
TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI DELL'EMICRANIA

AGOPUNTURA

I dati presenti in letteratura relativi all'efficacia dell'agopuntura sono stati recentemente valutati dal Cochrane Collaborative Group (1). Dopo una rigorosa selezione, il Cochrane Collaborative Group ha preso in considerazione 11 pubblicazioni che hanno valutato l'efficacia dell'agopuntura verso una procedura sham nella profilassi dell'emicrania. Cinque di questi lavori concludono che l'agopuntura è significativamente più efficace della procedura sham, 4 segnalano un trend in favore dell'agopuntura, mentre in 2 trials l'efficacia dell'agopuntura non si è dimostrata superiore al placebo.

In tre studi l'efficacia dell'agopuntura è stata confrontata con quella di trattamenti farmacologici di profilassi. In tutti e tre gli studi si evidenzia un effetto positivo dell'agopuntura (egualmente efficace al farmaco in uno studio e superiore al farmaco negli altri due), ma da parte dei Cochrane reviewers sono stati formulati alcuni dubbi metodologici relativi a questi 3 trials. Conclusioni analoghe a quelle formulate dal Cochrane Collaborative Group sono state raggiunte in un'altra recente review sistematica sull'agopuntura nella profilassi dell'emicrania (2).

BIOFEEDBACK Elettromiografico E RELAXATION TRAINING

La maggior parte degli studi è stata effettuata confrontando i trattamenti attivi vs un gruppo di controllo formato da pazienti in lista d'attesa. È infatti estremamente difficile impostare studi con placebo in quanto è impossibile utilizzare il doppio cieco e molto complicato utilizzare il singolo cieco. Negli studi analizzati, l'*effect size* nei gruppi che ricevevano il trattamento di controllo è risultato inferiore della metà del valore minimo di *effect size* dei pazienti che ricevevano trattamenti attivi. Questo dato supporta una discreta efficacia del biofeedback elettromiografico e del relaxation training nella prevenzione dell'emicrania dell'adulto. Un bias da considerare è che in questi studi la maggior parte dei pazienti veniva reclutata in centri specializzati.

Si trattava di pazienti con forme gravi di emicrania o di pazienti non responsivi alle terapie farmacologiche.

1. Biofeedback elettromiografico: studi prospettici controllati randomizzati o quasi randomizzati nell'adulto

Sono stati pubblicati 5 studi sull'argomento tra il 1978 e il 1986. In 3 studi è possibile calcolare l'*effect size* il cui valore globale è di 0,77 (3-5). In questi 3 studi il miglioramento medio valutato con headache index era del 51% (range 36-58%). Negli ulteriori 2 studi, in cui non è stato possibile calcolare l'*effect size*, il miglioramento medio era del 23% (20-24%) (6, 7). Studi non inclusi in questa analisi riportavano percentuali di miglioramento inferiori.

2. Relaxation training: studi prospettici controllati randomizzati o quasi randomizzati nell'adulto

Sono state analizzate tecniche che si proponevano il controllo della tensione muscolare o l'induzione del rilassamento mentale con il coinvolgimento del terapeuta. Le tecniche impiegate consistevano in: rilassamento muscolare progressivo, training autogeno, rilassamento tramite tecniche di meditazione o tecniche di visualizzazione.

In 5 studi è stato possibile valutare l'*effect size* ed il miglioramento medio era del 41% (range: 6.2-78%) (3,8-11). In un lavoro è stato confrontato il rilassamento muscolare progressivo ed il training autogeno ma non è stata riscontrata nessuna differenza tra i due trattamenti (12).

BIOFEEDBACK TERMICO E BIOFEEDBACK TERMICO ASSO- CIATO A TRAINING DI RILASSAMENTO

L'uso del biofeedback termico per il trattamento di profilassi delle cefalee consiste nell'insegnare al paziente a riscaldare le mani (vasodilatazione) con l'assistenza di un feedback sensoriale pressochè immediato anche se la vasodilatazione distale agli arti superiori non sembra essere il fattore determinante dell'effetto anticefalalgico di questa tecnica. Non è stata riscontrata una differenza significativa negli effetti del biofeedback termico teso al riscaldamento delle mani rispetto a quello mirato al raffreddamento, alla stabilizzazione termica o alla soppressione del ritmo alfa nell'EEG (13).

