

*Alma Mater Studiorum – Università degli studi di Bologna*

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in fisioterapia

Gli effetti metabolici, neurofisiologici ed epigenetici della terapia  
manuale: una revisione sistematica della letteratura con  
metanalisi

Tesi di laurea in fisioterapia speciale

Presentato da:

Pasquini Diana

Relatore:

Chiar.mo Prof.

Villani Giovanni

Anno accademico: 2022/2023

I sessione



## **ABSTRACT**

**Obiettivo:** indagare i singoli effetti neurofisiologici, metabolici ed epigenetici alla base dei trattamenti di terapia manuale.

**Metodi:** da gennaio a settembre 2023 sono stati inclusi dai database PubMed, PEDro e Cochrane Library , gli studi primari e i trial clinici randomizzati controllati conformi con il P.I.C.O. di ricerca: P= pazienti adulti con e senza patologie; I= terapia manuale; C= altri trattamenti o nessun trattamento; O= effetti neurofisiologici, metabolici o epigenetici. Il rischio di bias è stato valutato tramite il Rob 2.0 tool. I risultati sono presentati in modi differenti a seconda del tipo di outcome espresso. Sono state condotte 7 metanalisi di 7 outcome distinti che confrontano la fase pre – trattamento con quella post – trattamento.

**Risultati:** sono stati inclusi 34 articoli divisi nei gruppi “effetti neurofisiologici” (18 studi), “effetti metabolici” (13 studi) ed “effetti epigenetici” (3 studi) in cui i partecipanti vengono sottoposti a varie tipologie di interventi di terapia manuale.

Le 7 metanalisi si dividono in due gruppi, una relativa agli effetti della terapia manuale sulla conduttanza cutanea, outcome relativo agli effetti neurofisiologici, mentre 6 relative agli effetti della terapia manuale sull’Heart Rate Variability (HRV), un outcome compreso tra gli effetti metabolici.

**Conclusioni:** la terapia manuale produce vari effetti di tipo neurofisiologico, metabolico ed epigenetico. Tra i degni di nota si evidenziano un aumento dell’attività simpatica in seguito all’intervento di terapia manuale rilevato da più outcome analizzati come la conduttanza cutanea, l’HRV, l’attivazione cerebrale ed altri effetti rilevati che comprendono l’apparato respiratorio, i processi infiammatori e l’attivazione muscolare.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To investigate the individual neurophysiological, metabolic, and epigenetic effects underlying manual therapy treatments.

**Methods:** From January to September 2023, primary studies and randomized controlled clinical trials meeting the P.I.C.O. research criteria were included from the PubMed, PEDro, and Cochrane Library databases: P= adult patients with and without pathologies ; I= manual therapy; C= other treatments or no treatment; O= neurophysiological, metabolic, or epigenetic effects. Risk of bias was assessed using the Rob 2.0 tool. Results are presented differently depending on the type of expressed outcome. Seven meta-analyses of seven distinct outcomes were conducted, comparing the pre-treatment phase with the post-treatment phase

**Results:** A total of 34 articles were included, categorized into the neurophysiological group (18 studies), metabolic group (13 studies), and epigenetic group (3 studies), in which participants underwent various types of manual therapy interventions. The seven meta-analyses are divided into two groups, one related to the effects of manual therapy on skin conductance, an outcome related to neurophysiological effects, while six related to the effects of manual therapy on Heart Rate Variability (HRV), an outcome within the domain of metabolic effects.

**Conclusions:** Manual therapy produces various neurophysiological, metabolic, and epigenetic effects. Notably, an increase in sympathetic activity following the intervention is observed in multiple outcomes, such as skin conductance, HRV, and brain activation following manual therapy. Other observed effects including the respiratory system, inflammatory processes, and muscle activation.

## SOMMARIO

1. INTRODUZIONE.....	7
2. METODI.....	10
2.1. CRITERI DI ELEGIBILITA' .....	10
2.2. FONTI DI RICERCA:.....	11
2.3. STRATEGIE DI RICERCA:.....	11
2.4. PROCESSO DI SELEZIONE .....	11
2.5. ESTRAZIONE DEI DATI .....	12
2.6. VALUTAZIONE DEL RISK OF BIAS.....	12
2.7. METODI DI COSTRUZIONE DELLA SINTESI .....	13
3. RISULTATI.....	15
3.1. PRISMA 2020 flow diagram .....	15
3.3. RISULTATI DELLE METANALISI .....	35
3.3.1 Conduzzanza cutanea.....	35
3.3.2 HRV .....	37
4 DISCUSSIONE .....	50
4.1 NEUROFISIOLOGICO .....	50
4.1.1 Effetti sul sistema nervoso centrale .....	51
4.1.2 Effetti sul sistema nervoso periferico .....	53
4.1.2.1 Attivazione muscolare e conduzione nervosa rilevabile tramite l'elettromiografia .....	53
4.1.2.2 Effetti sulle funzioni afferenti.....	54

4.1.3	Effetti sul sistema nervoso autonomo .....	56
4.2	<b>EFFETTI METABOLICI</b> .....	58
4.2.1	Effetti sull'apparato cardiovascolare .....	58
4.2.2	Apparato respiratorio .....	61
4.2.3	Effetti biochimici .....	62
4.2.3.1	<i>Effetti sugli assi ormonali</i> .....	62
4.2.3.2	<i>Effetti su Citochine infiammatorie e Sostanza P</i> .....	63
4.3	<b>EFFETTI EPIGENETICI</b> .....	64
5	<b>CONCLUSIONI</b> .....	66
6	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	68
7	<b>INDICE DELLE TABELLE</b> .....	77
8	<b>INDICE DELLE FIGURE</b> .....	77
9	<b>APPENDICI</b> .....	78
9.1	Appendice 1: strategia di ricerca PubMed .....	78
9.2	Appendice 2: strategia di ricerca Cochrane Library:.....	78
9.3	Appendice 3: strategia di ricerca su PEDro .....	79

## 1. INTRODUZIONE

La terapia manuale è un insieme di tecniche fisioterapiche che hanno radici antiche, risalenti ai tempi degli Antichi Romani e Greci. Queste tecniche sono state utilizzate per secoli al fine di promuovere la guarigione e alleviare le affezioni del corpo [1]. Inizialmente la terapia manuale era principalmente orientata alla risoluzione di problematiche locali, ma con gli anni si è spostata sempre di più l'attenzione sui suoi effetti globali.

La terapia manuale è un sistema di cura utilizzato prettamente da fisioterapisti, osteopati e chiropratici, ed in maniera residuale da medici. Queste pratiche si basano sull'applicazione di un forza meccanica sui tessuti molli, sulle articolazioni e sui muscoli al fine di trattare e prevenire disturbi dell'apparato muscoloscheletrico [1]. Esistono diverse tecniche che differiscono tra loro per il tipo di intervento che le costituiscono, in base all'area di applicazione, agli obiettivi del terapeuta e all'intensità dei sintomi presenti nei pazienti [2].

Gli effetti della terapia manuale sui pazienti possono essere suddivisi in due categorie principali: effetti locali ed effetti globali. I primi includono soprattutto la riduzione del dolore [3], l'aumento del range di movimento e il miglioramento della funzionalità di specifiche aree anatomiche. D'altra parte, gli effetti globali comprendono impatti a livello psicologico [4] e sui grandi apparati come il sistema cardiovascolare [5] e quello respiratorio [6]. Nonostante l'ampia pratica di queste tecniche, la comprensione delle motivazioni biologiche alla base di questi effetti rimane un campo di studio in evoluzione. Bialosky 2017 [7] evidenzia come l'importanza della terapia manuale vada ricercata nella sua capacità di produrre una complessa interazione di meccanismi

multipli complementari, tale da produrre un effetto locale o generale nella maggior parte dei casi già conosciuto.

Il modello esplicativo degli effetti della terapia manuale di Joel E. Bialosky, come descritto nel suo lavoro del 2009 [8], rappresenta uno dei paradigmi più accreditati per comprendere i meccanismi sottostanti questo tipo di trattamento. Questo modello, costruito attraverso una revisione sistematica della letteratura, delinea i sistemi che vengono attivati o attenuati durante l'intervento di terapia manuale e come ciò può produrre effetti globali che sono rilevabili da un punto di vista clinico. Bialosky ha ulteriormente sviluppato questo concetto nei suoi studi successivi, incluso il lavoro del 2018 [7].

Altri autori hanno contribuito a fornire spiegazioni razionali sugli effetti clinici della terapia manuale tra cui ricordiamo McKenzie, May e Donelson [9] che hanno cercato di spiegare i meccanismi alla base dei benefici clinici della metodica McKenzie (una metodica ben nota che si basa sulla diagnosi e il trattamento dei disturbi muscoloscheletrici).

A questi si aggiungono i ricercatori che hanno posto la loro attenzione sull'approccio Mulligan.

Questi autori hanno contribuito a fornire una comprensione più approfondita dei meccanismi alla base degli effetti clinici più importanti della terapia manuale, indagando i meccanismi alla base della riduzione del dolore, del miglioramento della trasmissione nervosa, del funzionamento dell'apparato cardiovascolare e respiratorio, che possano giustificare il miglioramento di una serie di outcome riabilitativi. Le loro ricerche e i loro studi hanno contribuito a migliorare la base di conoscenze in questo

campo e a guidare l'applicazione clinica di queste tecniche per il trattamento dei pazienti.

A questo si aggiungono una serie di ricerche in cui si mette in evidenza il possibile ruolo che fattori trascrizionali, relativi all'RNA o micro RNA, potrebbero avere sull'effetto della terapia manuale, come ha evidenziato Espejo [10] in una revisione in cui analizza appunto tali effetti nel trattamento dei sintomi della fibromialgia.

Partendo da questo corpo di conoscenze, il presente studio si propone di indagare in maniera specifica i singoli effetti biologici alla base di questo tipo di terapia, ponendosi l'obiettivo di esaminare nel dettaglio gli effetti metabolici, neurofisiologici ed epigenetici della terapia manuale presenti in letteratura.

## 2. METODI

Questa revisione sistematica è stata eseguita seguendo la checklist dal PRISMA Statement 2020 per le revisioni sistematiche.

### 2.1. CRITERI DI ELEGIBILITA'

Partecipanti: soggetti sottoposti ad un intervento di terapia manuale.

Intervento: sono inclusi gli studi che presentano come intervento principale l'applicazione di qualsiasi tipo di terapia manuale.

Controllo: qualsiasi tipo di confronto o nessun confronto.

Outcome : modifica di parametri neurofisiologici, epigenetici e metabolici.

Studi: sono stati inclusi solo studi primari RCT e non RCT.

○ Criteri di inclusione:

- a. Articoli in lingua inglese o italiano;
- b. Articoli che valutano i parametri del trattamento manuale fisioterapico;
- c. Campione trattato composto sia da persone che da animali;
- d. In caso di persone, soggetti di età superiore a 18 anni.
- e. Studi in cui è disponibile il testo completo gratuitamente o se accessibile tramite l'utilizzo dell'*Ez Proxy* dell'Università di Bologna.

○ Criteri di esclusione:

- a. Articoli non in lingua inglese o italiana;
- b. Articoli in cui i parametri del trattamento non sono ben esplicitati;
- c. Articoli in cui il full text non è reperibile.

## 2.2. FONTI DI RICERCA:

Le ricerche sono state condotte dal 15/02/2023 al 7/09/2023 e le banche dati elettroniche utilizzate sono PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trial e PEDro.

## 2.3. STRATEGIE DI RICERCA:

Il quesito clinico è stato costruito seguendo il modello P.I.C.O. da cui sono state ricavate le parole chiave. La stringa di ricerca è stata costruita inizialmente per l'utilizzo su PubMed utilizzando la ricerca avanzata e poi adattata per l'utilizzo su PEDro e Cochrane (Appendice 1, 2 e 3).

**Tabella 1:** PICO in forma esplicita

<b>P</b> <b>(population)</b>	<b>I</b> <b>(intervention)</b>	<b>C</b> <b>(comparison)</b>	<b>O</b> <b>(outcomes)</b>	<b>S</b> <b>(study design)</b>
Adults patients with and without pathology	Manual therapy	Other treatment or no treatment	Neurophysiological  Metabolic, Epigenetics effects	Studi primari

## 2.4. PROCESSO DI SELEZIONE

La ricerca, la raccolta e l'estrazione dei dati è stata eseguita da un solo revisore attraverso la costruzione delle stringhe di ricerca, seguita dallo screening dei titoli, poi degli abstract e infine dei *full text*. Sono stati selezionati 34 articoli che rispettano i criteri di eleggibilità di questa revisione sistematica. Tutto il processo di selezione è riportato nel *PRISMA Flow Diagram* (Figura 1) presente nella sezione *Risultati*(3).

## 2.5. ESTRAZIONE DEI DATI

Il processo di raccolta ed estrazione dei dati è stato condotto da un solo revisore raccogliendo i dati relativi a: cognome del primo autore, anno di pubblicazione, Paese di conduzione dello studio, disegno di studio, Rob 2.0 tool, dimensione del campione, range di età del campione quando rilevabile, composizione del campione per genere, obiettivo dello studio, tipo di intervento, effetto principale e risultati.

## 2.6. VALUTAZIONE DEL RISK OF BIAS

La qualità metodologica degli studi selezionati è stata valutata attraverso l'applicazione del *Rob 2.0 tool* da parte di un solo revisore. Il *Rob 2.0 tool* è uno strumento di valutazione della validità interna degli RCT elaborato dalla Cochrane Collaboration nel 2008. È uno strumento costituito da 5 domini che analizzano il rischio di *selection bias*, *conduction bias e performance bias*, *attrition bias*, *detection bias e outcome reporting bias*. Per ognuno di questi 5 domini è presente un questionario con un numero variabile di domande. Ad ogni domanda è possibile rispondere “yes”, “*probably yes*”, “*probably no*”, “no” o “no information”. A seconda delle risposte individuate per ogni quesito si può identificare il relativo risk of bias di ogni dominio seguendo la flow chart associata che indica per ogni dominio un risk of bias di tipo “low risk”, “some concerns” “high risk”. Una volta valutati tutti i risk of bias di ogni dominio è possibile valutare seguendo semplici indicazioni il risk of bias generale dell'articolo. Ogni articolo può avere una valutazione di:

- Low risk of bias: quando in ognuno dei 5 domini la valutazione del risk of bias è “*low risk of bias*”;
- Some concerns: quando almeno in un dominio l'articolo presenta un risk of bias definito “some concerns” ma in nessun dominio presenta una valutazione di tipo “high risk of bias”;

- High risk of bias: quando l'articolo presenta almeno in un dominio una valutazione di tipo "high risk of bias" o multiple valutazione di tipo "some concerns" tali per cui il rischio di bias è alto.

## **2.7. METODI DI COSTRUZIONE DELLA SINTESI**

Sono stati inclusi in questa sintesi studi che valutano gli effetti della terapia manuale sull'apparato cardiovascolare e sul sistema nervoso autonomo. Per quanto riguarda i primi sono stati inclusi nella metanalisi cinque studi che presentavano diversi outcome in comune con le stesse unità di misura. Sono così sintetizzate 6 misure di outcome (HF, LF, nuHF, nuLF, LF/HF, HR) relative all'Heart Rate Variability. Inoltre questi cinque studi presentano condizioni cliniche e demografiche simili, sono inclusi sia pazienti uomini che donne di età superiore a 18 anni ed esclusi pazienti con malattie dell'apparato muscolo scheletrico di tipo degenerativo, pazienti sottoposti a interventi chirurgici nell'area di interesse o pazienti con alterazioni presenti dalla nascita.

Gli studi relativi al sistema nervoso autonomo inseriti in questa metanalisi sono cinque dei sei rilevati dalla revisione sistematica della letteratura. Lo studio Jowsey et al. [11] è stato escluso dalla metanalisi poiché i dati relativi alla conduttanza cutanea sono stati rilevati attraverso elettrodi posti sul secondo e terzo dito di entrambe le mani mentre gli altri studi rilevano la conduttanza cutanea a livello plantare del secondo e terzo dito del piede.

Le analisi sono state eseguite considerando gli outcome separatamente, quindi effettuando una metanalisi separata per ogni outcome. Gli studi che riportavano più di un'analisi per valutare uno stesso outcome sono stati considerati come studi separati [12]

Per ogni studio, sono stati calcolati i valori della Differenza Media Standardizzata (SMD) mediante il metodo g di Hedges [13] ed i valori sono stati aggiustati in base alla direzione della scala di misura.

Per valutare l'eterogeneità tra gli studi, ovvero per valutare se la variabilità tra le dimensioni degli effetti fosse maggiore di quella prevista, è stato utilizzato il test Q totale di Cochrane. Un valore Q significativo ( $P > 0.05$ ) indica la presenza di eterogeneità tra gli studi. Per quantificare la percentuale di vera variabilità negli effetti osservati (eterogeneità), è stato calcolato l'indice di incoerenza I-quadro ( $I^2$ ), i cui valori sono stati classificati come: basso (25-50%), moderato (50-75%) o alto (75%) [13]. Quando gli studi presentavano un'elevata eterogeneità, i dati sono stati analizzati utilizzando un modello a effetti casuali a cui è stato applicato il metodo di aggiustamento Knapp-Hartung (HKSJ) [13].

Per ogni dominio, è stata poi condotta un'analisi per identificare i casi influenti ed eventualmente rimuovere gli outlier. Inoltre, per ogni meta-analisi sono stati generati dei Forest Plot [14]. Infine, la presenza di possibili bias di pubblicazione è stata valutata utilizzando un Funnel plot ed eseguendo il t test di regressione di Egger [15].

