UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

campus savona

Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2021/2022

Campus Universitario di Savona

INTERDIPENDENZA REGIONALE TRA CERVICALE E ALTRI DISTRETTI

AGGIORNAMENTO DELLO STATO DELL'ARTE

Candidato:
Dott. FT Paola Di Bari

Relatore:
Dott.ssa FT Elisa Perlo, OMPT

Correlatore:
Dott. FT Matteo Gamberini, OMPT

INDICE

ABSTRACT 5

1. **INTRODUZIONE** 7

1.1 Neck Pain Muscoloscheletrico: inquadramento generale 7

1.2 Interdipendenza Regionale 9

1.2.1 Interdipendenza regionale nel quadrante inferiore 10

1.2.2 Interdipendenza regionale nel quadrante superiore 10

1.3 Meccanismi alla base dell'IR 11

1.4 Obiettivo del lavoro di tesi 12

2. **MATERIALI E METODI** 13

2.1 Strategia di ricerca modello P.E.C.O (T) 13

2.2 Stringhe di ricerca e banche dati 14

2.2.1 *Strategia di ricerca* 14

2.2.2 *Stringhe di ricerca* 14

2.3 Criteri di inclusione ed esclusione degli studi 16

2.4 Documentazione di studio 17

2.4.1 *Gestione dei dati* 17

2.4.2 *Processo di selezione degli studi* 18

2.5 Valutazione della qualità metodologica e del rischio di Bias 19

2.5.1 *Protocollo e linee guida PRISMA* 19

2.5.2 *Risk of Bias nei singoli studi* 19

2.5.3 *Schema del ROBINS-E* 20

2.6 Sintesi dei dati e Risultati 22

3. **RISULTATI** 23

3.1 Studi inclusi 26

3.2 Sintesi degli studi inclusi 26

3.3 Valutazione qualitativa degli studi inclusi 44

4. **DISCUSSIONE** 56

4.1 Considerazioni rispetto alla ricerca e alla selezione degli studi 56

4.1.1 *Analisi dei risultati degli studi inclusi* 57

4.2 Interdipendenza regionale tra rachide cervicale e ATM… 58

4.2.1 …in soggetti affetti da TMD 58

4.2.2 …in soggetti affetti da Neck Pain 62

4.3 Interdipendenza regionale tra rachide cervicale e arti superiori… 64

4.3.1 …in soggetti affetti da Neck Pain 64

4.3.2 … in soggetti che presentano primariamente disturbi msk agli arti superiori 66

4.4 Limiti del progetto di ricerca 67

5. CONCLUSIONI 68

BIBLIOGRAFIA 71

ABSTRACT

Background: Non esiste un trattamento "migliore" per il dolore al collo che sia efficace per tutti. Per la gestione conservativa del neck pain il modello biomedico appare ormai inadeguato: è necessario considerare altri modelli, e quello dell'interdipendenza regionale è probabilmente uno di questi. Tale modello sposta l'attenzione dall'individuazione della struttura pato-anatomica sorgente del dolore, agli impairments che possono causare o contribuire alla condizione dolorosa.

Obiettivi: Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di indagare, tramite le evidenze scientifiche ad oggi disponibili, la relazione tra il neck pain e la presenza di impairments, dolore e/o disabilità in altri distretti e apparentemente non collegati al rachide cervicale, o viceversa la presenza di impairments, dolore e/o disabilità a livello del rachide cervicale secondariamente ad altri disturbi muscoloscheletrici, secondo il modello dell'interdipendenza regionale.

Metodi: La ricerca degli studi da inserire nella revisione sistematica è stata condotta tramite le banche dati PubMed e Cochrane Library, prendendo in esame tutti gli studi pubblicati fino ad aprile 2023. Gli articoli sono stati ricercati e analizzati da un solo revisore seguendo le linee guida PRISMA 2020. Sono stati inclusi nella revisione solo studi osservazionali in lingua inglese e italiana che indagassero la presenza di impairments muscoloscheletrici in altri distretti anatomici in pazienti adulti con Neck Pain, oppure la presenza di impairments cervicali in pazienti adulti con altri disturbi muscoloscheletrici, secondo il modello dell'Interdipendenza Regionale. In seguito alla lettura dei *full texts* e all'inclusione definitiva degli articoli nella revisione, la valutazione qualitativa degli stessi è stata effettuata da un singolo revisore con lo strumento di *critical appraisal* "ROBINS-E". I dati raccolti sono stati schematizzati all'interno di una tabella, ed infine è stata effettuata una sintesi narrativa che confronta e riassume i principali risultati ottenuti dalla ricerca.

Risultati: Nella prima parte della revisione, tramite la ricerca nelle banche dati elettroniche, sono stati identificati 551 *records.* In seguito all'eliminazione dei duplicati, alla prima scrematura per titolo e *abstract* e alla seconda scrematura per analisi dei *full texts*, 10 articoli sono stati inclusi nella revisione e altri 4 sono stati aggiunti in seguito alla ricerca aggiuntiva nelle bibliografie, per un totale di 14 studi inclusi. Alla valutazione con ROBINS-E, 5 articoli sono stati

ritenuti a basso rischio di bias, 1 a rischio moderato, 2 ad alto rischio e 6 sono stati valutati con un rischio di bias molto alto.

Discussione e conclusioni: Alla luce dei risultati ottenuti è stata trovata una forte correlazione rispettivamente tra disabilità della mandibola e disabilità del collo, e tra disabilità del collo e disabilità dell'arto superiore, ma non è stato possibile determinare una relazione causa-effetto.

Queste osservazioni suggeriscono che medici e fisioterapisti dovrebbero ricercare eventuali compromissioni del rachide cervicale superiore quando gestiscono i loro pazienti con TMD e viceversa, ed interrogare sistematicamente i pazienti con dolore al collo riguardo alla funzione dell'arto superiore, al fine di garantire al paziente una miglior gestione di questi disturbi muscoloscheletrici.

1. INTRODUZIONE

1.1 Neck Pain Muscoloscheletrico: inquadramento generale

La cervicalgia (Neck Pain) è definita come un dolore la cui origine è percepita nell'area anatomica del collo. La definizione comprende anche il dolore cervicale anteriore (più raro), purché sia possibile evidenziare che origini dalla colonna cervicale, e non dalle strutture viscerali del collo. Nell'introduzione della rivista "The Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders", Haldeman et al. [1] affermano che " La maggior parte delle persone può aspettarsi di sperimentare un certo grado di dolore al collo nel corso della propria vita". In molti casi, questo equivale a nient'altro che un lieve disagio che non impatta in maniera importante sul lavoro o su altre attività. Tuttavia, alcune persone continueranno a sviluppare in modo prolungato o ripetitivo episodi di dolore al collo, che possono diventare persistenti e debilitanti.

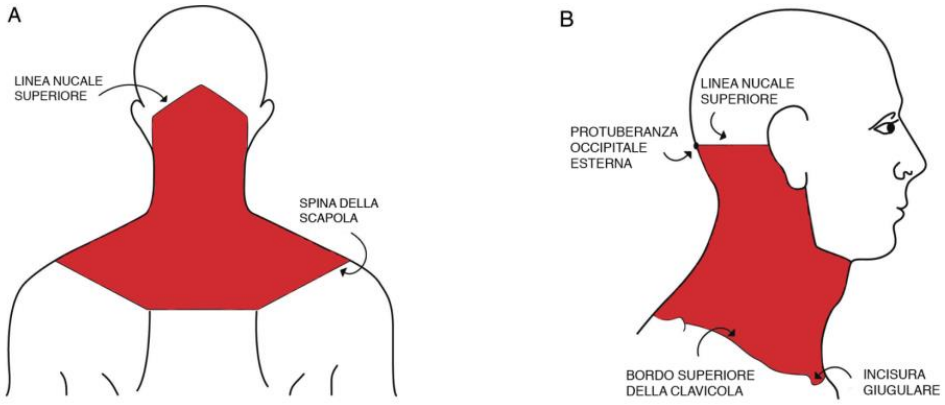


Figura 1: *Topografia del Neck Pain*

La cervicalgia é la 4° causa di disabilità al mondo con una prevalenza mondiale di 288 milioni (3551 casi per 100.000 abitanti) e un'incidenza di 65.3 milioni (806 casi per 100.000 abitanti) [2]. È un problema di salute comune ed invalidante in tutto il mondo con un elevato onere socio-economico.

Il neck pain non associato a patologia grave o a malattia sistemica può essere molto frustrante, sia per chi ne soffre sia per chi è chiamato a curarla. Le opinioni su ciò che provoca dolore al collo e su quale sia il modo migliore per gestirlo variano ampiamente.
L'insorgenza e il decorso sono influenzati da molteplici fattori ambientali, fra cui fattori demografici, socioeconomici, psicologici, sociali, legali e culturali, ma anche da fattori personali, ovvero lo stato di salute e l'entità del dolore precedenti, le comorbilità, la genetica ed i comportamenti messi in atto. Anche la prognosi sembra essere multifattoriale: l'età più giovane, il supporto sociale, l'attività fisica regolare ed un approccio attivo alla patologia sono associati ad una prognosi migliore, mentre un cattivo stato di salute generale e/o psicologica, precedenti episodi di cervicalgia o altri disturbi muscoloscheletrici, elevato dolore alla baseline, chinesiofobia, preoccupazione, rabbia o frustrazione in risposta al dolore al collo sono associati ad una prognosi peggiore[3].

Non esiste un trattamento "migliore" per il dolore al collo che sia efficace per tutti. Potrebbe essere necessario provare una varietà di terapie probabilmente utili o combinazioni di trattamenti per fornire sollievo. I trattamenti dovrebbero essere basati sulle preferenze terapeutiche del paziente che dovrà essere adeguatamente informato, sui rischi associati, sulle migliori evidenze scientifiche e sulla *clinical expertise* del fisioterapista .
La cervicalgia ha un iniziale decorso favorevole, con un calo rilevante del dolore e della disabilità nelle prime 3-6 settimane (nei lavoratori d'ufficio il tempo medio di risoluzione sale a 2 mesi), dopodiché nel 45% dei soggetti il miglioramento tende a stabilizzarsi.

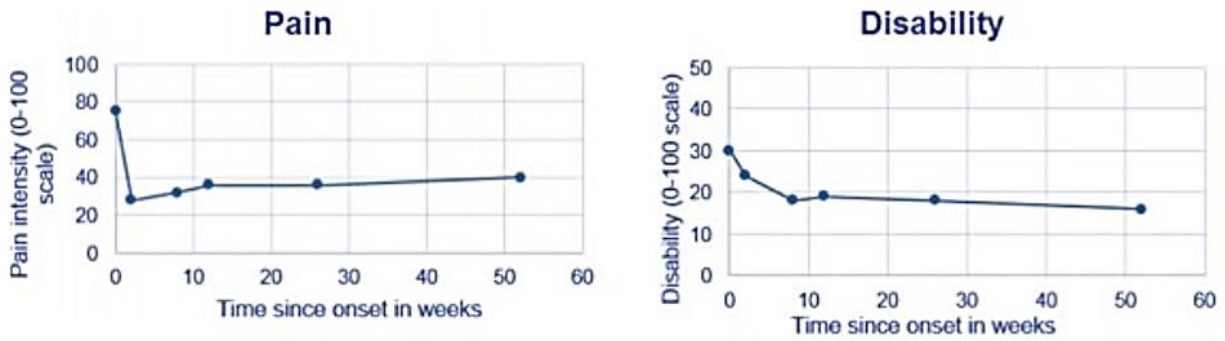


Figura 2: *Andamento del dolore e della disabilità nel tempo nei pazienti con Neck Pain*

La maggior parte delle persone con dolore al collo non sperimenta una completa risoluzione dei sintomi: tra il 50% e l'85% di coloro che soffrono di dolore al collo per la prima volta, riferirà nuovamente dolore al collo da 1 a 5 anni dopo [3].
Per la gestione conservativa dei disordini muscoloscheletrici più frequenti nella pratica clinica del fisioterapista, come il neck pain, il modello biomedico appare ormai inadeguato: è necessario considerare altri modelli, e quello dell'interdipendenza regionale è probabilmente uno di questi.

1.2 Interdipendenza Regionale

Con il termine "Interdipendenza Regionale" (IR), in ambito muscoloscheletrico, ci si riferisce al concetto secondo cui il disordine primario del paziente può essere causato o associato a disfunzioni in regioni anatomiche distanti e apparentemente ad esso non collegate [4]. Tale modello sposta l'attenzione dall'individuazione della struttura pato-anatomica sorgente del dolore, agli impairments che possono causare o contribuire alla condizione dolorosa. In particolare, si focalizza sull'esame e il trattamento di segmenti prossimali o distali rispetto al distretto dolente.
Il concetto di IR è stato formalizzato da Wainner nel 2007, per cui è relativamente recente, seppure derivato in modo induttivo da una varietà di precedenti pubblicazioni ed osservazioni cliniche. Erhard e Bowling alludevano a questo concetto già nel 1977 quando affermavano: 'La disfunzione in una qualsiasi unità del sistema causerà la trasmissione di sollecitazioni anormali ad altri segmenti del sistema con lo sviluppo di una successiva disfunzione anche in questi ultimi»[5]. Sebbene l'osservazione di Erhard ha preceduto quello di Wainner, l'IR non era stata proposta come concetto formalizzato e non ha ottenuto un riconoscimento più ampio come modello di valutazione e trattamento fino a quando Wainner et al. lo hanno descritto in un editoriale nel 2007 [4]. Opinioni in risposta all'editoriale hanno contrastato l'idea che l'IR fosse il risultato di fattori puramente muscoloscheletrici: i punti discussi da Bialosky et al. portano alla luce il fatto che mentre nell'editoriale l'interesse primario sono state le manifestazioni fisiche dell'IR (tipicamente dolore e range of motion) che coinvolgono il sistema muscoloscheletrico, i meccanismi alla base di queste manifestazioni primarie possono essere molto più complessi coinvolgendo altri sistemi, ovvero quello neurofisiologico, somatoviscerale e biopsicosociale [6].
Pertanto una definizione più completa di IR potrebbe essere quella fornita da Sueki nel 2013 secondo cui "il sintomo muscoloscheletrico primario di un paziente può essere direttamente o indirettamente correlato o influenzato da menomazioni in *varie regioni e sistemi* del corpo

indipendentemente dalla vicinanza al sintomo primario" includendo i sistemi precedentemente citati [7].

1.2.1 Interdipendenza regionale nel quadrante inferiore

Diversi sono gli studi pubblicati in letteratura che sostengono il modello dell'IR nella gestione dei disturbi muscoloscheletrici. La valutazione ed il trattamento delle disfunzioni articolari e muscolari dell'anca, ad esempio, si sono rivelati utili per la gestione della sindrome femoro-rotulea (Power et al. 2003 [8], Cichanowski et al. 2007 [9], De Marche Baldon et al. 2009 [10], Souza et al. 2010 [11]), dell'artrosi del ginocchio (Cliborne et al. 2004 [12], Deyle et al. 2000 e 2005 [13 e 14]), della sindrome della bandelletta ileo tibiale (Noehren et al. 2007 [15], Ferber et al. 2010 [16]) e del dolore lombare (Porter et al. 1997 [17], Cibulka et al. 1998 [18], Childs et al. 2004 [19], Whitman et al. 2006 [20], Reiman et al. 2009 [21]) così come la valutazione ed il trattamento del rachide lombare si sono rivelati utili per la gestione del dolore all'anca (Cibulka et al. 1993 [22]) e al ginocchio (Suter et al. 2000 [23).

1.2.2 Interdipendenza regionale nel quadrante superiore

Per quanto riguarda il quadrante superiore, vi sono studi che descrivono i benefici del trattamento del rachide toracico per i pazienti con neck pain (Cleland et al. 2005 [24], Krauss et al. 2008 [25], Nikolas L.Krott et al. 2017 [26], Nakamaru et al. 2019 [27], Masaracchio M et al. 2019 [28]) o con shoulder pain (Bang et al. 2000 [29], Bergman et al. 2004 [30]), o anche l'efficacia del trattamento del rachide cervicale per pazienti con epicondilalgia laterale di gomito (Cleland 2004 [31], Fernández-Carnero 2008 [32], Herd 2008 [33]).

Gli esempi citati non riguardano pazienti con dolore riferito o irradiato riprodotto da manovre provocative nelle strutture distanti dal sito del sintomo primario; il modello d'interdipendenza regionale considera gli impairments presenti in distretti prossimali o distali ed è distinto dal fenomeno del dolore riferito. Definire ulteriormente i rapporti che intercorrono tra i vari distretti e i risultati attesi dai trattamenti potrebbe gettare le basi per un'implementazione dell'interdipendenza regionale nei modelli di gestione attuali delle problematiche muscoloscheletriche. Naturalmente, nella pratica clinica, la ragione principale del disturbo non deve essere ignorata. La regione sintomatica deve essere valutata e trattata, in accordo con le migliori evidenze disponibili. Tuttavia è del tutto pertinente valutare le regioni sotto e

sovrastanti l'area della disfunzionale primaria e definire le priorità degli interventi in queste aree durante il corso terapeutico dei trattamenti.
Volendo fornire degli esempi in merito all'interdipendenza regionale tra cervicale e altri distretti, potrebbe essere interessante ai fini del trattamento dei disturbi muscoloscheletrici primari del quadrante superiore eseguire esami di routine del rachide cervicale per gli impairments di spalla, gomito o ATM, oppure allo stesso modo esaminare la colonna toracica per gli impairments cervicali.
Se la risposta all'intervento sul disturbo primario del paziente è meno favorevole del previsto, l'applicazione pratica del modello di interdipendenza regionale può aggiungere chiarezza al quadro clinico del paziente e guidare gli interventi successivi [4].

1.3 Meccanismi alla base dell'IR

Bialoski et al. hanno suggerito che l'IR potrebbe essere il risultato dell'interazione combinata tra biomeccanica e meccanismi neurofisiologici. Questa osservazione trova le sue basi nei principi di sommazione temporale degli stimoli e di percezione del dolore correlati ad interventi terapeutici manuali. Rifacendoci al modello proposto da Bialosky si può ipotizzare che la terapia manuale vertebrale indurrebbe effetti neurofisiologici a livello del sistema nervoso centrale, piuttosto che modifiche strutturali del distretto trattato [6]. Il risultato di questo lavoro combinato con la ricerca precedente ha suggerito che i meccanismi neurofisiologici giocano un ruolo importante negli effetti fisiologici sperimentati dai pazienti.

È stato dimostrato che la terapia manuale e le manipolazioni spinali possono alterare l'eccitabilità del motoneurone locale e distale. Di particolare interesse per il modello IR sono gli effetti delle manipolazioni spinali sulla funzione neuromuscolare distale: diversi studi sottolineano come la terapia manuale applicata alla colonna vertebrale possa aver effetti aspecifici generali, con ricadute su distretti corporei lontani:

- Modulazione dell'eccitabilità dei motoneuroni di muscoli segmentalmente correlati[23];
- Modificazione della trasmissione dei potenziali d'azione spinali [35];
- Inibizione della sommazione temporale degli stimoli dolorifici [6];
- Cambiamenti nell'attività di aree cerebrali correlate alla pain matrix [36];
- Riduzione della proliferazione di citochine infiammatorie (IL-1 e TNF) nel breve termine [37];
- Rilascio di endocannabinoidi nel circolo ematico[38];

Questi meccanismi, inseriti all'interno di un programma di trattamento basato sul modello biopsicosociale, potrebbero essere in parte il motivo per cui il trattamento di un distretto lontano può aver ricadute anche a distanza.

1.4 Obiettivo del lavoro di tesi

Lo scopo di questa revisione sistematica è di analizzare lo stato dell'arte in merito all'interdipendenza regionale tra cervicale e altri distretti, ovvero il concetto secondo cui il disturbo primario del paziente possa essere causato o associato a disfunzioni presenti in altri distretti corporei.

In particolare il presente lavoro di tesi si propone un "doppio obiettivo", ovvero quello di indagare, tramite le evidenze scientifiche ad oggi disponibili, la relazione tra il Neck Pain e la presenza o comparsa di impairments, dolore e/o disabilità in regioni anatomiche distanti e apparentemente non collegate al rachide cervicale, o viceversa la presenza o comparsa di impairments, dolore e/o disabilità a livello del rachide cervicale secondariamente ad altri disturbi muscoloscheletrici, secondo il modello dell'interdipendenza regionale.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Strategia di ricerca modello P.E.C.O (T)

La strategia di ricerca utilizzata per la formulazione del quesito clinico si è avvalsa del modello di studio P.E.C.O (T) (*Population, Exposure, Comparison, Outcomes, Time*), utilizzato per studi eziologici e di prognosi. Vengono individuati la popolazione/patologia di interesse (P), i fattori di esposizione o di rischio che possono portare a determinati outcome (E), il confronto con il quale paragonare l'intervento (C), l'outcome o gli outcomes d'interesse (O), e infine la data in cui effettuiamo la ricerca (T) per formulare la stringa di ricerca da utilizzare nelle diverse banche dati.

Entrando nello specifico di questa revisione, il quesito clinico è stato così formulato:

P (Population)= Pazienti con Neck Pain

E (Exposure)= Interdipendenza Regionale

C= /

O (Outcome)= Presenza di impairments in altri distretti

All'interno del modello PECO non è stato inserito un intervento di confronto poiché il razionale alla base della ricerca è quello di analizzare la relazione tra neck pain e la presenza di impairments in altri distretti alla luce delle migliori evidenze scientifiche, senza che vi sia un termine di comparazione.

Riferendoci alla **date (T),** il quesito di ricerca è stato lanciato a partire da settembre 2022, ottenendo la stringa definitiva a ottobre 2022; la ricerca termina ad aprile 2023.

