



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

Campus Universitario di Savona

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016

Efficacia dell'esercizio terapeutico nelle cefalee cervicogeniche: revisione sistematica della letteratura

Candidato:

Dott. Ft. Stefano Cortinovis

Relatore:

Dott. Ft. OMT Antonello Viceconti

INDICE

ABSTRACT	1
1. INTRODUZIONE	2
1.1 Descrizione della patologia	
1.2 Descrizione delle proposte terapeutiche	
2. OBIETTIVO	6
3. METODOLOGIA DELLA RICERCA	7
3.1 Criteri di inclusione	
3.2 Strategia di ricerca	
3.3 Raccolta dati e analisi	
4. RISULTATI	12
4.1 Descrizione degli studi	
4.2 Rischi di bias degli studi inclusi	
4.3 Effetto degli interventi	
5. DISCUSSIONE.....	21
5.1 Analisi dei risultati	
5.2 Qualità delle evidenze	
5.3 Limiti	
6. CONCLUSIONI.....	26
6.1 Implicazioni per la pratica clinica	
6.2 Implicazioni per la ricerca	
KEY POINTS.....	27
APPENDICI	28
Appendice I	
Appendice II	
Appendice III	
Appendice IV	
Appendice V	
BIBLIOGRAFIA.....	43

ABSTRACT

Introduzione: La cefalea cervicogenica (CGH) è una forma di cefalea secondaria caratterizzata da un dolore moderato-severo che ha origine dal collo o dall'area occipitale e si irradia in direzione posteroanteriore. L'impatto della CGH sulla qualità della vita è notevole, con importanti conseguenze individuali e socioeconomiche. Sebbene le opzioni di intervento siano numerose (farmaci, blocchi nervosi o iniezioni locali di anestetico, fisioterapia o chirurgia), il trattamento ideale per la CGH non è ancora stato individuato in letteratura.

Obiettivo: L'obiettivo di questo studio è indagare l'efficacia dell'esercizio terapeutico sul dolore, sulla funzione, sulla qualità di vita e sull'effetto globale percepito in soggetti adulti con CGH e, pertanto, aggiornare le evidenze finora presenti in letteratura.

Materiali e metodi: È stata effettuata una ricerca bibliografica sui database elettronici MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PEDro e ClinicalTrials.gov fino a maggio 2017. Sono state analizzate le bibliografie delle precedenti revisioni sistematiche inerenti all'argomento in oggetto per poter individuare ulteriori articoli da includere in revisione. Sono stati inclusi soltanto trial clinici randomizzati controllati (RCT) con soggetti maggiori di 18 anni e con diagnosi di CGH, secondo i criteri definiti dall'International Headache Society (IHS) e dal Cervicogenic Headache International Study Group (CHISG). Sono stati considerati i seguenti confronti: esercizio terapeutico (ET) vs. placebo, ET vs. nessun intervento, ET vs. altro intervento oppure ET in combinazione con un altro trattamento vs. altro trattamento. Sono stati inclusi anche gli studi in cui l'esercizio terapeutico è somministrato all'interno di un trattamento multimodale. Per ogni RCT incluso nella revisione è stata effettuata una valutazione dei rischi di bias secondo la metodologia presentata nel Cochrane Handbook.

Risultati: La selezione degli studi ha prodotto 6 risultati per un totale di n. 497 partecipanti. I dati mostrano un'efficacia dell'esercizio terapeutico nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzione, della qualità di vita e della soddisfazione del paziente sia a breve che lungo termine; nessun evento avverso grave è stato riportato.

Conclusioni: L'eterogeneità e la scarsa qualità degli studi inclusi non permettono di giungere a conclusioni definitive rispetto all'efficacia dell'esercizio terapeutico nel trattamento della CGH: è perciò preferibile integrare tecniche manuali (mobilizzazioni o manipolazioni) con un programma di esercizi a basso carico all'interno di un intervento multimodale.

Key words: cefalea, cefalea cervicogenica, CGH, trattamento conservativo, fisioterapia, riabilitazione, esercizio terapeutico.

1. INTRODUZIONE

1.1 DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA

Il termine cefalea cervicogenica (CGH) è stato introdotto per la prima volta da Sjaastad nel 1983, ritenendo inadeguato il termine di emicrania cervicale comunemente usato fino ad allora¹. La CGH è stata formalmente classificata come forma di cefalea dall'International Headache Society (IHS) nella 1^a edizione della Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD, International Classification of Headache Disorders) nel 1988². L'ICHD è giunta nel 2013 alla sua 3^a edizione (ICHD-3 beta) e al suo interno la CGH, classificata come cefalea secondaria, è identificata come forma di cefalea, solitamente, ma non necessariamente, accompagnata da dolore al collo e causata da un disordine del rachide cervicale e delle sue componenti ossee, discali e/o dei tessuti molli³.

Le cefalee sono un disturbo molto comune con una prevalenza puntuale del 46% nella popolazione mondiale adulta⁴ e una lifetime prevalence che è probabilmente superiore al 90%⁴⁻⁶. Per quanto riguarda invece la CGH la prevalenza puntuale nella popolazione generale è stimata in un range tra lo 0,2% e il 4,6%⁷⁻¹⁰. Analizzando invece una popolazione di soggetti che riferiscono cefalea, è stato ipotizzato che la CGH possa interessare il 15%-20% dei soggetti considerati^{7,12}. L'età media di comparsa dei sintomi è 27,8 anni¹² mentre secondo un altro studio l'età media dei soggetti con CGH è 42,9 anni con segni e sintomi presenti per 6,8 anni¹¹. Si ritiene che le donne possano essere più soggette a CGH rispetto agli uomini con un rapporto di prevalenza F/M di 4:1 (79,1% F e 20,9% M)¹¹, ma recentemente non sono state individuate differenze tra i sessi (rapporto 1:1)⁹.

Le cefalee causano un dolore e una disabilità tali da avere un notevole impatto individuale e un considerevole carico socioeconomico^{6,13}. In Italia, in particolare, nel 2010 le persone colpite da cefalea sono state ~15 milioni per un costo complessivo di €2,6 miliardi¹⁴. Negli Stati Uniti, considerando sia i giorni di assenza dal lavoro per malattia sia la ridotta produttività, è stato calcolato che le cefalee abbiano causato una perdita di 4,2 giorni lavorativi annui per persona¹⁵. La ridotta produttività trova una spiegazione nelle conseguenze disabilitanti delle cefalee^{6,13}.

Un primo tentativo per definire le caratteristiche e i criteri diagnostici di questo disturbo è stato realizzato da Sjaastad nel 1990¹⁶; il cui lavoro è stato aggiornato nel 1998¹⁷.

La CGH si presenta come un dolore di intensità moderata-severa, non pulsante e non lancinante, che ha origine dal collo o dall'area occipitale^{9,17-20} e può eventualmente irradiarsi all'area orbitale¹⁷, frontale^{17,18} e temporale¹⁷. In fase acuta il dolore nelle aree secondarie può essere intenso tanto quanto il dolore a livello del collo e dell'area occipitale¹⁷. In alcuni casi può essere associato anche

ad un fastidio alla spalla o al braccio ipsilaterale^{9,21}. Il dolore è solitamente unilaterale^{17,21}, sebbene possa presentarsi anche bilateralmente^{18,22}; la sintomatologia può diffondersi oltre la linea mediana durante gli episodi di dolore acuto, mantenendo comunque una preponderanza sul lato solitamente coinvolto¹⁷.

Può presentarsi con episodi di varia durata oppure in modo continuo ma con intensità fluttuante. Questi episodi durano da pochi giorni fino ad un paio di settimane; qualche volta anche solo per una o due ore. Il dolore episodico sembra essere caratteristico delle fasi iniziali, mentre in quelle croniche il dolore continuo tende a prevalere¹⁷.

La sintomatologia dolorosa è accompagnata occasionalmente anche da altri fenomeni, con intensità moderata quando presenti: nausea^{3,9,17,18} e/o vomito^{3,9}, fonofobia e/o fotofobia^{3,9,17}, vertigini^{17,18}, stordimento, difficoltà di concentrazione e disturbi visivi^{17,18}, difficoltà nella deglutizione ed edema omolaterale, soprattutto nell'area perioculare¹⁷.

I pazienti con CGH mostrano un limitato range di movimento del rachide cervicale e una rigidità palpabile dei tessuti paravertebrali cervicali individuabile attraverso una valutazione manuale^{9,17,18,23,24}. È possibile che siano presenti anche squilibri di forza dei muscoli flessori ed estensori cervicali, come osservabile anche dalle alterazioni presenti al cranio-cervical flexion test (CCFT) con una maggiore attivazione del muscolo sternocleidomastoideo e una ridotta attività dei flessori profondi cervicali^{23,25-28}.

Una diagnosi corretta è necessaria per stabilire il trattamento più appropriato, specialmente considerando che la CGH sembra non migliorare nel tempo, al contrario delle altre forme di cefalea secondaria²⁹. Nonostante ciò, la sovrapposizione dei segni e sintomi della CGH con altre forme di cefalea^{9,30,31} complica la formulazione di una diagnosi appropriata.

L'uso dei criteri IHS³, presentati nell'Appendice I – Criteri diagnostici IHS e CHISG, può aiutare a formulare delle ipotesi iniziali durante anamnesi e valutazione soggettiva. Inoltre, il Cervicogenic Headache International Study Group (CHISG) ha sviluppato nel corso degli anni dei criteri diagnostici alternativi^{8,9,12,16,32}. Questi criteri, sebbene non ancora validati e in parte sovrapponibili a quelli dell'IHS, si focalizzano maggiormente sulla presentazione clinica della CGH e sui risvolti che questa potrebbe avere nella pratica clinica riabilitativa. Anche questi criteri sono presentati nell'Appendice I.

Dopo aver effettuato l'anamnesi, ulteriori indicazioni per la formulazione di una corretta diagnosi possono essere fornite dall'esame funzionale. I dati raccolti in una recente revisione sistematica³³ hanno mostrato che l'esame funzionale del rachide cervicale superiore è utile nella diagnosi

differenziale delle cefalee. I seguenti test in particolare hanno mostrato alti livelli di affidabilità e accuratezza per la diagnosi di CGH: passive accessory inter-vertebral movements (PAIVMs) per i livelli C0-C3, cervical flexion-rotation test (CFRT) e una valutazione combinata di range di movimento cervicale, esame manuale C0-C3 e cranio-cervical flexion test (CCFT).

Poiché non sono state individuate modificazioni specifiche nella MRI delle strutture craniocervicali in pazienti con CGH³⁴, non c'è evidenza che le bioimmagini siano diagnostiche di una qualunque causa di CGH. Pertanto, la diagnostica per immagini è indicata solo in presenza di segni neurologici, non in caso di dolore³⁵.

Attualmente il meccanismo neurofisiologico alla base della CGH è stato individuato nella convergenza tra le afferenze nocicettive della branca oftalmica del nervo trigemino e le afferenze nocicettive dei nervi spinali C1-C3 sui neuroni di secondo ordine nel nucleo della radice discendente del nervo trigemino^{20,35,36}. Studi che mostrano un sollievo della cefalea dopo il blocco delle radici nervose inferiori hanno posto un dubbio sul fatto che solo le radici spinali superiori siano implicate nella CGH^{37,38}. Martelletti ha anche suggerito una componente infiammatoria nella patofisiologia della CGH^{39,40}.

Perciò, come già era stato ipotizzato a riguardo¹¹, qualsiasi struttura cervicale con innervazione proveniente dal nucleo della radice discendente del nervo trigemino può essere implicata nella genesi della CGH⁴¹. L'incapacità di trovare una precisa struttura o impairment come causa scatenante ha portato alcuni autori a credere che la CGH non rappresenti una singola entità patologica ma piuttosto una sindrome dolorosa risultante da una stimolazione nocicettiva di quasi ogni struttura del rachide cervicale⁴².

Tumori, fratture, infezioni, artrite reumatoide del rachide cervicale superiore, spondilosi cervicale e osteocondrosi non sono stati formalmente validati come cause della cefalea, ma ciò nonostante sono accettati come tali quando rispettano i criteri diagnostici definiti dall'IHS³. Considerate le ormai note convergenze tra i nocicettori cervicali superiori e i neuroni del nucleo trigeminale, sono state ipotizzate anche cefalee causate da una radicolopatia del tratto cervicale alto³.

1.2 DESCRIZIONE DELLE PROPOSTE TERAPEUTICHE

1.2.1 Opzioni di trattamento

Per la CGH sono state proposte numerose opzioni di trattamento ma solo poche sono state testate in RCT e ancora meno si sono dimostrate efficaci⁴³. Il tipo di trattamento raccomandato sembra dipendere più dalla specializzazione del terapeuta che lo propone piuttosto che dagli studi in letteratura che lo supportano¹¹. Le opzioni di trattamento consistono in tecniche invasive e

tecniche non-invasive. Quelle più comunemente utilizzate includono farmaci (analgesici e antinfiammatori, talvolta antidepressivi, antiepilettici e miorilassanti), blocchi nervosi o iniezioni locali di anestetico, fisioterapia e chirurgia^{11,43}. Le evidenze a supporto dell'efficacia del trattamento iniettivo, farmacologico o chirurgico sono però scarse^{11,43-48}.

La presenza di impairments muscoloscheletrici della colonna cervicale costituisce la base per l'applicazione di interventi fisioterapici nel trattamento della CGH⁴³. Sono state proposte diverse opzioni: manipolazioni e mobilizzazioni vertebrali, massaggio, stretching, trattamento dei tessuti molli, dry needling, stimolazione elettrica nervosa transcutanea (TENS) ed esercizio terapeutico^{11,43,49,50}.

Nella Tab.1 sottostante viene presentata la percentuale di utilizzo di determinate tecniche da parte dei terapisti manuali per la gestione di questo disturbo in un trattamento multimodale⁵¹.

Tecnica	Utilizzo (%)
Terapia manuale	98,0
- Mobilizzazioni	93,6
- Manipolazioni	42,1
- Trattamento dei tessuti molli	35,6
Esercizio terapeutico	53,0
- Stretching	29,2
- Esercizi posturali	21,3
- Esercizi generali	20,3
- Rinforzo muscolare	16,8
Elettroterapia	21,8
Educazione	26,6

Tab.1. Tecniche di trattamento utilizzate e relativa percentuale di pazienti con CGH rispetto al totale trattato con quella determinata tecnica. Tabella modificata tratta da Grant & Niere, 2000⁵¹.

Ci sono dati che indicano come la manipolazione vertebrale sia efficace nella gestione della CGH rispetto al placebo, al massaggio, alla TENS e in misura minore anche rispetto alle mobilizzazioni vertebrali. Le evidenze individuate non sono comunque di alta qualità, per cui rimane incertezza rispetto all'efficacia della terapia manuale nel trattamento di questo disturbo⁵¹⁻⁵⁶.

L'uso delle manipolazioni vertebrali rimane comunque controverso per gli effetti avversi riportati^{43,57-60}, sebbene non sia possibile giungere a conclusioni definitive a causa della natura spesso aneddotica dei casi riportati⁵⁹⁻⁶¹.

1.2.3 Definizione e caratteristiche dell'esercizio terapeutico

L'esercizio terapeutico è la sistematica e pianificata esecuzione di movimenti corporei, posture e attività fisiche intese a fornire al paziente i mezzi per: (1) rimediare o prevenire i danni; (2) migliorare, ripristinare o favorire una funzione fisica; (3) prevenire o ridurre i fattori di rischio

correlati alla salute e (4) ottimizzare lo stato di salute generale, le buone condizioni e il senso di benessere⁶².

