

Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA

PRESIDENTE: *Ch.ma Prof.ssa Veronica Macchi*

TESI DI LAUREA

**MANIPOLAZIONI CERVICALI E RISCHI VASCOLARI CORRELATI
CERVICAL MANIPULATION AND ASSOCIATED CARDIOVASCULAR RISKS**

RELATORE: Prof. Daniele Ceron

LAUREANDO: Luca Bano

Anno Accademico 2022/2023

SOMMARIO

Abstract	ii
English Abstract	iii
INTRODUZIONE	1
Scopo della ricerca	1
LA MANIPOLAZIONE CERVICALE	2
Anatomia funzionale	2
Utilizzo della manipolazione	2
Controindicazioni alla manipolazione	3
Patofisiologia	3
Epidemiologia del dolore al collo (Neck Pain)	5
MATERIALI E METODI	6
Strumenti e Stringa di Ricerca	6
Criteri di Eleggibilità	6
Criteri di Esclusione e selezione degli articoli	6
RISULTATI	8
Mann et al (2001) ¹⁷	8
Stevinson et al (2002) ¹⁸	9
Dittrich et al (2007) ¹⁹	10
Ernst (2007) ²⁰	10
Rubinstein et al (2008) ²¹	12
Miley et al (2008) ²²	12
Paciaroni et al (2009) ²³	15
Ernst et al (2010) ²⁴	15
Haynes et al (2012) ²⁵	17
Wynd S. et al (2013) ²⁶	18
Béjot et al (2013) ²⁷	19
Biller et al (2014) ²⁸	19
Chung et al (2015) ²⁹	20
Thomas et al (2015) ¹⁰	20
Whedon et al (2015) ³⁰	21
Cassidy et al (2016) ³¹	22
Moser et al (2019) ³²	22
Plachinski et al (2021) ³³	23
DISCUSSIONE	24
CONCLUSIONI	28
BIBLIOGRAFIA	29

Abstract

Scopo dello studio

La presenza di una correlazione tra la manipolazione cervicale HVLA (High Velocity Low Amplitude) e un avvenimento cardiovascolare avverso rimane ancora oggi senza una risposta chiara. Coloro che utilizzano la manipolazione (chiropratici, osteopati and fisioterapisti), certi della sicurezza visti i bassi rapporti di probabilità con cui può avvenire un evento avverso, affermano che non sussistono problematiche e talvolta non informano il paziente dei rischi. I medici, soprattutto neurologici, rimarcano che le complicanze creino quadri patologici gravi seppur siano rare sconsigliando l'utilizzo della manipolazione. Questa revisione della letteratura si pone come obiettivo di trovare la risposta al quesito per cui la manipolazione sia la causa degli eventi avversi cardiovascolari.

Materiali e metodi

La ricerca è stata eseguita su PubMed da Luglio ad Agosto 2023 includendo gli studi e le revisioni in ogni lingua che contenessero l'analisi della correlazione tra la manipolazione e gli eventi cardiovascolari avversi. Sono stati esclusi gli studi su cadaveri, case report, case series, sondaggi, commenti

Risultati e Discussione

Le revisioni della letteratura hanno riscontrato la presenza della correlazione basandosi però sugli stessi studi caso-controllo e sulla grande presenza in letteratura di case report e case series. Gli studi riportano, invece, la possibilità che la manipolazione sia solo uno dei fattori meccanici scatenanti e come possa essere la compresenza di più fattori la causa dell'evento avverso cardiovascolare. Inoltre, in altri studi viene evidenziato come, data la sintomatologia tipica dell'evento avverso, mal di testa e dolore al collo, il paziente si rechi sia dal medico che dal terapeuta manuale. Essendo l'associazione risultata statisticamente significativa sia per quanto riguarda la terapia manipolatoria che per le visite dal medico di base, in alcuni studi viene riportato come non sia possibile scartare l'ipotesi nulla (in nessun caso è presente la correlazione).

Conclusione

Seppur non ci sia ancora una risposta certa, gli ultimi studi emersi, i quali sono successivi alle revisioni trovate, hanno riportato tutti l'assenza della correlazione, riaprendo la questione. È chiaro come, nonostante sia complesso per la rarità della problematica, portare uno studio prospettico con un maggior numero di soggetti sia necessario. Allo stesso modo data la sporadicità degli eventi, rimane importante e fondamentale eseguire al meglio lo screening del paziente così da riconoscere le "red flags", quali il dolore al collo, il mal di testa e altri traumi al collo subiti in precedenza che possono richiamare la problematica di un evento cardiovascolare avverso in corso.

English Abstract

Purpose of the study

To today the presence of an association between cervical manipulation HVLA (High Velocity Low Amplitude) and an adverse cardiovascular event is still without a certain answer. Those practitioner who use manipulation (chiropractors, osteopath and physio/physical therapist), confident in its safety from the low probability with which an adverse event can occur, claim that there are no problems and sometimes they do not inform the patient of the risks. Doctors, especially neurologist, point out that these complications create serious pathological scenario although they are rare advising to not use the manipulation. This review of the literature aims to find the answer to the question of whether manipulation is the cause of adverse cardiovascular events.

Methods

The search was performed on PubMed from July to August 2023 including studies and reviews in each language that contained the analysis of the association between the manipulation and adverse events. Studies on cadavers, case reports, case series, surveys and comments were excluded.

Results and discussion

The reviews have found the presence of a correlation, however, it was based on the same case-control studies and on the large presence of case reports and case series in the literature. Instead, the studies report the possibility that the manipulation is actually one of the mechanical trigger factors and that the co-presence of multiple ones could be the cause of the adverse cardiovascular event. Nevertheless, in some studies it is highlighted how, given the typical symptoms of the adverse event, headache and neck pain, the patient seeks help to the doctor and manual therapist. Since the association was found statistically significant for both the primary care doctor and manual therapist, some articles suggest the null hypothesis (in both cases there is no correlation).

Conclusion

Although there is not yet a certain answer, the latest studies, which follow all the reviews found, have all reported the absence of an association, reopening the question. Despite being complex due to the rarity of the problem, carrying out a prospective study with a greater number of subjects is necessary. Likewise, given the sporadic nature of the events, it remains important and fundamental to perform the best screening of the patient to recognize the "*red flags*", such as neck pain, headaches and other neck traumas suffered previously by the patients, which may recall an ongoing adverse cardiovascular event.

INTRODUZIONE

Scopo della ricerca

Ho deciso di perseguire questo argomento in quanto durante il mio periodo di tirocinio, svolto negli Stati Uniti tramite la borsa di studio Ulisse dell'Università, ho potuto seguire il professor Joseph Biland. I suoi trattamenti sono caratterizzati dall'utilizzo della terapia manuale, in particolare degli High Velocity Low Amplitude (HVLA) anche chiamati manipolazioni o *thrust*, di cui è esperto ed istruttore. A sua volta lui stesso si è offerto di insegnarmi, migliorando e aumentando la mia conoscenza e capacità pratica in questo campo.

Il quesito di questa tesi è nato durante una delle prime conversazioni che ho avuto con lui in quanto la mia paura principale nell'eseguire una manipolazione cervicale era quella di provocare danni di tipo vascolare durante l'esecuzione di tali manovre. Per questo motivo ho deciso di eseguire una revisione narrativa così da ridurre i miei dubbi e fare più luce sull'argomento.

LA MANIPOLAZIONE CERVICALE

Anatomia funzionale

Con i termini HVLA e manipolazione intendiamo la stessa tipologia di trattamento per cui un'articolazione viene posta al limite del proprio range di movimento (*Range of motion* - ROM) il quale potrebbe essere ridotto a causa di un blocco biomeccanico che genera dolore. Successivamente viene esercitata una forza ad alta velocità di breve durata che permette di superare la resistenza patologica, ristabilendo il range fisiologico dell'articolazione. Così facendo viene prodotto un allungamento forzato dei fusi muscolari provocando una risposta inibitoria riflessa massiva e non per forza localizzata da parte del sistema muscoloscheletrico che rilassa la muscolatura riducendone la tensione.¹ Inoltre attraverso l'utilizzo di un elettromiografo è stato possibile evidenziare come non sia il "pop" prodotto dalla cavitazione, spazio tra le vertebre che si crea durante il trattamento, dell'HVLA quanto la velocità della manipolazione. Infatti, con un'applicazione più lenta è stato lo stesso possibile sentire la cavitazione ma non sono state rilevate risposte elettromiografiche.²

Se applichiamo questo concetto al complesso cervicale della colonna vertebrale, il fisioterapista posiziona la vertebra cervicale scelta in *lock out*, posizione che permette di focalizzare il movimento sulla singola vertebra, raggiungendo il limite che restringe il movimento completo. Questa viene raggiunta prima tramite una rotazione iniziale della vertebra, successivamente induce l'inclinazione della testa dal lato opposto alla rotazione. Per concludere il fisioterapista impone un glide laterale della vertebra e applica la forza con un movimento piccolo e rapido che libera la vertebra e migliora il ROM.

Utilizzo della manipolazione

Seppur le ricerche nell'ambito della terapia manuale non sembrano sostenere completamente l'utilizzo di questa tecnica, la revisione sistematica della Chocrane Library "*Manipulation or Mobilisation for Neck Pain (Review)*" di Gross et al (2010)⁵ ha riscontrato solo correlazioni lievi e moderate riguardo i benefici se applicata da sola soprattutto per i risultati a lungo termine; al contrario nel momento in cui essa viene applicata insieme all'esercizio fisico si hanno risultati migliori sia a breve che a lungo termine come confermato nel trial clinico randomizzato di Walker et al (2002) e dalla stessa revisione della Cochrane di Gross et al (2004).⁶ Un'ulteriore conferma sull'efficacia della "coppia terapeutica" è presente nella revisione sistematica di Boyles et al (2011) in cui si afferma che nonostante non ci sia un programma riabilitativo definitivo per il trattamento delle radiculopatie cervicali e servano maggiori trial randomizzati, esiste un consenso generale favorevole alla terapia manuale combinata all'esercizio fisico nella riduzione del dolore, miglioramento delle funzioni e del ROM attivo.⁷

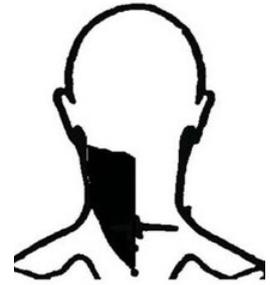
Controindicazioni alla manipolazione

Le controindicazioni per questa tecnica riguardano la sintomatologia con cui il paziente si presenta:

- Le 5 “D” di Codman:
 - *Dizziness*: Vertigini
 - *Dysphagia*: Disfagia
 - *Dysarthria*: Disartria
 - *Diplopia*: Diploplia
 - *Drop attacks*: Attacco con caduta, ossia una caduta improvvisa senza perdita di coscienza e recupero nel giro qualche secondo o minuto
- Le 3 “N”:
 - *Nausea*: Nausea
 - *Nystagmus*: Nistagmo
 - *Numbness*: Intorpidimento
- *Ataxia*: Atassia³⁻⁴

Inoltre, altri fattori di allarme che spingono ad avere una maggiore prudenza e maggior bisogno di ragionamento clinico nel caso si possa utilizzare la manipolazione sono:

- Pressione sanguigna maggiore di 140/90 mmHG
- Instabilità legamentosa della colonna cervicale
- Problematiche riscontrate durante il mantenimento della posizione pre-manipolativa
- Presenza di sintomi all’esame neurologico
- Presenza di sintomi a test durante il tracciamento oculare
- Localizzazione della zona dolorosa in quanto risulta molto simile alla zona di dolore per un evento cardiovascolare avverso. Si manifesta con un dolore omolaterale della zona posteriore del collo fino all’occipite nel caso in cui è coinvolta l’arteria vertebrale, la presenza di dolore nella zona temporale e frontale del cranio nel caso in cui è coinvolta l’arteria carotide interna⁴.



