente, e somministrazione di Gabapentin (anticonvulsivo) associati ad 3 epidurali.</p> <p>- II° caso: al programma del I° caso veniva affiancato un ciclo di fisioterapia</p> | <p>- Misurazione della forza isometrica di prensione;</p> <p>- Valutazione analogica verbale del dolore percepito;</p> <p>- valutazione della percezione sensoriale della mano tramite il Quantitative sensory testing (test termico sensoriali, epicritici, propriocettivi e vibratorii-pallestesici).</p> | <p>- Non riportato</p> | <p>- Nei due casi descritti, le iniezioni associate a varie terapie farmacologiche, epidurali e ad non precisato ciclo di fisioterapia hanno determinato un sostanziale miglioramento della sintomatologia dolorosa con riduzione del dolore a 2/10 nel primo caso e al 90% seconda paziente.</p> | <p>- Questo articolo permette di identificare più propriamente la sindrome di T4 implementando altri strumenti diagnostici.</p> <p>- Il ricorso a iniezioni paraspinali su T4 associate a anticonvulsivi può rappresentare una opzione terapeutica alternativa per i pazienti che non rispondono al trattamento manuale conservativo.</p> |

| <i>Articolo</i> | <i>Obiettivo</i> | <i>Disegno</i> | <i>Campione</i> | <i>Intervento e Comparazione</i> | <i>Misure outcome</i> | <i>Follow up</i> | <i>Risultati</i> | <i>Conclusioni</i> |
|---|---|----------------------|--------------------|--|--|---|---|--|
| <p>Wouter Geerse K;</p> <p>“Bilateral leg symptoms - The T10 syndrome?”</p> <p>Manual Therapy September 2011</p> | <p>- Analisi delle manifestazioni cliniche, del trattamento e dei risultati ottenuti su una paziente con alterazione del sistema ortosimpatico associata ad ipomobilità del tratto toracico inferiore (in particolare di T10)</p> | <p>- Case report</p> | <p>-1 Soggetto</p> | <p>- 4 sedute di mobilizzazione unilaterale PA grado III+ al livello del segmento ipomobile di T10, più istruzioni quali il non mantenimento prolungato di posizioni sedute in flessione e rotazione destra.</p> <p>- Dalla terza seduta sono stati introdotti esercizi di auto mobilizzazione. Il controllo telefonico è stato effettuato dopo 3 mesi</p> | <p>- L'incremento di movimento (tramite la valutazione dei Passive Accessory Movement's) e l'aumento del tempo in cui rimaneva seduta senza avvertire dolore, sembrano essere le misure di out come per valutare la soddisfazione della paziente.</p> | <p>- 3 mesi dopo terapia controllo telefonico</p> | <p>- Al follow up, la paziente ha affermato di non avvertire più i suoi disturbi e di saper gestire il suo problema qualora fosse necessario, con le strategie suggeritele.</p> | <p>- La mobilizzazione del segmento ipomobile toracico di T10 associata all'educazione del paziente possono diminuire l'irritazione del sistema neurovegetativo e l'ischemia tessutale dei distretti coinvolti analogamente a quanto succede per la sindrome di T4</p> |

Allegato 6 “Tavola sinottica degli studi inclusi che analizzano le relazioni esistenti tra Terapia Manuale e cambiamenti del Sistema Simpatico e sistemi di modulazione del dolore a livello toracico”