Gli esercizi riabilitativi per il rachide vengono eseguiti per ridurre il dolore e migliorare le funzioni biomeccaniche della colonna comprendendo il range di movimento regionale e intersegmentale, la forza, la resistenza e la flessibilità muscolare e il controllo motorio^{63,64}. L'azione dell'esercizio terapeutico sarebbe focalizzata proprio su quelle strutture la cui alterazione è presente in soggetti con CGH (vedi 1.1 Descrizione della patologia). È stato inoltre ipotizzato che l'esercizio possa migliorare i sintomi presenti attraverso l'attivazione delle vie discendenti inibitorie e la stimolazione dei meccanismi inibitori a vari livelli del midollo spinale⁶⁵.

Recenti revisioni sistematiche hanno concluso che un trattamento riabilitativo multimodale al cui interno è presente un programma di esercizi potrebbe essere efficace nella gestione della CGH^{53,54}. Questi trattamenti inoltre sembrano essere associati ad un basso rischio di eventi avversi gravi, sebbene l'efficacia clinica e il rapporto rischio/beneficio debba essere ulteriormente approfondito⁵². Nonostante ciò, non è possibile giungere a conclusioni definitive: prove di efficacia di qualità elevata non sono state ancora individuate e pertanto future ricerche potrebbero avere un importante impatto nel definire il ruolo dell'esercizio terapeutico per il dolore cervicale e la CGH^{55,56}.

2. OBIETTIVO

Nonostante le numerose opportunità di intervento, il trattamento ideale per la CGH non è ancora stato individuato. La terapia manuale e l'esercizio terapeutico potrebbero avere un migliore rapporto rischio/beneficio considerando gli effetti collaterali associati all'assunzione dei farmaci e i rischi dovuti alle procedure chirurgiche in generale. I dati attualmente disponibili riguardo all'efficacia di queste opzioni nel trattamento della CGH sono tuttavia limitati e insufficienti. Bisogna inoltre tenere in considerazione gli eventi avversi correlati all'esecuzione delle manipolazioni vertebrali.

Pertanto, l'obiettivo che si pone questa revisione è indagare l'efficacia dell'esercizio terapeutico sul dolore, sulla funzione, sulla qualità della vita e sull'effetto globale percepito dal paziente con CGH e, di conseguenza, aggiornare le evidenze finora presenti in letteratura.

3. METODOLOGIA DELLA RICERCA

3.1 CRITERI DI INCLUSIONE

3.1.1 Tipo di studi

Per la realizzazione di questa revisione sono stati considerati solo trial clinici randomizzati controllati (RCT). Un RCT è definito come uno studio sperimentale in cui i partecipanti sono preventivamente allocati nei differenti bracci di studio mediante un metodo di randomizzazione (casuale), possibilmente includendo nello studio uno o più controlli, forme alternative di trattamento o placebo⁶⁶.

Non è stata effettuata l'analisi qualitativa dei protocolli registrati di RCT e dei trial in corso o in attesa di registrazione; questi studi sono però stati considerati nella successiva discussione. Non sono stati esclusi RCT sulla base della qualità metodologica. Per la successiva raccolta e analisi dei dati sono inclusi solo studi in lingua italiana o inglese.

3.1.2 Tipo di partecipanti

I partecipanti agli studi clinici selezionati dovevano avere compiuto i 18 anni di età con una diagnosi di CGH secondo i criteri contenuti nell'ICHD-3 beta³, definiti dall'IHS nel 1998 e successivamente revisionati nel 2004 e 2013. Anche gli studi che utilizzano i criteri presentati dal Cervicogenic Headache International Study Group (CHISG) per identificare i casi di CGH^{8,9,12,16,32} sono ritenuti eleggibili per la realizzazione della revisione.

Ai fini della revisione, sono inclusi anche quegli studi focalizzati sulla CGH in cui i partecipanti soddisfano la definizione IHS di CGH, nonostante ci sia qualche ambiguità rispetto alla forma di cefalea considerata (esempio: sovrapposizione tra le definizioni di CGH e qualche forma di cefalea di tipo tensivo).

Gli studi riguardanti le cefalee post-traumatiche sono invece esclusi da questa revisione.

3.1.3 Tipo di intervento

Sono stati inclusi gli studi che, in presenza di CGH, hanno analizzato l'effetto dell'esercizio terapeutico applicato primariamente al rachide cervicale e alle strutture circostanti. Sono stati considerati eleggibili gli studi in cui le proprietà degli esercizi somministrati potessero essere ricondotte ad almeno una delle categorie dell'esercizio terapeutico definite nel Therapeutic Exercise Intervention Model, come presentate in Appendice II – Therapeutic Exercise Intervention Model⁶⁷.

3.1.3.1 Tipo di confronti

I confronti reperibili in letteratura e considerati per questa revisione sono stati i seguenti:

- Esercizio terapeutico vs. placebo;
- Esercizio terapeutico vs. nessun intervento (lista d'attesa);
- Esercizio terapeutico vs. altro intervento;
- Esercizio terapeutico + altro intervento vs. stesso intervento (es. esercizio terapeutico + manipolazioni vs. manipolazioni).

Ai fini dell'analisi qualitativa e della successiva discussione, sono inclusi anche gli studi in cui l'esercizio terapeutico è somministrato in combinazione con altri interventi all'interno di un trattamento multimodale, purchè l'esercizio sia stato una componente importante o prevalente dell'intervento somministrato. Questa valutazione è stata effettuata soggettivamente dall'autore della seguente revisione.

3.1.4 Misure di outcome

Attualmente in letteratura non sono ancora state definite misure di outcome specifiche per la valutazione dell'efficacia di un trattamento riabilitativo per la CGH. Pertanto, le misure di outcome considerate in questa revisione sono state individuate tra quelle presentate dall'IHS nelle linee guida per la realizzazione di studi farmacologici per l'emicrania⁶⁸ e la cefalea di tipo tensivo (TTH)⁶⁹, oltre che tra quelle utilizzate in recenti revisioni Cochrane riguardanti il trattamento di disordini meccanici del collo^{55,56,70}.

Gli outcome primari considerati sono:

- Caratteristiche della cefalea: intensità, frequenza e durata degli episodi;
- AUC (area-under-the-headache curve): tempo totale con presenza di CGH in 4 settimane moltiplicato per intensità media degli episodi di cefalea oppure somma delle intensità degli episodi di cefalea in 4 settimane;
- Misure di funzione/disabilità o qualità della vita: HDI (Headache Disability Inventory), HIT 6 (Headache Impact Test), MIDAS (Migraine Disability Assessment Questionnaire), Medical Outcomes Study SF-36, EUROLIGHT questionnaire, ecc.;
- Qualità della vita o altri outcome riportati dal paziente rispetto al proprio dolore, disabilità o soddisfazione: GRC (Global Rating of Change), ecc..

È importante comunque sottolineare che quantificare la durata degli episodi è difficile per le incertezze nell'individuare il momento di inizio, il momento di fine e le interazioni con il sonno⁶⁹.

Gli outcome secondari considerati sono:

- Misure di funzione/disabilità o qualità della vita rispetto alla regione del collo: NDI (Neck Disability Index), NPQ (Northwick Park Neck Pain Questionnaire), ecc.;
- Drop-out;
- Consumo di farmaci;
- Costo socioeconomico;
- Eventi avversi.

Anche i dati riguardanti i costi e il numero di eventi avversi verranno riportati in questa revisione, qualora disponibili. Per quanto riguarda gli eventi avversi, verranno descritti il metodo di raccolta dei dati utilizzato, la definizione di eventi avversi, la percentuale di pazienti che ha riportato eventi avversi ed eventi avversi gravi e il numero di pazienti che ha rinunciato al trattamento proprio a causa di queste problematiche⁶⁹.

Quando disponibile, verrà riportata anche la stima del numero di pazienti da sottoporre al trattamento per ottenere una unità di vantaggio rispetto al trattamento di confronto o, più semplicemente, quanti pazienti trattare affinché uno di essi possa trarne un beneficio (number needed to treat, NNT)⁶⁶.

3.1.5 Definizione dei follow-up

Nella seguente revisione il follow-up è stato definito a breve termine quando gli outcome presentati dagli studi sono rivalutati entro 3 mesi dall'inizio del trattamento, a medio termine quando l'outcome è rivalutato in un tempo compreso tra 3-6 mesi, mentre sono stati definiti a lungo termine i follow-up superiori ai 6 mesi.

3.2 STRATEGIA DI RICERCA

Non è stato inserito alcun limite temporale per quanto riguarda la data di pubblicazione degli articoli, come raccomandato nel Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁶⁶.

3.2.1 Ricerca elettronica

Come raccomandato nel Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁶⁶, i database elettronici consultati per la realizzazione della revisione sono stati i seguenti:

- MEDLINE (PubMed);
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, Cochrane Library).

In aggiunta ai database suggeriti, sono stati consultati il Physiotherapy Evidence Database (PEDro), specifico per le evidenze scientifiche in fisioterapia, e ClinicalTrials.gov.

Come raccomandato nel Cochrane Handbook, non è stato applicato alcun filtro al database CENTRAL. I database elettronici sono stati consultati a partire dalla loro data di inizio delle pubblicazioni.

In PubMed la strategia di ricerca ha compreso gli operatori booleani “AND”, “OR” e “NOT”, in combinazione sia con termini MeSH (Medical Subject Headings) che con *text-word terms*. Le strategie di ricerca utilizzate per gli altri database sono state adattate a partire da quella utilizzata per PubMed. È possibile consultare nel dettaglio le specifiche modalità di ricerca utilizzate per ogni database in Appendice III – Strategie di ricerca utilizzate.

I database elettronici sono stati consultati a partire da marzo 2017. L'ultimo aggiornamento è stato effettuato in data 31 maggio 2017.

3.2.2 Ricerca da altre fonti

Oltre ai database elettronici citati, è stato consultato anche il Cochrane Database of Systematic Reviews per identificare revisione sistematiche già esistenti rilevanti per l'argomento in discussione. È stata quindi analizzata manualmente la bibliografia delle revisioni considerate pertinenti all'argomento^{50,52-56,70,71} con l'obiettivo di identificare trial aggiuntivi per garantire una più completa ricerca della letteratura.

3.3 RACCOLTA DATI E ANALISI

3.3.1 Selezione degli studi

Nella Fig.1 è presentata una flow chart, creata sulla base del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (The PRISMA Statement)⁷², per sintetizzare i risultati della ricerca e del processo di screening e di selezione degli studi inclusi in questa revisione.

Inizialmente, dopo la ricerca manuale e nei database elettronici degli articoli potenzialmente eleggibili, è stata fatta una selezione preliminare per escludere i duplicati risultanti dalle diverse ricerche effettuate. La selezione è quindi proseguita in due fasi. In una prima fase sono stati esclusi gli articoli ritenuti irrilevanti sulla base del titolo e dell'abstract. Gli studi potenzialmente eleggibili, che sono stati ritenuti pertinenti con l'oggetto di studio o per cui sulla base del titolo e

dell'abstract non è stato possibile reperire sufficienti informazioni, hanno subito una seconda selezione. Nella seconda fase, degli studi rimanenti è stato ricercato il full-text per approfondirne la conoscenza. Gli studi sono quindi stati selezionati basandosi sui criteri di inclusione precedentemente descritti e, qualora rispettati, sono stati analizzati nella sintesi qualitativa. L'intero processo di ricerca e selezione degli articoli è stato portato avanti da un unico autore (S.C.).

Il full-text degli articoli selezionati per la seconda fase è stato dapprima reperito attraverso i siti web degli stessi database utilizzati per la ricerca elettronica. Qualora non disponibile, è stato richiesto alla Biblioteca di Ateneo dell'Università degli Studi di Genova, utilizzando il sito web del Network Inter-Library Document Exchange (NILDE)⁷³.

Gli studi sono stati inclusi nella revisione indipendentemente dal fatto che i dati riguardanti le misure di outcome siano stati riportati in un modo utilizzabile per un'eventuale analisi quantitativa.

3.3.2 Estrazione e gestione dei dati

I dati estratti dagli studi inclusi sono presentati in Appendice IV - Caratteristiche degli studi inclusi.

Sono stati estratti dati riguardanti il tipo di studio, i partecipanti (diagnosi e durata del disordine, numero dei partecipanti, gruppi, criteri di inclusione e di esclusione), l'intervento (caratteristiche, frequenza e confronto), gli outcome (tipo, misura di outcome, follow-up e risultati) ed eventuali note.

3.3.3 Definizione dei rischi di bias negli studi inclusi

L'uso di scale per la valutazione dei rischi di bias nelle revisioni è esplicitamente sconsigliata nel Cochrane Handbook⁶⁶. Sebbene questo approccio permetta una maggiore semplicità di interpretazione, non è supportato da evidenze empiriche: il calcolo di un punteggio riassuntivo comporta inevitabilmente l'assegnazione di "pesi" ai diversi *item* della scala, ed è difficile trovare una giustificazione per i pesi assegnati. Pertanto, per definire la qualità di uno studio è preferibile utilizzare approcci semplici che possano essere riportati interamente (es. come è stato classificato ogni studio in ogni criterio).

Per la valutazione dei rischi di bias degli studi inclusi sono stati utilizzati criteri in linea con la metodologia presentata nel Cochrane Handbook. Pertanto, i seguenti domini sono stati analizzati:

- Selection bias – random sequence generation (randomizzazione);

- Selection bias – allocation concealment (modalità di assegnazione dei soggetti ai gruppi di studio);
- Performance bias – blinding of participants and/or personnel (cecità dei partecipanti e/o del personale);
- Detection bias – blinding of outcome assessment (cecità nella gestione degli outcome);
- Attrition bias – incomplete outcome data (dati degli outcome incompleti);
- Reporting bias – selective outcome reporting (outcome riportati in modo selettivo);
- Other bias (altri bias), come ad es. le caratteristiche dei gruppi alla baseline, la compliance dei pazienti, i tempi di somministrazione, ecc.

Ciascun dominio è stato valutato soggettivamente e quindi classificato come “Low risk” (basso rischio), “High risk” (alto rischio) o “Unclear risk” (rischio non definito). Per ogni dominio è stato riportato un breve commento per spiegare le motivazioni della classificazione assegnata.

4. RISULTATI

4.1 DESCRIZIONE DEGLI STUDI

4.1.1 Risultati della ricerca

La ricerca all'interno dei database elettronici ha prodotto un totale di 3349 citazioni (1331 da PubMed, 743 da CENTRAL, 644 da PEDro e 631 da ClinicalTrials.gov); nessuna citazione aggiuntiva è stata individuata attraverso l'analisi della bibliografia delle revisioni pertinenti all'argomento. 1543 sono quindi state rimosse nella prima fase di selezione in quanto duplicate. Dei rimanenti, 1242 sono stati rimossi sulla base del titolo mentre ulteriori 530 articoli sono stati esclusi sulla base dell'abstract. Pertanto, 34 studi sono stati considerati eleggibili e sono stati analizzati sulla base dei full-text. Anche gli studi per i quali le informazioni contenute nell'abstract o nel titolo non sono state sufficienti, sono stati ricercati e analizzati sulla base del full-text. Dopo l'ulteriore applicazione dei criteri di inclusione precedentemente descritti, 6 articoli sono stati selezionati e inclusi nella revisione. La flow-chart successiva mostra l'intero processo di selezione.

4.1.2 Studi inclusi

Sono stati inclusi nell'analisi qualitativa 6 studi: Dunning et al. 2016⁷⁴, Hall et al. 2007⁷⁵, Huber et al. 2012⁷⁶, Jull et al. 2002⁶⁵, Sharma et al. 2014⁷⁷ e Uthaihpur et al. 2017⁷⁸. Le caratteristiche degli studi inclusi sono schematizzate nella Tab.2 successiva.

