

USO DELLA RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE PER DETERMINARE SE L'EMODINAMICA CEREBRALE RISPONDE ALLE VARIAZIONI DOLORIFICHE A SEGUITO DI UN THRUST TORACICO, IN INDIVIDUI SANI.

CHERYL SPARKS, PT, PhD1 • JOSHUA A. CLELAND, PT, PhD2 • JAMES M. ELLIOTT, PT, PhD3
MICHAEL ZAGARDO, MD4 • WEN-CHING LIU, PhD4

Abstract.

Design: Serie di casi.

Obiettivi: Sfruttamento del fenomeno BOLD (blood oxygenation level dependent) nell'imaging a risonanza magnetica (fMRI) per determinare se l'attivazione soprasspinale in risposta a stimoli meccanici nocivi può variare prima e dopo una manipolazione thrust alla colonna vertebrale toracica.

Background: Studi recenti hanno dimostrato l'efficacia delle manipolazioni con thrust toracico nella riduzione del dolore e nel recupero di funzionalità motorie in individui che sperimentano dolore al collo o dolore alla spalla. Tuttavia, i meccanismi tramite i quali la manipolazione esercita tale effetto, rimangono tutt'ora ampiamente sconosciuti. L'utilizzo della BOLD fMRI (blood oxygenation level dependent FMR Imaging) in modelli animali, ha rivelato un decremento nell'attività corticale in risposta a stimoli nocivi; a seguito di una mobilizzazione articolare manuale. La mediazione soprasspinale che contribuisce all'ipotalgesia negli umani, potrebbe essere azionata dalla manipolazione spinale.

Metodi: Sono stati reclutati dieci volontari sani (5 donne, 5 uomini) di età compresa tra i 23 ed i 48 anni (in media, 31,2 anni). I soggetti sono stati sottoposti ad una scannerizzazione fMRI mentre ricevevano stimoli nocivi attraverso la cuticola del dito indice, ad un'intensità di 1Hz per periodi temporali di 15 secondi, alternando 15 secondi di riposo senza stimoli, per un arco temporale totale di 5 minuti. I soggetti, hanno poi ricevuto una manipolazione thrust supina a livello medio della colonna toracica, per essere poi reimmessi immediatamente all'interno dello scanner per ripetere l'imaging con una seconda sessione di stimoli come indicato in precedenza. È stata impiegata una scala numerica di valutazione del dolore ad 11 punti, immediatamente dopo l'applicazione della sessione di stimoli nocivi, pre-manipolazione e post-manipolazione. La BOLD fMRI ha permesso di registrare la risposta emodinamica cerebrale agli stimoli dolorosi pre-manipolazione e post-manipolazione.

Risultati: I dati, hanno individuato una significativa riduzione del dolore percepito nei soggetti dei test ($P < .01$), oltre ad una riduzione del flusso sanguigno cerebrale come misurato dalla risposta BOLD ottenuta a seguito di una manipolazione delle aree associate alla matrice dolorifica ($P < .05$). Si è individuata una forte relazione tra l'attivazione ridotta della corteccia insulare ed una valutazione soggettiva del dolore ridotta ($r = 0.59$, $P < .05$).

Conclusioni: Questo studio, fornisce delle prove preliminari che indicano un meccanismo soprasspinale che potrebbe essere associato alle manipolazioni thrust toraciche ed all'ipotalgesia. Tuttavia, siccome questo studio non ha avuto a disposizione un gruppo di controllo, i risultati non ci permettono il discernimento degli effetti causali delle manipolazioni, che potrebbero anche essere dovuti alla paura del soggetto, ansia oppure l'aspettativa personale sul risultato del trattamento manipolativo. Indagini future, dovranno fare uno sforzo per ricavare risultati più incisivi attraverso studi clinici randomizzati.

J Orthop Sports Phys Ther 2013;43(5):340-348. Epub 13 March 2013. doi:10.2519/jospt.2013.4631

Parole chiave: BOLD fMRI, manipolazione, neuroscienze, dolore.

Recentemente, nelle professioni in cui si adoperano terapie fisiche, si è dedicato un considerevole quantitativo di attenzione all'esame dell'efficacia di terapie manipolative spinali durante le pratiche cliniche (9,15,16,24,65).

L'utilizzo delle manipolazioni thrust applicate alla colonna toracica si è dimostrato essere efficace nel recupero del raggio di movimento, nella diminuzione del dolore e nel miglioramento generale della funzionalità in sottogruppi di individui con dolore meccanico al collo ed alla spalla (13-16,23,43,62,65). Anche se esistono teorie biomeccaniche che spiegano gli effetti delle terapie manipolative vertebrali, i dati disponibili non sono attualmente sufficienti a spiegare nel dettaglio come i benefici clinici delle manipolazioni risultino sul breve/lungo termine (20,34,47,56). I ricercatori, hanno tentato di identificare quali combinazioni di segnali clinici, sintomi ed altri ritrovamenti pertinenti risultanti dai loro controlli, possano predire una risposta positiva alla manipolazione vertebrale (13,43,57).

REPORT DI RICERCA

1Department of Physical Therapy and Health Science, Bradley University, Peoria, IL. 2Department of Physical Therapy, Franklin Pierce University, Concord, NH. 3Department of Physical Therapy and Human Movement Sciences, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL. 4Department of Radiology, University of Illinois College of Medicine at Peoria, Peoria, IL. This project was supported with grant funding through the Center for Collaborative Brain Research at OSF Saint Francis Medical Center, Peoria, IL. This study was approved by the Institutional Review Boards at the University of Illinois College of Medicine at Peoria and Nova Southeastern University. The authors certify that they have no affiliations with or financial involvement in any organization or entity with a direct financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript. Address correspondence to Cheryl Sparks, Bradley University, 1501 West Bradley Avenue, Olin Hall 346, Peoria, IL 61625. E-mail: csparks@bradley.edu

Copyright ©2013 Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy®

Uno studio di validazione dell'ipotetica regola di valutazione clinica volto ad identificare i pazienti con maggiore probabilità di rispondere positivamente alla manipolazione toracica ha rivelato che i soggetti affetti da dolore meccanico al collo sono migliorati a seguito della manipolazione, indipendentemente dallo status individuale raggiunto nella regola di valutazione clinica (16).

Mentre i risultati positivi delle terapie manuali sono associati alle manipolazioni toraciche, i meccanismi che regolano la riduzione del dolore rimangono scarsamente compresi.

I meccanismi associati alle manipolazioni sembrano possedere delle proprietà neurofisiologiche variabili che includono mediazioni da strutture periferiche, spinali e sovraspinali (5,6,19,38,39,50,51,62,63,68).