Patofisiologia

Data la posizione estrema in cui avviene indotto l’HVLA e l’applicazione di una forza in prossimità delle arterie si potrebbe pensare che durante il thrust ci possano essere dei problemi vascolari legati a possibili stiramenti o rotture delle varie strutture adiacenti. In particolar modo i danni sembrerebbero ledere le arterie carotidi interne e le arterie vertebrali in quanto la carotide interna scorre

parallelamente ai corpi della colonna vertebrale cervicale e l'arteria vertebrale scorre tra i forami vertebrali delle vertebre cervicali. Secondo quanto riportato da Herzog nel 2012 e nel 2015 ciò non sembrerebbe avvenire e lo stress applicato ai tessuti non sarebbe diverso da un possibile stiramento applicato durante il controllo del ROM o un qualsiasi altro movimento eseguito liberamente dal paziente.⁸⁻⁹

La principale forma di evento avverso è la dissezione dell'arterie cervicali (CAD), rispettivamente della dell'arteria vertebrale (VAD) e della carotide interna (ICAD). Poi, la dissezione sembra essere la causa degli altri eventi avversi, tra cui l'ictus.

Dal punto di vista anatomico-patologico (figura 1), la dissezione è caratterizzata da una lacerazione o formazione di un ematoma nella parete muscolare della tunica media del vaso. Ciò può portare all'occlusione dell'arteria, al rilascio di materiale trombotico con conseguente occlusione o addirittura alla formazione di un aneurisma che può rompersi

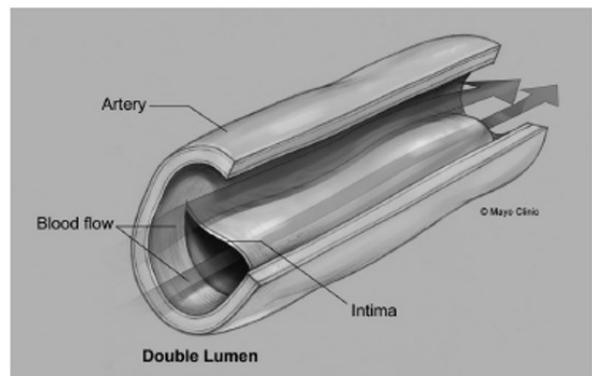


Figura 1. Possibile danno derivato a seguito della dissezione

successivamente andando quindi a causare un ictus.¹⁰⁻¹¹ Negli studi, viene fatto particolare riferimento al segmento dell'arteria

vertebrale che fuoriesce dalla prima vertebra cervicale e si porta bruscamente posteromedialmente in maniera quasi orizzontale entrando successivamente all'interno del forame magno.³ Per il percorso e il brusco cambio di direzione dell'arteria questa potrebbe venire stirata o compressa da C1 soprattutto durante la rotazione (figure 2-3). Per quanto riguarda l'arteria carotide interna invece, che giace liberamente nei tessuti molli del collo rendendola più mobile, si presume che la dissezione derivi dalla compressione dell'arteria contro i processi trasversali o contro la massa ossea delle vertebre cervicali superiori²³.

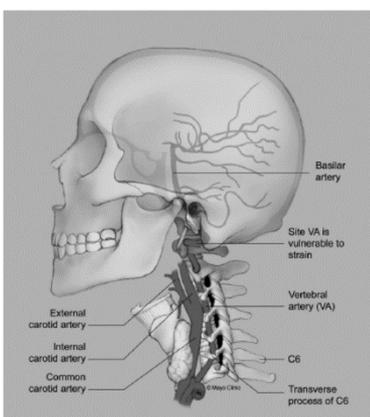


Figura 2. Visione laterale dell'arteria carotide interna e dell'arteria vertebrale, dove viene evidenziata il possibile punto di dissezione



Figura 3. Possibile meccanismo di lesione dell'arteria vertebrale causato dalla manipolazione

Durante la lettura degli articoli ho potuto notare come seppur siano presenti casi “sfortunati”, se pensiamo al numero di manipolazioni che vengono fatte quotidianamente, il numero di eventi avversi sembra molto ridotto. Riguardo queste problematiche le stime in letteratura sono variabili aggirandosi da 1.3 per 100 000 pazienti all’anno come migliore rapporto¹² fino anche a 1 caso ogni 3.85 milioni di manipolazioni cervicali effettuate all’anno.⁴

Al momento in letteratura si trovano articoli contrastanti con conclusioni differenti a causa di:

- Una mancanza della descrizione specifica della tecnica di manipolazione effettuata
- Le numerose tecniche differenti utilizzate nell’esecuzione della manipolazione
- L’assenza di una tecnica specifica o criterio per identificare la correlazione tra la manipolazione e l’evento avverso
- la prevalenza di case report e case series di pazienti con effetti avversi successivi alla manipolazione basati sul criterio temporale.

Seppur la lettura di questi numerosi articoli sembra confermare la presenza della correlazione tra gli HVLA e le problematiche vascolari essi hanno bassa evidenza scientifica ai fini di confermare la presenza o meno di una correlazione.

Epidemiologia del dolore al collo (Neck Pain)

Ma perché è bene indagare questa problematica? La cervicalgia, nota anche come dolore al collo (*Neck Pain*) o dolore cervicale, è caratterizzata da disagio avvertito nell'area del collo, compresa la parte anteriore, con la condizione che la fonte di questo dolore provenga dalla colonna cervicale e anziché dalle strutture viscerali del collo. Sembra essere una delle più importanti problematiche riguardo ai disordini muscoloscheletrici, seconda solo alla lombalgia. In più risulta seconda per quanto riguarda le cause di assenza dal lavoro anche in questo caso dopo la lombalgia.¹³⁻¹⁴ Colpisce circa il 10-20% della popolazione in un dato momento, con il 54% che ha sperimentato dolore al collo nei sei mesi precedenti. Il meccanismo preciso causante la compromissione rimane ancora un quesito da risolvere completamente, ma i fattori di rischio maggiormente citati includono uno stile di vita sedentario, condizioni lavorative, traumi cervicali precedenti, anomalie posturali e problemi neuromuscolari legati ai muscoli cervicali.¹⁵⁻¹⁶ Di conseguenza risulta un fattore molto impattante all’interno della sanità e della società.

Nel momento in cui sarà possibile distinguere un trattamento “gold standard” con il più basso rischio di problematiche avverse e il più alto tasso di miglioramento della condizione sarà un passo avanti nell’evidenza scientifica.

MATERIALI E METODI

Strumenti e Stringa di Ricerca

La revisione è iniziata il 13 luglio con la ricerca che si è prolungata fino al 2 agosto, inizialmente leggendo due articoli indicatemi dal professor Biland e successivamente iniziando la ricerca su PubMed tramite stringhe generiche, per esempio “cervical manipulation” o “cervical manipulation and risk” o “cervical manipulation and vascular risk”, così da farmi un’idea di quanta letteratura poteva esserci a riguardo nelle banche dati e per cercare una definizione standard di quella che è una manipolazione. Per la ricerca è stata utilizzata questa stringa: (“High Velocity Low Amplitude”; OR “Manipulation, Spinal”[Mesh] OR “Spinal Manipulation” OR “Lumbar Manipulation” OR “Manipulation Lumbar” OR “Cervical Manipulation” OR “Manipulation Cervical”) AND “Cardiovascular Diseases”[Mesh] AND “adverse effects”[Subheading] con il filtro per comprendere tutti gli articoli dal 1995 al 2023 nei database di PubMed/Embase e UpToDate.

Criteri di Eleggibilità

Sono stati inclusi articoli in qualsiasi lingua e sono stati inclusi revisioni sistematiche, studi caso-controllo, studi di coorte, studi trasversali che concordassero con i criteri PICO:

- Popolazione: Persone di qualsiasi età, sesso, etnia che avessero la maggiore età
- Intervento: utilizzo della manipolazione cervicale come intervento per dolore cervicale e successiva assenza di evento vascolare avverso
- Comparazione: utilizzo della stessa tecnica e successiva presenza di evento vascolare avverso
- Outcomes: Presenza di correlazione evidente non basata sul criterio temporale

Criteri di Esclusione e selezione degli articoli

L’esclusione è avvenuta basandosi sull’argomento proposto dei titoli e/o degli abstracts degli articoli. Qualora non fosse ben definito o ci fossero dei dubbi riguardo il contenuto, l’articolo è stato recuperato ed è stato letto il testo.

Sono stati trovati un totale di 156 articoli, 28 non sono stati reperibili e 55 sono stati scartati dopo aver letto il titolo in quanto non combaciavano con l’argomento scelto. 21 sono stati scartati dopo aver letto l’abstract in quanto anch’essi non erano pertinenti. Dei rimanenti 52 articoli, 34 sono stati scartati in quanto consistevano in sondaggi (4), manoscritti (1), articoli editoriali (5), lettere di commento (8), case series (3), case report (10) e studi fisiologici su cadaveri (3). Infine sono rimasti 18 articoli di cui 9 revisioni, 7 studi di cui: 1 studio caso-controllo, 1 studio trasversale caso-controllo e 1 trial clinico randomizzato, 1 studio trasversale, 1 studio retrospettivo-prospettico e 2 studi retrospettivi (figura 4 e Tabella 1).

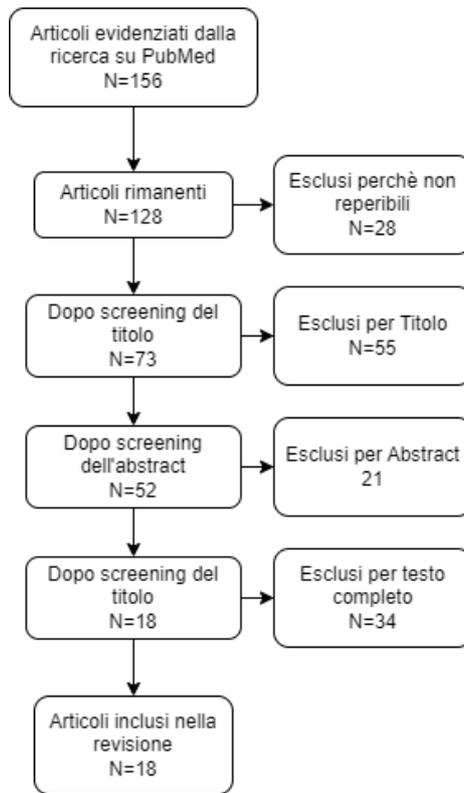
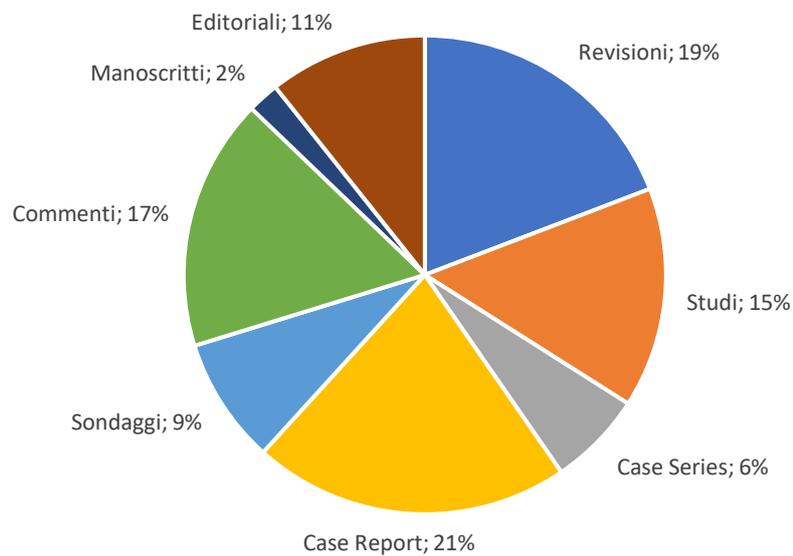