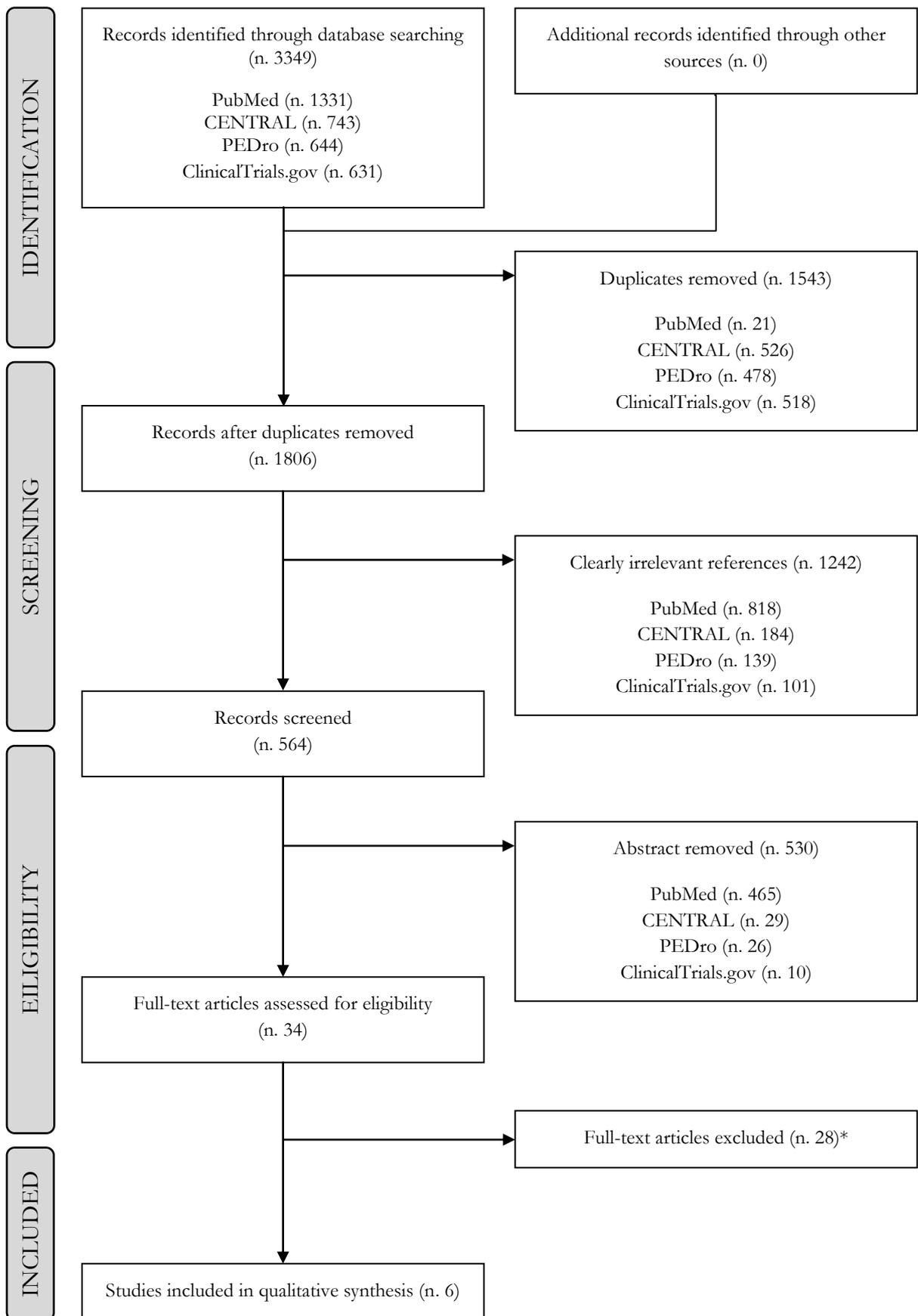


Fig.1 Flow-chart di selezione degli studi. *vedi Appendice V – Caratteristiche degli studi esclusi.

Studio	Dunning et al. 2016	Hall et al. 2007	Huber et al. 2012	Jull et al. 2002	Sharma et al. 2014	Uthaihpur et al. 2017
N. soggetti	110	32	60 (di cui 20 sani)	200	30	65
Durata dei sintomi	Almeno 3 mesi	Massimo 3 mesi	12 mesi	Tra 2 mesi e 10 anni	/	Almeno 12 mesi
Intervento Gruppo 1	Manipolazioni bilaterali C1-C2 e T1-T2 ± Manipolazioni ad altre articolazioni spinali a discrezione del terapeuta (max 2 tentativi per manipolazione)	Esercizio domiciliare di automobilizzazione e C1-C2 secondo Mulligan con l'utilizzo di una cinghia (C1-C2 self-SNAG)	Soggetti sani, nessun intervento fisioterapico	Lista d'attesa	Esercizi di controllo e stabilizzazione per il rachide cervicale con l'utilizzo di una palla + Stretching trapezio superiore, SCOM, scaleni, elevatore della scapola, piccolo e grande pettorale ed estensori suboccipitali	Lista d'attesa
Intervento Gruppo 2	Mobilizzazioni bilaterali C1-C2 e T1-T2 ± Mobilizzazioni ad altre articolazioni spinali a discrezione del terapeuta + Esercizi craniocervicali con biofeedback a pressione + Progressione di esercizi con resistenza elastica per regione spalle e cervicale	Esercizio domiciliare di automobilizzazione e sham C1-C2 secondo Mulligan con l'utilizzo di una cinghia (C1-C2 self-SNAG)	Rilassamento postisometrico + Mobilizzazione miofasciale + Elementi selezionati della McKenzie therapy + Esercizi isometrici e con resistenza elastica ai muscoli con TrPs e alterazioni patologiche all'EMG + Correzione posturale	Progressione di tecniche di mobilizzazione e di manipolazione secondo Mulligan applicate a discrezione del terapeuta	Stretching trapezio superiore, SCOM, scaleni, elevatore della scapola, piccolo e grande pettorale ed estensori suboccipitali	Mobilizzazioni cervicali con tecniche a basse velocità + Esercizi a basso carico per flessori scapolari e craniocervicali + Correzione posturale + Esercizi di allungamento a discrezione del terapeuta
Intervento Gruppo 3	/	/	Correzione posturale in autonomia al proprio domicilio	Esercizi craniocervicali con biofeedback a pressione + Esercizi in isometrica per regione scapolare + Correzione posturale + Esercizi di cocontrazione flessori ed estensori cervicali + Esercizi di allungamento a discrezione del terapeuta	/	/
Intervento Gruppo 4	/	/	/	Combinazione dell'esercizio terapeutico e della terapia manipolativa somministrati nel Gruppo 2 e nel Gruppo 3	/	/
Outcome	Intensità, frequenza e durata della cefalea + Disabilità + Effetto globale percepito dal paziente + Consumo di farmaci + Eventi avversi	Severità della cefalea	Intensità della cefalea	Intensità, frequenza e durata della cefalea + Disabilità + Effetto globale percepito dal paziente + Consumo di farmaci + Eventi avversi	Disabilità	Intensità, frequenza e durata della cefalea + Disabilità + QoL + Effetto globale percepito dal paziente + Consumo di farmaci + Eventi avversi

Follow-up	1 settimana, 4 settimane e 3 mesi	4 settimane e 12 mesi	Al termine dell'intervento (20° giorno)	Al termine dell'intervento (7° settimana), 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi	Una volta ogni settimana durante l'intervento (dalla 1° alla 4° settimana)	11 settimane, 6 mesi e 9 mesi
------------------	-----------------------------------	-----------------------	---	---	--	-------------------------------

Tab.2 Studi inclusi e loro caratteristiche^{65,74-78}.

4.1.2.1 *Setting*

Negli studi multicentrici di Dunning et al.⁷⁴ e di Jull et al.⁶⁵ i trattamenti sono stati somministrati in cliniche e in reparti ospedalieri di grandi città americane e australiane. Lo studio di Hall et al.⁷⁵ è stato invece curato dall'università di Perth in Australia, quello di Huber et al.⁷⁶ a Poznan in Polonia, quello di Sharma et al.⁷⁷ è stato realizzato presso la città di Dehradun in India mentre i soggetti di Uthaikhup et al.⁷⁸ sono stati reclutati a Chiang Mai in Thailandia.

4.1.2.2 *Partecipanti*

Un totale di 497 soggetti (18-75 anni) sono stati randomizzati per la somministrazione del trattamento. Quattro studi (Dunning et al.⁷⁴, Huber et al.⁷⁶, Jull et al.⁶⁵ e Uthaikhup et al.⁷⁸) hanno analizzato l'efficacia dell'esercizio terapeutico in soggetti con CGH cronica (n. 415 con ulteriori 20 soggetti sani), uno studio (Hall et al.⁷⁵) in soggetti (n. 32) con CGH subacuta mentre nello studio rimanente (Sharma et al.⁷⁷) la durata dei sintomi non è stata indicata (n. 30 soggetti). Nello studio di Huber et al.⁷⁶, inoltre, è stata selezionata una popolazione di colletti bianchi con un importante carico di lavoro a computer (5 ore al giorno), mentre Uthaikhup et al.⁷⁸ hanno analizzato solo soggetti con un'età compresa tra i 50 e i 75 anni.

4.1.2.3 *Trattamento*

Negli studi inclusi, vi è una importante diversità sia nelle modalità di trattamento proposte, sia nei follow-up e nelle misure di outcome utilizzate. Le caratteristiche dei gruppi di confronto e dei trattamenti somministrati sono riassunte nella Tab.2 precedente.

4.1.2.3 *Outcome e follow-up*

I periodi di tempo considerati come follow-up sono variegati. Tre studi hanno presentato follow-up a breve termine con una rivalutazione dei risultati solo al termine del ciclo riabilitativo (Huber et al.⁷⁶ e Sharma et al.⁷⁷) o a 3 mesi di distanza (Dunning et al.⁷⁴); mentre i lavori di Uthaikhup et al.⁷⁸, Hall et al.⁷⁵ e Jull et al.⁶⁵ hanno valutato l'efficacia del trattamento con follow-up a lungo termine rispettivamente di 9 mesi e di un anno successivi agli interventi somministrati. Maggiore omogeneità è presente nelle misure di outcome: quattro studi (Dunning et al.⁷⁴, Hall et al.⁷⁵, Jull et al.⁶⁵ e Uthaikhup et al.⁷⁸) hanno utilizzato le caratteristiche della CGH (intensità, frequenza o durata). Negli studi di Dunning et al.⁷⁴ e di Jull et al.⁶⁵ sono inoltre stati somministrati questionari

utili a valutare la disabilità e la funzione a livello cervicale, è stato valutato l'effetto globale percepito dal paziente e sono stati monitorati l'assunzione di farmaci e l'eventuale presenza di eventi avversi. Oltre a quanto detto, Uthaikhup et al.⁷⁸ hanno valutato la qualità della vita con la somministrazione della versione thailandese della SF-36. Al contrario, nel trial di Huber et al.⁷⁶ è stata valutata solamente l'intensità della cefalea mentre nello studio di Sharma et al.⁷⁷ è stato somministrato soltanto un questionario utile a valutare la disabilità causata dalla cefalea (HDI).

4.1.3 Studi esclusi

I full-text analizzati (n. 34) sono stati esclusi per i seguenti motivi: 5 studi non sono stati realizzati in forma di RCT, 12 studi hanno analizzato un differente tipo di partecipanti (es. soggetti con dolore al collo o alle spalle, altre forme di cefalea, CGH non distinguibile dalle altre cefalee), in 6 studi il trattamento somministrato non ha rispettato i criteri di inclusione (es. trattamento non attivo, esercizio terapeutico non definito all'interno di un trattamento multimodale), uno studio ha effettuato un'analisi secondaria dei risultati presentati da Jull et al. 2002⁶⁵, mentre uno studio è stato escluso in quanto scritto in cinese. Agli studi precedenti si aggiungono 3 RCT non ancora completati: di uno studio (Rinne et al. 2016)⁷⁹ è stato pubblicato il protocollo che rispetta i criteri di inclusione precedentemente descritti, mentre gli altri due lavori individuati attraverso ClinicalTrials.gov sono in fase di reclutamento e si rimane in attesa della pubblicazione per poterne meglio valutare l'eleggibilità secondo i criteri di questa revisione.

Ulteriori dettagli rispetto alle motivazioni che hanno portato all'esclusione di ciascun studio sono consultabili nell'Appendice V – Caratteristiche degli studi esclusi.

4.2 RISCHI DI BIAS DEGLI STUDI INCLUSI

Secondo le modalità suggerite nel Cochrane Handbook, nelle Fig.2 e Fig.3 sottostanti sono mostrate le rappresentazioni grafiche riassuntive della valutazione dei rischi di bias degli studi inclusi. Maggiori informazioni rispetto ai singoli studi sono fornite in Appendice IV – Caratteristiche degli studi inclusi.

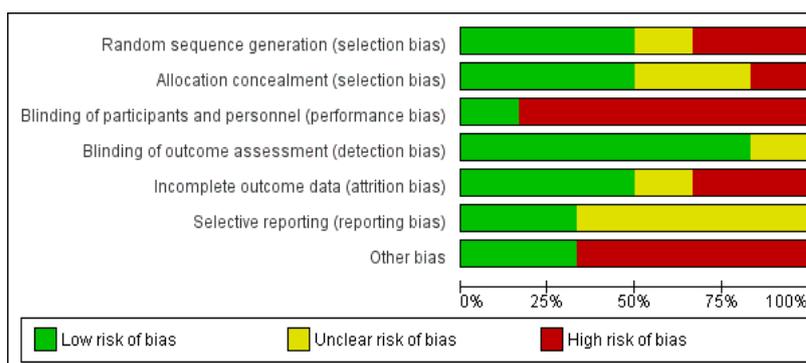


Fig.2. Risk of bias graph: review author's judgements about each risk of bias item across all included studies

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dunning et al. 2016	+	+	-	+	+	+	+
Hall et al. 2007	-	-	+	+	+	?	-
Huber et al. 2012	-	?	-	+	-	?	-
Jull et al. 2002	+	+	-	+	+	?	-
Sharma et al. 2014	?	?	-	?	?	?	-
Uthai khup et al. 2017	+	+	-	+	-	+	+

Fig.3. Risk of bias summary: review author's judgements about each risk of bias item for each included study

4.2.1 Selection bias

La randomizzazione è stata giudicata adeguata in tre studi (Dunning et al.⁷⁴, Jull et al.⁶⁵ e Uthai khup et al.⁷⁸), inadeguata in due studi (Hall et al.⁷⁵ e Huber et al.⁷⁶) mentre nello studio di Sharma et al.⁷⁷, sebbene gli autori abbiano dichiarato l'avvenuta randomizzazione, non è stata esplicitata la modalità con cui è stata eseguita e pertanto non sono state ottenute sufficienti informazioni per poterne dare un giudizio. Per quanto riguarda la modalità di assegnazione dei partecipanti ai gruppi di intervento è stato dato lo stesso giudizio, ad eccezione dello studio di Huber et al.⁷⁶ per cui non sono state fornite sufficienti informazioni per poter esprimere un giudizio a riguardo.

4.2.2 Performance bias

A causa della natura degli interventi somministrati, in tutti gli studi inclusi non è stato possibile mettere in cieco né i terapisti né i pazienti dei diversi gruppi di intervento per cui è stato valutato un alto rischio di bias di performance. L'eccezione è rappresentata dallo studio di Hall et al.⁷⁵ in cui, sebbene i terapisti non fossero in cieco, i pazienti non erano a conoscenza di quale fosse l'intervento a loro somministrato e pertanto è stato valutato un basso rischio di bias di performance.