Studi precedenti hanno sfruttato l'imaging a risonanza magnetica (fMRI) per misurare gli spostamenti emodinamici dalle strutture all'interno del cervello nel tempo, per ottenere una misura localizzata dei processi cognitivi, sensoriali e motori (12,28,35,40). Con questo metodo, le immagini risultanti, vengono sovrapposte ad immagini anatomiche in alta risoluzione, offrendo così la possibilità di sviluppare delle inferenze riguardanti l'attività neurale all'interno del cervello. L'utilizzo della fMRI su modelli animali, ha dimostrato l'attivazione delle cortecce cingolato anteriore, frontale e somatosensoriale in risposta agli stimoli dannosi (38). Inoltre, è stata notata un'attivazione decrescente di queste aree a seguito di una mobilizzazione

manuale delle giunture (38). L'identificazione delle strutture sovraspinali associate alle manipolazioni su soggetti umani, rimane una priorità di ricerca sia basilare che clinica. Questa informazione potrebbe potenzialmente avere effetto sull'accettazione e sull'utilizzo delle tecniche thrust, fornendo un fondamento logico molto più meccanicistico e scientifico e migliorando il ragionamento clinico rispetto all'utilizzo delle manipolazioni al di là delle regole basilari di valutazione clinica e di biomeccanica.

Metodologie.

SOGGETTI.

Dieci volontari sani di mano destra (5 donne), di età tra i 23 ed i 48 anni (media \pm SD età, 31.2 ± 10.0 anni), sono stati reclutati per partecipare all'esperimento. Gli individui affiliati ad un programma formativo di terapia fisica professionale primaria sono stati informati tramite passaparola ed invitati direttamente a partecipare allo studio. I soggetti non presentavano uno storico di patologie dolorose, ortopediche o sistemiche ed avevano un indice di massa corporea normale (mean \pm SD, 23.5 ± 2.0 kg/m²).

I soggetti sono stati esclusi in caso di insufficiente padronanza della lingua Inglese per soddisfare i requisiti minimi del protocollo sperimentale ed in caso di controindicazioni nel ricevere trattamenti manuali o nel sottoporsi ad un esame con MRI, come claustrofobia, presenza di pacemaker cardiaci, impianti cocleari, impianti metallici, apparecchi acustici impiantati e nel caso di lesioni pregresse



FIGURE 1. Foam pads were positioned transversely under the scapulae and cervicothoracic junction. This setup allowed the manipulation to be delivered so as to minimize head motion.



FIGURE 2. Subject positioned to receive supine thrust manipulation targeting the midthoracic spine.

causate da proiettili, schegge, gravidanza ed anche nel caso di presunta gravidanza. I soggetti hanno poi sottoscritto un consenso informato, accettando di poter rinunciare in qualsiasi momento senza pregiudizi. Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato istituzionale di revisione dell'Università dell'Illinois, al College di Medicina nella sede di Peoria and Nova Southeastern University.

PROCEDURE.

Dopo il reclutamento, un giorno prima della data stabilita per la procedura di scanning, i soggetti sono stati sottoposti ad una valutazione pre-test della soglia del dolore. La valutazione pre-test della soglia del dolore si è svolta utilizzando i filamenti di von Frey con delle successioni graduate svolte sulla cuticola del dito indice. I filamenti sono stati applicati per 5 secondi ognuno con un intervallo interstimolo di 20 secondi. I monofilamenti di von Frey sono stati utilizzati in studi precedenti per suscitare dolore meccanico (3,37,69) e per mappare le reti associate al dolore nella colonna vertebrale e nel tronco encefalico in combinazione con l'uso della fMRI (22). Questa tecnica ha precedentemente dimostrato la correttezza dell'affidabilità intra-osservatore ($k = 0.4$) e che la sua riproducibilità si assesta tra discreta e moderata ($k = 0.6$), verosimilmente per via di una variabilità intrinseca della tecnica applicata manualmente (64). La soglia del dolore è stata definita al livello minimo d'intensità della pressione in corrispondenza del quale il soggetto ha percepito la sensazione di dolore. Il numero di monofilamenti da cui scaturisce la sensazione dolorosa è stato registrato per essere utilizzato nella procedura di scanning. Gli studi tramite fMRI sono stati effettuati su 10 soggetti tra giugno e settembre del 2012. I soggetti sono stati adagiati in posizione supina sul tavolo di scannerizzazione, con un'imbottitura al di sotto delle ginocchia, un cuscino di spugna posizionato trasversalmente sotto l'angolo inferiore della scapola ed un altro cuscino di spugna a supporto della colonna cervicale e delle giunzioni cervicotoraciche (figura 1). Ai soggetti sono stati forniti dei tappi per le orecchie e la loro testa è stata adagiata nella bobina, stabilizzandone i movimenti con blocchi di spugna per minimizzare i movimenti (figura 2). Il ricercatore ha poi applicato il monofilamento manualmente sulla cuticola

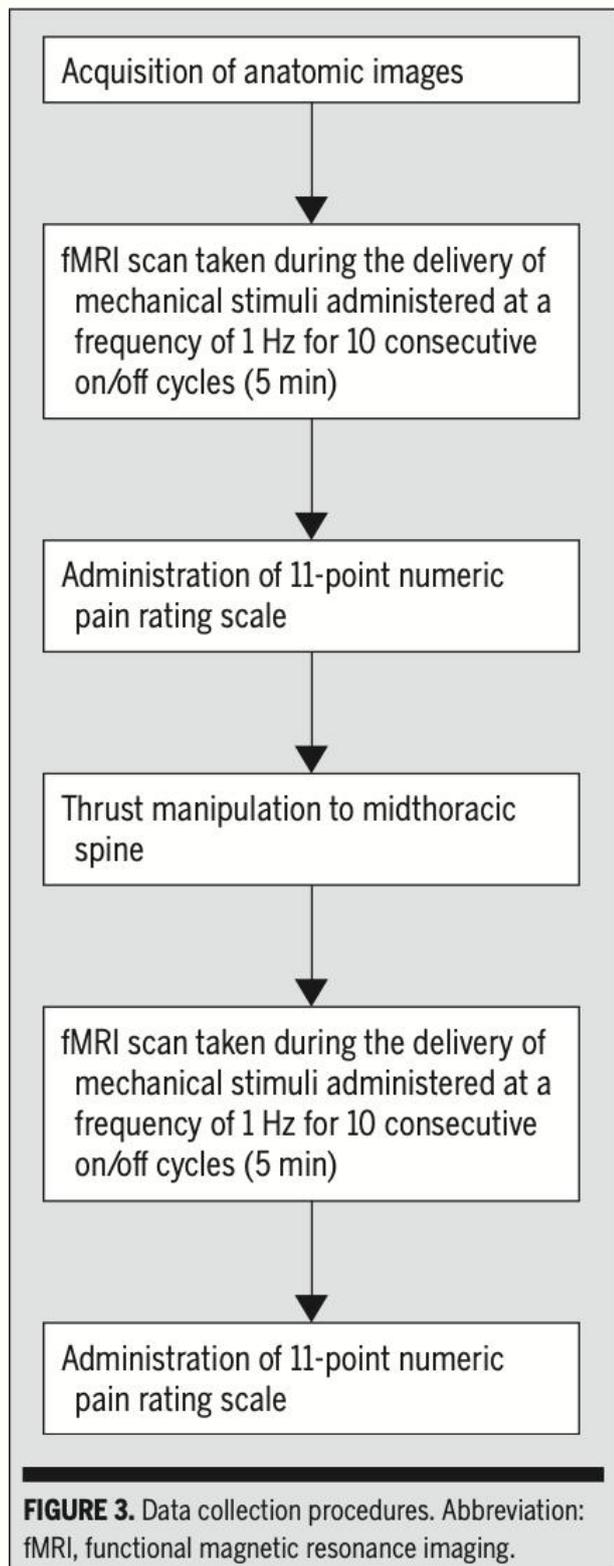
del dito indice ad una frequenza di 1 Hz durante la scannerizzazione fMRI, nel tentativo di innescare una sommazione temporale del dolore, che viene descritta come un fenomeno centralmente mediato.

