



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

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

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

Impairment

muscolo-scheletrici del rachide cervicale in soggetti con emicrania senz'aura: protocollo di ricerca.

Candidato:

Dott.ssa Ft. Giulia Pani

Relatore:

Dott. Ft. OMT Antonello Viceconti

Indice

Abstract.....	4
INTRODUZIONE	5
Dati epidemiologici	5
Fisiopatologia del disturbo emicranico	7
Caratteristiche cliniche e criteri diagnostici.....	10
Prevalenza del neck pain nell’emicrania senz’aura	11
Teoria della convergenza trigemino-cervicale	12
Impairment muscolo-scheletrici nei pazienti con emicrania	14
Obiettivi dello studio	16
 MATERIALI E METODI	 18
Disegno di studio	18
Partecipanti e reclutamento	18
Criteri d’inclusione.....	19
Criteri d’esclusione	19
Consenso informato	19
Questionari autosomministrati.....	20
Esame clinico	22
Analisi statistica	26
 Appendice 1	 27
Appendice 2	29
Appendice 3	36
Appendice 4	40
Appendice 5	41
Bibliografia.....	44

Abstract

Background:

Molti studi hanno evidenziato la presenza di segni e sintomi di interessamento del rachide cervicale in soggetti con emicrania senz'aura, come ad esempio dolore e/o rigidità al collo, alterate sinergie muscolari,

trigger points mio-fasciali e segmenti cervicali disfunzionali, anche se la questione resta tutt'oggi ancora controversa.

Una possibile spiegazione neurofisiologica di questo fenomeno è stata individuata nella convergenza delle afferenze nocicettive del nervo trigeminale e del nervo grande occipitale (che innerva le strutture muscolo-scheletriche cervicali) nel complesso trigemino-cervicale al livello del midollo spinale (segmento di C2). Questi neuroni convergenti potrebbero essere responsabili del fenomeno della sensibilizzazione periferica e centrale, secondo le quali gli input nocicettivi trigeminali e cervicali si influenzerebbero a vicenda.

L'elevata incidenza di impairment muscolo-scheletrici del distretto cervicale in pazienti con emicrania senz'aura, sottolinea la necessità di effettuare anche in questa forma di cefalea primaria una valutazione di quest'ultimi.

Obiettivi:

Verificare la prevalenza di impairment muscolo-scheletrici cervicali in soggetti affetti da emicrania senz'aura, valutati mediante misure di outcome oggettive e questionari autosomministrati.

Materiali e metodi:

Sarà condotto uno studio di prevalenza presso il centro cefalee di Perugia e prevederà un periodo minimo di raccolta dati di 6 mesi. Verranno reclutati soggetti di entrambi i sessi con diagnosi di emicrania senz'aura, formulata dallo specialista.

Il paziente dovrà compilare un questionario autosomministrato sulle caratteristiche dell'emicrania e dell'eventuale dolore al collo, successivamente un fisioterapista specializzato in riabilitazione dei disordini muscolo-scheletrici valuterà il range di movimento cervicale

attivo (Cervical Range Of Motion), la mobilità passiva del segmento di C1/C2 (Flexion Rotation Test), la presenza di disfunzioni segmentali nel rachide cervicale alto (Passive Accessory Inter-Vertebral Motion) e la sinergia dei muscoli flessori cervicali (Cranio-Cervical Flexion Test).

1. INTRODUZIONE:

1.1 Dati epidemiologici:

L'emicrania è un disordine comune ed invalidante, classificato tra le cefalee primarie in accordo con i criteri diagnostici dell'IHS (1).

Affligge circa il 15% della popolazione generale, ed è riconosciuta in tutto il mondo come la settima causa di disabilità (2) con un importante impatto economico: in Europa il costo medio annuo per questo disturbo viene stimato in 1222 euro pro-capite (3).

L'incidenza annua dell'emicrania varia dalle 3 e alle 22 persone su 1000 (4, 5), e dagli studi che l'hanno analizzata sembra emergere il fatto che sia notevolmente più elevata nelle donne fino alla terza decade (4) per poi subire una forte inversione di tendenza dopo i 30 anni circa (5).

Rispetto all'incidenza, la prevalenza è stata approfondita maggiormente: studi recenti la stimano tra il 12% (6) e il 15% (7), variando dal 3.3% al 21.9% nelle donne e dallo 0.7% al 16.1% negli uomini (8).

Uno studio condotto su scala mondiale (6) ha analizzato i dati specifici per ciascun continente: 10.4% in Africa, 10.1% in Asia, 11.4% in Europa, 9.7% in Nord America, 16.4% in America Centrale e America del Sud.

Lo stesso studio ha evidenziato una variazione significativa della prevalenza dell'emicrania dal 1930 al 2015, con un incremento statisticamente significativo in Europa, Asia, Centro e Sud America e Africa con l'avanzare degli anni (6). Il fenomeno potrebbe essere spiegato con una differenza intergenerazionale nella prevalenza del disturbo, nella percezione e tolleranza del dolore, nell'aumento della consapevolezza del disturbo e accuratezza nella diagnosi, oppure nell'aumento della popolazione urbana (con una rivoluzione nello stile di vita: es. livelli di stress, orari dei pasti e del sonno), che ha recentemente sorpassato quella rurale (6).

La prevalenza inoltre, sembra aumentare al diminuire dello status socio-economico (9).

Per quanto riguarda la prevalenza per età e genere, dati su scala mondiale emersi nel

Global Burden of Disease Study del 2015, mostrano che l'emicrania è 2-3 volte più frequente nelle donne (7) con tassi più alti di sintomi, aura, maggiori disfunzioni associate e utilizzo delle risorse sanitarie rispetto agli uomini (10).

Il picco di prevalenza in entrambi i sessi è compreso tra i 30 e 39 anni di età (7) e diminuisce con l'aumentare dell'età, fino a raggiungere il minimo (3.9%) negli over 70 (11).

Il picco di prevalenza dell'emicrania negli anni di punta della produttività economica, può spiegare, almeno in parte, gli importanti costi indiretti della patologia, dovuti ai giorni lavorativi persi e al ridotto livello delle prestazioni lavorative nei soggetti affetti da emicrania (8).

Oltre alle prestazioni lavorative, l'emicrania ha un importante impatto nelle attività della vita quotidiana (riduce la funzionalità del soggetto, tanto che un emicranico su due ha bisogno di riposarsi a letto durante gli attacchi severi) (12), e nelle relazioni interpersonali (8).

Nonostante per alcuni pazienti sia descritto solo come un disagio, il peso crescente di questo disturbo lo ha portato ad essere incluso tra la prime 40 condizioni che causano disabilità secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2012 (13).

In termini di Disability-Adjusted Life Years¹ (DALYs) la disabilità è aumentata del 20% dal 2000 al 2012 (2), causando nel Regno Unito la perdita di 230.000 DALYs annui (13).

Il carico globale di questo disturbo è superiore a moltissimi disordini neurologici ad eccezione di patologie come l'ictus, la meningite e l'epilessia e la demenza (13).

¹ *DALYs (Disability Adjusted Life Years)= In italiano "attesa di vita corretta per disabilità, è un sistema di misurazione della disabilità che permette di combinare in ogni condizione studiata gli anni persi per morte prematura (YLL: Years of Life Lost) rispetto all'aspettativa di vita e gli anni vissuti con situazioni di disabilità (YLD: Years Lived with Disability): un quoziente di disabilità viene attribuito ad ogni anno di vita, andando così a dare un peso al tempo vissuto in non piena efficienza fisica.

1.2 Fisiopatologia del disturbo emicranico:

L'emicrania, secondo le conoscenze scientifiche attuali, viene considerata un disordine neuro-vascolare di origine intracranica che coinvolge i vasi sanguigni meningei e le fibre del dolore che li innervano (14).

Nell'eziopatogenesi è fortemente implicato il sistema trigemino-vascolare, nonostante i meccanismi che lo attivino siano ancora incerti (15, 16). Una delle sue funzioni, è quella di proteggere il cervello dall'ingresso di sostanze nocive nella circolazione (17, 18).

La dura madre, i vasi cerebrali di grosso calibro, i seni venosi e i vasi piliali sono riccamente innervati da assoni non mielinizzati (fibre C) e scarsamente mielinizzati (fibre A δ) provenienti dalla divisione oftalmica del ganglio trigeminale e dalle radici cervicali superiori (19).

Da esperimenti degli anni 40 (20, 21) su pazienti svegli sottoposti a craniotomia si è capito che le fibre trigeminali sono di tipo nocicettivo: stimoli elettrici o meccanici della vascolarizzazione durale provocavano infatti dolore riferito alla testa.

Queste fibre nocicettive trigeminali, una volta attivate, provocherebbero la liberazione di neuropeptidi vasoattivi quali la sostanza P, la neurochinina A, l'ossido nitrico e il peptide associato al gene calcitonina (CGRP)(22), che aumentano la permeabilità dei vasi, inducendo, come la definì Moskowitz quando la ipotizzò nel 1984 (23), *un'inflammation neurogenica locale*.

Oltre al rilascio di questi neuropeptidi vasoattivi, l'inflammation può essere provocata anche dall'attivazione antidromica di afferenze meningei attraverso la stimolazione elettrica del ganglio trigeminale (24).

Le fibre trigeminovascolari trasmetterebbero anche segnali nocicettivi centralmente (23, 25): proiettano alla pars caudata del nucleo trigeminale (TNC) e ai segmenti superiori (C1 e C2) del midollo spinale che funzionalmente costituiscono il *"complesso trigemino-cervicale"* (26).

A questo livello i neuroni di secondo ordine trasmetterebbero gli impulsi alle strutture encefaliche coinvolte nella percezione del dolore come alcuni nuclei talamici e la sostanza grigia periacqueduttale (PAG), che modulano il dolore (14).

Questa ipotesi comunque, non spiega cosa provocherebbe l'iniziale attivazione dei nocicettori meningei e quindi l'attivazione del sistema trigemino-vascolare.

Un'altra ipotesi che potrebbe colmare questa lacuna è quella della "Cortical Spreading Depression" (CSD).

Si tratta di un fenomeno osservato per la prima volta da Leão nel 1944 (27) nella corteccia dei topi anestetizzati; consiste in una progressiva eccitazione di breve durata seguita da una prolungata (15-30 min) inibizione dell'attività neuronale che si propaga lentamente attraverso la corteccia ad una velocità di 2-6 mm/min. La CSD parte dalla corteccia occipitale, dando luogo a fenomeni di aura visiva e in base all'espansione può dare o meno un'aura motoria e/o sensitiva (28).