2.2 Stringhe di ricerca e banche dati

2.2.1 *Strategia di ricerca*

La ricerca degli studi da inserire nella revisione sistematica ha inizio il 20 settembre 2022 e termina il 10 aprile 2023, ed è stata condotta tramite la ricerca elettronica degli articoli nelle banche dati PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) e Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com). Le stringhe di ricerca sono state composte e gestite a seconda delle impostazioni specifiche di ogni database. Una volta ottenuti gli articoli d'interesse, ne sono state esaminate le bibliografie, per poter identificare ulteriori studi potenzialmente eleggibili.

I termini utilizzati per la costruzione della stringa di ricerca sono *"Neck Pain", "Neck Pains", "Neck Ache", "Neck Aches", "Neckaches", "Neckache", "Cervicalgia", "Cervicalgias", "Cervicodynia", "Cervicodynias", "Cervical Pain", "Cervical Pains", "Neck Sprain", "Neck Disability", "Regional Interdependence", "Interdependence", "Regional Interdependence Model" "Regional Interdependence Theory", "Correlation", "Association", "Remote Region", "Neurophisiology","Musculoskeletal Diseases", "Musculoskeletal Abnormalities", "Impairment", "Impairments", "Musculoskeletal Disorders", "Musculoskeletal Disorder", "Musculoskeletal Dysfunction", "Musculoskeletal Dysfunctions", "Shoulder Pain", "Shoulder Pains", "Shoulder Impingement Syndrome", "Impingement Rotator Cuff", "Rotator Cuff", "Thoracic Pain", "Chest Pain", "Range Of Motion", "Pain", "Hip", "Hip Pain", "Elbow", "Disorder", "Disfunction", "Muscle Weakness", "Weakness", "Disability", "Epicondylalgia", "Epicondilitis", "Temporomandibular Disorders", "Tmj Disease", "Tmj Disorder", "Temporomandibular Joint Disease", "Motor Effect", "Upper Limb Disorder", "Upper Limb Disorders".*

Le stringhe di ricerca sono state elaborate mediante la combinazione di termini liberi, parole chiave ("MeSH Terms") e i relativi sinonimi ("Entry Terms") collegandoli attraverso gli operatori booleani "AND" e "OR". Sono state utilizzate modalità di ricerca specifiche per ognuna delle banche dati.

2.2.2 *Stringhe di ricerca*

Stringa di ricerca PubMed

PubMed è una banca dati biomedica accessibile online sviluppata dal National Center for

Biotechnology Information della NCBI. Consente l'accesso all'archivio Medline, un database bibliografico delle discipline biomediche creato e gestito dalla National Library of Medicine (NLM) degli Stati Uniti, e ad altre risorse bibliografiche. Viene di seguito riportata la stringa di ricerca utilizzata su PubMed:

PUBMED	((((((((((((((("neck pain") OR ("neck pain"[MeSH Terms])) OR ("neck pains")) OR ("neck ache")) OR ("neck aches")) OR (neckaches)) OR (neckache)) OR (cervicalgia)) OR (cervicalgias)) OR (cervicodynia)) OR (cervicodynias)) OR ("cervical pain")) OR ("cervical pains")) OR ("neck sprain")) OR ("neck disability")) AND (((((((("regional interdependence") OR (interdependence)) OR (regional interdependence model)) OR (regional interdependence theory)) OR (correlation)) OR (association)) OR ("remote region")) OR (neurophisiology))) AND ((((((((((((((((((((((((((((((((((((("musculoskeletal diseases"[MeSH Terms]) OR ("musculoskeletal diseases")) OR ("musculoskeletal abnormalities")) OR ("musculoskeletal abnormalities"[MeSH Terms])) OR (impairment)) OR (impairments)) OR ("musculoskeletal disorders")) OR ("musculoskeletal disorder")) OR ("musculoskeletal dysfunction")) OR ("musculoskeletal dysfunctions")) OR ("shoulder pain")) OR ("shoulder pain"[MeSH Terms])) OR ("shoulder pains")) OR ("Shoulder Impingement Syndrome")) OR ("impingement rotator cuff")) OR ("rotator cuff")) OR ("thoracic pain")) OR ("chest pain")) OR ("range of motion")) OR ("pain")) OR (pain[MeSH Terms])) OR (hip)) OR ("hip pain")) OR ("elbow")) OR (elbow[MeSH Terms]))) OR (disorder)) OR (disorder[MeSH Terms])) OR (disfunction)) OR ("muscle weakness")) OR ("muscle weakness"[MeSH Terms])) OR (weakness)) OR (disability)) OR (epicondylalgia)) OR (epicondilitis)) OR ("temporomandibular disorders")) OR ("temporomandibular joint disorders"[MeSH Terms])) OR ("tmj disease")) OR ("tmj disorder")) OR ("temporomandibular joint disease")) OR ("motor effect")) OR ("upper limb disorder")) OR ("upper limb disorders"))

Stringa di ricerca Cochrane

La Cochrane Library è un database elettronico per la evidence-based medicine, che contiene diversi tipi di prove di efficacia indipendenti e di alta qualità per supportare il processo decisionale nell'assistenza sanitaria, per cui è un riferimento fondamentale per la letteratura scientifica.

La stringa di ricerca utilizzata nella banca dati elettronica Cochrane Library è la seguente:

COCHRANE	(("neck pain") OR ("neck pains") OR ("neck ache") OR ("neck aches") OR ("cervical pain") OR ("cervical pains") OR (cervicalgia) OR (cervicalgias) OR (cervicodynia) OR (neckache) OR (neckaches)) AND (("regional interdependence") OR (interdependence) OR (regional interdependence model) OR (regional interdependence theory) OR (correlation) OR (association) OR ("remote region") OR (neurophisiology)) AND (("musculoskeletal diseases") OR ("musculoskeletal disease") OR ("musculoskeletal abnormalities") OR ("musculoskeletal abnormality") OR (impairments) OR ("musculoskeletal disorders") OR ("musculoskeletal disorder") OR ("musculoskeletal dysfunction") OR ("musculoskeletal dysfunctions") OR ("shoulder pain") OR ("shoulder Impingement syndrome") OR ("thoracic pain") OR ("chest pain") OR ("range of motion") OR ("pain") OR (hip) OR ("hip pain") OR ("elbow") OR (disorder) OR (disfunction) OR ("muscle weakness") OR (disability) OR (epicondylalgia) OR (epicondilitis) OR ("temporomandibular disorders") OR ("tmj disease") OR ("tmj disorder") OR ("temporomandibular joint disease") OR ("motor effect") OR ("upper limb disorder") OR ("upper limb disorders"))

2.3 Criteri di inclusione ed esclusione degli studi

Gli studi sono stati selezionati in base ai criteri di seguito descritti.

Criteri di ammissibilità:

- Disegno di studio: sono stati inclusi gli studi osservazionali di coorte, caso controllo e cross-sectional che analizzano la relazione tra neck pain e la presenza di impairments muscoloscheletrici in altri distretti anatomici.
- Tipologia di testo e lingua: sono stati inclusi unicamente articoli full text in lingua inglese e italiana.
- Partecipanti: sono stati inclusi tutti gli studi che esaminano la popolazione umana adulta (≥18 anni) di entrambi i sessi che presenta neck pain o alterazioni muscoloscheletriche a livello del rachide cervicale.
- Outcome: sono stati selezionati studi che indagano la presenza o la comparsa di impairments, dolore e/o disabilità in distretti prossimali o distali al rachide cervicale in pazienti con neck pain alla baseline, o viceversa la presenza o comparsa di impairments, dolore e/o disabilità a livello del rachide cervicale secondariamente ad altri disturbi muscoloscheletrici, secondo il modello dell'interdipendenza regionale. Gli outcome considerati sono gli impairments funzionali, il dolore e la disabilità percepita dal paziente.

- Limiti di tempo: non sono stati applicati limiti temporali alla ricerca rispetto alla data di pubblicazione degli studi.
- Setting: Non sono state applicate restrizioni per tipo di setting, modalità di assegnazione dei partecipanti, unità di randomizzazione, numero di partecipanti, conoscenza del trattamento assegnato o considerazione delle preferenze dei partecipanti.

Criteri di esclusione:

- Esclusi studi pilota, case reports, trial clinici, protocolli, revisioni sistematiche e studi senza gruppo di controllo.
- Esclusi studi che includono neck pain specifico da altra patologia (cardiovascolare, neoplastica, reumatica, psichiatrica).
- Esclusi studi la cui popolazione presenti dolore radicolare/radicolopatia cervicale, WAD, stenosi, mielopatia, patologia neurologica, o abbia subito interventi chirurgici al rachide cervicale.
- Esperimenti in vitro o su animali.
- Studi non in lingua inglese o italiana.
- Studi dei quali non sono reperibili i full text.

Tutti gli studi che non soddisfano uno o più criteri di eleggibilità sono stati scartati.

2.4 Documentazione di studio

2.4.1 *Gestione dei dati*

Per gestire i registri e i dati durante la revisione verrà utilizzato il programma Mendeley.

Mendeley è un software di gestione gratuito che consente di archiviare, organizzare, annotare, condividere e citare riferimenti bibliografici e dati di ricerca, generando automaticamente citazioni, note e bibliografie all'interno di un testo; in particolare:

- Collabora facilmente con altri siti di ricerca online
- Importa facilmente documenti da altri software di ricerca
- Elimina i duplicati
- Consente di accedere ai propri documenti da qualsiasi luogo online
- Genera automaticamente bibliografie

Comprende sia una versione web che una versione desktop, sincronizzabili; è particolarmente efficace come strumento di gestione dei documenti Pdf, per l'estrazione dei metadati e come Pdf reader: se si visita una pagina web con un articolo o libro e i metadati sono compilati, Mendeley consentirà di scaricare il pdf (se disponibile) e di salvare i metadati del documento nel proprio

account Mendeley; se si importano file dal proprio pc automaticamente Mendeley estrarrà tutti i metadati e compilerà i riferimenti bibliografici.

In questo modo è stato possibile salvare tutti gli articoli di interesse ottenuti con le ricerche nelle diverse banche dati (PubMed e Cochrane) e successivamente etichettarli (incluso nello studio, escluso dal titolo, escluso dall'abstract etc.). Alla fine del lavoro il programma fa un resoconto di quanti articoli il revisore ha eliminato dal titolo, quanti dall'abstract, quanti per *full-texts* non reperibili, quanti perché duplicati etc.

2.4.2 *Processo di selezione degli studi*

I risultati della ricerca sono stati analizzati da un unico revisore , il quale ha esaminato in primo luogo i titoli e gli abstract prodotti dalla ricerca. Solo gli articoli che presentavano titolo ed abstract coerenti con il quesito clinico ed i criteri di inclusione sono stati salvati e archiviati nella libreria del software Mendeley. Al termine di questa prima fase di selezione, tramite il *tool* di Mendeley "*Check for duplicates*" sono stati eliminati i duplicati.

Lo step successivo ha previsto il recupero dei full text degli articoli.

Di seguito vengono presentati i passaggi che sono stati seguiti in ordine temporale per ricercare un articolo non-*free access* o non reperibile su PubMed/Cochrane al passaggio 1:

- **Passaggio 1**: ricerca dell'articolo sul link della casa editrice che compare nella schermata di PubMed/Cochrane.
- **Passaggio 2**: accesso ad eventuali ulteriori risorse in cui può essere reperito l'articolo nella sezione more resources.
- **Passaggio 3**: digitare su Google Scholar il nome dell'articolo singolarmente, seguito dall'estensione .pdf
- **Passaggio 4**: ricerca dell'articolo sul sistema "Uno Per Tutti" (catalogo telematico) dell'Università di Genova.
- **Passaggio 5:** richiesta dell'articolo al Sistema Bibliotecario dell'Università degli Studi di Genova tramite il servizio Network Inter-Library Document Exchange (NILDE).

Solo dopo aver completato tutti questi passaggi senza esito positivo il Full Text è stato considerato non reperibile.

In ultimo, sono stati analizzati i full-text secondo il PRISMA statement per l'inclusione definitiva. Una volta ottenuti gli articoli d'interesse, è stata valutata la bibliografia e gli articoli suggeriti per ulteriori studi potenzialmente eleggibili.

2.5 Valutazione della qualità metodologica e del rischio di Bias

2.5.1 *Protocollo e linee guida PRISMA*

Il valore di una revisione sistematica dipende dalla metodologia di conduzione, dalla rilevanza dei risultati e dalla chiarezza del reporting.

La linea guida di reporting utilizzata per l'elaborazione della presente revisione sistematica è il "*PRISMA Statement 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)"* [39].

Lo scopo del PRISMA è quello di guidare gli autori nel miglioramento della fase di reporting e dunque di aumentare in modo considerevole la precisione della presentazione di revisioni sistematiche e meta-analisi.

Il PRISMA è costituito da due elementi: la flow-chart che descrive graficamente il processo di screening, selezione ed inclusione degli articoli, ed una checklist di 27 voci (items) avente l'obiettivo di guidare i ricercatori nel processo di stesura del lavoro, sottolineandone gli aspetti essenziali senza possibilità di dimenticanze o approssimazione: permette quindi di realizzare un reporting accurato e trasparente a partire dal titolo fino alle conclusioni.

Il reporting influenza inevitabilmente la valutazione del rischio di bias (gli studi a più alto rischio di bias sono quelli peggio riportati). Un cattivo reporting contribuisce agli sprechi, alla mancata trasparenza e alla poca utilità della ricerca in svariati ambiti.

2.5.2 *Risk of Bias nei singoli studi*

Lo strumento di critical appraisal utilizzato in questa revisione per la valutazione qualitativa degli studi osservazionali inclusi è il ROBINS-E (Risk of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure), nella sua versione di lancio dell'1 giugno 2022 [40].

Gli studi epidemiologici osservazionali sono fondamentali per la valutazione degli effetti delle esposizioni sulla salute umana; le migliori prove provengono da studi osservazionali che implementano metodi appropriati per ridurre al minimo il rischio di bias nei loro risultati. La valutazione del rischio di bias nei risultati degli studi inclusi è fondamentale per l'interpretazione del corpo delle prove riassunte nella revisione: se il rischio di parzialità dello studio tende verso lo zero, si può essere sicuri che l'effetto dell'esposizione sia grande almeno quanto quello

stimato, e che quindi lo studio fornisca una solida evidenza di un effetto importante. Anche gli studi valutati a maggior rischio di parzialità possono tuttavia fornire prove importanti di un effetto dell'esposizione sull'esito di interesse.

Lo strumento ROBINS-E fornisce un approccio strutturato alla valutazione del rischio di bias negli studi epidemiologici osservazionali, ed è progettato principalmente per l'uso nel contesto di una revisione sistematica. Contribuisce ad un esame approfondito della forza delle prove circa la presenza e/o la natura del potenziale effetto di un'esposizione su un esito. È importante valutare se gli studi sono appropriati per affrontare la relazione di interesse esposizione-risultato e la misura in cui questi studi stimano la loro rispettiva relazione esposizione-risultato senza importanti rischi di bias.

2.5.3 *Schema del ROBINS-E*

L'utente dello strumento raccoglie informazioni sui partecipanti, sulla/e misura/e dell'esposizione, sui risultati e sui metodi di analisi su cui si basa tale risultato.

ROBINS-E include sette domini di bias:

- **Dominio 1**: Rischio di bias dovuto a confusione
- **Dominio 2**: Rischio di bias derivante dalla misurazione dell'esposizione
- **Dominio 3**: Rischio di bias nella selezione dei partecipanti allo studio
- **Dominio 4**: Rischio di bias dovuto a interventi post-esposizione
- **Dominio 5**: Rischio di bias dovuto a dati mancanti
- **Dominio 6**: Rischio di bias derivante dalla misurazione del risultato
- **Dominio 7**: Rischio di bias nella selezione del risultato riportato

Ogni dominio di *bias* in ROBINS-E viene affrontato utilizzando una serie di domande di segnalazione che mirano a raccogliere informazioni importanti sullo studio e sull'analisi valutata. Molte domande di segnalazione hanno opzioni di risposta quali "Sì", "Probabilmente sì", "Probabilmente no", "No" e "Nessuna informazione". Di questi, "Sì" e "Probabilmente sì" hanno le stesse implicazioni per il rischio di parzialità, ma anche "No" e "Probabilmente no" hanno le

stesse implicazioni per il rischio di parzialità; la distinzione consente all'utente di distinguere tra situazioni in cui sono disponibili informazioni definitive da quelle in cui viene espresso un giudizio.

Dopo che le relative domande di segnalazione sono state completate, viene formulato il giudizio sul rischio di bias nel risultato derivante da questo dominio. Questo dovrebbe essere interpretato come rischio di distorsione sostanziale che ha il potenziale di incidere sull'effetto stimato dell'esposizione sull'esito. Il giudizio suggerito viene generato utilizzando un algoritmo integrato, basato sulle risposte alle domande di segnalazione. Di seguito vengono riportati i possibili giudizi e le rispettive interpretazioni:

Giudizio	**Interpretazione**
Low risk of bias	c'è poca o nessuna preoccupazione per il rischio di *bias* riguardo a questo dominio
Some concerns	c'è qualche preoccupazione per il rischio di bias riguardo a questo dominio, anche se non è chiaro se lo studio abbia un rischio importante di *bias*
High risk of bias	lo studio presenta alcuni problemi importanti in questo dominio: caratteristiche dello studio danno luogo ad un alto rischio di *bias*
Very high risk of bias	lo studio è particolarmente problematico in questo dominio: le caratteristiche dello studio danno origine ad un rischio molto alto di *bias*

Dopo aver completato tutti e sette i domini di *bias*, in base alle risposte attribuite viene espresso un giudizio complessivo sul rischio di parzialità dell'intero studio, seguendo l'algoritmo di seguito riportato.

Giudizio	**Interpretazione**	**Come raggiunto**
Low risk of bias, fatta eccezione per le preoccupazioni circa la confusione incontrollata	Esiste la possibilità di confusione incontrollata che non è stata vagliata (data la natura osservazionale dello studio), ma in generale lo studio desta poca o nessuna preoccupazione	Basso rischio di parzialità in tutti i domini ad eccezione delle preoccupazioni relative alla confusione incontrollata nel Dominio 1

Some concerns	C'è qualche preoccupazione per il bias nel risultato, anche se non è chiaro se vi sia un importante rischio di parzialità	Almeno un dominio presenta alcune preoccupazioni, ma nessun dominio presenta un rischio di distorsione elevato o molto elevato
High risk of bias	Lo studio presenta alcuni problemi importanti: le caratteristiche dello studio danno luogo ad un alto rischio di bias nel risultato	Almeno un dominio è ad alto rischio di bias, ma nessun dominio ha un rischio di bias molto alto *oppure* Diversi domini presentano alcune preoccupazioni, il che porta a un giudizio additivo di alto rischio di parzialità
Very high risk of bias	Lo studio è molto problematico: le caratteristiche dello studio danno luogo a un rischio molto elevato di bias nel risultato	Almeno un dominio è a rischio di bias molto elevato *oppure* Diversi domini sono ad alto rischio di bias, il che porta ad un giudizio additivo di rischio di bias molto alto

2.6 Sintesi dei dati e Risultati

I dati raccolti dai singoli studi sono stati processati da un unico revisore e raccolti all'interno di una tabella in cui vengono specificati:

- Nome dell'autore
- Anno di pubblicazione
- Disegno di studio
- Numero di partecipanti e le loro caratteristiche (sesso, età)
- Patologia/condizione dei pazienti (esposizione) e ipotesi di studio
- Outcome: tipologia di outcome e misure di esito (PROM, test funzionali, scale di misura, altre modalità)
- Risultati/Osservazioni

In seguito all'analisi dei singoli articoli selezionati è stata effettuata una sintesi narrativa qualitativa dei dati raccolti in tabella, che riassume i principali risultati degli studi che sono stati confrontati fra loro.

3. RISULTATI

Il processo di ricerca, selezione, esclusione ed inclusione degli studi è stato schematizzato all'interno di una *flow chart*, ovvero il Diagramma di flusso redatto dalle line guida del PRISMA *Statement* 2020 (figura 1); il diagramma di flusso ci accompagna passo per passo nel processo di scrematura del materiale, indicando i criteri di inclusione e di esclusione degli studi di riferimento.

In particolare nella prima parte della revisione, tramite la ricerca nelle banche dati elettroniche, sono stati identificati 551 *records* (PubMed = 203, Cochrane Library = 348).

Prima dello screening per titolo e abstract sono stati esclusi 28 studi, nel dettaglio 7 duplicati, 20 Cochrane Reviews e 1 protocollo Cochrane.

La selezione degli articoli ha avuto inizio da una prima scrematura, valutando la pertinenza degli articoli al titolo ed obiettivo della tesi. Questo passaggio ha consentito di eliminare un gran numero di articoli non pertinenti semplicemente leggendo il titolo e l'abstract: 465 *records* sono stati esclusi dallo screening per il titolo e 41 dallo screening per l'abstract.

A questo punto 17 reports sono stati valutati per l'ammissibilità: 2 articoli sono stati esclusi perchè studi pilota, e 1 per *full text* non reperibile, come stabilito dai criteri di esclusione presenti nella sezione "Materiali e Metodi".

Al termine della prima scrematura sono stati trattenuti 14 articoli, e altri 14 (reperiti nella sezione "articoli suggeriti" delle banche dati elettroniche), sono stati presi in considerazione.