Gli stimoli sono stati applicati in un paradigma a blocco singolo di 10 cicli consecutivi, ognuno consistente in 15 secondi di stimolazione e 15 secondi senza senza stimoli. Tutto il blocco di stimolazione è stato svolto prima e dopo la manipolazione. A seguito dell'applicazione iniziale degli stimoli dolorosi e della scannerizzazione fMRI, il soggetto è stato sottoposto all'applicazione di una forza ad alta velocità e basso raggio, anteriore e posteriore, a livello delle spalle, in direzione della colonna toracica intermedia sulla colonna toracica inferiore in flessione cervicotoracica (13, 55). Questa tecnica è stata svolta con il paziente posto in posizione supina. Utilizzando una terminologia recentemente introdotta da Mintken et al (44), la terapeuta ha utilizzato la mano addetta alla manipolazione per stabilizzare la vertebra inferiore del segmento di movimento bersaglio ed ha poi utilizzato il proprio corpo per effettuare una pressione verso il basso sul braccio del paziente così da praticare un thrust ad alta velocità e bassa ampiezza. Successivamente, i soggetti sono stati nuovamente scannerizzati con la fMRI mentre gli stimoli dolorosi venivano applicati nuovamente con i monofilamenti precedentemente descritti. La finestra temporale tra la manipolazione thrust e l'avvio della scannerizzazione non si è estesa oltre i 5 minuti. Immediatamente dopo l'applicazione degli stimoli dolorosi pre e post manipolazione, ai soggetti è stato chiesto di valutare numericamente il dolore percepito con una scala numerica da 11 punti, dove 0 indicava la condizione di assenza del dolore e 10, il dolore massimo immaginabile. La scala numerica da 11 punti (NPRS), è considerata uno strumento valido per la valutare l'intensità

del dolore (7,27,30,31). Esiste una forte correlazione ed un'ottima corrispondenza tra una NPRS verbale ed una scala visuale analogica ($r = 0.93$; 95% intervallo: 0.93, 0.95), e la differenza minimamente rilevante a livello clinico per una scala numerica di valutazione verbale per il dolore acuto è di 1.4 (7). Un sommario delle procedure di raccolta dati è visibile nella Fig. 3.

IMAGING.

I dati della fMRI sono stati acquisiti utilizzando uno scanner per risonanza magnetica 3-T General Electric (GE Healthcare, Waukesha, WI), capace di effettuare un imaging eco planare e con una bobina di testa da 8 canali ad alta risoluzione. Per ogni soggetto è stata ricavata un'immagine strutturale ad alta risoluzione del cervello, ponderata secondo gli standard T1, acquisita tramite la tecnica 3-D fast spoiled gradient-echo nella fase iniziale dello studio così da poterle poi sovrapporre alle mappature di attivazione funzionale. Un gradiente di imaging eco planare ponderato secondo gli standard T2*, è stato utilizzato per acquisire dei dati funzionali pre e post manipolazione. T2* è diverso da T2. T2* è uno dei determinanti principali nel contrasto dell'immagine ricavata con le sequenze del gradiente eco planare. Così facendo, vengono a formarsi le basi di molte applicazioni della risonanza magnetica che includono la fMRI, in cui i cambiamenti nell'emoglobina deossigenata possono essere quantificati. I parametri sequenziali per l'imaging dipendente dai livelli di ossigenazione del sangue sono stati i seguenti: tempo di ripetizione, 3000 millisecondi; durata eco, 30 millisecondi; angolo di ribaltamento, 90°; matrice, 64x64; campo visivo, 24cm; sezioni, 50; taglia voxel, 3.75 x 3.75 x 3mm³. I dati della fMRI sono stati processati utilizzando FEAT (fMRI Expert Analysis Tool Versione 5.98; Università di Oxford, Oxford, UK), che è parte di FSL (FMRIB Software Library; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl).



Specificatamente, i dati sono stati rettificati utilizzando il MCFLIRT per il movimento del capo (FMRIB Linear Image Registration Tool; Università di Oxford)[29], per la rimozione dell'estrazione di cranio e cervello il BET (Brain Extraction Tool, Università di Oxford)[59] ed uno smussamento spaziale impostato di default a 5mm per ridurre il rumore senza provocare la riduzione delle attivazioni valide.

Il programma MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Component; Università di Oxford) per l'analisi a componenti indipendenti è stata svolta per permettere un'ispezione visiva individuale dei dati, assicurando così nessuna attivazione o artefatto rimanente dopo il pre-processing (4). A seguito del pre-processing, sono state svolte delle analisi guidate da ipotesi e riferimenti voxel, con l'utilizzo del modeling lineare con correzioni di autocorrelazione quando usate per analisi di primo e secondo livello e per creare mappe parametriche statistiche dei dati funzionali (66).

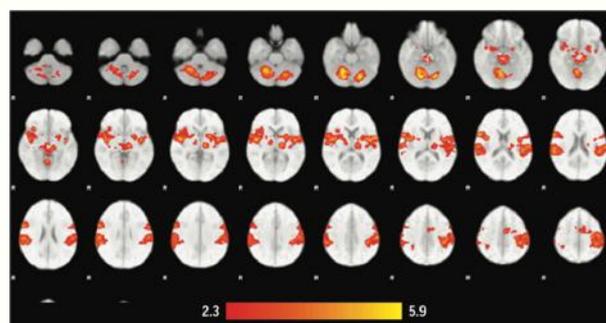


FIGURE 4. Functional images demonstrating mean areas of cerebral blood oxygenation level-dependent activation in response to noxious stimuli premanipulation. Statistically significant clusters of voxels meeting the threshold of $Z > 2.3$ and $P < .05$ include the right and left amygdala, parahippocampal gyrus, insula, putamen, thalamus, central operculum, parietal operculum, anterior cingulate, precentral gyrus, postcentral gyrus, and supplementary motor area.