È stata implicata nella patofisiologia dall'emicrania per il cambiamento che provoca nel flusso sanguigno delle arterie meningei, aumentandolo, e determinando uno stravasamento plasmatico a livello della dura madre con aumento della concentrazione di ioni potassio, prostaglandine, ossido nitrico e acido arachidonico (29, 30).

Questo meccanismo si verifica nei pazienti durante la fase dell'aura visiva emicranica (31) e, sviluppandosi l'aura 20-30 minuti prima dell'insorgenza di quest'ultima, si è ipotizzato che la CSD possa condurre all'attivazione iniziale dei nocicettori meningei (14).

Anche se è ampiamente accettato nell'ambito della ricerca sulle cefalee che la CSD sia responsabile dell'aura emicranica, si continua a discutere se questo meccanismo si manifesti anche nell'emicrania senza l'aura generando, in regioni corticali che non provocano segni e sintomi clinicamente evidenti, un'"aura silenziosa", e se la CSD possa attivare il sistema trigeminovascolare che provoca l'emicrania (32), come sostiene ad esempio Zhang nei suoi studi (33).

Bernstein (14) descrive nei pazienti emicranici un fenomeno di sensibilizzazione al dolore di natura periferica e centrale: il primo viene descritto da Strassman (30) che servendosi di un modello animale trovò che una breve irritazione chimica della dura madre, attivava e sensibilizzava i nocicettori meningei (neuroni trigemino-vascolari di primo ordine) per un lungo periodo, rendendoli sensibili agli stimoli meccanici a cui non avrebbero risposto se non in misura minima prima della sensibilizzazione).

Un esempio di sensibilizzazione periferica è evidente nella percezione del dolore di natura pulsante e il suo peggioramento con le attività fisiche di routine (tosse, starnuti, salire le scale, camminare, etc.) durante l'attacco emicranico che però non persiste al termine dell'attacco, quando i nocicettori non sono più presumibilmente sensibilizzati (14).

Una breve stimolazione della dura madre attiva e sensibilizza anche i neuroni trigemino-vascolari di secondo ordine, situati nel corno dorsale midollare, che ricevono input convergenti dalla dura madre stessa e dalla cute (34).

Questi neuroni svilupperebbero un'ipersensibilità nella zona cutanea periorbitale, con un'aumentata risposta a stimoli lievi (allo sfioramento, al caldo, al freddo) ai quali non avrebbero risposto se non in misura minima precedentemente alla loro sensibilizzazione (14).

La sensibilizzazione intracranica della dura madre sarebbe responsabile quindi dell'ipersensibilità extracranica, che si manifesta nei pazienti emicranici sotto forma di ipersensibilità cutanea, detta allodinia cutanea (14) che tipicamente si manifesta nell'area periorbitale del lato emicranico quando il soggetto svolge innoque attività come pettinarsi, farsi la doccia o indossare occhiali (14).

La sensibilizzazione sembrerebbe verificarsi anche nei neuroni di terzo ordine, coinvolgendo anche la modulazione dei segnali nocicettivi al livello sopraspinale ed in particolare al livello del PAG (14).

Un alterato funzionamento di questi meccanismi può contribuire alla progressione nella patofisiologia dell'emicrania, innescando meccanismi di cronicizzazione del disturbo e influenzando l'efficacia delle terapie sintomatiche (14).

1.3 Caratteristiche cliniche e criteri diagnostici:

La diagnosi di emicrania è di pertinenza del neurologo ed è basata su riscontri anamnestici; lo scopo dell'esame clinico è piuttosto quello di cercare altri problemi che possano aggravare il disturbo e, a meno che non si sospetti una grave patologia intracranica o sistemica, si limita solitamente alla fonendoscopia, all'ispezione e alla palpazione delle strutture della testa e del collo, ad un esame cardiovascolare e neurologico (35).

Le caratteristiche cliniche necessarie per formulare la diagnosi vengono riportate nella classificazione IHS del 2013 (1) e sono descritte in **Appendice 1 (Tabella 1)**.

L'emicrania può essere di tipo *cronico* quando si manifesta per 15 o più giorni al mese, per più di 3 mesi e che ha le caratteristiche emicraniche per almeno 8 giorni al mese, oppure di tipo *episodico* (<15 giorni al mese) (1). Il sottotipo più diffuso è *l'emicrania senz'aura*. La forma con *aura* invece è presente solo nel 20% dei casi, e si tratta soprattutto di aura visiva, anche se può essere anche sensitiva e/o motoria.

La qualità del dolore è generalmente pulsante, l'intensità è moderata/severa e peggiora con il movimento e sforzi fisici anche modesti (35).

La durata dell'attacco varia dalle 4 alle 72 ore ed è accompagnata da importanti sintomi neurovegetativi come nausea, vertigini, estrema sensibilità alle luci, rumori e odori, mancanza d'appetito, disturbi della funzione intestinale ed altri (35).

Il termine "*emicrania*" deriva dal greco e significa "*metà testa*", l'unilateralità dei sintomi è infatti una delle caratteristiche che definiscono questo disturbo, nonostante sia comune anche la percezione bilaterale del dolore (35) (circa il 65% dei casi (36)).

Solitamente il dolore emicranico viene riferito nella parte anteriore del capo, nella distribuzione cutanea della prima divisione del trigemino (oftalmica), ma può frequentemente uscire dal territorio trigeminale e raggiungere la parte posteriore della testa, che è innervata dal nervo grande occipitale (GON) (37).

Una percentuale sostanziale di emicranici infatti, riporta dolore al collo (39,7%) e all'occipite (39,8%) durante i loro attacchi (38).

1.3.1 Prevalenza del neck pain nell' emicrania senz'aura:

La cervicalgia, risulta essere uno dei sintomi non cefalagici riscontrati più di frequente nei pazienti emicranici, preceduto soltanto dalla stanchezza e la difficoltà di concentrazione (39).

Nello studio di Ashina (40) pubblicato recentemente, il 76% dei pazienti affetti da emicrania riferiva anche dolore al collo.

Calhoun (41) ha riscontrato che, tra i soggetti emicranici analizzati, la cervicalgia era così comune da essere più frequentemente associata all'emicrania di quanto non fosse la nausea, uno dei sintomi che caratterizzano questo disturbo e che ha un notevole peso in termini diagnostici (1).

Il dolore al collo nei soggetti emicranici può essere riportato: 1) come il sito iniziale di dolore che poi irradia avanti e raggiunge i criteri per l'emicrania (38), 2) come sito di dolore concomitante con l'emicrania acuta (42-44), 3) come sito successivo alla fase emicranica acuta (45).

Si suppone però che il dolore al collo non sia soltanto una condizione concomitante rispetto all'emicrania, ma che sia correlata alla manifestazione iniziale del disordine emicranico stesso (41). Molto spesso, infatti, i pazienti riferiscono che la loro emicrania sembra "cominciare" nel collo e considerano il collo come la causa del loro disturbo (41).

In una condizione di cronicità, l'intensità del dolore al collo cresce di pari passo con quella del dolore emicranico (41).

È stato visto essere determinante anche lo sviluppo della disabilità nei pazienti emicranici: gli individui con emicrania cronica hanno maggiori probabilità di avere disabilità anche gravi per i problemi cervicali rispetto a quelli con emicrania episodica; questo perché il dolore al collo ha una prevalenza maggiore nella forma cronica rispetto all'episodica (46).

1.3.1.1 Teoria della convergenza trigemino-cervicale:

La convergenza dei neuroni afferenti dalle radici nervose cervicali superiori (C1-C3) e il nervo trigemino nel nucleo caudale trigemino-cervicale può spiegare l'influenza reciproca del dolore percepito nel tratto cervicale e quello nelle aree di innervazione trigeminale (47).

Nonostante non siano ancora chiari i meccanismi che stimolano i nocicettori meningei, sappiamo invece che le afferenze provenienti da quest'ultimi vanno a convergere nei neuroni di secondo ordine nel complesso trigemino-cervicale, assieme alle afferenze delle radici sensitive cervicali superiori (che innervano cute, muscoli e articolazioni cervicali) il cui nervo principale risulta essere il grande occipitale (GON) (14, 37).

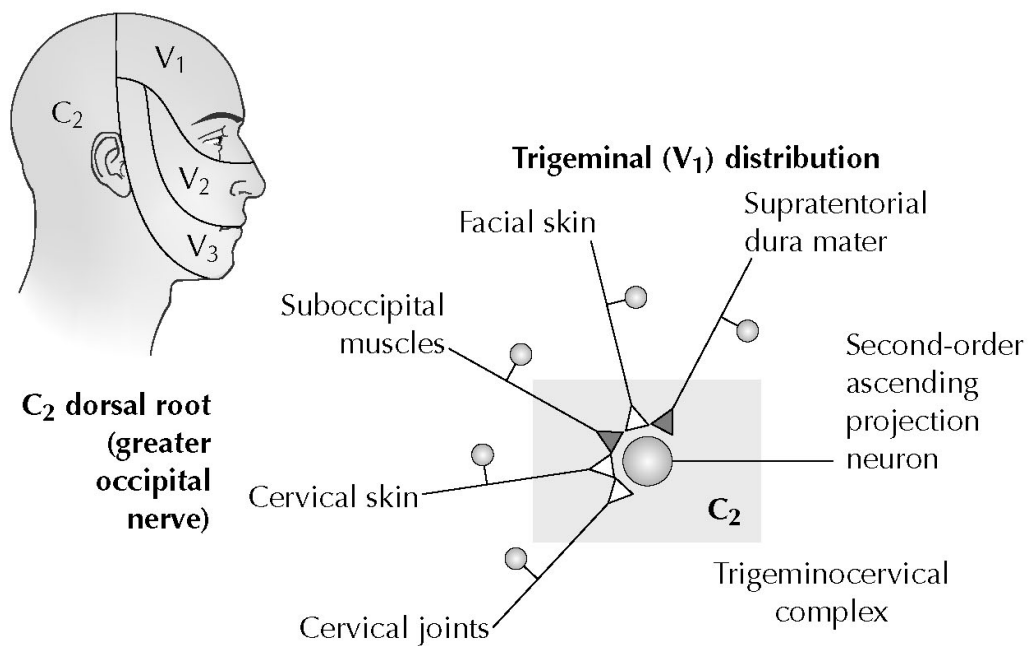


Figura 1. Disegno schematico (ripreso dall'articolo di Bartsch (48) che illustra la convergenza delle afferenze trigeminali (dura, cute) e cervicali (muscoli, articolazioni, cute) nello stesso neurone nocicettivo di secondo ordine nel complesso trigemino-cervicale al livello di C2. La connessione patofisiologicamente importante tra afferenze della dura e quelle dei muscoli nel nervo grande occipitale (GON) è ombreggiata in grigio (48).