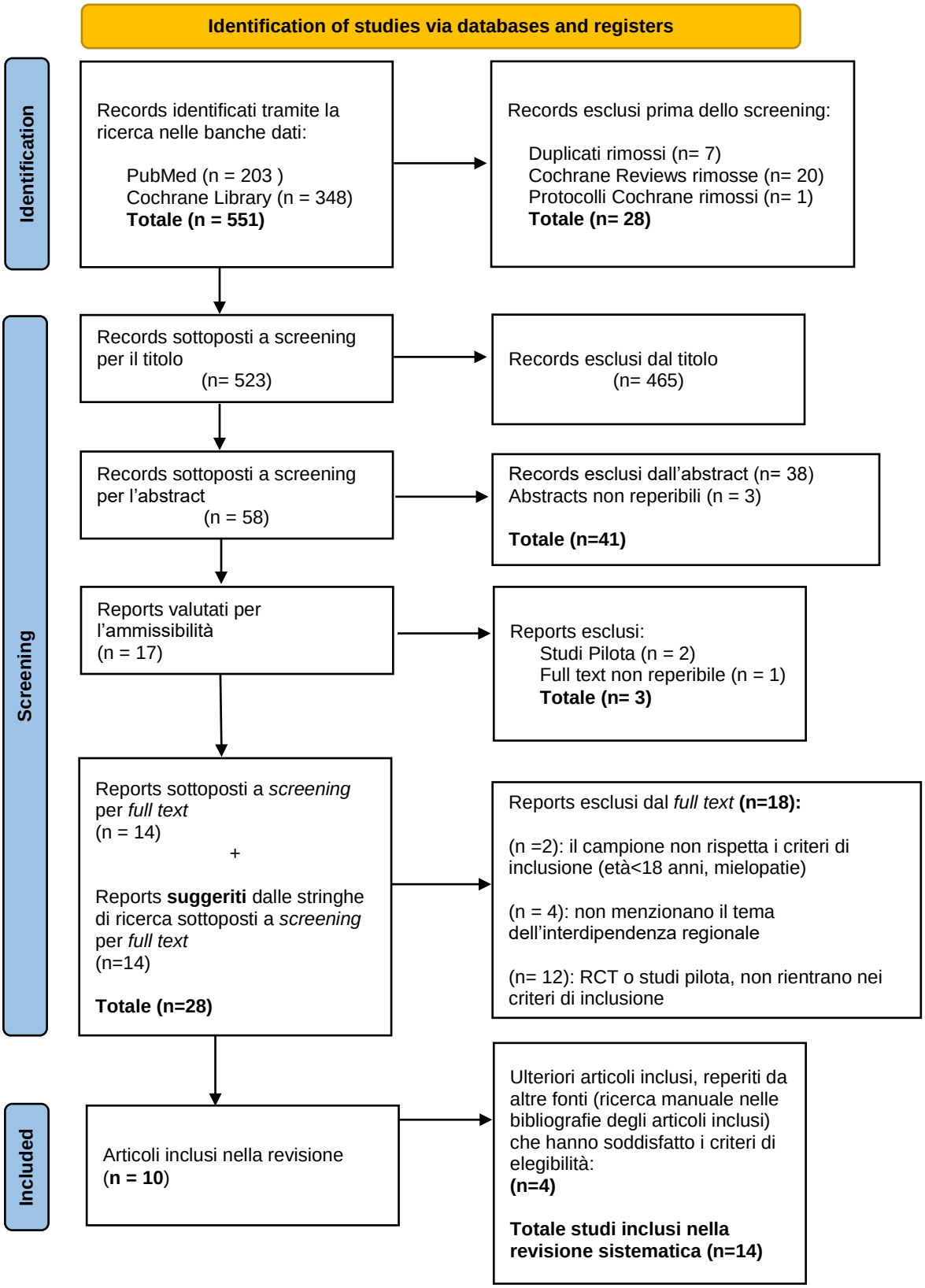
Nella seconda parte della selezione, quindi, 28 articoli sono stati sottoposti a screening per *full-text*: 2 studi sono stati esclusi in quanto il campione della popolazione in esame non rispetta i criteri di inclusione (soggetti con età < 18 anni; soggetti affetti da mielopatia); 4 studi sono stati esclusi perchè non menzionano il tema dell'interdipendenza regionale ed infine 12 studi sono stati esclusi perchè si sono rivelati RCT o studi pilota, ovvero disegni di studio che non rientrano nei criteri di inclusione.

Al termine della seconda scrematura 10 articoli sono stati inclusi nella revisione sistematica.

Attraverso la ricerca manuale aggiuntiva eseguita tramite lettura delle bibliografie degli articoli inclusi, 4 articoli sono stati considerati potenzialmente rilevanti e successivamente sono stati sottoposti a screening per *full-texts*.
Tutti e 4 gli articoli reperiti dalle bibliografie dei *reports* fin ora selezionati hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità, e la loro integrazione finale ha permesso di arrivare al numero definitivo di articoli inclusi nella revisione sistematica, ovvero 14 studi osservazionali.
I dettagli circa i momenti, le modalità e i numeri della selezione effettuata sono esposti nel Diagramma di flusso del PRISMA 2020 (PRISMA statement) in figura 3.

Gli articoli selezionati saranno oggetto di un'analisi critica ed un confronto finale che costituiranno la parte centrale del lavoro di tesi.

Figura 3: PRISMA 2020 flow diagram for systematic reviews



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

3.1 Studi inclusi

Al termine della scrematura del materiale ottenuto tramite le stringhe di ricerca lanciate nelle banche date sopra citate, 10 *full texts* ricavati da 10 studi osservazionali hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità e sono stati inclusi nella revisione [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49] [50].

La ricerca manuale nelle bibliografie degli articoli inclusi ha permesso di integrare nella revisione altri 4 *full texts* ricavati anch'essi da 4 studi osservazionali [51] [52] [53] [54].

3.2 Sintesi degli studi inclusi

Gli studi osservazionali inclusi nella revisione sistematica sono stati sintetizzati nella **Tabella I**, all'interno della quale sono state messe in evidenza le caratteristiche principali di ognuno di essi. La tabella di sintesi consente di avere una visione più immediata e chiara degli studi inclusi, così da rendere più efficace il confronto fra gli stessi.

All'interno della tabella, per ogni singolo studio, sono stati specificati: informazioni generali sullo studio (nome dell'autore, anno di pubblicazione e disegno di studio), numerosità del campione e di eventuali sottogruppi messi a confronto, caratteristiche della popolazione presa in esame e di eventuali sottogruppi (età, sesso, criteri diagnostici per i quali i soggetti della popolazione sono stati coinvolti nello studio), patologia dei pazienti (ovvero la condizione alla quale sono esposti) e modalità di valutazione della stessa, ipotesi alla base dello studio e obiettivo di ricerca, gli outcome considerati e le misure di esito utilizzate (PROM, test funzionali, scale di misura, altre modalità) ed infine i risultati ottenuti e le relative conclusioni.

Tabella I. Tabella di sintesi degli studi inclusi

***BSQ**= Bruxism Status Questionnaire **CAQ**= Conti Anamnestic Questionnaire **CAS**= Coloured Analogue Scale **CCDI**= Craniocervical Dysfunction Index **CCFT**=Cranio-Cervical Flexion Test **CROM**= Cervical Range Of Motion **CSD**= Cervical Spine Dysfunction **CSQ**= Cervical Spine Questionnaire **FRT**= Flexion Rotation Test **HADS**= Hospital Anxiety and Depression Scale **ICCMD**= Indice di Disfunzione Craniomandibolare Clinica **ICM**= Indice di Mobilità Cervicale **IMM**= Indice di Mobilità Mandibolare **JFS**= Jaw Function Scale **NDI**= Neck Disability Index **NPQ**= Northwick Park Neck Pain Questionnaire **PAM**= Movimenti Postero-Anteriori Passivi **PPT**= Pressure Pain Threshold (soglia del dolore alla pressione) **PSEQ**= Pain Self-Efficacy Questionnaire **PFActS-C**= Pictorial Fear of Activity Scale-Cervical **PSFS**= Patient Specific Functional Scale RDC/TMD= The Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders **TMDHA**= TMD Headache Associated **TMDNHA**= TMD Non-Headache Associated **TSK**= Tampa Scale for Kinesiophobia*

AUTORE, ANNO e DISEGNO DI STUDIO	PARTECIPANTI E CARATTERISTICHE (N, età, sesso)	PATOLOGIA/ CONDIZIONE DEI PZ (esposizione) e IPOTESI DI STUDIO	OUTCOME E MISURE DI ESITO	RISULTATI/OSSERVAZIONI
von Piekartz (2020) [41], Studio osservazionale cross-sectional	55 donne di età compresa tra 18-65 anni, n=33 (60%) affette da bruxismo, n=22 (40%) non affette da bruxismo.	55 volontarie donne classificate in gruppo bruxismo o non bruxismo in base a screening completo con questionari (BSQ) e osservazione visiva della bocca da parte di 2 dentisti indipendenti. Lo scopo dello studio è di identificare la relazione tra bruxismo, TMD e disturbi della colonna vertebrale cervicale. Le ipotesi erano che esistesse un'associazione tra disturbi cervicali e temporomandibolari ed il bruxismo nelle donne, e che tale associazione fosse indipendente dalla gravità del TMD: studi precedenti hanno dimostrato che esiste una stretta interazione neurofisiologica tra le regioni orofacciali e cervicali attraverso il nucleo trigeminocervicale, e che il digrignamento dei denti potrebbe aumentare la co-contrazione dei muscoli del collo.	Entrambi i gruppi sono stati valutati per TMD (Asse I del DC-TMD, CAQ, ROM dell'ATM, stetoscopio sull'ATM per i suoni articolari, PPT muscoli masseteri e temporali con algometro), e per disturbi al rachide cervicale (ROM cervicale con dispositivo CROM, FRT, CCFT, PAM C1-C3, PPT dei muscoli trapezio superiore e obliquus capitis inferior con algometro, Scala CAS per il dolore, indice di disabilità del collo NDI).	**Associazione tra gravità TMD (CAQ) e NDI a seconda dello stato di bruxismo:** Entrambi i coefficienti di CAQ e bruxismo sono significativamente associati ai punteggi NDI (0,433, $p < 0,001$; 3,245, $p < 0,01$) con effetti di grandi e medie dimensioni. Di conseguenza, sia la gravità del TMD che lo stato di bruxismo sono associati in modo indipendente a compromissione della cervicale. **Esame movimento mandibola:** non è risultato significativamente diverso tra i gruppi durante il movimento mandibolare per l'apertura della bocca ($p < 0,09$), la laterotrusione sinistra ($p < 0,34$), la laterotrusione destra ($p < 0,55$) e i suoni articolari ($p < 0,3$). Differenze significative **meccanosensibilità muscoli** masseteri (sinistra $p < 0,006$; destra $p < 0,012$) e temporali (sinistra $p < 0,002$, destra $p < 0,03$) tra i due gruppi. Per quanto riguarda il RC solo meccanosensibilità dello SCOM a sinistra e a destra è risultata significativamente diversa tra le persone affette da bruxismo e quelle senza (0,44, $p = 0,03$). **ROM cervicale:** non associato in modo significativo né al CAQ né al bruxismo. Dopo l'aggiustamento per la CAQ, il numero di **movimenti cervicali dolorosi** (CROM e FRT), i movimenti mandibolari dolorosi e il punteggio NDI rimangono

				significativamente aumentati con effetti di dimensioni medio grandi tra le persone con bruxismo. **PAM C1-C3:** no significativamente diversi in termini di ROM tra i due gruppi, ma lo sono stati in termini di intensità del dolore. E' stato dimostrato, mediante modelli di regressione, che sia bruxismo sia TMD sono associati in modo indipendente alla compromissione del collo, il che indica che sia il bruxismo sia i TMD possono rappresentare fonti eziologiche distinte per lo sviluppo della disabilità e della compromissione del collo.
von Piekartz (2016) [42], Studio osservazionale cross-sectional	144 volontari di entrambi i sessi di età ≥ 18 anni con segni di TMD senza dolore cronico; n=59 (41%) con TMD lieve, n=40 (27,8%) con TMD moderato/severo e n=45 (31,2%) asintomatici.	Sulla base del CAQ e dell'esame dell'articolazione temporo mandibolare (classificazione RDC/TMD Asse I), su 144 volontari esaminati 59 sono stati classificati in un gruppo TMD lieve, 40 in un gruppo TMD moderato/severo e 45 in un controllo asintomatico. L'obiettivo dello studio è stabilire se le persone affette da TMD presentino più segni di disfunzione cervicale rispetto a soggetti sani ed indagare l'associazione tra la gravità del TMD (lieve e moderato/severo) e i segni e i sintomi della colonna cervicale. Studi clinici precedenti sostengono che la	I soggetti sono stati valutati per segni di compromissione e disabilità msk cervicale, tra cui il NDI, ROM attivo con dispositivo di misurazione Keno, dolore durante il movimento con scala CAS, flexion-rotation test (FRT), soglia di meccanosensibilità dei muscoli trapezio superiore e obliquo capitis inferiore (PPT) con algometro, CCFT e movimenti accessori passivi delle 3 vertebre cervicali superiori (PAM).	La **correlazione tra i punteggi NDI e CAQ** ($r = 0,55$, $p < 0,001$) indica che maggiore è la disfunzione cervicale generale e maggiore è il grado di compromissione del TMD. In tutti i piani cardinali del **ROM cervicale** (flessione, estensione, flessione laterale, rotazione) il gruppo NO TMD mostra un ROM medio più ampio rispetto ai gruppi con TMD lieve o moderato/grave; tuttavia, solo l'esame del **dolore riferito** durante i movimenti cervicali ha mostrato risultati statisticamente significativi (aumenta con la gravità della TMD). Per **l'FRT,** no differenze rilevanti tra i gruppi, per cui non è evidente alterazione del movimento articolare del rachide cervicale superior (RCS) nelle persone affette daTMD. Entrambi i gruppi TMD hanno mostrato una **PPT** inferiore nei muscoli trapezio superiore e obliquus capitis inferiore rispetto al

		disabilità della mandibola causata dal TMD sia accompagnata da disabilità del collo dovuta al dolore riferito e/o al controllo motorio alterato dalla regione orofacciale e che esista una stretta interazione biomeccanica e neurofisiologica tra le regioni orofacciali e cervicali attraverso il nervo trigemino.		gruppo NO TMD ($p<0,001$). Il n° di segni positivi sulle **PAM** è risultato aumentare con gravità TMD. Per quanto riguarda la resistenza muscolare dei muscoli flessori cervicali profondi, valutata con il **CCFT,** il gruppo NO TMD e TMD lieve hanno mostrato punteggi medi simili; solo gruppo TMD moderato/severo è risultato avere punteggi più bassi sul CCFT, a indicare una peggiore funzione muscolare (dimensione di effetto molto bassa o nulla quando si confrontano i diversi gruppi TMD, il che significa che non c'erano differenze significative). I gruppi NO TMD e TMD lieve rivelano dolore minore rispetto al gruppo TMD moderato/severo. In generale, si può notare un chiaro schema: il gruppo di controllo NO TMD è costantemente il meno colpito e il gruppo TMD moderato/severo il più colpito in termini di disfunzione muscolo scheletrica cervicale. Ciò indica che più grave è il TMD, maggiore è il livello di disfunzione cervicale in tutti i test. I risultati dei modelli di regressione lineare confermano i risultati riportati. Questo studio conferma che la presenza di dolore e TMD è più frequentemente associato a segni cervicali e suggerisce una relazione dose-risposta tra segni cervicali e dolore e disabilità da TMD. A causa dell'interazione anatomica e neurofisiologica tra area cervicale e temporo-mandibolare, può essere difficile individuare l'origine dei

				sintomi.
Packer (2014) [43], Studio osservazionale cross-sectional	52 donne universitarie di età compresa tra 18 e 40 anni. n=13 donne sane (età media 21,30 ± 2,21 anni, BMI medio 21,57 ± 2,82 kg/m^2); n= 13 donne con TMD e disabilità cervicale (età media 24,61 ± 3,05 anni, BMI medio 21,92 ± 2,87 kg/m^2); n=13 donne con TMD e senza disabilità cervicale (età media 24,46 ± 4,38 anni; BMI medio 21,41 ± 1,83 kg/m^2); n=13 donne con disabilità cervicale e senza TMD (età media 22,84 ± 3,23 anni, BMI medio 22,17 ± 2,11 kg/m^2).	52 donne reclutate e smistate in quattro gruppi utilizzando due misure di esito: NDI e RDC/TMD, somministrate da due fisioterapisti indipendenti: Gruppo I (n = 13), volontari sani; Gruppo II (n= 13), volontari con TMD e disabilità del collo; Gruppo III (n = 13), volontari con TMD e senza disabilità del collo; Gruppo IV (n=13), volontari con disabilità del collo e senza TMD. Il ROM mandibolare è stato valutato nell'ambito dell'esame clinico RDC/TMD. L'ipotesi di partenza è che esista una stretta interazione tra il sistema mandibolare e quello cervicale a causa di comunicazioni neurologiche e biomeccaniche, e che di conseguenza i soggetti con disabilità cervicale presentino alterazioni del ROM mandibolare. Questo studio si proponeva di valutare la relazione tra la disabilità del collo e ROM mandibolare.	Un primo fisioterapista ha somministrato NDI per valutare la disabilità legata al dolore al collo. L'RDC/TMD è stato somministrato da un secondo fisioterapista per la diagnosi del TMD. Dopo la sua applicazione, i partecipanti con TMD sono stati assegnati a tre gruppi: I (disordine muscolare), II (spostamento del disco) e III (alterazioni articolari). La valutazione del ROM mandibolare fa parte dell'esame clinico RDC/TMD ed è stato misurato con un calibro universale nel seguente ordine: apertura funzionale, massima apertura attiva, apertura passiva, massima apertura (attiva+passiva), escursione laterale dx e sx, protrusione.	Tutti i volontari con disabilità cervicale (Gruppi II e IV) sono stati classificati con disabilità lieve. I punteggi medi dell'**NDI** erano 29,38 ± 1,19 nel Gruppo I, 9,61 ± 3,22 nel Gruppo II, 2,30 ± 1,43 nel gruppo III e 6,53 ± 1,45 nel gruppo IV. Sono state riscontrate differenze statisticamente significative nell'apertura funzionale della bocca tra i gruppi I e III (p= 0,009) e tra i gruppi III e lV (p = 0,024). In altre parole, è stata riscontrata un'apertura funzionale ridotta nelle donne con TMD e senza disabilità cervicale (Gruppo III) rispetto alle donne con disabilità cervicale e senza TMD (Gruppo IV) ed alle donne sane (Gruppo I). Non è stata trovata alcuna associazione significativa tra ROM mandibolare e punteggio NDI (p > 0,05). La maggior parte dei volontari con TMD e senza disabilità cervicale (Gruppo III) aveva una diagnosi di dolore miofasciale con limitazione del ROM mandibolare secondo l'RDC/TMD, che conferma un ridotto ROM mandibolare di apertura della bocca indipendentemente dalla compromissione della regione cervicale. Nel presente studio, in base alla metodologia impiegata, non è stata trovata alcuna associazione tra la disabilità del collo e il ROM mandibolare. In questo senso, gli interventi clinici incentrati sulla flessibilità dell'articolazione temporo-

				mandibolare non hanno ripercussioni sulla disabilità del collo e viceversa.
Grondin (2015) [44] Studio osservazionale cross-sectional	57 donne di età compresa tra 18 e 60 anni. n=37 (65%, età media 34,68 ± 12,0) pazienti con TMD a dominanza laterale da almeno 3 mesi confrontate con n=20 (35%, età media 32,8 ± 7,3) soggetti asintomatici. Le pazienti con TMD sono state ulteriormente suddivise in base alla presenza di cefalea (n=26 senza cefalea TMDNHA, n=11 con cefalea TMDHA).	Valutati due gruppi diversi: TMD (ulteriormente sottoclassificato in base alla presenza o meno di cefalea) e gruppo di controllo asintomatico. Tutti i soggetti sintomatici avevano lamentela primaria di TMD da almeno 3 mesi diagnosticata con la RDC-TMD. Per escludere sintomi lievi di TMD, i soggetti dovevano avere un punteggio di dolore di almeno 30/100 mm su scala VAS a riposo o durante l'apertura della bocca. Per indagare associazione tra TMD e cefalea, è stato chiesto ai soggetti affetti da TMD se avessero sofferto di cefalea, verificatasi almeno una volta alla settimana nei 3 mesi precedenti, in associazione al dolore orofacciale (cefalea provocata da un'esacerbazione dei sintomi del TMD); i soggetti sono stati quindi assegnati a TMD con cefalea (TMDHA) o TMD senza cefalea (TMDNHA). Lo scopo di questo studio è verificare se i pazienti	Un secondo esaminatore in cieco rispetto al gruppo di appartenenza dei soggetti ha valutato il ROM cervicale: il ROM attivo in flessione ed estensione del rachide cervicale è stato valutato separatamente con un inclinometro. In seguito è stato valutato l'FRT; il raggio d'azione è stato determinato o dal soggetto che ha riferito l'insorgenza del dolore o dalla ferma resistenza incontrata dal terapista. A questo punto l'esaminatore effettuava una prima stima visiva dell'intervallo di rotazione e doveva dichiarare se la FRT era positiva o negativa e quale lato era positivo. Successivamente i gradi di rotazione sono stati oggettivati con l'utilizzo del dispositivo CROM. FRT positivo: limitazione stimata di	L'analisi del **ROM** ha rivelato differenze statisticamente significative tra le medie dei gruppi, come determinato dall'ANOVA a una via, per la rotazione assiale totale determinata durante l'FRT ($F(2,54) = 57,96$, $p < 0,001$) e il movimento sagittale totale ($F(2,54) = 5,69$, $p = 0,006$). Il ROM cervicale superiore totale identificato dall'FRT era di 34° nel gruppo TMDHA, 51° nel gruppo TMDNHA e 89° nel gruppo asintomatico. Osservando i valori di ROM determinati dallo strumento CROM per l'FRT, tutti i soggetti del gruppo TMD avevano un deficit di almeno 10° nel ROM in rotazione assiale, mentre nessuno del gruppo di controllo lo aveva (la stima dell'esaminatore era coerente con misurazione strumentale). I risultati mostrano differenze sostanziali tra i gruppi la rotazione assiale durante l'FRT: il gruppo TMDHA aveva una rotazione assiale inferiore rispetto al gruppo TMDNHA, ed entrambi i gruppi TMD avevano un ROM inferiore rispetto ai controlli. Per quanto riguarda il ROM sagittale, l'unica differenza statisticamente significativa era tra il gruppo TMDHA e i controlli. Questi risultati suggeriscono che le persone affette da TMD presentano compromissione della mobilità cervicale superiore (maggiore nei soggetti con cefalea), ma non è possibile determinare una

