



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA



## **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. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

# ***PREVALENZA DEL DOLORE CERVICALE IN SOGGETTI AFFETTI DA EMICRANIA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA***

Candidato:

Dott. Ft. *Mirco Confente*

Relatore:

Dott. Ft. OMT *Antonello Viceconti*



## ABSTRACT

### BACKGROUND

La cefalea viene definita come un disturbo che si manifesta tipicamente con attacchi ricorrenti di “mal di testa” che si associa talvolta a una dolorabilità al viso e/o al collo. Tra i vari tipi di cefalea primaria l’emicrania è una delle più comuni condizioni neurologiche che si riscontrano nella pratica clinica. Sebbene abbia una prognosi favorevole, affligge circa il 10% della popolazione mondiale, causando ingenti costi socio-sanitari. Per quanto riguarda i sintomi, oltre al caratteristico dolore cranio-frontale, i pazienti con emicrania sperimentano dolore a livello della regione cervicale che potrebbe essere spiegato dalla convergenza delle fibre afferenti trigeminali e cervicali nel complesso trigemino-cervicale. Infatti un fattore frequentemente riconosciuto nei pazienti con emicrania è la presenza di *impairment* al rachide cervicale che potrebbero essere correlati all’attivazione del sistema trigemino-vascolare con conseguente sviluppo dell’attacco emicranico.

### OBIETTIVO

Questo studio si prefigge di revisionare la letteratura in merito alla prevalenza del dolore cervicale in soggetti con emicrania, per valutare la possibile correlazione tra le due entità cliniche. Ad oggi non esistono revisioni sistematiche che abbiano affrontato l’argomento.

### MATERIALI E METODI

La revisione è stata effettuata, secondo il PRISMA *statement*, consultando le banche dati PUBMED e *Cochrane Library*. Sono stati inclusi nella revisione studi osservazionali di pazienti con emicrania senz’aura che presentavano disturbi del rachide cervicale. Sono stati esclusi RCT o studi non osservazionali, studi in cui la diagnosi di cefalea non era ben specificata, emicrania secondaria ad altre patologie o con disturbi associati.

### RISULTATI

Il processo di revisione ha portato all’identificazione di 11 studi che indagavano nello specifico la prevalenza di disturbi al rachide cervicale in soggetti con emicrania. Erano presenti 9 studi trasversali e 2 retrospettivi di coorte. Negli articoli, per la valutazione dei soggetti, sono stati utilizzati sia questionari autosomministrati (per indagare la presenza e la disabilità dovuta al *neck pain*) che misure oggettive (ROM del rachide cervicale, palpazione della muscolatura cervicale, EMG, dinamometro per valutare la forza espressa). Di questi 11 studi 2 indagavano la prevalenza generale del *neck pain* in soggetti adulti, 3 negli adolescenti (14-18 anni), 2 su segni e sintomi premonitori all’attacco d’emicrania, 1 sulla disabilità conseguente alla presenza di *neck pain* e 3 su disordini strettamente correlati alla muscolatura e al ROM del complesso cervicale.

### DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Dagli studi analizzati emergerebbe che ci sia un’elevata percentuale riguardo la presenza del *neck pain* nei soggetti con emicrania, che potrebbe giustificare l’aumento della frequenza e dell’intensità degli attacchi, così come per la conseguente disabilità. Inoltre il *neck pain* potrebbe essere considerato come un fattore aggiuntivo nel momento della diagnosi di emicrania, soprattutto in fase anamnestica. In aggiunta nei pazienti con emicrania senz’aura sono frequentemente riconosciuti *impairment* funzionali al rachide cervicale (riduzione del ROM e della forza, *tenderness* e PPT alterati).



## INDICE

<b>1. BACKGROUND</b> .....	Pag. 1
1.1 INTRODUZIONE .....	Pag. 1
1.2 EPIDEMIOLOGIA DELL'EMICRANIA .....	Pag. 1
1.3 DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DELL'EMICRANIA .....	Pag. 2
1.4 FISIOPATOLOGIA DELL'ATTACCO EMICRANICO.....	Pag. 3
1.5 CORRELAZIONI FRA EMICRANIA E RACHIDE CERVICALE.....	Pag. 7
<b>2. MATERIALI E METODI</b> .....	Pag. 9
2.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO .....	Pag. 9
2.2 CRITERI DI ELEGIBILITA' .....	Pag. 9
2.3 FONTI UTILIZZATE E RICERCA DATI .....	Pag. 10
2.4 SELEZIONE, RACCOLTA ED ESTRAZIONE DATI.....	Pag. 11
<b>3. RISULTATI</b> .....	Pag. 13
3.1 FLOW CHART .....	Pag. 14
3.2 TABELLE SINOTTICHE.....	Pag. 15
<b>4. DISCUSSIONE</b> .....	Pag. 19
4.1 PREVALENZA E RUOLO DIAGNOSTICO DEL NECK PAIN .....	Pag. 19
4.2 IMPAIRMENT AL RACHIDE CERVICALE NEGLI ADOLESCENTI. ....	Pag. 22
4.3 SEGNI E SINTOMI ANTICIPATORI AL RACHIDE CERVICALE.....	Pag. 23
4.4 IMPAIRMENT FUNZIONALI AL RACHIDE CERVICALE.....	Pag. 24
<b>5. CONCLUSIONI</b> .....	Pag. 27
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	Pag. 29
<b>7. ALLEGATI</b>	



# 1. BACKGROUND

## 1.1 INTRODUZIONE

La cefalea viene definita, secondo *l'International Headache Society (IHS)*, come un disturbo doloroso della testa associato talvolta a una dolorabilità al viso e/o al collo. Una particolare tipologia di cefalea è l'emicrania che è una delle più comuni condizioni neurologiche che si riscontrano nella pratica clinica (IHS 2013). A causa dell'importante sintomatologia che provoca, associata alla tendenza a cronicizzare, comporta significative ripercussioni a livello individuale e sociale. Infatti, l'Organizzazione Mondiale della Sanità colloca l'emicrania al settimo posto tra le principali cause di disabilità nel mondo, e al terzo posto considerando il solo sesso femminile (WHO 2011).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA DELL'EMICRANIA

Le cefalee sono un disturbo estremamente comune nelle aree industrializzate del mondo, con una prevalenza nella popolazione generale che va dal 1% al 16% (Bigal ME 2009). L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (WHO 2001) ha definito questo disturbo come una priorità d'intervento per la salute pubblica già nel 2000. Questa condizione ha una prognosi favorevole ma può diventare invalidante, causando un deterioramento della qualità di vita dei pazienti e un impatto significativo sui loro rapporti affettivi e professionali (Bigal ME 2009). La cefalea inoltre rappresenta circa il 5% delle visite per le cure primarie ed il 30% delle visite specialistiche neurologiche (Serrano D 2013).

Tra queste l'emicrania annualmente affligge dal 10% al 12% della popolazione ed è seconda soltanto alla cefalea tensiva che ha una prevalenza superiore al 38% (Bigal ME 2009). La prevalenza è del 18% nel sesso femminile e del 6% in quello maschile (Bigal ME 2009). L'unico dato italiano al riguardo è disponibile grazie ad un vasto studio epidemiologico (Ferrante T 2012) condotto nel 2008-2009 che, attraverso il metodo dell'intervista personale, ha studiato 904 soggetti rappresentativi della popolazione generale adulta di Parma. Nello studio emerge come la prevalenza vari in base all'età e alla razza (più frequente nei bianchi), aumenta a partire dai 12 fino ai 55 anni, con un picco nella fascia d'età compresa tra i 25 e i 45 anni; poi diminuisce

gradualmente raggiungendo, dopo i 70 anni, una prevalenza di circa il 7-8% nel sesso femminile e del 3-4% nel sesso maschile. La gravità del quadro clinico viene valutata in base alla media di attacchi o di giorni di emicrania riferita agli ultimi tre mesi (Steiner TJ 2014) (Bigal ME 2009).

L'emicrania costa ai datori di lavoro americani circa 13 miliardi di dollari all'anno. Si stima infatti che negli Stati Uniti il 57% delle giornate lavorative perse sono attribuibili a emicranie, mentre il 43% sono dovute a mal di testa di tipo tensivo (Stewart WF 2011). In un articolo del 2014 hanno stimato che in Europa il costo totale medio annuale pro-capite per l'emicrania è di circa 1222€. I costi indiretti rappresentano il 93% di tale somma, con una perdita di 765€ attribuibile alla riduzione di produttività e di 371€ per i 19 giorni di assenza dal lavoro (Steiner TJ 2014).

### 1.3 DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DELL'EMICRANIA

Per un corretto inquadramento clinico dell'emicrania, appare importante valutare la sua frequenza, cioè il numero medio di attacchi o di giorni con cefalea in un determinato periodo di tempo (generalmente viene considerata la frequenza mensile nei 3 mesi precedenti) (IHS 2013). Studi sulla popolazione generale stimano che, per la maggior parte dei pazienti che soffrono di emicrania, la frequenza media di attacchi sia fino a tre episodi al mese (Linde 2006). L'emicrania può essere preceduta da sintomi premonitori che possono comparire da qualche ora a 1-2 giorni prima dell'attacco: astenia, fono/fotofobia, difficoltà di concentrazione, sbadigli, nausea e modificazioni del carattere. Questi sintomi premonitori consentono al paziente di predire correttamente l'arrivo di un attacco nel 70% dei casi (Kelman 2004). L'insorgenza di un attacco emicranico può essere favorito da "fattori scatenanti" (es. obesità, stress, abuso di caffeina, lesioni traumatiche alla testa): se prontamente identificati si può ridurre la frequenza degli attacchi e aumentare la risposta alla terapia. Tutto questo conduce ad una riduzione del rischio complessivo di trasformazione verso forme croniche (Bigal 2009).

Esistono diversi sistemi che permettono di classificare accuratamente il “mal di testa”. Il più conosciuto è la "*Classificazione Internazionale delle Cefalee: terza edizione*" (ICHD-III), redatto nel 2013 dalla *International Headache Society* (IHS 2013) e approvato dall'OMS, che distingue le cefalee primarie in base ai sintomi e le forme secondarie in base alla loro eziologia (*vedi Appendice I*). Lo scopo di questi sistemi di classificazione consiste nel fornire agli operatori sanitari uno strumento per agevolare il riconoscimento dei diversi tipi di “mal di testa”, quindi di formulare una diagnosi specifica e, conseguentemente, adottare la strategia terapeutica più efficace (classificazione completa secondo ICHD-III in *Appendice II*).

Le cefalee primarie sono la forma più comune e di più facile riscontro nella pratica clinica quotidiana. Tra queste l’emicrania assume un ruolo importante, seconda solo alla cefalea di tipo tensivo. L’emicrania non può essere descritta come una “entità omogenea”, ma piuttosto come un insieme di sintomi (*vedi Appendice III*). Infatti frequente è la presenza di *impairment* cervicali (*Vedi Appendice IV*): riduzione del ROM, dolore alla palpazione, *trigger point*, alterazioni del controllo motorio sono sintomi comuni nei pazienti con emicrania; in questi soggetti si possono trovare alterazioni a carico delle articolazioni C0-C3, dei muscoli paravertebrali e occipitali, del trapezio e dello sternocleidomastoideo (Ashina S 2015). *L’International Headache Society* (IHS 2013) elenca molti tipi e sottotipi di emicrania. Le forme principali sono l’emicrania senza aura e quella con aura, che si distinguono in base all’assenza o alla presenza di quei particolari fenomeni transitori che precedono la fase dolorosa, definiti nel loro complesso, appunto, come aura.

#### 1.4 FISIOPATOLOGIA DELL’ATTACCO EMICRANICO

L’emicrania è un disturbo neuro-vascolare debilitante, la cui patogenesi non è ancora completamente chiarita (Buzzi MG 2005). Ad oggi tuttavia sono state ipotizzate diverse ipotesi, tra cui la teoria vaso-genetica o vascolare (Buzzi MG 2005), la teoria trigemino-vascolare (Moskowitz 1984) e la teoria centrale (Welch KM 2001).