La continuità nel portare avanti le sedute e la convinzione di aver raggiunto buoni risultati nell'ottenere una vasodilatazione sembrano, al contrario, contribuire significativamente all'effetto antiemicranico. Infatti gli studi disponibili mostrano come l'efficacia del biofeedback termico aumenta se viene praticato anche a domicilio (14) e se viene aumentata l'entità del feedback (15).

1. Biofeedback termico (BT)

In 4 studi il miglioramento medio dell'Headache Index era del 37% (16-19). La modesta entità degli effetti (*effect size* = 0,38) desunta da tre studi (17-19) è insufficiente per sostenere un beneficio clinico significativo. Studi non inclusi in questa meta-analisi riportano tuttavia un miglioramento maggiore (uguale o superiore al 50%).

2. Biofeedback termico associato a training di rilassamento (BTR)

In 9 studi il miglioramento medio dell'Headache Index è risultato del 33% (3, 7-9, 20-24). L'entità degli effetti (meta-analisi basata su 8 dei 9 studi) (3, 4, 8, 9, 20-23) è modesta (0,40) sebbene statisticamente significativa. L'associazione con farmaci può migliorare ulteriormente l'headache index (1 studio ha dimostrato un effetto positivo con l'aggiunta di propranololo) (24). Il confronto con il solo uso di farmaci non ha mostrato, invece, differenze significative (25).

Il biofeedback termico è stato spesso utilizzato in combinazione con il rilassamento progressivo e tale combinazione (BTR) ha dato i migliori risultati. Il BTR, a sua volta, è stato associato alla terapia farmacologica ed i risultati sono stati migliori rispetto a quelli ottenuti con la sola metodica BTR.

Recentemente il biofeedback termico associato al rilassamento è stato considerato il trattamento non farmacologico di prima scelta per l'emicrania mentre la terapia fisica è stata indicata come trattamento di seconda scelta per pazienti emicranici che non ottengono un sufficiente miglioramento con il BTR (26).

Molti studi condotti con biofeedback termico, associato o meno al rilassamento, hanno riguardato la popolazione pediatrica affetta da emicrania.

Una meta-analisi basata sul confronto tra vari tipi di trattamento ha rilevato che il biofeedback termico e la combinazione del biofeedback ter-

mico con il rilassamento muscolare progressivo risultavano molto più efficaci rispetto ad altri trattamenti comportamentali, psicologici, al placebo ed a farmaci di uso più comune. Questa conclusione non veniva però confermata da un'altra meta-analisi effettuata nello stesso studio e condotta considerando solo gli studi che riportavano il confronto tra trattamenti attivi e gruppo di controllo (27)

Il biofeedback termico da solo può essere efficace nella prevenzione dell'emicrania. In particolare il BTR è un trattamento efficace nella prevenzione di crisi emicraniche ricorrenti e può essere associato al trattamento farmacologico tradizionale; l'associazione con fisioterapia (movimenti attivi e passivi, correzione della postura, ecc.) può essere presa in considerazione nei casi che non rispondono al BTR.

È da notare, comunque, che non sembra che il biofeedback termico abbia un'efficacia superiore rispetto ad altri tipi di biofeedback nella prevenzione dell'emicrania. In particolare i risultati ottenuti per il biofeedback elettromiografico non sono inferiori a quelli ottenuti per la combinazione BTR. Poiché è opinione degli esperti di questa tecnica che il biofeedback elettromiografico sia di più rapido apprendimento e di più agevole esecuzione, la metodica BTR viene in realtà utilizzata meno frequentemente.

OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA

L'ipotesi di un ruolo terapeutico dell'ossigeno nella emicrania risale agli anni '30. Wolff e Lenox (28) ritenevano infatti che l'inalazione di ossigeno fosse in grado di abortire l'attacco emicranico per la sua attività costrittrice sui vasi intra-ed extracranici. Alcuni decenni più tardi Kudrow introdusse la terapia con ossigeno normobarico per la cefalea a grappolo (29), ma a differenza di quest'ultima, la somministrazione di ossigeno rappresenta a tutt'oggi una tecnica poco esplorata per il trattamento dell'emicrania.

In un trial l'efficacia dell'ossigeno iperbarico a 2 atmosfere è stata confrontata con quella dell'ossigeno normobarico ad 1 atmosfera in pazienti affetti da emicrania (30). I risultati suggeriscono una maggiore efficacia dell'ossigeno iperbarico. La critica principale è che si tratta di uno studio in aperto con una scarsa numerosità dei pazienti.