I neuroni che ricevono input convergenti sono stati trovati a livello del segmento spinale di C2 in due differenti siti: uno localizzato negli strati superficiali (lamine I-II), l'altro negli strati più profondi del corno dorsale (lamine V-VI)(49).

Bartsch (50), nello studio che ha condotto sui topi, ha analizzato se ci fosse o meno un'influenza reciproca tra afferenze durali e cervicali e ha concluso che la stimolazione delle afferenze durali aumenta l'attività di fondo dei neuroni nel corno dorsale di C2, estende la dimensione dei campi recettivi cutanei trigeminali e cervicali e riduce la soglia alla stimolazione meccanica durale. Dopo la stimolazione durale anche le risposte alla stimolazione elettrica del GON e a quella meccanica dei muscoli profondi paraspinali erano aumentati.

Il meccanismo opposto venne dimostrato da Bartsch e Goadsby (49), nel cui studio la stimolazione della cute cervicale e dei muscoli innervati dal GON aumenta l'eccitabilità degli input durali afferenti nei neuroni nocicettivi convergenti.

Piovesan et al. (51) a sostegno dell'overlap nella processazione nocicettiva tra il sistema trigeminale e cervicale, riuscì a provocare un dolore intenso percepito nelle aree ad innervazione trigeminale e caratteristiche cliniche autonome trigeminali somministrando a 3 soggetti acqua sterilizzata intradermica a livello del GON.

Questi risultati suggeriscono che la stimolazione durale può condurre ad una sensibilizzazione centrale dei neuroni di secondo ordine, nocicettivi, convergenti nel complesso trigemino-cervicale, con una maggiore reattività alla stimolazione extradurale afferente (es. cervicali) (50).

Clinicamente, questo meccanismo può contribuire all'ipersensibilità trigemino-cervicale nei pazienti con mal di testa. (48). Allo stesso modo, anche input nocicettivi prolungati provenienti dalle strutture del collo potrebbero essere importanti per la produzione di stimoli afferenti continui del nucleo del nervo trigemino caudale, attivando il sistema trigeminovascolare e facilitando la patogenesi dell'emicrania attraverso la sensibilizzazione centrale (52, 53).

È lo stesso meccanismo che giustifica nella patofisiologia dell'emicrania l'aumento della sensibilità cutanea, l'iperalgia, l'allodinia, l'espansione del dolore e il dolore riferito nei dermatomeri trigeminali e cervicali, suggerendo la presenza di un alterato sistema nocicettivo trigemino-cervicale in termini di facilitazione o sensibilizzazione centrale dei neuroni nocicettivi (48).

1.4 Impairment muscolo-scheletrici nei pazienti con emicrania:

Oltre agli studi che hanno analizzato la presenza o meno di cervicalgia nei soggetti con emicrania mediante questionari, ce ne sono altri che hanno misurato attraverso misure oggettive, la presenza di impairment di vario tipo. Sono state prese in considerazione, ad esempio, limitazioni del range of motion (ROM), della mobilità dei segmenti cervicali, il dolore riferito dalle articolazioni cervicali superiori, l'alterata cinestesia cervico-cefalica, la presenza di alterazioni della forza muscolare, la presenza di trigger points attivi e latenti e le alterazioni della postura della testa e del collo, confrontandoli con soggetti sani. Vista l'eterogeneità degli studi, l'analisi dell'associazione tra disordini muscoloscheletrici del collo e presenza di emicrania ha riportato risultati conflittuali (54).

Alcuni autori hanno trovato una restrizione del ROM cervicale (52, 55) nei soggetti affetti da emicrania rispetto ai controlli, mentre altri non hanno trovato differenze significative (56 - 58), sostenendo che fosse una caratteristica esclusiva della cefalea cervicogenica (57).

Il cervical flexion-rotation test, per identificare disfunzioni del segmento C1/C2 (59) è risultato positivo nello studio sui soggetti emicranici di Ferracini (60) ma non in quello di Ogince (61).

Anche la presenza di articolazioni sintomatiche del rachide cervicale superiore negli individui con emicrania risulta positiva in alcuni studi (56, 60, 62) ma negativa in altri (57, 58). Sono piuttosto concordi invece gli studi che sono andati a valutare la presenza di trigger points nei soggetti emicranici: (63) Fernández-de-las-Peñas (64) e Tali (56) supportano l'ipotesi di un'elevata prevalenza di myofascial trigger points (MTrPs) nei muscoli del collo in associazione all'emicrania. Fernández-de-las-Peñas (65) afferma in un recente studio, che i TrPs possono essere in grado di stimolare il nucleo caudale trigeminale e provocare un attacco di emicrania.

Soltanto uno studio più datato di Jensen et al. (66) non ha evidenziato una differenza significativa della prevalenza di una maggiore dolorabilità muscolare e una diminuita soglia di dolore alla pressione rispetto ai controlli.

In un recente studio, Florencio, ha dimostrato che le donne con emicrania cronica presentano una strategia alterata di reclutamento muscolare, evidenziata da un aumento dell'attività dei muscoli superficiali estensori del collo durante le contrazioni isometriche in flessione (67).

Anche per la presenza di un'alterata postura di testa e collo gli studi non sono concordi. Zito ad esempio, non ha trovato differenze negli angoli cranio-vertebrali e di lordosi cervicale tra soggetti emicranici e controlli, (58) mentre altri studi sì (52, 68).

Le discrepanze tra gli studi potrebbero essere legate alle differenze d'età o alla procedura di valutazione, ma studi più recenti sembrano escludere la presenza di alterazioni posturali rilevanti nelle donne con emicrania rispetto a soggetti sani (60, 69).

Per quanto riguarda invece la chinestesia cervico-cefalica, cioè la capacità di percepire sia il movimento che la posizione della testa nello spazio rispetto al tronco, misurata tramite il JPSE (69) gli studi sembrano essere concordi nell'escludere una differenza significativa nel JPSE tra pazienti con emicrania e soggetti sani (57, 58, 60)

2. Obiettivo dello studio:

Lo scopo che ha dato vita al seguente protocollo di ricerca è quello di individuare la presenza di eventuali impairment muscolo-scheletrici cervicali nei soggetti con emicrania senz'aura e stabilire se i dati clinici raccolti possano o meno confermare i dati preliminari degli studi di Ferracini (60), Calhoun (41), Robertson (54) e Bevilacqua-Grossi (55).

Si ipotizza infatti, che i soggetti con emicrania senz'aura possano mostrare la presenza di impairment cervicali e che questa possa essere correlata all'intensità e la frequenza della cefalea.

Questo studio pilota andrà a replicare il lavoro di Ferracini (60), utilizzando gli stessi test clinici, fatta eccezione per il "Joint Position Sense Error" e l'analisi della postura di testa e collo. Tenendo conto dei limiti che evidenzia lo stesso autore nell'articolo, i pazienti non saranno reclutati in un ospedale universitario ma bensì in un ospedale pubblico; verranno reclutati soggetti di entrambi i sessi (non solo donne) e verrà ampliata la dimensione del campione preso in esame, rispettando il rapporto F:M riportato in letteratura.

Come nello studio di Ferracini, non verranno valutati i trigger points.

Bevilacqua (55) invece, suggerisce di ampliare il campione e di non limitarsi alla sola misurazione del ROM cervicale per l'analisi dell'impairment ma di considerare anche i sintomi clinici eventualmente evocati durante la valutazione.

Quest'ultimo concetto è stato espresso anche da Robertson (54) in una review del 2008, nella quale evidenzia i limiti degli studi che hanno indagato gli impairment muscoloscheletrici cervicali nei soggetti con emicrania. Afferma appunto che è necessario preferire più test per indagare l'ampia gamma di strutture all'interno del campo recettivo del nucleo trigemino-cervicale e che la riproduzione dei sintomi emicranici durante l'esame fisico delle strutture cervicali suggerisce un nesso di causalità. In questo studio, quindi, verrà considerata anche la riproduzione dei sintomi emicranici durante i test clinici, oltre alla quantificazione strumentale delle disfunzioni cervicali, come nello studio di Ferracini (60).

Robertson (54) sostiene anche che sia importante considerare lo stato emicranico al momento dell'esame. Per questo i pazienti verranno suddivisi in tre gruppi, in base al periodo pain free dall'ultimo attacco:

1. L'episodio si è verificato nelle ultime 48 ore
2. l'episodio si è verificato nelle ultime 72 ore
3. l'episodio si è verificato prima delle 72 ore.

I pazienti verranno suddivisi in emicranici episodici o cronici, si terrà conto del sesso, età, intensità dei sintomi emicranici, presenza o meno di neck pain ed intensità dello stesso, verificando anche una possibile correlazione tra intensità e/o cronicità della cefalea e la presenza e l'intensità del neck pain, come ha già dimostrato Calhoun (41) nel suo studio. Verrà analizzata anche la disabilità dovuta all'emicrania utilizzando la "scala MIDAS" rapportandola alla presenza di neck pain e impairment muscolo-scheletrici cervicali. La disabilità dovuta al neck pain, invece, sarà valutata con la "Neck Disability Index" e correlata all'intensità e alla cronicità dell'emicrania cercando confermare o confutare i risultati ottenuti da Florencio (46) che ha evidenziato che i soggetti con emicrania cronica avevano un punteggio peggiore alla "Neck Disability Index".

I soggetti che non hanno mai ricevuto trattamenti specifici per la cefalea e quelli che invece sono sotto terapia farmacologica specifica in corso o pregressa saranno divisi in due gruppi. La presenza di un gruppo di controllo (soggetti sani) permette di dimostrare la presenza effettiva di una disfunzione e la cecità dell'esaminatore riduce il rischio di bias sperimentali.

Le ricerche cliniche fondamentali sui quali si basa questo studio sono riportate e sintetizzate nella **Tabella 2 in Appendice 2**

3. Materiali e Metodi:

3.1 Disegno di studio:

Studio trasversale con analisi caso-controllo: protocollo di ricerca.