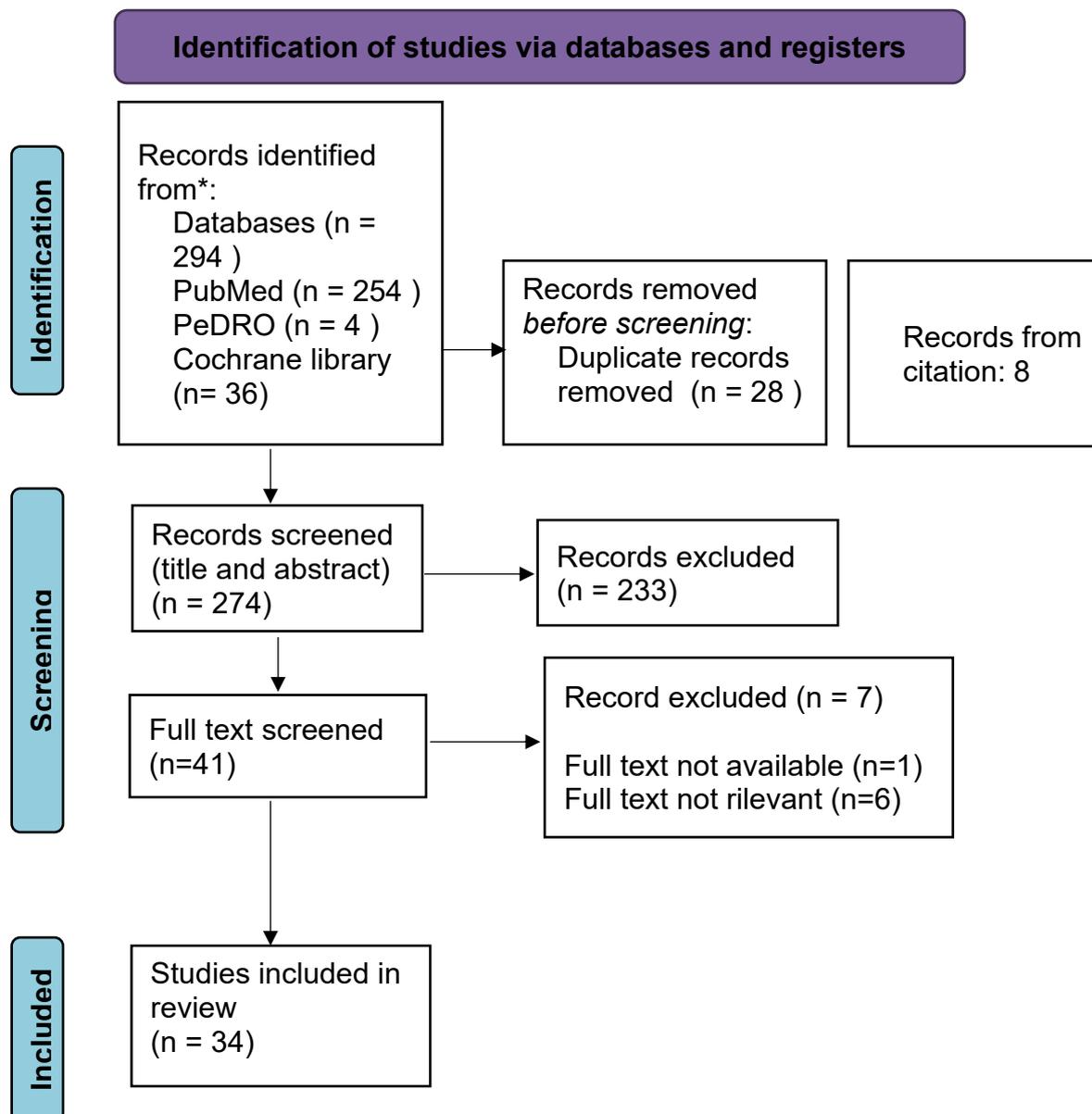
Le analisi sono state eseguite utilizzando il software R Studio v.4.3.1 [16]. La significatività statistica è stata fissata a  $P < 0.05$ ; per il test di bias di pubblicazione, invece, è stato considerato significativo un  $P < 0.10$ .

### 3. RISULTATI

Nel corso della fase di selezione degli studi per questa revisione sistematica sono stati selezionati 34 studi. Con il fine di fornire una panoramica visiva del processo di selezione degli studi è stato creato un diagramma di flusso conforme alle linee guida del PRISMA 2020 [17].

#### 3.1. PRISMA 2020 flow diagram

Figura 1 PRISMA 2020 Flow diagram





<b>Gay et al. [19]</b>				<b>Δ local PPT</b>		
2014	24 soggetti sani	Indagare come cambia	- SM	<b>SM</b>		-1.1 (0.8)
USA	7/17	immediatamente l'attività	- Mobilizzazione di	<b>MOB</b>		-1.2 (3.8)
RCT	18 – 44	delle aree del cervello	grado III (MOB)	<b>Controllo</b>		-0.02 (3.7)
Neurofisiologico		deputate al dolore con 2 tecniche di terapia manuale.	- Controllo	<u>Legenda:</u> PPT: pressure pain threshold, (mean force kg/cm2)		
<b>George et al. [20]</b>				<b>Bicicletta</b>	<b>Estensioni</b>	<b>SM</b>
2006	60 soggetti sani	Identificare se le	- Bicicletta statica	<b>statica</b>	<b>lombari</b>	<b>[mean (SD)]</b>
USA	20/40	manipolazioni spinali	- Estensioni	<b>[mean (SD)]</b>	<b>[mean (SD)]</b>	
Experimental study		hanno un effetto	lombari	<b>NRS @ 47°C</b>		23.5 (17.3)
Neurofisiologico		ipoalgescico tramite l'inibizione delle corna posteriori spinali.	- SM toracica	<u>Legenda:</u> NRS @ 47°C: numerical rating scale a 47°C in termini di group x time interaction in relazione al primo stimolo doloroso evocato.		
<b>Haavik – Taylor et al.</b>				<b>Ampiezza SEP( μV)</b>	<b>HVLA</b>	<b>Controllo</b>
[21]	24 soggetti con	Verificare se i potenziali	- HVLA	<u>0 – 10 minuti</u>		
2006	dolore o rigidità	evocati somatosensitivi	- Controllo	<b>P14 – N20</b>	2.28 ± 0.87	2.99 ± 1.06
Nuova Zelanda	al collo	(SEP) si modificano in		<b>N20 – P27</b>	2.70 ± 1.08	4.04 ± 1.83
Studio	11/13	seguito a un intervento di		<b>P22 – N30</b>	2.02 ± 1.30	2.37 ± 1.43
pseudorandomizzato		terapia manuale.		<u>Legenda:</u> P14 – N20: rilevazione sul lobo parietale N20 – P27: rilevazione sul lobo parietale P22 – N30: rilevazione sul lobo frontale		
Neurofisiologico						

<p><b>Inami et al.</b> [22]</p> <p>2017 Giappone Studio non randomizzato Neurofisiologico</p>	<p>21 soggetti maschi con dolore o rigidità del collo</p> <p>individuare gli effetti della SM sul metabolismo del glucosio cerebrale</p> <p>8 SM su tutto il rachide</p>	<p><b>Aree cerebrali che aumentano il loro metabolismo in seguito all'intervento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dACC: corteccia cingolata anteriore dorsale</li> <li>- verme cerebellare</li> <li>- corteccia associativa somato – sensoriale</li> <li>- corteccia pre – frontale</li> <li>- corteccia temporale</li> </ul>									
<p><b>Jowsey et al.</b> [11]</p> <p>2010 Gran Bretagna RCT Neurofisiologico</p>	<p>36 soggetti sani</p> <p>13/23</p> <p>18 – 35</p> <p>Identificare come la mobilizzazione postero anteriore di T4 di III grado (0.5Hz) (MOB) possa apportare una modifica all'attività del SNA rilevabile attraverso la conduttanza cutanea .</p> <p>- MOB</p> <p>- Placebo</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"><i>Mean (SD)</i></th> <th style="text-align: center;"><b>PC1 in SC</b></th> <th style="text-align: center;"><b>PC2 in SC (0-5 min)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: left;"><b>MOB – Dx</b></td> <td style="text-align: center;">8.12% (15.91)</td> <td style="text-align: center;">4.47% (26.18)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;"><b>Placebo - Dx</b></td> <td style="text-align: center;">2.38% (17.03)</td> <td style="text-align: center;">-12.38% (18.73)</td> </tr> </tbody> </table> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><u>Legenda:</u>  PC1 in SC: differenza percentuale della conduttanza cutanea tra baseline e fase di intervento (i primi 2 minuti successivi al trattamento)  PC2 in SC: differenza percentuale della conduttanza cutanea tra baseline e fase finale (da 0 a 5 minuti dopo la fine del trattamento)</p> </div>	<i>Mean (SD)</i>	<b>PC1 in SC</b>	<b>PC2 in SC (0-5 min)</b>	<b>MOB – Dx</b>	8.12% (15.91)	4.47% (26.18)	<b>Placebo - Dx</b>	2.38% (17.03)	-12.38% (18.73)
<i>Mean (SD)</i>	<b>PC1 in SC</b>	<b>PC2 in SC (0-5 min)</b>									
<b>MOB – Dx</b>	8.12% (15.91)	4.47% (26.18)									
<b>Placebo - Dx</b>	2.38% (17.03)	-12.38% (18.73)									

<b>Nougarou et al. [23]</b>				<b>Mean (SD) di RMS</b>	<b>Thrust phase</b>	<b>Post SM1</b>	<b>Post SM2</b>
2013	26 pazienti sani	Identificare se una SM	SMT a:	T8 sx	4.07 (5.89)	1.13 (0.29)	0.89 (0.23)
Canada	19 – 24 anni	generi una risposta	- 80N	T8 dx	2.86 (1.79)	1.42 (0.93)	0.97 (0.32)
Studio non	15/11	rivelabile dall'EMG dei	- 130N	T6 sx	3.77 (6.79)	1.23 (0.37)	0.86 (0.43)
randomizzato		muscoli paraspinali.	- 180N	T6 dx	3.29 (2.61)	1.28 (0.49)	0.91 (0.34)
Neurofisiologico			- 255N	<b>Legenda:</b> Post SM1: rilevazione dopo 250ms dall'intervento Post SM2: rilevazione tra 250 ms e 500ms dopo l'intervento Risultati espressi in RMS: media quadratica del segnale elettrico ricevuto dall'elettromiografo			
<b>Nougarou et al.</b>				<b>Vertebra</b>	<b>Preload (N)</b>	<b>EMG di preload</b>	<b>EMG di thrust</b>
2014 [24]	23 soggetti sani	Indagare come la fase di	HVLA con 4 differenti			<b>(RMS)</b>	<b>(RMS)</b>
Canada	20 – 38	precarico della	forze di preload: 5N,			<b>(RMS)</b>	<b>Mean (SE)</b>
Studio non		manipolazione spinale	50N, 95N, 140N			<b>Mean (SE)</b>	
randomizzato non		toracica modifichi gli		<b>T8</b>	5	0.29 (0.035)	2.00 (0.07)
controllato		effetti neuromuscolari e		<b>T7</b>	5	0.34 (0.04)	2.30 (0.09)
Neurofisiologico		sui muscoli para – spinali		<b>T6</b>	5	0.27 (0.04)	2.17 (0.08)
		attraverso le rilevazioni					
		EMG					

<p><b>Ogura et al.</b> [25]</p> <p>2011 Giappone RCT crossover Neurofisiologico</p>	<p>12 soggetti con dolore o rigidità al collo</p> <p>Indagare l'effetto delle manipolazioni spinali sul metabolismo cerebrale del glucosio.</p> <p>SM</p>	<p><b>Aree cerebrali attivate in seguito all'intervento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IPC (corteccia pre – frontale inferiore)</li> <li>- MTG (giro temporale medio)</li> <li>- ACC (corteccia cingolata anteriore)</li> </ul> <p><b>Aree disattivate in seguito all'intervento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CV (verme cerebellare)</li> <li>- VAC (corteccia visiva associativa)</li> </ul>												
<p><b>Pagè et al.</b> [26]</p> <p>2014 Canada Studio randomizzato Neurofisiologico</p>	<p>20 soggetti sani</p> <p>20 – 35</p> <p>10/10</p> <p>identificare se la SM ha effetto sull'attività elettromiografica dei muscoli paraspinali</p> <p>4 differenti SM che differiscono per tempo e forza</p>	<p>Correlazione lineare tra la durata dell'impulso e l'attività dei muscoli paraspinali.</p>												
<p><b>Perry et al.</b> [27]</p> <p>2008 Gran Bretagna RCT Low risk of bias</p>	<p>45 pazienti sani maschi</p> <p>18 – 25</p> <p>Identificare se la mobilizzazione postero - anteriore di L4-L5 ha effetti a livello del SNP attraverso la misurazione della conduttanza cutanea.</p> <p>- Mobilizzazione oscillatoria di grado III sul L4/L5 (MOB)</p> <p>- Placebo</p> <p>- Controllo</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">PC1 in SC (SE)</th> <th style="text-align: center;">PC2 in SC (SE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Dx – (MOB)</b></td> <td style="text-align: center;">4.11% ± 10.65</td> <td style="text-align: center;">- 4.99% ± 2.00</td> </tr> <tr> <td><b>Dx – Placebo</b></td> <td style="text-align: center;">-0.06% ± 4.24</td> <td style="text-align: center;">-2.81% ± 2.00</td> </tr> <tr> <td><b>Dx – Controllo</b></td> <td style="text-align: center;">-1.08%± 3.01</td> <td style="text-align: center;">-1.16% ± 2.00</td> </tr> </tbody> </table> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><u>Legenda:</u>  PC1 in SC: differenza percentuale della conduttanza cutanea tra baseline e fase di intervento (i primi 5 minuti successivi al trattamento)  PC2 in SC: differenza percentuale della conduttanza cutanea tra baseline e fase finale (da 5 a 10 minuti dopo la fine del trattamento)</p> </div>		PC1 in SC (SE)	PC2 in SC (SE)	<b>Dx – (MOB)</b>	4.11% ± 10.65	- 4.99% ± 2.00	<b>Dx – Placebo</b>	-0.06% ± 4.24	-2.81% ± 2.00	<b>Dx – Controllo</b>	-1.08%± 3.01	-1.16% ± 2.00
	PC1 in SC (SE)	PC2 in SC (SE)												
<b>Dx – (MOB)</b>	4.11% ± 10.65	- 4.99% ± 2.00												
<b>Dx – Placebo</b>	-0.06% ± 4.24	-2.81% ± 2.00												
<b>Dx – Controllo</b>	-1.08%± 3.01	-1.16% ± 2.00												

<b>Perry et al. [28]</b>				<b>Mean difference</b>	<b>Baseline to</b>	<b>Baseline to final rest</b>
2011	50 soggetti	Identificare come la SM	- Estensioni lombari	<b>(µmho)</b>	<b>intervention</b>	
Gran Bretagna	sani	modifichi le rilevazioni	tipo McKenzie	EE	35.5	2.6
Studio randomizzato	21/29	della conduttanza	(EE)	HVLA	74.6	9.9
quasi sperimentale		cutanea a livello distale	- HVLA	<b>Legenda:</b> Baseline to intervention: differenza media della conduttanza cutanea (µmho) tra baseline e fase di intervento (i primi due minuti successivi al trattamento) Baseline to final rest: differenza media della conduttanza cutanea (µmho) tra baseline e fase finale (da 10 a 12 minuti dopo la fine del trattamento)		
High risk of bias		degli arti inferiori (3 – 4 dito del piede)				
<b>Perry et al. [29]</b>				<b>HVLA</b>	<b>EIL</b>	
2015	50 soggetti con	Identificare gli effetti	- HVLA di tipo	PC1 in SC (SD)	255% (141)	94% (44)
Gran Bretagna	low back pain	delle HVLA e delle	Meitland di grado	PC2 in SC (SD)	85% (81)	63% (72)
Studio randomizzato	23/27	estensioni lombari	V	<b>Legenda:</b> PC1 in SC: differenza percentuale della conduttanza cutanea tra baseline e fase di intervento (i primi 2 minuti successivi al trattamento) PC2 in SC: differenza percentuale della conduttanza cutanea tra baseline e fase finale (da 10 a 12 minuti dopo la fine del trattamento)		
non controllato		(McKenzie) sulla	- EIL di tipo			
Neurofisiologico		conduttanza cutanea	Mckenzie			
<b>Pierkarz et al. [30]</b>				<b>2Hz</b>	<b>PC1 in SC (SE)</b>	<b>PC2 in SC (SE)</b>
2016	60 soggetti sani	Identificare se le	- Intervento:	12.4% (4.77)	7.0% (4.77)	
Gran Bretagna	18 – 25	mobilizzazioni Maitland	mobilizzazione di	<b>Placebo</b>	-1.3% (0.74)	-13.2% (2.79)
RCT		abbiano un effetto	L4 di tipo Maitland	<b>Controllo</b>	3.2% (2.9)	-3.5% (2.76)
Neurofisiologico		simpatico rilevabile dalla	a 3Hz e 2 Hz (M)	<b>Legenda:</b> PC1 in SC: differenza percentuale della conduttanza cutanea tra baseline e fase di intervento (i primi 1 minuti successivi al trattamento) PC2 in SC: differenza percentuale della conduttanza cutanea tra baseline e fase finale (da 0 a 5 minuti dopo la fine del trattamento)		
		conduttanza cutanea	- Placebo			
			- Controllo			

				<b>Cambiamento medio tra baseline e intervento (VT)</b>	
<b>Smith et al. [31]</b>					
2018	15 soggetti	Rilevare se il vibration threshold (VT) si	Mobilizzazione glide di tipo Mulligan (MWM)	<b>MWM</b>	0.074 ± 0.47
Gran Bretagna	sani	modifica in seguito a una	al'articolazione coxo –	<b>Placebo</b>	0.115 ± 0.33
RCT	10/5	mobilizzazione.	femorale	<b>Controllo</b>	0.003 ± 0.59
Neurofisiologico	23 – 35		Placebo		
			Controllo		
<b>Sparks et al. [32]</b>				<b>Aree che aumentano la loro attività in seguito a un intervento di terapia manuale:</b>	
2017	24 soggetti con	Identificare quali aree cerebrali si attivano in	- SM toracica	- Cervelletto	
USA	dolore al collo	seguito a uno stimolo	- Controllo	- Amigdala	
RCT	8/16	doloroso e come queste		- Talamo	
Neurofisiologico		si modificano dopo un			
		intervento di terapia		<b>Aree che riducono la loro attività in seguito all'intervento:</b>	
		manuale		Insula e corteccia sensimotoria	
<b>Tsirakis et al. [33]</b>				<b>PC1 in SC ± SE</b>	<b>PC2 in SC ± SE</b>
2009	45 pazienti	Verificare gli effetti sulla	- Glide vertebrale di	<b>Dx – Glide</b>	30.65% ± 11.00
Gran Bretagna	maschi sani	conduttanza cutanea	tipo Mulligan	<b>Dx – placebo</b>	18.32% ± 8.01
RCT	18 – 35	(SC) delle SMWLM	- Placebo	<b>Dx . controllo</b>	2.34% ± 1.39
Neurofisiologico			- Controllo		
				<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <b>Legenda:</b>            PC1 in SC: differenza percentuale della conduttanza cutanea tra baseline e fase di intervento (i primi 2 minuti successivi al trattamento)            PC2 in SC: differenza percentuale della conduttanza cutanea tra baseline e fase finale (da 2 a 4 minuti dopo la fine del trattamento)         </div>	