| <i>Articolo</i> | <i>Obiettivo</i> | <i>Disegno</i> | <i>Campione</i> | <i>Intervento e comparazione</i> | <i>Misure outcome</i> | <i>Follow up</i> | <i>Risultati</i> | <i>Conclusioni</i> |
|---|--|--|---|---|--|-----------------------|--|---|
| <p>Slater H, Vicenzino B, Wright A;</p> <p>“Sympathetic Slump”: the effects of a novel Manual Therapy technique on Peripheral Sympathetic Nervous System function”</p> <p>The Journal of Manual & Manipulative Therapy 1994; 2(4): 156-162</p> | <p>- Approfondire gli effetti neurofisiologici del “Sympathetic Slump” come tecnica di valutazione e trattamento manuale sull’attività del SNS a livello degli arti superiori.</p> | <p>- RCTs a misure ripetute in doppio cieco.</p> | <p>- 22 soggetti sani volontari senza esperienze pregresse di TM.</p> <p>- Esplicitati i criteri di esclusione.</p> | <p>- Applicazione di ciascuna delle 3 procedure sperimentali di durata di 20 secondi con intervallo di 1 minuto per tre ripetizioni, su tutti i soggetti, in tre giorni consecutivi alla stessa ora, in modo randomizzato.</p> <p>- 1° procedura soggetto supino, registrazione delle misurazioni basali, nessun contatto con terapeuta.</p> <p>- 2° procedura, soggetto supino 10 minuti, poi in posizione seduta allungata con arti inferiori estesi e leggero contatto terapeuta paziente con lieve pressione sulla regione toracica destra.</p> <p>- 3° procedura posizioni analoghe precedenti, il terapeuta esegue il “Sympathetic Slump” con una mobilizzazione unilaterale in grado IV PA sull’articolazione costo vertebrale di T6 destra.</p> | <p>- Conduttanza cutanea quale espressione dell’attività sudomotoria del SN simpatico, registrata su entrambe le mani a livello del pollice ed indice.</p> <p>- Temperatura della pelle quale espressione dell’attivazione vasomotoria del SNS, registrata con termistore livello delle polpastrelle del pollice di destra e sinistra.</p> | <p>- Non previsto</p> | <p>- Notevole incremento pari al 300% della conduttanza cutanea sia durante che dopo il trattamento con “Sympathetic Slump” rispetto al controllo e del 50% rispetto al placebo.</p> <p>- Durante il trattamento, l’incremento della conduttanza era side specifico (destra), tuttavia non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due lati al termine del periodo di riposo finale.</p> <p>- Diminuzione della temperatura dell’arto superiore ipsilaterale e controbilanciato innalzamento all’altro mano durante il trattamento ($p < 0.05$) rispetto al controllo.</p> <p>- Non significativa differenza tra il gruppo di trattamento sperimentale “sympathetic slump” e il placebo per quanto riguarda la temperatura della pelle.</p> | <p>- Il “Sympathetic Slump” influenza l’attività periferica del SNS in modo significativo a livello sudomotorio (vedi gli incrementi di conduttanza cutanea), sia a livello vasomotorio (con decrementi meno significativi della temperatura cutanea).</p> <p>- Gli effetti maggiori si registrano all’arto superiore omolaterale alla tecnica applicata.</p> <p>- Il “Sympathetic Slump” potrebbe essere indicato nei soggetti con dolore persistente simpatico.</p> |

| <i>Articolo</i> | <i>Obiettivo</i> | <i>Disegno</i> | <i>Campione</i> | <i>Intervento e comparazione</i> | <i>Misure outcome</i> | <i>Follow up</i> | <i>Risultati</i> | <i>Conclusioni</i> |
|---|---|--------------------------|---|--|--|------------------|---|--|
| <p>Sillevis R, Cleland J;</p> <p><i>“Immediate effects of the audible pop from a thoracic spine thrust manipulation on the autonomic nervous system and pain: a secondary analysis of randomized clinical trial”</i></p> <p>Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics</p> <p>January 2011</p> | <p>- Accertare l'influenza immediata che hanno i “pop” (cavitazioni intrarticolari) acustici nel trust dell'articolazione T3-T4 a livello del SNA.</p> <p>- Verificare se i suoni acustici nella manipolazione si associano a riduzione del dolore.</p> | RCTs, analisi secondaria | 100 soggetti con dolore cronico al collo. | <p>- I soggetti sono stati divisi in modo randomizzato in due gruppi</p> <p>- Indossavano occhiali che creavano un ambiente completamente buio e permettevano una misura automatizzata del diametro pupillare.</p> <p>- Il primo gruppo è stato sottoposto a trust in posizione supina su T3-T4, e i risultati sono stati classificati in tre sottogruppi a seconda che si verificasse l'assenza di rumore articolare, la presenza di 1 solo “pop”, multipli “pop”.</p> <p>-Il secondo gruppo di trattamento è stato sottoposto a mobilizzazione di 3 secondi su T3-T4 in posizione analogo.</p> | <p>- VAS con MCID definita in almeno 13 mm.</p> <p>- Pupillometria (la dilatazione del diametro pupillare è legata all'eccitazione del ortosimpatico).</p> | - Non previsto | <p>- La riduzione della VAS non ha raggiunto il MCID nei due gruppi.</p> <p>- Il diametro della pupilla nel gruppo di manipolazione al di là della cavitazione, era più grande rispetto al gruppo di mobilizzazione, tuttavia non ha raggiunto livello di significatività statistica ($p>0,5$).</p> | <p>- La presenza di suoni articolari nella manipolazione non influenza l'attività del SNA.</p> <p>- Il suono articolare durante il trust (T3-T4) non cambia significativamente la percezione del dolore pur essendoci una piccola riduzione.</p> |