Periodo di raccolta dati: minimo 6 mesi.

3.2 Partecipanti e reclutamento:

Verranno reclutati i soggetti presso il Centro Cefalee dell'Ospedale Santa Maria della Misericordia di Perugia.

La determinazione della dimensione campionaria si basa sulla stessa metodologia utilizzata da Florencio (46) nel suo studio. I calcoli sono stati fatti adottando un livello alpha di 0.05 e una potenza dell'80% ed è stata necessaria una dimensione campionaria di almeno 20 partecipanti per ciascun gruppo per considerare le differenze (46).

La diagnosi primaria di emicrania senz'aura verrà formulata dal neurologo del centro cefalee di Perugia in accordo con i criteri diagnostici dell'ICHD (1).

I soggetti sani saranno reclutati tramite delle interviste telefoniche.

I dati del paziente verranno presi dalla cartella clinica compilata dallo specialista successivamente alla valutazione manuale del fisioterapista.

3.2.1 Criteri d'inclusione:

- Età compresa tra i 18 e i 65 anni
- Casi: avere una diagnosi primaria di emicrania senz'aura secondo i criteri diagnostici dell'IHS (1).
- Controlli: soggetti senza una storia clinica di cefalea o senza attacchi nell'ultimo anno.
- Capacità di parlare e capire la lingua italiana
- Accettare e firmare il consenso informato

3.3.2 Criteri di esclusione:

- La presenza di altre cefalee primarie
- Pregressi traumi (es. colpo di frusta cervicale) o pregressi interventi di chirurgia vertebrale
- Sindromi dolorose sistemiche (es. fibromialgia, LES, artrite reumatoide)
- Disturbi neurologici/psichiatrici associati
- Cefalea da abuso di farmaci secondo i criteri dell'IHS (1).
- Gravidanza
- Blocchi anestetici negli ultimi sei mesi

3.3.3 Consenso informato:

I soggetti che soddisfano i criteri esplicitati sopra verranno sottoposti ad una seconda valutazione eseguita da un fisioterapista specializzato in valutazione e riabilitazione dei disordini muscoloscheletrici, dopo aver accettato e firmato il consenso informato.

3.4 Questionari autosomministrati:

In prima istanza ai soggetti verrà sottoposto un questionario autosomministrato per inquadrare la provenienza dei soggetti (città o aree rurali), caratteristiche emicraniche, la presenza di dolore al collo, la sua intensità e la possibile correlazione con l'emicrania, similmente ai questionari riportati da Lampl (43) e Florencio (48) e viene riportato in

Appendice 3.

Per misurare la disabilità dovuta all'emicrania verrà somministrato il questionario *Migraine Disability Assessment (MIDAS)* questionnaire (**Appendice 4**) che possiede una buona validità ed affidabilità (70).

Il MIDAS è composto da 5 domande più due riservate al medico, le risposte sono espresse in numero di giorni. Le 5 domande riguardano il numero dei giorni lavorativi e di scuola persi a causa dell'emicrania nell'arco di tempo di 3 mesi e le limitazioni nello svolgere le varie attività quotidiane (espresso in giorni). Il punteggio totale si ottiene sommando il numero di giorni indicati nelle risposte alle 5 domande (70).

In base ai risultati vengono stabiliti 4 gradi di disabilità:

MIDAS PUNTEGGIO	MIDAS GRADO	DEFINIZIONE
0-5	I	Disabilità scarsa o minima
6-10	II	Disabilità scarsa o leggera
11-20	III	Disabilità moderata
> 21	IV	Disabilità grave

Per quantificare invece la disabilità dovuta al Neck Pain verrà somministrato *il Neck Disability Index (NDI)* (71)(**Appendice 5**). Consiste in 10 items che misurano l'influenza del neck pain nelle attività quotidiane con un punteggio che va da 0 a 50.

In base ai punteggi ottenuti viene definita la disabilità (72):

- 0-4 = assenza di disabilità
- 5-14 = lieve

- 15-24 = moderata
- 25-34 = severa
- $35 \leq$ = completa

il NDI ha proprietà psicometriche eccellenti tra cui la consistenza interna e la validità del costrutto (71, 72).

3.5 Esame Clinico:

Un fisioterapista, specializzato in riabilitazione dei disordini muscolo-scheletrici in cieco rispetto alla condizione dei soggetti (casi o controlli), effettuerà i seguenti test:

1. **Active CROM:** Per misurare la mobilità cervicale verrà usato il CROM device in tridimensionalità. Lo strumento ha dimostrato una buona validità e affidabilità (73), ed è stato dimostrato che le misurazioni in flessione/estensione ottenute con il CROM sono strettamente correlate con quelle ottenute radiologicamente ($r = 0.97$; $P < .01$) (74). Le misurazioni verranno effettuate con il soggetto seduto su una sedia, con entrambi i piedi a terra, le caviglie, le ginocchia e le anche posizionate a 90° , con la schiena supportata dallo schienale della sedia e le braccia appoggiate sulle cosce. Il CROM dovrà essere posizionato sulla testa del soggetto e gli verrà chiesto di eseguire i movimenti cervicali in questa sequenza standardizzata di movimenti: flessione, estensione, rotazione destra/sinistra, latero-flessione destra/sinistra (60). Verranno richieste tre prove per ogni movimento (verrà fatta una media dei 3 movimenti); l'esaminatore mostrerà al soggetto il movimento da eseguire e chiederà tramite istruzioni verbali di muovere il collo il più possibile verso ciascuna direzione. La stessa procedura, per valutare la restrizione del ROM cervicale in soggetti con emicrania viene descritta da Bevilaqua-Grossi (55), e riportata in numerosi studi (56) (58, 60, 75), che hanno incluso soggetti con cefalee primarie e secondarie. Verranno confrontati poi i dati emersi nella popolazione di emicranici presa in esame in questo studio con il ROM cervicale misurato da Ferracini (60) nei soggetti sani.

1. Flexion-rotation test (FRT):

Il flexion-rotation test è un metodo oggettivo per determinare una disfunzione articolare della zona cervicale alta, che sta dando risultati promettenti nell'identificazione di pazienti con la cefalea cervicogenica (76).

Questo test è stato sviluppato per identificare una disfunzione del segmento cervicale C1/C2 (77), in quanto prevede l'esclusione del rachide cervicale sottostante, che viene posizionato in massima flessione durante l'esecuzione: in questo modo si restringe il movimento al livello di C1/C2, che ha la funzione predominante di rotazione della parte alta del rachide cervicale (78).

Considerando che il segmento C1-C2 fornisce il 73.5% della rotazione totale nella posizione flessa del capo, il FRT sembra avere una buona validità per la valutazione predominante della rotazione atlo-assiale (79).

Il test consiste nel pre-posizionamento del rachide cervicale del soggetto supino e rilassato in massima flessione, con l'occipite appoggiato contro l'addome dell'esaminatore ed il CROM posizionato sulla testa del soggetto.

Il capo del paziente viene poi ruotato passivamente a destra e sinistra. L'esaminatore misura il range of motion, che viene considerato limitato quando il terapeuta percepisce un solido end feel e secondo la sua interpretazione valuta che ci sia una riduzione minima di 10° (il valore di cut off per un test positivo è un ROM minore di 32° (61, 80), rispetto al range atteso che dovrebbe essere di 44°-45° (81, 82), oppure il soggetto riporta l'insorgenza del dolore.

Il test viene ripetuto 2 volte per ciascuna direzione (verrà analizzata la media dei due dati), con 30 secondi di intervallo tra ogni prova.

La procedura di esecuzione del test riprende quella usata da Hall (80) e da Ferracini (60).

2. Movimento passivo accessorio intervertebrale (PAIM/PAIVM):

L'esame manuale ha un'alta sensibilità e specificità nel determinare la presenza o l'assenza di articolazioni cervicali disfunzionali nel dolore al collo e nei pazienti con mal di testa (83, 84).

Rubio-Ochoa (76) afferma che i PAIMs hanno una buona affidabilità per indagare in quale segmento cervicale origini il dolore ed è tra i test più usati per la diagnosi di cefalea cervicogenica (85). La valutazione dei PAIM viene eseguita con il soggetto prono con il collo in posizione neutra, rilassato. L'esaminatore applica una pressione postero-anteriore progressiva sui processi spinosi delle prime 5 vertebre cervicali (56) (85), con l'obiettivo di provocare dolore.

La pressione su ciascuna vertebra dovrà essere mantenenuta per 20 secondi (60).

Il paziente dovrà esplicitare se il segmento che viene testato provoca il dolore, quantificandolo in una scala VAS (da 0 a 10, dove 0 indica assenza di dolore e 10 il dolore più forte che possa immaginare) e specificare anche se corrisponde al sintomo familiare o meno.

Il test è negativo se non c'è dolore con una pressione decisa, è invece positivo se elicit il dolore, in particolare se vengono riprodotti i sintomi cervicali familiari del paziente.

L'esaminatore dovrà poi annotare i segmenti che risultano dolorosi e quello dominante, ossia il livello vertebrale in cui il dolore viene provocato in maniera più elevata o che riproduce maggiormente i sintomi cervicali del paziente (60, 85).

3. Cranio-cervical flexion test (CCFT):

Il cranio-cervical flexion test è stato descritto per la prima volta da Jull (86) ed è usato per valutare la sinergia dei flessori cervicali.

Il soggetto giace supino, con le ginocchia flesse ed esegue una flessione del rachide superiore ("head nod") in 5 step, aumentando il range di movimento di volta in volta.

Il paziente è guidato da un feedback, dato da un sensore a pressione posizionato dietro al collo (Stabilizer, Chattanooga, USA) e partendo da 20 mmHg, deve controllare che la pressione esercitata sia di 2 mmHg alla volta, fino a raggiungere i 30 mmHg.

Ogni step viene tenuto per 5-10 secondi a cui seguono ogni volta 10 secondi di riposo.

L'esaminatore osserva il movimento e regge il manometro dello stabilizer in modo tale che il soggetto riesca a vederlo durante l'esecuzione del test.

Il test viene interrotto se il soggetto non riesce a raggiungere o mantenere la posizioni senza compensi quali l'attivazione dei muscoli flessori superficiali (SCOM e scaleni).

Dagli studi elettromiografici di Jull (86)(87) infatti emerge che le ampiezze di segnale di questi muscoli sono maggiori nei pazienti con dolore al collo rispetto ai controlli.