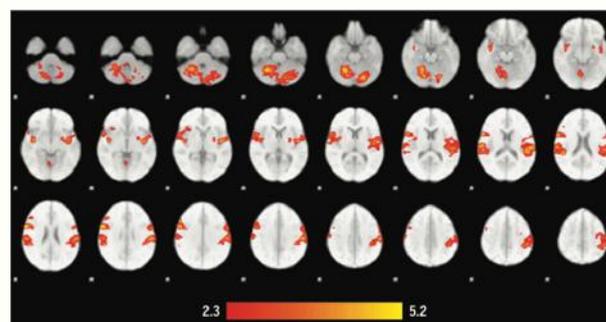


FIGURE 5. Functional images demonstrating mean areas of cerebral blood oxygenation level-dependent activation in response to noxious stimuli postmanipulation. Statistically significant clusters of voxels meeting the threshold of $Z > 2.3$ and $P < .05$ include the amygdala, insula, central operculum, parietal operculum, precentral gyrus, postcentral gyrus, and supplementary motor area.

ANALISI DEI DATI.

I dati quadridimensionali entro i soggetti, sono stati analizzati voxel per voxel per creare le immagini statistiche Z (t gaussianizzata). La soglia è stata impostata utilizzando cluster determinati da $Z > 2.3$ ed una soglia di cluster a significato autocorretto di $P < .05$ al fine di eliminare la ridondanza (67). Successivamente alle analisi di livello 1, le analisi di gruppo sono state svolte utilizzando il FLAME (FMRIB Local Analysis of Mixed Effects; Università di Oxford) per stimare gli effetti randomici della varianza tra i soggetti. Poi sono stati svolti dei test con coppie di t per determinare le differenze di attivazione pre e post manipolazione ($Z > 2.3$ ed una soglia d'incidenza di cluster di $P < .05$) [67]. In base ai cluster di voxels significativi, le regioni anatomiche d'interesse sono state definite utilizzando gli atlanti probabilistici strutturali corticali e subcorticali di Harvard-Oxford (Università di Oxford; <http://www.cma.mgh.harvard.edu/>) [60].

I punteggi NPRS dei soggetti sono stati adattati alla distribuzione t per un test delle ipotesi con coppie di t, utilizzando SPSS Statistics, versione 19 (IBM Corporation, Somers, NY). I punteggi Z massimi per ogni regione d'interesse sono stati usati per calcolare le variazioni di attivazione pre e post manipolazione e sono stati analizzati utilizzando il coefficiente di correlazione prodotto-momento di Pearson (r) così da riuscire a determinare se esiste una correlazione tra le variazioni nelle risposte dipendenti dai livelli di ossigenazione sanguigna entro una regione anatomica prescelta e la valutazione del dolore da parte del soggetto rispetto all'intensità degli stimoli prima e dopo la manipolazione.

Risultati.

PERCEZIONE DEL DOLORE.

La media \pm SD (Deviazione Standard) dell'intensità del dolore nell'NPRS pre e post manipolazione è stata di 4.5 ± 1.1 e 2.3 ± 1.1 , rispettivamente. Le differenze medie per le classificazioni soggettive del dolore tra pre e post manipolazione hanno assunto un valore di 2.2 (95% intervallo di fiducia: 1.8, 2.7; $P < .01$).

ATTIVAZIONE FUNZIONALE.

Aree di attivazione significative ($Z > 2.3$, $P < .05$) sono state identificate rispettivamente nell'emisfero destro e sinistro in corrispondenza di cervelletto, amigdala, talami, grigio periacqueduttale, corteccia insulare, corteccia cingolata anteriore, corteccie somatosensoriali, area motoria supplementare e corteccia premotoria durante stimoli nocivi dolorosi pre manipolazione (Fig. 4). È stata dimostrata un'attivazione ridotta delle aree elencate poc'anzi a seguito della manipolazione (Fig. 5). Una riduzione pari al 31% di risposta emodinamica è stata osservata post manipolazione. Non vi erano aree ad attivazione incrementata in comparazione di risposta emodinamica pre e post manipolazione. Nella figura 6 e nella tabella, è possibile osservare i cluster e le coordinate relative alle aree di attivazione dipendente da un livello di ossigenazione sanguigna incrementata. Tra le regioni anatomiche d'interesse in questa analisi, solamente la diminuzione di attivazione dimostrata nella corteccia insulare possiede una relazione significativa con la riduzione dei report soggettivi sul dolore in postmanipolazione ($r = 0.59$, $P = .037$) (Fig 7 ed 8).

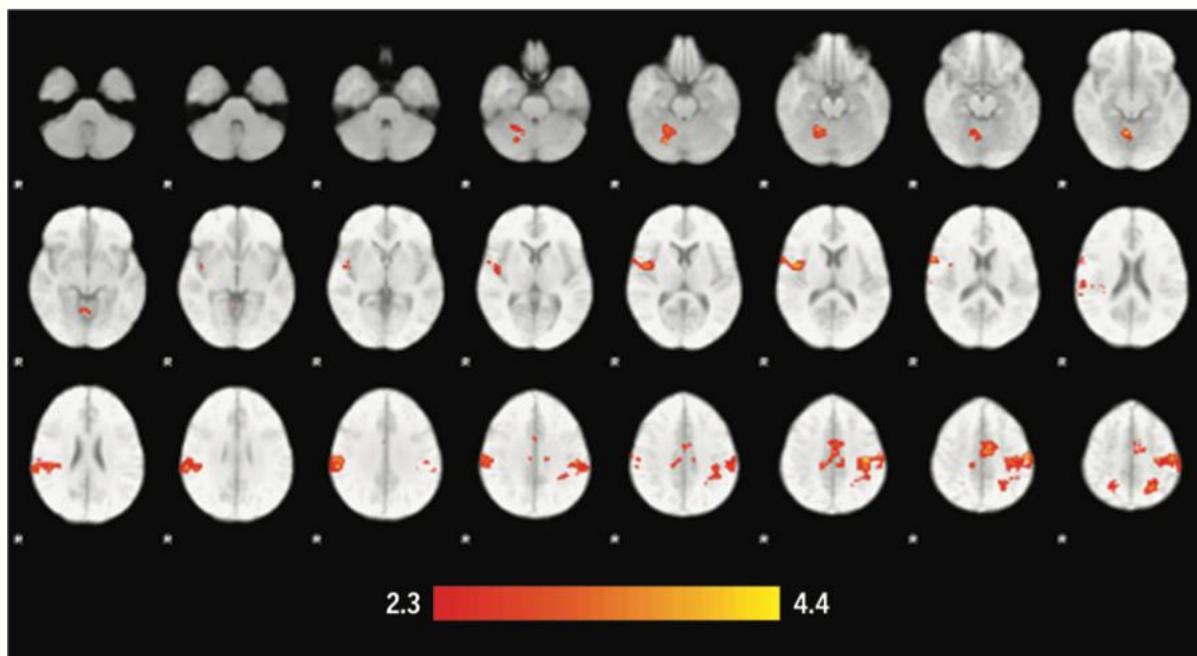


FIGURE 6. Functional images demonstrating mean areas of increased cerebral blood oxygenation level-dependent activation in response to noxious stimuli prior to manipulation when compared to mean areas of blood oxygenation level-dependent activation postmanipulation.