Figura 4. Flow chart della ricerca

Articoli totali



■ Revisioni ■ Studi ■ Case Series ■ Case Report ■ Sondaggi ■ Commenti ■ Manoscritti ■ Editoriali

Tabella 1. Riassunto della tipologia di articoli trovati dalla ricerca

RISULTATI

Anno	Autore	Tipologia studio	SI	NO
2001	Mann ¹⁷	Revisione	0	1
2002	Stevinson ¹⁸	Revisione	1	0
2006	Dittrich ¹⁹	Studio caso-controllo	1	0
2007	Ernst ²⁰	Revisione	1	0
2008	Rubinstein ²¹	Revisione	1	0
2008	Miley ²²	Revisione	1	0
2009	Paciaroni ²³	Revisione	1	0
2010	Ernst ²⁴	Revisione	1	0
2012	Haynes ²⁵	Revisione	?	?
2013	Wynd ²⁶	Revisione	0	1
2013	Béjot ²⁷	Studio retrospettivo+prospettico	1	0
2014	Biller ²⁸	Revisione	1	0
2015	Chung ²⁹	Revisione	?	?
2015	Thomas ¹⁰	Studio caso-controllo trasversale	0	1
2015	Whedon ³⁰	Studio retrospettivo	0	1
2016	Cassidy ³¹	Studio case-crossover	0	1
2019	Moser ³²	Trial randomizzato	0	1
2021	Plachinski ³³	Studio retrospettivo	?	?
18			9	6

Tabella 2. Riassunto riguardo la presenza o meno di correlazione

Mann et al (2001)¹⁷

In questa revisione viene spiegata la differenza tra la manipolazione e la mobilizzazione. La prima utilizza come sopracitato un movimento di piccola ampiezza ma ad alta velocità, mentre la seconda utilizza forza e velocità minori. Per questo motivo sono considerate responsabili degli incidenti all'arteria vertebrale queste caratteristiche, insieme alla rotazione applicata (Schmitt 1991)³⁴ o qualsiasi movimento a scatto rapido (Haldeman et al 1999)³⁵, (Frisoni e Anzola 1991, Smith e Estridge 1962)^{36,37}. Per quanto riguarda la forza applicata vengono citati studi dove viene evidenziato l'utilizzo di una forza minore rispetto alle manipolazioni in altre zone della colonna vertebrale (Conway et al 1993, Herzog et al 1993, Kawchuk and Herzog 1993, Kawchuk et al 1992)³⁸⁻⁴¹. ma come non si conosca ancora come questa sia applicata alla vertebra. Per la seconda caratteristica della manipolazione viene evidenziato come sia stata studiata la durata della manipolazione e non la velocità di applicazione effettiva. Nonostante ciò, visto che il tempo di applicazione rispetto alla

manipolazione toracica (Herzog et al 1993, Kawchuk and Herzog 1993, Kawchuk et al 1992)³⁹⁻⁴¹, è più breve si può desumere che la velocità sia un fattore associato agli eventi avversi. Per quanto riguarda la tipologia di manipolazione, vengono citati gli studi che evidenziano l'allungamento dell'arteria vertebrale durante la rotazione del capo e l'inclinazione laterale (Selecki 1969, Nibu et al 1997)^{42,43} evidenziando come sia più probabile un evento avverso nel momento in cui viene utilizzata una manipolazione con un ROM più ampio. Le ipotesi per cui le complicanze vertebrobasilari avvengono rimangono:

- Dissezione dell'arteria con alterazione del flusso che può portare ad una trombogenesi o comunque danneggiare l'endotelio,
- Vasospasmo, che causa un ematoma intramurale e di conseguenza dissezione che occlude l'arteria producendo ischemia o tramite una vasocostrizione per il rilascio di sostanze all'interno del vaso, anche se questo risulta essere provato solo su studi su cadavere
- Emostasi, ossia uno stop o rallentamento temporaneo del flusso sanguigno con conseguente ischemia, anche se questo deve ancora essere comprovato
- Danni endoteliali dell'arteria a causa di piccoli traumi, come la contusione da compressione e rotazione durante la manipolazione, con sempre successiva formazione di trombi

Stevinson et al (2002)¹⁸

In questa revisione vengono distinti eventi avversi minori e gravi. Per i primi riporta una revisione di cinque studi prospettici, di cui il più grande coinvolgeva 1058 soggetti, dove è stato concluso che almeno una reazione avversa minore si verifica in circa la metà dei pazienti che subiscono una manipolazione spinale (55%, n = 580), la cui più comune era il disagio locale. Il 74% (n =1052) delle reazioni è scomparso entro 24 ore (Ernst 2001)⁴⁴. Questi risultati sono stati confermati da uno studio simile in Svezia con 625 pazienti (Leboeff-Yde et al 1997)⁴⁵ e da uno più piccolo (68 pazienti) nel Regno Unito pubblicato dopo la revisione (Barrett et al 2000)⁴⁶.

Per gli eventi gravi viene riportata una revisione del 1996 nel quale erano identificati 295 casi di complicazioni dopo la manipolazione spinale (Assendelft et al 1996)⁴⁷ tra cui 165 incidenti vertebrobasilari di cui 29 fatali avvenuti dopo la manipolazione in rotazione. La causa era più comunemente la VAD all'articolazione atlanto-assiale, con lacerazione intima, sanguinamento intramurale o pseudoaneurisma che portava a trombosi o embolia (Frisoni e Anzola 1991)³⁶. Viene riportata anche un'altra revisione che, tra il 1925 e il 1997, ha individuato 177 casi (di cui 32 fatali) attribuiti alla manipolazione e le lesioni più frequentemente segnalate coinvolgevano la dissezione o lo spasmo arterioso e le lesioni del tronco encefalico (Di Fabio 1991)⁴⁸.

Nonostante ciò, viene riportato che le stime dell'incidenza di eventi avversi gravi sono speculative e sottosegnate, con la più affidabile ottenuta da uno studio caso controllo per cui si osserverebbero circa 1,3 casi di incidenti vertebrobasilari attribuibili alla manipolazione entro 1 settimana dall'inizio dei sintomi ogni 100.000 persone di età inferiore ai 45 anni che ricevono un trattamento manipolatorio (Rothwell et al 2001)¹²

L'analisi si conclude con la considerazione dell'autore che la maggior parte degli articoli citati concordano riguardo il fatto che le complicazioni gravi della manipolazione sono rare citando anche un'analisi retrospettiva di 26 casi di VAD che ha trovato l'attività sportiva nel 15% dei casi come il fattore scatenante l'evento avverso e l'11% nella manipolazione spinale (Saeed et al 2000)⁴⁹.

Dittrich et al (2007)¹⁹

Nello studio caso-controllo del include complessivamente 94 pazienti, di cui 47 affetti da dissezione delle arterie cervicali (CAD) e 47 pazienti senza CAD ma con ictus di altra eziologia comparabili. Il dolore al collo nei 7 giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi è stato segnalato più frequentemente nei pazienti con CAD ($p = 0,01$). Nell'esame neurologico, il deficit motorio e il punteggio medio della National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), che misura la gravità dell'ictus, erano più alti nel gruppo non-CAD, dimostrando un ictus più lieve nei pazienti CAD. L'analisi individuale dei fattori meccanici scatenanti (sollevamento pesi, rapporto sessuale, trauma cervicale diretto lieve, trauma indiretto al collo, movimenti veloci a scatti della testa, attività sportiva, manipolazione) la dissezione non ha mostrato una differenza significativa tra pazienti CAD e non-CAD, mentre l'analisi cumulativa dei fattori è emersa una differenza significativa solo quando si considerano le 24 ore ($p = 0,01$). La manipolazione cervicale (HVLA) entro 30 giorni prima dell'insorgenza dei sintomi non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,16$) ma è stata segnalata più frequentemente nei pazienti CAD ($n = 10$ contro non CAD $n = 5$), il rapporto di OR di 2,3 (IC al 95% 0,7-7,2). L'analisi con correzione per sesso, diabete, fumo, ictus precedenti e storia familiare positiva, dimostra che l'associazione tra HVLA e CAD diminuisce.

Ernst (2007)²⁰

In questa revisione distingue varie tipologie di studi:

per serie di casi retrospettive dove cita:

- uno di Haldemann et al (2002)⁵⁰ su 64 casi che soffrivano di dolore al collo ed emicrania, in 48 non è stato possibile evidenziare fattori di rischio. In 46 pazienti, 8 avevano avuto una guarigione completa, due erano deceduti mentre il resto aveva ancora deficit neurologici.

- Lo studio di Young e Chen (2003)⁵¹ analizza 9 pazienti con vertigini dopo la manipolazione. Il tempo medio tra la manipolazione e i sintomi era di 17 ore. Tutti i pazienti hanno avuto una guarigione completa.
- L'analisi di Reuter et al. (2006)⁵² per cui in 36 casi di VAD, 30 avevano deficit neurologici all'ammissione ma alla dimissione solo 18 ne presentavano ancora. Nel 14% dei casi, l'insorgenza dei sintomi è avvenuta durante il trattamento e nel 12% entro un'ora. Tutti i pazienti erano stati trattati con manipolazioni spinali per il dolore al collo o alla schiena.

Per serie di casi prospettiche citando:

- Cagnie et al. (2004)⁵³ dove, tramite un questionario, di 465 pazienti trattati con manipolazioni, il 61% ha riportato almeno un effetto avverso. Questi però, erano solo di tipo lieve e transitorio. Inoltre il 21% degli effetti post-manipolazione è stato vissuto come "grave" e il 27% dei pazienti si è sentito limitato nelle loro attività quotidiane.
- Hurwitz et al. (2004)⁵⁴, in un trial che confrontava la manipolazione con la mobilizzazione, hanno evidenziato effetti avversi. Dei 280 pazienti, il 30%, di cui una maggioranza era stata manipolata, ha riportato almeno un effetto avverso moderato tra cui l'incremento del dolore, il mal di testa, la stanchezza e il dolore irradiato. L'80% è iniziato entro 24 ore e non sono state riportate complicazioni gravi.

Per studi caso-controllo riportando:

- In Dziewas et al. (2003)⁵⁵ i pazienti con dissezioni dell'arteria vertebrale hanno riferito più frequentemente di aver subito manipolazioni in precedenza alla dissezione (6% contro 30%). La VAD bilaterale è stata significativamente associata a una manipolazione precedente. 5 ICAD sono state associate alle manipolazioni spinale precedente ma hanno avuto un buon recupero. 14 VAD sono state collegate alla manipolazione, di cui dieci hanno avuto un buon recupero.
- Rothwell et al. (2001)¹², i quali hanno trovato 582 casi in un periodo di 5 anni in tutto l'Ontario in Canada e una probabilità di 5 volte maggiore di avere un incidente vertebrobasilare nei pazienti di età inferiore a 45 anni entro una settimana dalla visita da un chiropratico. Inoltre i casi avevano 5 volte più probabilità di aver avuto più di 3 sedute nel mese precedente all'evento.
- Smith et al. (2003)⁵⁶ nell'analisi di 51 pazienti di età inferiore ai 60 anni, ha evidenziato una probabilità maggiore di avere subito la manipolazione entro 30 giorni nel gruppo VAD associata alla manipolazione (14% contro il 3% - odds ratio [OR] 6.62).

Rubinstein et al (2008)²¹

In questa revisione distingue gli eventi avversi in benigni e gravi. Per i primi afferma che sono stati descritti prospetticamente e sistematicamente e che in generale sono di lieve o moderata intensità con scarsa o nessuna influenza sulle attività quotidiane e guariscono spontaneamente. Questi sono: dolori irradiati, nausea, vertigini o stanchezza.