4.2.3 Detection bias

La cecità rispetto ai gruppi di randomizzazione degli operatori incaricati di gestire gli outcome è stata rispettata in tutti gli studi inclusi ad eccezione del trial di Sharma et al.⁷⁷ per cui non è stato

possibile esprimere un giudizio poiché gli autori non hanno fornito sufficienti informazioni a riguardo.

4.2.4 Attrition bias

Nello studio di Dunning et al.⁷⁴ gli autori hanno effettuato l'analisi intention-to-treat e i dati mancanti delle misure di outcome sono stati calcolati attraverso l'utilizzo di equazioni di regressione. Anche Jull et al.⁶⁵ hanno effettuato l'analisi intention-to-treat. Nello studio di Hall et al.⁷⁵ invece, non essendo stato segnalato alcun dropout, non sono presenti dati mancanti e l'analisi intention-to-treat non è risultata essere necessaria. Pertanto, in questi lavori è stato valutato un basso rischio di bias. Non è stato possibile esprimere alcun giudizio rispetto allo studio di Sharma et al.⁷⁷ poiché le informazioni fornite non erano sufficienti. Al contrario, nel trial di Huber et al.⁷⁶ i dati mancanti non sono stati adeguatamente sostituiti e non è stata effettuata l'analisi intention-to-treat mentre Uthaikhup et al.⁷⁸ hanno ricavato i dati mancanti attraverso imputazione: questi studi sono quindi stati valutati ad alto rischio di bias.

4.2.5 Reporting bias

Nei trial di Hall et al.⁷⁵, Huber et al.⁷⁶, Jull et al.⁶⁵ e Sharma et al.⁷⁷ le informazioni sono risultate insufficienti per poter esprimere un adeguato giudizio rispetto alla selettività degli outcome riportati. I protocolli di Dunning et al.⁷⁴ e Uthaikhup et al.⁷⁸ sono invece disponibili sul database ClinicalTrials.gov per cui è stato possibile valutare un basso rischio di bias.

4.2.6 Other bias

Ulteriori bias considerati comprendono la somiglianza delle caratteristiche alla baseline e la presenza di co-interventi nei gruppi di trattamento, la compliance dei soggetti reclutati negli studi e l'adeguatezza dei tempi di follow-up. Secondo questi parametri, nessun altro rischio di bias è stato individuato negli RCT di Dunning et al.⁷⁴ e Uthaikhup et al.⁷⁸ Al contrario, Hall et al.⁷⁵ e Huber et al.⁷⁶ non hanno fornito indicazioni rispetto alla possibilità di co-interventi nei gruppi di trattamento mentre nello studio di Jull et al.⁶⁵ questi erano permessi (24% dei soggetti) per cui è stato considerato un alto rischio di bias. Lo studio di Sharma et al.⁷⁷ infine non fornisce ulteriori informazioni rispetto a nessuno di questi aspetti per cui lo studio è considerato di bassa qualità e ad alto rischio di bias.

4.3 EFFETTO DEGLI INTERVENTI

Le informazioni ottenute dagli studi inclusi sono schematizzate nei confronti successivi per facilitarne la comprensione.

4.3.1 Esercizio terapeutico vs. placebo o lista d'attesa

In questa categoria rientrano gli studi di Hall et al.⁷⁵ e in parte di Jull et al.⁶⁵, per quanto riguarda il confronto con il gruppo di controllo.

Nello studio di Hall et al.⁷⁵ ai soggetti del gruppo sperimentale è stato richiesto di ripetere al proprio domicilio un esercizio di automobilizzazione C1-C2 secondo la tecnica descritta da Mulligan con l'utilizzo di una cinghia (C1-C2 self-SNAG) mentre ai soggetti del gruppo di controllo è stata insegnata la stessa manovra senza però effettuare il movimento del capo che avrebbe veicolato l'effetto terapeutico dell'esercizio. Ai follow-up di 4 settimane e un anno, la tecnica di automobilizzazione ha permesso una significativa ($p < 0,001$) riduzione della severità della cefalea rispetto al placebo con una riduzione media del Headache Severity Index (0-100 punti) di 22-35 punti per il gruppo sperimentale a fronte di una riduzione di 1-12 punti per il gruppo di controllo.

Nel trial di Jull et al.⁶⁵ invece è stato effettuato un confronto tra un programma di esercizi e l'*usual care*. Il programma è consistito in esercizi craniocervicali effettuati con biofeedback a pressione affiancati da esercizi in isometrica per la regione scapolare, esercizi di correzione posturale, esercizi di cocontrazione per i flessori e gli estensori cervicali ed esercizi di allungamento a discrezione del terapeuta (come presentato in Tab.2). Ai follow-up di 7 settimane e un anno, questo programma, rispetto alla lista d'attesa, ha permesso una riduzione significativa dell'intensità ($p < 0,001$ e $p < 0,01$) e della frequenza della cefalea ($p < 0,001$), della disabilità secondo il Northwick Park Neck Pain Questionnaire ($p < 0,001$) e del consumo giornaliero di farmaci ($p < 0,05$). Nessuna differenza significativa è stata evidenziata rispetto alla durata della cefalea ($p > 0,05$) e all'effetto globale percepito dal paziente ($p > 0,05$).

4.3.2 Esercizio terapeutico vs. mobilizzazioni/manipolazioni

Lo studio realizzato da Jull et al.⁶⁵ rientra anche nel seguente sottogruppo. In questo trial infatti il programma di esercizi precedentemente descritto è stato confrontato anche con un trattamento di terapia manuale consistente in tecniche di manipolazione e di mobilizzazione secondo i principi descritti da Maitland⁸⁰. Ai follow-up di 7 settimane e un anno i soggetti sottoposti al programma di esercizio terapeutico non hanno mostrato alcuna differenza significativa ($p > 0,005$) rispetto al gruppo di terapia manuale per quanto riguarda l'intensità, la durata e la frequenza della cefalea, la disabilità, l'effetto globale percepito dal paziente e il consumo giornaliero di farmaci. L'analisi ANOVA ha evidenziato che sia la terapia manuale che l'esercizio terapeutico sono fattori significativi per la riduzione della frequenza e dell'intensità della cefalea oltre che della disabilità a livello cervicale.

4.3.3 Esercizio terapeutico in un trattamento multimodale

Gli studi di Huber et al.⁷⁶ e Jull et al.⁶⁵ rientrano in questo confronto.

Nello studio di Huber et al.⁷⁶ sono stati posti vari quesiti di ricerca: i primi di tipo osservazionale, per cui un gruppo di soggetti sani è stato posto a confronto con un gruppo di soggetti con CGH; i secondi di natura interventistica per cui lo studio è stato impostato in forma di RCT ed è stata valutata l'efficacia di un trattamento multimodale in una popolazione di colletti bianchi con un importante carico di lavoro al computer (5 ore al giorno). All'interno del trattamento multimodale, schematizzato nella Tab.2, è stata data particolare importanza agli esercizi di rinforzo e di correzione posturale basati sui trigger point e sulle alterazioni elettromiografiche individuate nei muscoli analizzati precedentemente nello studio. I soggetti del gruppo di controllo sono invece solo stati istruiti a correggere la propria postura esercitandosi di fronte ad uno specchio. L'intervento sperimentale è stato l'unico a portare ad una significativa riduzione dell'intensità della CGH ($p < 0,05$) al termine del trattamento.

Nel trial di Jull et al.⁶⁵, l'ultimo dei confronti effettuati è tra il programma di esercizi di cui si è precedentemente parlato e tra un trattamento multimodale costituito da quello stesso programma e da tecniche di terapia manuale. L'aggiunta del trattamento manuale agli esercizi non ha portato ulteriori benefici rispetto all'intensità e alla frequenza della cefalea, alla disabilità, all'effetto globale percepito dal paziente e al consumo giornaliero di farmaci. Il gruppo a cui è stato somministrato il trattamento multimodale è però risultato essere l'unico con una significativa riduzione della durata della cefalea rispetto al gruppo di controllo a 7 settimane ($p < 0,001$) e 12 mesi ($p < 0,05$). Inoltre, i soggetti appartenenti a questo gruppo hanno avuto il 10% di possibilità in più di raggiungere miglioramenti buoni o ottimi (riduzione del 50% e 100% della frequenza della cefalea) rispetto ai soggetti a cui è stato somministrato solo uno dei due interventi (esercizio o terapia manuale). In nessuno dei gruppi di intervento sono stati segnalati eventi avversi gravi, sebbene il 6,7% dei soggetti abbia riportato temporanei episodi di cefalea attribuiti al trattamento somministrato.

Nei trial di Dunning et al.⁷⁴ e Uthaikhup et al.⁷⁸ è stato invece presa in esame l'efficacia di un trattamento multimodale costituito da esercizi e tecniche di mobilizzazione.

Nel caso di Uthaikhup et al.⁷⁸ è stato messo a confronto con *l'usual care* (ai soggetti è stato permesso di intervenire come ritenevano opportuno, purchè non con trattamenti fisioterapici). Ai follow-up di 11 settimane, 6 mesi e 9 mesi il trattamento multimodale è stato significativamente più efficace rispetto all'intervento di controllo nella riduzione della frequenza ($p < 0,001$), dell'intensità ($p < 0,001$) e della durata ($p < 0,05$) della cefalea, nella riduzione della disabilità e del

dolore al collo ($p < 0,001$), nel miglioramento della qualità di vita ($p < 0,001$) e nell'effetto globale percepito dal paziente ($p < 0,001$). In questo studio, in cui sono state incluse varie forme di cefalea purchè correlate con un dolore cervicale, i pazienti con CGH hanno rappresentato il 67,7% del totale. L'analisi statistica non ha mostrato interazioni significative ($p > 0,05$) tra i sottogruppi (cefalea cervicogenica e non cervicogenica) e le misure di outcome primarie e secondarie.

Nel trial di Dunning et al.⁷⁴ il trattamento multimodale è stato confrontato con le sole tecniche di manipolazione. Rispetto allo studio di Jull et al.⁶⁵ nei risultati ottenuti si sono evidenziate importanti differenze. Sebbene entrambi i trattamenti siano risultati clinicamente efficaci; ai follow-up di una settimana, 4 settimane e 3 mesi il trattamento manipolativo è risultato essere significativamente migliore rispetto all'intervento multimodale nella riduzione dell'intensità ($p < 0,001$), della durata ($p < 0,01$) e della frequenza ($p < 0,001$) della cefalea, nella disabilità secondo il Neck Disability Index ($p < 0,001$), nell'effetto globale percepito dal paziente ($p < 0,001$) e, solo a 3 mesi, nel consumo giornaliero di antidolorifici ($p < 0,001$). In entrambi i gruppi, il miglioramento nell'intensità della cefalea e nel NDI è superiore al MCID individuato in studi precedenti⁸¹⁻⁸⁴, sebbene nel caso specifico della CGH non sia ancora stato investigato. Questi risultati hanno comunque portato ad un NNT di 4,0 a favore del trattamento manipolativo al follow-up di 3 mesi. Nessun evento avverso grave è stato riportato.

Infine, il confronto presentato nello studio di Sharma et al.⁷⁷ è tra un programma di stretching e un trattamento multimodale in cui allo stretching sono stati aggiunti esercizi di controllo e di stabilizzazione per il rachide cervicale effettuati con l'utilizzo di una palla. In questo caso i follow-up sono stati effettuati solo durante e al termine del trattamento riabilitativo dopo 1, 2, 3 e 4 settimane dall'inizio del trattamento. Al follow-up di 4 settimane, sebbene entrambi i gruppi siano risultati efficaci ($p < 0,01$), l'intervento multimodale ha migliorato il punteggio al Headache Disability Inventory in modo significativamente migliore rispetto al solo stretching ($p < 0,05$). In questo studio nessuna ulteriore misura di outcome è stata considerata.

5. DISCUSSIONE

5.1 ANALISI DEI RISULTATI

Dai risultati presentati negli studi inclusi emergono diversi spunti di riflessione. L'esercizio terapeutico sembra essere più efficace nella riduzione della severità della CGH rispetto ad un placebo⁷⁵ e più efficace nella riduzione dell'intensità e della frequenza della cefalea, del consumo giornaliero di farmaci e nel miglioramento al NPQ rispetto all'*usual care*⁶⁵. Somministrando invece

un trattamento multimodale si ottengono differenze significative anche rispetto alla durata della CGH^{65,78} e, in soggetti con un'età di 50-75 anni, all'effetto globale percepito dal paziente⁷⁸. L'aggiunta di un programma di esercizi allo stretching sembra inoltre portare a miglioramenti significativi nel HDI⁷⁷. Il trattamento multimodale è apparso efficace anche prendendo in analisi la sola popolazione dei colletti bianchi. Nel trial di Huber et al.⁷⁶ i soggetti del gruppo sperimentale hanno ottenuto una riduzione dell'intensità della cefalea rispetto ai pazienti che sono stati soltanto stimolati a correggere autonomamente la propria postura.

Gli studi inclusi hanno presentato invece risultati contraddittori confrontando l'esercizio terapeutico con le tecniche di terapia manuale. Nello studio di Jull et al.⁶⁵ l'esercizio terapeutico ha portato agli stessi risultati negli outcome analizzati tanto quanto un trattamento di terapia manuale consistente nelle sole tecniche di mobilizzazione e manipolazione. In aggiunta, i pazienti a cui è stato somministrato un intervento multimodale hanno avuto il 10% in più di possibilità di ridurre del 50% e del 100% la frequenza della cefalea rispetto al solo esercizio terapeutico o alle sole tecniche manuali. Al contrario, Dunning et al.⁷⁴ hanno mostrato che un trattamento basato sulle manipolazioni è superiore ad un intervento multimodale costituito da un programma di esercizi e tecniche di mobilizzazioni nella riduzione dell'intensità, della durata e della frequenza della cefalea, nel miglioramento della disabilità secondo il NDI, nell'effetto globale percepito dal paziente e nel consumo giornaliero di antidolorifici. Il programma multimodale ha comunque portato ad un miglioramento simile o superiore all'MCID per il NDI e la NPRS.

Nel trial di Jull et al.⁶⁵, il programma di esercizi a basso carico e la terapia manipolativa hanno ottenuto outcome simili: questo risultato suggerisce che entrambi gli approcci terapeutici producano effetti simili per la riduzione del dolore. Entrambi potrebbero indurre input afferenti locali per modulare la percezione del dolore⁶⁵. È già stato indagato che le tecniche di manipolazione possano migliorare i sintomi presenti attraverso l'attivazione delle vie discendenti inibitorie^{85,86} e la stimolazione dei meccanismi inibitori a vari livelli del midollo spinale⁸⁷⁻⁸⁹. Dunning sottolinea invece come non sia ancora stata fatta chiarezza sul perché le manipolazioni possano risultare in miglioramenti maggiori⁷⁴ sebbene sia stato ipotizzato che la manipolazione possa stimolare i recettori nei muscoli paraspinali profondi mentre la mobilizzazione quelli nei muscoli superficiali⁹⁰.