TABLE

INDEX OF THRESHOLDED CLUSTERS OF VOXELS AND COORDINATES REPRESENTING THE INCREASED AREAS OF CEREBRAL BLOOD OXYGENATION LEVEL-DEPENDENT ACTIVATION IN RESPONSE TO NOXIOUS STIMULI PREMANIPULATION WHEN COMPARED TO POSTMANIPULATION

Cluster Index	Voxels	Z-Maximum	Z-Maximum x*	Z-Maximum y*	Z-Maximum z*
6: postcentral gyrus and precentral gyrus	2314	4.4	-38	-26	66
5: supramarginal gyrus, anterior division, parietal operculum	731	3.65	58	-30	32
4: anterior cingulate gyrus, supplementary motor area	557	3.55	-6	-4	46
3: superior parietal lobe, postcentral gyrus	478	3.6	20	-54	66
2: cerebellum	470	3.88	6	-56	-12
1: central operculum, insular cortex	416	3.83	44	-2	10

*Values are in mm.

Discussione.

Le strutture corticali che includono le corteccie somatosensoriali (S1 e S2), insula, corteccia cingolata anteriore, aree motorie supplementari e premotorie e le strutture

subcorticali che includono i talami e l'amigdala, sono associata alla percezione del dolore (1,11,17,41,49,53). Queste strutture sono state definite come la matrice del dolore, o come le aree corticali e subcorticali del cervello più comunemente attivate in risposta ad informazioni nocicettive (1,10,49).

Ricerche addizionali hanno rivelato che le aree funzionali associate con la matrice del dolore possono essere attivate in risposta a stimoli non dolorosi (2,36,46). Questo potrebbe essere direttamente relazionato al quantitativo di attenzione conferita allo stimolo (36).

Si è anche proposto che le aree facenti parte della matrice del dolore possano presentare una componente valutativa in grado di discernere se l'input sensoriale è potenzialmente pericoloso (33,45). Abbiamo ipotizzato che una variazione nel flusso sanguigno, sotto forma di attivazione diminuita delle aree associate alla percezione del dolore, potrebbe avvenire in seguito ad una manipolazione thrust alla colonna toracica e potrebbe quindi esistere una relazione significativa tra la riduzione della percezione dolorifica e delle variazioni nelle attivazioni cerebrali. I risultati di questo studio hanno rivelato un'attivazione significativa rispetto a stimoli nocivi nelle aree che crediamo siano associate alla matrice del dolore ed una riduzione dell'attivazione è stata notata in seguito alla manipolazione thrust della colonna spinale. Nello specifico, una riduzione di attivazione nella corteccia insulare era correlata ad una significativa riduzione della percezione del dolore da parte del soggetto. La corteccia insulare, essendo una parte del sistema limbico, si crede sia coinvolta nel rilevare la salienza delle informazioni sensoriali, della memoria, della percezione del dolore e nella trasmissione selettiva di queste informazioni verso le aree che fanno parte della matrice del dolore (33,45,48). Esistono ampie connessioni tra l'insula, le altre aree corticali che includono la prefrontale, la cingolata, le cortecce somatosensoriali e le aree subcorticali che includono l'amigdala ed il giro paraippocampale (42). Crediamo anche che l'insula giochi un ruolo nella regolazione del sistema nervoso simpatico (18). Mentre un'informazione è processata all'interno dell'insula, delle decisioni rilevanti dal punto di vista comportamentale potrebbero essere svolte riguardo la pericolosità dello stimolo, la sua intensità ed il quantitativo di attenzione che richiede.

Per esempio, questo potrebbe azionare l'attivazione delle aree premotrici e premotrici supplementari man mano che un individuo contempla di ritirarsi dalla stimolazione se lo stimolo viene percepito come doloroso. Questa attivazione delle aree motorie è stata precedentemente descritta nella letteratura (53) e la corteccia insulare è stata identificata come attore importante nella canalizzazione della risposta (26). In più, l'apprezzamento ed il giudizio della qualità dello stimolo all'interno dell'insula, potrebbe influenzare il passaggio dell'informazione verso la corteccia cingolata anteriore, cortecce somatosensoriali ed amigdala, così da influenzare anche la risposta in queste regioni specifiche. Delle proiezioni mappate dall'insula, all'amigdala ed al giro paraippocampale, danno fondamento alla nozione secondo cui la facilitazione o l'inibizione dell'output doloroso è influenzato, almeno in parte, da una rapida attivazione delle strutture corticali e subcorticali e dalla percezione e codifica nocicettiva dell'informazione (52). Questo studio è stato di natura esplorativa, ma è il primo studio con fMRI potenzialmente dimostrativo sull'esistenza di relazioni tra strutture sopraspinali, manipolazioni vertebrali e riduzione del dolore in soggetti umani. I risultati offrono una visione sui meccanismi attraverso i quali, la terapia manuale può contribuire all'ipoalgesia in soggetti appropriati. I ricercatori hanno ipotizzato che la manipolazione spinale può modulare il dolore attraverso l'attivazione dell'inibizione discendente da parte del giro paraippocampale e del corno dorsale del midollo spinale (68). I postulati includono la soppressione di informazioni sensoriali ascendenti dal corno dorsale, le aspettative del paziente rispetto al sollievo dal dolore o addirittura una sovrapposizione delle due. Bialosky et al (5), hanno dimostrato un decremento del dolore focalizzato in regioni specifiche a seguito di una manipolazione vertebrale, basandosi sulle aspettative positive del soggetto rispetto alla diminuzione del dolore e sull'iperalgesia che al contrario può scaturire dalle aspettative negative del soggetto.

Prove addizionali suggeriscono che la credibilità del trattamento possa influenzarne la riuscita e quindi il miglioramento del paziente (8,54). A livello del midollo spinale, la riduzione del dolore (sommazione temporale) suggerisce una mediazione per via dell'attenuazione dell'eccitabilità del corno dorsale (21). In questo studio, ai soggetti è stato chiesto di spiegare la loro percezione del dolore soltanto durante l'applicazione degli stimoli dolorosi e non durante gli intervalli. Con la sommazione temporale, è possibile che alcuni soggetti possano aver provato un dolore ritardato durante gli intervalli o che abbiano percepito un dolore crescente ma mano che gli intervalli si susseguivano. Quale tra i soggetti abbia provato sensazioni ritardate o sommazioni temporale e quanto queste variabili possano essere state responsabili della differenziazione di attivazione nelle aree sopraspinali, purtroppo non ci è noto. I soggetti sani in questo studio, hanno segnalato una diminuzione generale nella percezione del dolore ed hanno dimostrato un'attivazione decrescente nelle aree associate alla matrice del dolore a seguito della manipolazione. Sebbene, l'input thrust potrebbe svolgere un ruolo nella diminuita attività corticale e subcorticale in risposta al dolore, è possibile che i soggetti abbiano sviluppato una diminuzione dei livelli di ansia o paura oppure un'abitudine sensoriale allo stimolo nel tempo. In più, tutti i soggetti, erano collegati ad un percorso formativo in terapia manuale ed hanno avuto un esposizione, anche minima, alle manipolazioni sia attraverso una formazione base che continuativa oppure attraverso discussioni pregresse degli schemi di trattamento attuali. I soggetti potrebbero quindi aver sviluppato una considerazione positiva sugli effetti degli interventi manuali e questo potrebbe aver contribuito ad un'aspettativa rispetto alla riduzione del dolore grazie alla manipolazione. Questo è stato dimostrato clinicamente da Puentedura et al (54), che hanno mostrato come un preconcetto del paziente possa rappresentare una variabile predittiva della buona riuscita del trattamento.