Allegato 7“Tavola sinottica degli studi inclusi che analizzano le relazioni esistenti tra Terapia Manuale e cambiamenti del Sistema Simpatico e sistemi di modulazione del dolore a livello cervicale”

| <i>Articolo</i> | <i>Obiettivo</i> | <i>Disegno</i> | <i>Campione</i> | <i>Intervento e comparazione</i> | <i>Misure outcome</i> | <i>Follow up</i> | <i>Risultati</i> | <i>Conclusioni</i> |
|---|---|--|--|--|--|-----------------------|---|--|
| <p>Chiu T.W, Wright A;</p> <p>“To compare the effects of different rates of application of a cervical mobilization technique on sympathetic outflow to the upper limb in normal subjects”</p> <p>Manual Therapy 1996; 1(4):198-203</p> | <p>- Confrontare gli effetti neurofisiologici sul SNS a livello dell'arto superiore (dx), di frequenze diverse di applicazione di una tecnica di mobilizzazione cervicale in soggetti sani.</p> | <p>- RCTs a doppio cieco e misure ripetute</p> | <p>- 16 giovani soggetti maschi volontari asintomatici per dolore al collo e senza esperienza pregressa di Terapia Manuale</p> | <p>- Tutti i soggetti sono stati distribuiti in modo randomizzato e sottoposti a tre sedute sperimentali di trattamento della durata di 5 minuti, in giorni diversi.</p> <p>- Trattamento 1: soggetto in posizione prona, applicazione di una tecnica di mobilizzazione centrale in grado III, PA su C5 alla frequenza di 2 Hz al secondo per 1 minuto intervallato da 1 di pausa per 3 ripetizioni.</p> <p>- Trattamento 2, analoga modalità solo con una frequenza di 0,5 Hz.</p> <p>- Trattamento 3, controllo, nessun contatto terapeuta soggetto.</p> | <p>- Conduttanza cutanea registrata su indice e anulare mano destra.</p> <p>- Temperatura della pelle registrata su pollice mano destra.</p> | <p>- non previsto</p> | <p>- La frequenza di 2 Hz nella mobilizzazione cervicale crea un incremento significativo della conduttanza cutanea rispetto al trattamento 2 (p=0.0022) e al controllo (p=0.0008).</p> <p>- Non c'è una significativa differenza della temperatura cutanea nelle tra situazioni sperimentali.</p> <p>- Lieve decremento non significativo (p=0.579) della temperatura della pelle nella condizione di trattamento.</p> | <p>- Nei soggetti sani, l'applicazione di una tecnica di mobilizzazione più veloce oscillatoria attiva maggiormente il sistema efferente simpatico all'arto superiore.</p> |