<b>Weber et al. [34]</b>				<b>Pre intervento</b>	<b>Post intervento</b>	
2019	Studio 1: 24	Individuare il	SM di T4 – T5	<b>rS2_OP</b>	67.78 ± 9.88	45.66 ± 10.65
USA	soggetti con	meccanismo centrale		<b>dACC</b>	3.14 ± 4.25	- 15.39 ± 3.18
RCT	neck pain	delle manipolazioni		<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p><u>Legenda:</u>  rS2_OP: corteccia somatosensoriale secondaria destra  dACC: corteccia cingolata anteriore dorsale  I valori espressi derivano dal protocollo FMRIB</p> </div>		
Neurofisiologico	Studio 2: 10	spianali sul dolore				
	soggetti sani	attraverso l'analisi di				
		alcune aree cerebrali				
		(rS2_OP, dACC)				
		attraverso la risonanza				
		magnetica				
<b>Budgell et al. [35]</b>				<b>Pre</b>	<b>Post</b>	
2006				(mean ± SD)	(mean ± SD)	
Giappone	28	Indagare gli effetti delle	- SM cervicale	<b>LF (ms<sup>2</sup>) – SM</b>	195.6 ± 146.8	275.1 ± 202.9
RCT crossover	23/5	manipolazioni spinali	- Controllo	<b>LF (ms<sup>2</sup>) – Controllo</b>	199.4 ± 137.0	228.4 ± 243.7
Metabolico	18-45	sull'HRV		<b>HF(ms<sup>2</sup>) – SM</b>	604.6 ± 1168	414.1 ± 599.7
	Pazienti sani			<b>HF(ms<sup>2</sup>) – Controllo</b>	480.3 ± 919.1	412.0 ± 873.9
				<b>LF/HF – SM</b>	0.9561 ± 0.9192	1.304 ± 1.118
				<b>LF/HF – Controllo</b>	1.159 ± 0.9717	1.249 ± 1.019
				<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p><u>Legenda:</u>  HF: rilevazione dell'Heart Rate Variability (HRV) ad alte frequenze  LF: rilevazione dell'HRV a basse frequenze  LF/HF: rapporto tra basse ed alte frequenze di HRV  Pre: rilevazione pre intervento  Post: rilevazione 5 minuti post intervento</p> </div>		

				RR (atti/min)		SpO <sub>2</sub>		
				Pre	Post	Pre	Post	
<b>Cruz–Montecinos et al.</b> [36]	12 soggetti con BPCO	Identificare se la terapia manuale abbia un effetto sulla funzionalità respiratoria in termini di frequenza respiratoria (RR) e saturazione(SpO <sub>2</sub> )	30 minuti di mobilizzazione dei tessuti molli relativi all'apparato respiratorio	<b>Media per soggetti</b>				
2019	9/3							20.4
Australia								
Trial non controllato non randomizzato								
Metabolico								
<b>Engel et al.</b> [37]	15 soggetti con BPCO	Verificare se la mobilizzazione dei tessuti molli, HVLA o esercizio hanno effetti sulla funzionalità respiratoria nei BPCO in termini di cambiamento medio dal baseline dopo 4 settimane di FVC, 6MWT e dispnea	- Solo trattamento dei tessuti molli (ST) - ST + HVLA - ST + HVLA + esercizio (EX)	<b>ST + HVLA vs ST</b>	<b>ST + HVLA + EX vs ST</b>	<b>ST + HVLA + EX vs ST + HVLA</b>		
2012	9/6			<b>FVC (L)</b>	+0.02 (0.07)	+1.01 (0.15)*	+1.00 (0.16)*	
Australia	49 – 63			<b>Distanza (m)</b>	+120.0 (26.3)*	+168 (12.0)*	+48.0 (18.5)*	
RCT				<b>Dispnea</b>	+0.64 (0.22)	+0.44 (0.10)*	- 0.20 (0.19)*	
Metabolico								
				<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p><u>Legenda:</u>  FVC: capacità vitale forzata in litri  Distanza: distanza percorsa nel 6 minutes walking test (6MWT)  Dispnea: valore di dispnea (CRQ – SAS score)</p> </div>				

<b>Jones et al. [38]</b>				<b>MT group</b>	<b>Resp group</b>	
2009	60 pazienti con	Individuare se vari tipo di	Programma	<b>FVC</b>	0.07 (0.39)	-0.04 (0.22)
Gran Bretagna	difficoltà	terapia manuale abbiano	fisioterapico di gestione	<b>NS</b>	-12.6 (9.0)	-17.6 (13.6)
RCT	respiratorie	effetti sulla funzionalità	della respirazione	<b>FEV1</b>	0.01 (0.31)	-0.08 (0.14)*
Metabolico	17/43	respiratoria nelle	(Resp) da solo o	<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <u>Legenda:</u>            FVC: capacità vitale forzata            FEV1: volume espiratorio forzato nel primo secondo            NS: Nijmegen Score, questionario diagnostico per disturbi del respiro         </div>		
	18 – 88	persone con BPCO in	associato a vari tipi di			
		termini di FVC, FEV <sub>1</sub> e	terapia manuale (MT)			
		breath hold				
<b>Lohman et al. [39]</b>				<b>Mean ± SD</b>	<b>Pre</b>	<b>Post 1 min.</b>
2019	28	Esaminare gli effetti della	- HVLA cervicale	<b>OX (pg/mL) – HVLA</b>	154.5 ± 60.1	185.1 ± 75.6
USA	Soggetti con	SM sui marker biochimici	- Controllo	<b>OX (pg/mL) – Controllo</b>	158.8 ± 47.3	136.4 ± 34.1
RCT	neck pain	ossitocina (OX),		<b>NT (pg/mL) – HVLA</b>	116.0 ± 26.5	189.1 ± 46.4
Metabolico	aspecifico	neurotensina (NT),		<b>NT (pg/mL) – Controllo</b>	125.6 ± 30.3	131.6 ± 19.5
		oressina A (OrA) e		<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <u>Legenda:</u>            OX: ossitocina sierica            NT: neurotensina sierica         </div>		
		cortisolo (C)				

<b><u>Molina – Ortega et al.</u></b>				<b><u>Correlazione di</u></b>	<b><u>P – value</u></b>			
[40]	30	Indagare gli effetti	- HVLA cervicale su	<b><u>Pearson*</u></b>				
2014	16/14	immediati delle SM	C5	PPT epi 2h (HVLA – C5)	0.662 0.037			
Spagna	Soggetti sani	cervicali e dorsali per	- HVLA dorsale su	PPT epi 2h (HVLA – T4 )	0.267 0.456			
RCT single blind		quanto riguarda la	T4	PPT epi 2 h (controllo)	- 0-438 0.208			
Metabolico		produzione di ossido	- Controllo					
		nitrico e della sostanza P						
				<p><u>Legenda:</u>  PPT epi 2 h: pressure pain threshold 2 ore dopo l'intervento.  *Correlazione di Pearson tra PPT e concentrazione plasmatica di sostanza P</p>				
<b><u>Picchiottino et al.</u></b>				<b><u>Mean</u></b>	<b><u>Baseline</u></b>	<b><u>P1*</u></b>	<b><u>P2*</u></b>	<b><u>P3*</u></b>
[41]	51	Indagare un'eventuale	HVLA di T5	<b>HF(ms<sup>2</sup>)</b>	2.971	3.096	3.205	3.194
2020	19/22	correlazione tra le SM		<b>LF(ms<sup>2</sup>)</b>	2.610	2.739	3.940	2.898
Francia	18 – 40	toraciche e una		<b>LF/HF</b>	-0.361	-0.358	-0.265	-0.296
RCT crossover	Soggetti sani	variazione della attività						
Metabolico		cardiovascolare in						
		termini di HF, LF e LF/HF						
				<p><u>Legenda:</u>  P1: rilevazione continua 5 a 12 minuti post intervento  P2: rilevazione continua da 17 a 24 minuti post intervento  P3: rilevazione continua da 29 a 36 minuti post intervento  HF: rilevazione dell'Heart Rate Variability (HRV) ad alte frequenze  LF: rilevazione dell'HRV a basse frequenze  LF/HF: rapporto tra basse ed alte frequenze di HRV</p>				

<b>Rodrigues et al. [42]</b>				<b>HRV</b>	<b>Pre (mean ± SD)</b>	<b>Post (mean ± SD)</b>	
2021	59	Indagare le differenze tra	- SM toracica alta				
Brasile	21/37	un intervento SM,	- MF	<b>LF/HF (SM)</b>	2.5 ± 1.6	1.7 ± 0.7*	
RCT	>18 anni	manipolazione trigger e	- Placebo: ultrasuoni	<b>LF/HF (MF)</b>	2.0 ± 1.2	2.6 ± 2.0	
Metabolico	Pazienti con sintomi	placebo sull'attività simpatica cardiaca in termini di HF, LF, LF/HF.		<b>LF/HF (placebo)</b>	2.1 ± 1.3	2.3 ± 1.2	
				<p><u>Legenda:</u>  HF: rilevazione dell'Heart Rate Variability (HRV) ad alte frequenze  nuHF: unità normalizzata dell'HRV a alte frequenze  LF: rilevazione dell'HRV a basse frequenze  nuLF: unità normalizzata dell'HRV a basse frequenze  LF/HF: rapporto tra basse ed alte frequenze di HRV  Pre: rilevazione pre intervento  Post: rilevazione 10 minuti post intervento</p>			
<b>Teodorczyk-Injeyan et al. [43]</b>				<b>Mean ± SEM</b>	<b>Baseline</b>	<b>20 minuti</b>	<b>2 ore</b>
2005	64	Indagare l'effetto di una	- HVLA toracico	IL 1β - 5 (HVLA)	969 ± 142	981 ± 130	951 ± 112
Canada	28/36	SM toracica sulla	- Controllo	IL 1β - 5 (controllo)	957 ± 125	1037 ± 127	1375 ± 114
RCT	Soggetti sani	produzione di TNF-	- Placebo	IL 1β - 5 (placebo)	908 ± 134	988 ± 184	1294 ± 167
Metabolico		alpha, IL 1β e sostanza P		<p><u>Legenda:</u>  IL1β - 5: rilevazione di IL1β in una miscela con concentrazione di lipopolisaccaridi (LPS) di 5 µg/mL.</p>			
<b>Wall et al. [44]</b>				Non ci sono differenze nei vari momenti di rilevazione rispetto al			
2016	20 soggetti sani	Verificare se la terapia	HVLA associato alla	baseline.			
Nuova Zelanda	14/6	manuale produce un	mobilizzazione dei				
Trial a singolo braccio		miglioramento nella	tessuti molli				
Metabolico		funzionalità respiratoria					

<b>Ward et al.</b> [45]				Non si evidenziano differenze per nessun outcome né tra i gruppi né all'interno dello stesso gruppo nelle varie fasi di rilevazione.		
2013	36	Identificare gli effetti di	- SM toracica			
USA	18/18	una singola SM toracica	- Controllo			
RCT single blind	18 – 45	CMT sulla regolazione	- Placebo			
Metabolico	Pazienti sani	simpatica cardiaca				
<b>Whelan et al.</b> [46]				Il cortisolo salivare non si modifica in seguito a un intervento SM		
2000	30 soggetti sani	Determinare se una SM	- SM del tratto			
USA		ha effetti sul livello di	cervicale superiore			
RCT		cortisolo salivare negli	- Placebo			
Metabolico		esseri umani	- Controllo			
<b>Ni Ni Win et al.</b> [47]				<i>Pre – SMT</i>	<i>Post - SMT</i>	
2014	20	Indagare se il livello	SM in upper, C1 – C2	<b>nuLF (UCS)</b>	44.34 ± 14	36.36 ± 13
Malesia	11/9	vertebrale di una SM	(UCS) and lower ,C6 –	<b>nuLF (LCS)</b>	45.12 ± 9	53.81 ± 10
RCT crossover	18 – 23	modifichi il tipo di effetto	C7, cervical spine	<b>nuHF (UCS)</b>	40.18 ± 9	46.08 ± 14
Metabolico	Soggetti sia	sul SNA in termini di	(LCS)	<b>nuHF (LCS)</b>	45.85 ± 8	38.37 ± 12
	sani che malati	nuLF, nuHF, ed LF/HF		<b>LF/HF (UCS)</b>	1.04 ± 0.6	0.62 ± 0.5
				<b>LF/HF (LCS)</b>	1.05 ± 0.7	1.52 ± 0.5
<p><u>Legenda:</u>  HRV: Heart Rate Variability  nuLF: unità normalizzata dell'HRV a basse frequenze  nuHF: unità normalizzata dell'HRV a alte frequenze  LF/HF: rapporto tra basse e alte frequenze dell'HRV  Pre – SMT: rilevazione precedente all'intervento  Post – SMT: rilevazione 5 minuti dopo l'intervento</p>						

<p><b>Kumar et al. [48]</b></p> <p>2002</p> <p>USA</p> <p>RCT</p> <p>Epigenetico</p>	<p>Topi sani</p> <p>Individuare gli effetti di un allungamento delle fibre del muscolo diaframma sull'espressione di alcuni geni.</p>	<p>Allungamenti ex – vivo delle fibre del muscolo diaframma in diverse direzioni</p> <p>Uno stiramento trasversale del muscolo diaframma produce una cascata di reazioni che coinvolgono tra gli altri i canali del calcio intracellulari e la protein – kinase II che producono una fosforilazione di ERK1/2 responsabile della stimolazione dei fattori di crescita.</p>															
<p><b>Ruhlen et al. [49]</b></p> <p>2014</p> <p>USA</p> <p>RCT</p> <p>Epigenetico</p>	<p>Topi sani a cui è stata indotta una lesione</p> <p>Individuare la diverse espressioni di sequenze geniche in ratti con e senza infortuni in seguito a un intervento di terapia manuale</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1243 582 1579 635">Categoria</th> <th data-bbox="1579 582 1870 635">% sequenze</th> <th data-bbox="1870 582 2045 635">Pvalue</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1243 635 1579 687"><b>Glicoproteine</b></td> <td data-bbox="1579 635 1870 687">+73 (11.8)</td> <td data-bbox="1870 635 2045 687">0.009</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1243 687 1579 740"><b>Linker 12</b></td> <td data-bbox="1579 687 1870 740">+5 (0.8)</td> <td data-bbox="1870 687 2045 740">0.01</td> </tr> </tbody> </table>	Categoria	% sequenze	Pvalue	<b>Glicoproteine</b>	+73 (11.8)	0.009	<b>Linker 12</b>	+5 (0.8)	0.01						
Categoria	% sequenze	Pvalue															
<b>Glicoproteine</b>	+73 (11.8)	0.009															
<b>Linker 12</b>	+5 (0.8)	0.01															
<p><b>Waters-Bankers et al. [50]</b></p> <p>2014</p> <p>USA</p> <p>RCT</p> <p>Epigenetico</p>	<p>24 topi Wistar maschi</p> <p>Individuare gli effetti del massaggio sull'apparato muscolo scheletrico in particolare sull'espressione genica dell'infiammazione</p>	<p>Intervento di massoterapia a due intensità eseguito sul muscolo tibiale anteriore delle zampe dei ratti a 4 carichi differenti</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1243 970 1579 1023">Gene</th> <th data-bbox="1579 970 1870 1023">LL</th> <th data-bbox="1870 970 2045 1023">ML</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1243 1023 1579 1075"><b>CCR2</b></td> <td data-bbox="1579 1023 1870 1075">-1.07254</td> <td data-bbox="1870 1023 2045 1075">4.80733</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1243 1075 1579 1128"><b>CD74</b></td> <td data-bbox="1579 1075 1870 1128">1.17749</td> <td data-bbox="1870 1075 2045 1128">2.30762</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1243 1128 1579 1181"><b>Lyz2</b></td> <td data-bbox="1579 1128 1870 1181">1.39196</td> <td data-bbox="1870 1128 2045 1181">2.54273</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1243 1181 1579 1233"><b>Lilrb4</b></td> <td data-bbox="1579 1181 1870 1233">-1.01642</td> <td data-bbox="1870 1181 2045 1233">1.96546</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Legenda:</b> LL: low load ML: moderate load</p>	Gene	LL	ML	<b>CCR2</b>	-1.07254	4.80733	<b>CD74</b>	1.17749	2.30762	<b>Lyz2</b>	1.39196	2.54273	<b>Lilrb4</b>	-1.01642	1.96546
Gene	LL	ML															
<b>CCR2</b>	-1.07254	4.80733															
<b>CD74</b>	1.17749	2.30762															
<b>Lyz2</b>	1.39196	2.54273															
<b>Lilrb4</b>	-1.01642	1.96546															

## Rob 2.0 tool

**Tabella 3:** ROB 2.0 tool per gli articoli selezionati

AUTORE E ANNO	SELECTION BIAS	CONDUCTION BIAS E PERFORMANCE BIAS	ATTRITION BIAS	DETECTION BIAS	OUTCOME REPORTING BIAS	RISK OF BIAS
Budgell et al. 2006 [35]						High risk of bias
Colloca et al. 2003 [18]						High risk of bias
Cruz – Montecinos et al. 2019 [36]						High risk of bias
Engel et al. 2012 [37]						Low risk of bias
Gay et al. 2014 [19]						Low risk of bias
Goerge et al. 2006 [20]						High risk of bias
Haavik – Taylor et al. 2006 [21]						Some concerns
Inami et al. 2017 [22]						High risk of bias
Jones et al. 2009 [38]						Low risk of bias

Jowsey et al. 2008 [11]						High risk of bias
Kumar et al. 2002 [48]						Some concerns
Lohman et al. 2019 [39]						Some concerns
Molina – Ortega et al. 2014 [40]						High risk of bias
Ni Ni Win et al. 2014 [47]						Low risk of bias
Nougarou et al. 2013 [23]						Some concerns
Nougarou et al. 2014 [24]						High risk of bias
Ogura et al. 2011 [25]						Some concerns
Pagè et al. 2014 [26]						High risk of bias
Perry e al.. 2015 [29]						Low risk of bias
Perry et al. 2008 [27]						Low risk of bias
Perry et al. 2011 [28]						Low risk of bias
Picchiottino et al. 2020 [41]						Low risk of bias

Pierkatz et al. 2016 [30]	●	●	●	●	●	Some concerns
Rodrigues et al. 2021 [42]	●	●	●	●	●	Low risk of bias
Ruhlen et al.2014 [49]	●	●	●	●	●	Some concerns
Smith et al. 2011 [31]	●	●	●	●	●	Some concerns
Sparks et al. 2017 [32]	●	●	●	●	●	Low risk of bias
Teodorczyk – Injeyan 2005 [43]	●	●	●	●	●	High risk of bias
Tsirakis et al. 2009 [33]	●	●	●	●	●	Low risk of bias
Wall et al. 2016 [44]	●	●	●	●	●	High risk of bias
Water – Bankers et al. 2014 [50]	●	●	●	●	●	Low risk of bias
Ward et al. 2013 [45]	●	●	●	●	●	High risk of bias
Weber et al. 2019 [34]	●	●	●	●	●	Low risk of bias
Whelan et al. 2000 [46]	●	●	●	●	●	High risk of bias

I risultati di cui sopra sono stati accorpati in base alle tipologie di effetto biologico oggetto del presente studio:

- Effetti neurofisiologici: articoli che studiano effetti che in prima istanza modificano la funzione delle strutture del sistema nervoso centrale e periferico;
- Effetti metabolici: articoli che studiano effetti del trattamento manuale sul metabolismo sia di organi e apparati sia sul metabolismo cellulare e reazioni chimiche annesse;
- Effetti epigenetici: articoli che studiano gli effetti epigenetici nei nuclei cellulari ed eventuali sintesi proteiche annesse.