		con dolore da TMD (con o senza cefalea) presentino una compromissione del rachide cervicale superiore rispetto ai soggetti asintomatici. Lo scopo secondario era quello di valutare se la presenza di cefalea associata a TMD avesse un impatto sulle misure di compromissione cervicale. Le ipotesi erano che il range registrato durante l'FRT e la mobilità dell'intero rachide cervicale fossero ridotti nei pazienti con TMD rispetto ai soggetti asintomatici e che la presenza di cefalea con TMD non avesse un impatto aggiuntivo sulla mobilità del rachide cervicale.	più di 10° rispetto alla rotazione prevista di 44°.	relazione causa-effetto: gli autori di questo studio hanno suggerito che il TMD ha origine prima dei disturbi cervicali e che i disturbi cervicali dovrebbero essere considerati come perpetuanti il TMD. Una possibile spiegazione può essere l'alterazione dell'elaborazione degli input afferenti, che provoca cambiamenti nel sistema motorio distante dal sito patologico del TMD, in particolare nel rachide cervicale superiore. Questo studio dimostra l'importanza dell'esame della mobilità cervicale superiore in pazienti che soffrono di TMD.
Ferreira (2019) [45] Studio osservazionale cross-sectional	57 donne di età compresa tra 18 e 60 anni, suddivise nei gruppi TMD (n=40) e controllo (n=17). Le pazienti con TMD sono state incluse se presentavano sintomi nella regione temporo-mandibolare da almeno 3 mesi. Il gruppo TMD è stato ulteriormente suddiviso in 25	Gruppo TMD è stato valutato da dentisti specializzati sulla base del RDC/TMD. I soggetti con qualsiasi sottotipo di TMD (miogeno=18, artrogeno=7, misto=15) sono stati inclusi se presentavano dolore da moderato a severo (≥3/10 cm scala VAS) nella regione temporo-mandibolare da almeno 3 mesi. Per indagare associazione tra TMD e cefalea auto-riferita è	Il ROM attivo e passivo del rachide cervicale superiore è stato misurato con il dispositivo CROM (nei movimenti di flessione, estensione, flessione laterale e rotazione in ordine casuale). La mobilità rotazionale del rachide cervicale superiore (C1-C2) è stata valutata con FRT. Il range di movimento	Rispetto ai controlli, il gruppo TMD ha mostrato ridotta **mobilità cervicale** nei movimenti di flessione/estensione ($p < 0,001$; SD=15,1) e ridotta mobilità rotazionale del RCS nel **FRT** ($p < 0,05$); tali differenze sono state considerate clinicamente rilevanti con una grande dimensione di effetto ($d>0,4$). Il gruppo TMD con e senza mal di testa ha mostrato prestazioni peggiori dei muscoli flessori cervicali profondi durante il **CCFT** ($p < 0,001$) rispetto al gruppo di controllo. L'**intesità del dolore temporomandibolare** e la

	pazienti con cefalea auto-riferita e 15 pazienti senza cefalea.	stato chiesto ai soggetti se avessero sofferto di un qualsiasi tipo di mal di testa negli utlimi 3 mesi, la frequenza del dolore e l'eventuale limitazione nelle ADL. L'obiettivo dello studio è esaminare il ROM attivo e passivo del rachide cervicale superiore e le prestazioni dei flessori cervicali profondi in pazienti di sesso F con TMD (con e senza cefalea auto-riferita), e valutare un'eventuale correlazione tra i due disturbi: sembra che il rachide cervicale superiore (C1-C2), sebbene sia localizzato nella colonna vertebrale e al di fuori della regione oro-facciale, presenti segni e sintomi nei pazienti con TMD, ma i risultati degli studi sono ancora contradditori.	rotazionale medio nei soggetti sani è di 44° su ciascun lato con un test identificato come positivo se il campo misurato dallo strumento è <33°,24. Per le prestazioni dei muscoli flessori cervicali profondi è stato utilizzato il test CCFT. L'associazione tra TMD e CSD è stata esaminata utilizzando il NDI per valutare la quantità di disabilità cervicale. Le valutazioni sul rachide cervicale sono state condotte da un valutatore cieco rispetto alla condizione TMD dei soggetti.	**disabilità del collo** erano maggiori nel gruppo TMD rispetto al gruppo di controllo, mentre non presentavano differenze significative tra i gruppi TMD con e senza cefalea: gli esiti del CCFT e del FRT sono risultati significativamente associati con il dolore temporo-mandibolare (r = 0.4 e 0.5, rispettivamente; p=0,001 e p<0,001 rispettivamente) e con la disabilità del collo (r = 0.3 e 0.4, rispettivamente; p=0,004 e 0,001 rispettivamente). Sebbene questo studio abbia dimostrato una correlazione tra disabilità del RCS e TMD, una relazione causa-effetto non è ancora nota; questi risultati suggeriscono inoltre che i test funzionali del rachide cervicale dovrebbero essere inclusi nella valutazione dei soggetti con TMD.
Greenbaum (2017) [46] Studio comparativo	40 donne di età compresa tra 18 e 50 anni, n=20 con TMD miogeno da almeno 3 mesi e n=20 controlli sani. L'età media era di 33,0 ± 9,2 per il gruppo TMD e 33,3 ± 8,55 per il gruppo di controllo.	Il gruppo TMD miogeno ha ricevuto diagnosi da parte di un dentista specializzato sulla base del RDC/TMD. L'apertura massima non assistita della bocca (MUO) è stata misurata in mm dall'odontoiatra. I livelli di dolore attuale sono stati misurati utilizzando la scala VAS. L'indice composito del dolore è stato calcolato come	L'ampiezza della rotazione del RCS (C1-C2) è stata valutata con FRT e con dispositivo CROM: sono state eseguite 3 misurazioni per lato ed è stata considerata la media delle 3; il ROM normale per questo test è di 44° di rotazione su ciascun lato, ed il test è ritenuto positivo per	Le donne con TMD miogeno avevano punteggi **FRT** significativamente più bassi rispetto ai controlli (p < 0,01); l'FRT è risultato positivo (≤ 32◦) verso almeno un lato in 18 soggetti su 20 (90%) del gruppo TMD, mentre solo un soggetto è risultato positivo nel gruppo di controllo. No differenza significativa tra i gruppi per quanto riguarda i 6 movimenti cervicali attivi (flessione, estensione, flessione laterale dx e sx e

		media dei livelli di dolore attuale, peggiore e medio negli ultimi 6 mesi. L'obiettivo dello studio è quello di confrontare il movimento fisiologico cervicale (CROM) e l'ampiezza della rotazione del RCS (FRT) nei soggetti con TMD miogeno e nei controlli sani. L'ipotesi di partenza è che esista una differenza tra le due coorti, più significativa nell'FRT che nel ROM cervicale fisiologico puro, e che la gravità del TMD fosse correlata alla mobilità cervicale. Studi precedenti sostengono che imput dolorifici e sensoriali provenienti dai tessuti del collo possano proiettare il dolore nella regione oro-facciale e viceversa, grazie alle connessioni neuroanatomiche che si verificano a livello del nucleo trigemino-cervicale (non sono ancora note però le connessioni eziologiche).	limitazione del movimento di C1-C2 se la rotazione risulta ≤ 32° in uno dei lati. Il range fisiologico di movimento cervicale è stato misurato con dispositivo CROM entro i limiti confortevoli di dolore o rigidità: sono state eseguite 3 misurazioni per ognuno dei movimenti cervicali fisiologici (in sequenza flessione, estensione, flessione laterale dx e sx e rotazione dx e sx), con un riposo di 30 secondi tra un movimento ed il successivo. La media delle 3 misurazioni ha rappresentato il punteggio finale per ogni individuo.	rotazione dx e sx) misurati con il **CROM.** I risultati evidenziano un potenziale coinvolgimento del rachide cervicale superiore (C1-C2) nelle donne con TMD miogeno, mentre non si è riscontrata alcuna correlazione tra la gravità del TMD (dolore attuale, dolore medio, dolore peggiore negli ultimi 6 mesi e intervallo di apertura della bocca) e i movimenti specifici del collo, compresa la FRT.

Armijo-Olivo (2011) [47] Studio osservazionale cross-sectional	150 soggetti di sesso femminile con età compresa tra 18 e 50 anni; n=47 controlli sani, n=54 TMD miogeni e n=49 TMD misti. I soggetti con TMD sono stati inclusi se presentavano dolore (≥30/100 mm scala VAS) da almeno 3 mesi. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di età e di altezza nei gruppi (p>0.05). Tuttavia, il peso era significativamente diverso tra partecipanti con TMD misto e quelli con TMD miogeno (differenza media=8,0 kg, 95% CI=1,9 14,2; p=0.006) e tra i partecipanti con TMD misto e quelli sani (differenza media=7,8 kg, 95% CI=1,4-14,2; p=0.01).	Incluse 103 donne con TMD che presentavano dolore ai muscoli masticatori o all'ATM da almeno 3 mesi con punteggio di dolore moderato o grave al basale (≥30/100 mm) su scala VAS. Sono state sottoposte ad esame clinico ed ai questionari JFS e Chronic Pain Grade Disability Questionnaire for TMD utilizzato dall'RDC/TMD. n=54 classificate come TMD miogeno, n=49 come TMD misto (sintomi muscolari + articolari). Le partecipanti con TMD misto erano simili a quelle con TMD miogeno nella maggior parte delle caratteristiche generali, come la durata del disturbo e l'intensità del dolore (p>0.05). Entrambi i gruppi presentavano un livello moderato di disabilità nella mascella, ma il punteggio della JFS era significativamente più alto nei partecipanti con TMD misto rispetto a TMD miogeno (differenza media=4,1 punti, 95% CI=1,4-6,9; p=0.001). L'ipotesi di partenza è che i pazienti con TMD presentino una disfunzione del RC a causa della convergenza	Tutti i partecipanti hanno eseguito il CCFT, durante il quale sono stati raccolti i dati relativi all'attività elettromiografica dei muscoli sternocleidomastoide o (SCOM) e scaleno anteriore (AS). Ai fini della normalizzazione, i dati EMG sono stati raccolti per 5 secondi durante una contrazione volontaria massima (MVC). Questa procedura è stata ripetuta una seconda volta: le contrazioni submassimali ottenute durante l'esecuzione del CCFT a 5 livelli incrementali di pressione sono state normalizzate utilizzando questi 2 valori MVC. Il test è stato eseguito in un'unica sessione e i dati sono stati analizzati da un valutatore in cieco. Inoltre ai pazienti è stato chiesto di compilare il NDI.	Sebbene non siano state riscontrate differenze statisticamente significative nell'**attività elettromiografica** dei muscoli SCOM o AS durante la **CCFT** nei pazienti con TMD misto e miogeno rispetto al gruppo di controllo sano (p=0,07), i pazienti con TMD tendevano ad avere un'attività maggiore dei muscoli cervicali superficiali rispetto ai sani; questa potrebbe essere una strategia per compensare la disfunzione dei muscoli flessori cervicali profondi (inibiti dagli imput nocicettivi cervicali nei pazienti con TMD). Una possibile spiegazione di questi risultati potrebbe essere il livello di disabilità dei pazienti con TMD, che in questo campione è risultato lieve. Sono state riscontrate correlazioni molto deboli (anche se statisticamente significative) tra l'attività EMG dei muscoli SCOM durante le 5 fasi del CCFT e variabili cliniche come l'intensità del dolore, la durata del disturbo, la disabilità del collo, la disabilità della mandibola e il livello di disabilità cronica del TMD. Queste informazioni possono dare ai medici un'idea dell'importanza della valutazione e del trattamento dei flessori profondi del collo nei pazienti con TMD.

		di afferenze cranio-facciali e cervicali nel nucleo trigeminocervicale ed ai successivi adattamenti neuromuscolari di queste regioni. Lo scopo di questo studio era determinare in modo quantitativo se i pazienti con TMD avessero un'attività maggiore dei muscoli cervicali superficiali a discapito di una ridotta attivazione dei muscoli cervicali profondi durante l'esecuzione del CCFT rispetto al gruppo di controllo sano.		
McLean (2011) [48] Studio osservazionale di coorte	151 pazienti con almeno 18 anni di età (età media 53,9± 14,45), il 60% di sesso femminile, con dolore al collo non specifico subacuto o cronico. Con l'eccezione dell'età (partecipanti significativamente più anziani) il campione dello studio era rappresentativo della popolazione di fisioterapia in esame.	Scopo dello studio: indagare la relazione tra dolore/disabilità al collo e disabilità dell'arto superiore in pazienti con dolore al collo non specifico, partendo dall'ipotesi che il dolore al collo può rinviare sintomi diffusi agli AASS. Dolore al collo e disabilità al basale sono stati misurati utilizzando il NPQ, la scala VAS, e variabili cliniche come durata episodio attuale, storia del dolore al collo e sedi del dolore. Una gamma di variabili psicologiche, sociodemografiche e fisiche è stata misurata al basale come potenziali	La disabilità dell'arto superiore è stata misurata con il questionario DASH, che considera l'AS come una singola unità funzionale. Convalidato per l'uso in una popolazione con dolore al collo.	I risultati mostrano che i punteggi **NPQ** al basale e i punteggi **DASH** al basale erano significativamente e altamente correlati tra loro {Pearsons' r= 0,799, p < 0,001 (2 code), n= 142}. Dopo l'aggiustamento per potenziali variabili confondenti, la regressione lineare graduale ha indicato che l'aumento della disabilità dell'arto superiore era previsto da due variabili di base: punteggi NPQ più alti (B = 0,743) e punteggi di autoefficacia del dolore **(PSE)** inferiori (B = 0,489) {R2 = 0,713 ; n = 100, p < 0,001}. Questo studio fornisce prove preliminari che i pazienti con grave dolore al collo/disabilità riportano anche una grave disabilità degli arti superiori. La relazione tra dolore/disabilità al collo e disabilità degli arti superiori

		variabili confondenti. Psicologiche: autoefficacia al dolore con questionario PSEQ; ansia e depressione con scala HADS; paura del movimento con scala TSK; le dimensioni del coping (attenzione, catastrofizzazione, reinterpretazione del dolore, pregare, sperare, ignorare le sensazioni e aumentare il comportamento) con il questionario CSQ. Sociodemografiche: età, sesso, status di fumatore, deprivazione materiale e sociale. Fisiche: livello di attività.		è stata mediata dalla PSE. Dal punto di vista clinico, la presenza di grave dolore al collo o basso PSE dovrebbe indirizzare i medici verso una valutazione della funzione dell'arto superiore.
Osborn (2013) [49] Studio osservazionale cross-sectional	103 volontari di entrambi i sessi (68,9% donne) di età compresa tra 18 e 70 anni (età media 45,1 ± 12,7), con dolore cervicale aspecifico di intensità da lieve a moderatamente grave (NDI: range 2-68%). La durata media dell'episodio in corso è stata di 17,5 ± 39,2 settimane e la durata totale del dolore al collo è stata di 8,7 ± 9,0 anni.	I 103 partecipanti hanno fornito informazioni demografiche e sono stati valutati con il questionario NDI. I dati demografici ricercati erano età, sesso, area del dolore, l'intensità del dolore (scala VAS) e durata del dolore al collo o al collo e braccia. L'NDI è stato utilizzato per misurare l'attuale gravità del dolore e della disabilità del collo (punteggio medio= 33,8 ± 15,3). Lo scopo di questo studio era indagare la frequenza con cui i pazienti con dolore al collo riportano difficoltà	Come misure di esito è stato chiesto ai partecipanti di completare i seguenti questionari: il questionario DASH, PFActS-C e PSFS.	76 partecipanti hanno riportato solo dolore al collo e 27 hanno riportato dolore al collo e alle braccia. I pazienti con dolore al collo avevano punteggi medi inferiori rispetto a quelli con dolore al collo e alle braccia in tutti i questionari. I 103 partecipanti hanno nominato in totale 330 attività funzionali sulla **PSFS** con le quali avevano difficoltà a causa del loro disturbo al collo; di queste, 150 riguardavano l'arto superiore. In totale, 82 dei 103 soggetti hanno auto-riferito una o più attività degli arti superiori come provocatori di sintomi al collo. Il punteggio **DASH** medio (20,7 ± 14,2), sebbene notevolmente inferiore ai valori riportati sia per i pazienti con disturbi più gravi di dolore al collo

		nella funzione dell'arto superiore. L'ipotesi di partenza è che i carichi posti attraverso l'arto superiore si trasmettono alle strutture cervicali attraverso i muscoli assio-scapolari. Queste forze possono stressare le strutture cervicali dolorose portando a una risposta al dolore che inibisce l'attività dell'arto superiore.		che per i pazienti con dolore alla spalla, ha superato i valori normativi della popolazione generale (10,1 ± 14,7). Dei 30 item del DASH, solo 4 partecipanti su 103 non hanno indicato alcuna difficoltà in tutti gli item. 14/30 items sono stati valutati come positivi (2) da almeno il 50% della popolazione. Per quanto riguarda la scala **PFActS-C,** i pazienti hanno ottenuto punteggi più alti nella scala aggiuntiva PFActS-C "Dolore" rispetto a PFActS-C"Paura". I risultati delle correlazioni di Spearman hanno rivelato una significativa correlazione da moderata ad alta tra DASH e **NDI** (r = 0,669; p <0,001). Correlazioni moderate sono state identificate anche tra DASH e PFActS-C 'Fear' (r = 0,489; p < 0,001) e PFActS-C 'Pain' (r = 0,477; p < 0,001) e tra NDI e PFActS-C "Pain" (r = 0,421; p <0,001). Bassa correlazione tra NDI e PFActSC "Paura" (r = 0,319; p = 0,001).Questo studio ha identificato che i pazienti con dolore al collo con disabilità da lieve a moderata hanno comunemente riferito che le attività dell'arto superiore hanno aggravato il dolore al collo. Per i medici, questo studio sottolinea la necessità di comprendere appieno i limiti funzionali dei pazienti con neck pain aspecifico in relazione alle attività dell'arto superiore.