Anche se i sintomi dell’emicrania sono più comunemente percepiti nella regione oftalmica del nervo trigemino, una percentuale sostanziale di pazienti sperimentano dolore al collo (39,7%) e all’occipite (39,8%), zona innervata dal nervo grande

occipitale (GON) (Kelman 2005). Capita talvolta che questa area sia descritta come l'unica regione di manifestazione del dolore (L. R. Goadsby PJ 2002). E' stato dimostrato infatti che la stimolazione diretta delle radici cervicali e del tessuto sottocutaneo innervato dal GON (Piovesan EJ 2001) può dare origine a dolore cranio-frontale; questo meccanismo è alla base della cefalea cervicogenica e aiuta a comprendere meglio le interconnessioni fisiologiche esistenti tra il rachide cervicale e le cefalee. Allo stesso modo, anche la stimolazione della dura madre sopratentoriale, del nucleo del trigemino e della parte posteriore del talamo può dare origine a questo tipo di irradiazione, ad esempio manifestando sintomi quali dolore o rigidità cervicale (Bartsch T 2011).

A livello teorico tutto ciò si spiegherebbe con la convergenza delle fibre afferenti trigeminali e cervicali nel complesso trigemino-cervicale, situato a livello del tronco encefalico. La teoria della convergenza delle fibre nocicettive sarebbe dunque la base fisiologica per la comprensione del fenomeno clinico per cui il dolore sperimentato a livello cervicale, presente in un alto numero di soggetti affetti da emicrania, sia in realtà proveniente dall'espansione di un campo recettoriale di origine trigeminale (Pietrobon D 2013). Non bisogna tuttavia dimenticare la teoria centrale (con alla base il concetto della *cortical spreading depression*) che giustifica i classici sintomi dell'emicrania (fono/fotofobia, nausea, aggravamento della condizione con l'attività fisica).

I meccanismi neurofisiologici alla base dei sintomi al rachide cervicale nei soggetti con emicrania sono principalmente due e possono essere sintetizzati come segue:

- la convergenza delle fibre afferenti nocicettive nel nucleo trigemino-cervicale (situato nel tronco encefalico a livello di C2-C3)
- la sensibilizzazione dei neuroni del complesso trigemino-cervicale

## Teoria della convergenza

Il complesso trigemino-cervicale (Bartsch T 2003) viene definito come un *pool* neuronale di secondo ordine dove avviene la convergenza delle fibre del nervo trigemino e delle radici cervicali (Figura 1).

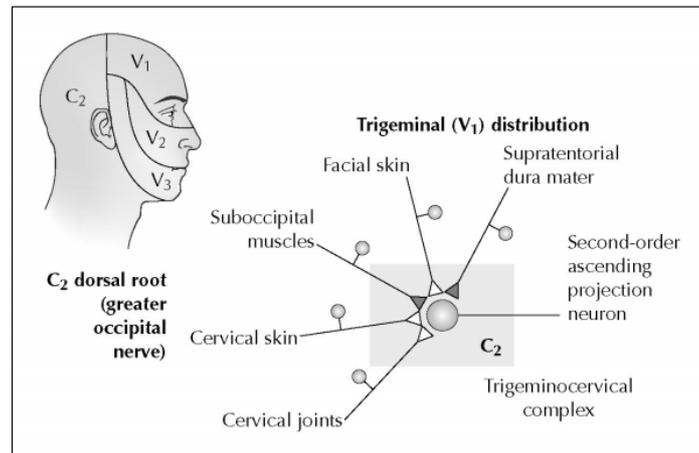


Figura 1: nucleo trigemino-cervicale

Studi su animali sostengono come quest'ultimo si estenda dal nucleo trigeminale ai segmenti di C2-C3 (H. K. Goadsby PJ 1997). Questi neuroni sono i principali responsabili degli stimoli nocicettivi provenienti dalle meningi e dalle strutture cervicali; pertanto questi sarebbero i substrati anatomici da cui origina il dolore alla testa, e quindi in parte dell'emicrania (L. R. Goadsby PJ 2002). Dunque le strutture del rachide cervicale superiore (articolazioni C0-C3, legamenti alari e trasversi, muscoli paravertebrali, trapezio, sternocleidomastoideo) giocherebbero un ruolo fondamentale nella genesi del dolore emicranico (Robertson BA 2008) anche se probabilmente anche una sensibilizzazione dei neuroni a livello centrale (talamo, dura madre, nuclei del nervo trigemino) potrebbe provocare sintomi al collo, giustificando così il meccanismo inverso (Pietrobon D 2013) (Bartsch T 2011). I neuroni del complesso trigemino-cervicale hanno mostrato una convergenza in entrata da fibre provenienti dalla dura madre supratentoriale, dal GON ipsilaterale e dal GON controlaterale. Questa disposizione anatomica può spiegare ancora una volta la tipologia e la localizzazione del dolore al collo e alla testa.

### Sensibilizzazione centrale

L'ipersensibilità, che avviene a livello della sinapsi del neurone afferente nel midollo spinale, è dovuta al rilascio di diversi neuropeptidi (CGRP e glutammato) e attraverso l'azione del recettore N-metil-D-aspartato in risposta alla stimolazione afferente; tuttavia, può anche risultare dalla diminuzione dell'attività di inibizione segmentale spinale locale in risposta alla stimolazione afferente (McMahon SB 1993). La sensibilizzazione centrale (Bartsch T 2003) nei soggetti con emicrania (soprattutto cronica) si riflette in:

- Riduzione della soglia di attivazione del potenziale d'azione
- Aumento della capacità di risposta alla stimolazione afferente
- Allargamento dei campi recettoriali e/o comparsa di nuovi campi recettoriali
- Reclutamento di fibre nocicettive solitamente non coinvolte

I correlati clinici di questa ipersensibilità centrale comprendono lo sviluppo di iperalgesia e allodinia (Koltzenburg 2000). Inoltre, la stimolazione della dura madre porta ad una sensibilizzazione di questi neuroni convergenti con un conseguente aumento dell'eccitabilità della muscolatura cervicale (Bartsch T 2003). Dunque, le afferenze durali e le afferenze del GON, oltre ad avere connessioni anatomiche definite con il nucleo trigemino-cervicale, presentano connessioni funzionalmente rilevanti in termini di cambiamenti reciproci di eccitabilità. È interessante notare che molte forme di cefalea (tra cui l'emicrania) beneficiano di un blocco anestetico del GON (Peres MF 2002).

## 1.5 CORRELAZIONI FRA EMICRANIA E RACHIDE CERVICALE

Un altro fattore frequentemente riconosciuto dai pazienti emicranici è rappresentato dai vizi posturali della testa e del collo. In questi casi i muscoli del rachide cervicale sono sottoposti a contrazioni non fisiologiche che possono causare l'attivazione di meccanismi nocicettivi a loro volta in grado di attivare il sistema trigemino-cervicale, dando quindi inizio all'attacco emicranico (Bartsch T 2003).

Infatti i pazienti con emicrania lamentano spesso un dolore a livello muscolo-scheletrico (Ferracini GN 2016). Da questo studio emerge come la postura del rachide cervicale è influenzata dalla tensione muscolare e negli individui con emicrania potrebbe esserci una potenziale relazione tra la presenza di TrPs attivi nei muscoli del collo/spalla e la postura cranio cervicale.

Per quanto riguarda infatti il rachide cervicale una postura "scorretta" comporta un'attivazione muscolare alterata da parte del sistema nervoso centrale, portando ad adattamenti posturali anomali; questi disallineamenti possono generare cambiamenti biomeccanici con conseguente alterazioni a livello osseo/cartilagineo e legamentoso (Newell RS 2014).

Uno studio di coorte prospettico (Wober C 2007) ha descritto come la tensione muscolare del collo aumenti il rischio di successiva insorgenza di cefalea ed emicrania ed è, come fattore di rischio, secondo solo alle mestruazioni. Alcuni studi (Airi L 2008) (Oksanen A 2008) dimostrano che soggetti adolescenti con emicrania presentano una maggiore circonferenza della muscolatura cervicale rispetto ai controlli, così come si sono evidenziate differenze nella funzione neuromuscolare. Inoltre in questa fascia di età, il dolore al collo frequentemente è stato associato a cefalee resistenti agli analgesici. Allo stesso modo, uno studio (Ford S 2008) ha dimostrato che gli adulti con emicrania cronica sono stati differenziati da quelli con emicrania episodica solamente dall'intensità del dolore al collo.

Per quanto riguarda gli *impairment* anatomici, alcuni studi hanno indagato la presenza di una possibile alterazione della curvatura cervicale nei pazienti con emicrania attraverso radiografia convenzionale (McAviney J 2005), anche se, in merito alle menomazioni anatomiche, i risultati provenienti dalla letteratura sono inconsistenti e contraddittori e, ad esempio, per quando riguarda il grado di lordosi

cervicale, l'argomento è ancora molto dibattuto (Ferreira MC 2014) (Fernandez de las Penas C 2006) (Zito G 2006).

Alla luce di queste considerazioni provenienti dalla letteratura è dunque plausibile ipotizzare che i pazienti affetti da emicrania possano presentare concomitanti menomazioni muscolo-scheletriche del rachide cervicale che potrebbero avere quindi un rilevante indice di prevalenza.

## 2. MATERIALI E METODI

### 2.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo di questa revisione della letteratura consiste nell'identificare la prevalenza di disturbi muscolo-scheletrici al rachide cervicale in soggetti con emicrania senz'aura, al fine di disporre di dati aggiornati al riguardo considerando che, allo stato attuale, in letteratura non esiste una revisione su questo argomento a conoscenza dell'autore. Dati di prevalenza sulla presenza concomitante delle due condizioni cliniche possono aiutare a comprendere meglio i meccanismi patofisiologici che ne sarebbero alla base e potrebbero fornire indicazioni potenzialmente utili in sia in ambito clinico per quanto riguarda l'inquadramento diagnostico e l'approccio terapeutico, che in ambito di ricerca. Infatti la conoscenza della prevalenza del *neck pain* nei soggetti che soffrono di emicrania potrebbe aiutare a capire il reale contributo di questa condizione alla disabilità causata dalla patologia. Potrebbe essere utile inoltre a comprendere se esiste una correlazione fra *neck pain* e la frequenza, l'intensità e la cronicizzazione degli attacchi di emicrania.

### 2.2 CRITERI DI ELEGGIBILITA'

Questa revisione sarà redatta utilizzando le linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) per assicurare omogeneità e comprensione dei dati riportati. Lo scopo è quello di comprendere il maggior numero di produzione letteraria esistente sull'argomento, motivo per cui saranno usati solo limiti di lingua ma non relativi alla data di pubblicazione. La ricerca infatti sarà limitata ai soli record provvisti di *abstract* ed in lingua inglese e italiana. Le caratteristiche principali della ricerca sono state l'alta sensibilità e bassa specificità.

Criteri di inclusione:

- Studi osservazionali (trasversali, coorte, caso-controllo)
- Soggetti con emicrania senz'aura che presentano disordini al rachide cervicale oggettivi (dolore alla palpazione, diminuzione del ROM, alterazione del controllo motorio, presenza di *trigger* e/o *tender point*) o soggettivi (dolore riferito nella zona cervicale)
- Dati relativi alla prevalenza e incidenza

Criteri di esclusione:

- RCT (*Randomized Clinical Trial*), CT (*Clinical Trial*), *case report-series*
- Soggetti con cefalea generica
- Soggetti con cefalea primaria diversa dall'emicrania senz'aura
- Soggetti affetti da emicrania con aura
- Emicrania secondaria ad altre patologie

### 2.3 FONTI UTILIZZATE E RICERCA DATI

Per la ricerca del materiale di tale revisione sono state utilizzate le banche dati *Medline* e *Cochrane Library*. Lo strumento utilizzato per formulare il quesito clinico è stato il PEO (*Population and their Problem, Exposure, Outcome*). Gli articoli saranno reperiti mediante l'accesso via WebVPN (*Virtual Private Network*) del sistema bibliotecario dell'Università di Genova (<http://webvpn.unige.it>). Per reperire le parole chiave sono stati consultati, in seguito ad una ricerca preliminare, revisioni sistematiche, libri e articoli generici inerenti all'argomento. È stata inoltre effettuata una ricerca per i termini *Mesh* che ha individuato diversi sinonimi.