| Articolo | Obiettivo | Disegno | Campione | Intervento e comparazione | Misure outcome | Follow up | Risultati | Conclusioni |
|---|--|-----------------------------|--|--|--|-----------------------|--|--|
| <p>Petersen N, Vicenzino B, Wright A;</p> <p>“The effects of a cervical mobilization technique on sympathetic outflow to the upper limb in normal subjects”</p> <p>Physiotherapy Theory and Practice 1993; 9:149-156</p> | <p>- Valutare l'effetto di una tecnica di pressione centrale vertebrale in grado III su C5, sull'attività del SNS a livello periferico degli arti superiori.</p> | <p>- RCT a doppio cieco</p> | <p>- 16 volontari sani maschi con nessuna anamnesi di dolore al collo-schiiena e nessuna esperienza terapeutica di TM.</p> | <p>- Misurazioni ripetute di ogni soggetto.</p> <p>- Ciascun partecipante ha ricevuto 3 condizioni sperimentali di 1 minuto con 1 minuto di pausa ciascuna, in ordine randomizzato in tre giorni consecutivi.</p> <p>- Il trattamento sperimentale consistente in una pressione centrale vertebrale sostenuta in grado III su C5 con soggetto in posizione prona.</p> <p>- L'intervento placebo con il collo contatto manuale su C5.</p> <p>- Il controllo con assenza di contatto tra terapeuta e soggetto.</p> | <p>- Misurazione ripetuta della conduttanza cutanea tramite elettrodi applicati alle dita della mano destra</p> <p>- misurazione ripetuta della temperatura cutanea con elettrodo posto a livello del pollice.</p> | <p>- Non previsto</p> | <p>- Conduttanza cutanea: significativa differenza durante il periodo di trattamento e il periodo di riposo finale tra gruppo di mobilizzazione e gruppo controllo $p < 0.0$.</p> <p>- Differenza significativa $p < 0.05$ tra la mobilizzazione e il placebo dopo 45 sec di trattamento e per 30 sec dopo la fine del periodo di trattamento.</p> <p>- Nessuna differenza statistica significativa della temperatura cutanea sia durante che dopo il trattamento $p = 0.10$.</p> <p>- Correlazione negativa debole ($r = -0,15$) tra variazioni della conduttanza e della temperatura cutanea dopo l'applicazione di una tecnica di mobilizzazione.</p> | <p>- La TM vertebrale determina effetti neurofisiologici sul SNS quali l'aumento della conduttanza cutanea e una concomitante lieve riduzione della temperatura della pelle.</p> <p>- La manipolazione sembra determinare analgesia.</p> |

| Articolo | Obiettivo | Disegno | Campione | Intervento e comparazione | Misure outcome | Follow up | Risultati | Conclusioni |
|---|---|---|--|---|---|--|--|---|
| <p>Sterling M, Jull G., Wright A;</p> <p>“Cervical mobilization: concurrent effects on pain, sympathetic nervous system activity and motor activity”</p> <p>Manual Therapy 2001; 6(2) :72-81</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Approfondire gli effetti della mobilizzazione cervicale sul dolore tramite l'attivazione delle vie inibitorie discendenti del dPAG. - Studiare l'effetto della TM cervicale sull'attività motoria e sulla funzione del SNS. - Verificare se gli effetti del trattamento fossero maggiori rispetto al placebo. | <ul style="list-style-type: none"> - RCTs a misure ripetute in doppio cieco. | <ul style="list-style-type: none"> - 30 soggetti con dolore cronico al collo a livello cervicale medio inferiore C5-C6 con esordio insidioso. | <ul style="list-style-type: none"> - Tutti i soggetti sono stati sottoposti a tre condizioni sperimentali in 3 giorni diversi in ordine randomizzato . - Posizione prona, e durata della sessione sperimentale ciascuna di 6 minuti totali. - Trattamento consistente nell'applicazione di una tecnica PA sul lato sintomatico C5-6 di grado III per 1 minuto, seguita da riposo per 1 minuto e ripetuta per tre volte. - Placebo: solo contatto manuale sul processo sintomatico cervicale C5-6, tempi di applicazione analoghi al precedente. - Controllo: modalità temporale uguale e nessun contatto terapeuta-paziente. - Le misure relative ai vari outcomes, sono state registrate immediatamente prima e dopo l'intervento sperimentale adottato. | <ul style="list-style-type: none"> - VAS a riposo e alla fine del ROM cervicale dal lato sintomatico. - misura della soglia del dolore pressorio (PPTs) con algometro digitale sul segmento sintomatico. - Misura della soglia del dolore termico (TPTs) con sistema a termostato. - EMG dello SCOM durante esecuzione del CCTF (test di flessione attiva cranio-cervicale) eseguito a steps di 2 mm di Hg da 20mm di Hg a 30mm di Hg. - Conduttanza cutanea con elettrodi posti 2° e 3° dito di entrambe le mani - Temperatura cutanea con sensori posti su entrambi i pollici. | <ul style="list-style-type: none"> - Non previsto | <ul style="list-style-type: none"> - Significativa riduzione della VAS a riposo tra il trattamento e il controllo p=0.046 - Non significativo cambiamento della VAS alla fine del ROM di rotazione cervicale p=0.381 - Aumento significativo della soglia del dolore pressorio (PPTs) nel gruppo di mobilizzazione p=0.0042 - Nessun effetto significativo sulla soglia di dolore termico (TPTs) p=0.669 - Aumento significativo della conduttanza cutanea nella condizione di trattamento p<0.002 - Diminuzione della temperatura cutanea tra trattamento e controllo p<0.02 - Diminuzione dell'attività EMG dei flessori superficiali del collo nel trattamento p<0.0002 ai livelli inferiori del CCTF (dai 22 ai 26 mm di Hg). - Aumento dell'attività EMG nel placebo rispetto al controllo (p<0.05) | <ul style="list-style-type: none"> - La mobilizzazione segmentale cervicale produce una immediata ipoalgesia con diminuzione del dolore a riposo ma non alla fine del ROM di rotazione attiva cervicale. - Effetto ipoalgesico legato alla TM sulla nocicezione meccanica - La mobilizzazione ha effetto simpatico-eccitatorio con aumento della conduttanza cutanea. - La TM determina una riduzione dell'attività muscolare dei flessori superficiali del collo con un effetto facilitatorio sui flessori profondi del collo. - La TM attiva inizialmente le vie del PAG |