Di seguito i 3 gruppi sono stati declinati in sottogruppi e ne sono state definite le caratteristiche specifiche:

- Effetti neurofisiologici: viene diviso in studi che valutano gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC), sul sistema nervoso periferico (SNP) e sul sistema nervoso autonomo (SNA). Gli studi sul SNC si dividono in studi relativi al metabolismo cerebrale del glucosio e studi relativi all'attivazione cerebrale al dolore. Gli studi sul SNP si dividono in studi EMG e studi relativi agli effetti sulle funzioni afferenti. Gli studi sul SNA invece utilizzano tutti come outcome i valori della conduttanza cutanea.
- Effetti metabolici: viene suddiviso in studi che valutano gli effetti cardiovascolari, gli effetti respiratori e gli effetti biochimici. Per quanto concerne il gruppo "Effetti biochimici" questo si divide in studi che vanno a indagare gli effetti della terapia manuale sugli assi ormonali e studi che vanno a indagare gli stessi effetti su citochine infiammatorie e sostanza P.

- Effetti epigenetici: non vengono divisi in sottogruppi poiché il numero di studi selezionato è molto piccolo (3).

Di seguito una panoramica grafica della modalità di divisione degli studi.

Tabella 4: Panoramica della divisione degli studi

	Sistema nervoso centrale (7)
EFFETTI NEUROFISIOLOGICI (18)	Sistema nervoso periferico (5)
	Sistema nervoso autonomo (6)
	Cardiovascolari (5)
EFFETTI METABOLICI (13)	Respiratori (4)
	Biochimici (4)
EFFETTI EPIGENETICI (3)	

### 3.3. RISULTATI DELLE METANALISI

#### 3.3.1 Conduttanza cutanea

Di seguito i dati estratti per la sintesi quantitativa relativa ai valori della conduttanza cutanea.

	<b>N CAMPIONE</b>	<b>INT.</b>	<b>PC1 ± SD</b>	<b>PC2 ± SD</b>
<b>PERRY 2015</b>	25	HVLA	255 ± 141	85 ± 81
	25	EIL	94 ± 44	63 ± 72
<b>PERRY 2010</b>	25	EE	35.74 ± 24.02	2.72 ± 18.08
	25	HVLA	76.35 ± 75.07	12.94 ± 31.29
			<b>PC1 ± SE</b>	<b>PC2 ± SE</b>
<b>TSIRAKIS 2014</b>	15	Glide L4 dx	30.65 ± 11.00	11.16 ± 11.82
	15	<u>Controllo</u>	2.32 ± 1.39	1.37 ± 1.7
	15	Glide L4 sx	15.42 ± 13.43	14.80 ± 11.65
	15	<u>Controllo</u>	-0.67 ± 2.02	-3.91 ± 2.7
<b>PERRY 2008</b>	15	Mob. L4 dx	4.11 ± 10.65	-4.99 ± 2.00
	15	<u>Controllo</u>	-1.08 ± 3	-1.16 ± 2
	15	Mob. L4 sx	13.47 ± 20.26	2.35 ± 3.52
	15	<u>Controllo</u>	-0.87 ± 1.82	-1.58 ± 3.52
<b>PIERKATZ</b>	15	Maitl. 2 hz	12.4 ± 4.77	7.0 ± 3.1
	15	Maitl. 3 hz	20.1 ± 5.38	-4.7 ± 4.7
	15	<u>Controllo</u>	3.2 ± 2.9	-3.5 ± 2.76

**Tabella 5:** dati estratti per eseguire la metanalisi della conduttanza cutanea.

PC1 in SC: differenza percentuale tra baseline e fase di intervento

PC2 in SC: differenza percentuale tra baseline e fase finale

HVLA: high velocity low amplitude manipulation

EIL: mobilizzazione di tipo McKenzie

EE: mobilizzazione vertebrale postero – anteriore associata a movimenti attivi di estensioni lombari.

Glide L4: mobilizzazione di tipo glide in direzione destra della vertebra L4

Metil. 2hz/3hz: mobilizzazione vertebrale di tipo Maitland a una frequenza di 2 o 3 hz.

Dai dati sopra riportati è stata costruita una metanalisi attraverso la normalizzazione dei valori della PC1 sia del gruppo sperimentale e che del gruppo di controllo. Nella colonna denominata “media” sono indicati i valori della media del cambiamento stimata dai dati a disposizione relativi al cambiamento percentuale tra baseline e intervento (PC1).

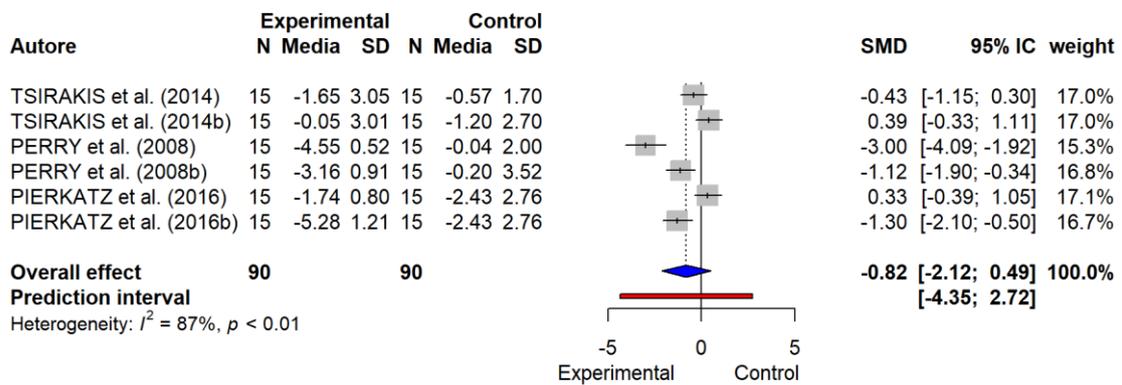


Figura 2: forest plot dell'outcome conduttanza cutanea

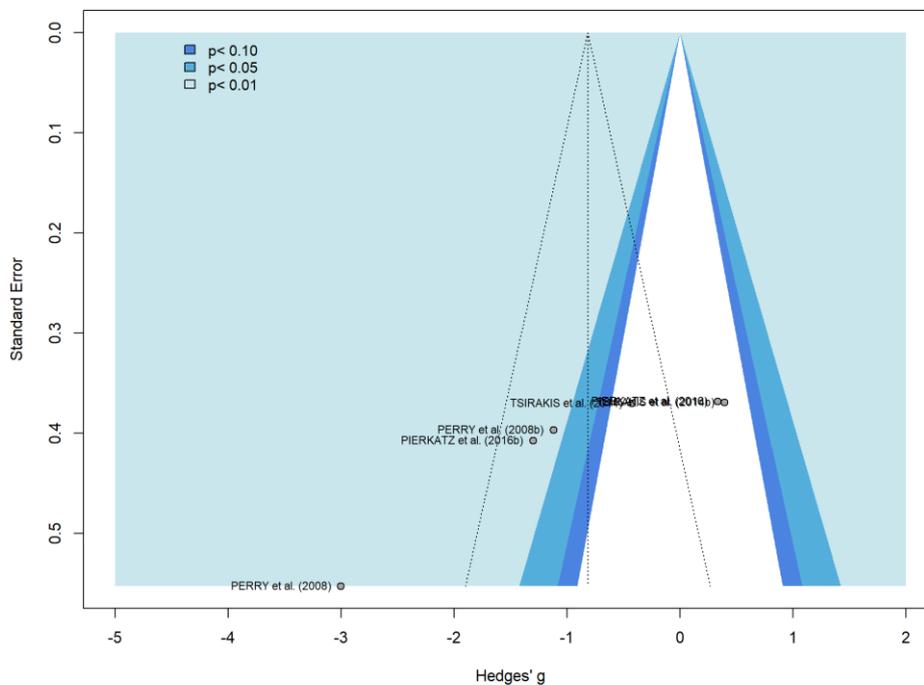


Figura 3: funnel plot dell'outcome conduttanza cutanea

Per l'elevata eterogeneità presente tra gli studi ( $Pq < 0.001$ ;  $I^2 = 86.6\%$ ) è stato applicato

il modello a effetti casuali. Le analisi sui casi influenti ed outliers hanno rilevato che quattro studi (PERRY et al. (2015); PERRY et al. (2015b); PERRY et al. (2010); PERRY et al. (2010b)) erano degli outliers pertanto sono stati eliminati dalle analisi. Il risultato della meta-analisi (Figura 2) non ha rivelato differenze significative tra il gruppo di controllo e il gruppo sperimentale. Il Funnel Plot (Figura 3) risulta asimmetrico, suggerendo la presenza di un possibile bias di pubblicazione. Questo bias è stato confermato dalla significatività dell'intercetta della regressione di Egger ( $\beta = -17.55$ ; IC 95% = [-26.23; -8.87]; P = 0.016).

### 3.3.2 HRV

L'indicatore HRV si compone dei seguenti parametri: HF, LF, nuHF, nuLF, LF/HF, HR

#### - HF

Di seguito i dati estratti per la sintesi quantitativa relativa all'outcome HF componente dell'indicatore HRV.

	<b>N</b>	<b>TIPO DI</b>	<b>PRE</b>	<b>POST</b>
	<b>CAMPIONE</b>	<b>INTERVENTO</b>	<b>INTERVENTO</b>	<b>INTERVENTO</b>
			<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>
<b>RODRIGUES</b>	18	SM	337 ± 254	464 ± 301
	19	MF	379 ± 313	322 ± 356
	19	Controllo	438 ± 389	338 ± 286
<b>BUDGELL</b>	28	HVLA	604.6 ± 1168	414.1 ± 599.7
	28	Controllo	421 ± 919.1	412 ± 873.9

**Tabella 6:** dati estratti per eseguire la metanalisi dell'outcome HF.

SM: manipolazione spinale

MF: manipolazione miofasciale

HVLA: high velocity low amplitude manipulation

Dai dati sopra riportati è stata costruita una metanalisi attraverso la normalizzazione dei valori della HF sia del gruppo sperimentale e che del gruppo di controllo. Nella colonna denominata “media” sono indicati i valori della media del cambiamento stimata dai dati a disposizione di HF.

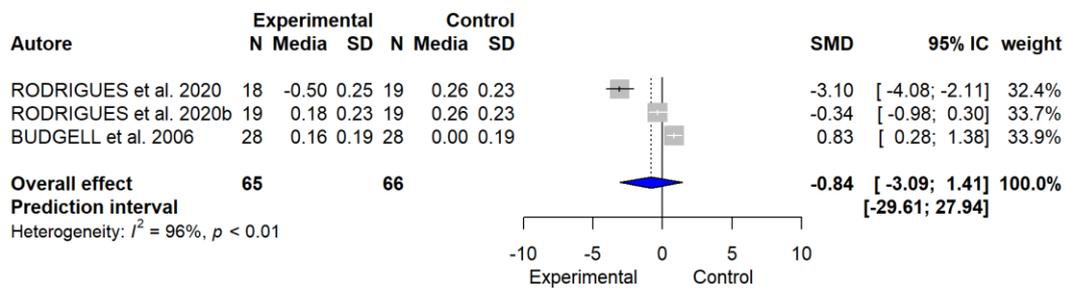


Figura 4: forest plot per l'outcome HF

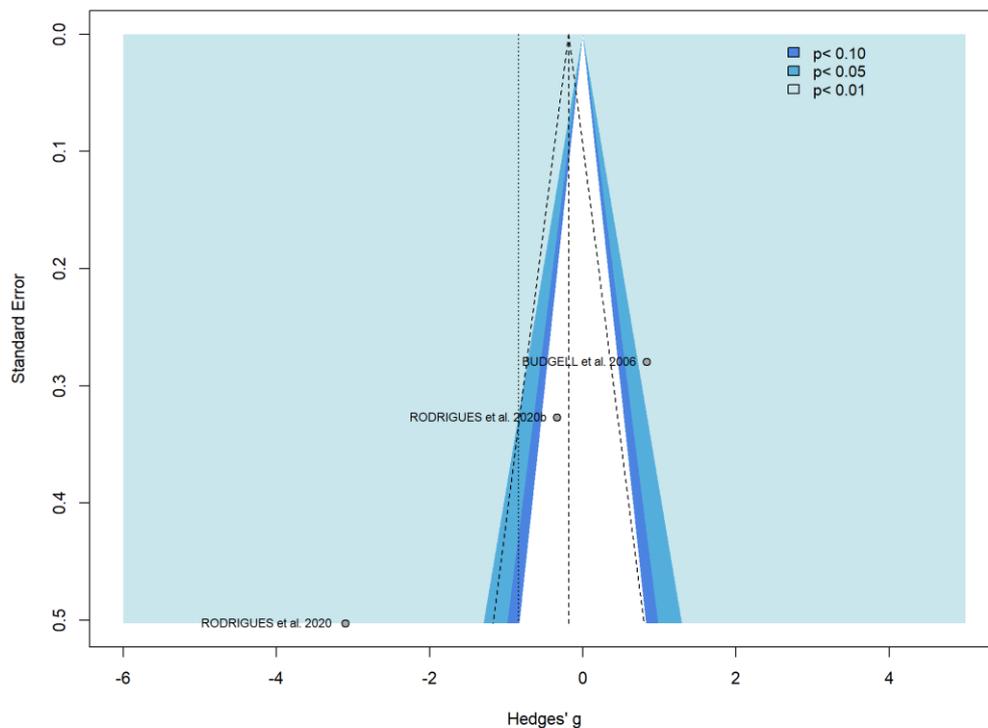


Figura 5: funnel plot dell'outcome HF

Essendo l'eterogeneità tra gli studi elevata ( $Pq < 0.0001$ ;  $I2 = 95.8\%$ ), per la metanalisi si è stimato un modello ad effetti casuali. Il Forest Plot (Figura 4) non evidenzia una differenza significativa tra il gruppo sperimentale e quello di controllo. La leggera asimmetria del Funnel Plot (Figura 5) sembra rilevare la presenza di bias di pubblicazione. Tuttavia, la scarsa numerosità degli studi non permette al test di Egger di avere la potenza statistica necessaria per rilevare la presenza di bias e confermare questo risultato.

- LF

Di seguito i dati estratti per la sintesi quantitativa relativa all'outcome LF componente dell'indicatore HRV.

	<b>N</b>	<b>TIPO DI</b>	<b>PRE</b>	<b>POST</b>
	<b>CAMPIONE</b>	<b>INTERVENTO</b>	<b>INTERVENTO</b>	<b>INTERVENTO</b>
			<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>
<b>RODRIGUES</b>	18	SM	664 ± 470	700 ± 418
	19	MF	552 ± 393	500 ± 396
	19	Controllo	793 ± 710	614 ± 445
<b>BUDGELL</b>	28	HVLA	195.6 ± 146.8	275.1 ± 202.9
	28	Controllo	199.4 ± 137	228.4 ± 243.7

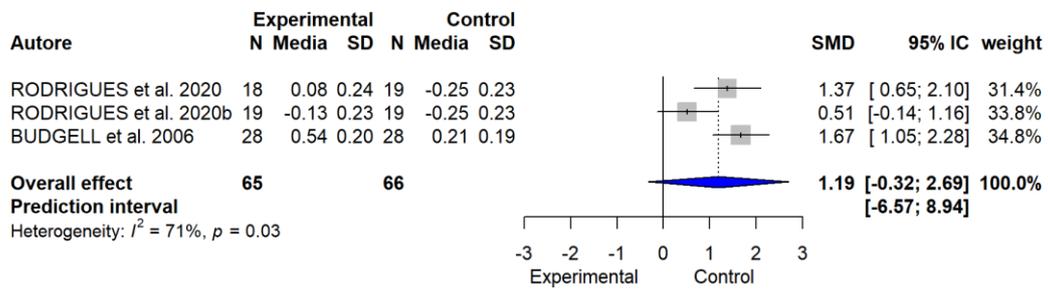
**Tabella 7:** dati estratti per eseguire la metanalisi dell'outcome LF

SM: manipolazione spinale

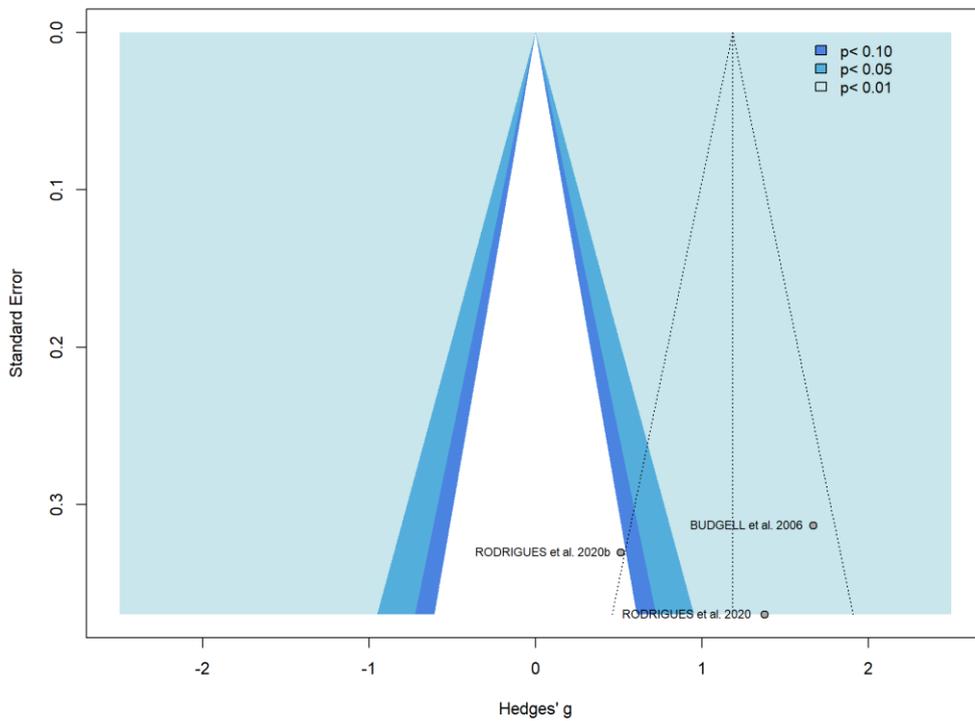
MF: manipolazione miofasciale

HVLA: high velocity low amplitude manipulation

Dai dati sopra riportati è stata costruita una metanalisi attraverso la normalizzazione dei valori di LF sia del gruppo sperimentale e che del gruppo di controllo. Nella colonna denominata "media" sono indicati i valori della media del cambiamento stimata dai dati a disposizione di LF.