Nella stringa di ricerca (vedi *Appendice V*), secondo quesito PEO, sono state inserite *keywords* quali:

*Migraine* - "*migraine disorders*" - *headache* - *hemicranias* - "*migraine syndrome*" - *cephalgia* - "*cranial pain*" - "*head pain*" - *neck* - "*neck pain*" - "*cervical cord*" - *cervical* - "*cervical pain*" - *epidemiology* - *prevalence* - "*risk factor*" - *comorbidit\** - *overlap* - *interaction* - *coexistence* - *incidence*

Tutte le parole chiave sono state unite attraverso l'utilizzo di operatori booleani, quali AND e OR.

#### 2.4 SELEZIONE, RACCOLTA ED ESTRAZIONE DEI DATI

La prima selezione, dopo l'eliminazione degli articoli doppi, sarà basata sulla lettura del titolo e dell'*abstract*. Il titolo di ogni studio sarà revisionato per valutarne pertinenza per lo scopo di questo elaborato. Gli *abstract* di ogni studio potenzialmente pertinente saranno ulteriormente revisionati prima di ottenere la copia *full text* dell'articolo per la seconda revisione. Anche gli articoli di dubbia pertinenza saranno ammessi alla seconda revisione. Dopo aver individuato gli articoli che saranno inclusi nella sintesi qualitativa, saranno ricercati anche gli articoli correlati di maggior pertinenza, attraverso la lettura della bibliografia di revisioni inerenti all'argomento o attraverso la funzione "*similar articles*" su *Pubmed*. Dalla lettura di questi sarà ottenuta la lista definitiva degli articoli utili alla revisione. Per l'estrazione dei dati per gli studi inclusi si compileranno delle tabelle sinottiche uguali per ogni articolo in cui si analizzeranno il disegno di studio, le caratteristiche della popolazione e del campione, gli obiettivi degli studi, la tipologia di esposizione, la tipologia degli *outcomes*, i criteri diagnostici dei partecipanti, (la qualità metodologica) e i risultati principali con un breve riassunto.



### 3. RISULTATI

La ricerca ha prodotto 1157 risultati (468 *Pubmed*; 689 *Cochrane Library*), che, in seguito alla rimozione dei duplicati, sono stati ridotti a 1103. Sono stati inoltre esclusi 1069 lavori, vista l'assenza di dati epidemiologici relativi all'indagine di studio nei rispettivi *abstract*. Sono stati individuati dunque 34 articoli potenzialmente eleggibili, che avrebbero potuto essere presi in considerazione per l'analisi qualitativa.

Di questi sono stati esclusi 23 articoli per i seguenti motivi (Vedi *Appendice VI*):

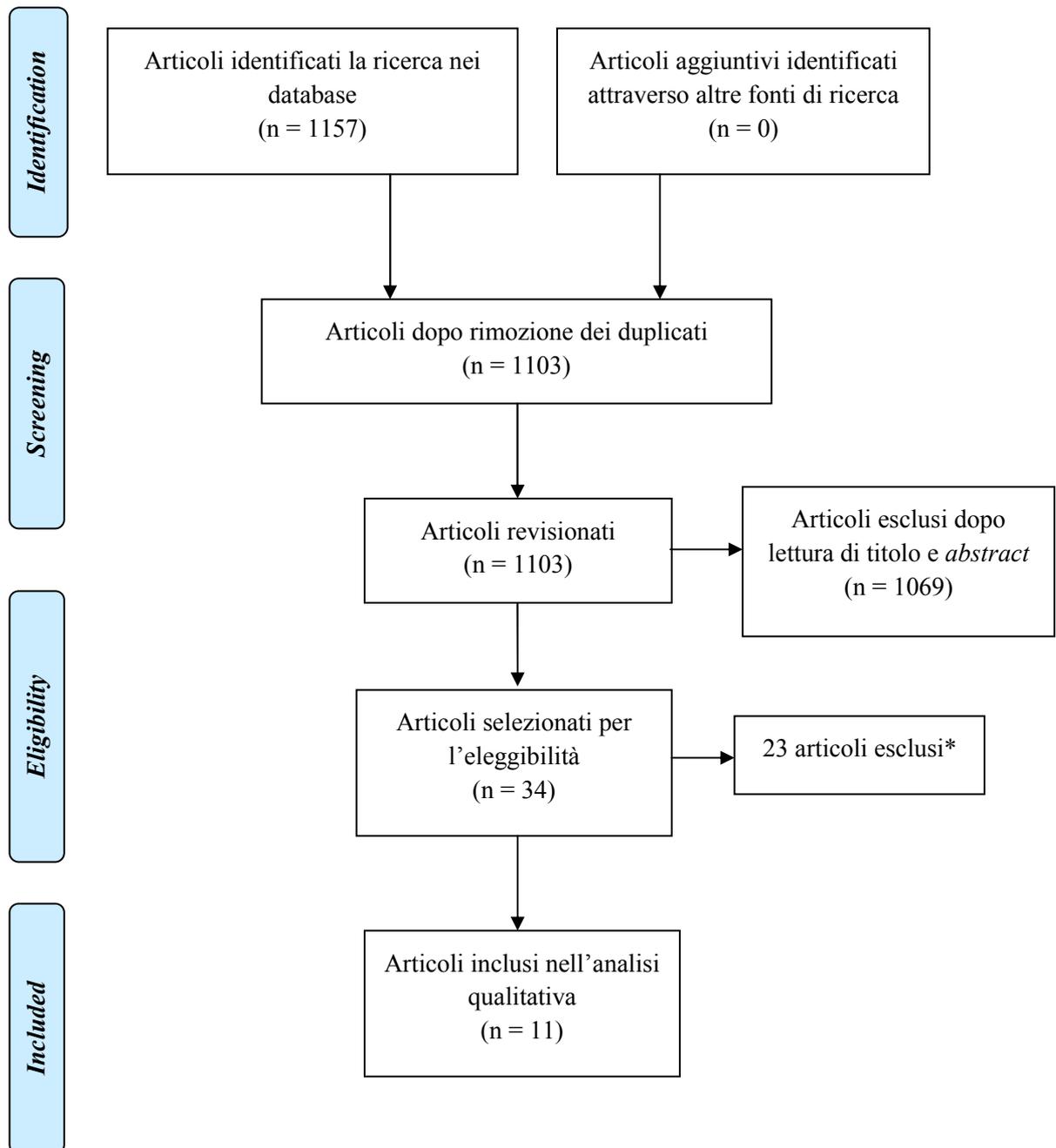
- 2 articoli: non è stato possibile reperire il *full text*
- 1 articolo: disponibile solo in lingua francese
- 20 articoli: no pertinenti dopo lettura *full text*

Quest'ultimi 20 articoli sono stati esclusi per i seguenti motivi (Vedi *Appendice VI*):

- 2 articoli indagavano la prevalenza di problematiche vascolari (CAD) in soggetti con emicrania e la possibile relazione fra questa condizione e lo sviluppo di un attacco
- 2 articoli analizzavano la prevalenza fra problematiche muscolo-scheletriche al rachide e l'emicrania ma in soggetti con età inferiore ai 14 anni
- 6 articoli confrontavo problematiche al rachide cervicale con la presenza di cefalee generiche (non veniva approfondita la prevalenza con l'emicrania)
- 10 articoli indagavano rapporti fra problematiche muscolo-scheletriche al rachide cervicale ed emicrania, ma quest'ultima non era classificata in maniera dettagliata (emicrania con/senza aura, secondaria ad altre patologie). Inoltre venivano analizzati primariamente più i fattori di rischio per l'insorgenza di emicrania (sesso, stress, cibo, etc), in cui erano comprese anche problematiche al rachide cervicale, ma in maniera minore e senza dati approfonditi di prevalenza

Nella *flow chart* sottostante sono riportati in modo schematico, i procedimenti metodologici effettuati che hanno portato alla selezione dei 11 articoli che andranno a costruire la bibliografia principale della revisione.

### 3.1 FLOW CHART



\* Per le motivazioni dell'esclusione degli studi far riferimento all'Appendice VI

### 3.2 TABELLE SINOTICHE

Studio: autore, anno	Disegno studio	Partecipanti/ Campione	Età media (range)	Sesso (F:M)	Quesito (o obiettivo)	Criteri diagnostici	Outcome	Risultati	Note
<b>Florencio et al. 2015</b> <i>“Cervical muscle strength and muscle coactivation during isometric contractions in patients with migraine: a cross sectional study”</i>	<i>Cross sectional study</i>	52 pazienti adulti con emicrania senz'aura (31 episodica; 21 cronica) + 31 pazienti sani	EM: 33 (29-37) CM: 34 (30-39) Controlli: 31 (27-34)	Non presenti	Analizzare le differenze in termini di forza espressa durante una massima contrazione isometrica della muscolatura cervicale (MIVC) e la coattivazione dei muscoli antagonisti fra soggetti con emicrania e soggetti senza cefalea. Inoltre è stata indagata la relazione fra forza espressa e <i>neck pain</i> .	Lo studio è stato condotto presso un ospedale universitario di San Paolo (Brasile). E' stato utilizzato un dinamometro per valutare la forza (N/kg) della muscolatura cervicale nei moventi di flessione, estensione e lateroflessione in soggetti con emicrania (episodica e cronica diagnosticata da un neurologo esperto attraverso ICHD-II) e senza cefalea. È stato applicata inoltre EMG di superficie durante la MVIC per valutare la coattivazione dei muscoli antagonisti (SCOM, scaleno anteriore e splenio del capo). Come ulteriore variabile durante la MVIC è sempre stata tenuta monitorata la presenza di <i>neckpain</i> .	Emg muscoli cervicali Dinamometro (forza espressa durante movimento dai muscoli cervicali) Rom rachide cervicale Presenza/assenza di NP	I soggetti con emicrania cronica hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa della forza in flessione cervicale (differenza media di 4,4 N/kg con i controlli e 3,7 N/kg rispetto ai soggetti con emicrania episodica; inoltre è stato impiegato in media 0,5 secondi in più per raggiungere la <i>peak force</i> così come anche per la lateroflessione). Poi tutti i soggetti con emicrania hanno presentato una maggior attivazione della muscolatura antagonista durante la flessione cervicale, soprattutto del splenio del capo (md. di 20% MVIC rispetto ai controlli). La <i>peak force</i> durante l'estensione cervicale inoltre è stato associata alla frequenza di episodi di emicrania e di <i>neck pain</i> e all'intensità di quest'ultimo.	
<b>Ashina et al. 2015</b> <i>“Prevalence of neck pain in migraine and tension type headache: a population study”</i>	<i>Cross sectional study</i>	797 pazienti affetti da emicrania senz'aura (non specificato se EM/CM) e TTH con neck pain	49 (37-76)	51% F (400) 49% M (397)	Valutare la prevalenza di <i>neck pain</i> in soggetti con cefalea primaria (emicrania e TTH)	Attraverso un'intervista telefonica è stato compilato un questionario sulle caratteristiche del <i>neck pain</i> in soggetti con emicrania, TTH o entrambi. Lo studio è stato condotto presso un ospedale di Copenaghen (Danimarca). La valutazione è stata eseguita telefonicamente da un neurologo esperto dell'ospedale. Dopo la diagnosi della cefalea è stato valutata anche la dolorabilità alla palpazione dei muscoli cervicali e pericranici, eseguita da un'infermiera specializzata (in cieco: non conosceva la storia del paziente).	Presenza/assenza di dolore al collo e alla palpazione dei muscoli cervicali e pericranici	496 soggetti hanno riferito dolorabilità alla palpazione della muscolatura cervicale e pericranica. Prevalenza media del 68,4% (nelle cefalee primarie si alza fino al 85,7%). Giustificando i dati per età, sesso, educazione la prevalenza scende a 56,7% aumentando nell'emicrania fino al 76,2%. Gli individui con <i>neck pain</i> hanno maggiore dolorabilità alla muscolatura (p<0,001).	
<b>Florencio et al. 2014</b> <i>“Neck pain disability is related to the frequency of migraine attacks: a cross sectional study”</i>	<i>Cross sectional study</i>	169 pazienti con emicrania senz'aura (104 episodica; 65 cronica)	EM: 38 (18-65) CM: 39 (18-65)	Non presenti	Analizzare nei pazienti con emicrania (episodica e cronica) la correlazione con il <i>neck pain</i> attraverso la somministrazione della <i>Neck Disability Index</i>	Sono stati selezionati pazienti con cefalea primaria che avevano appuntamento dal neurologo presso una clinica universitaria a San Paolo (Brasile). Di questi sono stati inclusi i pazienti con emicrania senz'aura (episodica e/o cronica) diagnosticata con ICHD-III dal medico specialista. Criteri di esclusione: diagnosi di TTH, recente trauma cervicale/testa o problemi noti al rachide cervicale.	Presenza/assenza di dolore al collo <i>Neck Disability Index</i>	Il <i>neck pain</i> era presente nel 69% dei pazienti con emicrania episodica e nel 92% con emicrania cronica. Quest'ultimi hanno un RR=5,1 di avere al NDI una disabilità severa al rachide cervicale.	