Tra quelli gravi si trova l'ictus dell'arteria vertebrobasilare, confermando che le stime riguardo l'avvenimento variano molto e facendo riferimento all'analisi di Rothwell et al (2001)¹² sopraccitata e all'analisi di Cassidy et al. (2008)⁵⁷, basata sulla popolazione dell'Ontario. In Cassidy et al. vengono osservati solo 8 casi di ictus in 9 anni in soggetti di età inferiore ai 45 anni esposti al trattamento chiropratico senza nessuna associazione tra il trattamento e l'ictus per coloro di età superiore ai 45 anni sono stati. Oltre a Cassidy et al (2008)⁵⁷, vengono riportati altri 3 studi caso-controllo. Di questi 4, 3 (Rothwell et al 2001, Smith et al 2003 e Cassidy et al 2008)^{12,56-57} hanno dimostrato una forte associazione tra la terapia manuale cervicale e l'ictus ma presentano bias che mettono in dubbio i risultati. In uno di questi (Cassidy et al 2008)⁵⁷ è stata trovata un'associazione altrettanto forte anche per coloro che hanno visitato il medico di base durante lo stesso periodo. Ciò suggerisce una connessione casuale piuttosto che causale favorendo l'ipotesi che i pazienti cercano cure per il dolore al collo o il mal di testa causati da un ictus dell'arteria vertebrobasilare in corso.

Miley et al (2008)²²

In questa revisione riguardo l'associazione causale tra la manipolazione e la dissezione dell'arteria vertebrale vengono utilizzati i criteri di Bradford Hill.

- Il criterio temporale è soddisfatto con un'evidenza da debole a moderata e più precisamente:
 - il primo studio evidenzia la presenza di eventi avversi in 26 soggetti (72,2%) su 36 totali (Reuter et al 2006)⁵²;
 - il secondo studio una maggiore probabilità di essere stati sottoposti alla terapia manuale entro 30 giorni dall'ictus (Smith et al 2003)⁵⁶;
 - il terzo studio evidenzia una probabilità di 5 volte superiore per l'avvenimento dell'evento avverso entro una settimana dalla visita specialistica per coloro che avevano un'età inferiore a 45 anni (Rothwell et al. 2001)¹²;
 - nel quarto studio citato, 40 (63%) dei 64 soggetti ha riferito l'insorgenza immediata di sintomi neurologici con la presenza di questi, in 8 casi è stata tra 5 e 30 minuti, in 12 tra 30 minuti e 48 ore, e in 3 casi tra 48 ore e 11 giorni (Haldeman et al 2002)⁶⁴;

nel quinto studio con 126 soggetti, la manipolazione era stata eseguita più frequentemente nei pazienti con dissezione dell'arteria vertebrale (VAD) rispetto alla dissezione della carotide interna (ICAD) (30% contro 6%) (Dziewas et al 2003)⁵⁵;

nell'ultimo studio su 10 pazienti con ictus a seguito delle manipolazioni, 8 avevano una dissezione dell'arteria vertebrale e la metà aveva riscontrato sintomi neurologici entro 2 giorni (Hufnagel et al 1999)⁶⁵.

- Il criterio di forza dell'associazione risulta debole-moderato in quanto è parzialmente soddisfatto dagli studi osservazionali di bassa-moderata validità (dovuta all'assenza di trial e studi prospettici di coorte) che hanno associazioni moderatamente elevate. È stata citata una revisione non ha identificato trial o studi prospettici ma solo studi caso-controllo, serie di casi prospettiche, serie di casi retrospettivi, 32 case report (Ernst 2007)²⁰. I casi-controllo riportati erano Rothwell et al (2001)¹², Smith et al (2003)⁵⁶ e Dittrich et al (2007)¹⁹.
- Il criterio di esposizione è soddisfatto da prove forti in quanto nel primo studio citato nel 33% dei casi aveva ricevuto più di un trattamento di terapia manuale senza eventi avversi (Reuter et al 2006)⁵²;
nel secondo studio citato un maggior numero di visite era associato ad un rischio più elevato di dissezione dell'arteria vertebrale (VAD) (Rothwell et al 2001)¹²;
nel terzo studio solo il 14% dei soggetti aveva ricevuto un singolo trattamento e dei restanti, il 16% dei pazienti aveva ricevuto da 1 a 5 trattamenti, il 22% dei pazienti aveva ricevuto da 6 a 15 trattamenti, il 17% dei pazienti aveva ricevuto da 6 a 35 trattamenti, l'11% dei pazienti aveva ricevuto da 36 a 55 trattamenti, l'8%, dei pazienti aveva ricevuto da 55 a 100 trattamenti e il 3% dei pazienti aveva ricevuto oltre 100 (Haldeman et al 2002)⁶⁴
nel quarto studio, con un numero di casi inferiore ai precedenti, la metà dei pazienti aveva ricevuto un solo trattamento con l'altra che ne aveva ricevuti da 2 a 10 (Hufnagel et al 1999)⁶⁵.
- Il criterio di reversibilità non può essere soddisfatto in quanto non è possibile invertire o diminuire l'esposizione alla terapia manuale una volta verificatasi la dissezione dell'arteria
- Il criterio di coerenza/consistenza è soddisfatto con prove deboli in quanto diversi studi osservazionali di tipologie e con popolazioni differenti ed eseguiti in tempi diversi suggeriscono che la dissezione e l'ictus sono associati alla terapia manuale ma tutti concludono evidenziando che è difficile trarre una conclusione causale.
- Il criterio di plausibilità biologica è soddisfatto con prove evidenti in quanto l'arteria vertebrale diventa orizzontale da verticale nel segmento tra C1 e l'occipite (C0-C1). In questo punto potrebbe venire compressa con la rotazione o l'inclinazione del collo. Nello studio citato sui cadaveri (Symons et al 2002)⁶⁶ è stato dimostrato che le forze della manipolazione

vengono trasmesse attraverso le strutture ossee e i tessuti molli e che questi erano inferiori rispetto alle forze registrate durante i movimenti normali di ROM. Detto ciò, essendo lo studio eseguito su cadaveri non riflette le situazioni in vivo e non studia le forze applicate ai tessuti dell'arteria tra C1-C2 dove avviene con maggiore frequenza la dissezione vertebrale associata alla terapia manuale.

- Il criterio per specificità non è confermato in quanto sono presenti più cause (es. girare la testa mentre si guida, starnutire, giocare a tennis, svolgere le faccende domestiche, lo yoga, il tiro con l'arco, la lotta, il nuoto, il rapporto sessuale...) e fattori di rischio predisponenti (es. l'ipertensione, il fumo, la contraccezione orale, l'emicrania, la displasia fibromuscolare, l'infezione, anomalie dell'arteria vertebrale ...) per la dissezione dell'arteria vertebrale portando evidenze deboli riguardo l'assenza di associazione causale (Haneline et al 2003)⁶⁷.
- Il criterio di relazione causa-effetto analoga non è soddisfatto portando prove deboli a favore dell'assenza di correlazione. In questo caso si fanno riferimenti a studi sulla dissezione dell'arteria carotide interna:

nel primo di 126 soggetti 78 (62%) avevano la dissezione dell'arteria carotide interna e 2 (1,6%) avevano simultaneamente la dissezione dell'arteria carotide interna e dissezione dell'arteria vertebrale. Cinque (6%) dei 78 pazienti con la dissezione dell'arteria carotide interna avevano ricevuto la terapia manuale prima della dissezione e 1 (1,3%) dei pazienti con la dissezione dell'arteria carotide interna e dissezione dell'arteria vertebrale simultanei aveva ricevuto la terapia manuale prima della dissezione. Inoltre nel 18% dei pazienti con la dissezione dell'arteria carotide interna era presente come fattore predisponente la displasia fibromuscolare (Dziewas et al 2003)⁵⁵;

nel secondo studio 10 pazienti hanno avuto l'ictus dopo la manipolazione, 2 pazienti (età media 40 +/- 5,5 anni) avevano la dissezione dell'arteria carotide interna mentre 8 pazienti avevano la dissezione dell'arteria vertebrale. In questo caso nonostante venga dimostrata l'associazione sono presenti bias per cui la prova risulta debole (Hufnagel et al 1999)⁶⁵;

nel terzo studio citato su 64 casi in un periodo di 12 anni sono stati trovati 2 casi di dissezione dell'arteria carotide interna (Haldeman et al 2002)⁵⁰;

nel quarto studio citato, una revisione della letteratura, gli autori mostrano una relazione causale tra la manipolazione e la dissezione dell'arteria carotide interna che risulta comunque ambigua a seguito della presenza di più fattori che possono confondere le indagini (Haneline et al 2003)⁶⁷.

Paciaroni et al (2009)²³

In questa revisione vengono riportate i rapporti degli eventi avversi correlati alla manipolazione. Anche in questo caso viene citato lo studio di Rothwell et al. (2001)¹², per cui l'ictus in seguito alla manipolazione si verifica ogni 100.000 trattamenti oppure ogni 2.000.000 di manipolazioni cervicali. Inoltre, viene riportato anche lo studio di Smith et al. (2003)⁵⁶ dove viene evidenziata l'associazione tra la manipolazione e l'evento avverso e che i pazienti trattati tendono ad essere più giovani. Nella discussione l'autore riporta come non sia ancora presente una risposta definitiva in quanto tutte le evidenze a favore derivino da case series, sondaggi o studi caso-controllo retrospettivi. A supporto viene richiamato lo studio caso-controllo crossover di Cassidy et al (2008)⁵⁷ il quale riscontra un'associazione tra la VAD con conseguente ictus vertebro-basilare, sia con la visita chiropratica che con le visite dal medico di base. Di conseguenza viene ipotizzato dagli autori che i pazienti con mal di testa e dolore al collo, sintomi che precedono oltre l'80% degli ictus vertebro-basilari, cerchino cure per questi sintomi e non siano le figure professionali a scatenare l'evento. Viene rimarcato anche come siano diverse le attività, oltre alla manipolazione, che possono causare traumi minori alle arterie del collo con conseguente CAD e/o ictus, come il colpo di frusta o le attività sportive (Chung et al 2002, Haneline et al 2005)⁵⁷⁻⁵⁸. Infine, viene ripreso come sia necessario eseguire al meglio lo screening del paziente, dal momento che non sono ancora presenti fattori scatenanti comprovati (vasi arteriosclerotici o patologie che alterano la conformazione del vaso, livelli alti di omocisteina) (Cagnie et al 2006, Pezzini et al 2002)⁶⁰⁻⁶¹ e che in alcuni casi gli incidenti siano comunque considerati imprevedibili e rari per questo approccio terapeutico (Haldeman et al 2002)⁵⁰

Ernst et al (2010)²⁴

Anche in questa revisione vengono utilizzati i criteri di Bradford Hill per verificare se c'è relazione tra gli incidenti vascolari e la manipolazione cervicale.

- Il criterio temporale per cui l'esposizione alla manipolazione precede l'evento avverso sembra essere confermato sia che la manipolazione sia causa principale che come possibile fattore precipitante di un evento avverso vascolare a cui il paziente era predisposto.

La prima ipotesi è sostenuta dallo studio caso-controllo di Smith et al (2003)⁵⁶ che ha cercato di verificare la possibilità di sintomi preesistenti arrivando solo alla conclusione che ""è associata in modo indipendente alla dissezione dell'arteria vertebrale". A provare che sia la manipolazione a scatenare l'evento viene riportato che nel 63% dei casi gli incidenti cerebrovascolari accade immediatamente dopo la tecnica lasciando intendere che, se fosse la dissezione ad avvenire prima, i sintomi non si manifesterebbero subito dopo gli HVLA.