WalczyNska-Dragon (2014) [50] Studio osservazionale di coorte	60 pazienti (30 femmine, 30 maschi, età 18-40) divisi in due gruppi con randomizzazione: i gruppi di studio e di controllo erano entrambi composti da n=30 soggetti con TMD, dolore al RC e ridotto ROM cervicale. I gruppi non differivano per età e sesso. Ogni paziente doveva aver avuto dolore al rachide cervicale per almeno 12 mesi in più episodi con una frequenza di almeno una volta alla settimana.	Tutti e 60 i pazienti erano affetti da TMD e disturbi del RC. Ogni paziente è stato esaminato eseguendo ciascuna prova 3 volte consecutive. L'esame comprendeva: - Valutazione TMD secondo RDC/TMD asse I (tutti i TMD erano di origine muscolare); - Valutazione RC con scala VAS e scala Oswestry; - Valutazione movimenti ATM con dispositivo JMA; -Valutazione movimenti del rachide cervicale con il dispositivo MCS. I soggetti sono stati ammessi in modo casuale a due gruppi, studio e controllo: i pazienti del gruppo studio sono stati sottoposti all'utilizzo di un tutore occlusale, mentre ai pazienti del gruppo controllo è stato ordinato di autocontrollare le abitudini parafunzionali. L'obiettivo dello studio è di valutare l'influenza della terapia TMD sul range di movimento (ROM) e sul dolore del rachide cervicale, partendo dall'ipotesi che la disfunzione temporomandibolare (TMD) sia associata alla disfunzione del RC .	Gli esami successivi sono stati pianificati per entrambi i gruppi a 3 settimane e 3 mesi dopo l'introduzione dello splint occlusale SVED nel gruppo studio, da indossare durante il sonno, ma non più di 8-10 ore al giorno. Alle valutazioni di 3 settimane e 3 mesi, sono stati studiati i sintomi di TMD e dolore e mobilità del rachide cervicale riproponendo gli stessi esami della valutazione a T=0.	I risultati dei test eseguiti 3 mesi dopo l'inizio della terapia con splint occlusale hanno mostrato un miglioramento significativo della funzione dell'ATM (p> 0,05), del ROM del rachide cervicale e una riduzione di dolore spinale nel gruppo sperimentale. **Funzione ATM:** le deviazioni all'interno del percorso condilare che erano state evidenti nel primo esame si sono ridotte in 28 soggetti a seguito del trattamento, e durante la terza misurazione i grafici dei percorsi condilari erano asimmetrici in appena quattro soggetti. Nel gruppo di controllo non sono state osservate variazioni della funzionalità dell'ATM. Durante il terzo esame, la **tensione muscolare** dei soggetti del gruppo sperimentale si è notevolmente abbassata e hanno riferito assenza di dolore alla palpazione. No cambiamenti significativi nel gruppo di controllo. **Dolore al rachide cervicale:** secondo la scala VAS è migliorato significativamente durante la terapia di tre mesi nel gruppo trattato (dopo 3 mesi solo nell'8% dei soggetti). La differenza tra i gruppi trattati e di controllo era statisticamente significativa (p<0,0001). **ROM cervicale**: migliorato nel gruppo sperimentale. Il miglioramento maggiore è stato riscontrato durante il movimento di flessione che, al 1° esame era entro i valori normativi solo nel 22% dei pazienti, mentre al 3° nel 70% dei pazienti del gruppo trattato. Per il

				movimento di antiflessione e retroflessione, il miglioramento dei risultati è stato molto significativo (rispettivamente p= 0,0006 e p=.0082), cioè c'erano più soggetti nel gruppo sperimentale con risultato conforme alla norma. Nel gruppo di controllo non sono state riscontrate variazioni significative (p> 0,05). **Scala Oswestry**: Il punteggio medio alla prima visita in un gruppo trattato è stato di 9,22 punti e dopo 3 mesi di terapia, il punteggio medio è passato a 3,71. La conclusione è che esiste un'associazione significativa tra il trattamento TMD e la riduzione di dolore e disabilità nel rachide cervicale.
Weber (2012) [51] Studio osservazionale cross-sectional	71 donne, età compresa tra 19 e 35 anni, divise in due gruppi in base alla presenza di segni e sintomi di TMD. -Gruppo 1 (G1): n=34 donne con una o più diagnosi di TMD secondo i criteri diagnostici RDC/TMD, età media 23,4 ± 3,4 anni, BMI 22 ± 3,44 kg/cm2. - Gruppo 2 (G2): n=37 donne che non presentavano alcun segno o sintomo di TMD secondo RDC/TMD, età media 23,4±3,4	Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione fisica mediante protocollo RDC/TMD; ciascun soggetto presenta al massimo una diagnosi di Gruppo I (miofasciale) sommata ad una diagnosi di Gruppo II (spostamento del disco) e una diagnosi di Gruppo III (artralgia) separatamente (41,1% TMD miofasciale, 47,05% TMD misto, 11,76% TMD di gruppo III). Il presente studio si propone di indagare la frequenza dei segni e sintomi di CCD (disfunzione del rachide cervicale) in soggetti con e senza TMD; l'ipotesi di partenza è che esista una	Per la valutazione del rachide cervicale sono stati utilizzati l'indice di disfunzione craniocervicale CCDI (che misura ROM, dolore al movimento, rumori, clic o blocchi, dolore alla palpazione dei muscoli cervicali, e postura craniocervicale), e l'indice di mobilità cervicale CMI (il quale registra il ROM cervicale fisiologico con un fleximetro) che classifica l'individuo rispetto all'assenza o alla presenza di disfunzione lieve, moderata e grave.	Il **CCD** era presente nel 100% dei soggetti di entrambi i gruppi, tuttavia era sintomatico nell'88,24% di G1 e nel 51,35% di G2; inoltre nel gruppo G1 il grado di CCD era più frequentemente moderato/grave, mentre nel gruppo G2 era più frequentemente lieve. Senza lo scopo di verificare la relazione causa-effetto tra TMD e CCD, gli autori hanno concluso che esiste una relazione reciproca tra segni e sintomi di entrambi i disturbi. I soggetti di G1 hanno presentato una percentuale più alta di **dolore cervicale** rispetto al G2 (p=0.00): nella valutazione del dolore durante la **palpazione** dei muscoli cervicali, i risultati hanno mostrato riferimenti di dolore in un numero maggiore di aree in G1 (p=0,01); durante il **movimento,** G1

	anni e BMI di 22±3,44 kg/cm2 . I gruppi erano omogenei in base all'età (p=0.1) e al BMI (p=0.7)	correlazione tra CCD e TMD basata su aspetti biomeccanici e neurofisiologici, come l'interdipendenza tra i sistemi sensomotorio cervicale e trigemino.	L'analisi della postura craniocervicale è stata eseguita con RX.	presentava una maggiore frequenza di sintomi dolorosi in almeno un movimento rispetto a G2 (p=0,03). La valutazione della **mobilità cervicale** non ha confermato tale associazione, poiché non vi era alcuna differenza tra i gruppi (supportando l'ipotesi di iperalgesia nei pazienti TMD), mentre la qualità dei movimenti cervicali valutati mediante CCDI si è dimostrata correlata alla gravità del TMD L'a**nalisi cefalometrica** ha dimostrato che la postura craniocervicale era simile in entrambi i gruppi, pertanto, si ritiene che la coesistenza di segni e sintomi di CDD e TMD possa essere più correlata alla comune innervazione del complesso trigeminocervicale e all'iperalgesia nei soggetti con TMD che al disturbo posturale craniocervicale.
Bevilaqua-Grossi (2007) [52] Studio osservazionale cross-sectional	100 donne di età compresa tra 18 e 26 anni (21,43 ± 1,80 anni) con diagnosi clinica di TMD e disturbi del rachide cervicale (CSD).	100 donne selezionate casualmente da un campione di studentesse universitarie sono state sottoposte a valutazione per TMD e CSD. Per la valutazione dei segni e dei sintomi TMD sono stati utilizzati l'indice di disfunzione craniomandibolare clinica (ICCMD) e l'indice di mobilità mandibolare (IMM); l'indice di disfunzione craniocervicale clinica (ICCD) e l'indice di mobilità cervicale (ICM) sono stati applicati per	Sia l'ICCMD che l'ICCD hanno classificato i volontari in quattro categorie, in base alla gravità del disturbo: senza disturbi (0 punti), disturbi lievi (1-4 punti), disturbi moderati (5-9 punti) e disturbi gravi (10-25 punti); sia l'IMM che l'ICM consentono di classificare i volontari in tre categorie di limitazione del range di movimento: mobilità normale (0 punti), lieve riduzione	I risultati di questo studio hanno dimostrato che una maggiore gravità del TMD implica maggiori segni e sintomi di CSD (l'aumento del **dolore** durante l'estensione cervicale, i **suoni articolari** durante la flessione laterale cervicale e la **dolorabilità alla palpazione** delle fibre superiori del trapezio e dei muscoli suboccipitali sono stati osservati in associazione con la progressione della gravità del TMD); tuttavia, l'inverso non è stato verificato poiché segni e sintomi di TMD non aumentavano con la gravità della CSD nei casi di comunità femminili. Un altro aspetto importante è stato che, per il 43% dei volontari, la

		valutare i segni e sintomi della CSD. Lo scopo di questo studio è valutare la relazione tra l'aumento di segni e sintomi cervicali e la progressione della gravità dei disturbi temporo-mandibolari (TMD), ed in particolare stabilire se la CSD possa essere considerata un fattore predisponente e/o perpetuante per la TMD.	della mobilità (1-4 punti) e grave riduzione della mobilità (5-20 punti).Un numero significativo di volontari è stato classificato come paziente con TMD moderato o grave, mentre per CSD un numero significativo di volontari è stato classificato come grave.	classificazione della gravità di TMD e CSD era la stessa. Tuttavia, nel 57% dei casi, questa tendenza non è stata osservata. Sulla base dei risultati di questo studio, si potrebbe suggerire che la CSD agisca come fattore perpetuante piuttosto che predisponenti per la TMD. Diversamente da quanto osservato per la dolorabilità palpatoria dei muscoli cervicali, il **range di movimento mandibolare e cervicale** non ha accompagnato la gravità di CSD e TMD; ciò suggerisce che le limitazioni di movimento di un sistema non sono sufficienti per distinguere la gravità del disturbo dell'altro sistema. La classificazione in categorie di gravità, resa possibile dall'applicazione di indici clinici, potrebbe essere un importante strumento per la caratterizzazione di pazienti con reali bisogni terapeutici.
Fuentes (2010) [53] Studio osservazionale cross-sectional	154 donne di età compresa tra 18-50 anni, n= 50 sane, n=56 con TMD miogeno e n=48 con TMD misto. Gruppi TMD: 3 mesi < TMD< 1 anno, VAS> 30mm, dolore in almeno 3/12 punti proposti. No differenze significative tra i gruppi di studio per età e altezza. Tuttavia, il peso era significativamente	I partecipanti allo studio erano donne affette da TMD miogeno o misto, confrontate con soggetti sani. Le pazienti sono state sottoposte a valutazione del TMD attraverso scala JFS, JDC, e questionario RDC/TMD per il livello di disabilità cronica legata a TMD (gradi 0-IV). E' stato riportato in studi precedent che i pazienti con TMD cronico hanno più spesso dolore spinale cervicale e limitazioni del	La disabilità del collo è stata valutata con l'indice NDI. Il test Spearman Rho è stato utilizzato per analizzare la relazione tra disabilità del collo e disabilità della mandibola.	In relazione al livello di disabilità dei soggetti con TMD, entrambi i gruppi non presentavano un alto livello di disabilità né al collo né alla mandibola. Tuttavia, i soggetti con TMD misto presentavano un punteggio di disabilità statisticamente significativamente più elevato rispetto ai soggetti con TMD miogeno [differenza media 3,6 punti, P = 0,001]. I punteggi di disabilità del collo non erano statisticamente significativamente differenti tra soggetti con TMD misto rispetto a TMD miogeno. I soggetti con TMD (misto e miogeno) erano significativamente

	diverso tra soggetti sani e soggetti con TMD misto e tra soggetti con TMD misto e TMD miogeno.	ROM segmentale nel RCS rispetto a quelli senza questo disturbo. L'obiettivo di questo studio è determinare se vi sia una relazione tra la disabilità del collo e la disabilità della mandibola.		diversi dai soggetti sani in tutte le caratteristiche dei sintomi (cioè intensità del dolore, durata del disturbo, punteggio **NDI** e punteggio di disabilità mandibolare). È stata trovata una forte correlazione tra disabilità del collo (NDI) e disabilità della mandibola (JFS) ($r = 0,82$, $p<0,05$): un soggetto con un alto livello di disabilità TMD (grado IV) ha registrato un aumento di 19 punti sul NDI rispetto a una persona senza disabilità TMD. Questi risultati hanno implicazioni per la pratica clinica: se i pazienti con TMD hanno una disabilità del collo oltre alla disabilità della mascella, il trattamento deve concentrarsi su entrambe le aree.
La Touche (2011) [54] Studio osservazionale cross-sectional	29 pazienti (19 femmine e 10 maschi) di età compresa tra 19 e 59 anni (età media= 34,69 ± 10,83) con TMD miofasciale bilaterale da almeno 6 mesi e VAS ≥ 30 mm.	È ben noto che i tessuti del rachide cervicale possano riferire dolore a testa e regione orofacciale. La relazione tra la regione orofacciale e cervicale è fortemente radicata da fitte connessioni neuromuscoloscheletriche e neurofisiologiche. E' interessante notare che i cambiamenti nella postura della testa possono alterare la posizione della mandibola e l'attività dei muscoli masticatori. Lo scopo di questo studio è di valutare l'influenza della postura cranio-cervicale sull'apertura massima	Sono stati misurati l'MMO (con scala di movimento TheraBite) e il PPT (con algometro meccanico) dei pazienti in posizioni della testa neutra (NHP), retratta (RHP) e in avanti (FHP) (il posizionamento è stato effettuato con dispositivo CROM). Per determinare le differenze è stata utilizzata un'analisi della varianza (ANOVA) a misure ripetute a una via seguita da 3 confronti a coppie.	I confronti hanno indicato differenze significative nella **PPT** in 3 punti all'interno della muscolatura innervata dal trigemino [massetere (M1 e M2) e temporale anteriore (T1)] tra le 3 posture della testa [M1 ($F=117,78$; $P<0,001$), M2 ($F =129,04$; $P<0,001$) e T1 ($F=195,44$; $P<0,001$)]. C'erano differenze significative anche nell'**MMO** tra le 3 posture della testa ($F=208,06$; $p<0,001$): l'MMO era più alto in FHP rispetto a NHP (differenza tra medie=2,81 cm) e RHP (differenza tra medie=6,81 cm) ($P<0,001$); inoltre, l'MMO dell'NHP era più alto rispetto all'RHP. Tuttavia, i valori PPT non corrispondevano a quelli ottenuti per il MMO in quanto erano inferiori nel FHP: si suggerisce che le variazioni PPT possano essere

		della bocca (MMO) e sulla soglia del dolore da pressione (PPT) in pazienti con TMD miofasciale.		dovute a modificazioni biomeccaniche dei muscoli e dei tessuti molli nei cambi di posizione in FHP e in RHP, e che abbiano generato un'attività elettromiografica (EMG) aumentata e riflessi masticatori.I risultati di questo studio supportano la relazione biomeccanica e fisiologica tra la regione cranio-cervicale e la dinamica dell'articolazione temporo-mandibolare, nonché l'elaborazione nocicettiva del trigemino in diverse posture cranio cervicali.

3.3 Valutazione qualitativa degli studi inclusi

Lo strumento di critical appraisal utilizzato per la definizione del rischio di bias nei singoli studi inclusi è il ROBINS-E (Risk of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure) per studi eziologici [40];

La valutazione del rischio di bias nei risultati degli studi inclusi è fondamentale per l'interpretazione del corpo delle prove riassunte nella revisione.

Come precedentemente descritto nel capitolo "Materiali e metodi", ROBINS-E include sette domini di bias:

- **Dominio 1**: Rischio di bias dovuto a confusione
- **Dominio 2**: Rischio di bias derivante dalla misurazione dell'esposizione
- **Dominio 3**: Rischio di bias nella selezione dei partecipanti allo studio
- **Dominio 4**: Rischio di bias dovuto ad interventi post-esposizione
- **Dominio 5**: Rischio di bias dovuto a dati mancanti
- **Dominio 6**: Rischio di bias derivante dalla misurazione del risultato
- **Dominio 7**: Rischio di bias nella selezione del risultato riportato

Dopo aver completato le domande di segnalazione relative al dominio in esame, viene formulato il giudizio sul rischio di distorsione nel risultato derivante dal dominio stesso.

Una volta espresso il giudizio su tutti e sette i domini di bias, in base alle risposte attribuite viene espresso un giudizio complessivo sul rischio di parzialità dell'intero studio in base al seguente algoritmo:

Giudizio	**Interpretazione**	**Come raggiunto**
Low risk of bias, fatta eccezione per le preoccupazioni circa la confusione incontrollata	Esiste la possibilità di confusione incontrollata che non è stata vagliata (data la natura osservazionale dello studio), ma in generale lo studio desta poca o nessuna preoccupazione	Basso rischio di parzialità in tutti i domini ad eccezione delle preoccupazioni relative alla confusione incontrollata nel Dominio 1
Some concerns	C'è qualche preoccupazione per il bias nel risultato, anche se non è chiaro se vi sia un importante rischio di parzialità	Almeno un dominio presenta alcune preoccupazioni, ma nessun dominio presenta un rischio di distorsione elevato o molto elevato
High risk of bias	Lo studio presenta alcuni problemi importanti: le caratteristiche dello studio danno luogo ad un alto rischio di bias nel risultato	Almeno un dominio è ad alto rischio di bias, ma nessun dominio haun rischio di bias molto alto *oppure* Diversi domini presentano alcune preoccupazioni, il che porta a un giudizio additivo di alto rischio di parzialità
Very high risk of bias	Lo studio è molto problematico: le caratteristiche dello studio danno luogo a un rischio molto elevato di bias nel risultato	Almeno un dominio è a rischio di bias molto elevato *oppure* Diversi domini sono ad alto rischio di bias, il che porta a un giudizio additivo di rischio di bias molto alto

Nella presente revisione sistematica 14 studi osservazionali sono stati valutati tramite lo strumento ROBINS-E. I risultati sono riportati di seguito nella tabella II e per ognuno di essi verrà specificato il motivo del giudizio.

Tabella II. Tabella *risk of bias* dei singoli studi inclusi.

STUDIO	DOMINIO 1: Risk of bias dovuto a confusione	DOMINIO 2: Rischio di bias derivante dalla misurazione dell' esposizione	DOMINIO 3: Rischio di bias nella selezione dei partecipanti allo studio	DOMINIO 4: Rischio di bias a causa di interventi post-esposizione	DOMINIO 5: Rischio di bias dovuto a dati mancanti	DOMINIO 6: Rischio di bias derivante dalla misurazione del risultato	DOMINIO 7: Rischio di bias nella selezione del risultato riportato	*OVERALL RISK OF BIAS*
von Piekartz (2020) [41]	SOME CONCERNS (la maggior parte dei fattori confondenti importanti sono stati controllati, e il confondimento dovuto al fatto che non tutti i fattori confondenti sono stati controllati probabilmente non era sostanziale)	LOW RISK OF BIAS (L'esposizione misurata caratterizza bene la metrica di esposizione specificata per essere di interesse in questo studio; l'errore nella misurazione dell' esposizione è giudicato minimo in quanto è stato utilizzato un metodo convalidato che misura direttamente l' esposizione, con qualsiasi errore di misurazione piccolo rispetto alla variazione tra individui)	LOW RISK OF BIAS (Follow up iniziato all'inizio della finestra di esposizione per tutti i partecipanti ; in nessun caso la selezione dei partecipanti è stata basata su caratteristiche osservate dopo l'inizio della finestra di esposizione studi)	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall' esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	LOW RISK OF BIAS (I dati completi su stato di esposizione, risultati e variabili confondenti sono disponibili per tutti i partecipanti)	LOW RISK OF BIAS (Utilizzati metodi di misurazione dei risultati comparabili indipendentemente dal gruppo/ livello di esposizione; inoltre i valutatori dei risultati erano in cieco rispetto alla storia di esposizione dei partecipanti)	LOW RISK OF BIAS (Non vi è piano di analisi predeterminato, ma è improbabile che la stima dell'effetto sia riportata in base alla desiderabilità degli autori in quanto non sono state effettuate misurazioni multiple dell'esposizione/esito/ relazione esposizione-esito)	***LOW RISK OF BIAS***
von Piekartz (2016) [42]	LOW RISK OF BIAS (Eccetto per alcune preoccupazioni riguardo il confondimento	LOW RISK OF BIAS (L'esposizione misurata caratterizza bene la metrica di esposizione	LOW RISK OF BIAS (Follow up iniziato all'inizio della finestra di	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione	LOW RISK OF BIAS (I dati completi su stato di esposizione, risultati e	LOW RISK OF BIAS (Utilizzati metodi di misurazione dei risultati comparabili	LOW RISK OF BIAS (E' stato seguito un piano di analisi predetermi	***LOW RISK OF BIAS***

	incotrollato)	specificata per essere di interesse in questo studio; l'errore nella misurazione dell'esposizione è giudicato minimo in quanto è stato utilizzato un metodo convalidato che misura direttamente l'esposizione, con qualsiasi errore di misurazione piccolo rispetto alla variazione tra individui)	esposizione per tutti i partecipanti , inoltre in nessun caso la selezione dei partecipanti è stata basata su caratteristiche osservate dopo l'inizio della finestra di esposizione studiata)	che sono stati influenzati dall'esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	variabili confondenti sono disponibili per tutti i partecipanti)	indipendentemente dal gruppo/livello di esposizione; inoltre i valutatori dei risultati erano in cieco rispetto alla storia di esposizione dei partecipanti)	nato)	
Packer (2014) [43]	HIGH RISK OF BIAS (Non tutti i fattori di confusione importanti sono stati verificati con strumenti affidabili)	SOME CONCERNS (Non è certo che l' esposizione di interesse sia rappresentata in maniera affidabile dalla singola misura utilizzata in questo studio)	HIGH RISK OF BIAS (E' probabile che la selezione nello studio sia correlata sia all'esposizione che al risultato)	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall'esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	SOME CONCERNS (Non tutti i predittori di mancanze - in particolare i fattori confondenti - sono stati inclusi nel modello di analisi)	LOW RISK OF BIAS (Sono stati utilizzati metodi di misurazione dei risultati comparabili indipendentemente dal gruppo/livello di esposizione; inoltre i valutatori dei risultati erano in cieco rispetto alla storia di	LOW RISK OF BIAS (Non vi è piano di analisi predeterminato, ma è improbabile che la stima dell'effetto sia riportata in base alla desiderabilità degli autori in quanto non sono state effettuate misurazioni multiple	***HIGH RISK OF BIAS***

						esposizione dei partecipanti)	dell'esposizione/esito/relazione esposizione-esito)	
Grondin (2015) [44]	HIGH RISK OF BIAS (Non tutti i fattori di confusione probabilmente importanti sono stati verificati)	SOME CONCERNS (Non è certo che l' esposizione di interesse sia rappresentata in maniera affidabile dalla singola misura utilizzata in questo studio)	SOME CONCERNS (è probabile che l'effetto dell'esposizione non sia costante durante il periodo di reclutamento)	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall'esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	SOME CONCERNS (Non tutti i predittori di mancanze - in particolare i fattori confondenti - sono stati inclusi nel modello di analisi)	LOW RISK OF BIAS (Utilizzati metodi di misurazione dei risultati comparabili indipendentemente dal gruppo/livello di esposizione; inoltre i valutatori dei risultati erano in cieco rispetto alla storia di esposizione dei partecipanti)	SOME CONCERNS (Le intenzioni di analisi non sono riportate in modo sufficientemente dettagliato per consentire una valutazione)	***HIGH RISK OF BIAS***
Ferreira (2019) [45]	SOME CONCERNS (La maggior parte dei fattori confondenti importanti sono stati controllati e qualsiasi confondente incontrollato non era probabilmen	LOW RISK OF BIAS (L'esposizione misurata caratterizza bene la metrica di esposizione specificata per essere di interesse in questo studio; l'errore nella misurazione dell'esposizione	LOW RISK OF BIAS (Follow up iniziato all'inizio della finestra di esposizione per tutti i partecipanti , inoltre in nessun caso la selezione dei	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall'esposizione stessa durante il periodo di	SOME CONCERNS (Non tutti i predittori di mancanze - in particolare i fattori confondenti - sono stati inclusi nel modello di analisi)	LOW RISK OF BIAS (Utilizzati metodi di misurazione dei risultati comparabili indipendentemente dal gruppo/livello di esposizione; inoltre i valutatori	LOW RISK OF BIAS (I risultati sono riportati in accordo con un protocollo di analisi predeterminato)	***SOME CONCERNS***