Falla (88), in uno studio del 2004, ha dimostrato che un'attività maggiore dei muscoli flessori superficiali del collo è associata ad una minore attività dei muscoli flessori profondi del collo nei pazienti con dolore al collo.

La procedura è conforme a quella utilizzata da Jull (86), Zito (58) e Hall (78).

3.5 Analisi statistica:

I dati verranno analizzati con il pacchetto statistico SPSS (versione 20.0).

Verranno applicate analisi descrittive a tutte le variabili.

L'analisi descrittiva delle variabili di base line prevederà l'utilizzo di frequenze, medie, mediane, intervalli interquartile e deviazioni standard.

Il test-t di Student verrà utilizzato nell'analisi delle differenze, in termini di caratteristiche cliniche e al baseline, per campioni indipendenti (pazienti con emicrania episodica e cronica, maschi e femmine e con cervicalgia associata o meno).

I modelli ANOVAs verranno utilizzati per determinare la differenza nel ROM cervicale e nella mobilità del rachide cervicale superiore nei sottogruppi di popolazione presi in esame: maschi/femmine, episodici/cronici, emicranici e controlli in base ai dati già presenti in letteratura (60).

Per confrontare la frequenza dei sintomi cervicali tra le diverse sottopopolazioni emicraniche, sarà utilizzato il test chi-square.

Infine, i coefficienti di correlazione di Pearson verranno utilizzati per determinare le associazioni tra le variabili di ciascun gruppo, separatamente.

L'analisi statistica sarà condotta a un livello di confidenza del 95%, quindi i valori $P < 0,05$ saranno considerati statisticamente significativi.

Appendice 1:

Tabella 1

Emicrania senz'aura, criteri diagnostici (1):
A- Almeno 5 attacchi¹ che soddisfino i criteri B-D
B- La cefalea dura 4-72 ore (non trattata o trattata senza successo)^{2,3}
C- La cefalea presenta almeno due delle seguenti caratteristiche: 1) localizzazione unilaterale 2) dolore di tipo pulsante 3) dolore con intensità media o forte 4) aggravata da o che limiti le attività sicche di routine (per es., camminare, salire le scale)
D- Alla cefalea si associa almeno una delle seguenti condizioni: 1) presenza di nausea e/o vomito 2) presenza di fotofobia e fonofobia
E- Non meglio inquadrata da altra diagnosi ICHD-3
Note: 1. Uno o più attacchi emicranici possono non essere facilmente distinti da episodi di cefalea simil-emicranica sintomatica. Inoltre, la natura di un singolo attacco o di pochi attacchi può essere difficile da comprendere. Pertanto, è richiesta la presenza di almeno cinque attacchi. Pazienti che altrimenti soddisfano i criteri per 1.1 Emicrania senza aura ma che abbiano presentato meno di cinque episodi debbono essere codificati come 1.5.1 Probabile emicrania senza aura.

2. Se il paziente si addormenta durante un attacco e al risveglio non presenta cefalea, la durata dell'attacco deve essere calcolata fino al risveglio.
3. Nei bambini e negli adolescenti (minori di 18 anni) gli attacchi possono durare 2-72 ore (non vi sono evidenze relative a durata inferiore alle 2 ore di attacchi non trattati)

Appendice 2:

Tabella 2

Autore e anno	Tipo di studio	Condizione	Campione analizzato , controlli e cecità	Obiettivo dello studio	Questionari e/o test somministrati	Risultati
Lampl et al. 2015	Studio di coorte	Emicrania episodica con e/o senza aura	487 emicranici (73.1% f; 77% emicrania senz'aura) Età: 18-65 anni No controlli, no cieco	Registrare in maniera prospettica i sintomi di neck pain (NP) e sintomi non cefalgici in emicranici e calcolare la percentuale di pz con NP come chiaro sintomo prodromico della loro emicrania	Questionario online	338 pazienti (69.4%) riportano NP in qualsiasi momento durante la fase emicranica. 184 pazienti (gruppo A, 54.4%) riportano NP con l'inizio della stessa; 118 pazienti (gruppo B; 24.2%) riportano NP entro 2 ore prima; 36 pazienti (gruppo C; 7.4%) riportano NP dalle 2 alle 48 h prima. Nel gruppo B è stata trovata un'elevata percentuale di tipici sintomi associati all'emicrania e NP che sono progrediti nella fase cefalgica nell'82.2%

Autore e anno	Tipo di studio	Condizione	Campione analizzato, controlli e cecità	Obiettivo dello studio	Questionari e/o test somministrati	Risultati
Florencio 2014	Cross sectional	Emicrania episodica e cronica	169 soggetti, 104 con emicrania episodica (età media 36 anni, SD= 10.7) e 65 con emicrania cronica (Età media: 38 anni, SD= 10.2) un terapeuta non in cieco intervista i soggetti e uno in cieco somministra il NDI.	Confrontare la disabilità riscontrata da soggetti con emicrania episodica e cronica, con e senza dolore al collo.	Neck Disability Index	Si è riscontrata disabilità dovuta al dolore al collo nel 69% dei soggetti con emicrania episodica e nel 92% di quelli con emicrania cronica ($P < .001$). Quest'ultimi hanno un rischio significativamente maggiore di avere disabilità cervicali lievi ($RR = 2.5$; CI 95% 1.1-6.1), moderate ($RR = 3.7$; CI 95% 1.5-8.8) e severe ($RR = 5.1$; CI 95% 2.1-11.9) rispetto ai soggetti con emicrania episodica. Il tempo d'insorgenza dell'emicrania cronica o episodica è stato influente ($P = .035$) mentre l'età e l'intensità della cefalea no ($P = .27$; $P = .46$).
Florencio 2015	Cross sectional	Emicrania episodica e cronica	83 soggetti (31 con emicrania episodica, 21 con emicrania cronica, 31 soggetti sani)	Analizzare le differenze nella forza muscolare cervicale e nella coattivazione dell'antagonista durante la massima contrazione volontaria isometrica (MIVC) tra soggetti con	Misurazione della forza di flessione, estensione, inclinazioni laterali cervicali con dinamometro portatile e registrazione con EMG dell'attività dei mm. SCOM, scaleno anteriore e splenio durante la MIVC per valutare la	Gli emicranici cronici presentavano una forza di estensione cervicale inferiore e spendevano più tempo per generare il picco di forza durante la flessione cervicale e lateroflessione sinistra. Entrambi i gruppi emicranici mostravano un aumento significativo della coattivazione dello splenio durante la flessione cervicale rispetto ai controlli sani. Il picco di forza dell'estensione cervicale è moderatamente associato

				emicrania e controlli e gli aspetti clinici nella relazione tra forza, emicrania e NP	coattivazione dell'antagonista.	alla frequenza dell'emicrania e del NP e con l'intensità del NP.
Bevilacqua-Grossi 2008	Cross sectional	Emicrania con o senza aura, emicrania trasformata, controlli sani.	45 donne (15 con emicrania con o senza aura, 15 con emicrania "trasformata" e 15 senza cefalea. Doppio cieco Età: 20- 54 anni	Confrontare il range of motion cervicale (CROM) nelle donne con emicrania episodica (EM), emicrania trasformata (TM) e controlli senza cefalea.	CROM (flessione, estensione, rotazioni e lateroflessioni cervicali)	Rispetto ai controlli, gli individui con TM avevano un CROM ridotto in tutti i parametri, specialmente in 3 di essi: estensione (59.3 vs 68.1, P=.02), lateroflessione sinistra (44.5 vs 49.1, P=.03) e rotazione destra (62.2 vs 69.6, P=.02). Rispetto agli individui con emicrania, il gruppo con TM presentava una riduzione significativamente ridotta solo per l'estensione (59.3 vs 68.4, P=.02). Gli emicranici avevano un ROM ridotto rispetto ai controlli in 5 dei 6 parametri anche se c'è significatività solo per la rotazione destra (60.8 vs 68.6 P < .01). Non è stata trovata correlazione tra la mobilità cervicale e i parametri emicranici. Non è stato trovato un CROM ridotto nel lato sintomatico emicranico in caso di dolore unilaterale.
Tali 2014	Cross sectional	Emicrania episodica, controlli sani	20 studenti di fisioterapia con emicrania (m:2, f:18) episodica e 20 controlli	Valutare l'associazione tra emicrania episodica e la prevalenza di myofascial	Questionario per valutare la condizione emicranica, CROM, FHP con fotografia digitale laterale, MTrPs tramite la palpazione del	Non sono state evidenziate differenze significative nelle misurazioni del ROM cervicale e nel FHP. Significative differenze sono state riscontrate nella prevalenza della rigidità delle faccette

			(m:3, f:17) Esaminato ri in cieco Età: 20-28 anni	trigger points (MTrPs) nello SCOM e nel trapezio superiore, l'anteposi zione del capo (FHP), il ROM cervicale e la rigidità delle faccette articolari cervicali.	trapezio e SCOM bilaterale, una tecnica di palpazione del movimento per la rigidità delle faccette articolari dei segmenti da C0- C1 a C4-C5.	articolari cervicali in C0-C1 ($\chi^2=4.444$, $p=0.035$) e C1- C2 ($\chi^2=10.157$, $p=0.001$) ma non in altri segmenti. Differenze rilevanti anche nella prevalenza dei MTrPs attivi e latenti tra soggetti emicranici e i controlli nel trapezio destro ($\chi^2=11.649$, $p=0.003$) e lo SCOM destro ($\chi^2=8.485$, $p=0.014$).
Ferracini 2017	Cross sectional	Emicrania episodica e cronica, controlli	55 donne con emicrania episodica, 16 con emicrania cronica e 22 controlli sani	Analizzare le differenze negli impair ments muscolo scheletrici cervicali (la mobilità attiva cervicale globale e superiore, la presenza di articolazioni della colonna cervicale superiore sintomati che, la chinestesia cervico- cefalica e la posizione di testa e collo nelle donne con emicrania episodica,	CROM CFRT (per il segmento C1/C2) PAIVM (C0-C1, C1-C2) Joint position sense error (l'abilità di riposizionare la testa nella posizione fisiologica), Postura di testa e collo tramite foto digitali	Le donne con emicrania mostrano una ridotta rotazione cervicale rispetto alle donne sane ($P=0.012$). Non sono state trovate differenze nella mobilità cervicale tra emicrania episodica e cronica. Sono state riportate differenze significative nel flexion- rotation test, suggerendo una mobilità della colonna cervicale superiore limitata in entrambi i gruppi di emicrania (P $<0,001$). È stato evocato durante l'esame manuale della colonna cervicale superiore il dolore riferito che mima i sintomi del dolore nel 50% degli emicranici. Non sono state osservate differenze sulla frequenza di articolazioni cervicali superiori sintomatiche tra emicrania cronica ed episodica. Tra i due gruppi non sono state riscontrate differenze nel JPSE o nella