| Articolo | Obiettivo | Disegno | Campione | Intervento e comparazione | Misure outcome | Follow up | Risultati | Conclusioni |
|--|--|-------------------------------|---|---|---|-----------------------|---|---|
| <p>Moulson A, Watson T;</p> <p>“A Preliminary investigation into the relationship between cervical snags and sympathetic nervous system activity in the upper limbs of an asymptomatic population”</p> <p>Manual Therapy 2006; 11:214-224</p> | <p>- Approfondire la relazione esistente tra l'applicazione di una tecnica SNAGs di Mulligan sul tratto cervicale C5-C6 e i cambiamenti neurofisiologici del SNS a livello degli arti superiori.</p> | <p>- RCTs a singolo cieco</p> | <p>- 16 soggetti sani asintomatici.</p> <p>- Esplicitati i criteri di esclusione.</p> | <p>- Previste misurazioni ripetute sui soggetti che hanno ricevuto tutti i 3 tipi di intervento in tre giorni diversi.</p> <p>-Il trattamento sperimentale consistente in 3 tecniche SNAGs cervicali su C5-6 con soggetto in posizione seduta con il capo ruotato attivamente a destra.</p> <p>- Il trattamento placebo, in cui viene mantenuta la posizione delle mani sull'articolazione da parte del ricercatore mentre il paziente esegue la rotazione a destra</p> <p>- Il trattamento controllo, in cui il soggetto ruota per 3 volte attivamente il capo senza che si verifichi contatto con l'operatore</p> | <p>- Misurazione della conduttanza cutanea a livello del pollice e indice mano destra e sinistra nella condizione preintervento, durante e postintervento.</p> <p>- Misurazione della temperatura cutanea 3° dito mano destra e sinistra.</p> | <p>- Non previsto</p> | <p>- Temperatura cutanea: tutte le misurazioni hanno registrato $p > 0,05$</p> <p>- Conduttanza cutanea</p> <p>Diff A (periodo di intervento rispetto preintervento):</p> <p>1.trattamento versus controllo $p < 0,0005$</p> <p>2.placebo versus controllo $p < 0,015$</p> <p>Diff B (post intervento rispetto preintervento)</p> <p>1.trattamento versus controllo $p < 0,001$</p> <p>2.placebo versus controllo $p < 0,011$</p> <p>3.trattamento versus placebo $p < 0,010$</p> | <p>- Le tecniche SNAGs hanno un effetto eccitatorio sul simpatico valutato indirettamente mediante la variazioni significative della conduttanza cutanea, e modifiche non propriamente significative della temperatura cutanea.</p> <p>-il meccanismo di azione delle tecniche SNAGs sembra legato ad aspetti “multimodali” che coinvolgono complessi e mal definiti aspetti neurofisiologici e/o psicoemozionali</p> |

Allegato 8“Tavola sinottica degli studi inclusi che analizzano le relazioni esistenti tra Terapia Manuale e cambiamenti del Sistema Simpatico e sistemi di modulazione del dolore a livello lombare”