	te sostanziale)	è giudicato minimo in quanto è stato utilizzato un metodo convalidato che misura direttamente l'esposizione, con qualsiasi errore di misurazione piccolo rispetto alla variazione tra individui)	partecipanti è stata basata su caratteristiche osservate dopo l'inizio della finestra di esposizione)	follow-up)		dei risultati erano in cieco rispetto alla storia di esposizione dei partecipanti)		
Greenbaum (2017) [46]	HIGH RISK OF BIAS (Non tutti i fattori di confusione probabilmente importanti sono stati verificati)	SOME CONCERNS (Non è certo che l' esposizione di interesse sia rappresentata in maniera affidabile dalla singola misura utilizzata in questo studio)	VERY HIGH RISK OF BIAS (E' probabile che la selezione nello studio sia correlata sia all'esposizione che al risultato e che l'analisi non abbia corretto tale bias)	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall'esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	HIGH RISK OF BIAS (Il rapporto di studio non fornisce informazioni sull'entità dei dati mancanti, per cui non possiamo essere certi che il risultato sia basato su un'analisi completa del caso)	SOME CONCERNS (Non è chiaro se i valutatori dei risultati fossero a conoscenza della storia di esposizione)	HIGH RISK OF BIAS (Non è stato citato alcun protocollo di studio predeterminato)	***VERY HIGH RISK OF BIAS***
Armijo-Olivo (2011) [47]	LOW RISK OF BIAS (eccetto per alcune preoccupazioni sul confondimento incotrollato)	LOW RISK OF BIAS (L'esposizione misurata caratterizza bene la metrica di esposizione specificata per essere di	LOW RISK OF BIAS (Il follow up è iniziato all'inizio della finestra di esposizione per tutti i	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati	LOW RISK OF BIAS (I dati completi su stato di esposizione, risultati e variabili confondenti	LOW RISK OF BIAS (Sono stati utilizzati metodi di misurazione dei risultati comparabili indipendent	LOW RISK OF BIAS (Non vi è piano di analisi predeterminato, ma è improbabile che la stima	***LOW RISK OF BIAS***

		interesse in questo studio; l'errore nella misurazione dell'esposizione è giudicato minimo in quanto è stato utilizzato un metodo convalidato che misura direttamente l'esposizione, con qualsiasi errore di misurazione piccolo rispetto alla variazione tra individui)	partecipanti, inoltre in nessun caso la selezione dei partecipanti è stata basata su caratteristiche osservate dopo l'inizio della finestra di esposizione)	influenzati dall'esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	sono disponibili per tutti i partecipanti)	emente dal gruppo/livello di esposizione; inoltre i valutatori dei risultati erano in cieco rispetto alla storia di esposizione dei partecipanti)	dell'effetto sia riportata in base alla desiderabilità degli autori in quanto non sono state effettuate misurazioni multiple dell'esposizione/esito/ relazione esposizione-esito)	
McLean (2011) [48]	SOME CONCERNS (la maggior parte dei fattori confondenti importanti sono stati controllati, e il confondimento dovuto al fatto che non tutti i fattori confondenti sono stati controllati probabilmente non era sostanziale)	LOW RISK OF BIAS (L'esposizione misurata caratterizza bene la metrica di esposizione specificata per essere di interesse in questo studio; l'errore nella misurazione dell'esposizione è giudicato minimo in quanto è stato utilizzato un metodo convalidato che misura direttamente	SOME CONCERNS (E' probabile che l'effetto dell'esposizione non sia costante durante il periodo di reclutamento)	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall'esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	VERY HIGH RISK OF BIAS (Laddove non è stato possibile ottenere un punteggio valido, questo è stato lasciato come dato mancante)	HIGH RISK OF BIAS (I valutatori dei risultati erano a conoscenza della storia di esposizione dei partecipanti allo studio, per cui gli esiti riportati potrebbero esserne stati influenzati)	HIGH RISK OF BIAS (Non è stato citato alcun protocollo di studio)	***VERY HIGH RISK OF BIAS***

		l'esposizione, con qualsiasi errore di misurazione piccolo rispetto alla variazione tra individui)						
Osborn (2013) [49]	HIGH RISK OF BIAS (Essendo uno studio basato principalmente sulla somministrazione di questionari "patient-reported", i livelli di istruzione e autoefficacia costituiscono dei potenziali fattori confondenti che non sono stati considerati in questo studio)	LOW RISK OF BIAS (L'esposizione misurata caratterizza bene la metrica di esposizione specificata per essere di interesse in questo studio; l'errore nella misurazione dell'esposizione è giudicato minimo in quanto è stato utilizzato un metodo convalidato che misura direttamente l'esposizione, con qualsiasi errore di misurazione piccolo rispetto alla variazione tra individui)	LOW RISK OF BIAS (Il follow up è iniziato all'inizio della finestra di esposizione per tutti i partecipanti, inoltre in nessun caso la selezione dei partecipanti è stata basata su caratteristiche osservate dopo l'inizio della finestra di esposizione studiata)	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall'esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	LOW RISK OF BIAS (I dati completi su stato di esposizione, risultati e variabili confondenti sono disponibili per tutti i partecipanti)	HIGH RISK OF BIAS (Gli osservatori, avendo valutato i questionari relativi al dolore/ disabilità del collo e quelli relativi alla disabilità dell'arto superiore nello stesso momento, erano a conoscenza della storia di esposizione dei partecipanti allo studio, e ciò potrebbe aver influenzato gli esiti riportati)	SOME CONCERNS (Le intenzioni di analisi non sono riportate in modo sufficientemente dettagliato per consentire una valutazione)	VERY HIGH RISK OF BIAS

Walczy Nska-Dragon (2014) [50]	SOME CONCERNS (la maggior parte dei fattori confondenti importanti sono stati controllati, e il confondimento dovuto al fatto che non tutti i fattori confondenti sono stati controllati probabilmente non era sostanziale)	HIGH RISK OF BIAS (La misura dell'esposizione non caratterizza bene la metrica dell'esposizione stessa: non sono state eseguite misurazioni che possano testimoniare in maniera oggettiva che i soggetti appertenenti al gruppo studio siano stati esposti al dispositivo occlusale in questione per lo stesso lasso di tempo)	LOW RISK OF BIAS (Il follow up è iniziato all'inizio della finestra di esposizione per tutti i partecipanti, inoltre in nessun caso la selezione dei partecipanti è stata basata su caratteristiche osservate dopo l'inizio della finestra di esposizione studiata)	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall'esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	HIGH RISK OF BIAS (Il rapporto di studio non fornisce informazioni sull'entità dei dati mancanti, per cui non possiamo essere certi che il risultato sia basato su un'analisi completa del caso)	SOME CONCERNS (Non è specificato se i valutatori dei risultati fossero accecati o meno dalla storia di esposizione dei partecipanti, per cui la valutazione dell'esito potrebbe esserne stata influenzata; tuttavia alcune misure di esito si basavano su dati di misurazione strumentali e oggettivi)	SOME CONCERNS (Le intenzioni di analisi non sono riportate in modo sufficientemente dettagliato per consentire una valutazione)	***VERY HIGH RISK OF BIAS***
Weber (2012) [51]	SOME CONCERNS (la maggior parte dei fattori confondenti importanti sono stati controllati, e il confondimento dovuto al	LOW RISK OF BIAS (L'esposizione misurata caratterizza bene la metrica di esposizione specificata per essere di interesse in questo studio; l'errore nella	LOW RISK OF BIAS (Il follow up è iniziato all'inizio della finestra di esposizione per tutti i partecipanti, inoltre in nessun caso	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall'esposizione stessa	LOW RISK OF BIAS (Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione fisica mediante protocollo RDC/TMD per valutare	LOW RISK OF BIAS (Sono stati utilizzati metodi di misurazione dei risultati comparabili indipendentemente dal gruppo/ livello di	LOW RISK OF BIAS (Il risultato è stato riportato in accordo con un piano di analisi predeterminato)	***LOW RISK OF BIAS***

	fatto che non tutti i fattori confondenti sono stati controllati probabilmente non era sostanziale)	misurazione dell'esposizione è giudicato minimo in quanto è stato utilizzato un metodo convalidato che misura direttamente l'esposizione, con qualsiasi errore di misurazione piccolo rispetto alla variazione tra individui)	la selezione dei partecipanti è stata basata su caratteristiche osservate dopo l'inizio della finestra di esposizione studiata)	durante il periodo di follow-up)	lo stato di esposizione, e i dati sui risultati e sui fattori confondenti erano disponibili per quasi tutti i partecipanti)	esposizione; inoltre l' esposizione e i risultati sono stati valutati da due esaminatori diversi, ognuno qualificato nell'area di interesse ed in cieco rispetto all'altro)		
Bevilaqua-Grossi (2007) [52]	HIGH RISK OF BIAS (Non abbiamo informazioni sulla valutazione dei fattori confondenti, e ciò può avere un impatto significativo sull'effetto stimato dell' esposizione sull'esito)	HIGH RISK OF BIAS (Per la valutazione dell'esposizione sono stati utilizzati metodi diversi rispetto a quelli maggiormente consolidati e convalidati per TMD e CSD, vedi il NDI e la classificazione RDC/TMD)	LOW RISK OF BIAS (Il follow up è iniziato all'inizio della finestra di esposizione per tutti i partecipanti , inoltre in nessun caso la selezione dei partecipanti è stata basata su caratteristiche osservate dopo l'inizio della finestra di esposizione studiata)	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall'esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	HIGH RISK OF BIAS (Il rapporto di studio non fornisce informazioni sull'entità dei dati mancanti, in particolare sui fattori confondenti , per cui non possiamo essere certi che il risultato sia basato su un'analisi completa del caso)	HIGH RISK OF BIAS (I valutatori dei risultati erano a conoscenza della storia di esposizione dei partecipanti allo studio, per cui gli esiti riportati potrebbero esserne stati influenzati)	LOW RISK OF BIAS (Il risultato è stato riportato in accordo con un piano di analisi predeterminato)	***VERY HIGH RISK OF BIAS***

Fuentes (2010) [53]	LOW RISK OF BIAS [I fattori confondenti importanti per i quali si è ritenuto necessario controllare sono stati controllati (età, peso, altezza, insorgenza, durata dei sintomi, trattamenti ricevuti), e nessuna considerazione ha suggerito seri confondimenti incontrollati)	LOW RISK OF BIAS [Lo studio ha utilizzato test convalidati e affidabili, implementati in modo appropriato, sufficientemente sensibili da valutare i livelli di esposizione nei campioni considerati (RDM/TMD, JFS, JDC)]	LOW RISK OF BIAS (E' stata considerata la stessa finestra di esposizione per la maggior parte dei partecipanti, inoltre in nessun caso la selezione dei partecipanti è stata basata su caratteristiche osservate dopo l'inizio della finestra di esposizione studiata)	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall' esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	LOW RISK OF BIAS (I dati sulle variabili di esposizione, esito e confusione erano disponibili per tutti i partecipanti, per cui l'analisi condotta risulta completa)	SOME CONCERNS (Essendo uno studio in cui i partecipanti riportano da soli i propri risultati con la compilazione di questionari, erano naturalmente a conoscenza della propria esposizione; in piccola parte ciò potrebbe influenzare i risultati riportati dai partecipanti)	LOW RISK OF BIAS (Per la misurazione dei risultati è stata utilizzata una sola scala validata. Analisi dei risultati condotta attraverso rigorse procedure statistiche: test Spear Man Rho per analizzare la relazione tra disabilità collo e disabilità mandibola. Analisi di regressione multipla per determinare l'associazione e livello di disabilità cronica del TMD basato su RDC/TMD e disabilità del collo basata su NDI. Tutte le	***LOW RISK OF BIAS***

							correlazioni tra gli strumenti erano alte).	
La Touche (2011) [54]	SOME CONCERNS (Fra i fattori confondenti non si è tenuto conto del giorno/ora in cui è stata eseguita la misurazione, tuttavia il confondimento non era probabilmente sostanziale)	HIGH RISK OF BIAS (Nonostante siano stati utilizzati strumenti di misurazione validati in letteratura [RDC/TMD], ci sono fattori confondenti riguardanti l'esposizione di cui non si è tenuto conto, come il giorno/ momento della misurazione che non è ben specificato, per cui è possibile che l'esposizione sia stata classificata con errori)	HIGH RISK OF BIAS (L'effetto dell'esposizione non è costante durante il periodo di reclutamento)	LOW RISK OF BIAS (Non ci sono stati interventi post-esposizione che sono stati influenzati dall'esposizione stessa durante il periodo di follow-up)	LOW RISK OF BIAS (Di 29 pazienti analzzati vi sono state 0 perdite e 0 abbandoni)	HIGH RISK OF BIAS (I valutatori dei risultati erano a conoscenza della storia di esposizione dei partecipanti allo studio, per cui gli esiti riportati potrebbero esserne stati influenzati).	SOME CONCERNS (Non è stato riportato un piano di analisi predeterminato, ma in compenso non vi sono state misurazioni multiple dell'esposizione o dell'esito. Non vi sono informazioni riguardo eventuali altre analisi multiple della relazione esposizione-esito, essendo riportata solo l'analisi ANOVA a misure ripetute a una via seguita da 3 confronti a coppie)	***VERY HIGH RISK OF BIAS***

Nel complesso, su 14 articoli analizzati, 5 sono stati ritenuti a basso rischio di bias [41] [42] [47] [51] [53], 1 presenta un rischio moderato di bias [45], 2 sono stati giudicati ad alto rischio di bias [43] [44] e 6 sono stati valutati con un rischio di bias molto alto [46] [48] [49] [50] [52] [54].

4. DISCUSSIONE

Lo scopo di questa revisione sistematica è stato quello presentare lo stato dell'arte della letteratura scientifica in merito all'effettività del concetto di Interdipendenza Regionale (IR) tra cervicale e altri distretti, ovvero il concetto secondo cui il disturbo primario del paziente possa essere causato o associato a disfunzioni presenti in altri distretti corporei.

In particolare il presente lavoro di tesi si è riproposto un "doppio obiettivo" che verrà perseguito nei diversi paragrafi della Discussione, ovvero quello di indagare sia la relazione tra il Neck Pain e la presenza o comparsa di impairments, dolore e/o disabilità in regioni anatomiche apparentemente non collegate al rachide cervicale, o viceversa la presenza o comparsa di impairments, dolore e/o disabilità a livello del rachide cervicale secondariamente ad altri disturbi muscoloscheletrici, secondo il modello dell'interdipendenza regionale.

4.1 Considerazioni rispetto alla ricerca e alla selezione degli studi

Come già descritto nel capitolo "Introduzione", quello dell'IR è un concetto relativamente recente [4], per cui la produzione scientifica sull'argomento non è ancora così numerosa. La ricerca si sta però muovendo verso questa direzione con l'intento di ampliare il ventaglio di possibilità terapeutiche per la gestione conservativa dei disordini muscoloscheletrici più frequenti nella pratica clinica del fisioterapista come il Neck Pain, per il quale il modello biomedico appare ormai inadeguato: questa ricerca si pone l'obiettivo di verificare la concretezza del fenomeno dell'IR e di conseguenza l'adeguatezza della sua applicazione pratica.

In realtà, la letteratura scientifica ad oggi presente ha prodotto numerosi RCTs che hanno indagato l'efficacia del trattamento in distretti anatomici lontani apparentemente non collegati al rachide cervicale per la gestione dei pazienti con neck pain (si riportano a titolo di esempio gli studi [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30]) o anche l'efficacia del trattamento del rachide cervicale per la gestione di altri disturbi muscoloscheletrici in distretti lontani (*e.g.* [31], [32], [33]).

Questi però non rispecchiavano il disegno di studio impostato da protocollo per la presente revisione sistematica, che prevedeva l'inclusione di studi osservazionali di coorte, caso controllo e cross-sectional per analizzare la relazione tra neck pain e la presenza di impairments muscoloscheletrici in altri distretti.
Per questo, sebbene la produzione scientifica sull'argomento sia ben più ampia in termini di numerosità di pubblicazioni rispetto agli articoli inclusi nella revisione, sono stati presi in considerazione solo gli studi che hanno rispettato i criteri d'inclusione, definiti per rispondere al meglio al quesito iniziale di ricerca.

4.1.1 *Analisi dei risultati degli studi inclusi*

Analizzando i *full texts* degli studi osservazionali ottenuti con la stringa di ricerca, si evince come i due principali distretti anatomici per cui sia stata valutata la relazione di IR con il rachide cervicale siano l'ATM (più in generale il distretto oro-facciale) e l'arto superiore.
Per tale motivo queste due relazioni verranno trattate distintamente in due paragrafi diversi, suddividendo gli articoli inclusi rispetto al disordine muscoloscheletrico messo in correlazione con il Neck Pain o più in generale con il disturbo della colonna cervicale. Il doppio obiettivo di ricerca richiede anche che il Neck Pain sia considerato tanto come la causa della comparsa di impairments, dolore e/o disabilità in regioni anatomiche apparentemente non collegate al rachide cervicale, quanto come conseguenza di altri disturbi muscoloscheletrici; entrambi i punti di vista verranno sviscerati nei diversi sottoparagrafi.
Questa suddivisione consente di dare maggiore ordine alla revisione, semplificando l'analisi degli articoli e rendendo più chiara e immediata la comprensione dei risultati ottenuti, così da poterli trasferire nella pratica clinica del medico e del terapista.

Le relazioni che verranno quindi discusse nei prossimi paragrafi sono le seguenti:

a) IR tra rachide cervicale e ATM in soggetti affetti da TMD
b) IR tra rachide cervicale e ATM in soggetti affetti da Neck Pain
c) IR tra rachide cervicale e arti superiori in soggetti affetti da Neck Pain
d) IR tra rachide cervicale e arti superiori in soggetti che presentano impairments agli arti superiori

4.2 Interdipendenza regionale tra rachide cervicale e ATM…

4.2.1 …in soggetti affetti da TMD

Dagli studi inseriti nella revisione emerge come esista un'associazione tra disfunzione temporo-mandibolare e disturbo del rachide cervicale in soggetti con TMD. Confrontando gruppi affetti da TMD con soggetti sani, nel primo gruppo la disfunzione cervicale era più frequentemente moderata/grave, mentre nel gruppo dei sani, se presente, era più frequentemente di grado lieve [51] (Fig.4). Inoltre la correlazione tra i punteggi CAQ e NDI ($r = 0{,}55$, $p < 0{,}001$; von Piekartz at al. [42] Fig.5) conferma che maggiore è il grado di compromissione del TMD e maggiore è la disfunzione cervicale generale.

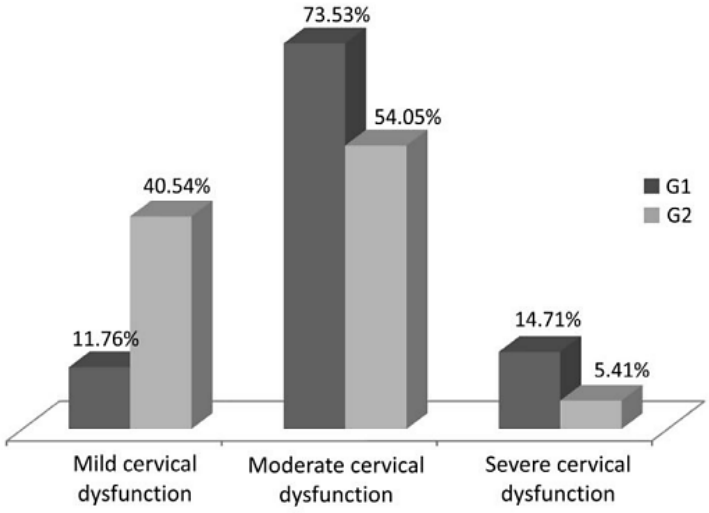


Figura 4. *Weber, 2012 [51]: Soggetti con e senza disturbo temporomandibolare classificati in base all'estensione della disfunzione del rachide cervicale.*

Nota: G1 = gruppo disturbo temporomandibolare; G2 = gruppo senza disturbo temporo mandibolare

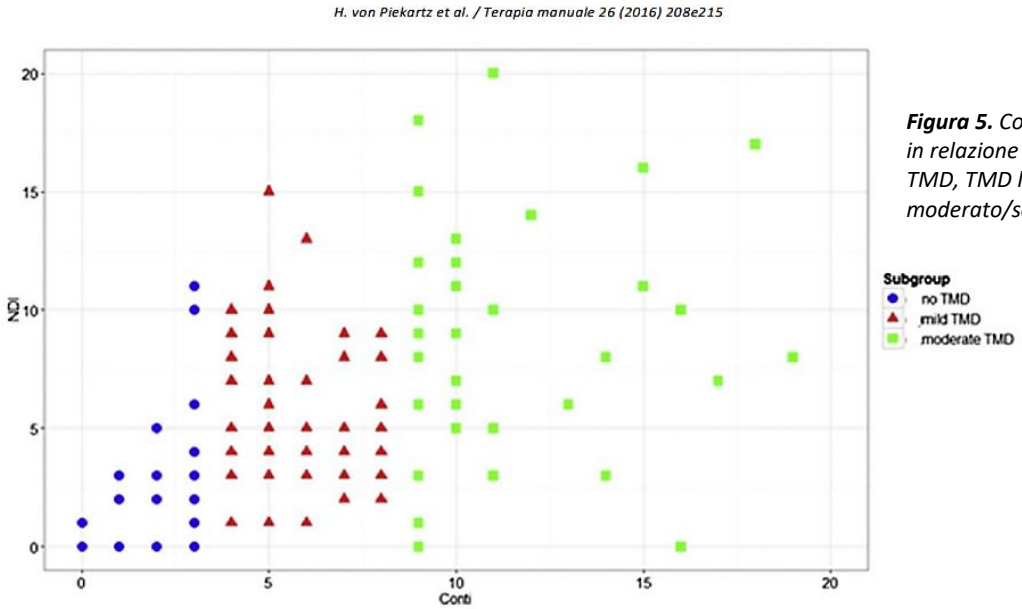


Figura 5. *Correlazione tra NDI e CAQ in relazione ai sottogruppi Nessun TMD, TMD lieve e TMD moderato/severo ($r = 0{,}55$, $p < 0{,}001$).*

Fuentes et al., in uno studio del 2010 [53], affermano come i soggetti con TMD (misto e miogeno) siano significativamente diversi dai soggetti sani in tutte le caratteristiche dei sintomi (ovvero intensità del dolore, durata del disturbo, punteggio di disabilità mandibolare e punteggio NDI): è stata trovata, infatti, una forte correlazione tra disabilità del collo (NDI) e disabilità della mandibola (JFS) ($r = 0,82$, $p<0,05$); un soggetto con un alto livello di disabilità TMD (grado IV) ha registrato un aumento di 19 punti sul NDI rispetto ad una persona senza disabilità TMD.