<p><b>Calhoun et al. 2010</b></p> <p><i>"The prevalence of neck pain in migraine"</i></p>	<p>Cross sectional study</p>	<p>113 pazienti con emicrania senz'aura (non specificato se EM/CM); complessivamente nell'arco di 8 mesi sono stati registrati 786 giorni con emicrania</p>	<p>37</p> <p>(range non presente)</p>	<p>95% F (107)</p> <p>5% M (6)</p>	<p>Determinare la presenza di <i>neck pain</i> in soggetti con emicrania confrontando i dati ottenuti con la presenza di nausea, classico sintomo dell'emicrania.</p>	<p>I soggetti (emicrania diagnosticata attraverso un'intervista personale con ICHD-II da un medico neurologo specialista) sono stati reclutati da una clinica specializzata nel North Carolina (Stati Uniti). Criteri di esclusione: fibromialgia, cefalea cervicogenica, (attraverso utilizzo inclinometri per ROM e palpazione dei <i>trigger point</i>) traumi o interventi chirurgici al rachide cervicale. I pazienti sono stati reclutati in un periodo di 8 mesi nel 2008. Attraverso la compilazione quotidiana di un diario ai pazienti è stato chiesto, ad ogni attacco di emicrania, di associare alla presenza di <i>neck pain</i> la presenza di nausea e di classificarla (lieve-moderata-severa)</p>	<p>Presenza/assenza di dolore al collo e nausea</p>	<p>È stato riscontrato che il <i>neck pain</i> era più frequente della nausea durante gli attacchi di emicrania (<math>p&lt;0,0001</math>). Di seguito i giorni di emicrania (tot: 786) classificati per intensità dei sintomi: Lieve (n:221): NP=43%; Nausea=18% Moderata (n:395): NP=61%; Nausea=36% Severa (n:166): NP=73%; Nausea=48% Inoltre la prevalenza di <i>neck pain</i> è direttamente correlata alla frequenza degli attacchi di emicrania (Indice di correlazione <math>r=0,32</math>).</p>	
<p><b>Blaschek et al. 2012</b></p> <p><i>"Self reported muscle pain in adolescents with migraine and tension type headache"</i></p>	<p>Cross sectional study</p>	<p>129 soggetti adolescenti con emicrania senz'aura (non specificato se EM/CM) e TTH frequentanti scuole secondarie</p>	<p>17</p> <p>(15-18)</p>	<p>Non presenti</p>	<p>Individuare eventuali correlazioni fra problematiche muscolari e cefalee primarie (emicrania e TTH) negli adolescenti</p>	<p>Lo studio è stato condotto in 12 diverse scuole secondarie nella città di Monaco e provincia (Germania). I soggetti dovevano compilare in 45 minuti un questionario sulla cefalea e sulle rispettive caratteristiche (classificati secondo ICDH-III da un medico specializzato presente in classe). Il dolore muscolare è stato analizzato con delle <i>body chart</i> su cui i soggetti dovevano segnare dove avevano dolore (testa, collo, spalle). È stato poi chiesto loro di effettuare 13 movimenti attivi del rachide cervicale (rotazioni dx-sx; circonduzioni verso dx-sx; annuire; iperestensione; lateroflessione dx-sx; abbassamento del cingolo scapolo omerale dx-sx; flessione; abbassamento spalla durante lateroflessione omolaterale dx-sx; serrare i denti) e di indicare in quali movimenti compariva dolore. I soggetti erano supervisionati da personale medico</p>	<p>Presenza/assenza di dolore al collo</p> <p><i>Body chart</i> (marker al rachide cervicale)</p> <p>Dolore vs ROM</p>	<p>Su 1260 questionari somministrati, 1047 soggetti hanno lamentato almeno un episodio di cefalea (emicrania o TTH) negli ultimi 6 mesi. Soggetti con emicrania senz'aura erano 129 (10,2%). Di questi 49 soggetti (38%) hanno evidenziato alla <i>body chart</i> dolore al rachide cervicale. All'analisi dei movimenti invece 55 pazienti (43%) lamentavano dolore al collo durante qualsiasi movimento del rachide cervicale (non specificati). Tuttavia si mostrava un aumento della frequenza dei sintomi significativa (<math>p&lt;0,0001</math>) soprattutto in seguito a rapidi movimenti della testa e del collo.</p>	
<p><b>Blaschek et al. 2014</b></p> <p><i>"Self reported neck pain is associated with migraine but not with tension type headache in adolescents"</i></p>	<p>Cross sectional study</p>	<p>136 soggetti adolescenti con emicrania senz'aura (non specificato se EM/CM) e TTH frequentanti scuole secondarie</p>	<p>17</p> <p>(14-19)</p>	<p>54% F (890)</p> <p>46% M (777)</p>	<p>Individuare eventuali correlazioni fra il <i>neck pain</i>/disordini al rachide cervicale in pazienti adolescenti con emicrania senz'aura</p>	<p>Lo studio è stato condotto in 12 diverse scuole secondarie nella città di Monaco e provincia (Germania). I soggetti dovevano compilare in 45 minuti un questionario sulla cefalea e sulle rispettive caratteristiche (classificati secondo ICDH-III da un medico specializzato presente in classe). Il dolore muscolare è stato analizzato con delle <i>body chart</i> su cui i soggetti dovevano segnare dove avevano dolore (testa, collo, spalle).</p>	<p>Presenza/assenza di dolore al collo</p> <p><i>Body chart</i> (marker al rachide cervicale)</p>	<p>1674 studenti fra i 14 e 19 anni hanno completato il questionario. Di questi 1445 (86%) sono stati completati in modo corretto. Di questi 1201 (83%) hanno sofferto di cefalea negli ultimi sei mesi. Solo 136 (9,4%) soffriva di emicrania senz'aura. 665 (55%) soggetti hanno avuto NP, più frequente nell'emicrania con OR=2,39 (CI 1,48-3,85).</p>	<p>Inoltre sono stati analizzati, oltre al dolore muscolare, altri fattori come il sesso, l'educazione, lo stress, fattori extra (caffè, bibite gasate, alcool, fumo, attività fisica). Quest'ultime venivano poi categorizzate a seconda dell'assunzione (mai, 1v/sett, 1v/giorno, +v/giorno). Fattori trigger dell'emicrania riscontrati in questo studio sono: sesso femminile, stress, alcool, fumo e caffè. Non si è evidenziata nessuna correlazione invece con l'assunzione di bibite, inattività fisica o livello di educazione</p>

<p><b>Bevilacqua-Grossi et al. 2008</b></p> <p><i>“Cervical mobility in women with migraine”</i></p>	<p>Cross sectional study</p>	<p>30 pazienti donne con emicrania senz'aura (15 episodica e 15 cronica) + 15 soggetti sani</p>	<p>EM-CM: 36 (20-45) Controlli: 40 (28-49)</p>	<p>100% F (45)</p>	<p>Confrontare il ROM cervicale nelle donne con emicrania senz'aura di tipo episodica e/o cronica rispetto a soggetti sani</p>	<p>Lo studio è stato condotto su donne con emicrania divise in 3 gruppi da 15 soggetti ciascuno (emicrania episodica, cronica (diagnosticata con ICHD-II da personale medico competente attraverso un'intervista personale) e controlli sani) presso una clinica universitaria specializzata di San Paolo (Brasile). Un gruppo di fisioterapisti ha valutato tutti i movimenti del rachide cervicale, quali flessione, estensione, lateroflessione e rotazione utilizzando un inclinometro. Un neurologo (in cieco rispetto alla valutazione del rachide cervicale) ha valutato inoltre le singole caratteristiche dell'attacco emicranico (frequenza, durata, dolore al movimento e <i>body chart</i> del dolore) attraverso un'intervista personale.</p>	<p>Presenza/assenza di dolore al collo  ROM cervicale</p>	<p>Donne con emicrania cronica hanno riportato un ROM ridotto in tutti movimenti del rachide cervicale e statisticamente significativo in 3 (estensione con <math>p=0,02</math>; lateroflessione sx con <math>p=0,03</math>; rotazione dx con <math>p=0,02</math>) rispetto ai controlli sani. Considerando l'emicrania in generale i soggetti hanno un ROM inferiore ai controlli in 5 movimenti su 6, anche se SS solo nella rotazione dx (<math>p&lt;0,01</math>). Non è stata evidenziata alcuna correlazione fra ROM cervicale e le caratteristiche principali dell'emicrania. È emerso inoltre che il ROM non risulta ridotto dal lato sintomatico.</p>	
<p><b>Landgraf et al. 2016</b></p> <p><i>“Self reported neck and shoulder pain in adolescents is associated with episodic and chronic migraine”</i></p>	<p>Cross sectional study</p>	<p>360 soggetti adolescenti con emicrania senz'aura (divisi in EM/CM ma non erano presenti dati numerici) frequentanti scuole secondarie</p>	<p>17 (14-19)</p>	<p>61% F (367) 39% M (234)</p>	<p>Indagare la prevalenza del dolore al collo/spalla in soggetti adolescenti con emicrania senz'aura.</p>	<p>Lo studio è stato condotto in 12 diverse scuole secondarie nella città di Monaco e provincia (Germania) in un periodo compreso fra Novembre 2011 e Gennaio 2012. I soggetti dovevano compilare un questionario sulle rispettive caratteristiche della cefalea (classificati secondo ICDH-III da un medico specializzato presente in classe) e su eventuali sintomi al collo o alla testa.</p>	<p>Presenza/assenza dolore al collo  VAS  Giorni emicrania/mese</p>	<p>I soggetti che hanno preso parte allo studio hanno riscontrato di media 11 gg di cefalea negli ultimi 3 mesi. L'intensità dell'attacco di emicrania era di 5,9 alla scala VAS. Su 601 soggetti analizzati 360 (60%) soffrivano di emicrania (99 pz: <math>&lt;1v/sett</math>; 195 pz: ogni sett; 66 pz: <math>&gt;1v/sett</math>). Inoltre il NP aumentava con l'aumentare della frequenza degli episodi di M (<math>&lt;1v/sett</math>: OR=1,4; ogni sett: OR=2,44; 15gg/mese: OR=7,27). 84,9% dei soggetti con M avevano NP, con una <math>p&lt;0,0001</math> nei ragazzi con CM.</p>	<p>Si sono riscontrate associazioni SS (<math>p&lt;0,01</math>) fra attacchi emicrania e sesso femminile, stress, uso di caffè, alcool e fumo</p>
<p><b>Fernandez-de-las-Penas et al. 2008</b></p> <p><i>“Side to side differences in pressure pain thresholds and pericranial muscle tenderness in strictly unilateral migraine”</i></p>	<p>Cross sectional study</p>	<p>25 soggetti con emicrania senz'aura (non specificato se EM/CM) + 25 controlli sani</p>	<p>M: 32 (20-45) Controlli: 31 (22-44)</p>	<p>64% F (32) 36% M (18)</p>	<p>Analizzare la differenza alla <i>pressure pain thresholds</i> (PPT) e nella <i>tenderness</i> della muscolatura pericranica fra pazienti con emicrania e soggetti sani</p>	<p>Sono stati reclutati 25 pazienti con emicrania (diagnosticata con ICHD-II da un neurologo attraverso un'intervista personale) e 25 controlli sani. Lo studio è stato condotto presso il reparto di neurologia dell'ospedale Alcorcon (Spagna). È stata misurata la PPT (valutata attraverso un algometro e quantificata come la minima pressione necessaria per evocare dolore) in punti specifici del cranio (estremità anteriore del muscolo temporale) e del collo (trapezio superiore). La <i>tenderness</i> è stata valutata con una palpazione (piccoli cerchi) di 5 secondi sui muscoli massetere, temporale, frontale, SCOM e sub occipitali. Entrambe le valutazioni sono state eseguite da fisioterapisti.</p>	<p>PPT (algometro)  Palpazione</p>	<p>La PPT al collo e alla testa è diversa fra i due gruppi in maniera SS (<math>p&lt;0,01</math>); da lato a lato invece è SS solo per il collo (<math>p&lt;0,01</math>) ma non per la testa. Anche la <i>tenderness</i> per tutti i gruppi muscolari è SS fra i due gruppi. Inoltre nei pazienti con emicrania la PPT e la <i>tenderness</i> del distretto cranio-cervicale sono correlate, soprattutto per quanto riguarda SCOM, sub occipitali e temporale.</p>	
<p><b>Kelman et al. 2007</b></p> <p><i>“The triggers or precipitants of the acute migraine attack”</i></p>	<p>Studio retrospettivo di coorte</p>	<p>1207 pazienti con emicrania senz'aura episodica e cronica (non specificato il rapporto)</p>	<p>38 (14-80)</p>	<p>84% F (32) 16% M (6)</p>	<p>Valutare e definire i possibili eventi scatenanti di un attacco d'emicrania.</p>	<p>È stata effettuata una valutazione clinica da parte dell'autore stesso (medico neurologo) in soggetti affetti da emicrania senz'aura, diagnosticata secondo i criteri ICHD-II attraverso un'intervista personale. Lo studio è stato condotto presso il centro cefalee di Atlanta (USA). Criteri di esclusione: assenza di cefalea, cefalea secondaria ad altra patologia, problemi neurologici associati, primo attacco di cefalea insorto meno di un mese fa, disturbi cognitivi.</p>	<p>Presenza/assenza di NP e in che momento temporale</p>	<p>A 1207 (69%) di 1750 soggetti intervistati è stata confermata la diagnosi di emicrania mentre in 543 la diagnosi era ancora incerta (probabile emicrania). È stata dunque fatta un'analisi statistica su 1207 pazienti. Eventi trigger sono stati presenti nel 76% dei soggetti (40% grado 1; 27% grado 2; 9% grado 3). Il fattore più frequentemente associato è stato lo stress (80%). Il <i>neck pain</i> in un 38% dei soggetti è stato identificato non come evento trigger (intesi</p>	