**Figura 6:** forest plot per l'outcome LF



**Figura 7:** funnel plot per l'outcome LF

A causa dell'elevata eterogeneità presente ( $Pq=0.033$ ;  $I^2=70.6\%$ ) per lo svolgimento delle analisi è stato applicato un modello a effetti casuali. Dai risultati delle metanalisi (Figura 6), non abbiamo trovato prove a favore di uno dei due gruppi. Il Funnel Plot (Figura 7) ha mostrato la presenza di alcuni bias di pubblicazione. Tuttavia, tale risultato non viene confermato poiché il test sull'intercetta della regressione di Egger non è risultato significativo ( $\beta = -2.19$ ; IC 95% =  $[-45.48; 41.48]$ ;  $P = 0.937$ ).

- LF/HF

Di seguito i dati estratti per la sintesi quantitativa relativa all'outcome LF/HF componente dell'indicatore HRV.

	<b>N CAMPIONE</b>	<b>TIPO DI INTERVENTO</b>	<b>PRE INTERVENTO Mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>POST INTERVENTO Mean <math>\pm</math> SD</b>
<b>NI NI WIN</b>	10	Lower cervical SMT	1.05 $\pm$ 0.7	1.51 $\pm$ 0.5
	10	Lower cervical SMT	1.22 $\pm$ 0.4	0.86 $\pm$ 0.3
<b>RODRIGUES</b>	18	SM	2.5 $\pm$ 1.6	1.7 $\pm$ 0.7
	19	MF	2.0 $\pm$ 1.2	2.6 $\pm$ 2.0
	19	Controllo	2.1 $\pm$ 1.3	2.3 $\pm$ 1.2
<b>BUDGELL</b>	28	HVLA	0.9562 $\pm$ 0.9192	1.304 $\pm$ 1.118
	28	Controllo	1.159 $\pm$ 0.9717	1.249 $\pm$ 1.019

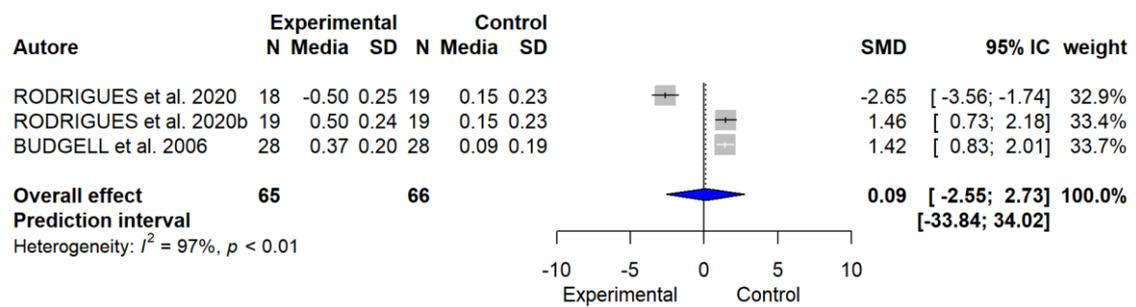
**Tabella 8:** dati estratti per eseguire la metanalisi dell'outcome HF

SM: manipolazione spinale

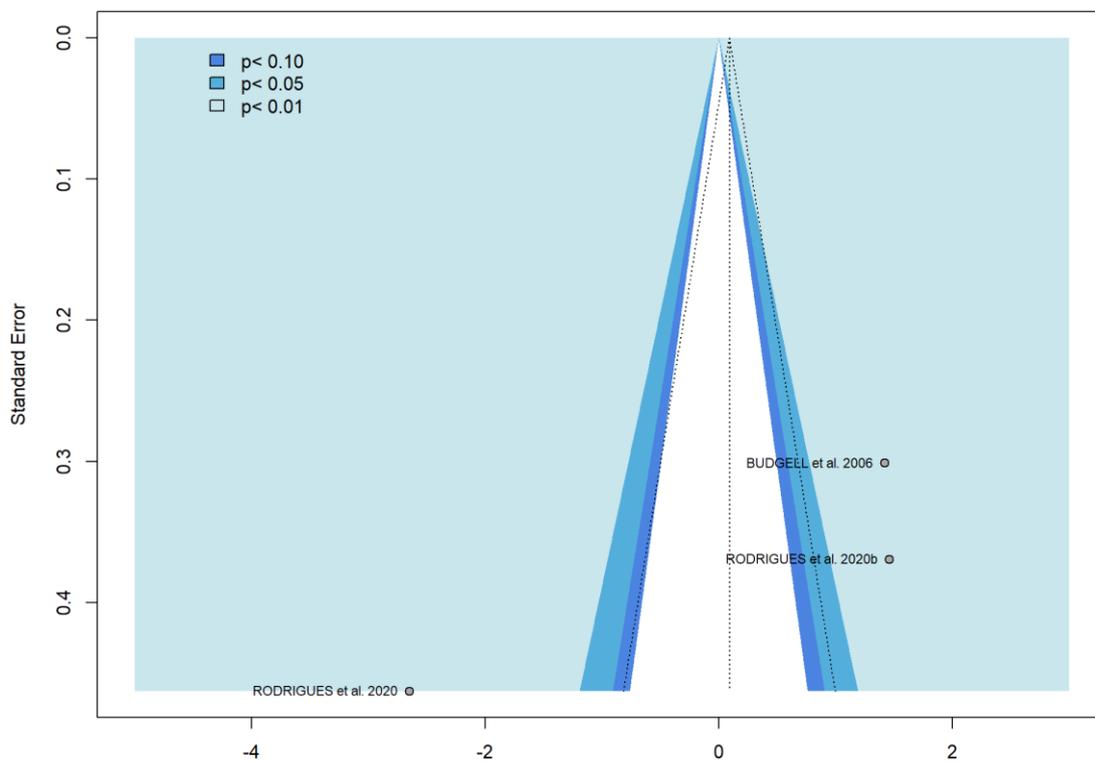
MF: manipolazione miofasciale

HVLA: high velocity low amplitude manipulation

Dai dati sopra riportati è stata costruita una metanalisi attraverso la normalizzazione dei valori LF/HF sia del gruppo sperimentale e che del gruppo di controllo. Nella colonna denominata “media” sono indicati i valori della media del cambiamento stimata dai dati a disposizione di LF/HF.



**Figura 8:** forest plot per l’outcome LF/HF



**Figura 9:** funnel plot per l’outcome LF/HF

A causa dell'elevata eterogeneità ( $P_q < 0.001$ ;  $I^2 = 96.8\%$ ) abbiamo applicato un modello a effetti casuali. Le analisi relative all'Identificazione degli outliers ha individuato uno studio come tale (NI NI WIN et al. 2014), pertanto si è proceduto a rimuoverlo dal modello. L'eterogeneità tuttavia è rimasta cosante e l'analisi non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi sperimentali (Figura 8). Il Funnel Plot (Figura 9) non sembra essere simmetrico, indice di un possibile bias di pubblicazione. Tale risultato non può però essere confermato dal test di Egger a causa della scarsa numerosità degli studi.

- HR

Di seguito i dati estratti per la sintesi quantitativa relativa all'outcome HR componente dell'indicatore HRV.

	<b>N CAMPIONE</b>	<b>TIPO DI INTERVENTO</b>	<b>PRE INTERVENTO Mean ± SD</b>	<b>POST INTERVENTO Mean ± SD</b>
NI NI WIN	10	Lower cervical SMT	65 ± 7	63 ± 7
	10	Lower cervical SMT	69 ± 11	70 ± 10
Picchiottino	41	HVLA	72.0 ± 11.0	166.9 ± 9.3
		Controllo	71.6 ± 9.9	67 ± 9.2
Rodrigues	18	SM	72 ± 11	67 ± 11
	19	MF	69 ± 9	67 ± 8
	19	Controllo	67 ± 9	66 ± 9
Ward	12	SM	63.7 ± 8.3	65.9 ± 12.5
	12	Controllo	66.7 ± 11.2	66 ± 8.4
Budgell	28	HVLA	71.73 ± 10.93	69.27 ± 10.58
	28	Controllo	72.71 ± 12.6	10.01 ± 11.87

**Tabella 9:** dati estratti per eseguire la metanalisi dell'outcome HR

SM: manipolazione spinale

MF: manipolazione miofasciale

HVLA: high velocity low amplitude manipulation

Dai dati sopra riportati è stata costruita una metanalisi attraverso la normalizzazione dei valori HR sia del gruppo sperimentale e che del gruppo di controllo. Nella colonna denominata “media” sono indicati i valori della media del cambiamento stimata dai dati a disposizione relativi ad HR.

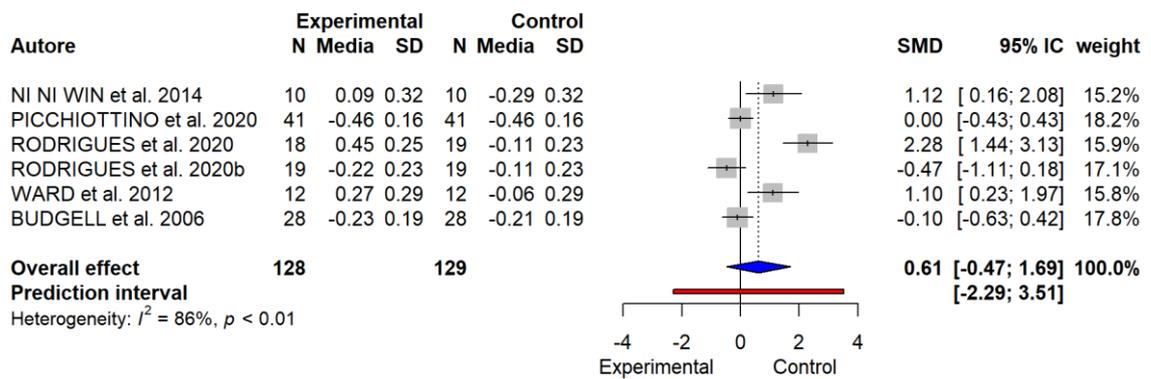


Figura 10: forest plot per l’outcome HR

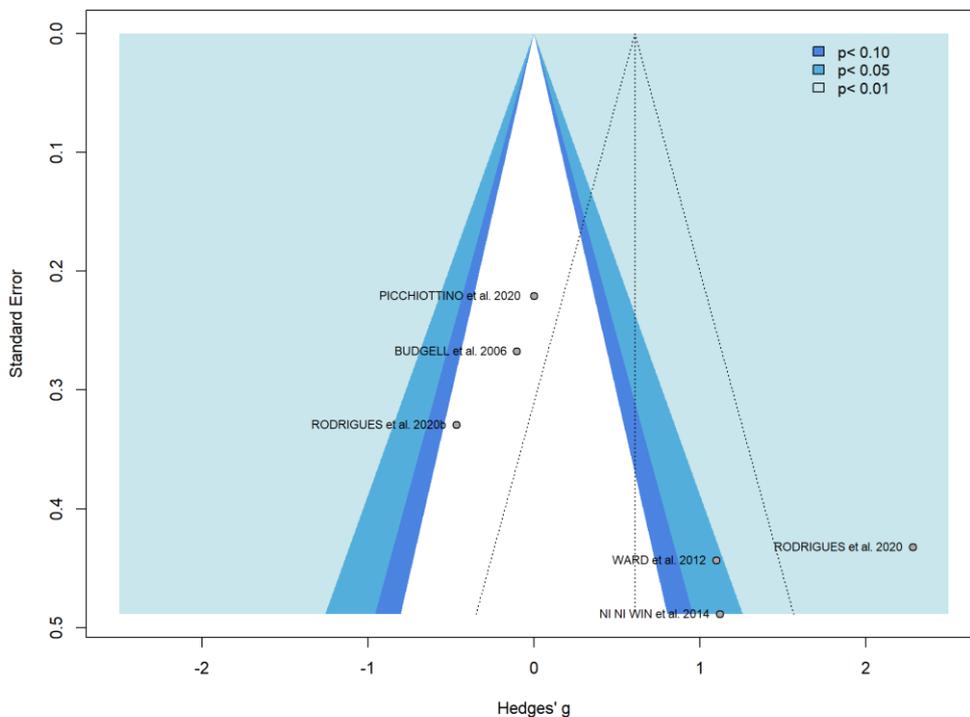


Figura 11: funnel plot per l’outcome HR

La presenza di un'elevata eterogeneità ( $P_q < 0.001$ ;  $I^2 = 86.4\%$ ), ha portato all'utilizzo di un modello a effetti casuali. In seguito all'analisi non si sono riscontrate differenze significative tra il gruppo di controllo ed il gruppo sperimentale (Figura 10). Il Funnel Plot (Figura 11) ed il risultato del test di regressione di Egger ( $\beta = 6.27$ ; IC 95% = [0.48; 12.06];  $P = 0.101$ ) non indicano la presenza di bias da pubblicazione

- nuHF

Di seguito i dati estratti per la sintesi quantitativa relativa all'outcome nuHF componente dell'indicatore HRV.

	<b>N</b>	<b>TIPO DI</b>	<b>PRE</b>	<b>POST</b>
	<b>CAMPIONE</b>	<b>INTERVENTO</b>	<b>INTERVENTO</b>	<b>INTERVENTO</b>
			<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>
<b>NI NI WIN</b>	10	Lower cervical		
		SMT A	45.85 ± 8	38.37 ± 12
	10	Lower		
		cervical SMT		
		B	44.13 ± 8	53.25 ± 12
<b>PICCHIOTTINO</b>	19	HVLA	66.7 ± 18.0	62.7 ± 12.7
		Controllo	67.6 ± 15.2	63.1 ± 16.1
<b>RODRIGUES</b>	18	SM	32 ± 10	38 ± 8
	19	MF	38 ± 14	35 ± 15
	19	Controllo	38 ± 16	34 ± 12
<b>BUDGELL</b>	28	HVLA	57.34 ± 18.45	49.84 ± 18.90
	28	Controllo	50.72 ± 21.63	47.67 ± 17.33

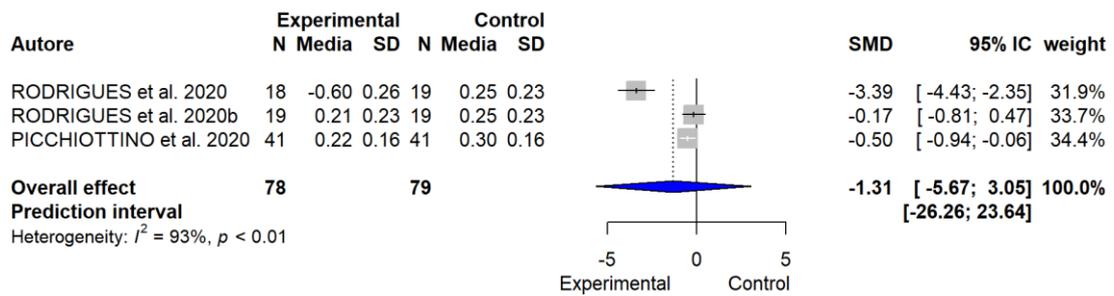
**Tabella 10:** dati estratti per eseguire la metanalisi dell'outcome nuHF

SM: manipolazione spinale

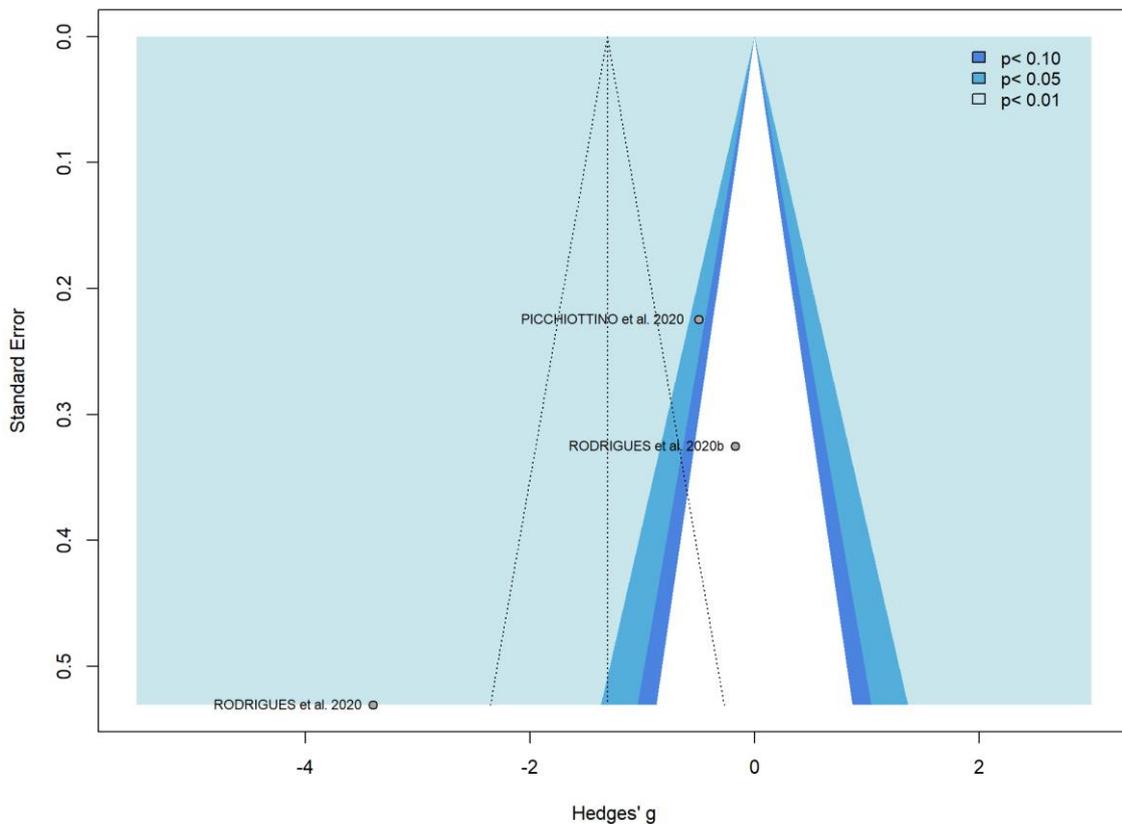
MF: manipolazione miofasciale

HVLA: high velocity low amplitude manipulation

Dai dati sopra riportati è stata costruita una metanalisi attraverso la normalizzazione dei valori nuHF sia del gruppo sperimentale e che del gruppo di controllo. Nella colonna denominata “media” sono indicati i valori della media del cambiamento stimata dai dati a disposizione relativi ad nuHF.