				emicrania cronica e controlli.		postura (P>0.121).
Calhoun 2010	Studio prospetti co, osserva zionale, cross sectional	emicrania	113 soggetti con emicrania, età media: 37.4 anni. F=94.7%	Determina re la prevalenza del NP al momento del trattament o dell'emicra nia rispetto alla prevalenza della nausea, definito come un sintomo associato dell'emicra nia	Dati riportati dal paziente per valutare nausea (presenza/assen za) e NP (l'intensità graduata in una scala da 0 a 3).	Il NP è risultato più frequente della nausea (P <.0001). La prevalenza del NP è correlata alla frequenza degli attacchi e quindi alla cronicità.
Zito 2006	Cross sectional	Cefalea cervicogeni ca, emicrania con aura, controlli sani	77 donne, 27 con cefalea cervicoge nica, 25 con emicrania con aura e 25 controlli sani Età: 18-34 anni Esaminato re in cieco	Esaminare la sensibilità di test clinici come un unico gruppo per determina re un pattern di disfunzione muscolo- scheletrica che potrebbe caratterizza re la cefalea cervicogeni ca per la diagnosi differenzia le.	Misurazioni posturali (eye- tragion angle, craniovertebral angle), Soglia del dolore alla pressione (processo trasverso di C4, art. zigoapofisarie di C2-C3, radice del nervo di C2, grande nervo occipitale), PAIVMs (C0-C1, C1-C2, C2-C3, C3-C4) CROM (flessione, estensione, rotazioni)	Rispetto al gruppo emicranico e di controllo che mostravano dati analoghi ai test, il gruppo con cefalea cervicogenica aveva un ridotto ROM cervicale in flessione ed estensione (P 1/4 0:048) e un'incidenza significativamente maggiore di articolazioni cervicali disfunzionali, valutata con l'esame manuale (tutti Po0: 05) e la tenuta muscolare (Po0: 05). I valori di EMG normalizzati dello SCOM erano più elevati nelle ultime tre fasi del CCFT pur non raggiungendo la significatività necessaria. Non sono state evidenziate differenze tra i

					Test clinici di lunghezza muscolare (trapezio superiore, scaleni, elevatore della scapola, estensori brevi cervicali, grande e piccolo pettorale), una postura di “tensioning” per la meccanosensibilità del tessuto neurale, il cranio-cervical flexion test (CCFT) con Stabilizer + EMG dello SCOM.	gruppi per altre misure. Un’analisi discriminante ha rivelato che l’esame manuale potrebbe discriminare il gruppo di cefalee cervicogeniche da altri soggetti (emicrania con aura e controlli) con una sensibilità dell’80%
Uthaikhup 2009	Cross sectional	Emicrania, cefalea muscolo-tensiva, cefalea cervicogenica, cefalee miste e cefalee non classificabili, controlli (senza cefalea o con una cefalea lieve che non necessita di farmaci)	118 soggetti con cefalea ricorrente (57% f) e 44 controlli (68 % f) Età: 60-75 anni L’esaminatore è in cieco	Misurare diversi aspetti della funzionalità muscolo-scheletrica cervicale negli anziani con e senza mal di testa per indagare se la disfunzione muscolo-scheletrica cervicale sia più specifica per la cefalea cervicogenica o se sia	CROM (misurato con il 3-space Fastrak system), PAIVMs, JPS cervicale, CCFT con Stabilizer + EMG SCOM, dinamometro per la forza dei muscoli flessori ed estensori cervicali.	Si è diviso i soggetti con cefalea in due gruppi (cluster 1 con 57 soggetti e cluster 2 con 50 soggetti) grazie ad un’analisi di cluster basata su 3 variabili muscolo-scheletriche conformi a quelle per la cefalea cervicogenica. Le disfunzioni sono state evidenziate maggiormente nel cluster 1 rispetto al cluster 2 per il range di estensione e la disfunzione del segmento di C1-C2 ($p < 0.05$). La maggior parte delle cefalee cervicogeniche sono state raggruppate nel cluster 1 ma la disfunzione muscolo-scheletrica è stata trovata anche nelle cefalee

				presente anche in altri tipi di cefalea come una caratteristica generica e un fattore legato all'età.		classificate come emicraniche e muscolo-tensive. Le disfunzioni cervicali non sono esclusive della cefalea cervicogenica negli anziani.
Ashina 2014	Cross sectional	Emicrania, cefalea muscolo-tensiva emicrania + cefalea muscolo-tensiva	797 soggetti di cui 183 con emicrania e 241 con cefalea muscolo-tensiva. L'esaminatore era in cieco	Valutare la prevalenza del neck pain nella popolazione e in relazione alla cefalea.	Intervista (faccia a faccia e telefoniche) sulla cefalea, dati auto-riportati dal paziente sul neck pain	La prevalenza di NP in un anno è stata del 68.4%, ed è stata maggiore nei soggetti con cefalee primarie rispetto a quelli senza (85,7% vs 56,7%). La prevalenza del NP è stata significativamente più alta nei soggetti con cefalea combinata (89,3%), cefalea muscolo-tensiva (88,4%) ed emicrania (76,2%) (p <0,05 per i confronti di tutti e tre i gruppi). Gli individui con NP hanno maggiori myofascial tenderness rispetto a quelli senza NP (15,1 10,5 vs 8,4 8,0, p <0,001).

Appedice 3

Questionario autosomministrato:

1. Sesso:

- ☐ M = 1
- ☐ F = 2

2. Et : _____

3. Peso: _____

4. Altezza: _____

5. Vive in citt  o in campagna?

- ☐ Citt  = 1
- ☐ Campagna = 2

6. Ha mai avuto traumi cervicali (es. colpo di frusta)?

- ☐ SI = 1
- ☐ NO = 2

7. Si   mai sottoposto/a a interventi di chirurgia alla schiena?

- ☐ SI = 1
- ☐ NO = 2

8. Soffre di disturbi neurologici e/o psichiatrici?

- ☐ SI = 1
- ☐ NO = 2

9. Soffre di malattie sistemiche (es. fibromialgia, artrite reumatoide, lupus)?

- ☐ SI = 1
- ☐ NO = 2

10. Si è sottoposto/a a blocchi anestetici negli ultimi 6 mesi?

- ☐ SI = 1
- ☐ NO = 2

11. È in stato interessante (gravidanza)?

- ☐ SI = 1
- ☐ NO = 2

12. Da quanti anni soffre di emicrania? _____

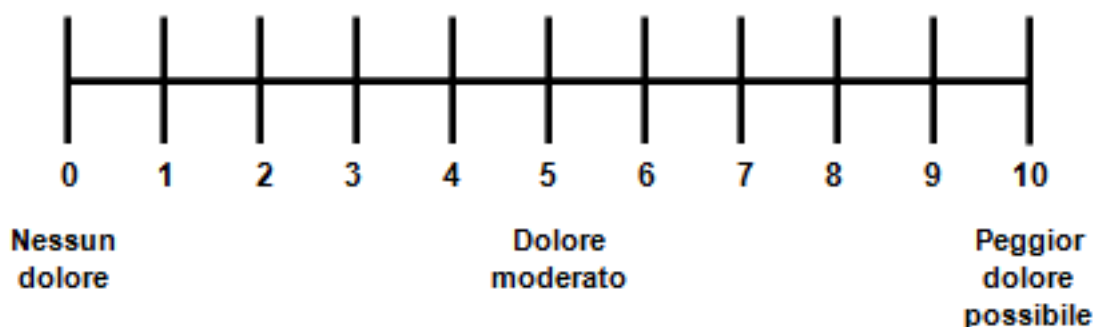
13. Assume farmaci per il mal di testa? Se sì di che tipo ed in che quantità?

- ☐ SI = 1 assumo _____
- ☐ NO = 2

14. L'attacco di mal di testa colpisce sempre lo stesso lato della testa/faccia oppure si sposta?

- ☐ Sempre lo stesso lato = 1
- ☐ Cambia lato = 2

15. Quantifichi l'intensità media dell'attacco di mal di testa negli ultimi 6 mesi in una scala che va da 0 a 10 (0= nessun dolore, 10= peggior dolore possibile)



16. Frequenza degli attacchi di mal di testa negli ultimi 6 mesi:

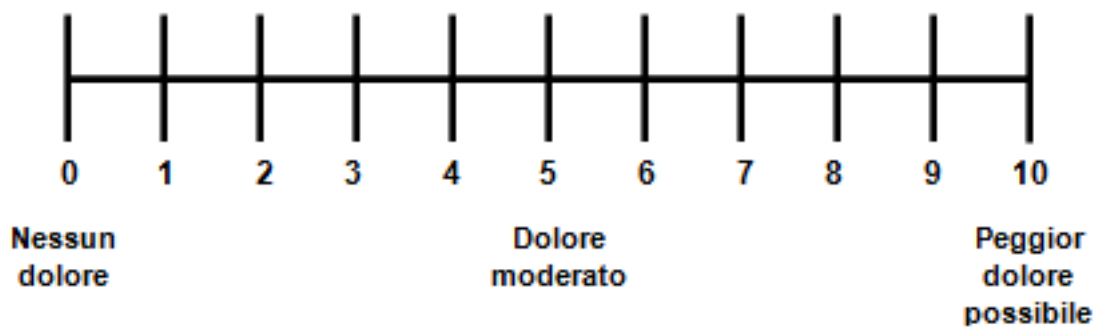
- ☐ > di 15 giorni al mese = 1
- ☐ < di 15 giorni al mese = 2

17. Ha mai sofferto di dolore al collo?

- ☐ SI = 1
- ☐ NO = 2

18. Da quanti anni soffre di dolore al collo? _____

19. Quantifichi l'intensità media del dolore al collo negli ultimi 6 mesi in una scala che va da 0 a 10 (0= nessun dolore, 10= peggior dolore possibile)



20. Frequenza degli attacchi di dolore al collo negli ultimi 6 mesi:

- ☐ > di 15 giorni al mese = 1
- ☐ < di 15 giorni al mese = 2

21. Negli ultimi sei mesi, il dolore al collo, qualora sia presente, si manifesta durante l'attacco di mal di testa?

- ☐ SI = 1
- ☐ NO = 2

22. Negli ultimi 6 mesi, dolore al collo, qualora sia presente accresce l'intensità dell'attacco di mal di testa?

- SI = 1
- NO = 2

Appendice 4

Questionario MIDAS:

Per cortesia, ora risponda alle seguenti domande su tutti i mal di testa che ha patito negli ultimi 3 mesi. Scriva le risposte nel quadratino accanto a ciascuna domanda. Scriva 0 (zero) se non ha avuto il disturbo negli ultimi 3 mesi.