| <i>Articolo</i> | <i>Obiettivo</i> | <i>Disegno</i> | <i>Campione</i> | <i>Intervento e comparazione</i> | <i>Misure outcome</i> | <i>Follow up</i> | <i>Risultati</i> | <i>Conclusioni</i> |
|---|--|------------------------------|---|---|---|-----------------------|--|--|
| <p>Perry J, Green A;</p> <p><i>“An investigation into the effects of a unilaterally applied lumbar mobilization technique on peripheral sympathetic nervous system activity in the lower limbs”</i></p> <p>Manual Therapy 2008; 13:492-499</p> | <p>- Determinare gli effetti di una mobilizzazione unilaterale PA lombare sull'attività del SNS agli arti inferiori bilateralmente</p> | <p>- RCTs a doppio cieco</p> | <p>- 45 soggetti maschi sotto i 25 anni, asintomatici senza alcuna esperienza pregressa di TM</p> | <p>- I soggetti sono stati divisi in tre gruppi e sottoposti a una delle tre condizioni sperimentali per un totale di 5 minuti.</p> <p>- 1 gruppo intervento: mobilizzazione PA a 2 Hz sulla zigoapofisaria sn di L4-L5 a mid range.</p> <p>- 2 gruppo placebo: contatto analogo nella presa terapeuta soggetto senza movimento oscillatorio e con leggera pressione.</p> <p>3 controllo: nessun contatto manuale terapeuta soggetto.</p> | <p>- Conduttanza cutanea misurata bilateralmente al 2°-3° dito piede.</p> <p>- (Questionario post esperimento per stabilire la validità della tecnica placebo).</p> | <p>- Non previsto</p> | <p>- Variazione di percentuale della conduttanza side specifica, durante il trattamento nel gruppo 1 pari al 13,5% , rispetto al placebo e al controllo.</p> <p>- Nessuna differenza significativa nel periodo di riposo finale è stata riscontrata dopo il trattamento nelle 3 situazioni sperimentali (p=0,701).</p> | <p>- La tecnica di mobilizzazione unilaterale comporta eccitazione del simpatico omolaterale con maggiori differenze significative side-specifiche della conduttanza solo all'arto inferiore trattato.</p> |

| Articolo | Obiettivo | Disegno | Campione | Intervento e comparazione | Misure outcome | Follow up | Risultati | Conclusioni |
|---|--|-------------------------------|---|--|---|-----------------------|---|--|
| <p>Moutzouri M., Joanna P., Eudokia B;</p> <p>“Investigation of the effects of a centrally applied lumbar sustained natural apophyseal glide mobilization on lower limb sympathetic nervous system activity in asymptomatic subjects”</p> <p>Journal of Manipulative and Physiological therapeutics May 2012; 35(4): 286-294</p> | <p>- Approfondire l'effetto della mobilizzazione manual con tecniche SNAG sull'attività del Sistema Nervoso Simpatico a livello degli arti inferiori</p> | <p>- RCTs a singolo cieco</p> | <p>- 45 soggetti sani senza esperienza pregressa di Terapia Manuale</p> | <p>- I soggetti sono stati divisi in tre gruppi e sottoposti a una delle tre condizioni sperimentali per un totale di 3min.</p> <p>- Intervento sperimentale consistente in tecnica SNAG applicata al processo spinoso di L4 con associate 6 ripetizioni di movimento attivo di flessione lombare in posizione seduta.</p> <p>- Intervento placebo: contatto analogo nella presa terapeuta soggetto senza applicazione di forza e associata a flessione attiva del tronco.</p> <p>- Intervento controllo: mantenimento della posizione seduta senza contatto manuale</p> | <p>- Misurazione della conduttanza cutanea del secondo e terzo dito di entrambi gli arti inferiori attraverso il sistema BioPac MP30.</p> | <p>- Non previsto</p> | <p>- Differenza statisticamente significativa della SNAG rispetto al gruppo controllo ($p < 0,05$) in entrambi gli arti inferiori.</p> <p>- Aumento della conduttanza del 10,6% per l'arto destro e 11,19% per l'arto sinistro nello SNAG rispetto ai 6,54% dell'arto inferiore destro e 7,44% dell'arto inferiore sinistro nel gruppo placebo.</p> <p>- Nessuna differenza statisticamente significativa ($p > 0,05$) nel periodo di riposo finale tra i gruppi sebbene ci fosse un decremento della conduttanza nello SNAG e nel placebo rispetto al periodo di intervento.</p> | <p>- Le SNAG lombari e le tecniche placebo producono una risposta simpatico-eccitatoria nei soggetti asintomatici</p> <p>- Il contatto manuale e la componente di movimento della tecnica placebo può attivare il Sistema Nervoso Simpatico, sebbene le tecniche SNAG registrino effetti simpatico-eccitatori più grandi ma non statisticamente significativi.</p> |