L'uso delle manipolazioni vertebrali è tuttora oggetto di discussione in letteratura a causa dell'incertezza riguardo agli eventi avversi riportati^{43,57-61}. La natura dei casi riportati è spesso di tipo aneddótico^{57,59-61}. Inoltre, i soggetti trattati per un dolore al collo o per un episodio di cefalea con manipolazioni vertebrali hanno mostrato la stessa probabilità di subire un accidente cerebrovascolare rispetto ai pazienti che si sono rivolti al proprio medico⁹¹. Puentedera et al.⁹²

hanno affermato che, attraverso una selezione dei pazienti con un accurato screening delle controindicazioni e delle red flags, si potrebbe prevenire la maggior parte degli eventi avversi associati alle manipolazioni cervicali. Gli autori degli studi inclusi in questa revisione in cui sono state somministrate tecniche manipolative^{65,74} non hanno riportato eventi avversi gravi. Pertanto, nel caso in cui ci fossero preoccupazioni rispetto all'uso delle manipolazioni in soggetti con CGH, un programma di esercizi potrebbe permettere di raggiungere la MCID per il NDI e la NPRS⁷⁴ e potrebbe essere ugualmente efficace ad un trattamento manipolativo⁶⁵.

Per una gestione efficace della CGH è stato ipotizzato che gli esercizi debbano essere specifici, focalizzati più sulla capacità di resistenza e di controllo motorio piuttosto che sul recupero della forza muscolare^{25,93}. Ad eccezione dello studio di Hall et al.⁷⁵, in cui è stata valutata l'efficacia di un esercizio di automobilizzazione C1-C2, questa ipotesi è confermata anche dagli studi qui inclusi^{65,74,76-78}. Dai risultati è infatti emerso un trend comune con programmi a basso carico costituiti da esercizi di reclutamento per la muscolatura cranio cervicale con biofeedback a pressione e per la muscolatura cervicale e scapolare. Solo successivamente sono stati aggiunti esercizi di stretching, esercizi per il controllo posturale e di rinforzo con un aumento graduale del carico e l'introduzione di una resistenza elastica. Per massimizzare i risultati è stata inoltre sottolineata l'importanza di personalizzare gli esercizi in base alle disfunzioni evidenziate durante la valutazione iniziale⁷⁸.

Recenti revisioni sistematiche^{53,54} hanno sottolineato che un trattamento riabilitativo multimodale potrebbe essere la scelta d'elezione nella gestione della CGH proprio per meglio rispecchiare l'interdipendenza tra il sistema muscolare, quello articolare e il controllo neuromotorio⁹³. I risultati presentati^{65,74-78} confermano questa riflessione. Il trattamento multimodale si avvicina a quella che è la pratica clinica in cui, durante una seduta di trattamento, si educa e istruisce il paziente alle corrette strategie da attuare, si costruisce una progressione di esercizi (reclutamento, rinforzo e resistenza muscolare, automobilizzazioni, ecc.) o si somministrano tecniche manuali (stretching mobilizzazioni, manipolazioni, tecniche di neurodinamica, ecc.) per meglio adattare il proprio intervento alle disfunzioni individuate.

5.2 QUALITÀ DELLE EVIDENZE

I criteri di inclusione impostati per questa revisione hanno permesso la selezione di 6 studi^{65,74-78}: alcuni dei quali, però, di scarsa qualità metodologica.

Una delle maggiori difficoltà metodologiche riscontrate negli studi inerenti la somministrazione di un programma di esercizi è il “cieco” dei terapisti e dei pazienti. Ciò è evidente anche negli studi qui selezionati in cui non è stato possibile evitare che i terapisti fossero a conoscenza del tipo di

trattamento somministrato, mentre solo nel caso di Hall et al.⁷⁵ i pazienti, a cui è stata insegnata una tecnica di automobilizzazione, erano in cieco. La cecità dei pazienti può minimizzare i bias di aspettativa assicurando che i trattamenti siano equamente credibili per i pazienti; perciò, quando questo aspetto non viene rispettato, è importante ridurre i rischi di bias nel processo di misurazione assicurando almeno la cecità degli operatori che raccolgono e gestiscono gli outcome. Ad eccezione dello studio di Sharma et al.⁷⁷, questo è stato rispettato in tutti i trial inclusi.

Il trial di Sharma et al.⁷⁷ in particolare è risultato essere quello in cui le informazioni riportate dagli autori erano maggiormente carenti e questo ha influito sulla valutazione della qualità metodologica. Ad eccezione dei bias di performance, non è stato possibile esprimere adeguati giudizi per le ulteriori categorie a causa delle ridotte informazioni presenti nel full-text analizzato. Le caratteristiche dei gruppi di intervento alla baseline, la possibilità di co-interventi e la compliance dei soggetti non sono state analizzate. Anche i tempi di follow-up sono inadeguati non essendo stati raccolti dati a lungo termine ma solo fino al termine degli interventi somministrati (4 settimane).

Un altro importante aspetto da considerare quando viene analizzata l'efficacia di trattamenti multimodali e dell'esercizio terapeutico è la possibilità che viene data ai pazienti di effettuare co-interventi durante i periodi di somministrazione dei trattamenti e di misurazione degli outcome. La presenza di co-interventi potrebbe portare ad un aumento oppure, qualora accadesse nel gruppo di controllo, ad una riduzione della stima degli effetti del trattamento sperimentale. Nello studio di Jull et al.⁶⁵ il 24% dei soggetti reclutati si è sottoposto a trattamenti alternativi o addizionali che potrebbero aver alterato la validità dei risultati ottenuti. È importante però sottolineare che i soggetti che hanno avuto bisogno di interventi aggiuntivi siano stati il 46% di quelli del gruppo di controllo, a fronte del 12% nel gruppo di trattamento multimodale, del 19% nel gruppo di esercizio terapeutico e del 21% in quello di terapia manuale.

Al contrario, negli studi di Dunning et al.⁷⁴ e Uthaikhup et al.⁷⁸ ai soggetti reclutati non è stato permesso di sottoporsi a ulteriori trattamenti, migliorando l'affidabilità dei dati raccolti, a discapito della validità esterna dello studio.

La disomogeneità nelle caratteristiche degli studi inclusi riduce ulteriormente la forza delle evidenze presentate. In termini di rappresentatività, il campione analizzato è paragonabile alla popolazione generale in quattro trials^{65,74,75,77} mentre nei restanti sono state analizzate specifiche sotto-popolazioni: rispettivamente soggetti con un'età di 50-75 anni⁷⁸ e colletti bianchi con un importante carico di lavoro al computer⁷⁶. Il numero dei partecipanti, con meno di 20 soggetti per

braccio, è inoltre ritenuto inadeguato in tre degli studi inclusi⁷⁵⁻⁷⁷ con le eccezioni dei lavori di Dunning et al.⁷⁴, Jull et al.⁶⁵ e Uthakhpur et al.⁷⁸. Gli interventi terapeutici sono stati somministrati per un periodo compreso tra i 20 giorni e le 10 settimane con un numero di sessioni variabili da n. 6 a n. 20. Nonostante l'eterogeneità evidenziata nella posologia dei trattamenti, il trial di Huber et al. è l'unico ad apparire inadeguato con una somministrazione giornaliera del trattamento per un periodo di soli 20 giorni. Perciò, studi futuri sull'argomento dovranno avere anche l'obiettivo di definire la posologia migliore per la gestione della CGH attraverso l'esercizio terapeutico. Tre studi^{74,76,77} hanno utilizzato follow-up a breve termine, mentre nei rimanenti sono stati usati follow-up a lungo termine^{65,75,78}. Anche le misure di outcome sono apparse eterogenee. Sebbene tre studi^{65,74,78} abbiano selezionato le misure di outcome rispettando le componenti ICF, gli studi di Hall et al.⁷⁵, Huber et al.⁷⁶ e Sharma et al.⁷⁷ sono apparsi inadeguati avendo considerato un'unica misura di outcome, rispettivamente: severità della cefalea, intensità della cefalea e disabilità.

5.3 LIMITI

La validità di ogni revisione sistematica è dipendente dalla validità del processo di selezione degli articoli inclusi. Nel merito di questa revisione, sono stati impostati dei limiti rispetto alle lingue utilizzate nei trials (inglese e italiano) e la ricerca non ha incluso altri database elettronici non in lingua inglese: queste scelte potrebbero aver causato un bias nella selezione degli studi. In aggiunta, la ricerca elettronica non ha incluso alcuni database quali CINAHL, Google Scholar o EMBASE; né è stata analizzata la letteratura grigia. La selezione in base alla lingua è stata comunque effettuata solo nell'ultima fase di analisi dei full-text, dopo la lettura del titolo e dell'abstract dando l'opportunità a future revisioni di qualità metodologica superiore di tenere conto degli studi esclusi, come presentati in Appendice V – Caratteristiche degli studi esclusi.

La selezione degli studi è stata effettuata da un solo autore (SC). La presenza di due o più soggetti deputati alla selezione degli studi avrebbe potuto ridurre il rischio di bias dovuto alla soggettività con cui l'autore citato ha portato avanti il processo di selezione.

Per quanto riguarda il tipo di intervento, sono stati considerati eleggibili anche gli RCT in cui l'esercizio terapeutico, confrontato con un gruppo di controllo, è stato somministrato all'interno di un trattamento multimodale. Questa scelta, se da una parte ha permesso di includere un maggior numero di articoli e di avvicinarsi alla pratica clinica quotidiana, ha comportato una maggiore difficoltà nell'attribuire il peso che i singoli interventi terapeutici potrebbero avere all'interno di un trattamento fisioterapico. Considerare il solo esercizio terapeutico avrebbe

massimizzato la capacità di valutare l'effettiva efficacia di un programma di esercizi rispetto ai gruppi di controllo.

Infine, per i dati mancanti o le informazioni risultate essere poco chiare nella valutazione del rischio di bias non sono stati contattati gli autori degli studi inclusi. Ulteriori chiarimenti avrebbero permesso una migliore attribuzione dei rischi di bias, soprattutto nel caso di Sharma et al.⁷⁷ in cui sono state fornite solo esigue informazioni rispetto alla costruzione dello studio.

6. CONCLUSIONI

6.1 IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

I risultati emersi hanno mostrato che l'esercizio terapeutico sembrerebbe essere un approccio efficace per la gestione della CGH, sia a breve che a lungo termine, rispetto al placebo e all'*usual care*, mentre permane maggiore incertezza rispetto al trattamento manipolativo. I programmi di esercizi hanno portato ad una riduzione dell'intensità e della frequenza della cefalea, ad una riduzione della disabilità e ad un miglioramento della qualità di vita e del grado di soddisfazione del paziente. Gli esercizi somministrati sono inoltre apparsi sicuri, con effetti avversi solo temporanei e di lieve entità. Sono da preferire esercizi a basso carico focalizzati sul reclutamento e sul controllo della muscolatura craniocervicale e della regione del collo e delle spalle; solo successivamente questo programma dovrebbe essere integrato con esercizi di stretching, di controllo posturale e di rinforzo.

Tuttavia, i dati analizzati suggeriscono di integrare gli esercizi in un trattamento multimodale più ampio al cui interno devono trovare spazio tecniche manuali quali mobilizzazioni e manipolazioni vertebrali, nonostante le attuali incertezze rispetto ai possibili eventi avversi.

6.2 IMPLICAZIONI PER LA RICERCA

I limiti di questa revisione, l'eterogeneità e la scarsa qualità degli studi inclusi non permettono di giungere a conclusioni definitive rispetto all'efficacia dell'esercizio terapeutico nel trattamento della CGH. Futuri studi potrebbero avere un importante impatto sulle conclusioni a cui è giunta questa revisione.

I futuri RCT che affronteranno questo argomento dovrebbero considerare i seguenti aspetti:

- Adempiere alla registrazione dei protocolli;
- Essere realizzati in linea con le raccomandazioni del CONSORT statement^{72,94};

- Utilizzare campioni più grandi;
- Descrivere meglio i metodi di randomizzazione e di allocazione dei soggetti rispetto ai gruppi di trattamento;
- Costruire gruppi di intervento basati sul solo esercizio terapeutico e non sul trattamento multimodale, a causa della scarsa letteratura a riguardo;
- Utilizzare misure di outcome che permettano di indagare tutte le componenti ICF, in particolare la qualità della vita e la partecipazione sociale;
- Evitare la presenza di co-interventi durante il periodo di intervento e di misurazione degli outcome.

I trials con risultati negativi hanno il doppio delle possibilità di non essere riportati in letteratura rispetto a quelli in cui sono stati ottenuti risultati positivi⁹⁵. La registrazione dei protocolli metterebbe quindi a disposizione più informazioni riducendo l'impatto che i dati mancanti potrebbero avere nella scelta del trattamento più adeguato^{95,96}.

KEY POINTS

L'esercizio terapeutico è più efficace nella gestione della CGH rispetto al placebo e
all'*usual care*.

L'esercizio terapeutico, raggiungendo la MCID per il NDI e la NPRS, è da
preferire ad un intervento manipolativo qualora ci fossero preoccupazioni rispetto
a possibili eventi avversi.

È importante costruire un programma di esercizi a basso carico, specifico per la
muscolatura craniocervicale, cervicale e della regione scapolare.

Il trattamento multimodale, costituito da tecniche manuali ed esercizio terapeutico,
rimane la scelta d'elezione nel trattamento della CGH.

APPENDICI

Appendice I – Criteri diagnostici IHS³ e CHISG³²

Criteri diagnostici IHS	Criteri diagnostici CHISG
<p>A. Qualunque cefalea che soddisfi i criteri C;</p> <p>B. Segni clinici, laboratoristici e/o radiologici di una malattia o di una lesione del rachide cervicale o dei tessuti molli del collo che sia dimostrata essere causa di cefalea;</p> <p>C. Evidenza del rapporto di causa-effetto dimostrato da almeno due dei seguenti criteri:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sviluppo della cefalea in stretta relazione temporale con l'esordio del disturbo o con la comparsa della lesione cervicale;2. Miglioramento o risoluzione della cefalea parallelamente al miglioramento o alla remissione del disturbo o della lesione cervicale;3. Riduzione della motilità del collo e peggioramento della cefalea con manovre provocative;4. Abolizione della cefalea dopo blocco diagnostico di una struttura cervicale o di un nervo che ad essa si distribuisce; <p>D. Qualunque cefalea non meglio inquadrata da un'altra diagnosi ICHD-3 beta.</p> <p>Ulteriori caratteristiche che durante l'anamnesi permettono di fare una diagnosi differenziale della CGH dalla MwoA e della TTH includono il dolore side-locked, la provocazione del sintomo familiare al paziente attraverso la digitopressione dei muscoli del collo e ai movimenti del capo, e l'irradiazione del dolore in direzione posteroanteriore.</p>	<p>I. Dolore unilaterale al capo, senza side-shift;</p> <p>II. Provocazione della cefalea con posizioni non fisiologiche del collo;</p> <p>III. Provocazione della cefalea con un pressione esterna a livello dell'area occipitale o del collo posteriore omolaterale;</p> <p>IV. Limitato range di movimento del rachide cervicale;</p> <p>V. Dolore diffuso alla spalla omolaterale;</p> <p>VI. Dolore diffuso al braccio omolaterale;</p> <p>VII. Irradiazione del dolore in direzione posteroanteriore;</p> <p>VIII. Blocco nervoso anestetico con fini diagnostici Il blocco nervoso anestetico non è obbligatorio nella pratica clinica e per questo è stato inserito come ultimo criterio.</p>

Appendix II – Therapeutic Exercise Intervention Model⁶⁷

<p>Support Element An exercise categorised under this element would affect the functional status of the cardiac, pulmonary and metabolic systems.</p>
<p>Base Element Exercises categorised under base would affect the functional status of the muscular and skeletal systems and is commonly linked to the biomechanical element. This element provides the bases for movement as follows:</p> <ul style="list-style-type: none">– Extensibility/stiffness properties of muscle, fascia and periarticular tissues for range of motion and stretching exercises;– Mobility of neuromeningeal tissue for neural mobilisation exercises;– Force or torque capability of muscles and the related muscle length-tension properties for strengthening exercises and endurance of muscle also involved in strengthening for endurance-training exercises.
<p>Modulator Element Exercises under this element relate to motor control for neuromuscular re-education as follows:</p> <ul style="list-style-type: none">– Patterns and synchronisation of muscle recruitment;– Feedforward or feedback systems using verbal, visual, tactile and other proprioceptive inputs to the patient.
<p>Biomechanical Element This element is an interface between motor control associated with the modulator element and musculoskeletal function associated with the base element. Components of the biomechanical element include:</p> <ul style="list-style-type: none">– Static stabilisation forces involved in alignment and muscle recruitment;– Dynamic stabilisation forces involved in arthrokinetics, osteokinetics and kinematics.
<p>Cognitive/Affective Element Exercises in this category affects the functional status of the psychological system as it is related to movement as follows:</p> <ul style="list-style-type: none">– The cognitive ability to learn;– Patient and caregiver compliance;– Motivation;– Emotional status.