Dato il coinvolgimento della corteccia insulare e dell'amigdala, esperienze pregresse o aspettative associate alla manipolazione vertebrale potrebbero aver influenzato l'elaborazione corticale e subcorticale di informazioni nocicettive e la trasmissione selettiva o il processo di gating di queste informazioni verso il giro paraippocampale per un'inibizione discendente. I risultati di questo studio suggeriscono che una riduzione nel dolore percepito a seguito di una manipolazione vertebrale, potrebbe essere mediata attraverso un sistema d'interazione complessa delle strutture sopraspinali; tuttavia, senza un gruppo di controllo, non è stato possibile determinare il meccanismo preciso.

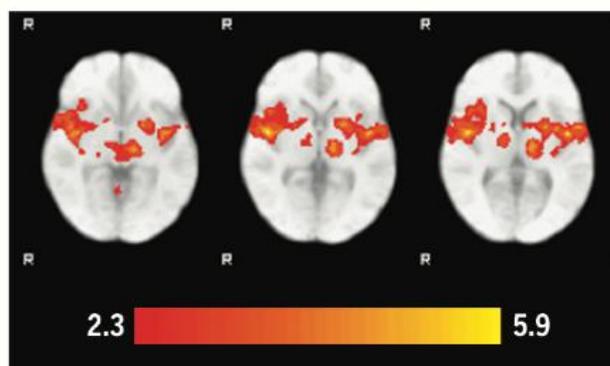


FIGURE 7. Functional images demonstrating blood oxygenation level-dependent activation of the insular cortex in response to noxious stimuli premanipulation.

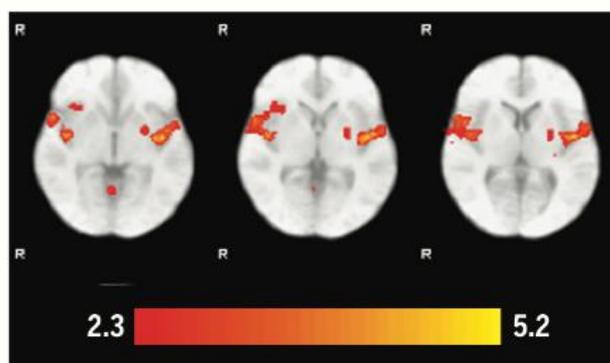


FIGURE 8. Functional images demonstrating blood oxygenation level-dependent activation of the insular cortex in response to noxious stimuli postmanipulation.

Limitazioni.

Questo studio ha presentato diverse limitazioni.

Siccome è mancato il gruppo di controllo, non è stato possibile determinare se la differenza nella percezione del dolore e nella risposta emodinamica si è avuta solo per un'abitudine sensoriale allo stimolo nel tempo. I risultati rispetto all'area corticale associati alla riduzione del dolore potrebbero essere alterati dall'effetto placebo, nei soggetti che credono agli effetti benefici delle manipolazioni sull'esperienza dolorifica. In più, non è possibile affermare se l'attività aumentata nelle date regioni sia anormale o migliore in termini di percezione del dolore. Quando i soggetti sono istruiti a rispondere a stimoli meccanici, potrebbero assecondare o alterare i propri processi mentali. Questo assecondare o questo alterare, possono rispecchiare delle variazioni nell'attività post manipolazione e non necessariamente gli effetti della manipolazione vertebrale stessa. La percezione del dolore comprende influenze sia fisiche che emotive e risulta semplice intuire quale può avere un maggiore peso sulla consistenza, sulla ripetibilità e sulla riproducibilità delle misurazioni. I ricercatori non sono in grado di affermare definitivamente quali aree individuali del cervello sono principalmente responsabili per funzioni mentali specifiche e la misura in cui le strutture corticali, subcorticali ed il midollo spinale siano simultaneamente colpite dagli effetti delle manipolazioni vertebrali, rimane sconosciuta. Le manipolazioni sono state postulate con relazioni rispetto ad effetti ipoalgesici su aree localizzate o distanti rispetto al dolore (61), e noi abbiamo analizzato gli effetti ipoalgesici globali della manipolazione toracica. I motivi per l'uso della manipolazione vertebrale toracica con stimoli nocicettivi meccanici al dito indice, al contrario della manipolazione cervicale, sono duplici per prima cosa, non è possibile manipolare la colonna cervicale senza impartire un movimento testa-collo in direzione x, y, z (in/out e lungo il campo magnetico principale).

Le manipolazioni toraciche possono essere praticate senza movimenti significativi del capo o del cranio e questo consente un imaging affidabile sia pre-test che post-test per via della mancanza di artefatti da movimento che possono solo confondere i dati. In secondo luogo, la terapia manuale alla colonna toracica può indurre anche effetti simpatico-eccitatori oltre la distribuzione segmentale (32,68,62), questo conferisce rilievo alla nozione secondo cui la riduzione del dolore connessa alle manipolazioni potrebbe non essere specifica dal punto di vista segmentale. Infine, questo progetto mirava a stabilire un protocollo di test e poi ad identificare le strutture cerebrali che potrebbero essere associate all'ipoalgesia come conseguenza di una manipolazione thrust svolta sulla colonna toracica incorporando stimoli nocicettivi insieme ad un imaging funzionale pre e post-manipolazione. Il design del progetto di studio, mancava di un gruppo di controllo intenzionalmente dati i motivi esploratori scaturiti dal fatto che gli studi precedenti che hanno utilizzato la fMRI hanno investigato sui meccanismi soprasspinali esclusivamente in modelli animali. Questo studio non mirava ad analizzare i risultati a lungo termine, data una recente revisione sistemica che afferma come gli effetti neurofisiologici di una manipolazione singola non superino i 5 minuti di durata (25). Tuttavia, nonostante le limitazioni dello studio, i risultati dovrebbero alimentare interrogativi addizionali sulle teorie riguardanti i meccanismi soprasspinali associati alla manipolazione e come questi meccanismi possono contribuire all'ottenimento di risultati positivi in una popolazione specifica di pazienti.