**Figura 12:** forest plot per l’outcome nuHF



**Figura 13:** funnel plot per l’outcome nuHF

L'elevata eterogeneità presente tra gli studi ( $Pq < 0.001$ ;  $I^2 = 95.4\%$ ) ha portato all'applicazione di un modello a effetti casuali. L'analisi dell'influenza ha rivelato la presenza di due outlier (Budgell et al. 2006, NI NI WIN et al. 2014), tuttavia, l'eliminazione degli studi dalle analisi non ha portato ad una significativa diminuzione dell'eterogeneità ( $Pq < 0.001$ ;  $I^2 = 93.2\%$ ). I risultati delle analisi non indicano nessuna differenza significativa tra gruppo sperimentale e controllo (Figura 12). Il funnel plot (Figura 13) non risulta simmetrico, indice della presenza di bias da pubblicazione, tuttavia la scarsa numerosità degli studi non permette di testare tale risultato mediante il test di Egger.

- nuLF:

Di seguito i dati estratti per la sintesi quantitativa relativa all'outcome nuLF componente dell'indicatore HRV.

	<b>N CAMPIONE</b>	<b>TIPO DI INTERVENTO</b>	<b>PRE INTERVENTO Mean ± SD</b>	<b>POST INTERVENTO Mean ± SD</b>
<b>NI NI WIN</b>	10	Lower cervical SMT A	45.12 ± 9	53.81 ± 10
	10	Lower cervical SMT B	49.13 ± 14	39.44 ± 13
<b>RODRIGUES</b>	18	SM	67 ± 10	61 ± 8
	19	MF	62 ± 14	65 ± 15
	19	Controllo	62 ± 16	66 ± 12
<b>BUDGELL</b>	28	HVLA	40.25 ± 18.55	46.66 ± 20.35
	28	Controllo	45 ± 19.23	46.43 ± 18.76

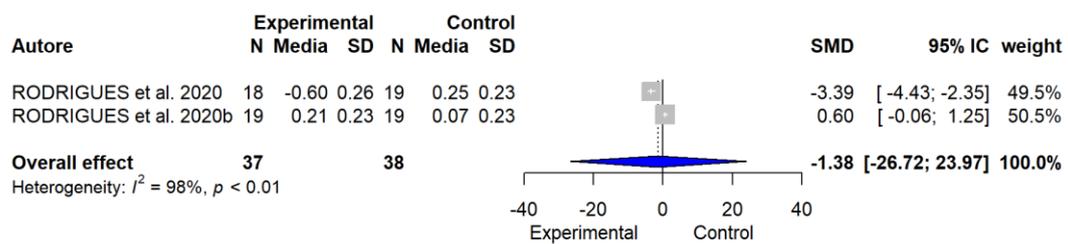
**Tabella 11** dati estratti per eseguire la metanalisi dell'outcome nuLF

SM: manipolazione spinale

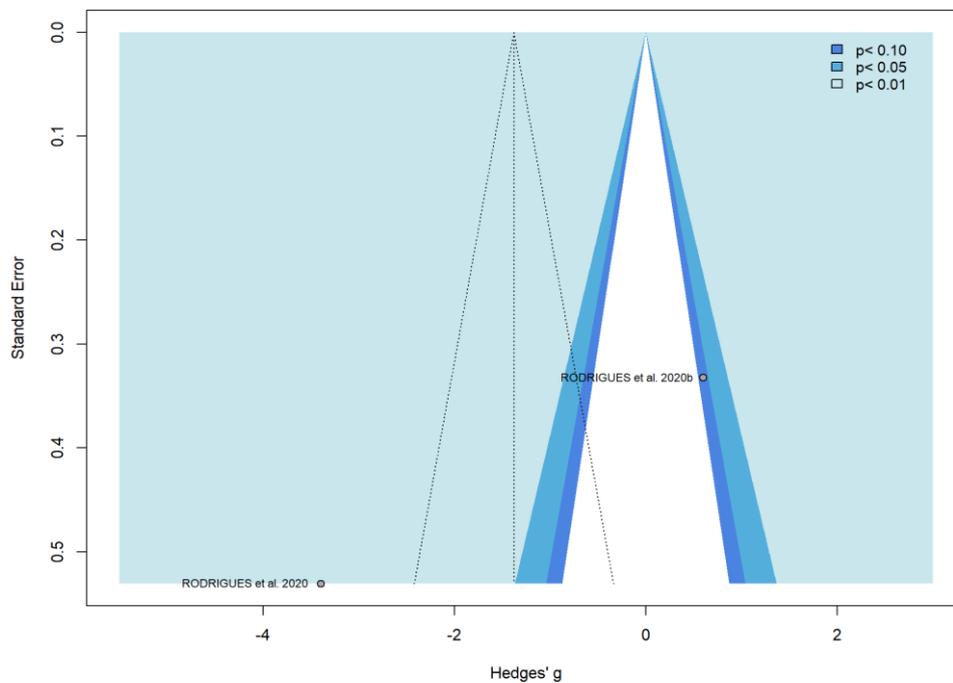
MF: manipolazione miofasciale

HVLA: high velocity low amplitude manipulation

Dai dati sopra riportati è stata costruita una metanalisi attraverso la normalizzazione dei valori nuLF sia del gruppo sperimentale e che del gruppo di controllo. Nella colonna denominata “media” sono indicati i valori della media del cambiamento stimata dai dati a disposizione relativi ad nuLF.



**Figura 15:** forest plot per l’outcome nuLF



**Figura 14:** funnel plot per l’outcome nuLF

Lo studio dell'eterogeneità rileva un'elevata eterogeneità tra gli studi ( $Pq < 0.001$ ;  $I^2 = 97.5\%$ ) che porta alla scelta dell'utilizzo di un modello a effetti casuali. L'analisi dell'influenza ha rivelato che due studi avevano una dimensione dell'effetto estrema ed erano quindi outliers ( [47]; [35] ). Dopo aver rimosso tali studi, tuttavia, non si è riscontrata alcuna riduzione dell'eterogeneità ( $Pq < 0.001$ ;  $I^2 = 97.5\%$ ). Nel complesso, i risultati del modello a effetti casuali non hanno mostrato differenze significative tra il gruppo sperimentale e quello di controllo (Figura 15). Il funnel plot (Figura 14) non era simmetrico, indice della presenza di bias da pubblicazione, ma l'intercetta della regressione di Egger non era testabile a causa della scarsa numerosità.

## 4 DISCUSSIONE

### 4.1 NEUROFISIOLOGICO

Seguendo lo schema precedentemente strutturato per questo studio, esaminiamo gli effetti neurofisiologici legati alla terapia manuale dividendoli in 3 gruppi principali: effetti sul sistema nervoso centrale (SNC), effetti sul sistema nervoso periferico (SNP), effetti sul sistema nervoso autonomo (SNA).

A) Effetti sul Sistema Nervoso Centrale: Questi possono essere suddivisi in due categorie:

- *Cambiamenti nell'Attivazione Cerebrale in Risposta a uno Stimolo Doloroso*: che esamina come si modifica la percezione del dolore e le risposte neurali ad esso collegate.
- *Cambiamenti del Metabolismo del Glucosio a Livello Cerebrale*.

B) Effetti sul Sistema Nervoso Periferico: questi possono essere suddivisi in due categorie:

- *Attivazione muscolare e conduzione nervosa rilevabile tramite l'elettromiografia*: questi studi possono fornire informazioni sulla modulazione dell'attività muscolare durante e dopo la terapia manuale.
- *Effetti sulle funzioni afferenti*: questi effetti possono riguardare la funzione sensoriale, la conduzione nervosa o altre risposte neurali nel sistema nervoso periferico.

C) Effetti sul Sistema Nervoso Autonomo: gli studi in questa categoria esaminano come la terapia manuale possa in particolare influenzare la conduttanza cutanea, che è una misura dell'attività del SNA.

La suddivisione in questi tre gruppi consentirà di esaminare in modo più dettagliato gli effetti neurofisiologici della terapia manuale e di valutarne le implicazioni cliniche e fisiologiche

#### 4.1.1 Effetti sul sistema nervoso centrale

La prima sottocategoria è costituita dagli studi relativi al metabolismo cerebrale del glucosio che è un dato che permette di capire quali aree del cervello si attivano in seguito a uno stimolo di qualsiasi origine. Per valutare l'attivazione cerebrale a uno stimolo esistono varie modalità, la più recente ed economica è l'utilizzo della risonanza magnetica ma è ancora molto diffuso l'utilizzo della PET FDG ovvero la tomografia ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio.

Nel mondo fisioterapico questo strumento viene utilizzato per indagare se alcuni interventi vadano ad attivare maggiormente il sistema nervoso autonomo simpatico o parasimpatico in base a quali aree cerebrali risultano maggiormente attive nell'immagine PET.

Sono stati selezionati due studi che esaminano gli effetti della terapia manuale in relazione all'attivazione cerebrale che produce. È emerso che un intervento di terapia manuale produce un effetto di inibizione sul sistema nervoso simpatico evidenziato dall'attivazione nella corteccia prefrontale anteriore [25], [22], dalla corteccia cingolata anteriore [25] e della circonvoluzione temporale media [25] [22] che hanno un ruolo fondamentale nella regolazione delle emozioni e permettono di reagire in modo appropriato alle situazioni [25]. Inoltre si evidenzia come si presenti una riduzione del metabolismo del glucosio a livello del verme, responsabile del controllo motorio e con un ruolo nel controllo del tono muscolare involontario e nei riflessi [22] e nella corteccia visiva associativa, responsabile dell'integrazione delle informazioni visive [25].

La seconda categoria è costituita dagli studi relativi all'attivazione cerebrale al dolore che solitamente sono eseguiti attraverso la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Generalmente in seguito a uno stimolo doloroso sono presenti aree cerebrali che si attivano maggiormente e altre che riducono la loro attività. Nello specifico esistono delle sotto – regioni definite “positive al dolore” che sono quelle regioni cerebrali che si attivano maggiormente in seguito a uno stimolo doloroso come: verme, insula media destra, corteccia visiva primaria destra, talamo destro, insula media sinistra, insula dorsale posteriore destra, corteccia secondaria somatosensoriale destra e la corteccia cingolata dorsale anteriore. Al contrario le regioni che tendono a ridurre la loro attivazione in seguito a uno stimolo doloroso sono: corteccia occipitale laterale destra, complesso occipitale laterale sinistro, complesso occipitale laterale posteriore destro, corteccia cingolata anteriore, solco temporale superiore sinistro, lobulo parietale inferiore destro, corteccia cingolata posteriore [34].

Sparks [32] riporta una riduzione di attivazione del 35% in tutte le aree attivate dallo stimolo doloroso in seguito a un intervento di terapia manuale e un aumento dell'attività dell'insula supportata anche dallo studio di Gay [19] e corteccia somato – sensitiva. Al contrario Weber identifica una riduzione dell'attività della corteccia somato – sensitiva. Va sottolineato però che questi cambiamenti rilevati dai 3 studi sono correlati statisticamente con una riduzione della sintomatologia dolorosa.

#### 4.1.2 Effetti sul sistema nervoso periferico

Seguendo la suddivisione effettuata si presentano le seguenti sezioni.

##### 4.1.2.1 *Attivazione muscolare e conduzione nervosa rilevabile tramite l'elettromiografia*

In questa sezione sono inclusi 4 articoli di riferimento ( [23], [26], [24], [18] ). Emergono chiaramente in tutti gli studi gli effetti neurofisiologici prodotti da un intervento di terapia manuale rilevabili attraverso l'elettromiografia (EMG). Questi si possono configurare come una attivazione muscolare dei muscoli paraspinali connessi alle radici nervose dell'area del rachide trattata oppure come una risposta neurofisiologica che si configura in un aumento dell'attività elettrica della radice nervosa (CAP) rispetto al baseline. Ciò viene evidenziato nello studio di Colloca [18] il quale evidenzia come l'attività muscolare che a riposo risulta nulla sia rilevabile nel 37.5% dei casi durante la fase di intervento e nei 250ms successivi all'intervento. Inoltre evidenzia come sia rilevabile un'attivazione nervosa nel 75% dei casi analizzati in fase di intervento e nei 250ms successivi, mentre al baseline era presente solo nel 25% dei casi.

Gli altri studi evidenziano come modificando anche solo una caratteristica dell'intervento sul paziente si ottiene una modifica nella risposta neurofisiologica rilevata. In particolare:

- Maggiore è la forza di picco applicata durante l'intervento maggiore sarà l'attivazione muscolare dei muscoli paraspinali innervati dalle radici nervose presenti dell'area del rachide trattata [23];
- Minore è la durata dell'impulso applicato al paziente maggiore sarà l'attivazione muscolare evidenziabile dall'EMG sia durante l'intervento che nei 250ms successivi [26];

- Maggiore è il precarico applicato precedentemente a una manipolazione minore sarà l'attivazione muscolare paraspinale successiva all'intervento [24].

#### 4.1.2.2 *Effetti sulle funzioni afferenti*

Il "Vibration threshold", traducibile come il "livello di vibrazione minimo percepibile", è un parametro frequentemente impiegato per valutare la funzionalità dei nervi. La capacità di rilevare le vibrazioni è attribuita alla presenza di meccanocettori nella pelle, che oltre a rilevare le vibrazioni sono responsabili anche della percezione del tatto e della pressione. Per valutare questo parametro, viene utilizzato un dispositivo vibrante che viene applicato in un punto specifico del corpo scelto dagli sperimentatori. L'operatore inizia quindi a aumentare la frequenza delle vibrazioni fino a quando il soggetto riferisce di percepirle. La soglia a cui il soggetto riferisce di percepire per la prima volta la vibrazione viene definita "Vibration threshold".

Lo studio di Smith et al. [31] ha evidenziato che la terapia manuale produce una riduzione del "Vibration threshold", sebbene non sufficiente per raggiungere una significatività statistica, il che suggerisce comunque una tendenza della terapia manuale al miglioramento di questa funzione sensitiva.

La "Thermal pain sensitivity" è un parametro che riveste un'importanza cruciale nell'identificazione della capacità del corpo di percepire uno stimolo termico, sia esso caldo o freddo, sia come sensazione dolorosa. In particolare, questo parametro è ampiamente utilizzato nei test di valutazione della sensibilità al dolore termico a causa della sua notevole capacità di valutare l'efficienza delle fibre A delta e delle fibre C, le quali svolgono un ruolo chiave nella trasmissione dei segnali associati alla percezione del dolore [20].

Nel contesto dei test di Thermal pain sensitivity, un procedimento comune prevede l'applicazione di una temperatura iniziale da parte di un dispositivo di erogazione termica, tale da non causare alcuna percezione di dolore. Successivamente, a intervalli regolari, la temperatura del dispositivo viene gradualmente aumentata fino a quando il paziente segnala che lo stimolo termico risulta doloroso. Questo processo è principalmente mediato dalle fibre A delta [20]. In alternativa, è possibile adottare un protocollo che mira a creare un input capace di indurre una sommazione temporale dello stimolo, consentendo così di testare le fibre C.

George et al. [20] hanno evidenziato che la terapia manuale produce un effetto significativo sulla via nervosa costituita dalle fibre C, determinando un effetto generale di tipo ipoalgesico pur non presentando una differenza statisticamente significativa per la trasmissione attraverso le fibre A delta. Questa scoperta riveste un'importanza fondamentale nel contesto delle terapie manuali e nella comprensione del suo effetto sulla percezione del dolore termico.

I potenziali evocati sono misurazioni elettriche della risposta nervosa a uno stimolo. Esistono vari tipi di potenziali evocati in base al tipo di stimolo che produce la risposta. Negli studi neurofisiologici quelli maggiormente utilizzati sono i potenziali evocati somatosensitivi (SEP). Per la rilevazione di queste misurazioni elettriche è necessario posizionare degli elettrodi nelle aree di innervazione specifiche, solitamente in corrispondenza dell'emergenza di una radice nervosa di riferimento o in alcuni casi a livello encefalico, inoltre viene posizionato un ulteriore elettrodo di stimolazione che viene posto in corrispondenza del decorso del nervo in analisi. Infine viene applicato uno stimolo nervoso a una frequenza prestabilita attraverso l'elettrodo di erogazione e contemporaneamente con gli altri elettrodi posti a livello delle radici nervose viene rilevata l'ampiezza del potenziale evocato somatosensitivo (SEP). Haavik – Taylor [21]

rileva che la terapia manuale non modifica i SEP a livello centrale nei pazienti che non presentano una sintomatologia dolorosa. Ma siccome il dolore produce un effetto centrale di amplificazione dei SEP lo studio evidenzia come questi, in seguito a un intervento di terapia manuale si normalizzano producendo di fatto un effetto di tipo ipoalgesico.