						Durante la valutazione sono stati indagati i sintomi premonitori e la loro associazione rispetto comparsa di emicrania (0=mai; 1=occasionalmente; 2=frequente; 3=molto frequentemente). Inoltre sono state analizzate anche le caratteristiche dell'emicrania (intensità, durata).		come segni premonitori) ma come unica causa scatenante dell'emicrania. Questi dati non risultano SS se confrontati fra emicrania episodica e cronica (p=0,74) ma risulta significativo tra emicrania con/senza aura (p=0,001)( <i>neck pain</i> presente nell'emicrania senza aura sia come evento trigger che come causa scatenante).	
<b>Lampl et al. 2015</b>  "Neck Pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack?"	Studio retrospettivo di coorte	487 pazienti affetti da emicrania episodica senz'aura	38  (19-61)	73% F (356)  27% M (131)	Analizzare la correlazione fra <i>neck pain</i> e i sintomi tipicamente associati all'emicrania  Valutare la percentuale di pazienti che presentano <i>neck pain</i> come sintomo premonitore dell'emicrania	È stato somministrato alla popolazione generale un questionario da compilare online in pazienti affetti da emicrania senza aura (in accordo con criteri ICDH-III) senza una specifica valutazione di personale qualificato. A tutti i soggetti che hanno lamentato <i>neck pain</i> durante qualsiasi fase dell'emicrania sono stati divisi in tre gruppi. Chi aveva lamentato il sintomo: A)all'insorgenza dell'emicrania B)due ore prima dell'inizio dell'emicrania C)tra le 48 e 2 ore prima dell'inizio dell'emicrania	Presenza/assenza di NP e in che momento temporale	Il 69,4% dei pazienti ha sperimentato <i>neck pain</i> prima o durante l'insorgenza dell'emicrania. I risultati ottenuti sono stati i seguenti: A): 184 pazienti (54,4%) B): 118 pazienti (24,2%) C): 36 pazienti (7,4%) Inoltre è stato notato come nel Gruppo B il <i>neck pain</i> sia parte integrante dell'attacco emicranico (82,2%) e non un sintomo premonitore.	

F:M=Femmine:Maschi; NP=Neck Pain; MVIC=Maximun Voluntary Isometric Contraction; M:CM:EM=Migraine:Chronic Migraine:Episodic Migraine; SCOM=Sternocleidomatoideo; TTH=Tension Type Headache; NDI=Neck Disability Index; RR=Rischio Relativo; ROM=Range of Motion; OR=Odds Ratio; IC=Intervallo di Confidenza; VAS=Visual Analogue Scale; SS=Statisticamente Significativo; PPT=Pressure Pain Thresold

## 4. DISCUSSIONE

Il quadro che emerge dall'analisi degli articoli deve essere considerato come una fotografia complessiva delle prevalenze relative alla sintomatologia indagata. I limiti degli studi sono diversi: la scarsa numerosità dei lavori stessi e le diverse metodologie di raccolta dati utilizzate, con diversi criteri valutativi per l'analisi degli *impairment*. Alla luce dei limiti metodologici emersi, non possono essere tratte conclusioni certe; tuttavia è possibile trarre uno spunto per la discussione di alcune ipotesi.

Dall'esame degli articoli emerge l'elevata percentuale di disturbi muscolo scheletrici al rachide cervicale nei pazienti con emicrania, i quali presentano dolore, riduzione del ROM (*Range of Motion*), diminuzione della forza, dolore alla palpazione, diminuzione della *Pressure Pain Treshold* (PPT) e presenza di *trigger point*, *stiffness*, *tenderness* della muscolatura cervicale e pericranica.

### 4.1 PREVALENZA E RUOLO DIAGNOSTICO DEL NECK PAIN

#### Dolore al rachide cervicale

Analizzando gli articoli di Ashina 2015 e Calhoun 2010 si riscontra come i pazienti inclusi, dopo aver compilato dei questionari sulle caratteristiche della cefalea, mostravano come il *neck pain* fosse più presente nei soggetti con cefalea primaria. La percentuale aumentava fino al 76% nei pazienti con emicrania (Ashina S 2015). La correlazione statistica era di  $r=0,33$ , con un  $p<0,001$  per quanto riguarda i giorni con cefalea e il *neck pain*. L'*odds ratio* aumentava fino a 2,4 nell'emicrania. Risultati simili vengono riscontrati anche da Calhoun, dove veniva confermato la correlazione di  $r=0,32$  con la frequenza dell'emicrania, così come il rapporto con la nausea  $r=0,29$ .

Altro dato interessante emerso da questo studio è la prevalenza del *neck pain* rispetto alla nausea, sintomo tipico degli attacchi emicranici (secondo classificazione ICDH-III). In questo studio il *neck pain* è risultato essere più frequente rispetto alla nausea in maniera statisticamente significativa ( $p<0,0001$ ). A sostegno di ciò in letteratura è

presente un articolo (Kelman L 2006) che mostra indici di prevalenza simili tra la nausea e il *neck pain* nell'emicrania.

Questi due studi, considerando le caratteristiche tipiche dell'emicrania, quali l'età media dei partecipanti intorno ai 40 anni e sebbene l'articolo abbia un campione fortemente sbilanciato a favore delle donne, offrono dunque spunti interessanti sulla possibilità di considerare la presenza di *impairment* cervicali come un elemento aggiuntivo da valutare nei pazienti con emicrania senz'aura. Sull'argomento ci sono al momento pareri discordanti, anche perché sembrerebbe che il sesso femminile e soggetti giovani adulti siano più a rischio di *neck pain* anche per altri fattori, soprattutto per quanto riguarda l'aspetto lavorativo (Fejer R 2006) (Hoy DG 2010).

Inoltre studi su soggetti spagnoli (Fernandez-de-Las-Penas C 2010) e americani (Plesh O 2012) affermano che a tutti quei pazienti a cui è stata confermata la diagnosi di emicrania hanno sofferto di *neck pain* nei sei mesi precedenti alla diagnosi quasi il doppio (OR di 2,3) rispetto ai controlli.

Per quanto riguarda il *neck pain* si erano riscontrati valori simili anche nello studio di Calhoun 2010. Anche sulla correlazione fra *neck pain* e frequenza degli attacchi di emicrania era già emerso uno studio simile in letteratura, in cui venivano indagati i possibili fattori responsabili della frequenza e della cronicizzazione dell'emicrania (Ford 2008).

#### Dolore alla palpazione della muscolatura cervicale

Sempre dallo studio di Ashina 2015 emerge come la *tenderness* e la PPT sia maggiore all'inserzione della muscolatura cervicale (es. elevatore della scapola e trapezio) nei soggetti donna con emicrania rispetto a chi soffre di cervicalgie occasionali, come dimostrato in letteratura da un altro studio (Levoska 1993). A sostegno degli alti indici di prevalenza del *neck pain* nei soggetti con emicrania gli autori affermano che tali sintomi potrebbero essere giustificati dalla sensibilizzazione del Complesso Trigemino Cervicale (TCC), con conseguenti fenomeni di iperalgesia e allodinia (Koltzenburg 2000).

Sull'argomento sono stati condotti altri studi, tra cui uno osservazionale su 50 pazienti (Fernandez-de-las-penas C 2008). È stata valutata in soggetti con *unilateral migraine* e in soggetti sani la differenza nella *Pressure Pain Thresold* (PPT) (parte

anteriore del muscolo temporale e trapezio superiore) e alla palpazione di determinati punti della muscolatura cranio-cervicale. Dall'analisi dei dati emerge una diminuzione alla pressione tattile, in maniera statisticamente significativa dal lato sintomatico nei pazienti con emicrania rispetto ai controlli sani, così come per quanto riguarda la *tenderness* di tutta la componente muscolare. Queste condizioni cliniche potrebbero dunque essere correlate. Come detto per lo studio di Bevilacqua-Grossi, nei pazienti con emicrania si potrebbero verificare menomazioni funzionali soprattutto a livello muscolare, con la probabile formazione di *trigger point* scaturiti da alterazioni posturali e vizi analgici (Ferracini GN 2016).

#### Disabilità scaturita dal dolore al rachide cervicale

A sostegno di queste osservazioni si pongono anche i risultati di un altro studio (Florencio L 2014), dove su un totale di 519 pazienti reclutati con emicrania ben il 92% lamentava sintomi al collo con conseguente disabilità valutata attraverso la scala *Neck Disability Index* (NDI) di 16,2 su 50 (indicante severa disabilità scaturita da menomazioni al rachide cervicale) con un p score di 0,004. I valori si mostravano sempre più alti nei soggetti con emicrania cronica. Si è evidenziata inoltre anche una relazione statisticamente significativa ( $r=0,32$ ;  $p<0,001$ ) fra i valori riscontrati alla NDI e la frequenza degli attacchi. Tutto ciò ci fa notare come la presenza di *neck pain* nei soggetti con emicrania, soprattutto cronica, diminuisca considerevolmente le attività funzionali in pazienti già di per sé con limitazioni importanti. Un dato significativo riguarda invece la disabilità indotta da queste due particolari condizioni associate, ovvero emicrania e *neck pain*. Infatti da uno studio sugli effetti di colpo di frusta sul rachide cervicale (Sterling M 2005) emerge come la NDI somministrata a quest'ultima tipologia di pazienti sia pressoché sovrapponibile a quella dello studio di Florencio 2014, dimostrando così gli effetti disabilitanti del *neck pain* associati a questa particolare tipologia di cefalea primaria.