Appendice III – Strategie di ricerca utilizzate

MEDLINE (PubMed)	CENTRAL	PEDro
#1 “Headache disorders” [MeSH]	#1 MeSH descriptor: [Headache]	#1 headache disorder*
#2 Headache [MeSH]	explode all trees	#2 “cervicogenic headache”
#3 cephalgi*[tiab] OR cephalalgi*[tiab]	#2 MeSH descriptor: [Headache Disorders] explode all trees	#3 CGH
#4 “cervicogenic headache”[tiab]	#3 cephalgi* or cephalalgi*	#4 CeH
#5 “cervical headache”[tiab]	#4 “cervicogenic headache”	#5 cervical headache
#6 “cervical migraine”[tiab]	#5 cervical and headache	#6 “cervical migraine”
#7 CGH[tiab] OR CeH[tiab]	#6 “cervical migraine”	#7 “occipital headache”
#8 cervicodinia[tiab]	#7 cervicodinia	#8 cephalgi*
#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR 7 OR 8	#8 CGH or CeH	#9 cephalalgi*
#10 “Physical therapy modalities” [MeSH]	#9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	#10 cervicodinia
#11 “Exercise therapy” [MeSH]	#10 MeSH descriptor: [Exercise]	#11 “secondary headache”
#12 exercis*[tiab]	explode all trees	#12 headache exercis*
#13 rehabilitation [MeSH]	#11 exercis*	#13 headache rehabilitation
#14 “physical activity”[tiab]	#12 rehabilitation	#14 headache physiotherap*
#15 ”reconditioning activity”[tiab]	#13 physiotherap* or (physical and therap*)	#15 headache train*
#16 kinesiotherap*[tiab]	#14 “physical activity”	#16 headache retrain*
#17 train*[tiab] OR retrain*[tiab]	#15 reconditioning and activit*	#17 headache kinesiotherap*
#18 hydrotherapy[tiab] OR hydrokinesitherapy[tiab]	#16 kinesiotherap*	#18 headache hydrotherapy
#19 yoga[tiab] OR pilates[tiab] OR “tai ji”[tiab] OR danc*[tiab] OR shiatsu[tiab] OR acupressure[tiab] OR osteopath*[tiab] OR chiropract*[tiab]	#17 train* or retrain*	#19 headache hydrokinesitherapy
#20 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	#18 hydrotherapy or hydrokinesitherapy	#20 headache yoga
#21 strength*[tiab] OR resistance[tiab] OR endurance[tiab] OR stretch*[tiab] OR postural*[tiab] OR ergonomic*[tiab] OR stabil*[tiab] OR balance[tiab] OR cognitiv*[tiab] OR propriocept*[tiab] OR coordination[tiab] OR reposition*[tiab] OR pattern[tiab] OR synchronization[tiab] OR dynamic[tiab] OR static[tiab] OR “motor control”[tiab] OR coactivation[tiab] OR destabilization[tiab] OR neuromuscular[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR global[tiab] OR myofascial[tiab] OR agility[tiab] OR relaxation[tiab] OR cardiovascular[tiab] OR respiratory[tiab] OR pulmonary[tiab]	#19 yoga or pilates or “tai ji” or danc* or shiatsu or acupressure or osteopath* or chiropract*	#21 headache pilates
	#20 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	#22 headache tai ji
	#21 strength* or resistance or endurance or stretch* or postural* or ergonomic* or stabil* or balance or cognitiv* or propriocept* or coordination or reposition or pattern or synchronization or dynamic or static or “motor control” or coactivation or destabilization or neuromuscular or therapeutic* or global or myofascial or agility or relaxation or cardiovascular or respiratory or pulmonary or aerobic* or function* or occupation* or active or passive or biofeedback or neurofeedback or “proprioceptive neuromuscular facilitation” or mindfulness or cervical or craniocervical or neck or scapular or thoracic or scapulothoracic or	#23 headache danc*
		#24 headache shiatsu
		#25 headache acupressure
		#26 headache osteopath*
		#27 headache chiropract*

OR aerobic*[tiab] OR function*[tiab] OR occupation*[tiab] OR active[tiab] OR passive[tiab] OR biofeedback[tiab] OR neurofeedback [MeSH] OR “proprioceptive neuromuscular facilitation”[tiab] OR mindfulness[tiab] OR cervical[tiab] OR craniocervical[tiab] OR neck[tiab] OR scapular[tiab] OR thoracic[tiab] OR scapulothoracic[tiab] OR shoulder[tiab] OR “upper extremity”[tiab] OR “upper limb”[tiab] OR lumbar[tiab] OR pelvic[tiab] OR lumbopelvic[tiab] OR trunk[tiab] OR vestibular[tiab] OR temporomandibular[tiab] OR oculomotor[tiab] OR eccentric[tiab] OR concentric [tiab] OR isometric[tiab] OR isotonic[tiab]

shoulder or “upper extremity” or “upper limb” or lumbar or pelvic or lumbopelvic or trunk or vestibular or temporomandibular or oculomotor or eccentric or concentric or isometric or isotonic

#22 #20 and #21

#23 #9 and #22

#22 #20 AND #21

#23 #9 AND #22

ClinicalTrials.gov

(cephalgi* OR cephalalgi*) OR “cervicogenic headache” OR “cervical headache” OR “cervical migraine” OR (CGH OR CeH) OR cervicodynia

Appendice IV – Caratteristiche degli studi inclusi^{65,74-78}

Dunning et al., 2016

Design	Multicenter RCT
Participants	n. 110 aged 18 to 65 years; n. 58 Group 1 (71% F), n. 52 Group 2 (64% F) mean ages: 34,1 years (Group 1), 36,4 years (Group 2) Diagnosis: Chronic CGH Inclusion criteria: CHISG diagnostic criteria, headache frequency of at least 1 per week for a minimum of 3 months, a minimum headache intensity pain score of 2 points, a minimum disability score of 20% or greater (on NDI scale) Exclusion criteria: other primary headaches, bilateral headaches, any red flags, two or more positive neurologic signs consistent with nerve root compression, diagnosis of cervical spinal stenosis, bilateral upper extremity symptoms, evidence of central nervous system involvement, history of whiplash injury within the previous 6 weeks, prior surgery to the head or neck, treatment for head or neck pain from any practitioner within the previous month, physical therapy or chiropractic treatment for head or neck pain within the previous 3 months, pending legal action regarding head or neck pain, positive screening questions for cervical artery disease
Interventions	Group 1: Manipulation (Man) Group 2: Mobilization & Exercise (MobE) Treatment schedule: 4 weeks, 6-8 sessions
Outcomes	Follow-up: 1 week, 4 weeks and 3 months HEADACHE FREQUENCY, INTENSITY AND DURATION Number of days with headache in the last week, NPRS and total hours of headache in the last week Results: significant favouring Man over MobE DISABILITY Neck Disability Index (NDI) Results: significant favouring Man over MobE GLOBAL PERCEIVED EFFECT Global Rating of Change (GRC) Results: significant favouring Man over MobE MEDICATION INTAKE Number of times the patient had taken narcotic or over-the-counter pain medication in the past week Results: significant favouring Man over MobE ADVERSE EVENTS No “major” adverse events were reported for either group; no data on the occurrence of “minor” adverse events
Notes	Both groups made clinical improvement The NNT was 4,0 in favor of the manipulation group at 3 month follow-up, based on the cutoff score of 2 points on the NPRS

Risk of bias

<i>Bias</i>	<i>Author's judgment</i>	<i>Support for judgment</i>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	“performed by using a computer-generated randomized table of number created by an individual not involved with recruiting patients”
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	“index cards were prepared (...), folded and placed in sealed opaque envelopes”
Blinding of participants and/or personnel (performance bias)	High risk	“based on the nature of the interventions it was not possible to blind patients or treating therapists”

Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	“all outcome measures were collected by an assessor blind to group assignment” “the examining therapist remained blind to patient’s treatment group assignment at all times”
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	“missing data are computed using regression equations” “intention-to-treat analysis was performed”
Selective outcome reporting (reporting bias)	Low risk	Protocol available ClinicalTrials.gov identifier: NCT01580280
Other bias	Low risk	“any use of other modalities were not provided” (co-interventions)

Design	RCT
Participants	n. 32 aged 18 to 66 years; n. 16 Group 1 (5 males, 11 females), n. 16 Group 2 (8 males, 8 females) mean ages: 38±14 years (Group 1), 33±11 (Group 2) Diagnosis: Sub-acute CGH Inclusion criteria: IHS or CHISG diagnostic criteria, headache with neck stiffness and/or pain, headache for the past 3 month at least once per week and positive flexion-rotation test (FRT) with restriction greater than 10° Exclusion criteria: headache not of cervical origin, physiotherapy or chiropractic treatment in the past 3 month, headache with autonomic involvement, dizziness or visual disturbance, congenital conditions of the cervical spine, contraindication to manipulative therapy, involvement in litigation or compensation, inability to tolerate the flexion-rotation test
Interventions	Group 1: C1-C2 self-SNAG (SS) Group 2: Placebo C1-C2 self-SNAG (PI) Treatment schedule: 1 day, home-exercise twice daily for the following 12 months
Outcomes	Follow-up: 4 weeks and 1 year HEADACHE SEVERITY Headache severity index (score 0-100, maximum score: 100) Results: significant favouring SS over PI
Notes	/

Risk of bias

<i>Bias</i>	<i>Author's judgment</i>	<i>Support for judgment</i>
Random sequence generation (selection bias)	High risk	“allocated to treatment group using lottery ticket randomization chosen from concealed container”
Allocation concealment (selection bias)	High risk	“allocated to treatment group using lottery ticket randomization chosen from concealed container”
Blinding of participants and/or personnel (performance bias)	Low risk	“patients were unaware of whether they received the active intervention or not” “the subjects were blinded to the group allocation”
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	“an assessor, blind to group allocation”
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	“there were no dropouts” so the ITT-analysis was not necessary
Selective outcome reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol available
Other bias	High risk	Co-interventions not addressed

Design	Observational study and RCT
Participants	n. 60 aged 25 to 55 years; n. 20 Group 1 (healthy subjects, 75% F), n. 20 Group 2 (75% F), n. 20 Group 3 (75% F) mean ages: 36,5 years (healthy women), 36,3 years (healthy men), 37,8 years (women with CGH), 39,5 years (men with CGH) Diagnosis: office workers with myofascial pain syndrome coexisting with chronic CGH Inclusion criteria: unilateral cervicogenic headache according to CHISG criteria which coexisted with myofascial pain syndrome described by Graff-Radford, all patients worked with the computer work stations more than 5h a day with the same full-time employment for 5 years Exclusion criteria: tension-type headaches, migraines, systemic inflammatory disease, malignant diseases, neurologic diseases, head or neck trauma, cervical radiculopathies, social troubles, lack of motivation
Interventions	Group 1: Healthy Controls (HC) Group 2: Supervised Group (SuG) Group 3: Untreated Group (UnG) Treatment schedule: 20 days, 3 sessions per day (20 minutes each)
Outcomes	Follow-up: immediately after treatment (day 20) HEADACHE INTENSITY VAS Results: significant intensity in SuG and UnG over HC, significant reduction only in SuG
Notes	/

Risk of bias

<i>Bias</i>	<i>Author's judgment</i>	<i>Support for judgment</i>
Random sequence generation (selection bias)	High risk	"divided (...) by the statistical expert who did not know the personal medical history or the treatment regime"
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and/or personnel (performance bias)	High risk	Not possible due to study design
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	"the neurophysiologist was not aware of allocation in the case of particular patient"
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	"seven patients failed with their presence due to different reasons (...) therefore the final examined sample included forty patients"
Selective outcome reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol available
Other bias	High risk	Co-interventions not addressed "data mining was performed to match patients and healthy volunteers with age, sex and the basic anthropomorphic properties" (baseline data)

Design	Multicenter RCT
Participants	n. 200 aged 18 to 60 years; n. 48 Group 1 (77,1% F), n. 51 Group 2 (62,8% F), n. 52 Group 3 (82,7% F), n. 49 Group 4 (57,1% F) mean ages: 36,5 years (Group 1), 36,8 years (Group 2), 36,8 years (Group 3), 36,6 years (Group 4) Diagnosis: Chronic CGH Inclusion criteria: CHISG diagnostic criteria and headache frequency of at least one per week over a period of 2 months to 10 years Exclusion criteria: specified bilateral headaches, features suggestive of migraine, any condition that might contraindicate manipulative therapy, involvement in litigation or workers' compensation, physiotherapy or chiropractic treatment for headache in the previous 12 months
Interventions	Group 1: Usual Care (UC) Group 2: Manipulative therapy (MT) Group 3: Exercise (ExT) Group 4: Combined therapy (MT+ExT) Treatment schedule: 6 weeks, 8-12 sessions (30 minutes each)
Outcomes	Follow-up: immediately after treatment (week 7), 3 months, 6 months, 12 months HEADACHE FREQUENCY AND INTENSITY Number of headache days in the past week and VAS Results: significant favouring MT, ExT and MT+ExT over UC; no significant difference between MT, ExT and MT+ExT HEADACHE DURATION Average number of hours that headaches lasted in the past week Results: significant only for MT+ExT over UC, DISABILITY Northwick Park Neck Pain Questionnaire (NPQ) Results: significant favouring ExT and MT+ExT over UC; no significant difference between ExT and MT+ExT GLOBAL PERCEIVED EFFECT VAS Results: significant favouring MT and MT+ExT over UC; no significant difference for MT or MT+ExT when compared to ExT MEDICATION INTAKE Daily dose of analgesics with the Anatomic Therapeutic Chemical code Results: significant favouring MT, ExT and MT+Ext over UC; no significant difference between MT, ExT and MT+ExT ADVERSE EVENTS No important adverse events with treatment were reported in any group; 6,7% of headaches were provoked by treatment
Notes	10% better chance of achieving a good or excellent outcome (50% reduction in headache frequency) with MT+ExT over MT or ExT alone

Risk of bias

<i>Bias</i>	<i>Author's judgment</i>	<i>Support for judgment</i>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	"2 x 2 factorial design" "randomized permuted block design (...) with stratification for length of headache history (...) and city of residence"
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	"an independent body implemented randomization by telephone contact with each trial center"
Blinding of participants and/or personnel (performance bias)	High risk	"the nature of interventions precluded any blinding of physiotherapists or participants to assigned treatments"

Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	“with (...) blinded outcome assessment”
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	“all analyses (...) were performed on an intention-to-treat principle”
Selective outcome reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol available
Other bias	High risk	“during the 12 months after the treatment period, 24% sought additional or alternate treatment” (co-interventions)