La seconda ipotesi viene supportata anche se in maniera debole dallo studio caso-controllo di Cassidy et al (2008)⁵⁷, in disaccordo con quello citato precedentemente, per cui i pazienti avrebbero una probabilità maggiore dopo la consultazione da un chiropratico, ma tale probabilità è uguale quella dopo la consultazione da un medico di base. Ipotesi sostenuta comunque anche da Smith et al (2003)⁵⁶.

- Il criterio di forza dell'associazione intesa come grandezza, dimensione dell'associazione evidenzia una forte correlazione. Questa è supportata dal numero di casi descritti in letteratura e dal fatto che il rischio di incidente vascolare entro una settimana dalla manipolazione è elevato (OR = 5, 95% IC = 1.32–43.87) (Ernst et al 2007)²⁰. Questo criterio è supportato anche dal fatto che sia le manipolazioni della colonna toracica che le manipolazioni della lombare possono causare lesioni traumatiche e mette in luce il problema dell'utilizzo di una forza fisica applicata a livello cervicale, la quale è più sensibile rispetto alle altre.
- Il criterio di esposizione in questo caso è stato adattato per cui ad un maggiore utilizzo della tecnica di manipolazione sono associati un maggior numero di incidenti vascolari. Tale criterio è sostenuto da una revisione sistematica per cui 22 pazienti, a cui era stata applicata la manipolazione cervicale, hanno evidenziato problemi vascolari mentre nessun caso è stato evidenziato dopo un trattamento di mobilizzazione sempre a livello della colonna vertebrale cervicale (movimento dei tessuti molli) (Rajendran et al 2009)⁶⁸.
- Il criterio di reversibilità non può essere adeguatamente soddisfatto in quanto una volta che la manipolazione è stata effettuata e la VAD è avvenuta, non si può tornare indietro e ridurre o “togliere” il trattamento manipolatorio.
- Il criterio di coerenza/consistenza è soddisfatto in quanto l'associazione degli incidenti vascolari a seguito della manipolazione è stata segnalata in case report, analisi retrospettive, sondaggi e studi caso-controllo (Ernst et al 2007)²⁰.
- Il criterio di plausibilità biologica viene supportato dalla fisiopatologia degli eventi avversi per cui l'iperestensione e/o la rotazione oltre il movimento fisiologico stressino l'arteria con la dissecazione dell'arteria che avviene tra C1 e l'occipite. Evidenze dirette tramite tomografia a emissione di fotone singolo in volontari sani hanno dimostrato che l'ipoperfusione cerebellare si verifica a causa della manipolazione del collo (Terrett 1996)⁶⁹.
- Il criterio di specificità è a favore dell'assenza di correlazione in quanto la dissezione può avvenire anche spontaneamente o per altre cause (Lee 2006)⁷⁰. Per cui il senso stretto di specificità non è presente, ma si può evidenziare come l'87% dei casi avvenga dopo la manipolazione in rotazione della colonna vertebrale cervicale ma non dopo la manipolazione in altre regioni (Haldeman et al 2002, Di Fabio et al 1999)^{64,48}.

- Il criterio di conferma sperimentale è dubbio in quanto secondo alcuni gli studi su cadaveri, che non rappresentano la situazione in vivo, supportano l'assenza di correlazione (Symons et al 2002)⁶⁶, mentre altri evidenziano che la rotazione cervicale crea stiramenti e compressione con conseguente vasospasmo e lesioni vascolari che porterebbero a danni cerebrali ischemici (Schimtt et al 1985, Selecky 1969)^{71,42}.
- Il criterio di coerenza secondo cui c'è bisogno che l'associazione causale sia compatibile con le conoscenze e le teorie esistenti è soddisfatto date le argomentazioni citate in questo articolo.

Haynes et al (2012)²⁵

In questa revisione seguendo i criteri PRISMA sono stati inclusi 5 studi dai 159 trovati:

- Il primo di Rothwell et al (2001)¹² ha evidenziato un'associazione significativa tra la manipolazione e l'ictus entro 1 settimana per i soggetti di età inferiore ai 45 anni, con quattro casi (3,6%) rispetto a quattro controlli (0,9%) [OR iniziale = 3,94 (IC al 95% = 0,99–15,78), (IC al 95% mediante bootstrap non parametrico = 0,64–46,28)].
- Il secondo di Smith et al (2003)⁵⁶ dove sono stati confrontati i pazienti che avevano avuto un'esposizione alla manipolazione spinale cervicale entro 30 giorni dall'ictus, riscontrando un'associazione significativa, con sette casi di dissezione dell'arteria vertebrale (14%) rispetto a tre controlli (3%) [OR = 6,62 (IC al 95% = 1,4–30)].
- Il terzo di Dittrich et al (2007)¹⁹ dove sette casi (12,8%) hanno riferito di aver subito la manipolazione cervicale entro 7 giorni dalla CAD rispetto al gruppo di controllo (6,4%). In questo caso le differenze nei rapporti di probabilità non hanno raggiunto la significatività [OR iniziale = 2,1 (IC al 95% = 0,5–9,1); OR = 1,5 (IC al 95% = 0,3–6,9), $p = 0,3$] ma da un'analisi cumulativa dei fattori meccanici scatenanti, tra cui erano presenti anche gli HVLA, è stata riscontrata una differenza significativa tra i due gruppi ($p = 0,01$).
- Il quarto di Cassidy et al (2008)⁵⁷ amplia lo studio di Rothwell et al (2001)¹² sottolineando che le associazioni positive sono state osservate solo nei pazienti chiropratici di età inferiore a 45 anni, con 25 casi (24,5%) e 27 controlli (6,6%) entro 7 giorni per visite generali. Entro 7 giorni, i risultati dello studio caso-controllo sono stati OR non corretto = 3,11 (IC al 95% = 1,16–8,35) e IC al 95% mediante bootstrap corretto per il bias accelerato = 1,07–9,60, mentre per le visite entro 3 giorni lo studio caso-incrocio ha dato OR non corretto = 17,7 (IC al 95% = 2,04–153,3), senza bootstrap disponibile. Tuttavia, per le visite dal medico di medicina generale, sono state osservate associazioni simili sia per pazienti di età inferiore a 45 anni e che in pazienti di età ≥ 45 anni. Entro 7 giorni per pazienti di età inferiore a 45 anni, lo studio caso-controllo ha dato OR iniziale = 37,60 (IC al 95% = 4,80–294), e per visite entro 3 giorni

lo studio caso-incrocio ha dato OR iniziale = 28,00 (IC al 95% = 3,44–227,58). Nonostante i valori predittivi positivi si attenuassero verso il nulla dopo l'analisi della sensibilità, le associazioni sono rimaste positive e significative.

- Nell'ultimo studio, Thomas et al. (2011)⁶² hanno verificato una forte associazione per la manipolazione cervicale con 11 casi (otto dissezioni dell'arteria vertebrale, tre dissezioni dell'arteria carotide interna) (23%) rispetto a controlli (4%) [OR iniziale = 12,80 (IC al 95% = 1,58–104,3), OR = 12,7 (IC al 95% = 1,43–112,0)]. Inoltre, è stata osservata una forte associazione con il trauma cranico o cervicale recente, con 30 casi (17 dissezioni dell'arteria vertebrale, 13 dissezioni dell'arteria carotide interna) (64%) rispetto a tre controlli (7%) [OR iniziale = 25,5 (IC al 95% = 5,71–96,9) e OR = 23,5 (IC al 95% = 5,71–96,9)].

In ognuno di questi studi sono stati rilevati almeno 3 potenziali bias e/o fattori che possono confondere i risultati.

Wynd S. et al (2013)²⁶

Nella revisione della qualità dei reports riguardo la dissezione delle arterie cervicali a seguito della manipolazione sono stati utilizzati criteri di Bradford Hill:

- 1) tempo di insorgenza dei sintomi,
- 2) vaso coinvolto,
- 3) posizione anatomica della lesione,
- 4) segnalazione di comorbilità,
- 5) presenza di dolore alla testa e/o al collo,
- 6) tipo di manipolazione cervicale eseguita,
- 7) posizione di applicazione della manipolazione cervicale,
- 8) professione del fornitore di manipolazione cervicale,
- 9) numero precedente di manipolazione cervicale
- 10) dati demografici del paziente (ossia età, sesso e stato di salute)

A questi, inoltre, è stato aggiunto un undicesimo fattore che identificava la tipologia di ictus.

1. Nel 70% dei casi è stata riportata dissecazione, confermata dall'angiografia nel 34% dei casi, dalla risonanza magnetica nel 34%, dalla Tomografia computerizzata nel 9% e nel restante 23% attraverso altri metodi come ecografia Doppler. La diagnosi è avvenuta basandosi sull'aspetto dei vasi stenotici, presenza di flap nella tunica intima o anomalie del flusso.
2. Di 901 casi, in 707 è stato riportato l'ictus, mentre negli altri 194 no. Nei 707 casi in cui è stato riportato l'ictus solo in 32 è stata riportata anche la posizione anatomica, 56 casi hanno avuto una compromissione vascolare senza legame con la dissecazione e in 3 casi la

dissecazione dell'arteria cerebrale ha causato una compromissione che ha portato alla sindrome di Horner.

3. Dei 43 articoli inclusi dalla ricerca sono stati distinti: 24 case report, 14 case series, 2 sondaggi, 2 studi di coorte e 1 commento. Al loro interno sono stati descritti 1344 casi di dissezione delle arterie cerebrali di cui 901 a seguito di una manipolazione. Ad ogni modo, in nessuno dei 24 case report erano presenti i fattori significativi necessari ad evidenziare la possibile correlazione. Il tempo di insorgenza dei sintomi era indicato nel 95% dei casi, mentre il sito di lesione era indicato nel 57%, ma quasi nessuno dei casi evidenziava la posizione specifica della lesione all'interno del vaso.
4. Infine, per quanto riguarda i fattori specifici della manipolazione, solo un articolo (Rothwell et al 2001)¹² ha descritto la tipologia di manipolazione o la posizione anatomica dove questa tecnica è stata applicata. La percentuale di casi che, in seguito al numero di applicazioni della manipolazione ha riportato un evento cerebrovascolare avverso, è stato del 9%.

Béjot et al (2013)²⁷

In questo studio retrospettivo e prospettico tra 983 pazienti con CAD, il 15,2% aveva coinvolgimento di più arterie (149 pazienti). La presenza di più CAD era più spesso associata alla manipolazione cervicale (OR, 2,23; IC al 95%, 1,26-3,95) oltre che al dolore cervicale all'ammissione (OR, 1,59; IC al 95%, 1,10-2,30), infezioni recenti precedenti (OR, 1,71; IC al 95%, 1,12-2,61), o una storia remota di intervento chirurgico alla testa o al collo (OR, 1,87; IC al 95%, 1,16-3,00).