#### 4.1.3 Effetti sul sistema nervoso autonomo

La conduttanza cutanea è la misurazione della conducibilità elettrica della pelle. Per poterla misurare è necessario creare un circuito elettrico con due elettrodi posti solitamente sulle mani o sui piedi tra i quali si fa scorrere una piccola corrente elettrica creando un circuito. È inoltre presente un sensore in grado di rilevare la conducibilità elettrica attraverso questo circuito. In linea di massima, questa misurazione può essere considerata una valutazione indiretta dell'attività simpatica del nostro corpo.

Sei articoli valutano la modifica della conduttanza sul territorio cutaneo servito dalle radici spinali coinvolte nell'intervento di terapia manuale. Per valutare se il paziente produce una risposta al trattamento viene utilizzato il cambiamento percentuale della conduttanza cutanea calcolato seguendo la legge di Perry 2008 [27]:

$$PC = \frac{N - y}{y} \times 100$$

Dove N è la nuova rilevazione, y il baseline.

Cinque studi riportano un cambiamento statisticamente significativo della conduttanza cutanea tra baseline e intervento che sottolinea come un intervento di terapia manuale produca una risposta simpatica immediata all'applicazione. Questo effetto però si protrae fino a 30 minuti dopo l'intervento solo in due studi.

La metanalisi di questo outcome è stata eseguita unificando i dati relativi ai cambiamenti percentuali tra baseline e intervento, sia nei campioni trattati con terapia manuale che nei gruppi di controllo. Benché il diamante rappresentante l'overall effect interseca la linea di non differenza, indicando che il dato non raggiunga la significatività statistica, è possibile notare che la sua posizione nel forest plot presenta una tendenza verso il gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo, suggerendo un aumento dell'attività simpatica in seguito a un intervento di terapia manuale

## 4.2 EFFETTI METABOLICI

In questa sezione si analizzano gli articoli che studiano gli effetti del trattamento manuale sia sul metabolismo di organi e apparati sia sul metabolismo cellulare e sulle reazioni chimiche annesse. In base alle caratteristiche degli studi estratti è stato possibile eseguire la seguente ulteriore classificazione:

- Effetti sull'apparato cardiovascolare;
- Effetti sull'apparato Respiratorio;
- Effetti biochimici.

### 4.2.1 Effetti sull'apparato cardiovascolare

Sono stati selezionati 5 studi che si occupano degli effetti della terapia manuale sul sistema cardio – vascolare. Poiché questi studi presentano una buona omogeneità clinica e demografica è stata prodotta una metanalisi dei dati rilevati. Gli outcome utilizzati sono relativi all'Heart Rate Variability (HRV) che è una analisi non invasiva in grado di rilevare informazioni cliniche sul sistema nervoso autonomo e sul sistema nervoso centrale basato sulla variazione ciclica della frequenza cardiaca [47]. Questo fattore è mediato da barocettori e chemocettori che comunicano attraverso un percorso neurale a livello centrale. Gli effetti simpatici e parasimpatici sull'HRV sono rilevabili in range di frequenze differenti, in particolare la "*Low frequency component*" è influenzata sia dall'attività simpatica che da quella parasimpatica mentre la "*high frequency component*" origina esclusivamente dall'attività parasimpatica. Sulla base di queste conoscenze dati come LF/HF riflettono la presenza di una eventuale dominanza dell'attività simpatica cardiaca.

La "heart rate variability" (HRV), in italiano "variabilità della frequenza cardiaca," è una misura della variazione dei tempi tra i battiti cardiaci. In altre parole, indica quanto la

frequenza cardiaca fluttua in risposta agli stimoli interni ed esterni. Questa variabilità è considerata un indicatore della salute del sistema nervoso autonomo, che regola le funzioni involontarie del corpo, tra cui la frequenza cardiaca.

Una maggiore HRV è spesso associata a una migliore salute e a una maggiore resilienza allo stress, mentre una ridotta HRV può essere un indicatore di problemi cardiaci e di uno stato di stress cronico [51].

Gli outcome più frequentemente utilizzati in questi studi sono:

- HF ( $\text{ms}^2$ ): è la valutazione dell'HRV ad alte frequenze (0.15 – 0.4 Hz) [51];
- LF/HF: rileva se ci sia una dominanza del sistema nervoso simpatico rispetto al parasimpatico;
- HR: è la frequenza cardiaca misurata in bpm;
- LF ( $\text{ms}^2$ ): è la valutazione dell'HRV a basse frequenze (0.4 – 0.15 Hz) [51];
- nuHF: è il valore normalizzato di HF che è un metodo alternativo per valutare l'HRV in HF, e si costruisce dividendo HF per la somma della potenza di LF e HF [42];
- nuLF: è il valore normalizzato di LF che è un metodo alternativo per valutare l'HRV in LF, e si costruisce dividendo LF per la somma della potenza di LF e HF [42].

Tre studi [47] [35] [42] evidenziano come la terapia manuale modifichi l'attività autonoma cardiaca, mentre due studi [41] [45] non trovano differenze significative tra il gruppo dei soggetti trattati e quello di controllo. Picchiottino [41] evidenzia come ci sia un trend di modifica dei dati nel gruppo dei trattati ma senza raggiungere una differenza statisticamente significativa ma sostiene che questo trend di cambiamento caratterizzato dall'attivazione del sistema parasimpatico potrebbe essere dovuto all'effetto vagale che ha il mantenimento della posizione supina sul sistema cardio – vascolare. Questi studi valutano sia pazienti asintomatici sia pazienti sintomatici, in

particolare NiNi Win [47] rileva nei pazienti asintomatici una attivazione simpatica sul sistema cardiaco per quanto riguarda le manipolazioni spinali del tratto cervicale basso mentre una attivazione parasimpatica (con riduzione della pressione arteriosa) in seguito a una manipolazione cervicale alta. Inoltre per quanto riguarda la popolazione con dolore muscolo – scheletrico rileva indipendentemente dalla sede dell'intervento una riduzione della pressione arteriosa e del dolore. Rodrigues [42] studiando due tipi di interventi di terapia manuale evidenzia come questi producano effetti discordi: in seguito a un intervento di manipolazione spinale si presenta un aumento dell'attività simpatica cardiaca, mentre in seguito a un intervento di manipolazione miofasciale si presenta un effetto di tipo parasimpatico. Budgell et al. [35] invece, rileva, in seguito a un intervento di terapia manuale un aumento dell'attività simpatica cardiaca associata a una riduzione di quella parasimpatica.

Da questi studi è stata costruita una metanalisi utilizzando i dati relativi ad HF, LF, nuHF, nuLF, LF/HF e HR (tutte componenti che incidono sull'HRV). In particolare si evidenzia come HF e nuHF aumentino nello studio di Rodrigues [42] con manipolazioni miofasciali, invece si riducano negli studi di Win [47] e Budgell [35] e Rodrigues [42] con manipolazioni spinali. Al contrario per l'outcome LF e nuLF si evidenzia una riduzione nello studio di Rodrigues [42] con manipolazione miofasciale e un aumento negli studi di Budgell [35], Win [47] e di Rodrigues [42] con manipolazione spinale. Di conseguenza LF/HF risulterà aumentato negli di Budgell [35], Win [47] e Rodrigues [42], evidenziando come in questi studi si riscontri un aumento dell'attività simpatica cardiaca in seguito a un intervento di manipolazione spinale mentre sarà ridotto nello studio di Rodrigues [42] che invece rileva un aumento dell'attività parasimpatica cardiaca dopo trattamento miofasciale. Dalle metanalisi di questi dati non emerge una differenza statisticamente significativa tra il gruppo sperimentale e quello di controllo

in quanto il diamante dell'overall effect interseca la linea di non differenza ma per alcuni outcome analizzati come HF e nuHF si può notare una tendenza verso il gruppo sperimentale che sottintende una attivazione dell'attività simpatica cardiaca in seguito all'intervento di terapia manuale.

#### 4.2.2 Apparato respiratorio

Sono stati rilevati 5 articoli che trattano degli effetti della terapia manuale [37] [36] [38] [44] sulla funzione respiratoria. Gli interventi sono differenti tra gli studi tra cui un intervento di tipo Mulligan, un trattamento di trigger point specifici, un release miofasciale e un HVLA. Gli outcome maggiormente utilizzati sono:

- FEV1: è il volume espiratorio forzato nel primo secondo, ovvero la quantità di aria espressa in litri che una persona riesce a espellere durante una espirazione forzata nel primo secondo di espirazione.
- FVC: è la capacità vitale forzata che rappresenta la quantità massima di aria che una persona può espirare con forza massima dopo un'inalazione profonda.
- SpO<sub>2</sub>: è la saturazione di ossigeno nel sangue, ovvero la percentuale di emoglobina coniugata all'ossigeno solitamente misurata con un ossimetro.
- 6MWT: il "six minutes walking test" è un test di funzionalità respiratoria ma anche cardiovascolare. È costituito da un percorso lungo 30 metri in cui per terra è segnato ogni metro e presenta due birilli che delimitano i due punti più lontani del percorso intorno ai quali il paziente dovrà cambiare direzione. Il paziente dovrà camminare intorno a questo percorso alla massima velocità possibile per 6 minuti. Questo test dà indicazioni sulla funzionalità respiratoria di un paziente.

Gli studi di Jones [38] e Wall [44] non rilevano nessuna differenza significativa per nessuno degli outcome sopra citati. Al contrario Cruz – Montecinos [36] e Engel [37]

invece indagano gli effetti della terapia manuale in pazienti con BPCO rilevando un aumento della funzionalità respiratoria. Cruz – Montecinos [36] evidenzia una riduzione della frequenza respiratoria associata a un aumento della saturazione di ossigeno mentre Engel [37] rileva un aumento della FVC, un aumento della distanza percorsa nel 6MWT e una riduzione della dispnea in seguito all'intervento di terapia manuale.

#### 4.2.3 Effetti biochimici

##### 4.2.3.1 *Effetti sugli assi ormonali*

Due studi [39][46] di questa sezione analizzano gli effetti della terapia manuale sulla produzione di cortisolo.

Il cortisolo è un ormone neuroendocrino che ha il compito di promuovere la sopravvivenza, è in grado di modulare l'infiammazione e di mobilitare riserve di glucosio in caso di forte stress o di necessità immediata [46] [52]

Entrambi gli studi hanno rilevato che tali interventi non sono stati in grado di attivare in modo significativo l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, il che si riflette nell'assenza di un aumento significativo del livello di cortisolo nel sangue e nella saliva. Al contrario, nello studio di Lohman [39], si evidenzia come gli altri outcome, Orexina A neurotensina e ossitocina, aumentano immediatamente dopo l'intervento di terapia manuale. L'ossitocina è prodotta dall'ipotalamo e dalla ghiandola pituitaria posteriore e immagazzinata a livello dell'amigdala cerebrale ed ha il compito di modulare il dolore mentre l'ormone Orexina A, prodotto dall'ipofisi, ha un ruolo sul ciclo sonno veglia.

Da ciò si desume che un intervento di terapia manuale abbia un'influenza sull'attivazione dell'asse ipotalamo – ipofisi – surrene che ha il compito di regolare le risposte allo stress e mantenere l'omeostasi ma non sulla secrezione di cortisolo.

#### 4.2.3.2 *Effetti su Citochine infiammatorie e Sostanza P*

La sostanza P è un neuropeptide coinvolto nella trasmissione dei segnali nervosi e svolge un importante ruolo nella percezione del dolore. Le citochine infiammatorie sono una classe di proteine coinvolte nella regolazione e attivazione della risposta infiammatoria [43], le principali sono IL1 che promuove l'infiammazione, TNF $\alpha$  che ha il compito di regolare l'infiammazione e IL8 che richiama globuli bianchi nel sito dell'infiammazione. In questa sezione è inserito anche l'ossido nitrico benché non sia una citochina infiammatoria poiché è una molecola gassosa che prende parte ad alcuni processi flogistici.

Gli studi di Teodorczyk-Injeyan [43] e Molina – Ortega [40] evidenziano che l'intervento di terapia manuale non ha un effetto sul livello di sostanza P a livello sierico. L'ossido nitrico viene valutato solo nello studio di Molina – Ortega [40] che non rileva nessuna differenza nella concentrazione sierica né tra i gruppi, né in tempi differenti. In senso opposto Teodorczyk – Injeyan [43] identifica, in seguito all'intervento, una riduzione di citochine infiammatorie. Ciò indica come la terapia manuale abbia un effetto su alcune componenti dell'infiammazione ma non è ancora conosciuto il meccanismo per cui questa abbia un effetto solo su alcune molecole e non su altre.

### 4.3 EFFETTI EPIGENETICI

L'epigenetica è il campo della biologia che studia le modifiche nell'espressione dei geni che avvengono senza alterare la sequenza del DNA. In particolare Conrad H. Waddington (1905–1975) coniò il termine epigenetica per nominare un nuovo settore della biologia che studia i collegamenti tra l'espressione genica e quella proteica [53]. In questa sezione dello studio sono state ricercate in letteratura le evidenze relative agli effetti epigenetici prodotti dalla terapia manuale. Sono stati selezionati 3 studi [48], [50], [49]. Due studi Water – Bankers et al. [50] e Kumar et al. [54] rilevano che la terapia manuale ha un effetto sull'espressione genica, in particolare Kumar [54] rileva come un allungamento trasversale del muscolo diaframma produce una cascata di reazioni che coinvolgono i canali del calcio intercellulari, la protein kinasi II e altre funzioni cellulari. Queste producono un aumento della fosforilazione di ERK1/2 che ha un importante effetto nell'aumentare l'attività dei fattori di crescita. Water – Bankers [50] aggiunge a sua volta che la terapia manuale produce una modifica nell'espressione dell'attività immunitaria attraverso la modifica dell'espressione di alcuni geni come Lyz2 che interviene nelle attività lisozimatiche e riduce l'espressione locale delle citochine pro – infiammatorie (TNF $\alpha$ , IL – 6) e aumenta l'espressione delle citochine anti – infiammatorie (IL – 4 e TGF $\beta$ ). Un altro gene che aumenta la sua espressione in seguito all'intervento di massoterapia è LILRB4 che ha un ruolo regolatore sia del sistema immunitario innato che in quello adattativo. Inoltre secondo Water – Bankers [50] la terapia manuale produce l'aumento di CD68<sup>+</sup> che è responsabile sia dell'aumento dell'edema ma anche dell'aumento della velocità di rigenerazione dei tessuti. L'espressione di questo gene produce un aumento locale dell'infiammazione per promuovere la riparazione dei tessuti e solitamente questo gene si attiva in caso di lesioni croniche.

Ruhlen [49] al contrario non rileva nessun effetto epigenetico in seguito all'applicazione di un trattamento di terapia manuale ma questa divergenza di dati potrebbe essere attribuita al fatto che i tre studi indagano l'espressione di geni e sequenze genetiche differenti.

Si può quindi affermare che la terapia manuale abbia un effetto epigenetico che si identifica con una modifica dell'attività del sistema immunitario [50] e dell'attività dei fattori di crescita [54].

#### **4.4 LIMITI DELLE EVIDENZE**

Il numero degli studi rilevati è relativamente piccolo considerando l'ampiezza dell'argomento trattato, inoltre più della metà degli studi presentano un risk of bias medio o alto. Per quanto riguarda la metanalisi relativa alla conduttanza cutanea è stato possibile analizzare solo i dati di PC1 a causa dell'elevata eterogeneità degli studi e non tutti gli studi selezionati sono stati inclusi nella metanalisi a causa di differenti modalità di misurazione dell'outcome o di presentazione dei dati. Per quanto riguarda la metanalisi relative all'HRV non tutti gli outcome selezionati erano presenti in tutti gli studi quindi alcune metanalisi sono costituite da campioni piccoli ed alcune da due soli studi.

#### **4.5 LIMITI DEI PROCESSI DI REVISIONE**

Le fasi di ricerca, selezione, valutazione e processo di revisione sono state eseguite da un unico revisore e non sono state effettuate ripetizioni delle suddette fasi nel tempo. Inoltre sono stati ricercati solo studi in lingua italiana o inglese riducendo così il campo di ricerca.

## 5 CONCLUSIONI

Con questo studio è stato possibile fare una panoramica generale dei principali effetti biologici con cui si esprimono i diversi trattamenti di terapia manuale e che sottostanno alle modifiche dei principali outcome riabilitativi, come miglioramento del dolore e recupero della funzione.

Sul versante neurofisiologico, l'applicazione della terapia manuale ha dimostrato una serie di effetti che coinvolgono il sistema nervoso sia periferico che centrale. Il sistema nervoso periferico è in grado di elicitarne una risposta muscolare misurabile attraverso l'elettromiografia (EMG) che varia in base all'intensità dell'intervento terapeutico. Inoltre, la terapia manuale è in grado di influenzare l'attività di conduzione delle fibre C, con conseguente effetto ipoalgesico.

A livello del sistema nervoso centrale, la terapia manuale può modificare l'attività cerebrale associata alla percezione del dolore. Inoltre, si osserva un effetto di tipo simpatico rilevabile attraverso l'analisi del metabolismo cerebrale del glucosio.

A supporto di questa tesi l'analisi dell'aumento dell'attività simpatica è confermata dall'aumento della conduttanza cutanea, poiché la rielaborazione dei dati ottenuti mediante metanalisi suggerisce una tendenza verso tale attivazione in seguito all'intervento di terapia manuale.

Sul versante cardiovascolare, si evidenzia anche qui una modifica di tipo simpatico nella variabilità della frequenza cardiaca (HRV) anche senza raggiungere la significatività statistica dalle metanalisi effettuate-

Rispetto al sistema respiratorio la terapia manuale si è dimostrata in grado di migliorare la meccanica respiratoria e la performance.

Infine è emerso che la terapia manuale è in grado di influenzare i meccanismi alla base del processo infiammatorio, aumentandone la componente anti-infiammatoria e riducendo quella pro-infiammatoria. Questo effetto può essere mediato da una modifica dell'espressione genica alla base di tali meccanismi e si evince con la riduzione di una serie di citochine pro infiammatorie.

D'altro canto i risultati delle sintesi quantitative non hanno fatto emergere valori statisticamente significativi rispetto agli outcome analizzati e in generale dal confronto dei tanti studi analizzati è difficile stabilire in maniera "schiacciante" quali siano gli effetti sui diversi meccanismi biologici analizzati. Questo aspetto, in realtà, può essere visto come il risultato del fatto che la terapia manuale agisce su vari livelli dell'organismo in maniera sequenziale e/o simultanea, innescando una cascata di eventi biologici che sommandosi l'uno con l'altro fanno sì che si modifichi lo stato di salute di chi la riceve.