Design	RCT
Participants	n. 30 aged 20 to 40 years; n. 15 Group 1 (100% F), n. 15 Group 2 (100% F) mean ages: 23,5±2,99 years (Group 1), 22,9±2,38 years (Group 2) Diagnosis: CGH Inclusion criteria: CHISG diagnostic criteria Exclusion criteria: specified bilateral headaches (tension type headache), features suggestive of migraine and chronic respiratory disease
Interventions	Group 1: Stretching and Exercise (St+Ex) Group 2: Stretching (St) Treatment schedule: 4 weeks, 12 sessions (3 times a week)
Outcomes	Follow-up: during every week of treatment (1 st week, 2 nd week, 3 rd week, 4 th week) DISABILITY Headache Disability Inventory (HDI) Results: significant for both St+Ex and St, significant favouring St+Ex over St
Notes	/

Risk of bias

<i>Bias</i>	<i>Author's judgment</i>	<i>Support for judgment</i>
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not reported
Blinding of participants and/or personnel (performance bias)	High risk	Not possible due to study design
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear risk	Not reported
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	Not reported
Selective outcome reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol available
Other bias	High risk	No other information provided

Design	RCT
Participants	n. 65 aged 50 to 75 years; n. 32 Group 1 (90,6% F), n. 33 Group 2 (81,8% F) mean ages: 61,6 years (Group 1), 59,9 years (Group 2) Diagnosis: Chronic headache diagnosed as either migraine, tension-type, cervicogenic (67,7%) or mixed headache Inclusion criteria: headache diagnosis according to the criteria of the IHS or for cervicogenic headache the criteria of the CHISG, frequency at least once per week over the past year, evidence of cervical musculoskeletal impairment, neck ≥ 3 on a 0-10 VAS and neck disability ≥ 10 out of 100 as measured by the Neck Disability Index (NDI) Exclusion criteria: headache diagnosed as temporal arteritis, trigeminal neuralgia, cluster headache or chronic paroxysmal hemicrania(s) continua, temporomandibular disorders, neurologic disorders, cognitive disturbance, previous serious head and neck trauma, any condition that contraindicated cervical mobilization or receipt of physiotherapy treatment for headache during the past 12 months
Interventions	Group 1: Usual Care (UC) Group 2: Mobilization & Exercise (MobE) Treatment schedule: 10 weeks, 14 sessions (45 minutes each, two sessions per week for the first 4 weeks followed by one session per week for the last 6 weeks)
Outcomes	Follow-up: 11 weeks, 6 months and 9 months HEADACHE FREQUENCY, INTENSITY AND DURATION Total number of headache days per week, 0-10 NRS and number of hours of headache for each day in the past week Results: significant favouring MobE over UC NECK PAIN AND DISABILITY VAS and Thai version of the Neck Disability Index (NDI-TH) Results: significant favouring MobE over UC QUALITY OF LIFE Thai version of the Medical Outcomes Study SF-36 Results: significant favouring MobE over UC GLOBAL PERCEIVED EFFECT 0-10 scale Results: significant favouring MobE over UC MEDICATION INTAKE Sum of Defined Daily Doses (DDD) of all medications consumed in 1 week Results: no significant difference between MobE and UC ADVERSE EVENTS No significant adverse effects were reported in either group
Notes	“subgroups analyses were explored to determine whether any effects of neck treatment differed according to headache diagnosis (cervicogenic or non-cervicogenic)” “no interactions between subgroups and treatment allocation over time for the (...) outcomes”

Risk of bias

<i>Bias</i>	<i>Author's judgment</i>	<i>Support for judgment</i>
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	“randomization was undertaken by and independent research assistant not otherwise involved in the trial” “by computer-generated permuted blocks with a block size of four, stratified (...) to ensure similar dysfunction between groups”
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	“allocation was concealed in sequentially numbered, sealed, opaque envelopes”

Blinding of participants and/or personnel (performance bias)	High risk	“blinding of the treating physiotherapists and participants was not possible”
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	“blinded assessors collected all baseline and follow-up physical measures and entered questionnaire data”
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	“imputation method was used for handling missing data”
Selective outcome reporting (reporting bias)	Low risk	Protocol available ClinicalTrials.gov identifier: NCT01736774
Other bias	Low risk	“participants receiving the physiotherapy intervention were asked to refrain from seeking other treatment” (co-interventions) “significant differences were evident in age and baseline data (...) between the groups, (...) were adjusted in the three-way interaction analyses” (baseline data)

Appendice V – Caratteristiche degli studi esclusi

Excluded study	Reason for exclusion: design
Fleming et al. 2007 ⁹⁷	Cohort study
Hainsworth et al. 2014 ⁹⁸	Non-controlled trial
Mongini et al. 2008 ⁹⁹	Non-randomised trial
Mongini et al. 2012 ¹⁰⁰	Non-randomised trial
Schoensee et al. 1995 ¹⁰¹	Non-controlled trial

Excluded study	Reason for exclusion: participants
Andersen et al. 2011 ¹⁰²	Only neck/shoulder pain
Andersen et al. 2011 ¹⁰³	Only neck/shoulder pain
Bjorklund et al. 2012 ¹⁰⁴	Only neck/shoulder pain
Blanchard et al. 1982 ¹⁰⁵	Tension-type headache, migraine or combined
Gram et al. 2014 ¹⁰⁶	Only neck/shoulder pain (CGH associated sometimes)
Janseen & Neutgens 1986 ¹⁰⁷	Tension-type headache, migraine or combined
Makofsky et al. 2011 ¹⁰⁸	Healthy subjects
Sjogren et al. 2005 ¹⁰⁹	Non-homogeneous sample (all types of headache are included)
Slavin-Spenney et al. 2013 ¹¹⁰	Non-homogeneous sample (non-classified headaches)
Svedmark et al. 2016 ¹¹¹	Only neck pain
ter Kuile et al. 1994 ¹¹²	Non-homogeneous sample (non-classified headaches)
Ylinen et al. 2010 ¹¹³	Non-homogeneous sample (all types of headache related to neck pain are included)

Excluded study	Reason for exclusion: interventions
Bodes-Pardo et al. 2013 ¹¹⁴	Only manual treatment (intervention group: trigger points; control group: sham trigger points)
Haas et al. 2004 ¹¹⁵	Only manipulative treatment (therapeutic exercise at the discretion of the therapist)
Hanson et al. 2016 ¹¹⁶	Only manual treatment
von Piekartz & Hall 2013 ¹¹⁷	Therapeutic exercise is not an important part of the treatment (administered at the discretion of the therapist)
von Piekartz & Ludtke 2011 ¹¹⁸	Therapeutic exercise is not an important part of the treatment (administered at the discretion of the therapist)
Youssef & Shanb 2012 ¹¹⁹	Comparison between mobilization and massage (therapeutic exercise in both group, control and experimental)

Excluded study	Reason for exclusion: outcomes
Stanton & Jull 2003 ¹²⁰	Secondary analysis of the locus of control from the results of Jull et al. 2002 ⁶⁵

Excluded study	Reason for exclusion: language
Ding & Tang 2015 ¹²¹	Chinese

Ongoing study	Comments
Rinne et al. 2016 ⁷⁹	PUBLISHED PROTOCOL The published protocol respects the inclusion criteria of this review
Official title: “Spinal manipulation and dry needling versus conventional physical therapy in patients with cervicogenic headache: a multi-center randomized clinical trial”	RECRUITING The study should respect the inclusion criteria of this review ClinicalTrials.gov identifier: NCT02373605
Official title: “Efficacy of specific neck rehabilitation on unilateral neck related headache, and structural changes of cerebral gray and white matter”	RECRUITING The study should respect the inclusion criteria of this review ClinicalTrials.gov identifier: NCT02908984

BIBLIOGRAFIA

1. Sjaastad O, Saunte C, Hovdahl H, Breivik H, Grønbaek E. "Cervicogenic" headache. An hypothesis. *Cephalalgia*. 1983 Dec;3(4):249-56.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1-96.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808.
4. Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193-210.
5. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1147-57.
6. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014 May 21;15:31.
7. Nilsson N. The prevalence of cervicogenic headache in a random population sample of 20-59 year olds. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995 Sep 1;20(17):1884-8.
8. Sjaastad O, Fredriksen TA. Cervicogenic headache: criteria, classification and epidemiology. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 Mar-Apr;18(2 Suppl 19):S3-6.
9. Sjaastad O. Cervicogenic headache: comparison with migraine without aura; Vågå study. *Cephalalgia*. 2008 Jul;28 Suppl 1:18-20.
10. Knackstedt H, Bansevicius D, Aaseth K, Grande RB, Lundqvist C, Russell MB. Cervicogenic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*. 2010 Dec;30(12):1468-76. Epub 2010 May 19.
11. Haldeman S, Dagenais S. Cervicogenic headaches: a critical review. *Spine J*. 2001 Jan-Feb;1(1):31-46.
12. Sjaastad O, Bakketeig LS. Prevalence of cervicogenic headache: Vågå study of headache epidemiology. *Acta Neurol Scand*. 2008 Mar;117(3):173-80. Epub 2007 Nov 20.
13. Rasmussen BK. Epidemiology and socio-economic impact of headache. *Cephalalgia*. 1999 Dec;19 Suppl 25:20-3.

14. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Oct;21(10):718-79. Epub 2011 Sep 15.
15. Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB. Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *J Occup Environ Med*. 1997 Apr;39(4):320-7.
16. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. *Headache*. 1990 Nov;30(11):725-6.
17. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. The Cervicogenic Headache International Study Group. *Headache*. 1998 Jun;38(6):442-5.
18. Bogduk N, Corrigan B, Kelly P, Schneider G, Farr R. Cervical headache. *Med J Aust*. 1985 Sep 2;143(5):202, 206-7.
19. Pfaffenrath V, Dandekar R, Pöllmann W. Cervicogenic headache--the clinical picture, radiological findings and hypotheses on its pathophysiology. *Headache*. 1987 Oct;27(9):495-9.
20. Bogduk N. Cervicogenic headache: anatomic basis and pathophysiologic mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 2001 Aug;5(4):382-6.
21. Antonaci F, Sjaastad O. Cervicogenic headache: a real headache. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Apr;11(2):149-55.
22. Sjaastad O, Wang H, Bakketeig LS. Neck pain and associated head pain: persistent neck complaint with subsequent, transient, posterior headache. *Acta Neurol Scand*. 2006 Dec;114(6):392-9.
23. Zito G, Jull G, Story I. Clinical tests of musculoskeletal dysfunction in the diagnosis of cervicogenic headache. *Man Ther*. 2006 May;11(2):118-29. Epub 2005 Jul 18.
24. Vincent MB. Cervicogenic headache: a review comparison with migraine, tension-type headache, and whiplash. *Curr Pain Headache Rep*. 2010 Jun;14(3):238-43.
25. Watson DH, Trott PH. Cervical headache: an investigation of natural head posture and upper cervical flexor muscle performance. *Cephalalgia*. 1993 Aug;13(4):272-84; discussion 232.
26. Jull G, Barrett C, Magee R, Ho P. Further clinical clarification of the muscle dysfunction in cervical headache. *Cephalalgia*. 1999 Apr;19(3):179-85.
27. Jull G, Amiri M, Bullock-Saxton J, Darnell R, Lander C. Cervical musculoskeletal impairment in frequent intermittent headache. Part 1: Subjects with single headaches. *Cephalalgia*. 2007 Jul;27(7):793-802.

28. Amiri M, Jull G, Bullock-Saxton J, Darnell R, Lander C. Cervical musculoskeletal impairment in frequent intermittent headache. Part 2: subjects with concurrent headache types. *Cephalalgia*. 2007 Aug;27(8):891-8. Epub 2007 Jul 3.
29. Aaseth K, Grande RB, Benth JŠ, Lundqvist C, Russell MB. 3-Year follow-up of secondary chronic headaches: the Akershus study of chronic headache. *Eur J Pain*. 2011 Feb;15(2):186-92. Epub 2010 Jul 27.
30. D'Amico D, Leone M, Bussone G. Side-locked unilaterality and pain localization in long-lasting headaches: migraine, tension-type headache, and cervicogenic headache. *Headache*. 1994 Oct;34(9):526-30.
31. Nicholson GG, Gaston J. Cervical headache. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2001 Apr;31(4):184-93.
32. Fredriksen TA, Antonaci F, Sjaastad O. Cervicogenic headache: too important to be left undiagnosed. *J Headache Pain*. 2015;16:6. Epub 2015 Jan 20.
33. Rubio-Ochoa J, Benítez-Martínez J, Lluch E, Santacruz-Zaragozá S, Gómez-Contreras P, Cook CE. Physical examination tests for screening and diagnosis of cervicogenic headache: A systematic review. *Man Ther*. 2016 Feb;21:35-40. Epub 2015 Sep 21.
34. Knackstedt H, Kråkenes J, Bansevicius D, Russell MB. Magnetic resonance imaging of craniovertebral structures: clinical significance in cervicogenic headaches. *J Headache Pain*. 2012 Jan;13(1):39-44. Epub 2011 Sep 27.
35. Bogduk N. The neck and headaches. *Neurol Clin*. 2014 May;32(2):471-87. Epub 2014 Feb 28.
36. Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009 Oct;8(10):959-68.
37. Bovim G, Berg R, Dale LG. Cervicogenic headache: anesthetic blockades of cervical nerves (C2-C5) and facet joint (C2/C3). *Pain*. 1992 Jun;49(3):315-20.
38. Martelletti P, Di Sabato F, Granata M, Alampi D, Apponi F, Borgonuovo P, et al. Epidural corticosteroid blockade in cervicogenic headache. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1998 Jan-Feb;2(1):31-6.
39. Martelletti P. Proinflammatory pathways in cervicogenic headache. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 Mar-Apr;18(2 Suppl 19):S33-8.
40. Martelletti P. Inflammatory mechanisms in cervicogenic headache: an integrative view. *Curr Pain Headache Rep*. 2002 Aug;6(4):315-9.
41. Bolton S, O'Shaughnessy CT, Goadsby PJ. Properties of neurons in the trigeminal nucleus caudalis responding to noxious dural and facial stimulation. *Brain Res*. 2005 Jun 7;1046(1-2):122-9.

42. Bogduk N. The anatomical basis for cervicogenic headache. *J Manipulative Physiol Ther.* 1992 Jan;15(1):67-70.
43. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML. Therapeutic options for cervicogenic headache. *Expert Rev Neurother.* 2014 Jan;14(1):39-49. Epub 2013 Dec 2.
44. Martelletti P, van Suijlekom H. Cervicogenic headache: practical approaches to therapy. *CNS Drugs.* 2004;18(12):793-805.
45. Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, Ziade FM, Tawfik OM. Occipital nerve blockade for cervicogenic headache: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Pain Pract.* 2006 Jun;6(2):89-95.
46. Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, Ziade FM, Tawfik OM. Repetitive occipital nerve blockade for cervicogenic headache: expanded case report of 47 adults. *Pain Pract.* 2006 Dec;6(4):278-84
47. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, Narouze S, Grosberg B, Nett R, et al. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management - a systematic review and suggestions for future research. *Headache.* 2010 Jun;50(6):943-52. Epub 2010 May 7.
48. Langevin P, Peloso PM, Lowcock J, Nolan M, Weber J, Gross A, et al. Botulinum toxin for subacute/chronic neck pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD008626.
49. Gallagher RM. Cervicogenic headache. *Expert Rev Neurother.* 2007 Oct;7(10):1279-83.
50. Racicki S, Gerwin S, DiClaudio S, Reinmann S, Donaldson M. Conservative physical therapy management for the treatment of cervicogenic headache: a systematic review. *J Man Manip Ther.* 2013 May;21(2):113-24.
51. Grant T, Niere K. Techniques used by manipulative physiotherapists in the management of headaches. *Aust J Physiother.* 2000;46(3):215-222.
52. Bronfort G, Nilsson N, Haas M, Evans R, Goldsmith CH, Assendelft WJ, et al. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD001878.
53. Miller J, Gross A, D'Sylva J, Burnie SJ, Goldsmith CH, Graham N, et al. Manual therapy and exercise for neck pain: a systematic review. *Man Ther.* 2010 Aug;15(4):334-54.
54. Chaïbi A, Russell MB. Manual therapies for cervicogenic headache: a systematic review. *J Headache Pain.* 2012 Jul;13(5):351-9. Epub 2012 Mar 30.
55. Gross A, Kay TM, Paquin JP, Blanchette S, Lalonde P, Christie T, et al. Exercises for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 28;1:CD004250.
56. Gross A, Langevin P, Burnie SJ, Bédard-Brochu MS, Empey B, Dugas E, et al. Manipulation and mobilisation for neck pain contrasted against an inactive control or another active treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 23;(9):CD004249.