L'associazione tra la presenza di più CAD e il dolore cervicale e la manipolazione cervicale è stata ancora osservata dopo l'aggiustamento per il sito della dissezione (ICAD/VAD). I pazienti con più CAD avevano più spesso una displasia fibromuscolare cervicale (OR, 3,97; IC al 95%, 2,04-7,74) e un pseudoaneurisma (OR, 2,91; IC al 95%, 1,86-4,57) nell'imaging diagnostico. Le analisi iniziali non hanno mostrato alcuna associazione tra fattori di rischio vascolari e più CAD, ma dopo l'aggiustamento per età, sesso e paese di inclusione, l'ipertensione è risultata associata a più CAD in modo significativo. (28)

Biller et al (2014)²⁸

La revisione inizia, come riportato anche da Paciaroni et al. (2009)²³, evidenziando come la presenza di associazione tra la manipolazione e la VAD/ictus derivi prettamente case report, case series e sondaggi e opinioni, con lo studio caso-controllo come tipologia maggiormente utilizzata per confermare l'ipotesi. Vengono quindi citati lo studio di Dittrich et al (2007)¹⁹ e uno studio di Thomas et al. (2011)⁶², in cui questi ultimi proponevano il bisogno di uno studio prospettico visto il

basso numero di casi presenti. Successivamente vengono citati nuovamente gli studi Rothwell et al. (2001)¹² Smith et al. (2003)⁵⁶, Cassidy et al. (2008)⁵⁷ e lo studio di Engelter et al. (2013)⁶³. In quest'ultimo studio sono stati confrontati 966 soggetti con 651 soggetti controllo e 280 soggetti sani. La manipolazione precedente l'evento è stata identificata nel 40,5% dei casi di CAD ed è risultata statisticamente significativa sia rispetto il gruppo di controllo sano (OR, 3.6; 95% IC, 1.23–10.7) che quello con ictus di altra eziologia (6.9% contro 0.6%; OR, 11.9; 95% IC, 4.28–33.2). Biller et al riferiscono anche come in nessuno di questi studi venga specificata la tipologia di manipolazione applicata e riportano come i sintomi della CAD, quali dolore al collo e mal di testa, possano non essere stati diagnosticati prima della manipolazione, con l'avvenimento spontaneo della dissezione. Infine, non viene esclusa l'ipotesi per cui la CAD sia in corso e la manipolazione sia il fattore scatenante, supportando l'idea dei fattori meccanici scatenanti.

Chung et al (2015) ²⁹

In questa revisione riguardo l'associazione tra la manipolazione cervicale e la dissezione dell'arteria carotide interna, dopo aver raccolto 151 studi, nessuno di questi soddisfaceva i criteri di inclusione degli autori. È stato escluso lo studio di Dittrich et al (2007)¹⁹ in quanto non era presente un'analisi stratificata per l'associazione in questione, mentre gli altri studi rimanenti erano case report o case series (37%), review (28%) o non erano direttamente correlate alla ICAD.

Thomas et al (2015) ¹⁰

In questo studio trasversale caso-controllo sono stati reclutati 24 soggetti con CAD e 21 individui con ictus ischemico, senza dissezione. Nel mese precedente alla loro dissezione, 4 partecipanti con CAD avevano subito un trattamento chiropratico recente al collo di cui in 2 casi si trattava di manipolazione in rotazione. Nessun partecipante con ictus ischemico ha riportato alcun trattamento manipolatorio recente. Coloro con CAD avevano avuto 5,2 volte più probabilità di essere stati sottoposti a procedure di terapia manipolativa cervicale recente (IC al 95% 0,6 all'infinito), ma ciò non è risultato statisticamente significativo. 10 dei 24 partecipanti con CAD (42%) avevano una storia di emicrania diagnosticata e i partecipanti in questo gruppo avevano 6,7 volte più probabilità di avere l'emicrania rispetto a quelli con ictus ischemico nel gruppo di confronto ($p = 0,02$) (IC al 95% da 1,3 a 38). Il dolore è stata la caratteristica di presentazione più comune in tutti tranne in 2 partecipanti con CAD; 20 su 24 hanno riferito mal di testa (83%), 11 hanno riferito sia mal di collo che mal di testa (46%) e 2 hanno riferito solo mal di collo (8%). Il mal di testa è stato descritto come moderato o grave da 17 partecipanti (71%): in quelli con VAD, il mal di testa era principalmente localizzato nella regione occipitale (70%) e nel collo ipsilaterale al lato della dissezione (80%), mentre in quelli con ICAD, il mal di testa era principalmente frontale (comunemente bilaterale) o retro-orbitale (64%). Nelle 5

settimane precedenti al loro ricovero in ospedale con CAD, 16 partecipanti (67%) hanno riferito segnali di avvertimento precoci di caratteristiche ischemiche o mal di testa insolito o dolore al collo, in contrasto ai 5 nel gruppo di controllo (19%).

Whedon et al (2015) ³⁰

In questo studio prospettico, i soggetti di età compresa tra i 66 e i 99 anni sono stati divisi in due gruppi: uno per coloro che avevano utilizzato l'assistenza chiropratica e l'altro per coloro che si erano recati dal medico di base. La misura principale degli esiti è stata l'ictus entro 30 giorni dalla visita per il dolore al collo. Come misura secondaria degli esiti, tra coloro a cui è stata diagnosticato un ictus, è stato valutato anche il decesso entro 30 giorni dalla visita. Sono stati individuati 1.119.004 soggetti con una visita da chiropratici o dai medici di base per il dolore al collo. I soggetti del gruppo chiropratico erano il doppio dei soggetti del gruppo dei medici di base e il numero di visite chiropratiche era più di 11 volte superiore al numero di visite dal medico di base. La proporzione di soggetti con ictus:

- A 7 giorni dalla visita, per il gruppo chiropratico era di 1,2 per 1000 e per il gruppo medico di base era di 1,4 per 1000.
- A 30 giorni, per il gruppo chiropratico era di 5,1 per 1000 e per il gruppo medico di base era di 2,8 per 1000.

Inoltre:

- Dal giorno dopo la visita al 24esimo, la probabilità di ictus è stata inferiore nel gruppo chiropratico (2 vs 7 ictus su 100.000 soggetti, rispettivamente, al giorno 1; 110 vs 111 ictus su 100.000 soggetti al 24esimo).
- Dal 25esimo al 30esimo, la probabilità di ictus per il gruppo chiropratico ha superato quella del gruppo medico di base (116 vs 115 ictus su 100.000 soggetti al 25esimo giorno; 162 vs 134 ictus su 100.000 soggetti al 30esimo).

Il rapporto di rischio iniziale per il gruppo chiropratico rispetto al gruppo di medicina generale è stato 0,33 (IC al 95%, 0,28-0,37) a 7 giorni e 0,91 (IC al 95%, 0,85-0,99) a 30 giorni. Con l'aggiustamento per le differenze nelle caratteristiche del paziente, i rapporti di rischio a 7 e 30 giorni riflettevano l'effetto di cross-over:

- A 7 giorni, nel gruppo chiropratico il rischio di ictus era significativamente più basso rispetto al gruppo medico di base (rapporto di rischio, 0,39; IC al 95%, 0,33-0,45),
- A 30 giorni, è stato osservato un lieve, ma significativo, aumento del rischio per il gruppo chiropratico (rapporto di rischio, 1,10; IC al 95%, 1,01-1,19).

Cassidy et al (2016)³¹

In questo studio caso-crossover un totale di 15.523 casi di ictus dell'arteria carotide ha soddisfatto i criteri di inclusione. È stata creata una variabile di esposizione a 4 livelli:

- Nessuna visita,
- Solo visita chiropratica,
- Solo visita dal medico di base
- Entrambe le visite (sia dal chiropratico che dal medico di base).

Nei 14 giorni precedenti all'ictus, 5.433 casi (35%) avevano ricevuto solo servizi dal medico di base, 186 casi (1,2%) avevano ricevuto solo servizi chiropratici e 116 casi (0,7%) avevano ricevuto entrambi. Considerando tutte le visite da parte dei soggetti con età inferiore ai 45 anni, è stata osservata un'associazione con l'ictus per entrambi i gruppi ma senza una differenza significativa tra le valutazioni; quindi, non è possibile rifiutare l'ipotesi nulla (effetti simili per entrambi i tipi di prestazioni).

Per i casi di ictus di età pari o superiore a 45 anni, non c'è un'associazione positiva con le cure chiropratiche o con entrambe le visite, ma c'è una debole associazione costante con le cure mediche di base. Quando invece, le analisi sono state limitate alle visite per dolori al collo e/o mal di testa, gli OR sono aumentati considerevolmente per tutte le visite nelle persone di età inferiore ai 45 anni.

Moser et al (2019)³²

Nel trial del per evidenziare alterazioni del flusso sanguigno all'interno dell'arteria vertebrale sono stati inclusi nello studio venti partecipanti (14 donne, 6 uomini) con un'età compresa tra 23 e 66 anni. La rotazione massimale del collo e la manipolazione cervicale non hanno alterato significativamente la perfusione cerebrale e del cervelletto. Comparando le posizioni sopracitate, è stata riscontrata una differenza significativa nel flusso sanguigno dell'arteria vertebrale controlaterale tra la posizione neutra e la rotazione massimale del collo (0.26 mL/min, IC 95% 0.11 a 0.41) così come tra la manipolazione cervicale e la rotazione massimale del collo (0.23, IC 95% 0.04 a 0.42). Inoltre, è stata riscontrata anche una differenza significativa nella velocità del flusso sanguigno dell'arteria vertebrale controlaterale tra la posizione neutra e la manipolazione cervicale (1.15, IC 95% 0.4 a 1.9) e tra la posizione neutra e la rotazione massimale del collo (1.18, IC 95% 0.77 a 1.59). Invece, non sono state riscontrate differenze significative nella variabilità del flusso all'interno delle arterie vertebrali tra le procedure. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi, un evento avverso minore, leggera dolorabilità al collo, è stato segnalato immediatamente dopo la procedura, lo stesso soggetto lo ha attribuito al posizionamento sul lettino dello scanner.

Plachinski et al (2021)³³

In questo studio retrospettivo sono stati estrapolato i dati di una popolazione di 578 pazienti diagnosticati con la CAD. Le CAD sono state raggruppate nelle seguenti eziologie:

- Manipolazione cervicale (entro un mese dalla CAD),
- Spontanea,
- Traumatica,
- Iatrogenica.

Solo il 4,0% delle CAD sono state associate alla manipolazione. I pazienti sottoposti alla manipolazione cervicali erano più giovani rispetto a quelli nei gruppi spontanei e iatrogeni ($p = 0,004$ e $p < 0,001$, rispettivamente). Le donne nel gruppo manipolazioni cervicali presentavano più spesso una CAD durante la gravidanza o il post-partum rispetto alle donne con CAD traumatiche ($p = 0,014$) e avevano una tendenza ad aumentare in relazione al consumo di contraccettivi orali ($p = 0,072$). Le dissezioni correlate agli HVLA erano più spesso vertebrali, con frequenze più elevate di dissezioni carotidee riscontrate nei gruppi spontanei ($p = 0,003$), traumatici ($p = 0,047$) e iatrogeni ($p = 0,002$). Oltre a questo, sono state osservate differenze significative per quanto riguarda la lateralità, con le dissezioni associate alla manipolazione, più spesso bilaterali rispetto ai gruppi spontanei ($p < 0,001$), traumatici ($p = 0,004$) e iatrogeni ($p = 0,002$). Infine, l'infarto ha colpito i pazienti sottoposti alle manipolazioni in modo simile al gruppo spontaneo, ma meno frequentemente nei gruppi traumatici ($p = 0,008$) e iatrogeni ($p = 0,024$).

DISCUSSIONE

Dall'analisi delle 9 revisioni, si è visto che 7 articoli confermano l'ipotesi della correlazione tra la manipolazione e gli eventi avversi, 2 la rifiutano e 2 rimangono neutre (tabella revisioni).

Revisioni

Anno	Autore	SI	NO
2001	Mann ¹⁷	0	1
2002	Stevinson ¹⁸	1	0
2007	Ernst ²⁰	1	
2008	Rubinstein ²¹	1	0
2008	Miley ²²	1	0
2009	Paciaroni ²³	1	0
2010	Ernst ²⁴	1	0
2012	Haynes ²⁵	?	?
2013	Wynd ²⁶	0	1
2014	Biller ²⁸	1	0
2015	Chung ²⁹	?	?
		7	2

Tabella revisioni.

A prima vista potrebbe sembrare che le revisioni siano a favore della tesi affermativa. Tuttavia, queste risultano pubblicate tra il 2007 e il 2015, quindi antecedentemente rispetto gli studi osservazionali indicati in questa tesi (tabella studi), la cui maggioranza non sostiene la presenza di una correlazione.