Inoltre è plausibile che gli stessi effetti differiscono in base alle tipologie di tecniche utilizzate, per cui è necessario che le future ricerche in questo ambito si concentrino maggiormente nella costruzione di modelli differenti basati sui differenti approcci.

## 6 BIBLIOGRAFIA

- [1] E. Lederman, G. D. Cramer, R. Donatelli E F. H. Willard, *The Science And Practice Of Manual Therapy*, Elsevier, 2005.
- [2] C. H. Wise, *Orthopaedic Manual Physical Therapy: From Art To Evidence*, Philadelphia : F.A. Davis Company, 2015.
- [3] L. Voogt, J. D. Vries, M. Meeus, F. Struyf E Duncan, «Analgesic Effects Of Manual Therapy In Patients With Musculoskeletal,» *Manual Therapy*, 2014.
- [4] Y. Nadal-Nicolás, J. Á. Rubio-Arias, M. Martínez-Olcina, C. Reche-García, M. Hernández-García E A. Martínez-Rodríguez, «Effects Of Manual Therapy On Fatigue, Pain, And Psychological Aspects In Women With Fibromyalgia,» *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020.
- [5] J. P. Delaney, K. S. Leong, A. Watkins E D. Brodie, «The Short-Term Effects Of Myofascial Trigger Point Massage Therapy On Cardiac Autonomic Tone In Healthy Subjects,» *Blackwell Science Ltd*, 2002.
- [6] G. D. Y. Yelvar, Y. Çirak, Y. P. Demir, M. Dalkiliñç E B. Bozkurt, «Immediate Effect Of Manual Therapy On Respiratory Functions And Inspiratory Muscle Strength In Patients With Copd,» *International Journal Of Copd*, 2016.
- [7] J. E. Bialosky, J. M. Beneciuk, M. D. Bishop, R. A. Coronado, C. W. Penza, C. B. Simon E S. Z. George, «Unraveling The Mechanisms Of Manual Therapy: Modeling An Approach,» *J Orthopedic Sports Physiotherapy*, 2018.

- [8] J. E. Bialosky, M. D. Bishop, D. D. Price, M. E. Robinson E S. Z. George, «The Mechanisms Of Manual Therapy In The Treatment Of Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Model,» *Manual Therapy* , 2009.
- [9] S. May E R. Donelson, «Evidence-Informed Management Of Chronic Low Back Pain With The Mckenzie Method,» *Spine Journal* , 2008.
- [10] J. A. Espejo, M. García-Escudero E E. Oltra, «Unraveling The Molecular Determinants Of Manual Therapy: An Approach To Integrative Therapeutics For The Treatment Of Fibromyalgia And Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis,» *International Journal Of Molecular Sciences*, 2018.
- [11] P. Jowsey E J. Perry, «Sympathetic Nervous System Effects In The Hands Following A Grade Iii Postero-Anterior Rotatory Mobilisation Technique Applied To T4: A Randomised, Placebo-Controlled Trial,» *Manual Therapy* , 2010.
- [12] K. S. Shim Sr, «Intervention Meta-Analysis: Application And Practice Using R Software.,» *Epidemiol Health*, 2019.
- [13] T. J. C. J. E. A. Higgins Jpt, «Cochrane Handbook For Systematic Reviews Of Interventions.,» 2019.
- [14] S. Lewis E M. Clarke, «Forest Plots: Trying To See The Wood And The Trees.,» 2001, *Br Med J*..
- [15] M. Egger, G. Smith E P. An., «Meta-Analysis: Principles And Procedures,» *Br Med J*, 1997.

- [16] R-Core-Team, «A Language And Environment For Statistical Computing,» *R Foundation For Statistical Computing*, 2023.
- [17] M. J. B. P. B. I. H. T. M. C. E. A. Page Mj, «Prisma 2020 Statement: An Updated Guideline For Reporting Systematic Reviews. Bmj,» 2020.
- [18] C. J. Colloca, T. S. Keller E R. Gunzburg, «Neuromechanical Characterization Of In Vivo Lumbar Spinal Manipulation. Part Ii. Neurophysiological Response,» *Journal Of Manipulative And Physiological Therapeutics*, 2002.
- [19] C. W. Gay, M. E. Robinson, S. Z. George, W. M. Perlstein, M. Randall E M. D. Bishop, «Immediate Changes Following Manual Therapy In Resting State Functional Connectivity As Measured By Magnetic Resonance Imaging (Fmri) In Subjects With Induced Low Back Pain,» *J Manipulative Physiol Ther.*, 2015.
- [20] S. Z. George, M. D. Bishop, J. E. Bialosky, G. Z. E M. E. Robinson, «Immediate Effects Of Spinal Manipulation On Thermal Pain Sensitivity: An Experimental Study,» *Bmc Musculoskeletal Disorders*, 2006.
- [21] H. Haavik-Taylor E B. Murphy, «Cervical Spine Manipulation Alters Sensorimotor Integration: A Somatosensory Evoked Potential Study,» *Clinical Neurophysiology*, 2006.
- [22] A. Inami, Takeshi Ogura, S. Watanuki, M. Masud, K. Shibuya, M. Miyake, R. Matsuda, K. Hiraoka, M. Itoh, A. W. Fuhr, K. Yanai E M. Tashiro, «Glucose Metabolic Changes In The Brain And Muscles Of Patients With Nonspecific Neck Pain Treated By Spinal Manipulation Therapy: A Fdg Pet Study,» *Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine*, 2017.

- [23] F. Nougrou, C. Dugas, C. Deslauriers, I. Pagé E M. Descarreaux, «Physiological Responses To Spinal Manipulation Therapy: Investigation Of The Relationship Between Electromyographic Responses And Peak Force,» *Journal Of Manipulative And Physiological Therapeutics*, 2013.
- [24] F. Nougrou, C. Dugas, M. Loranger, I. Pagé E M. Descarreaux, «The Role Of Preload Forces In Spinal Manipulation: Experimental Investigation Of Kinematic And Electromyographic Responses In Healthy Adults,» *Journal Of Manipulative And Physiological Therapeutics*, 2014.
- [25] T. Ogura, M. Tashiro, M. Masud, S. Watanuki, K. Shibuya, K. Yamaguchi, M. Itoh, H. Fukuda E K. Yanai, «Cerebral Metabolic Changes In Men After Chiropractic Spinal Manipulation For Neck Pain;2011,» *Journal Of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 2011.
- [26] I. Pagé, F. Nougrou, C. Dugas E M. Descarreaux, «The Effect Of Spinal Manipulation Impulse Duration On Spine Neuromechanical Responses,» *J Can Chiropr Assoc*, 2014.
- [27] J. Perry E A. Green, «An Investigation Into The Effects Of A Unilaterally Applied Lumbar Mobilisation Technique On Peripheral Sympathetic Nervous System Activity In The Lower Limb,» *Manual Therapy* , 2008.
- [28] J. Perry, A. Green, S. Singh E P. Watson, «A Preliminary Investigation Into The Magnitude Of Effect Of Lumbar Extension Exercises And A Segmental Rotatory Manipulation On Sympathetic Nervous System Activity,» *Manual Therapy* , 2011.

- [29] J. Perry, A. Green, S. Singh E P. Watson, «A Randomised, Independent Groups Study Investigating The Sympathetic Nervous System Responses To Two Manual Therapy Treatments In Patients With Lbp,» *Manual Therapy*, 2015.
- [30] V. Piekarz E J. Perry, «An Investigation Into The Effects Of Applying A Lumbar Maitland Mobilisation At Different Frequencies On Sympathetic Nervous System Activity Levels In The Lower Limb,» *Manual Therapy* , 2016.
- [31] D. A. Smith, A. P. Jacob Saranga, N. A. Kommatas E S. T. Kale, «Effect Of A Lateral Glide Mobilisation With Movement Of The Hip On Vibration Threshold In Healthy Volunteers,» *Journal Of Bodywork And Movement Therapies* , 2018.
- [32] C. L. Sparks, W. C. Liu, J. A. Cleland, J. P. Kelly, S. J. Dyer, K. M. Szetela E J. M. Elliott, «Functional Magnetic Resonance Imaging Of Cerebral Hemodynamic Responses To Pain Following Thoracic Thrust Manipulation In Individuals with neck Pain: A Randomized Tri,» *Journal Of Manipulative And Physiological Therapeutics*, 2017.
- [33] V. Tsirakis E J. Perry, «The Effects Of A Modified Spinal Mobilisation With Leg Movement (Smwlm) Technique On Sympathetic Outflow To The Lower Limbs,» *Manual Therapy*, 2014.
- [34] K. A. Weber, T. D. Wagerb, S. Mackeya, J. M. Elliottc, W.-C. Liud E C. L. Sparkse, «Evidence For Decreased Neurologic Pain Signature Activation Following Thoracic Spinal Manipulation In Healthy Volunteers And Participants With Neck Pain,» *Elsevier*, 2019.

- [35] B. Budgell E B. Polus, «The Effects Of Thoracic Manipulation On Heart Rate Variability: A Controlled Crossover Trial,» *Journal Of Manipulative And Physiological Therapeutics*, 2006.
- [36] C. Cruz-Montecinos, D. Godoy-Olave, F. A. Contreras-Briceño, P. Gutiérrez, R. Torres-Castro, L. Miret-Venegas E R. M. Engel, «The Immediate Effect Of Soft Tissue Manual Therapy Intervention On Lung Function In Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease,» *International Journal Of Copd*, 2017.
- [37] R. M. Engel, S. R. Vemulpad E K. Beath, «Short-Term Effects Of A Course Of Manual Therapy And Exercise In People With Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease:Apreliminary Clinical Trial,» *Journal Of Manipulative And Physiological Therapeutics*, 2013.
- [38] M. Jones, F. Troup, J. Nugus, M. Roughton, E. Me Hodsonc, C. Raynerf, F. Bowen E J. Pryorc, «"Does Manual Therapy Provide Additional Benefit To Breathing Retraining In The Management Of Dysfunctional Breathing? A Randomised Controlled Trial,» *Disability And Rehabilitation*, 2009.
- [39] E. Lohman, G. Pacheco, L. Gharibvand, N. Daher, K. Devore, G. Bains, M. Alameri E L. Berk, «The Immediate Effects Of Cervical Spine Manipulation On Pain And Biochemical Markers In Females With Acute Non-Specific Mechanical Neck Pain: A Randomized Clinical Trial,» *Journal Of Manual & Manipulative Therapy*, 2018.
- [40] F. Molina-Ortega, R. Lomas-Vega, F. Hita-Contreras, G. P. Manzano, A. Achalandabaso, A. J. Ramos-Morcillo E A. Martínez-Amat, «Immediate Effects

Of Spinal Manipulation On Nitric Oxide, Substance P And Pain Perception,» *Manual Therapy*, 2014.

- [41] M. Picchiottino, M. Honoré, C. Leboeuf-Yde, O. Gagey, F. Cottin E D. M. Hallman, «The Effect Of A Single Spinal Manipulation On Cardiovascular Autonomic Activity And The Relationship To Pressure Pain Threshold: A Randomized, Cross-Over, Sham-Controlled Trial,» *Chiropractic & Manual Therapies* , 2020 .
- [42] P. T. V. Rodrigues, L. A. Corre, F. J. J. Reis, N. A. Meziat-Filho, B. M. Silva E L. A. C. Nogueira, «One Session Of Spinal Manipulation Improves The Cardiac Autonomic Control In Patients With Musculoskeletal Pain,» *Spine Journal* , 2021.
- [43] J. A. Teodorczyk-Lnjeyan, H. S. Injeyan E R. Ruegg, «Spinal Manipulative Therapy Reduces Inflammatory Cytokines But No T Substance P Production In Normal Subjects,» *Journal Of Manipulative And Physiological Therapeutics*, 2005.
- [44] B. A. Wall, J. J. Peiffer, B. Losco E J. J. Hebert, «The Effect Of Manual Therapy On Pulmonary Function In Healthy Adults,» *Scientific Reports*, 2016.
- [45] J. Ward, J. Coats, K. Tyer, S. Weigand E G. Williams, «Immediate Effects Of Anterior Upper Thoracic Spine Manipulation On Cardiovascular Response,» *Journal Of Manipulative And Physiological Therapeutics*, 2012.
- [46] T. L. Whelan, J. D. Dishman, J. Burke, S. Levine E V. Sciotti, «The Effect Of Chiropractic Manipulation On Salivary Cortisol Levels,» *Journal Of Manipulative And Physiological Therapeutics*, 2000.

- [47] N. N. Win, A. M. S. Jorgensen, Y. S. Chen E M. T. H. Dc, «Effects Of Upper And Lower Cervical Spinal Manipulative Therapy On Blood Pressure And Heart Rate Variability In Volunteers And Patients With Neck Pain: A Randomized Controlled, Cross-Over, Preliminary Study,» *Journal Of Chiropractic Medicine*, 2014.
- [48] A. Kumar, I. Chaudhry, M. B. Reid E A. M. Boriek, «Distinct Signaling Pathways Are Activated In Response To Mechanical Stress Applied Axially And Transversely To Skeletal Muscle Fibers,» *The Journal Of Biological Chemistry*, 2002.
- [49] R. L. Ruhlen, V. K. Singh, V. K. Pazdernik, L. C. Towns, E. J. Snider, N. J. Sargentini E B. F. Degenhardt, «Change In Rat Spinal Cord Gene Expression After Insiammatory Hyperalgesia Of The Joint And Manual Therapy,» *The Journal Of The American Osteopathic Association* , 2014.
- [50] C. Waters-Banker, T. A. Butterfield E E. E. Dupont-Versteegden, «Immunomodulatory Effects Of Massage On Nonperturbed Skeletal Muscle In Rats,» *Journal Of Applied Physiology* , 2014.
- [51] H.-G. Kim, E.-J. Cheon, D.-S. Ba, Y. H. Lee E B.-H. Koo, «Stress And Heart Rate Variability: A Meta-Analysis And Review Of The Literature,» *Korean Neuropsychiatric Association*, 2018.
- [52] K. E. Hannibal E M. D. Bishop, «Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, And Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale For Stress Management In Pain Rehabilitation,» *Physical Therapy*, 2014.

[53] P. Peixoto, P.-F. Cartron, A. A. Serandour E E. Hervouet, «From 1957 To Nowadays: A Brief History Of Epigenetics,» *International Journal Of Molecular Science*, 2020.

[54] A. Kumar, I. Chaudhry, M. B. Reid E A. M. Boriek, «Distinct Signaling Pathways Are Actiated In Response To Mechanical Stress Applied Axially And Trasversely To Skeletal Miscle Fibers,» *The Journal Of Biological Chemestry* , 2002.

## 7 INDICE DELLE TABELLE

Tabella 1: Picos In Forma Esplicita	11
Tabella 2: Riassunto Degli Articoli Inclusi	16
Tabella 3: Rob 2.0 Tool Per Gli Articoli Selezionati	23
Tabella 4: Dati Estratti Per Eseguire La Metanalisi Della Conduttanza Cutanea	35
Tabella 5: Dati Estratti Per Eseguire La Metanalisi Dell'outcome Hf	37
Tabella 6: Dati Estratti Per Eseguire La Metanalisi Dell'outcome Lf	39
Tabella 7: Dati Estratti Per Eseguire La Metanalisi Dell'outcome Hf	41
Tabella 8: Dati Estratti Per Eseguire La Metanalisi Dell'outcome Hr	43
Tabella 9: Dati Estratti Per Eseguire La Metanalisi Dell'outcome Nuhf	45
Tabella 10 Dati Estratti Per Eseguire La Metanalisi Dell'outcome Nulf	47

## 8 INDICE DELLE FIGURE

Figura 1 Prisma 2020 Flow Diagram .....	15
Figura 3: Forest Plot Dell'outcome Conduttanza Cutanea.....	36
Figura 4: Funnel Plot Dell'outcome Conduttanza Cutanea.....	36
Figura 5: Forest Plot Per L'outcome Hf.....	38
Figura 6: Funnel Plot Dell'outcome Hf .....	38
Figura 8: Funnel Plot Per L'outcome Lf .....	40
Figura 7: Forest Plot Per L'outcome Lf .....	40
Figura 9: Forest Plot Per L'outcome Lf/Hf.....	42
Figura 10: Funnel Plot Per L'outcome Lf/Hf.....	42
Figura 11: Forest Plot Per L'outcome Hr.....	44
Figura 12: Funnel Plot Per L'outcome Hr.....	44
Figura 13: Forest Plot Per L'outcome Nuhf.....	46

Figura 14: Funnel Plot Per L'outcome Nuhf.....	46
Figura 16: Funnel Plot Per L'outcome Nulf.....	48
Figura 15: Forest Plot Per L'outcome Nulf.....	48

## 9 APPENDICI

### 9.1 Appendice 1: strategia di ricerca PubMed

Utilizzando la ricerca avanzata è stata creata una stringa di ricerca combinando termini mesh con parole della ricerca libera. In particolare è stato utilizzato il termine mesh “Musculoskeletal Manipulations” che è un termine esistente dal 2002. Sono stati aggiunti alla stringa anche tutti i termini sinonimi del termine mesh per recuperare gli articoli precedenti alla data di creazione. Inoltre sono stati utilizzati i termini liberi “neurophysiological response”, “metabolic changes”, “autonomic response”, “biological change”, “neuromechanical response”, “sympatetic change” e “genetic effects”. Inoltre sono stati aggiunti i filtri “Clinical Trials” e “Randomized Controlled Trials”

### 9.2 Appendice 2: strategia di ricerca Cochrane Library:

La ricerca è stata eseguita utilizzando il *search manager* messo a disposizione sulla piattaforma Cochrane. Sono stati utilizzati sia termini mesh che operatori booleani, sia il termine jolly asterisco (\*) che serve per troncare la parola in cui viene apposto e includere tutti gli articoli che contengono al loro interno un termine che presenta quella radice. Inoltre sono stati visualizzati solo i risultati presenti nella casella *trials* della ricerca.

#1 MeSh descriptor [Musculoskeletal Manipulation] explode all trees

#2 biologic\* effect

#3 neurophysiologic\* effects

#4 metabolic\* change

#5 genetic\* change

#6 #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5)

### 9.3 Appendice 3: strategia di ricerca su PEDro

È stata utilizzata la ricerca semplice eseguendo una ricerca separata per ogni outcome individuato.

manual therap\*; autonomic response

manual therap\*; metabolic change

manual therap\*; neurophysiological response

manual therap\*; genetic effect

manual therap\*; biological effects