1. Negli ultimi 3 mesi quanti giorni non è potuto andare al lavoro o a scuola per il mal di testa?	Giorni:
2. Negli ultimi 3 mesi per quanti giorni ha dovuto ridurre almeno della metà la sua attività lavorativa per il mal di testa ? <i>(Non tenga conto degli eventuali giorni in cui non ha potuto andare al lavoro o a scuola che siano già stati riportati nella precedente risposta)</i>	Giorni:
3. Negli ultimi 3 mesi per quanti giorni non ha potuto svolgere, a causa del mal di testa, le attività che svolge abitualmente a casa ?	Giorni:
4. Negli ultimi 3 mesi per quanti giorni ha dovuto ridurre, a causa del mal di testa, di almeno la metà le attività che svolge abitualmente a casa ? <i>(Non includa gli eventuali giorni conteggiati nella risposta precedente nei quali non abbia potuto svolgere le abituali attività che svolge a casa)</i>	Giorni:
5. Negli ultimi 3 mesi per quanti giorni ha dovuto rinunciare ai contatti sociali o familiari a causa del mal di testa ?	Giorni:
	TOT:
A. Quanti giorni negli ultimi 3 mesi ha sofferto di mal di testa?(se il mal di testa è durato per più di 1 giorno conti tutti i giorni)	Giorni:
B. Su una scala da 0 a 10, in media, quanto erano dolorosi questi mal di testa? (0= nessun dolore, 10= dolore più intenso possibile)	Giorni:

Appendice 5

Neck Disability Index

ISTRUZIONI: Il presente questionario è stato creato per permetterci di capire in che modo il dolore che prova al collo abbia condizionato la Sua capacità di gestire le attività della vita quotidiana. Per cortesia, risponda ad ogni sezione barrando LA RISPOSTA che giudica più pertinente. Ci rendiamo conto che si possa trovare d'accordo con più di una affermazione, ma **PROVI GENTILMENTE A CERCHIARE SOLO LA RISPOSTA CHE DESCRIVE MAGGIORMENTE IL SUO PROBLEMA PROPRIO ADESSO.**

Sezione 1 - Intensità del dolore

- ☐ Al momento non ho dolore cervicale.
- ☐ Al momento il dolore cervicale è molto lieve.
- ☐ Al momento il dolore cervicale è di media intensità.
- ☐ Al momento il dolore cervicale è abbastanza forte.
- ☐ Al momento il dolore cervicale è molto forte.
- ☐ Al momento il dolore cervicale è il massimo immaginabile.

Sezione 2 - Cura personale (lavarsi, vestirsi, ecc.)

- ☐ Riesco a prendermi cura di me stesso/a normalmente senza sentire più dolore cervicale del solito.
- ☐ Riesco a prendermi cura di me stesso/a normalmente ma mi causa più dolore cervicale del solito.
- ☐ Mi fa male prendermi cura di me stesso/a e sono lento/a e prudente.
- ☐ Ho bisogno di un po' di aiuto ma riesco per lo più a prendermi cura di me stesso/a.
- ☐ Ho bisogno di aiuto ogni giorno in quasi tutti gli aspetti della cura di me stesso/a.
- ☐ Non mi vesto, mi lavo con difficoltà e sto a letto.

Sezione 3 - Alzare pesi

- ☐ Riesco a sollevare oggetti pesanti senza sentire più dolore cervicale del solito.
- ☐ Riesco a sollevare oggetti pesanti ma sentendo più dolore cervicale del solito.
- ☐ Il dolore cervicale mi impedisce di sollevare oggetti pesanti da terra, ma ci riesco se sono posizionati in maniera opportuna, per esempio su un tavolo.
- ☐ Il dolore cervicale mi impedisce di sollevare oggetti pesanti, ma riesco a sollevare oggetti leggeri o di medio peso se sono posizionati in maniera opportuna.
- ☐ Riesco a sollevare solo oggetti molto leggeri.
- ☐ Non riesco a sollevare o trasportare assolutamente niente.

Sezione 4 – Leggere

- ☐ Riesco a leggere quanto voglio senza provare alcun dolore al collo.
- ☐ Riesco a leggere quanto voglio avvertendo un dolore al collo lieve.
- ☐ Riesco a leggere quanto voglio avvertendo un dolore al collo di media intensità.
- ☐ Non riesco a leggere quanto voglio a causa di un dolore al collo di media intensità.
- ☐ Non riesco a leggere quanto voglio a causa di un dolore al collo molto forte.
- ☐ Non riesco a leggere del tutto.

Sezione 5 – Mal di testa

- ☐ Non provo mal di testa per nulla.
- ☐ Provo un mal di testa lieve che insorge raramente.
- ☐ Provo un mal di testa di media intensità che insorge raramente.
- ☐ Provo un mal di testa di media intensità che insorge frequentemente.
- ☐ Provo un mal di testa molto forte che insorge frequentemente.
- ☐ Provo quasi sempre mal di testa.

Sezione 6 – Concentrarsi

- ☐ Riesco a concentrarmi perfettamente quando lo desidero senza difficoltà.
- ☐ Riesco a concentrarmi perfettamente quando lo desidero con leggera difficoltà.
- ☐ Avverto una difficoltà intermedia a concentrarmi quando lo desidero.
- ☐ Avverto molta difficoltà a concentrarmi quando lo desidero.
- ☐ Avverto moltissima difficoltà a concentrarmi quando lo desidero.
- ☐ Non riesco a concentrarmi del tutto.

Sezione 7 – Lavorare

- ☐ Riesco a svolgere tutto il lavoro che voglio.
- ☐ Riesco a svolgere solo il mio lavoro abituale, ma nulla di più.
- ☐ Riesco a svolgere parte del mio lavoro abituale, ma nulla di più.
- ☐ Non riesco a svolgere il mio lavoro abituale.
- ☐ Svolgo ogni lavoro con molta difficoltà.
- ☐ Non riesco più a svolgere alcun lavoro.

Sezione 8 – Guidare

- ☐ Riesco a guidare la mia macchina senza alcun dolore al collo.
- ☐ Riesco a guidare la mia macchina fin quando voglio provando un lieve dolore al collo.
- ☐ Riesco a guidare la mia macchina fin quando voglio provando un dolore al collo di media intensità.
- ☐ Non riesco a guidare la mia macchina fin quando voglio a causa di un dolore al collo di media intensità.
- ☐ Riesco a guidare proprio con molta difficoltà a causa di un forte dolore al collo.
- ☐ Non riesco più a guidare la mia macchina a causa del dolore cervicale.

Sezione 9 – Dormire

- ☐ Non ho problemi per dormire.
- ☐ Il mio riposo è scarsamente disturbato (meno di un'ora di insonnia).
- ☐ Il mio riposo è leggermente disturbato (1-2 ore di insonnia).
- ☐ Il mio riposo è moderatamente disturbato (2-3 ore di insonnia).
- ☐ Il mio riposo è disturbato moltissimo (3-5 ore di insonnia).
- ☐ Il mio riposo è completamente disturbato (5-7 ore di insonnia).

Sezione 10 – Svegliarsi

- ☐ Posso dedicarmi a tutti i miei passatempi senza alcun dolore al collo.
- ☐ Posso dedicarmi a tutti i miei passatempi con un po' di dolore al mio collo.
- ☐ Posso dedicarmi a molti, ma non a tutti i miei passatempi a causa del dolore al mio collo.
- ☐ Posso dedicarmi solo ad alcuni dei miei passatempi a causa del dolore al mio collo.
- ☐ Posso dedicarmi con difficoltà ai miei passatempi a causa del dolore al mio collo.
- ☐ Non riesco più a dedicarmi a nessun passatempo.

Commenti:.....

.....

Nominativo:

Data di compilazione:

Punteggio:

Bibliografia

1. Headache classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd* edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33(9):629-808.
2. Stovner LJ, Hoff JM, Svalheim S, Gilhus NE. Neurological disorders in the Global Burden of Disease 2010 study. *Acta Neurologica Scandinavica* 2014; 198: 1-6.
3. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol* 2012; 19: 703–11.
4. Breslau N, Davis GC, Schultz LR, Peterson EL. Joint 1994 Wolff Award Presentation. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache*. 1994; 34:387-393.
5. Lyngberg A, Jensen R, Rasmussen BK, Jorgensen T. Incidence of migraine in a Danish population-based follow-up study [abstract]. *Cephalalgia*. 2003;23: 596.
6. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15; 372:307-315.
7. IHME. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015). Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation, 2016.
8. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, Impact, and Risk Factors for Progression. *Headache* 2005;45[Suppl 1]:S3-S13.
9. Stewart WF, Roy J, Lipton RB. Migraine prevalence, socioeconomic status, and social causation. *Neurology*. 2013 Sep 10; 81 (11):948-55.

10. Buse DC, Loder EW, Gorman JA, Stewart WF, Reed ML, Fanning KM, Serrano D, Lipton RB. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2013 Sep; 53(8):1278-99.
11. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology*. 2006 Jul 25; 67(2):246-51.
12. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41:646-657.
13. World Health Organization (2012) WHO Global Health Estimates: DALYs, 2000–2012.
14. Bernstein, C. & Burstein, R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J. Clin. Neurol.* 8, 89–99 (2012).
15. Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev* 1993; 5:159–177.
16. May A and Goadsby PJ . The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 1999, 19:115–127.
17. Mayberg M, Langer RS, Zervas NT, Moskowitz MA . Perivascular meningeal projections from cat trigeminal ganglia: possible pathway for vascular headache in man. *Science* 1981, 213: 228-230.
18. Mayberg MR, Zervas NT, Moskowitz MA. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurol* 1984; 223:46-56.