Studi

Anno	Autore	Tipologia studio	SI	NO
2007	Dittrich ¹⁹	studio caso-controllo	1	0
2013	Béjot ²⁷	Studio retrospettivo+prospettico	1	0
2015	Thomas ¹⁰	Studio trasversale caso-controllo	0	1
2015	Whedon ³⁰	Studio retrospettivo di coorte	0	1
2016	Cassidy ³¹	case-crossover study	0	1
2019	Moser ³²	crossover randomised controlled trial	0	1
2021	Plachinski ³³	studio retrospettivo	0	1
			2	5

Tabella studi.

Dall'analisi delle revisioni si nota come tutte queste citino e basino prevalentemente la loro opinione sugli stessi studi di Rothwell et al (2001)¹², Smith et al (2003)⁵⁶, Dziewas et al (2003)⁵⁵ che sono a favore della correlazione, tralasciando Dittrich et al (2007)¹⁹ e Cassidy et al (2008)⁵⁷ che sono a favore di altre ipotesi, il primo per il numero di soggetti esaminati e il secondo per la tipologia di ricerca differente (associazione presente con il chiropratico e il medico di base) non analizzata dagli altri studi. Di conseguenza la maggior parte giungano alla stessa conclusione. (tabella 3)

Revisioni				2001	2003	2003	2007	2008
Anno	Autore	SI	NO	Rothwell¹²	Smith⁵⁶	Dziewas⁵⁵	Dittrich¹⁹	Cassidy⁵⁷
2001	Mann ¹⁷	0	1					
2002	Stevinson ¹⁸	1	0			1		
2007	Ernst ²⁰	1	0	1	1	1		
2008	Rubinstein ²¹	1	0	1	1		1	1
2008	Miley ²²	1	0	1	1	1	1	
2009	Paciaroni ²³	1	0	1	1	1		1
2010	Ernst ²⁴	1	0	1	1			1
2012	Haynes ²⁵	?	?	1	1		1	1
2013	Wynd ²⁶	0	1	1	1	1	1	1
2014	Biller ²⁸	1	0	1	1	1	1	1
2015	Chung ²⁹	?	?				1	1
	SOMMA	7	2	8	8	6	6	7

Tabella 3. Presenza degli stessi articoli nelle revisioni

Le revisioni di Paciaroni et al. (2009)²³, Biller et al (2014)²⁸. Chung et al. (2015)²⁹ e dallo studio di Cassidy et al. (2016)³¹, confermano che è difficoltoso trovare la tipologia di studio adeguata alla ricerca in quanto l'avvenimento di un evento cardiovascolare avverso a seguito di una manipolazione è un evento raro, con rapporti che seppur sottostimati non raggiungono il singolo caso ogni 200 mila manipolazioni (Rothwell et al. 2001)¹². Nei propri studi:

- Dittrich et al. (2007)¹⁹ è evidenziato un totale di 47 pazienti con CAD a seguito della manipolazione in 2 anni,
- Thomas et al. (2015)¹⁰ ne individuano 24 in 3
- Plachinski et al. (2021)³³ ne riscontra 23 in circa 10 anni.

Dall'analisi dei 7 studi invece, è stato visto che 2 articoli confermano l'ipotesi della correlazione tra la manipolazione e gli eventi avversi mentre 5 non sostengono la presenza di una correlazione. Ad ogni modo i due studi a favore risalgono al 2007 e 2013^{19,27}, e sono comunque antecedenti rispetto ai 5 che non sostengono la correlazione, i quali sono stati pubblicati negli anni successivi tra il 2015 e il 2021^{10,30-33}.

Nella maggior parte degli studi, 4 su 7, il dolore al collo e il mal di testa vengono confermati come sintomi che precedono l'evento avverso e sono i principali motivi per cui i soggetti si rivolgono sia ai medici di base che ai fisioterapisti, osteopati e chiropratici, i quali utilizzano la manipolazione. Nell'articolo di Thomas et al (2015)¹⁰ è riportato che la sede di mal di testa più frequente nei pazienti con CAD dopo la manipolazione è:

- più occipitale e ipsilaterale alla dissezione per la VAD;
- frontale e più spesso bilaterale per l'ICAD.

Queste problematiche confermano quanto riportato da Kerry et al. (2006; 2009)³⁻⁴ rinforzando anche l'ipotesi per cui è probabile che la dissezione sia già presente al momento della manipolazione.

Tale ipotesi viene sostenuta anche dagli articoli di Drittich et al (2007)¹⁹ e la Bejot et al (2013)²⁷:

Nel primo non risulta un'associazione statisticamente significativa, ma solo una tendenza, per quanto riguarda la singola manipolazione. Solo nel momento in cui vengono considerati tutti i fattori meccanici scatenanti (sollevamento pesi, rapporto sessuale, trauma cervicale diretto lieve, trauma indiretto al collo, movimenti veloci a scatti della testa, attività sportiva, manipolazione) durante l'analisi statistica, la correlazione tra gli HVLA e l'evento avverso diventa statisticamente significativa

Nel secondo invece viene soddisfatta statisticamente l'associazione tra la manipolazione e l'evento avverso ma si è evidenziato anche come nei casi di CAD siano presenti anomalie dell'arteria (displasia fibromuscolare e la presenza di uno pseudoaneurisma), che possono ridurre la solidità del vaso sanguigno. Inoltre, viene inoltre evidenziata la maggiore presenza di casi di ipertensione, sintomo evidenziato anche da Kerry et al. (2009)⁴ e trovato anche da Dittich et al. (2007)¹⁹, Thomas et al. (2015)¹⁰, Cassidy et al. (2016)³¹, Plachinski et al (2021)³³, come fattore di rischio che dovrebbe far pensare ad un piano di trattamento differente con possibile bisogno di una diagnosi differenziale.

Gli studi di Whedon J.M. et al (2015)³⁰ e Cassidy et al (2016)³¹, che non sostengono la presenza di correlazione tra gli HVLA e l'evento avverso, evidenziano la presenza di associazione sia per la visita manipolatoria che la visita dal medico di base, con una probabilità più alta di essere stati visitati dal medico prima dell'evento avverso. Poiché è improbabile che i medici di base causino l'ictus, è possibile presupporre che sia presente un rischio di base associato ai pazienti che cercano cure per i sintomi legati alla dissezione che alla fine portano all'ictus vertebro-basilare. Per questo motivo esprimono la possibilità dell'assenza di una correlazione causale tra la manipolazione e l'evento avverso.

Negli studi soprariportati inoltre è presente una tendenza riguardo ad eventi avversi a seguito della manipolazione con l'utilizzo della contraccezione orale. La contraccezione orale aumenta la coagulazione del sangue a seguito della combinazione di estrogeno e progestinico aumentando di conseguenza il rischio di trombosi. Quindi nel momento in cui avviene la CAD a seguito della manipolazione è maggiormente probabile la formazione di un trombo con il rischio di ictus ischemico. Perciò, nonostante servano ulteriori ricerche specifiche riguardo l'argomento, non escluderei l'uso della contraccezione orale come elemento anamnestico importante e allertante riguardo la formazione del piano di trattamento per il soggetto.

Per concludere come viene riportato da Wynd et al (2013)²⁶ è possibile notare come nella maggior parte dei casi non venga espressa la tipologia di manipolazione utilizzata, fatto eccezione in alcuni articoli che riportano l'utilizzo la manipolazione in rotazione.

CONCLUSIONI

Riassumendo, la letteratura iniziale riguardo l'associazione tra la manipolazione e gli eventi avversi cardiovascolari si basava sugli stessi studi case report, di bassa evidenza scientifica, e caso-controllo affermando la presenza di correlazione. Negli ultimi anni i risultati evidenziati dagli studi hanno riaperto il dibattito in quanto sono state evidenziate le ipotesi per cui la manipolazione è uno dei fattori che, se concomitanti, scatenano l'evento avverso e che la manipolazione è una tipologia di cura ricercata dai pazienti che hanno dolore al collo e mal di testa, sintomi di un evento avverso cardiovascolare in corso.

Sono necessari ulteriori studi prospettici con un ampio numero di soggetti e una maggiore cura delle specifiche riguardo i danni causati e la tipologia di manipolazione utilizzata, così da poter effettivamente stabilire o meno la presenza della correlazione.

Detto ciò, rimane importante ed essenziale eseguire un'anamnesi approfondita della storia clinica del paziente. Essa permetterà di evidenziare le possibili "*red flags*" citate nell'introduzione e confermate dalla letteratura che permetteranno di riconoscere un possibile evento cerebrovascolare in corso e studiando il piano di trattamento più adeguato alla situazione clinica del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. LaPelusa A., Bordoni B. (2023) "*Osteopathic Manipulative Treatment: HVLA Procedure - Cervical Vertebrae*", StatPearls
2. Herzog W. "*The biomechanics of spinal manipulation.*" J Bodyw Mov Ther. 2010 Jul;14(3):280-6.
3. Kerry R, Taylor AJ "*Cervical arterial dysfunction assessment and manual therapy.*" Man Ther. 2006 Nov;11(4):243-53.
4. Kerry R, Taylor AJ "*Cervical arterial dysfunction: knowledge and reasoning for manual physical therapists*" J Orthop Sports Phys Ther. 2009 May;39(5):378-87.
5. Gross A, Miller J, D'Sylva J, Burnie SJ, Goldsmith CH, Graham N, Haines T, Brønfort G, Hoving JL "*Manipulation or mobilisation for neck pain: a Cochrane Review.*" Man Ther. 2010 Aug;15(4):315-33.
6. Walker MJ, Boyles RE, Young BA, Strunce JB, Garber MB, Whitman JM, Deyle G, Wainner RS. "*The effectiveness of manual physical therapy and exercise for mechanical neck pain: a randomized clinical trial.*" Spine (Phila Pa 1976). 2008 Oct 15;33(22):2371-8.
7. Boyles R, Toy P, Mellon J Jr, Hayes M, Hammer B. "*Effectiveness of manual physical therapy in the treatment of cervical radiculopathy: a systematic review.*" J Man Manip Ther. 2011 Aug;19(3):135-42.
8. Herzog W, Leonard TR, Symons B, Tang C, Wuest S (2012) "*Vertebral artery strains during high-speed, low amplitude cervical spinal manipulation*", J Electromyogr Kinesiol Ottobre 2012 (5):740-6.
9. Herzog W, Tang C, Leonard T. (2015) "*Internal carotid artery strains during High-speed, low-amplitude spinal Manipulations of the neck*", J Manipulative Physiol Ther. 2015 Nov-Dic;38(9):664-671
10. Thomas LC, Rivett DA, Attia JR, Levi C. "*Risk Factors and Clinical Presentation of Cervical Arterial Dissection: Preliminary Results of a Prospective Case-Control Study.*" J Orthop Sports Phys Ther. 2015 Jul;45(7):503-11
11. Marx P, Püschmann H, Haferkamp G, Busche T, Neu J. "*Manipulationsbehandlung der HWS und Schlaganfall [Manipulative treatment of the cervical spine and stroke]*". Fortschr Neurol Psychiatr. 2009 Feb;77(2):83-90.
12. Rothwell DM, Bondy SJ, Williams JI. "*Chiropractic manipulation and stroke: a population based case-control study*" Stroke 2001 May;32(5):1054-60.