Da questi dati emerge come a livello clinico sia dunque utile somministrare specifici questionari (tra cui il NDI) per indagare le varie limitazioni, i quali permetteranno al fisioterapista di valutare l'impatto del *neck pain* nei soggetti con emicrania e di effettuare trattamenti al rachide cervicale quanto più mirati. Questi strumenti

potrebbero essere utili anche per fornire un'educazione adeguata rispetto alla gestione di questa problematica.

#### 4.2 PREVALENZA DI DISTURBI AL RACHIDE CERVICALE NEGLI ADOLESCENTI

Diverso il discorso per soggetti adolescenti (età compresa fra i 14 e 18 anni). Tra gli articoli inclusi infatti 3 di essi analizzano, attraverso la compilazione di un questionario, la prevalenza di disturbi muscolo-scheletrici al rachide cervicale in ragazzi e ragazze con emicrania (Blaschek A 2012) (Blaschek A 2014) (Landgraf MN 2016). Dagli studi emergono delle contrapposizioni, soprattutto fra i primi due articoli di Blaschek e colleghi. Analizzando infatti l'articolo del 2012 si riscontra come in questa tipologia di pazienti il *neck pain* (o più in generale disturbi al collo e spalle) sia più correlato sia a cefalee primarie, ma in particolar modo alla muscolo tensiva. Questi dati vengono poi invece confutati nell'articolo del 2014, dove si nota una chiara correlazione di problematiche muscolari nella regione cervico-scapolare nei ragazzi con emicrania, soprattutto cronica, con un OR di 2,39 rispetto alla cefalea di tipo tensivo. La correlazione con questo tipo di disturbo inoltre si è notata in misura maggiore negli adolescenti di sesso femminile, con alto indice di stress, fumatori e che assumevano quotidianamente caffè. Una potenziale spiegazione di questi risultati contraddittori in studi dello stesso autore con criteri diagnostici di selezione dei pazienti praticamente sovrapponibili potrebbe essere l'analisi dei fattori associati condotta solamente nell'articolo del 2014. Infatti indagando il *neck pain* nelle sotto categorie precedentemente descritte emerge in modo chiaro l'associazione, che potrebbe essere sfuggita analizzando solo in maniera generica i due tipi di cefalea (a livello neurofisiologico tutto ciò si spiegherebbe con la convergenza delle fibre discendenti nel nucleo trigemino-cervicale). Nello studio di Landgraf 2016 viene poi un po' confermato quanto detto da Blaschek 2014, dimostrando anche una correlazione statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) fra attacchi di emicrania con *neck pain* e sesso femminile, stress, fumo e caffè. Altro dato interessante emerso da questo studio è l'associazione fra *neck pain* e la

frequenza degli attacchi di emicrania. Infatti chi lamentava più di 15 attacchi al mese aveva un OR di 7,27 di sviluppare *neck pain* a differenza di un OR di 1,4 su chi soffriva di un episodio al mese.

#### 4.3 SEGNI E SINTOMI PREMONITORI AL RACHIDE CERVICALE

Altro argomento interessante riguarda il *neck pain* come sintomo premonitore dell'attacco emicranico (Lampl C 2015). Infatti dei 487 pazienti che hanno completato correttamente il questionario, ben 338 (70%) hanno sperimentato *neck pain*; di questi 184 il *neck pain* è insorto con l'inizio dell'attacco, 118 due ore prima e per 36 pazienti dalle 2 alle 48 ore prima dell'attacco. Questi dati servono per comprendere come circa la metà dei soggetti partecipanti allo studio abbiano lamentato questo sintomo ancora prima di sviluppare la cefalea e che questo sia per loro un segno premonitore del successivo attacco emicranico. Le percentuali sono molto simili ai classici segni/sintomi dell'emicrania quali vertigini, fonofobia, fotofobia, aggravamento dei sintomi durante l'attività fisica. A tal proposito anche un altro articolo (Kelman 2007) conferma i dati emersi da questa indagine: eventi trigger nell'emicrania erano presenti nel 76% dei soggetti e 38% di essi hanno dichiarato che il *neck pain* fosse, non solo un evento trigger del successivo attacco emicranico, ma addirittura una causa potenziale della cefalea. Come già considerato sarebbe auspicabile considerare anche il *neck pain* nella classificazione ICHD-III sia prima che durante l'attacco emicranico, visto l'importanza dell'anamnesi nella diagnosi delle cefalee primarie. I risultati ottenuti sono in linea con Ashina 2015.

Dal punto di vista neuropatofisiologico i sintomi premonitori dell'emicrania devono ancora essere chiaramente specificati. Gli autori sono però concordi nell'affermare che ci sia una componente di sensibilizzazione sia dei neuroni a livello centrale sia a livello del nucleo trigemino-cervicale.

#### 4.4 IMPAIRMENT FUNZIONALI AL RACHIDE CERVICALE

Sebbene il sintomo cervicale più frequente nei soggetti con emicrania sia sicuramente il *neck pain*, uno studio (Florencio LL 2015) ha indagato la prevalenza e la correlazione fra questa tipologia di pazienti e la forza espressa della muscolatura cervicale durante contrazioni isometriche massimali. Su un totale di 52 pazienti reclutati (sia con emicrania episodica che cronica) è stato anche in questo studio, come i precedenti, affermato come il *neck pain* sia presente in maniera statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) rispetto ai controlli, anche per quanto riguarda la frequenza e l'intensità degli attacchi. Cosa interessante tuttavia emersa è stata la riduzione della forza nei soggetti con emicrania cronica in tutti movimenti del rachide cervicale, in maniera staticamente significativa solamente nell'estensione ( $p = 0,006$ ), questo rispetto sia ai controlli sani sia rispetto ai soggetti con emicrania episodica. Analizzando lo studio emerge come anche come i pazienti con emicrania cronica impiegano più tempo ad arrivare alla *peak force*, prolungando così il tempo necessario ad erogare la contrazione massimale (MVIC) (sempre comunque in misura ridotta rispetto ai controlli). Inoltre anche da una valutazione elettromiografia (EMG) emerge una maggiore attivazione del muscolo splenio del collo durante la flessione cervicale in entrambi le categorie di emicrania ( $p = 0,03$ ). In letteratura tutto ciò viene affermato già in diversi studi, i quali dichiarano come la presenza di queste alterazioni muscolo scheletriche potrebbero avere un ruolo importante sia nella genesi ma soprattutto nella cronicizzazione di questo tipo di cefalea (Fernandez-de-las-Penas C 2006) (Tali D 2014). D'altro canto in letteratura emergono anche studi che non evidenziano differenza nella funzione muscolare nei soggetti con emicrania, ma solamente in quei soggetti con cefalea cervicogenica (Jull G 2007) (Oksanen A 2008). Questo probabilmente perché in questi studi non effettuavano una differenziazione fra emicrania cronica ed episodica e quindi forse non emergeva una correlazione chiara fra questi tipi di menomazioni funzionali e la patologia.

Altro fattore emerso dallo studio è l'evocazione di dolore al rachide cervicale durante la contrazione isometrica massimale dei vari movimenti del collo. Considerando che in questi movimenti effettuati liberamente dal paziente non emergeva alcun sintomo, mentre con la contrazione contro resistenza si esacerbava, si potrebbe ipotizzare come fonte di dolore proprio la muscolatura cervicale, come già dimostrato

ampiamente in letteratura anche in articoli sulla cefalea muscolo-tensiva (Fernandez de las Penas C 2006) (Fernandez-de-las-Penas 2008)

Tutte queste informazioni potrebbero essere usate dal clinico fisioterapista per andare ad esempio a valutare e trattare, in pazienti con diagnosi di emicrania, la ridotta forza dei muscoli estensori cervicali. Inoltre da questi studi è raccomandata anche un'attenta valutazione di tutto il distretto cervicale. Una volta svolto questo iter diagnostico al fine di valutare suddette menomazioni, si consiglia anche un programma personalizzato di esercizi per la gestione del soggetto con emicrania (Tsang SMH 2014).

Uno studio italiano (Bevilacqua-Grossi D 2008) ha analizzato alterazioni del ROM cervicale in pazienti donne affette da emicrania rispetto a controlli sani. Come facilmente pronosticabile il ROM nei soggetti con emicrania cronica è risultato ridotto in tutti i movimenti, sebbene in maniera statisticamente significativa solo in tre direzioni (estensione, lateroflessione sinistra e rotazione destra). Questi dati, seppure su un campione relativamente ridotto e su una popolazione esclusivamente femminile (alto rischio *bias*), potrebbero dimostrare come questa patologia, protratta nel tempo, possa provocare disordini muscolo scheletrici al rachide cervicale tra cui appunto alterazioni del ROM, diminuzione della forza (Florencio LL 2015) e comparsa di *trigger point* muscolari (Fernandez-de-las-Penas 2008). Analizzando il meccanismo alla base di queste problematiche, oltre ai fenomeni centrali relativi al complesso trigemino cervicale, si potrebbe trovare una risposta nelle alterazioni posturali della regione cranio-cervico-scapolare (Ferracini GN 2016) (Newell RS 2014). Infatti il mantenimento di posizioni antalgiche prolungate, soprattutto nelle donne impegnate in lavori d'ufficio, al computer o comunque in mansioni sedentarie alla scrivania, potrebbe gravare sulla colonna cervicale e i muscoli locali sarebbero sottoposti a contrazioni non fisiologiche che potrebbero causare l'attivazione di meccanismi nocicettivi a loro volta in grado di attivare il sistema trigemino-cervicale (Pietrobon D 2013) (Ferracini GN 2016) (Newell RS 2014).

Dalla discussione emergono dunque dei presupposti interessanti per ricerche in campi non ancora esplorati, in un'ottica di approfondimento che deve acquisire un aspetto multifattoriale, data la complessità della fisiologia e le numerose variabili che potrebbero influenzare la fisiopatologia stessa delle disfunzioni.

## 5. CONCLUSIONI

Durante la redazione di questa revisione sono stati riscontrati diversi limiti negli articoli inclusi, quali la scarsa numerosità dei lavori stessi e le diverse metodologie di raccolta dati usate. Questo non basta per il raggiungimento di una conclusione definitiva, dal momento che questi disegni di studio analizzano solamente la correlazione e non il nesso di causalità fra le due entità cliniche.

L'obiettivo della revisione è stato quello di identificare la prevalenza di disturbi muscolo-scheletrici al rachide cervicale in soggetti con emicrania, al fine di disporre di dati aggiornati al riguardo, considerando che, allo stato attuale, in letteratura non esiste una revisione su questo argomento a conoscenza dell'autore.

I risultati ottenuti dagli studi potrebbero dare adito alla possibile considerazione del *neck pain* sia come criterio diagnostico dell'emicrania (aggiungendo quindi un fattore alla ICHD-III) sia come possibile fattore scatenante antecedente all'attacco. Inoltre per quanto riguarda la gestione del paziente con emicrania con disturbi muscolo scheletrici al rachide cervicale il *management* fisioterapico dovrebbe focalizzarsi su un'attenta raccolta anamnestica anche attraverso la somministrazione di scale di valutazione (ad esempio la *Neck Disability Index*) e sulla collaborazione con il neurologo per il trattamento farmacologico e non. Inoltre fattori frequentemente riconosciuti nei pazienti, anche adolescenti, con emicrania e potenzialmente aggravanti della patologia sono lo stress, sesso femminile, abuso di caffè e alcool.

Altre menomazioni funzionali che potrebbero presentarsi in questa tipologia di soggetti sono un ROM ridotto in tutti i movimenti del rachide cervicale. Per il clinico sarà dunque importante monitorare questo tipo di aspetto potenzialmente correlato con l'aumentare dell'intensità, della frequenza e della cronicizzazione degli attacchi di emicrania. Sarà fondamentale dunque per il fisioterapista valutare la muscolatura cervicale, in quanto si è osservato una diminuzione della *Pain Pressure Threshold* e un aumento della *stiffness* e della *tenderness* di alcuni muscoli cranio-cervicali (vedi sternocleidomastoideo, temporale).