Conclusioni.

Questo studio, fornisce le evidenze preliminari di un'attivazione delle aree corticali e probabilmente subcorticali a seguito di una manipolazione vertebrale. Abbiamo ipotizzato che delle mutazioni significative nelle funzioni emodinamiche post-manipolazione sotto forma di riduzione dell'attivazione delle aree che si crede siano associate alla percezione del dolore, sarebbero associate a delle riduzioni nei report soggettivi sul dolore. I risultati hanno dimostrato una riduzione nel flusso sanguigno cerebrale per le aree associate alla matrice del dolore, una significativa correlazione tra la ridotta attivazione della corteccia insulare e la diminuzione delle classificazioni numeriche di percezione del dolore a seguito di una manipolazione. Pensiamo che le strutture soprasspinali, possano essere coinvolte nella mediazione della percezione del dolore a seguito di una manipolazione, ma delle conclusioni causali non sono dimostrabili senza un gruppo di controllo. Questo studio fornisce le metodologie iniziali ed i dati su cui basare lavori futuri in questo campo.

Riferimenti.

1. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9:463-484. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
2. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV. Parsing pain perception between nociceptive representation and magnitude estimation. *J Neurophysiol*. 2009;101:875-887. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.91100.2008>
3. Baumgärtner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC, Treede RD. Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain*. 2002;96:141-151

PUNTI CHIAVE.

Scoperte: L'uso della fMRI ha rivelato una riduzione nell'attivazione delle aree interne ad un cervello sano a seguito di una manipolazione thrust alla colonna toracica e potrebbe esistere una relazione tra riduzione di attivazione e percezione del dolore.

Implicazioni: La riduzione del dolore associata alla manipolazione della colonna toracica potrebbe essere influenzata, almeno in parte, dalle interazioni corticali e subcorticali nel cervello umano.

Avvertenze: Questo studio era di natura esplorativa, con volontari sani a soggetto dell'esperimento. La mancanza di un gruppo di controllo, rende impossibile definire una relazione di causa-effetto tra la manipolazione thrust toracica, riduzione del dolore e variazioni nel flusso sanguigno cerebrale. Altri fattori, come una riduzione della paura, ansia, aspettative sulla diminuzione del dolore oppure l'abitudine agli stimoli nel tempo, potrebbero aver contribuito alla direzione dei risultati ottenuti.

4. Beckmann CF, Smith SM. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans Med Imaging*. 2004;23:137-152. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2003.822821>
5. Bialosky JE, Bishop MD, Robinson ME, Barabas JA, George SZ. The influence of expectation on spinal manipulation induced hypoalgesia: an experimental study in normal subjects. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:19. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-9-19>
6. Bialosky JE, Bishop MD, Robinson ME, Zeppieri G, Jr., George SZ. Spinal manipulative therapy has an immediate effect on thermal pain sensitivity in people with low back pain: a randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2009;89:1292-1303. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20090058>

7. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2003;10:390-392.
8. Bishop MD, Bialosky JE, Cleland JA. Patient expectations of benefit from common interventions for low back pain and effects on outcome: secondary analysis of a clinical trial of manual therapy interventions. *J Man Manip Ther.* 2011;19:20-25. <http://dx.doi.org/10.1179/106698110X12804993426929>
9. Boyles RE, Ritland BM, Miracle BM, et al. The short-term effects of thoracic spine thrust manipulation on patients with shoulder impingement syndrome. *Man Ther.* 2009;14:375-380. <http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2008.05.005>
10. Brooks J, Tracey I. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat.* 2005;207:19-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00428.x>
11. Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:7705-7709.
12. Buxton RB, Uludağ K, Dubowitz DJ, Liu TT. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage.* 2004;23 suppl 1:S220-S233. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.013>
13. Cleland JA, Childs JD, Fritz JM, Whitman JM, Eberhart SL. Development of a clinical prediction rule for guiding treatment of a subgroup of patients with neck pain: use of thoracic spine manipulation, exercise, and patient education. *Phys Ther.* 2007;87:9-23. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20060155>
14. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2004.08.005>
15. Cleland JA, Glynn P, Whitman JM, Eberhart SL, MacDonald C, Childs JD. Short-term effects of thrust versus nonthrust mobilization/manipulation directed at the thoracic spine in patients with neck pain: a randomized clinical trial. *Phys Ther.* 2007;87:431-440. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20060217>
16. Cleland JA, Mintken PE, Carpenter K, et al. Examination of a clinical prediction rule to identify patients with neck pain likely to benefit from thoracic spine thrust manipulation and a general cervical range of motion exercise: multi-center randomized clinical trial. *Phys Ther.* 2010;90:1239-1250. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20100123>
17. Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol.* 1999;82:1934-1943.
18. Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol.* 2005;493:154-166. <http://dx.doi.org/10.1002/cne.20749>
19. Dishman JD, Ball KA, Burke J. First prize: central motor excitability changes after spinal manipulation: a transcranial magnetic stimulation study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2002;25:1-9.
20. Gál JM, Herzog W, Kawchuk GN, Conway PJ, Zhang YT. Forces and relative vertebral movements during SMT to unembalmed post-rigor human cadavers: peculiarities associated with joint cavitation. *J Manipulative Physiol Ther.* 1995;18:4-9.

21. George SZ, Bishop MD, Bialosky JE, Zepieri G, Jr., Robinson ME. Immediate effects of spinal manipulation on thermal pain sensitivity: an experimental study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006;7:68. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-7-68>
22. Ghazni NF, Cahill CM, Stroman PW. Tactile sensory and pain networks in the human spinal cord and brain stem mapped by means of functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:661-667. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1909>
23. González-Iglesias J, Fernández-de-las-Peñas C, Cleland JA, Albuquerque-Sendín F, Palomeque-del-Cerro L, Méndez-Sánchez R. Inclusion of thoracic spine thrust manipulation into an electro-therapy/thermal program for the management of patients with acute mechanical neck pain: a randomized clinical trial. *Man Ther*. 2009;14:306-313. <http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2008.04.006>
24. González-Iglesias J, Fernández-de-las-Peñas C, Cleland JA, del Rosario Gutiérrez-Vega M. Thoracic spine manipulation for the management of patients with neck pain: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2009;39:20-27. <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.2009.2914>
25. Hegedus EJ, Goode A, Butler RJ, Slaven E. The neurophysiological effects of a single session of spinal joint mobilization: does the effect last? *J Man Manip Ther*. 2011;19:143-151. <http://dx.doi.org/10.1179/2042618611Y.0000000003>
26. Henderson LA, Gandevia SC, Macefield VG. Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insula cortex: a single-trial fMRI study. *Pain*. 2007;128:20-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.08.013>
27. Hjerstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41:1073-1093. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016>
28. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc; 2009.
29. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 2002;17:825-841.
30. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*. 1986;27:117-126.
31. Jensen MP, Turner JA, Romano JM. What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement? *Pain*. 1994;58:387-392.
32. Jowsey P, Perry J. Sympathetic nervous system effects in the hands following a grade III postero-anterior rotatory mobilisation technique applied to T4: a randomised, placebo-controlled trial. *Man Ther*. 2010;15:248-253. <http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2009.12.008>
33. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol*. 2011;93:111-124. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.10.005>
34. Lehman GJ, McGill SM. Spinal manipulation causes variable spine kinematic and trunk muscle electromyographic responses. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2001;16:293-299.