13. Côté P, Cassidy JD, Carroll L. “*The Saskatchewan Health and Back Pain Survey. The prevalence of neck pain and related disability in Saskatchewan adults.*” *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998 Aug 1;23(15):1689-98
14. Mäkelä M, Heliövaara M, Sievers K, Impivaara O, Knekt P, Aromaa A. “*Prevalence, determinants, and consequences of chronic neck pain in Finland.*” *Am J Epidemiol*. 1991 Dec 1;134(11):1356-67
15. Blanpied et al. “*Neck pain: Revision 2017. Clinical practice guidelines linked to international classification of functioning, disability, and health from the orthopaedic section of the American physical therapy association.*” *JOSPT*. 2017; 47(7): A1-A83.
16. Childs et al. “*Neck pain: Clinical practice guidelines linked to international classification of function-ing, disability, and health from the orthopaedic section of the American physical therapy association.*” *JOSPT*. 2008; 38(9): A1-A34.
17. Mann T, Refshauge KM. Causes of complications from cervical spine manipulation. *Aust J Physiother*. 2001;47(4):255-66.
18. Stevinson C, Ernst E. Risks associated with spinal manipulation. *Am J Med*. 2002 May;112(7):566-71.
19. Dittrich R, Rohsbach D, Heidbreder A, Heuschmann P, Nassenstein I, Bachmann R, Ringelstein EB, Kuhlenbäumer G, Nabavi DG. Mild mechanical traumas are possible risk factors for cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(4):275-81.
20. Ernst E. Adverse effects of spinal manipulation: a systematic review. *J R Soc Med*. 2007 Jul;100(7):330-8.
21. Rubinstein SM. Adverse events following chiropractic care for subjects with neck or low-back pain: do the benefits outweigh the risks? *J Manipulative Physiol Ther*. 2008 Jul-Aug;31(6):461-4.
22. Miley ML, Wellik KE, Wingerchuk DM, Demaerschalk BM. Does cervical manipulative therapy cause vertebral artery dissection and stroke? *Neurologist*. 2008 Jan;14(1):66-73.
23. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Cerebrovascular complications of neck manipulation. *Eur Neurol*. 2009;61(2):112-8.
24. Ernst E. Vascular accidents after neck manipulation: cause or coincidence? *Int J Clin Pract*. 2010 May;64(6):673-7.
25. Haynes MJ, Vincent K, Fischhoff C, Bremner AP, Lanlo O, Hankey GJ. Assessing the risk of stroke from neck manipulation: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2012 Oct;66(10):940-7.
26. Wynd S, Westaway M, Vohra S, Kawchuk G. The quality of reports on cervical arterial dissection following cervical spinal manipulation. *PLoS One*. 2013;8(3):e59170.

27. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Debette S, Pezzini A, Tatlisumak T, Engelter S, Grond-Ginsbach C, Touzé E, Sessa M, Metso T, Metso A, Kloss M, Caso V, Dallongeville J, Lyrer P, Leys D, Giroud M, Pandolfo M, Abboud S; CADISP Group. Characteristics and outcomes of patients with multiple cervical artery dissection. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):37-41.
28. Biller J, Sacco RL, Albuquerque FC, Demaerschalk BM, Fayad P, Long PH, Noorollah LD, Panagos PD, Schievink WI, Schwartz NE, Shuaib A, Thaler DE, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. Cervical arterial dissections and association with cervical manipulative therapy: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2014 Oct;45(10):3155-74.
29. Chung CLR, Côté P, Stern P, L'Espérance G. The Association Between Cervical Spine Manipulation and Carotid Artery Dissection: A Systematic Review of the Literature. *J Manipulative Physiol Ther*. 2015 Nov-Dec;38(9):672-676.
30. Whedon JM, Song Y, Mackenzie TA, Phillips RB, Lukovits TG, Lurie JD. Risk of stroke after chiropractic spinal manipulation in medicare B beneficiaries aged 66 to 99 years with neck pain. *J Manipulative Physiol Ther*. 2015 Feb;38(2):93-101.
31. Cassidy JD, Boyle E, Côté P, Hogg-Johnson S, Bondy SJ, Haldeman S. Risk of Carotid Stroke after Chiropractic Care: A Population-Based Case-Crossover Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Apr;26(4):842-850.
32. Moser N, Mior S, Noseworthy M, Côté P, Wells G, Behr M, Triano J. Effect of cervical manipulation on vertebral artery and cerebral haemodynamics in patients with chronic neck pain: a crossover randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019 May 28;9(5):e025219.
33. Plachinski SJ, Gliedt JA, Sacho R, Schneider MJ, King JA. Spinal manipulative therapy and cervical artery dissection: A retrospective comparison with spontaneous, traumatic, and iatrogenic etiologies at a single academic medical center. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Oct;209:106941.
34. Schmitt HP. "*Anatomical structure of the cervical spine with reference to pathology of manipulation complications.*" *Journal of Manual Medicine*. 1991;6:93-101.
35. Haldeman S, Kohlbeck FJ, McGregor M. "*Risk factors and precipitating neck movements causing vertebrobasilar artery dissection after cervical trauma and spinal manipulation.*" *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999 Apr 15;24(8):785-94.
36. Frisoni GB, Anzola GP. "*Vertebrobasilar ischemia after neck motion.*" *Stroke*. 1991 Nov;22(11):1452-60.
37. Smith RA, Estridge MN. "*Neurologic complications of head and neck manipulations.*" *JAMA*. 1962 Nov 3;182:528-31.

38. Conway PJ, Herzog W, Zhang Y, Hasler EM, Ladly K. "*Forces required to cause cavitation during spinal manipulation of the thoracic spine.*" Clin Biomech (Bristol, Avon). 1993 Jul;8(4):210-4.
39. Herzog W, Conway PJ, Kawchuk GN, Zhang Y, Hasler EM. "*Forces exerted during spinal manipulative therapy.*" Spine (Phila Pa 1976). 1993 Jul;18(9):1206-12.
40. Kawchuk GN, Herzog W. "*Biomechanical characterization (fingerprinting) of five novel methods of cervical spine manipulation.*" J Manipulative Physiol Ther. 1993 Nov-Dec;16(9):573-7.
41. Kawchuk GN, Herzog W, Hasler EM. "*Forces generated during spinal manipulative therapy of the cervical spine: a pilot study.*" J Manipulative Physiol Ther. 1992 Jun;15(5):275-8.
42. Selecki BR. "*The effects of rotation of the atlas on the axis: experimental work.*" Med J Aust. 1969 May 17;1(20):1012-5.
43. Nibu K, Cholewicki J, Panjabi MM, Babat LB, Grauer JN, Kothe R, Dvorak J. "*Dynamic elongation of the vertebral artery during an in vitro whiplash simulation.*" Eur Spine J. 1997;6(4):286-9.
44. Ernst E. "*Prospective investigations into the safety of spinal manipulation.*" J Pain Symptom Manage. 2001; 21:238–242
45. Leboeff-Yde C, Hennius B, Rudberg E, et al. "*Side effects of chiropractic treatment: a prospective study.*" J Manipulative Physiol Ther. 1997; 20:511–515
46. Barrett AJ, Breen AC. "*Adverse effects of spinal manipulation.*" J Roy Soc Med. 2000; 93:258–259.
47. Assendelft W, Bouter LM, Knipschild PG. "*Complications of spinal manipulation: a comprehensive review of the literature.*" J Fam Pract. 1996; 42:475–480.
48. Di Fabio RP. "*Manipulation of the cervical spine: risks and benefits.*" Phys Ther. 1999; 79:50–65
49. Saeed AB, Shuarb A, Al-Sulaili G, Emery D. "*Vertebral artery dissection: warnings symptoms, clinical features and prognosis in 26 patients.*" Can J Neurol Sci. 2000; 27:292–296.
50. Haldeman S, Kohlbeck FJ, McGregor M. "*Unpredictability of cerebrovascular ischemia associated with cervical spine manipulation therapy.*" Spine 2002;27:49–55
51. Young Y-H, Chen C-H. "*Acute vertigo following cervical manipulation.*" Laryngoscope 2003;113:659–62
52. Reuter U, Hamling M, Kavuk I, Einhaupl KM, Schielke E. "*Vertebral artery dissections after chiropractic neck manipulation in Germany over three years.*" J Neurol 2006;253:724–30

53. Cagnie B, Vinck E, Beernaert A, Cambier D. *“How common are side effects of spinal manipulation and can these side effects be predicted?”* Man Ther 2004;9:151–6
54. Hurwitz EL, Morgenstern H, Vassilaki M, Chiang L-M. *“Adverse reactions to chiropractic treatment and their effects on satisfaction and clinical outcomes among patients enrolled in the UCLA neck pain study.”* J Manipulative Physiol Ther 2004;27:16–25
55. Dziewas R, Konrad C, Drager B, et al. *“Cervical artery dissection: clinical features, risk factors, therapy and outcome in 126 patients.”* J Neurol 2003;250:1179–84
56. Smith WS, Johnston SC, Skalabrin EJ, et al. *“Spinal manipulative therapy is an independent risk factor for vertebral artery dissection.”* Neurol 2003;60:1424–8
57. Cassidy JD, Boyle E, Cote P, et al. *“Risk of vertebrobasilar stroke and chiropractic care: results of a population-based case-control and case-crossover study.”* Spine 2008;33:S176-83.
58. Chung YS, Han DH *“Vertebrobasilar dissection: a possible role of whiplash injury in its pathogenesis.”* Neurol Res 2002; 24: 129–138.
59. Haneline M, Triano J *“Cervical artery dissection. A comparison of highly dynamic mechanisms: manipulation versus motor vehicle collision.”* J Physiol Ther 2005; 28: 57–63.
60. Cagnie B, Barbaix E, Vinck E, D’Herde K, Cambier D *“Atherosclerosis in the vertebral artery; an intrinsic risk factor in the use of spinal manipulation?”* Surg Radiol Anat 2006; 28: 129–134.
61. Pezzini A, Del Zotto E, Padovani A *“Hyperhomocysteinemia: a potential risk factor for cervical artery dissection following chiropractic manipulation of the cervical spine.”* J Neurol 2002; 249: 1401–1403.
62. Thomas LC, Rivett DA, Attia JR, Parsons M, Levi C. *“Risk factors and clinical features of craniocervical arterial dissection.”* Man Ther. 2011;16:351–356.
63. Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, Metso AJ, Kloss M, Debette S, Leys D, Grau A, Dallongeville J, Bodenart M, Samson Y, Caso V, Pezzini A, Bonati LH, Thijs V, Gensicke H, Martin JJ, Bersano A, Touze E, Tatlisumak T, Lyrer PA, Brandt T; Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients Study Group. *“Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events.”* Neurology. 2013;80:1950–1957.
64. Haldeman S, Kohlbeck FJ, McGregor M. *“Stroke, cerebral artery dissection, and cervical spine manipulation therapy.”* J Neurol. 2002;249:1098–1104.
65. Hufnagel A, Hammers A, Schönle PW, et al. *“Stroke following manipulation of the cervical spine.”* J Neurol. 1999;246:683– 688.

66. Symons BP, Herzog W. *“Internal forces sustained by the vertebral artery during spinal manipulative therapy.”* J Manipulative Physiol Ther. 2002;25:504–10.
67. Haneline MT, Croft AC, Frishberg BM. *“Association of internal carotid artery dissection and chiropractic manipulation.”* The Neurologist. 2003;9:35–44.
68. Rajendran D, Mullinger B, Fossum C, Collins P, Froud R. *“Monitoring self-reported adverse events: a prospective, pilot study in a UK osteopathic teaching clinic.”* Int J Osteopath Med 2009; 12: 49–55.
69. Terrett AGJ. *“Vertebrobasilar Stroke Following Manipulation.”* Des Moines: National Chiropractic Mutual Insurance Company, 1996
70. Lee VH. *“Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study.”* Neurology 2006; 67: 1809–12.
71. Schmitt HP, Betz H. Spasm of vertebral artery due to blunt mechanical impact: phenomenon and problem. In: Voth D, Glees P, eds. Cerebral Vascular Spasm. Berlin: de Gruyter, 1985: 241–9.