## KEY POINTS

- Presenza di *neck pain* nei soggetti affetti da emicrania potrebbe aumentare la frequenza e l'intensità degli attacchi
- Nei soggetti con emicrania che presentano *neck pain* potrebbe aumentare la disabilità
- Il *neck pain* potrebbe essere considerato un fattore aggiuntivo nel momento della diagnosi di emicrania, soprattutto in fase anamnestica
- *Impairment* funzionali al rachide cervicale (riduzione del ROM e della forza, *tenderness* e PPT alterati) sono fattori frequentemente riconosciuti nei pazienti con emicrania senz'aura

## 6. BIBLIOGRAFIA

Airi L, Oksanen A, Erkintalo M, Metsahonkala L, Anttila P, Laimi K, Hiekkänen H, Salminen JJ, Aromaa M, Sillanpää M. «Neck muscles' cross sectional area in adolescents with and without headache: MRI study.» *Eur J Pain*, 2008: 952-9.

Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajiyeva N, Jensen R. «Prevalence of neck pain in migraine and tension type headache: a population study.» *Cephalalgia*, 2015: 211-219.

Bartsch T, Goadsby PJ. «Central mechanism of peripheral nerve stimulation in headache disorders.» *Prog Neurol Surg*, 2011: 16-26.

Bartsch T, Goadsby PJ. «The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis.» *Current Pain and Headache Reports*, 2003: 371-376.

Bevilacqua-Grossi D, Pegoretti KS, Goncalves MC, Speciali JG, Bordini CA, Bigal ME. «Cervical mobility in women with migraine.» *Headache*, 2008: 726-731.

Bigal ME, Lipton RB. «The epidemiology, burden and comorbidities of migraine.» *Neurol Clin*, 2009: 321-34.

Bigal. «Migraine chronification: concept and risk factors.» *Discov Med*, 2009: 145-50.

Blaschek A, Milde-Bush A, Straube A, Schankin C, Langhagen T, Jahn K, Schroder A, Reiter K, Kries R, Heinen F. «Self reported muscle pain in adolescents with migraine and tension type headache.» *Cephalalgia*, 2012: 241-249.

Blaschek A, Decke S, Albers L, Schroder AS, Lehamann S, Straube A, Landgraf MN, Heinen F, Kries R. «Self reported neck pain is associated with migraine but not with tension type headache in adolescents.» *Cephalalgia*, 2014: 895-903.

Bogduk. «Cervicogenic headache: anatomic basis and pathophysiologic mechanisms.» *Curr Pain Headache Rep*, 2001: 382-386.

Bogduk N, McGuirk B. «Management of acute and chronic neck pain: an evidence based approach.» Elsevier, 2006.

Bussone G, Usai S, Grazzi L, et al. «Disability and quality of life in different primary headaches: results from Italian studies.» *Neurol Sci*, 2004: 105-107.

Buzzi MG, Moskowitz MA. «The pathophysiology of migraine.» *J Headache Pain*, 2005: 105-11.

Calhoun A, Ford S, Millen C, Finkel AG, Truong Y, Nie Y. «The prevalence of neck pain in migraine.» *Headache*, 2010: 1526-46.

Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. «The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature.» *Eur Spine*, 2006: 834-848.

Fernandez de las Penas C, Cuadrado ML, Pareja JA. «Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine.» *Cephalalgia*, 2006: 1061-70.

Fernandez-de-las-penas C, Cuadrado ML, Nielsen L, Pareja A. «Side to side differences in pressure pain thresholds and pericranial muscle tenderness in strictly unilateral migraine.» *European Journal of Neurology*, 2008: 162-168.

Fernandez-de-Las-Penas C, Hernandez-Barrera V, Carrasco-Garrido P. «Population-based study of migraine in Spanish adults: Relation to socio-demographic factors, lifestyle and comorbidity with other conditions.» *J Headache Pain*, 2010: 97-104.

Fernandez-de-las-Penas. «Cervical muscle co-activation in isometric contractions is enhanced in chronic tension-type headache patients.» *Cephalalgia*, 2008: 744-751.

Ferracini GN, Chaves TC, Dach F, Bevilacqua-Grossi D, Fernandez da la Penas C, Speciali JG. «Relationship between active trigger point and neck/head posture in patient with migraine.» *Am J Phys Rehabil*, 2016.

Ferrante T, Castellini P, Abrignani G, Latte L, Russo M, Camarda C, Veronesi L, Pasquarella C, Manzoni GC, Torelli P. «The PACE study: past year prevalence of migraine in Parma's adult general population.» *Cephalalgia*, 2012: 358-65.

Ferrarese C, Apollonio I, Cortelli P, et al. *Malattie del sistema nervoso*. Milano: Mc Graw Hill, 2011.

Ferreira MC, Bevilacqua-Grossi D, Dach FE, et al. «Body posture changes in women with migraine with or without temporomandibular disorders.» *Brazilian J Phys Ther*, 2014: 19-29.

Florencio L, Chaves T, Carvalho GF, Goncalves MC, Casimiro EC, Dach F, Bigal ME,. «Neck pain is related to the frequency of migraine attacks: a cross sectional study.» *Headache*, 2014: 1203-1210.

Florencio LL, Oliveira SS, Carvalho GF, Tolentino GA, Bigal ME,. «Cervical muscle strength and muscle coactivation during isometric contractions in patients with migraine: a cross sectional study.» *Headache*, 2015.

Ford. «Predictors of disability in migraineurs referred to a tertiary clinic: Neck pain, headache characteristics, and coping behaviors.» *Headache*, 2008: 523-528.

Ford S, Calhoun A, Kahn K, Mann J, Finkel A. «Predictors of disability in migraineurs referred to a tertiary clinic: neck pain, headache characteristics and coping behaviors.» *Headache*, 2008: 523-8.

Goadsby PJ, Hoskin KL. «The distribution of trigeminovascular afferents in the non human primate brain *Macaca nemestrina*: a immunocytochemical study.» *J Anat*, 1997: 367-387.

Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. «Migraine current under standin and treatment.» *N Engl J Med*, 2002: 257-70.

Haldeman S, Carrol L, Cassidy D, Schubert J. «Task force on neck pain and its associated disorders.» *European Spine Journal*, 2008: 5-7.

Hoy DG, Protani M. «The epidemiology of neck pain.» *Clin Rheumatol*, 2010: 783-792.

IHS. «The international classification of headache disorders, 3rd edition.» *Cephalalgia*, 2013: 629-808.

Jull G, Amiri M, Bullock-Saxton J. «Cervical musculoskeletal impairment in frequent intermittent headache.» *Cephalalgia*, 2007: 793-802.

Kelman L, Tanis D. «The relationship between migraine pain and other associated symptoms.» *Cephalalgia*, 2006: 548-553.

Kelman. «Migraine pain location: a tertiary care study of 1283 migraineurs.» *Headache*, 2005: 1038-47.

Kelman. «The prodromitory symptoms: a tertiary care study of 893 migraineurs.» *Headache*, 2004: 865-72.

Kelman. «The trigger or precipitants of the acute migraine attacks.» *Cephalalgia*, 2007: 394-402.

Knight YE, Bartsch T, Kaube H, Goadsby PJ. «P/Q type calcium channel blockade in the PAG facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine?» *J Neurosci*, 2002: 1-6.

Knight YE, Goadsby PJ. «The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine?» *Neuroscience*, 2001: 793-800.

Koltzenburg. «Neural mechanism of cutaneous nociceptive pain.» *Clin J Pain*, 2000: 131-138.

Lampl C, Rudolph M, Deligianni CI, Mitsikostas DD. «Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack.» *The journal of headache and pain*, 2015.

Landgraf MN, Kries R, Heinen F, Langhagen T, Straube A, Albers L. «Self reported neck and shoulder pain in adolescents is associated with episodic and chronic migraine.» *Cephalalgia*, 2016: 807-811.

Levoska. «Manual palpation and pain threshold in female office employees with and without neck-shoulder symptoms.» *Clin J Pain*, 1993: 236-241.

Linde. «Migraine: a review and future directions for treatment.» *Acta Neurol Scand*, 2006: 71-83.

McAviney J, Schulz D, Bock R, et al. «Determining the relationship between cervical lordosis and neck complaints.» *J Manipulative Physiol Ther*, 2005: 187-93.

McMahon SB, Lewin GR, Wall PD. «Central hyperexcitability triggered by noxious inputs.» *Curr Opin Neurobiol*, 1993: 602-610.

Merskey H, Bogduk N. «Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.» *Task force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain.*

Mosokowitz. «The neurobiology of vascular head pain.» *Ann Neurol*, 1984: 157-68.

Newell RS, Siegmund GP, Blouin JS, et al. «Cervical vertebral realignment when voluntarily adopting a protective neck posture.» *Spine*, 2014: 885-93.

Oksanen A, Poyhonen T, Ylinen JJ, Metsahonkala L, Anttila P, Laimi K, Hiekkänen H, Aromaa M, Salminen JJ, Sillanpaa. «Force production and EMG activity of neck muscle in adolescent headache.» *Disabil Rehabil*, 2008: 231-9.

Peres MF, Stiles MA, Siow HC, et al. «Greater occipital nerve blockade for cluster headache.» *Cephalalgia*, 2002: 520-522.

Pietrobon D, Moskowitz MA. «Pathophysiology of migraine.» *Annu Rev Physiol*, 2013: 365-391.

Piovesan EJ, Kowacs PA, Tatsui CE, et al. «Referred pain after pain stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferents on trigeminal nuclei.» *Cephalalgia*, 2001: 107-109.

Plesh O, Adams SH, Gansky SA. «Self-reported comorbid pains in severe headaches or migraines in a US national sample.» *Headache*, 2012: 946–956.

Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. «Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study.» *J Clin Epidemiol*, 1991: 1147-57.

Robertson BA, Morris ME. «The role of cervical dysfunction in migraine: a systematic review.» *Cephalalgia*, 2008: 474-483.

Ruch. «Pathophysiology of pain.» In *In physiology and biophysics*, di Patton HD Ruch TC, 345-363. Philadelphia: WB Saunders, 1965.

Serrano D, Manack AN, Reed ML, et al. «Cost and predictors of lost productive time in chronic migraine and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study.» *Value Health*, 2013: 31-38.

Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, Rastenyte D, Ruiz de la Torre E, Tassorelli C, Barrè J, Andrée C. «The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project.» *J Headache Pain*, 2014: 15-31.

Sterling M, Jull G, Vicenzino B. «Physical and psychological factors predict outcome following whiplash injury.» *Pain*, 2005: 141-148.

Stewart WF, Wood GC, Bruce C, et al. «Longitudinal change in migraine headache days and indirect cost consequences.» *J Occup Environ Med*, 2011: 478-487.

Tali D, Menahem I, Vered E. «Upper cervical mobility, posture and myofascial trigger points in subjects with episodic migraine: Case-control study.» *J Body Mov Ther*, 2014: 569-575.

Tsang SMH, Szeto GPY, Lee RYW. «Altered spinal kinematics and muscle recruitment pattern of the cervical and thoracic spine in people with chronic neck pain during functional task.» *J Electromyogr Kinesiol*, 2014: 104-113.

Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. «Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness.» *Headache*, 2001: 629-637.

WHO. *Atlas of headache disorders and resources in the world*. 2011.

—. *Global Burden of disease*. 2001.

Wober C, Brannath W, Schmidt K, et al. «Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study.» *Cephalalgia*, 2007: 304-314.

Zito G, Jull G, Story I. «Clinical tests of musculoskeletal dysfunction in the diagnosis of cervicogenic headache.» *Man Ther*, 2006: 118-29.