19. Andres KH, von Düring M, Muszynski K, Schmidt RF. Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat. *Anat Embryol (Berl)* 1987;175:289-301.
20. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache. Pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940;41:813-856.
21. Penfield W, McNaughton F. Dural headache and innervation of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatry* 1940;44:43-75.
22. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett* 1985;62:131-136.
23. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-168.
24. Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 1991;44:97-112.
25. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA . Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci* 1987; 7:4129–4136.
26. Strassman A, Mason P, Moskowitz MA, Maciewicz R . Response of brainstem trigeminal neurons to electrical stimulation of the dura. *Brain Res* 1986; 379:242-250.
27. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-390.
28. Goadsby PJ. Migraine, aura, and cortical spreading depression: why are we still talking about it? *Ann. Neurol.* 2001; 49:4–6.

29. Wei EP, Moskowitz MA, Boccalini P, Kontos HA. Calcitonin gene-related peptide mediates nitroglycerin and sodium nitroprusside-induced vasodilation in feline cerebral arterioles. *Circ. Res.* 1992; 70:1313–1319.
30. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 1996; 384:560–564.
31. James MF, Smith JM, Boniface SJ, Huang CL, Leslie RA. Cortical spreading depression and migraine: new insights from imaging? *Trends Neurosci* 2001;24:266-271.
32. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017 Jan; 16(1):76-87.
33. Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedà R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol* 2011;69:855-865.
34. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 1998; 79:964-982.
35. Weatherall MW. The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015 May; 6(3):115-23.
36. Ying G, Fan W, Li N, Wang J, Li W, Tan G, Zhou J. Clinical characteristics of basilar-type migraine in the neurological clinic of a university hospital. *Pain Med.* 2014 Jul;15(7):1230-5.
37. Anthony M: Headache and the greater occipital nerve. *Clin Neurol Neurosurg* 1992, 94:297–301.
38. Kelman L. Migraine pain location: A tertiary care study of 1283 migraineurs. *Headache.* 2005; 45:1038- 1047.

39. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, Altman J, Goadsby PJ, Macrae A. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003 Mar 25; 60(6):935-40.
40. Ashina S, Bendtsen L, Lyngberg AC, Lipton RB, Hajiyeva N, Jensen R (2015) Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: A population study. *Cephalalgia* 35:211–219.
41. Calhoun, A.H., Ford, S., Millen, C., Finkel, A.G., Truong, Y., Nie, Y. The prevalence of neck pain in migraine. *Headache*. 2010; 50:1273–1277.
42. Wober C, Brannath W, Schmidt K, et al. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: The PAMINA study. *Cephalalgia*. 2007; 27:304-314.
43. Lampl C., Rudolph M., Deligianni C. et al., Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack ?. *The Journal of Headache and Pain*. 2015 Sep; 16:80.
44. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257-70.
45. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2004; 24:1-160.
46. Florencio LL, Chaves TC, Carvalho GF, Gonçalves MC, Casimiro EC, Dach F, Bigal ME, Bevilacqua-Grossi D. Neck pain disability is related to the frequency of migraine attacks: a cross-sectional study. *Headache*. 2004 Jul-Aug; 54(7): 1203-10.
47. Florencio, L.L., de Oliveira, A.S., Carvalho, G.F. et al, Cervical muscle strength and muscle coactivation during isometric contractions in patients with migraine: a cross-sectional study. *Headache*. 2015; 55:1312–1322.

48. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Oct; 7(5):371-6.
49. Bartsch T, Goadsby PJ: Stimulation of greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain* 2002, 125:1496–1509.
50. Bartsch T, Goadsby PJ. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*. 2003 Aug; 126(Pt 8):1801-13.
51. Piovesan EJ, Kowacs PA, Tatsui CE, et al.: Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei. *Cephalalgia* 2001, 21:107–109.
52. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA (2006) Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine. *Cephalalgia* 26:1061–1070.
53. Shevel E, Spierings EH (2004) Cervical muscles in the pathogenesis of migraine headache. *J Headache Pain* 5:12-14.
54. Robertson BA, Morris ME. The role of cervical dysfunction in migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2008; 28: 474-83.
55. Bevilaqua-Grossi D, Pegoretti KS, Goncalves MC, Speciali JG, Bordini CA, Bigal ME. Cervical mobility in women with migraine. *Headache* 2009; 49: 726-31.
56. Tali D, Menahem I, Vered E, Kalichman L. Upper cervical mobility, posture and myofascial trigger points in subjects with episodic migraine: Case-control study. *J Bodyw Mov Ther* 2014; 18: 569-575.
57. Jull G, Amiri M, Bullock-Saxton J, et al. Cervical musculoskeletal impairment in frequent intermittent headache. Part 1: Subjects with single headaches. *Cephalalgia* 2007; 27: 793-802.

58. Zito G, Jull G, Story I. Clinical tests of musculoskeletal dysfunction in the diagnosis of cervicogenic headache. *Man Ther* 2006; 11: 118-29.
59. Hall TM, Briffa K, Hopper D, Robinson K. Comparative analysis and diagnostic accuracy of the cervical flexion-rotation test. *J Headache Pain* 2010; 11: 391-397.
60. Ferracini G., Florencio L., Dach F., Bevilacqua-Grossi D., Palacios-Ceña M., Ordás-Banderas C., Chaves T., Speciali J., Fernández-De-Las-Peñas. Musculoskeletal disorders of the upper cervical spine in women with episodic or chronic migraine. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2017 Jan 24 17.04393-3.
61. Ogince M, Hall T, Robinson K, Blackmore M. The diagnostic validity of the cervical flexion-rotation test in C1/2 related cervicogenic headache *Man Ther* 2007; 12: 256-262.
62. Watson DH, Drummond PD. Head pain referral during examination of the neck in migraine and tension-type headache. *Headache* 2012; 52: 1226-35.
63. Calandre EP, Hidalgo J, García-Leiva JM, Rico-Villademoros F. Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? *Eur J Neurol*. 2006 Mar;13(3):244-9.
64. Fernandez-de-Las-Penas C, Alonso-Blanco C, Cuadrado ML, Gerwin RD, Pareja JA. 2006. Myofascial trigger points and their relationship to headache clinical parameters in chronic tension-type headache. *Headache* 46(8):1264-1272.
65. Fernández-de-las-Peñas C. Myofascial Head Pain. *Curr Pain Headache Rep* 2015;19: 28.
66. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache, A population study. *Pain*. 1993 Feb;52(2):193-9.

67. Florencio LL, Oliveira AS, Lemos TW, Carvalho GF, Dach F, Bigal ME, Falla D, Fernández-de-las-Peñas C, Bevilacqua-Grossi D. Patients with chronic, but not episodic, migraine display altered activity of their neck extensor muscles. *J Electromyogr Kinesiol* 2016; 30: 66-72.
68. Watson D, Trott P. Cervical headache: an investigation of natural head posture and upper cervical flexor muscle performance. *Cephalalgia* 1993; 13: 272-284.
69. Trelevan J. Sensorimotor disturbances in neck pain disorders affecting stability, head and eye movement control. *Man Ther* 2008; 13: 2-11.
70. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology*. 2001;56(6 Suppl 1):S20-8. Review.
71. Schellingerhout JM, Verhagen AP, Heymans MW, et al. Measurement properties of disease-specific questionnaires in patients with neck pain: A systematic review. *Qual Life Res*. 2012;21:659-670.
72. Vernon H. The Neck Disability Index: State-of-the-art, 1991-2008. *J Manipulative Physiol Ther*. 2008;31:491-502.
73. Williams MA, McCarthy CJ, Chorti A, Cooke MW, Gates S. A systematic review of reliability and validity studies of methods for measuring active and passive cervical range of motion. *J Manipulative Physiol Ther*. 2010 Feb;33(2):138-55.
74. Tousignant M, Bellefeuille L, O'Donoghue S, Grahovac S. Criterion validity of the cervical range of motion (CROM) goniometer for cervical flexion and extension. *Spine*. 2000;25:324-330.
75. Uthairakul S, Sterling M, Jull G (2009) Cervical musculoskeletal impairment is common in elders with headache. *Man Ther* 14(6):636-641.

76. Rubio-Ochoa, J. et al., 2016. Physical examination tests for screening and diagnosis of cervicogenic headache: A systematic review. *Manual Therapy*, 21, pp.35–40.
77. Dvorak J, Herdmann J, Janssen Beiler R, Grob D. Motor-evoked potentials in patients with cervical spine disorders. *Spine* 1990; 15:1013–1016.
78. Toby Hall, Kathy Briffa & Diana Hopper (2008) Clinical Evaluation of Cervicogenic Headache: A Clinical Perspective, *Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 16:2, 73-80.
79. Takasaki H, Hall T, Oshiro S, Kaneko S, Ikemoto Y, Jull G (2010). Normal kinematics of the upper cervical spine during the flexion–rotation test—in vivo measurements using magnetic resonance imaging. *Man Ther.* 2011; 16:167–71.
80. Hall T, Briffa K, Hopper D. The influence of lower cervical joint pain on range of motion and interpretation of the flexion- rotation test. *J Man Manip Ther.* 2010; 18:126–31.
81. Hall T, Robinson K. The flexion-rotation test and active cervical mobility: a comparative measurement study in cervicogenic headache. *Man Ther* 2004; 9:197–202.
82. Smith K, Hall T, Robinson K. The influence of age, gender, lifestyle factors and sub-clinical neck pain on cervical range of motion. *Man Ther* 2007; 13:552–9.
83. Jull G, Zito G, Trott P, Potter H, Shirley O and Richardson G: Inter-examiner reliability to detect painful upper cervical joint dysfunction. *Australian Journal of Physiotherapy* 43: 125-129.
84. Sandmark H, Nisell R. Validity of five common manual neck pain provocation tests. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine* 1995; 27:131-136.
85. Hall T, Briffa K, Hopper D, Robinson K. Reliability of manual examination and frequency of symptomatic cervical motion segment dysfunction in cervicogenic headache. *Man Ther.* 2010; 15: 542-6.9.

86. Jull GA. Deep cervical neck flexor dysfunction in whiplash. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2000; 8:143–54.
87. Jull G, Kristjansson E, Dall’Alba P. Impairment in the cervical flexors: a comparison of whiplash and insidious onset neck pain patients. *Manual Therapy* 2004; 9(2):89–94.
88. Falla D. Unravelling the complexity of muscle impairment in chronic neck pain. *Manual Therapy* 2004; 9(3):125–33.