57. Ernst E. Manipulation of the cervical spine: a systematic review of case reports of serious adverse events, 1995-2001. *Med J Aust.* 2002 Apr 15;176(8):376-80.
58. Cagnie B, Vinck E, Beernaert A, Cambier D. How common are side effects of spinal manipulation and can these side effects be predicted? *Man Ther.* 2004 Aug;9(3):151-6.
59. Oppenheim JS, Spitzer DE, Segal DH. Nonvascular complications following spinal manipulation. *Spine J.* 2005 Nov-Dec;5(6):660-6; discussion 666-7.
60. Carlesso LC, Gross AR, Santaguida PL, Burnie S, Voth S, Sadi J. Adverse events associated with the use of cervical manipulation and mobilization for the treatment of neck pain in adults: a systematic review. *Man Ther.* 2010 Oct;15(5):434-44. Epub 2010 Mar 12.
61. Hebert JJ, Stomski NJ, French SD, Rubinstein SM. Serious Adverse Events and Spinal Manipulative Therapy of the Low Back Region: A Systematic Review of Cases. *J Manipulative Physiol Ther.* 2015 Nov-Dec;38(9):677-91. Epub 2013 Jun 17.
62. Kisner C, Colby LA. *Therapeutic exercise: foundations and techniques.* 5th ed. Philadelphia: F.A. Davis; 2007.
63. O'Leary S, Falla D, Jull G. Recent advances in therapeutic exercise for the neck: implications for patients with head and neck pain. *Aust Endod J.* 2003 Dec;29(3):138-42.
64. Jull G, Moore A, Falla D, Lewis J, McCarthy C, Sterling M. *Grieve's Modern Manual Therapy.* 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2015.
65. Jull G, Trott P, Potter H, Zito G, Niere K, Shirley D, et al. A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002 Sep 1;27(17):1835-43; discussion 1843.
66. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
67. Sahrman SA. *Diagnosis and treatment of movement impairment syndrome.* St. Louis: Mosby; 2002.
68. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. *Cephalalgia.* 2012 Jan;32(1):6-38.
69. Bendtsen L, Bigal ME, Cerbo R, Diener HC, Holroyd K, Lampl C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in tension-type headache: second edition. *Cephalalgia.* 2010 Jan;30(1):1-16.
70. Kay TM, Gross A, Goldsmith CH, Rutherford S, Voth S, Hoving JL, et al. Exercises for mechanical neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD004250.

71. Varatharajan S, Ferguson B, Chrobak K, Shergill Y, Côté P, Wong JJ, et al. Are non-invasive interventions effective for the management of headaches associated with neck pain? An update of the Bone and Joint Decade Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur Spine J*. 2016 Jul;25(7):1971-99. Epub 2016 Feb 6.
72. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41. Epub 2010 Feb 18.
73. nilde.bo.cnr.it [Internet]. Bologna: Consiglio Nazionale delle Ricerche Biblioteca dell'Area di Bologna [cited 2017 Jun 07]. Available from: <https://nilde.bo.cnr.it/index.php>
74. Dunning JR, Butts R, Mourad F, Young I, Fernandez-de-Las Peñas C, Hagins M, et al. Upper cervical and upper thoracic manipulation versus mobilization and exercise in patients with cervicogenic headache: a multi-center randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Feb 6;17:64.
75. Hall T, Chan HT, Christensen L, Odenthal B, Wells C, Robinson K. Efficacy of a C1-C2 self-sustained natural apophyseal glide (SNAG) in the management of cervicogenic headache. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2007 Mar;37(3):100-7.
76. Huber J, Lisiński P, Polowczyk A. Reinvestigation of the dysfunction in neck and shoulder girdle muscles as the reason of cervicogenic headache among office workers. *Disabil Rehabil*. 2013 May;35(10):793-802. Epub 2012 Aug 14.
77. Sharma D, Sen S, Dhawan A. Effects of cervical stabilization exercises on neck proprioception in patients with cervicogenic headache. *Int J Pharm Bio Sci*. 2014 Jan;5(1):(B)405-20.
78. Uthaikeup S, Assapun J, Watcharasakul K, Jull G. Effectiveness of physiotherapy for seniors with recurrent headaches associated with neck pain and dysfunction: a randomized controlled trial. *Spine J*. 2017 Jan;17(1):46-55. Epub 2016 Aug 4.
79. Rinne M, Garam S, Häkkinen A, Ylinen J, Kukkonen-Harjula K, Nikander R. Therapeutic Exercise Training to Reduce Chronic Headache in Working Women: Design of a Randomized Controlled Trial. *Phys Ther*. 2016 May;96(5):631-40. Epub 2015 Oct 15.
80. Maitland GD, Hengeveld E, Banks K, English K. *Maitland's Vertebral Manipulation*. 6th ed. London: Butterworth; 2000.
81. Pool JJ, Ostelo RW, Hoving JL, Bouter LM, de Vet HC. Minimal clinically important change of the Neck Disability Index and the Numerical Rating Scale for patients with neck pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Dec 15;32(26):3047-51.

82. Young BA, Walker MJ, Strunce JB, Boyles RE, Whitman JM, Childs JD. Responsiveness of the Neck Disability Index in patients with mechanical neck disorders. *Spine J.* 2009 Oct;9(10):802-8. Epub 2009 Jul 25.
83. Young IA, Cleland JA, Michener LA, Brown C. Reliability, construct validity, and responsiveness of the neck disability index, patient-specific functional scale, and numeric pain rating scale in patients with cervical radiculopathy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010 Oct;89(10):831-9.
84. Jorritsma W, Dijkstra PU, de Vries GE, Geertzen JH, Reneman MF. Detecting relevant changes and responsiveness of Neck Pain and Disability Scale and Neck Disability Index. *Eur Spine J.* 2012 Dec;21(12):2550-7. Epub 2012 Jul 3.
85. Wright A. Hypoalgesia post-manipulative therapy: a review of a potential neurophysiological mechanism. *Man Ther.* 1995 Nov;1(1):11-6.
86. Pickar JG. Neurophysiological effects of spinal manipulation. *Spine J.* 2002 Sep-Oct;2(5):357-71.
87. Terrett AC, Vernon H. Manipulation and pain tolerance. A controlled study of the effect of spinal manipulation on paraspinal cutaneous pain tolerance levels. *Am J Phys Med.* 1984 Oct;63(5):217-25.
88. Christian GF, Stanton GJ, Sissons D, How HY, Jamison J, Alder B, et al. Immunoreactive ACTH, beta-endorphin, and cortisol levels in plasma following spinal manipulative therapy. *Spine (Phila Pa 1976).* 1988 Dec;13(12):1411-7.
89. Molina-Ortega F, Lomas-Vega R, Hita-Contreras F, Plaza Manzano G, Achalandabaso A, Ramos-Morcillo AJ, et al. Immediate effects of spinal manipulation on nitric oxide, substance P and pain perception. *Man Ther.* 2014 Oct;19(5):411-7. Epub 2014 Mar 5.
90. Bolton PS, Budgell BS. Spinal manipulation and spinal mobilization influence different axial sensory beds. *Med Hypotheses.* 2006;66(2):258-62. Epub 2005 Oct 20.
91. Cassidy JD, Boyle E, Côté P, He Y, Hogg-Johnson S, Silver FL, et al. Risk of vertebrobasilar stroke and chiropractic care: results of a population-based case-control and case-crossover study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2009 Feb;32(2 Suppl):S201-8.
92. Puentedura EJ, March J, Anders J, Perez A, Landers MR, Wallmann HW, et al. Safety of cervical spine manipulation: are adverse events preventable and are manipulations being performed appropriately? A review of 134 case reports. *J Man Manip Ther.* 2012 May;20(2):66-74.
93. Jull G. Management of cervical headache. *Man Ther.* 1997 Nov;2(4):182-190.

94. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med.* 2010 Mar 24;7(3):e1000251.
95. AllTrials.net [Internet]. London: c/o Sense About Science [cited 2017 Jun 09]. Why this matters [about 4 screens]. Available from: <http://www.alltrials.net/find-out-more/why-this-matters/>.
96. bmj.com [Internet]. London: BMJ Publishing Group Ltd; c2017 [cited 2017 Jun 09]. Open data [about 2 screens]. Available from: <http://www.bmj.com/open-data>.
97. Fleming R, Forsythe S, Cook C. Influential variables associated with outcomes in patients with cervicogenic headache. *J Man Manip Ther.* 2007;15(3):155-64.
98. Hainsworth KR, Salamon KS, Khan KA, Mascarenhas B, Davies WH, Weisman SJ. A pilot study of yoga for chronic headaches in youth: promise amidst challenges. *Pain Manag Nurs.* 2014 Jun;15(2):490-8. Epub 2013 Feb 19.
99. Mongini F, Ciccone G, Rota E, Ferrero L, Ugolini A, Evangelista A, et al. Effectiveness of an educational and physical programme in reducing headache, neck and shoulder pain: a workplace controlled trial. *Cephalalgia.* 2008 May;28(5):541-52. Epub 2008 Mar 3.
100. Mongini F, Evangelista A, Milani C, Ferrero L, Ciccone G, Ugolini A, et al. An educational and physical program to reduce headache, neck/shoulder pain in a working community: a cluster-randomized controlled trial. *PLoS One.* 2012;7(1):e29637. Epub 2012 Jan 9.
101. Schoensee SK, Jensen G, Nicholson G, Gossman M, Katholi C. The effect of mobilization on cervical headaches. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1995 Apr;21(4):184-96.
102. Andersen LL, Mortensen OS, Zebis MK, Jensen RH, Poulsen OM. Effect of brief daily exercise on headache among adults--secondary analysis of a randomized controlled trial. *Scand J Work Environ Health.* 2011 Nov;37(6):547-50. Epub 2011 May 26.
103. Andersen LL, Saervoll CA, Mortensen OS, Poulsen OM, Hannerz H, Zebis MK. Effectiveness of small daily amounts of progressive resistance training for frequent neck/shoulder pain: randomised controlled trial. *Pain.* 2011 Feb;152(2):440-6. Epub 2010 Dec 21.
104. Björklund M, Djupsjöbacka M, Svedmark A, Häger C. Effects of tailored neck-shoulder pain treatment based on a decision model guided by clinical assessments and standardized functional tests. A study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012 May 20;13:75.
105. Blanchard EB, Andrasik F, Neff DF, Arena JG, Ahles TA, Jurish SE, et al. Biofeedback and relaxation training with three kinds of headache: treatment effects and their prediction. *J Consult Clin Psychol.* 1982 Aug;50(4):562-75.

106. Gram B, Andersen C, Zebis MK, Bredahl T, Pedersen MT, Mortensen OS, et al. Effect of training supervision on effectiveness of strength training for reducing neck/shoulder pain and headache in office workers: cluster randomized controlled trial. *Biomed Res Int*. 2014;2014:693013. Epub 2014 Feb 19.
107. Janssen K, Neutgens J. Autogenic training and progressive relaxation in the treatment of three kinds of headache. *Behav Res Ther*. 1986;24(2):199-208.
108. Makofsky HW, Douris P, Goldstein LB, Discepolo A, Grion K, Kushnir G, et al. The effect of the PostureJac on deep cervical flexor endurance: implications in the management of cervicogenic headache and mechanical neck pain. *Cranio*. 2011 Jul;29(3):187-93.
109. Sjögren T, Nissinen KJ, Järvenpää SK, Ojanen MT, Vanharanta H, Mälkiä EA. Effects of a workplace physical exercise intervention on the intensity of headache and neck and shoulder symptoms and upper extremity muscular strength of office workers: a cluster randomized controlled cross-over trial. *Pain*. 2005 Jul;116(1-2):119-28.
110. Slavin-Spenny O, Lumley MA, Thakur ER, Nevedal DC, Hijazi AM. Effects of anger awareness and expression training versus relaxation training on headaches: a randomized trial. *Ann Behav Med*. 2013 Oct;46(2):181-92.
111. Svedmark Å, Djupsjöbacka M, Häger C, Jull G, Björklund M. Is tailored treatment superior to non-tailored treatment for pain and disability in women with non-specific neck pain? A randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Sep 30;17(1):408.
112. ter Kuile MM, Spinhoven P, Linssen AC, Zitman FG, Van Dyck R, Rooijmans HG. Autogenic training and cognitive self-hypnosis for the treatment of recurrent headaches in three different subject groups. *Pain*. 1994 Sep;58(3):331-40.
113. Ylinen J, Nikander R, Nykänen M, Kautiainen H, Häkkinen A. Effect of neck exercises on cervicogenic headache: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2010 Apr;42(4):344-9.
114. Bodes-Pardo G, Pecos-Martín D, Gallego-Izquierdo T, Salom-Moreno J, Fernández-de-Las-Peñas C, Ortega-Santiago R. Manual treatment for cervicogenic headache and active trigger point in the sternocleidomastoid muscle: a pilot randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther*. 2013 Sep;36(7):403-11. Epub 2013 Jul 8.
115. Haas M, Group E, Aickin M, Fairweather A, Ganger B, Attwood M, et al. Dose response for chiropractic care of chronic cervicogenic headache and associated neck pain: a randomized pilot study. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004 Nov-Dec;27(9):547-53.
116. Hanson L, Haas M, Bronfort G, Vavrek D, Schulz C, Leininger B, et al. Dose-response of spinal manipulation for cervicogenic headache: study protocol for a randomized controlled trial. *Chiropr Man Therap*. 2016 Jun 8;24:23. eCollection 2016.

117. von Piekartz H, Hall T. Orofacial manual therapy improves cervical movement impairment associated with headache and features of temporomandibular dysfunction: a randomized controlled trial. *Man Ther.* 2013 Aug;18(4):345-50. Epub 2013 Feb 14.
118. von Piekartz H, Lüdtkke K. Effect of treatment of temporomandibular disorders (TMD) in patients with cervicogenic headache: a single-blind, randomized controlled study. *Cranio.* 2011 Jan;29(1):43-56.
119. Youssef EF, Shanb AS. Mobilization versus massage therapy in the treatment of cervicogenic headache: a clinical study. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2013;26(1):17-24.
120. Stanton WR, Jull GA. Cervicogenic headache: locus of control and success of treatment. *Headache.* 2003 Oct;43(9):956-61.
121. Ding HT, Tang XZ. [Study on the clinical effect of the massage method of micro-regulating with vertical cross pressing lying on one side in treating cervicogenic headache]. *Zhongguo Gu Shang.* 2015 Aug;28(8):722-6. Chinese