## **APPENDICE I (IHS 2013)**

### **Parte I: Cefalee primarie**

1. Eemicrania
2. Cefalea di tipo tensivo
3. Cefalea a grappolo e altre cefalgie autonomino-trigeminali
4. Altre cefalee primarie

### **Parte II: Cefalee secondarie**

5. Cefalea attribuita a trauma cranico e/o cervicale
6. Cefalea attribuita a disturbi vascolari cranici e cervicali
7. Cefalea attribuita a disturbi intracranici non vascolari
8. Cefalea attribuita all'uso di una sostanza o alla sua sospensione
9. Cefalea attribuita a infezione
10. Cefalea attribuita a disturbi dell'omeostasi
11. Cefalea o dolori facciali attribuiti a disturbi di cranio, collo, occhi, orecchie, naso, seni paranasali, denti, bocca o altre strutture facciali o craniche
12. Cefalea attribuita a disturbo psichiatrico

### **Parte III: Nevralgie croniche e dolori facciali centrali o primari e altre cefalee**

13. Nevralgie craniche e dolori facciali di origine centrale
14. Altre cefalee, nevralgie craniche e dolori facciali di origine centrale o primari

## APPENDICE II

Classificazione ICHD-III 2013 (IHS 2013):

### Classificazione dell'emicrania secondi l' IHS

- 1.1 Emicrania senza aura
- 1.2 Emicrania con aura
  - 1.2.1 Aura tipica con emicrania
  - 1.2.2 Aura tipica senza emicrania
  - 1.2.3 Aura tipica senza cefalea
  - 1.2.4 Emicrania emiplegica familiare
  - 1.2.5 Emicrania emiplegica sporadica
  - 1.2.6 Emicrania di tipo basilare
- 1.3 Sindromi periodiche dell'infanzia possibili precursori comuni di emicrania
  - 1.3.1 Vomito ciclico
  - 1.3.2 Emicrania addominale
  - 1.3.3 Vertigine parossistica benigna dell'infanzia
- 1.4 Emicrania retinica
- 1.5 Complicanze dell'emicrania
  - 1.5.1 Emicrania cronica
  - 1.5.2 Stato emicranico
  - 1.5.3 Aura persistente senza infarto
  - 1.5.4 Infarto emicranico
  - 1.5.5 Epilessia indotta dall'emicrania
- 1.6 Probabile emicrania
  - 1.6.1 Probabile emicrania senza aura
  - 1.6.2 Probabile emicrania con aura
  - 1.6.3 Probabile emicrania cronica

## APPENDICE III

### Emicrania senza aura

Disturbo cefalgico ricorrente con attacchi della durata di 4-72 ore. Gli attacchi sono tipicamente caratterizzati da dolore pulsante a localizzazione unilaterale, di intensità media o forte, peggiorato da attività fisica di routine e associato a nausea e/o fotofobia e fonofobia. E' la più comune con una prevalenza del 90% (IHS 2013).

Criteri diagnostici:

A	Almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri B-D	
B	La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo)	
C	La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche:	<ul style="list-style-type: none"><li>- localizzazione unilaterale</li><li>- tipo pulsante</li><li>- dolore con intensità media o forte</li><li>- aggravata da o che limiti le attività fisiche di routine (per es., camminare, salire le scale)</li></ul>
D	Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni:	<ul style="list-style-type: none"><li>- presenza di nausea e/o vomito</li><li>- presenza di fotofobia e fonofobia</li></ul>
E	Non attribuita ad altra condizione o patologia.	

Note:

- Uno o più attacchi emicranici possono non essere facilmente distinti da episodi di cefalea simil-emicranica sintomatica. Inoltre, la natura di un singolo attacco o di pochi attacchi può essere difficile da comprendere. Pertanto, è richiesta la presenza di almeno cinque attacchi. Pazienti che altrimenti soddisfano i criteri per Emicrania senza aura ma che abbiano presentato meno di cinque episodi debbono essere codificati come probabile emicrania senza aura.
- Se il paziente si addormenta durante un attacco e al risveglio non presenta cefalea, la durata dell'attacco deve essere calcolata fino al risveglio.
- Nei bambini e negli adolescenti (minori di 18 anni) gli attacchi possono durare 2-72 ore (non vi sono evidenze relative a durata inferiore alle 2 ore di attacchi non trattati).

## APPENDICE IV

Nel corso degli anni gli autori che si sono occupati di cervicalgia hanno utilizzato definizioni diverse nel tentativo di identificare i vari quadri clinici. Attualmente la definizione a cui si fa riferimento, condivisa dagli autori, è quella data nel 1994 da Merskey e Bogduk (Merskey H s.d.) e, poi, successivamente ripresa sia dallo IASP (International Association for the Study of the Pain) sia dalla Neck Pain Task Force del 2008 (Haldeman S 2008) , in cui la cervicalgia è definita come “dolore percepito originante in un’area compresa superiormente dalla linea nucale superiore, inferiormente da una linea immaginaria passante dal processo spinoso di T1 e lateralmente dai piani sagittali tangenti ai lati laterali del collo (vedi figura 1).

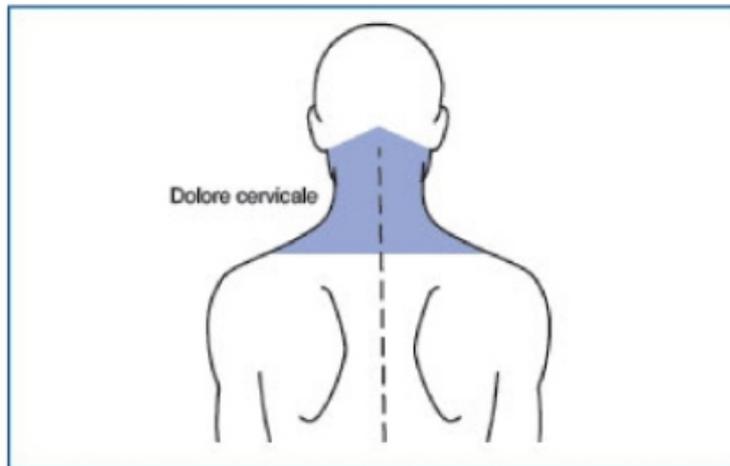


Figura 1: Area dolore percepito nella cervicalgia secondo la definizione IASP

Il dolore cervicale può essere distinto (Figura 2), come suggerito da Bogduk (Bogduk N 2006), in:

- Dolore cervicale superiore: attribuibile al tratto cervicale superiore fino a C3, il quale può riferire sintomi all’occipite fino alla regione frontale/orbicolare e anche discendere lungo il collo
- Dolore cervicale inferiore: originante da C4 a T1 che può riferire verso la spalla, verso regione interscapolare o addirittura verso la gabbia toracica

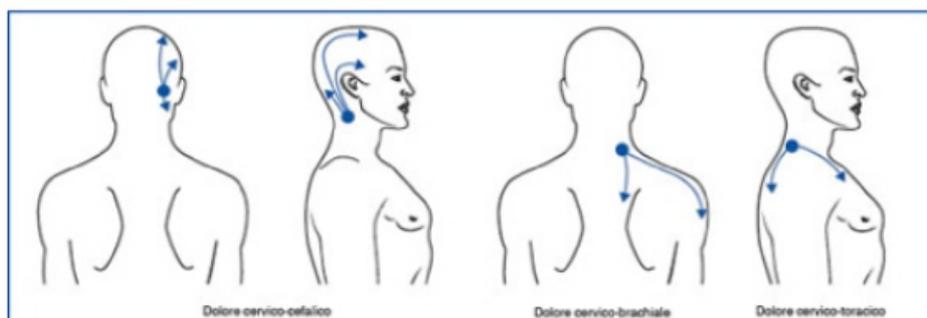


Figura 2: Area dolore riferito cervico-cefalico e cervico-toraco-brachiale

## APPENDICE V

STRINGHE:

MEDLINE	
1#:	("migraine disorders"[MeSH] OR migraine OR "Headache"[Mesh] OR hemicrania OR "migraine syndrome" OR cephalgia OR "cranial pain" OR "head pain")
2#:	("neck pain"[MeSH] OR "Cervical Cord"[Mesh] OR "Neck"[Mesh] OR neck OR "cervical disorders" OR cervical OR "cervical pain")
3#:	("Epidemiology"[Mesh] OR "prevalence"[MeSH] OR "Incidence"[Mesh] OR "risk factor" OR comorbidit* OR overlap OR interaction OR coexistence)
STRINGA	1# AND 2# AND 3#

COCHRANE LIBRARY	
1#:	("migraine disorders" OR migraine OR Headache OR hemicrania OR "migraine syndrome" OR cephalgia OR "cranial pain" OR "head pain")
2#:	("neck pain" OR neck OR "cervical cord" OR "cervical disorders" OR cervical OR "cervical pain")
3#:	(Epidemiology OR prevalence OR Incidence OR "risk factor" OR comorbidity OR overlap OR interaction OR coexistence)
STRINGA	1# AND 2# AND 3#

## APPENDICE VI

AUTORE - TITOLO	MOTIVO DELL'ESCLUSIONE
<b>Blau et al. 1994</b> "Migraine and the neck"	NO FULL TEXT
<b>Vernon et al. 1992</b> "Cervicogenic dysfunction in muscle contraction headache and migraine"	
<b>Lucas et al. 2005</b> "Headache from idiopathic cervical artery dissection"	ARTICOLO IN FRANCESE RAPPORTO EMICRANIA-CAD
<b>De Giuli et al. 2017</b> "Association between migraine and cervical artery dissection: the Italian project on stroke in young adults"	ANALIZZANO RAPPORTO CAD/EMICRANIA
<b>Metso et al. 2012</b> "Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients"	
<b>Anttila et al. 2001</b> "Comorbidity of other pains in schoolchildren with migraine or nonmigrainous headache"	PREVALENZA DI DISORDINI AL RACHIDE CERVICALE IN SOGGETTI PEDIATRICI
<b>Cuvellier et al. 2009</b> "The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents"	
<b>Busch et al. 2012</b> "Identified risk factors and adolescents beliefs about triggers for headache"	PREVALENZA DI DISORDINI MUSCOLO-SCHELTRICI AL RACHIDE CERVICALE IN SOGGETTI CON CEFALEA GENERICA (TRA CUI L'EMICRANIA MA NON BEN DIAGNOSTICATA)
<b>Albers et al. 2013</b> "Prevention of headache in adolescents: population attributable risk fraction for risk factors amenable to intervention"	
<b>Hagen et al. 2002</b> "The co occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51050 adults in Norway"	
<b>Wight et al. 1999</b> "Incidence of ponticulus posterior of the atlas in migraine and cervicogenic headache"	
<b>Sjaastad et al. 2008</b> "Tension type headache: comparison with migraine without aura and cervicogenic headache"	
<b>Laimi et al. 2007</b> "Does neck pain determine the outcome of adolescent headache"	

<p><b>Koppen et al. 2013</b>  “Migraineurs with exercise triggered attacks have a distinct migraine”</p>	<p>PREVALENZA DI DISORDINI MUSCOLO-SCHELTRICI AL RACHIDE CERVICALE IN SOGGETTI CON EMICRANIA. L'EMICRANIA NON ERA PERO CLASSIFICATA SECONDO ICDH E DUNQUE NON ERA SPECIFICATO IL TIPO</p>
<p><b>Laurell et al. 2016</b>  “Premonitory symptoms in migraine: a cross sectional study in 2714 persons”</p>	
<p><b>Lehamm et al. 2013</b>  “How specific are risk factors for headache in adolescents: results from a cross sectional study in Germany”</p>	
<p><b>Palacios-Cena et al. 2016</b>  “Women with chronic and episodic migraine exhibit similar widespread pressure pain sensitivity”</p>	
<p><b>Mongini et al. 2005</b>  “A comparative analysis of personality profile and muscle tenderness between chronic migraine and chronic tension type headache”</p>	
<p><b>Fernandez-de-las-penas et al. 2010</b>  “Population based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and comorbidity with other conditions”</p>	
<p><b>Plesh et al. 2012</b>  “Self reported comorbid pains in severe headache or migraines in a US National Sample”</p>	
<p><b>Ashkenazi et al. 2007</b>  “Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method”</p>	
<p><b>Hansen et al. 1981</b>  “Prevalence and significance of muscle tenderness during common migraine attacks”</p>	
<p><b>Wober et al. 2007</b>  “Prospective analysis of factors related to migraine attacks”</p>	