In particolare i soggetti con disfunzione temporo-mandibolare presentano una percentuale più alta di dolore cervicale rispetto al gruppo di controllo sano: nella valutazione del dolore durante la palpazione dei muscoli cervicali (sternocleidomastoideo, trapezio, scaleno anteriore e obliquus capitis) i risultati hanno mostrato una soglia di dolore alla pressione (PPT) più bassa e riferimenti di dolore in un numero maggiore di aree. La valutazione della mobilità cervicale non ha confermato tale associazione, poiché non vi era alcuna differenza tra i gruppi, mentre la qualità dei movimenti cervicali valutata mediante il Craniocervical Dysfunction Index (CCDI) si è dimostrata correlata alla gravità del TMD (Weber et al.[51]). Queste ultime due osservazioni supportano l'ipotesi di iperalgesia nei pazienti TMD: l'iperalgesia generalizzata può spiegare una più frequente percezione del dolore durante i movimenti cervicali e una maggiore sensibilità alla palpazione dei muscoli cervicali nel gruppo TMD.

Prendendo in considerazione l'analisi della mobilità cervicale in soggetti con TMD, altri studi hanno confermato i risultati raggiunti da Weber nell'articolo precedentemente citato:
Greenbaum at al. [46] affermano come non vi siano differenze significative tra il gruppo TMD miogeno e i controlli sani per quanto riguarda i 6 movimenti cervicali attivi (flessione, estensione, inclinazione laterale destra e sinistra e rotazione destra e sinistra) misurati con il dispositivo CROM.
Von Piekartz et al. in uno studio osservazionale del 2016 hanno misurato il ROM cervicale attivo con dispositivo Keno; in tutti i piani cardinali del ROM cervicale il gruppo NO TMD mostra un ROM medio più ampio rispetto ai gruppi con TMD lieve o moderato/grave; tuttavia, solo l'esame del dolore riferito durante i movimenti cervicali ha mostrato risultati statisticamente significativi (aumenta con la gravità della TMD). Lo stesso autore qualche anno dopo nel 2020 [41] ha pubblicato un altro studio con lo scopo di identificare la relazione tra TMD, disturbi della colonna vertebrale cervicale e bruxismo nelle donne, riportando risultati sovrapponibili a quelli raggiunti

nello studio precedente: il ROM cervicale non si dimostra associato in modo significativo né al CAQ né al bruxismo. Dopo l'aggiustamento per il CAQ, il numero di movimenti cervicali dolorosi, i movimenti mandibolari dolorosi e il punteggio NDI rimangono significativamente aumentati con effetti di dimensioni medio-grandi tra le persone con bruxismo. Mediante modelli di regressione si è dimostrato che sia il bruxismo sia il TMD sono associati in modo indipendente alla compromissione del collo.

All'interno dei suoi studi sul ROM cervicale von Piekartz analizza anche la mobilità del rachide cervicale superiore (RCS) attraverso l'FRT, non rilevando differenze significative tra i gruppi TMD e sani [42].
Tuttavia, questi risultati non sono in accordo con quanto riportato in precedenza da Grondin [44] e successivamente da Greenbaum [46] e Ferreira [45], probabilmente perché i criteri di inclusione si basavano su soggetti con segni di TMD acuto e subacuto senza dolore cronico; si ipotizza che la durata dei sintomi possa spiegare queste differenze, in quanto i soggetti potrebbero aver avuto un diverso modello di compromissione cervicale che non ha influenzato l'FRT rispetto agli studi precedenti che hanno esaminato persone con TMD cronico (>3 mesi).
Nel 2015 Grondin et al. hanno condotto il primo studio che si proponeva di verificare se i pazienti con dolore da TMD presentassero o meno una compromissione della mobilità del rachide cervicale superiore rispetto ai soggetti asintomatici. Osservando i valori di ROM misurati con FRT e dispositivo CROM, tutti i soggetti del gruppo TMD avevano un deficit di almeno 10° nel ROM in rotazione assiale e un deficit di flessione del RCS sul piano sagittale, mentre nessuno del gruppo di controllo sano lo aveva. Questi risultati sono stati confermati più avanti nel 2017 da uno studio di Greenbaum et al. [46] i quali hanno riportato punteggi FRT significativamente più bassi nelle donne con TMD miogeno rispetto ai controlli sani ($p < 0,01$); l'FRT è risultato positivo (≤ 32◦) verso almeno un lato in 18 soggetti su 20 (90%) del gruppo TMD, mentre solo un soggetto è risultato positivo nel gruppo di controllo.
Allo stesso modo nel 2019 Ferreira et al. [45] hanno valutato il ROM attivo e passivo e la mobilità rotazionale del RCS rispettivamente con dispositivo CROM ed FRT. Rispetto ai controlli, il gruppo TMD ha mostrato ridotta mobilità cervicale superiore nei movimenti di flessione/estensione ($p < 0,001$) e ridotta mobilità rotazionale del RCS nel FRT ($p < 0,05$); tali differenze sono state considerate clinicamente rilevanti con una grande dimensione di effetto ($d>0,4$).

Le differenze tra il movimento selettivo del rachide cervicale superiore e i movimenti generali del rachide cervicale potrebbero essere dovute a una capacità di compensazione dei segmenti cervicali inferiori quando il movimento delle loro controparti superiori è compromesso. Ad esempio, in un paziente che presenta una grave limitazione della rotazione segmentale C1- C2, gli altri segmenti di movimento cervicale (C2-C7) possono prendere il sopravvento, tanto da non evidenziare alcuna limitazione della rotazione cervicale generale. In questo caso è probabile che l'FRT sia positivo, poiché questo test clinico è sensibile al movimento rotatorio del segmento C1-C2.

I pazienti con TMD cronico sono predisposti ad un processo di sensibilizzazione centrale che potrebbe aumentare significativamente la paura del movimento e di conseguenza il tasso di disabilità, riducendo progressivamente il ROM articolare; ciò non è stato osservato in pazienti con sintomi recenti. La presenza di sensibilizzazione nel nucleo trigeminocervicale indotta da TMD persistenti potrebbe sostenere il processo di sensibilizzazione centrale per un tempo più lungo, avviando contrazioni muscolari protettive che potrebbero modificare l'attività muscolare. Di conseguenza i soggetti con dolore al collo possono avere una peggiore prestazione della muscolatura flessoria profonda e, per compensare il ritardo o l'inibizione della loro attivazione, una maggiore attività dei flessori cervicali superficiali; tutto questo si traduce in un peggior controllo motorio cervicale.
I risultati dello studio di Ferreira, seppure con un moderato rischio di bias, hanno rilevato un certo livello di disabilità del collo presente in tutti i gruppi TMD ed una moderata correlazione significativa con i risultati del CCFT, per cui il gruppo TMD ha mostrato prestazioni peggiori dei muscoli flessori cervicali profondi durante il Test di Flessione Cranio-Cervicale ($p < 0,001$) [45]. Queste osservazioni sono in parziale disaccordo con quanto affermato precedentemente da von Piekartz [42] e Armijo Olivo [47] in studi valutati a basso rischio di bias; il primo ha rilevato punteggi medi simili del CCFT tra il gruppo NO TMD e TMD lieve; solo il gruppo TMD moderato/severo è risultato avere punteggi più bassi sul CCFT, a indicare una peggiore funzione muscolare (dimensione di effetto molto bassa o nulla quando si confrontano i diversi gruppi TMD, il che significa che non c'erano differenze significative). Tali affermazioni relative alla CCFT concordano con quelle di Armijo Olivo et al. (2011) [47]: in questo rapporto è stata identificata un'aumentata attività elettromiografica dei muscoli flessori cervicali superficiali durante il CCFT in soggetti con TMD miogeni e misti, classificati anche in base alla RCD/TMD; tuttavia la

dimensione dell'effetto durante il confronto tra i gruppi TMD è risultata molto bassa o nulla, il che significa che non c'erano differenze significative. Una possibile spiegazione di questi risultati potrebbe essere il livello di disabilità dei pazienti con TMD, che in questo campione è risultato lieve.

Diversi studi hanno mostrato come non vi siano differenze nella postura del rachide cervicale tra i due gruppi; Weber, in uno studio del 2012, ha condotto un'analisi cefalometrica sia in un gruppo di pazienti con TMD sia in un gruppo di pazienti sani, dimostrando che la postura craniocervicale era simile in entrambi i gruppi; anche Visscher et al. hanno condotto uno studio che confronta la postura della testa in soggetti con TMD (con e senza disfunzione cervicale) e in soggetti di controllo, utilizzando la radiografia e la fotografia. Gli autori non hanno riscontrato differenze nella postura della testa tra questi gruppi, suggerendo l'assenza di una relazione tra postura cervicale e TMD [55].
Pertanto, si ritiene che la coesistenza di segni e sintomi di CSD e TMD possa essere più correlata alla comune innervazione del complesso trigeminocervicale e all' iperalgesia generalizzata dei soggetti con TMD che al disturbo posturale craniocervicale.

Per concludere, a conferma del fatto che esista un'associazione significativa tra TMD e disabilità del rachide cervicale, si cita lo studio di WalczyNska-Dragon et al. [50] i quali hanno sottoposto pazienti affetti sia da TMD che da disturbi del RC all'utilizzo di un tutore occlusale con l'obiettivo di valutare l'influenza della terapia orale su ROM e dolore cervicale. I risultati dei test eseguiti 3 mesi dopo l'inizio della terapia con splint occlusale hanno mostrato un miglioramento significativo della funzione dell'ATM ($p > 0,05$), del ROM del rachide cervicale e una riduzione del dolore spinale nel gruppo sperimentale. La tensione muscolare dei soggetti del gruppo sperimentale si è notevolmente abbassata e hanno riferito assenza di dolore alla palpazione. La conclusione è che esiste un'associazione significativa tra il trattamento TMD e la riduzione di dolore e disabilità nel rachide cervicale.

4.2.2 …in soggetti affetti da Neck Pain

Si ipotizza che esista una stretta interazione tra il sistema cervicale e quello mandibolare a causa di comunicazioni neurologiche e biomeccaniche, e che di conseguenza i soggetti con disabilità

cervicale presentino alterazioni del ROM mandibolare. Lo studio di Packer et al. (2014) [43] si propone di valutare la relazione tra disabilità del collo e ROM mandibolare in soggetti con Neck Pain. Un primo fisioterapista ha somministrato il NDI per valutare la disabilità legata al dolore al collo. La valutazione del ROM mandibolare è stata effettuata da un secondo fisioterapista contestualmente all'esame clinico RDC/TMD ed è stato misurato con un calibro universale nel seguente ordine: apertura funzionale, massima apertura attiva, apertura passiva, massima apertura (attiva + passiva), escursione laterale dx e sx, protrusione. È stata riscontrata un'apertura funzionale ridotta nelle donne con TMD e senza disabilità cervicale rispetto alle donne con disabilità cervicale e senza TMD e alle donne sane. Non è stata trovata alcuna associazione significativa tra ROM mandibolare e punteggio NDI ($p > 0,05$), per cui la limitazione dell'apertura della bocca in soggetti con TMD era indipendente dalla compromissione cervicale. In questo senso, gli interventi clinici incentrati sulla flessibilità dell'articolazione temporo-mandibolare non hanno ripercussioni sulla disabilità del collo. Essendo però uno studio ad alto rischio di bias, le conclusioni alle quali giunge dovrebbero essere confermate da studi futuri.

Poco prima della pubblicazione di Packer, nel 2011 La Touche et al. [54] hanno condotto uno studio con lo scopo di valutare l'influenza della postura cranio-cervicale sull'apertura massima della bocca; secondo i risultati riportati nell'articolo (che presenta però un rischio di bias molto alto) i soggetti affetti da TMD presentano cambiamenti nell'apertura massima della bocca e nella soglia del dolore dei muscoli masticatori quando si adottano posture diverse della testa e del collo, suggerendo l'esistenza di una relazione biomeccanica e fisiologica tra la regione cranio-cervicale e la dinamica dell'articolazione temporo-mandibolare, nonché l'elaborazione nocicettiva del trigemino in diverse posture cranio cervicali.

Queste conclusioni si scontrano con quanto sostenuto da Packer, che non ha riscontrato alcuna associazione significativa tra ROM mandibolare e postura cervicale, in accordo con gli studi di Weber [51] e Visscher [55]; Packer aggiunge anche che la postura adottata dai soggetti con disabilità cervicale non necessariamente corrisponde alla postura cervicale forzata sperimentalmente richiesta da La Touche. Quest'ultimo, inoltre, non ha valutato la presenza di dolore o disfunzione del collo, a differenza dello studio di Packer in cui è stato somministrato l'NDI.

La ricerca futura dovrebbe determinare se i trattamenti posturali cervicali possano aiutare a

ripristinare il ROM mandibolare e a modulare il dolore nei pazienti con TMD miofasciale in quanto ad oggi non è possibile affermarlo con certezza.
Infine viene riportato lo studio di Bevilaqua-Grossi [52] il cui obiettivo è valutare la relazione tra l'aumento di segni e sintomi cervicali e la progressione della gravità dei disturbi temporo-mandibolari (TMD), ed in particolare stabilire se la CSD possa essere considerata un fattore predisponente e/o perpetuante per la TMD. I risultati di questo studio hanno dimostrato che una maggiore gravità del TMD implica maggiori segni e sintomi di CSD; tuttavia, l'inverso non è stato verificato poiché segni e sintomi di TMD non aumentavano con la gravità della CSD.
Un altro aspetto importante è stato che, per il 43% dei volontari, la classificazione della gravità di TMD e CSD era la stessa. Tuttavia, nel 57% dei casi, questa tendenza non è stata osservata. Sulla base dei risultati di questo studio, si potrebbe suggerire che la CSD agisca come fattore perpetuante piuttosto che predisponenti per la TMD.

4.3 Interdipendenza regionale tra rachide cervicale e arti superiori…

4.3.1 …in soggetti affetti da Neck Pain

McLean et al., in uno studio osservazionale di coorte pubblicato del 2011 [48], hanno indagato la relazione tra dolore/disabilità del collo e disabilità dell'arto superiore in pazienti con neck pain aspecifico, partendo dall'ipotesi che il dolore al collo può rinviare sintomi diffusi agli AASS.

I risultati mostrano che i punteggi NPQ al basale e i punteggi DASH al basale erano significativamente e altamente correlati tra loro (Fig.6 , Pearsons' r= 0,799, p < 0,001).

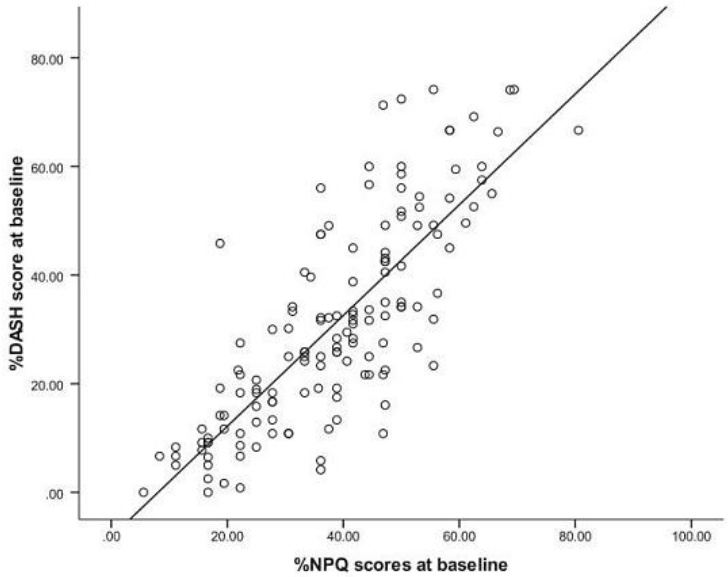


Figura 6. McLean, 2011 [48]: Grafico a dispersione che mostra la relazione tra i punteggi NPQ al basale e i punteggi DASH al basale (r=0,799, p < 0,001)

Dopo l'aggiustamento per potenziali variabili confondenti, la regressione lineare graduale ha indicato che l'aumento della disabilità dell'arto superiore era previsto da due variabili di base: punteggi al Neck Pain Questionnaire (NPQ) più alti (B = 0,743) e punteggi di autoefficacia del dolore (PSE) inferiori (B = 0,489) {R2=0,713; n=100, p < 0,001}. La PSE ha dimostrato di essere un importante predittore di comportamenti dolorosi e disabilità: nel modello PSE, una persona che crede di poter far fronte al dolore ha maggiori probabilità di impegnarsi in attività dolorose, lavorare di più e perseverare con compiti in presenza di dolore; ne consegue che le persone con livelli più bassi di PSE, che evitano attività funzionali potenzialmente dolorose, possono avere maggiori probabilità di riportare livelli più elevati di disabilità degli arti superiori rispetto a quelle con livelli più elevati di PSE.

In merito alle attività funzionali degli arti superiori Osborn, in uno studio del 2013 [49], ha indagato la frequenza con cui i pazienti con dolore al collo riportano difficoltà nella funzione dell'arto superiore. L'ipotesi di partenza è che i carichi posti attraverso l'arto superiore si trasmettano alle strutture cervicali attraverso i muscoli assio-scapolari. Queste forze possono stressare le strutture cervicali dolorose portando ad una risposta al dolore che inibisce l'attività dell'arto superiore. I 103 partecipanti allo studio (76 con solo dolore al collo e 27 con dolore sia al collo che alle braccia) hanno nominato in totale 330 attività funzionali sulla PSFS con le quali avevano difficoltà a causa del loro disturbo al collo; di queste, 150 riguardavano l'arto superiore. Questo studio ha identificato che i pazienti con dolore al collo con disabilità da lieve a moderata riferiscono comunemente che le attività dell'arto superiore aggravano il loro dolore al collo.

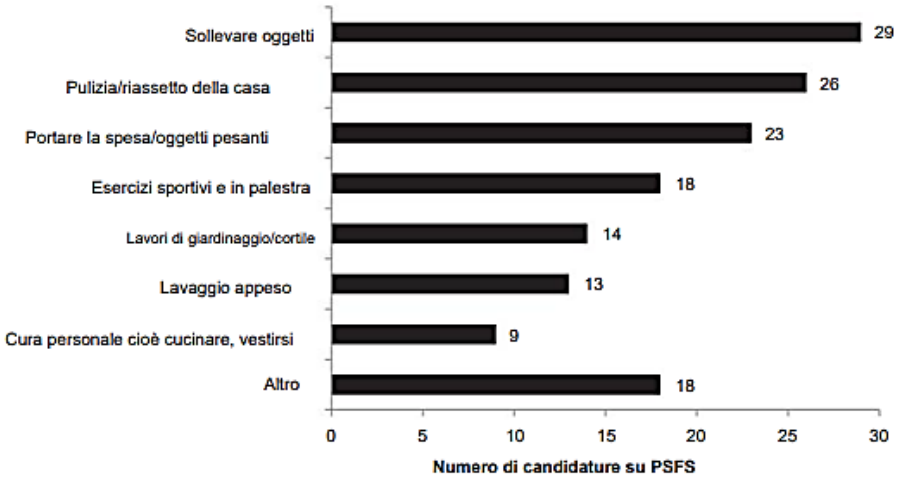


Figura 7. Osborn, 2013 [49]: Frequenza delle attività degli arti superiori che aggravano il dolore al collo riportato spontaneamente su PSFS.

Sebbene queste analisi non supportino conclusioni sulla causalità, è chiaro che i pazienti con grave dolore/disabilità al collo riportino anche una grave disabilità degli arti superiori, per cui esiste una forte relazione tra i due disturbi [48] [49].
I meccanismi che uniscono queste due variabili non sono ben compresi. Qui vengono discusse tre possibili spiegazioni: questi meccanismi possono essere correlati al carico meccanico, ai danni minori ai nervi periferici e al decondizionamento.