35. Logothetis NK. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2002;357:1003-1037. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2002.1114>
36. Lötsch J, Walter C, Felden L, Nöth U, Deichmann R, Oertel BG. The human operculo-insular cortex is pain-preferentially but not pain-exclusively activated by trigeminal and olfactory stimuli. *PLoS One.* 2012;7:e34798. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034798>
37. Maihöfner C, Forster C, Birklein F, Neundörfer B, Handwerker HO. Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain.* 2005;114:93-103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.001>
38. Malisza KL, Gregorash L, Turner A, et al. Functional MRI involving painful stimulation of the ankle and the effect of physiotherapy joint mobilization. *Magn Reson Imaging.* 2003;21:489-496.
39. Malisza KL, Stroman PW, Turner A, Gregorash L, Foniok T, Wright A. Functional MRI of the rat lumbar spinal cord involving painful stimulation and the effect of peripheral joint mobilization. *J Magn Reson Imaging.* 2003;18:152-159. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.10339>
40. Malonek D, Dirnagl U, Lindauer U, Yamada K, Kanno I, Grinvald A. Vascular imprints of neural activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:14826-14831.
41. Melzack R. Pain – an overview. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:880-884.
42. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct.* 2010;214:655-667. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
43. Mintken PE, Cleland JA, Carpenter KJ, Bieniek ML, Keirns M, Whitman JM. Some factors predict successful short-term outcomes in individuals with shoulder pain receiving cervicothoracic manipulation: a single-arm trial. *Phys Ther.* 2010;90:26-42. <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20090095>
44. Mintken PE, DeRosa C, Little T, Smith B. AAOMPT clinical guidelines: a model for standardizing manipulation terminology in physical therapy practice. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2008;38:A1-A6. <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.2008.0301>
45. Mouraux A, Diukova A, Lee MC, Wise RG, Iannetti GD. A multisensory investigation of the functional significance of the “pain matrix.” *Neuroimage.* 2011;54:2237-2249. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.084>
46. Mouraux A, Iannetti GD. Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *J Neurophysiol.* 2009;101:3258-3269. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.91181.2008>
47. Nansel D, Peneff A, Cremata E, Carlson J. Time course considerations for the effects of unilateral lower cervical adjustments with respect to the amelioration of cervical lateral-flexion passive end-range asymmetry. *J Manipulative Physiol Ther.* 1990;13:297-304.
48. Oertel BG, Preibisch C, Martin T, et al. Separating brain processing of pain from that of stimulus intensity. *Hum Brain Mapp.* 2012;33:883-894. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21256>

49. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*. 2000;30:263-288.
50. Pickar JG. Neurophysiological effects of spinal manipulation. *Spine J*. 2002;2:357-371.
51. Pickar JG, Bolton PS. Spinal manipulative therapy and somatosensory activation. *J Electro-myogr Kinesiol*. 2012;22:785-794. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelekin.2012.01.015>
52. Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I. Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:355-360. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0906186106>
53. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 2000;288:1769-1772.
54. Puentedura EJ, Cleland JA, Landers MR, Mintken PE, Louw A, Fernández-de-las-Peñas C. Development of a clinical prediction rule to identify patients with neck pain likely to benefit from thrust joint manipulation to the cervical spine. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012;42:577-592. <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.2012.4243>
55. Puentedura EJ, Landers MR, Cleland JA, Mintken PE, Huijbregts P, Fernández-de-las-Peñas C. Thoracic spine thrust manipulation versus cervical spine thrust manipulation in patients with acute neck pain: a randomized clinical trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2011;41:208-220. <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.2011.3640>
56. Ross JK, Bereznick DE, McGill SM. Determining cavitation location during lumbar and thoracic spinal manipulation: is spinal manipulation accurate and specific? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29:1452-1457.
57. Saavedra-Hernández M, Castro-Sánchez AM, Fernández-de-las-Peñas C, Cleland JA, Ortega-Santiago R, Arroyo-Morales M. Predictors for identifying patients with mechanical neck pain who are likely to achieve short-term success with manipulative interventions directed at the cervical and thoracic spine. *J Manipulative Physiol Ther*. 2011;34:144-152. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2011.02.011>
58. Sillevs R, Cleland J, Hellman M, Beekhuizen K. Immediate effects of a thoracic spine thrust manipulation on the autonomic nervous system: a randomized clinical trial. *J Man Manip Ther*. 2010;18:181-190. <http://dx.doi.org/10.1179/106698110X12804993427126>
59. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002;17:143-155. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.10062>
60. Soldea O, Ekin A, Soldea DF, et al. Segmentation of anatomical structures in brain MR images using atlases in FSL – a quantitative approach. 2010 20th International Conference on Pattern Recognition. Istanbul, Turkey; August 23-26, 2010.
61. Sparks C, Cleland J, Elliott J, Strubhar A. Subpraspinal structures may be associated with hypoalgesia following thrust manipulation to the spine: a review of the literature. *Phys Ther Rev*. 2013;18:112-116. <http://dx.doi.org/10.1179/17432888X12Y.00000000058>
62. Sueki DG, Chaconas EJ. The effect of thoracic manipulation on shoulder pain: a regional interdependence model. *Phys Ther Rev*. 2011;16:399-408. <http://dx.doi.org/10.1179/1743288X11Y.00000000045>
63. Suter E, McMorland G, Herzog W. Short-term effects of spinal manipulation on H-reflex amplitude in healthy and symptomatic subjects. *J Manipulative Physiol Ther*. 2005;28:667-672. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2005.09.017>

64. Tena B, Escobar B, Arguis MJ, Cantero C, Rios J, Gomar C. Reproducibility of Electronic von Frey and von Frey monofilaments testing. *Clin J Pain*. 2012;28:318-323. <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0b013e31822f0092>
65. Walser RF, Meserve BB, Boucher TR. The effectiveness of thoracic spine manipulation for the management of musculoskeletal conditions: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Man Manip Ther*. 2009;17:237-246.
66. Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of fMRI data. *Neuroimage*. 2001;14:1370-1386. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0931>
67. Worsley KJ. Statistical analysis of activation images. In: Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, eds. *Functional MRI: An Introduction to Methods*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2001.
68. Wright A. Hypoalgesia post-manipulative therapy: a review of a potential neurophysiological mechanism. *Man Ther*. 1995;1:11-16. <http://dx.doi.org/10.1054/math.1995.0244>
69. Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain*. 1999;122 pt 12:2245-2257. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/122.12.2245>