In primo luogo, l'arto superiore è collegato meccanicamente al collo e al cingolo scapolare tramite strutture scheletriche e muscolari. Il carico meccanico degli arti superiori può causare dolore al collo come diretta conseguenza dell'aumento del carico meccanico sulle strutture articolari e legamentose del collo o perché crea uno spasmo muscolare protettivo.
In secondo luogo, l'arto superiore è ulteriormente collegato meccanicamente al collo tramite il plesso brachiale che si estende dal collo all'arto superiore. Il dolore neurogeno al collo può provocare infiammazione e aumento della meccanosensibilità neurale all'interno e attorno alla struttura del tessuto connettivo delle radici nervose cervicali. La funzione dell'arto superiore determina lo scorrimento o l'allungamento delle strutture neurali, che se infiammate possono portare a una risposta di dolore al collo con conseguente riluttanza di questi pazienti a usare gli arti superiori.
Infine, se i pazienti limitano l'uso funzionale degli arti superiori a causa di una risposta meccanica diretta al dolore, ciò può comportare un decondizionamento fisico che si traduce in riduzione della capacità cardiovascolare, della forza e della resistenza dei muscoli.
Nessuno di questi meccanismi è stato esplorato in profondità, ma aprono la strada a ulteriori indagini che possono aiutare a giustificare possibili strategie riabilitative appropriate per i pazienti con dolore cervicale aspecifico [48].

4.3.2 … in soggetti che presentano primariamente disturbi msk agli arti superiori

Nonostante la stringa di ricerca sia sensibile tanto alla possibilità che il neck pain sia “causa” di impairments agli arti superiori, quanto alla possibilità che ne sia una conseguenza, non sono stati trovati studi che indaghino l’IR tra rachide cervicale e arti superiori in soggetti affetti primariamente da impairments agli arti superiori e che quindi considerino il neck pain come un

outcome. Pertanto si riporta quanto già espresso nel *paragrafo 4.3.1,* ovvero che le analisi ad oggi disponibili non supportano conclusioni sulla causalità tra i due disturbi.

4.4 Limiti del progetto di ricerca

I principali limiti di questa revisione sistematica sono i seguenti:

- La revisione degli articoli è stata svolta da un solo autore;
- La ricerca è stata condotta attraverso l'utilizzo di due banche dati, Pubmed e Cochrane, includendo solo articoli in lingua inglese o italiana, con il rischio di perdere risultati eleggibili per questa revisione;
- La maggior parte degli autori ha incluso nel campione di studio solo soggetti di sesso femminile in quanto hanno un rischio due volte maggiore di sviluppare TMD rispetto agli uomini. Tuttavia, si considera la non inclusione degli uomini come un limite;
- Dei 14 articoli inclusi nella revisione, 2 sono stati giudicati ad alto rischio di bias e 6 sono stati valutati con un rischio di bias molto alto, e ciò rende difficile la generalizzazione dei risultati;
- Per i soggetti che soffrono di dolore al collo è stata considerata la risposta motoria dei muscoli SCOM e scaleno anteriore; tuttavia potrebbero essere presenti anche altre strategie motorie che utilizzano muscoli diversi per stabilizzare il rachide cervicale non indagati in questa ricerca;
- L'uso di misure auto-riportate per valutare la funzione degli arti superiori e la loro relazione diretta con il dolore al collo è un'ulteriore limitazione. Misure oggettive possono meglio quantificare questa relazione nel singolo paziente.

5. CONCLUSIONI

Gli studi analizzati in questa revisione sistematica forniscono un contributo in merito all'area di ricerca sull'Interdipendenza Regionale, rivelandosi utili soprattutto nella pratica clinica.

Alla luce dei risultati ottenuti è stata trovata una forte correlazione tra disabilità della mandibola e disabilità del collo, e tra disabilità del collo e disabilità dell'arto superiore.

Per quanto riguarda la prima relazione, le differenze nella postura craniocervicale e nella forza massima dei muscoli flessori cervicali dei soggetti con e senza TMD non sono state considerate clinicamente rilevanti.

La presenza di TMD ha determinato una maggiore frequenza di sintomi dolorosi nella regione cervicale e dolore riferito durante i test di mobilità e palpazione dei muscoli cervicali. Pertanto, si ritiene che la coesistenza di segni e sintomi di CSD e TMD possa essere più correlata alla comune innervazione del complesso trigeminocervicale e all'iperalgesia nei soggetti con TMD che al disturbo posturale craniocervicale.

La relazione tra la regione orofacciale e cervicale è fortemente radicata da fitte connessioni neuromuscoloscheletriche e neurofisiologiche; tuttavia, non è ancora noto quale di queste svolga un ruolo predominante nel generare i sintomi e il legame tra i due disturbi (Armijo-Olivo et al., 2006 [56]; von Piekartz e Hall, 2013 [57]).

Studi clinici precedenti sostengono che la disabilità della mandibola causata dal TMD sia accompagnata da disabilità del collo dovuta al dolore riferito dalla regione orofacciale e/o al controllo motorio alterato e che la stretta interazione biomeccanica e neurofisiologica tra queste aree avvenga attraverso il subnucleo caudale del nervo trigemino per convergenza delle informazioni sensoriali e degli input nocicettivi provenienti dalle due regioni anatomiche.

Gli autori degli studi considerati hanno concluso che esiste una relazione reciproca tra segni e sintomi di entrambi i disturbi ma non è stato possibile determinare una relazione causa-effetto: i risultati dello studio di Grondin [44] hanno suggerito che il TMD ha origine prima dei disturbi cervicali e che i disturbi cervicali dovrebbero essere considerati come perpetuanti il TMD. Una possibile spiegazione può essere l'alterazione dell'elaborazione degli input afferenti nel nucleo trigemino-cervicale: gli input provenienti dal TMD potrebbero indurre una sensibilizzazione dei

neuroni trigeminali di secondo ordine, facilitando input provenienti dalle prime tre radici nervose cervicali; ciò provoca cambiamenti nel sistema motorio distante dal sito patologico del TMD, in particolare nel rachide cervicale superiore.

Queste osservazioni suggeriscono che medici e fisioterapisti dovrebbero ricercare eventuali compromissioni del rachide cervicale superiore quando gestiscono i loro pazienti con TMD e viceversa, al fine di fornire una visione più completa dei disturbi che interessano il complesso craniocervicomandibolare.

Studi futuri potranno chiarire le relazioni tra la colonna cervicale superiore e il TMD.

Per quanto riguarda la seconda relazione, i risultati degli studi inclusi testimoniano come la funzione degli arti superiori sia spesso compromessa in pazienti con Neck Pain (correlazione da moderata ad alta tra DASH ed NDI). Circa l'80% dei pazienti ha riferito che le attività dell'arto superiore aggravano il dolore al collo. Alla luce di ciò i medici dovrebbero interrogare sistematicamente i pazienti con dolore al collo riguardo alla funzione dell'arto superiore e riguardo alla propria self-efficacy, e garantire che la gestione affronti questi fattori provocatori e queste limitazioni funzionali. Il DASH potrebbe essere utilizzato come misura di esito adeguata. È possibile che l'identificazione e la gestione della disabilità degli arti superiori possa essere una strategia efficace per ridurre al minimo l'impatto del dolore al collo a lungo termine, tuttavia questa ipotesi richiederebbe un'ulteriore convalida.

BIBLIOGRAFIA

1. Haldeman S, Carroll LJ, Cassidy JD; Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. The empowerment of people with neck pain: introduction: the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. Spine (Phila Pa 1976). 2008 Feb 15;33(4 Suppl):S8-S13. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181643f51. PMID: 18204404.
2. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Buchbinder R, Mansournia MA, Bettampadi D, Ashrafi-Asgarabad A, Almasi-Hashiani A, Smith E, Sepidarkish M, Cross M, Qorbani M, Moradi-Lakeh M, Woolf AD, March L, Collins G, Ferreira ML. Global, regional, and national burden of neck pain in the general population, 1990-2017: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. BMJ. 2020 Mar 26;368:m791. doi: 10.1136/bmj.m791. PMID: 32217608; PMCID: PMC7249252.
3. Haldeman S, Carroll L, Cassidy JD, Schubert J, Nygren A; Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. The Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders: executive summary. Spine (Phila Pa 1976). 2008 Feb 15;33(4 Suppl):S5-7. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181643f40. PMID: 18204400.
4. Wainner RS, Whitman JM, Cleland JA, Flynn TW. Regional interdependence: a musculoskeletal examination model whose time has come. J Orthop Sports Phys Ther. 2007 Nov;37(11):658-60. doi: 10.2519/jospt.2007.0110. PMID: 18057674.
5. Erhard, R.; Bowling, R. The recognition and management of the pelvic component of low back and sciatic pain. Bull Orthop Sect Am Phys Ther Assoc, 1977, 2.3: 4-15.
6. Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. Man Ther. 2009;14(5):531–8
7. Sueki DG, Cleland JA, Wainner RS. A regional interdependence model of musculoskeletal dysfunction: research, mechanisms, and clinical implications. J Man Manip Ther. 2013 May;21(2):90-102. doi: 10.1179/2042618612Y.0000000027. PMID: 24421619; PMCID: PMC3649356.
8. Powers, Christopher M. "The influence of altered lower-extremity kinematics on patellofemoral joint dysfunction: a theoretical perspective." Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy 33.11 (2003): 639-646.
9. Cichanowski HR, Schmitt JS, Johnson RJ, Niemuth PE. Hip strength in collegiate female athletes with patellofemoral pain. Med Sci Sports Exerc. 2007 Aug;39(8):1227-32. doi: 10.1249/mss.0b013e3180601109. PMID: 17762354.
10. De Marche Baldon R, Nakagawa TH, Muniz TB, Amorim CF, Maciel CD, Serrão FV. Eccentric hip muscle function in females with and without patellofemoral pain syndrome. J Athl Train. 2009 Sep-Oct;44(5):490-6. doi: 10.4085/1062-6050-44.5.490. PMID: 19771287; PMCID: PMC2742458.
11. Souza RB, Draper CE, Fredericson M, Powers CM. Femur rotation and patellofemoral joint kinematics: a weight-bearing magnetic resonance imaging analysis. J Orthop Sports Phys Ther. 2010 May;40(5):277-85. doi: 10.2519/jospt.2010.3215. PMID: 20436239.
12. Cliborne AV, Wainner RS, Rhon DI, et al. Clinical hip tests and a functional squat test in patients with knee osteoarthritis: reliability, prevalence of positive test findings, and short-term response to hip mobilization. J Orthop Sports Phys Ther. 2004;34:676-685.
13. Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2000;132:173-181.

14. Deyle GD, Allison SC, Matekel RL, et al. Physical therapy treatment effectiveness for osteoarthritis of the knee: a randomized comparison of supervised clinical exercise and manual therapy procedures versus a home exercise program. Phys Ther. 2005;85:1301-1317.
15. Noehren B, Davis I, Hamill J. ASB clinical biomechanics award winner 2006 prospective study of the biomechanical factors associated with iliotibial band syndrome. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2007 Nov;22(9):951-6. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2007.07.001. Epub 2007 Aug 28. PMID: 17728030.
16. Ferber R, Noehren B, Hamill J, Davis IS. Competitive female runners with a history of iliotibial band syndrome demonstrate atypical hip and knee kinematics. J Orthop Sports Phys Ther. 2010 Feb;40(2):52-8. doi: 10.2519/jospt.2010.3028. PMID: 20118523.
17. Porter JL, Wilkinson A. Lumbar-hip flexion motion. A comparative study between asymptomatic and chronic low back pain in 18- to 36-year-old men. Spine. 1997;22:1508-1513; discussion 1513-1504.
18. Cibulka MT, Sinacore DR, Cromer GS, Delitto A. Unilateral hip rotation range of motion asymmetry in patients with sacroiliac joint regional pain. Spine. 1998;23:1009-1015.
19. Childs JD, Fritz JM, Flynn TW, et al. A clinical prediction rule to identify patients with low back pain most likely to benefit from spinal manipulation: a validation study. Ann Intern Med. 2004;141:920-928.
20. Whitman JM, Flynn TW, Childs JD, et al. A comparison between two physical therapy treatment programs for patients with lumbar spinal stenosis: a randomized clinical trial. Spine. 2006;31:2541-2549.
21. Reiman MP, Weisbach PC, Glynn PE. The hips influence on low back pain: a distal link to a proximal problem. J Sport Rehabil. 2009 Feb;18(1):24-32. doi: 10.1123/jsr.18.1.24. PMID: 19321904.
22. Cibulka MT, Delitto A. A comparison of two different methods to treat hip pain in runners. J Orthop Sports Phys Ther. 1993;17:172-176.
23. Suter E, McMorland G, Herzog W, Bray R. Conservative lower back treatment reduces inhibition in knee-extensor muscles: a randomized controlled trial. J Manipulative Physiol Ther. 2000 Feb;23(2):76-80.3
24. Cleland JA, Childs JD, McRae M, Palmer JA, Stowell T. Immediate effects of thoracic manipulation in patients with neck pain: a randomized clinical trial. Man Ther. 2005;10:127-135.
25. Krauss J, Creighton D, Ely JD, Podlewska-Ely J (2008) The immediate effects of upper thoracic translatoric spinal manipulation on cervical pain and range of motion: a rondomized controlled trial. J Man Manip Ther;16(2):93-98
26. Nikolas L. Krott, Gunnar M.Bloyinski, Erik Cattrysse. 3-Dimensional Cervical Movement Characteristics and the Influence of Thoracic Treatment on a Subgroup of Acute Neck Pain Patients.2017 Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics
27. Nakamaru, J. Aizawa, K. Kawarada, Y. Uemura,T Koyama,O.Nitta. Immediate effects of thoracic spine selfmobilization in patients with mechanical neck pain: A randomized controlled trial. Journal of Bodywork & Movement Therapies 23 (2019) 417e424
28. Masaracchio M, Kirker K, States R, Hanney WJ, Liu X, Kolber M. Thoracic spine manipulation for the management of mechanical neck pain: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019 Feb 13;14(2):e0211877. doi: 10.1371/journal.pone.0211877. PMID: 30759118; PMCID: PMC6373960

29. Bang MD, Deyle GD. Comparison of supervised exercise with and without manual physical therapy for patients with shoulder impingement syndrome. J Orthop Sports Phys Ther. 2000;30:126-137.
30. Bergman GJ, Winters JC, Groenier KH, et al. Manipulative therapy in addition to usual medical care for patients with shoulder dysfunction and pain: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2004;141:432-439
31. Cleland, Joshua A., Julie M. Whitman, and Julie M. Fritz. "Effectiveness of manual physical therapy to the cervical spine in the management of lateral epicondylalgia: a retrospective analysis." Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy 34.11 (2004): 713-724.
32. Josué Fernández-Carnero, Cesar Fernández-de-las-Peñas, Joshua A. Cleland, Immediate Hypoalgesic and Motor Effects After a Single Cervical Spine Manipulation in Subjects With Lateral Epicondylalgia, Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics, Volume 31, Issue 9, 2008, pages 675-681
33. Herd, Christopher R.; Meserve, Brent B. A systematic review of the effectiveness of manipulative therapy in treating lateral epicondylalgia. Journal of Manual & Manipulative Therapy, 2008, 16.4: 225-237.
34. Pickar JG. Neurophysiological effects of spinal manipulation. Spine J. 2002 Sep-Oct;2(5):357-71. doi: 10.1016/s1529-9430(02)00400-x. PMID: 14589467.
35. De Camargo VM, Alburquerque-Sendin F, Berzin F, Stefanelli VC, de Souza DP, Fernandez-de-las-Penas C. Immediate effects on electromyographic activity and pressure pain thresholds after a cervical manipulation in mechanical neck pain: a randomized controlled trial. J Manipulative Physiol Ther. 2011;34(4):211–20.
36. Sparks, Cheryl, et al. Using functional magnetic resonance imaging to determine if cerebral hemodynamic responses to pain change following thoracic spine thrust manipulation in healthy individuals. journal of orthopaedic & sports physical therapy, 2013, 43.5: 340-348.
37. Teodorczyk-Injeyan JA, Injeyan HS, Ruegg R. Spinal manipu- lative therapy reduces inflammatory cytokines but not sub- stance P production in normal subjects. J Manipulative Physiol Ther. 2006;29(1):14–21.
38. McPartland JM, Giuffrida A, King J, Skinner E, Scotter J, Musty RE. Cannabimimetic effects of osteopathic manipulative treatment. J Am Osteopath Assoc. 2005;105(6):283–91.
39. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19621072; PMCID: PMC2707599.
40. ROBINS-E Development Group (Higgins J, Morgan R, Rooney A, Taylor K, Thayer K, Silva R, Lemeris C, Akl A, Arroyave W, Bateson T, Berkman N, Demers P, Forastiere F, Glenn B, Hróbjartsson A, Kirrane E, LaKind J, Luben T, Lunn R, McAleenan A, McGuinness L, Meerpohl J, Mehta S, Nachman R, Obbagy J, O'Connor A, Radke E, Savović J, Schubauer-Berigan M, Schwingl P, Schunemann H, Shea B, Steenland K, Stewart T, Straif K, Tilling K, Verbeek V, Vermeulen R, Viswanathan M, Zahm S, Sterne J). Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure (ROBINS-E). Launch version, 1 June 2022
41. von Piekartz, H., Rösner, C., Batz, A., Hall, T., & Ballenberger, N. (2020). Bruxism, temporomandibular dysfunction and cervical impairments in females – Results from an observational study. Musculoskeletal Science and Practice, 45.

42. von Piekartz, H., Pudelko, A., Danzeisen, M., Hall, T., & Ballenberger, N. (2016). Do subjects with acute/subacute temporomandibular disorder have associated cervical impairments: A cross-sectional study. Manual Therapy, 26, 208–215.
43. Packer AC, Dibai-Filho AV, de Souza Costa AC, dos Santos Berni KC, Rodrigues-Bigaton D. (2014) Relationship between neck disability and mandibular range of motion. J Back Musculoskelet Rehabil.; 27(4):493-8. doi: 10.3233/BMR-140471. PMID: 24867896.
44. Grondin, F., Hall, T., Laurentjoye, M., & Ella, B. (2015). Upper cervical range of motion is impaired in patients with temporomandibular disorders. *Cranio - Journal of Craniomandibular Practice*, *33*(2), 91–99.
45. Ferreira, M. P., Waisberg, C. B., Conti, P. C. R., & Bevilaqua-Grossi, D. (2019). Mobility of the upper cervical spine and muscle performance of the deep flexors in women with temporomandibular disorders. Journal of Oral Rehabilitation, 46(12), 1177–1184.
46. Greenbaum T., Dvir Z., Reiter S., Winocur E. (2017). Cervical flexion-rotation test and physiological range of motion – A comparative study of patients with myogenic temporomandibular disorder versus healthy subjects, Musculoskeletal Science and Practice, Volume 27, Pages 7-13, ISSN 2468-7812.
47. Armijo-Olivo, S., Silvestre, R., Fuentes, J., da Costa, B. R., Gadotti, I. C., Warren, S., … Magee, D. J. (2011). Electromyographic activity of the cervical flexor muscles in patients with temporomandibular disorders while performing the craniocervica flexion test: A cross-sectional study. Physical Therapy, 91(8), 1184–1197.
48. McLean, S. M., Moffett, J. K., Sharp, D. M., & Gardiner, E. (2011). An investigation to determine the association between neck pain and upper limb disability for patients with non-specific neck pain: A secondary analysis. Manual Therapy, 16(5), 434–439.
49. Osborn, W., & Jull, G. (2013). Patients with non-specific neck disorders commonly report upper limb disability. Manual Therapy, 18(6), 492–497.
50. Walczyńska-Dragon, K., Baron, S., Nitecka-Buchta, A., & Tkacz, E. (2014). Correlation between TMD and cervical spine pain and mobility: Is the whole body balance TMJ related? BioMed Research International, 2014.
51. Weber, P., Corrêa, E. C. R., Ferreira, F. D. S., Soares, J. C., Bolzan, G. D. P., & Silva, A. M. T. D. (2012). Cervical spine dysfunction signs and symptoms in individuals with temporomandibular disorder. Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 24, 134-139.
52. Bevilaqua-Grossi, D., Chaves, T. C., & De Oliveira, A. S. (2007). Cervical spine signs and symptoms: Perpetuating rather than predisposing factors for temporomandibular disorders in women. In Journal of Applied Oral Science (Vol. 15, pp. 259–264). Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de Sao Paulo.
53. Fuentes, J., Olivo, S. A., Major, P. W., Warren, S., Thie, N. M. R., & Magee, D. J. (2010). The association between neck disability and jaw disability. *Journal of Oral Rehabilitation*, *37*(9), 670–679.
54. La Touche, R., París-Alemany, A., Von Piekartz, H., Mannheimer, J. S., Fernández-Carnero, J., & Rocabado, M. (2011). The influence of cranio-cervical posture on maximal mouth opening and pressure pain threshold in patients with myofascial temporomandibular pain disorders. *The Clinical journal of pain*, *27*(1), 48-55.
55. Visscher, C. M., De Boer, W., Lobbezoo, F., Habets, L. L. M. H., & Naeije, M. (2002). Is there a relationship between head posture and craniomandibular pain?. *Journal of oral rehabilitation*, *29*(11), 1030-1036.

56. Olivo, S. A., Magee, D. J., Parfitt, M., Major, P., & Thie, N. M. (2006). The association between the cervical spine, the stomatognathic system, and craniofacial pain: a critical review. *Journal of orofacial pain*, *20*(4).
57. von Piekartz, H., & Hall, T. (2013). Orofacial manual therapy improves cervical movement impairment associated with headache and features of temporomandibular dysfunction: A randomized controlled trial. *Manual Therapy*, *18*(4), 345–350.