In letteratura è riportato un altro studio in cui viene confrontata l'efficacia

dell'ossigeno iperbarico e di quello normobarico in pazienti affetti da emicrania con aura (31). Anche in questo caso i risultati depongono a favore dell'efficacia della terapia iperbarica. Si tratta di uno studio in aperto con un numero limitato di pazienti.

IPNOSI

L'ipnosi ha una lunga tradizione ma sono stati effettuati pochi studi controllati sulla sua efficacia. Data la difficoltà di individuare tecniche sham, possibili strategie di studio si sono basate sul confronto con una terapia farmacologica, tecniche come il biofeedback oppure sul confronto fra lo stato del paziente prima e dopo ipnosi-terapia. Due studi basati su quest'ultimo tipo di approccio hanno riportato un alto grado di efficacia ma i risultati devono essere considerati con cautela (32, 33). Il primo studio randomizzato ha riguardato il confronto tra ipnosi-terapia (6 sessioni) e trattamento con proclorperazina (10mg/die per il primo mese, quindi 20 mg/die per 11 mesi) (32). Durante i primi 6 mesi i pazienti del gruppo trattato con ipnosi mostravano una maggiore riduzione della frequenza della cefalea rispetto al gruppo trattato con proclorperazina che raggiungeva la significatività statistica dal 6° al 12° mese di trattamento. Una possibile critica è che la proclorperazina, nelle modalità in cui è stata somministrata in questo studio, non può essere considerata un farmaco antiemicranico.

Nel secondo studio (33) l'efficacia dell'auto-ipnosi è stata confrontata con quella del thermal biofeedback associato alla tecnica di rilassamento. I due approcci si sono mostrati egualmente efficaci nel migliorare la sintomatologia cefalalgica.

In relazione alla possibilità di abbinare l'ipnosi ad altre terapie non farmacologiche, uno studio di meta-analisi, riguardante un notevole numero di studi non controllati, ha suggerito l'efficacia dell'ipnosi se combinata con terapia cognitivo-comportamentale nel trattamento della cefalea (34).

TECNICHE ORTODONTICHE E GNATOLOGICHE

Un unico trial ha indagato l'efficacia della stabilizzazione dell'occlusione dentale (35) nella prevenzione dell'emicrania. La diagnosi di cefalea era ef-

fettuata secondo i criteri del “Ad Hoc Committee on Classification of Headache” del 1962 (36). Gli Autori hanno studiato 96 pazienti dei quali 36 affetti da emicrania. In questi non è stato osservato un significativo beneficio. Gli studi di Wenneberg et al. (37) e Wallon et al. (38) risultano di difficile interpretazione poiché non sono forniti dati sufficienti per la diagnosi secondo i criteri IHS. Tsolka et al. (39) hanno trattato 51 pazienti con tecniche ortognatodontiche o sham, e non hanno riscontrato una differenza statisticamente significativa riguardo alla riduzione della frequenza delle crisi fra gruppo trattato con tecnica vera e quella rilevata nel gruppo trattato con placebo.

TECNICHE DI MANIPOLAZIONE CERVICALE

In un trial condotto nel 1978, Parker et al. (40) hanno trattato con mobilizzazione cervicale (movimento articolatorio entro il range di movimento normale della colonna) e manipolazione cervicale (movimento articolatorio al di fuori del range normale di oscillazione della colonna) ed hanno riscontrato uno scarso vantaggio nell'uso di tali tecniche nell'emicrania i cui criteri erano però poco definiti. Lo studio ha paragonato tre interventi effettuati su 85 pazienti. In un gruppo la manipolazione era effettuata dal medico o dal fisioterapista, in un secondo gruppo la manipolazione era effettuata da un chiropratico, nel terzo gruppo (di controllo) la mobilizzazione era effettuata dal medico o dal fisioterapista. In tutti i gruppi dopo il trattamento i punteggi ottenuti nei pazienti cefalalgici riguardanti la frequenza e la severità della cefalea come pure la disabilità del paziente erano migliori rispetto al momento basale. Non erano evidenti differenze statisticamente significative fra i gruppi trattati con manipolazione o con semplice mobilizzazione.

Gli stessi Autori (41), in uno studio di follow-up, condotto sugli stessi pazienti, riportavano la riduzione del numero di attacchi da una media di 29 ad una media di 19.

Nel 1998 Nelson et al. (42) hanno effettuato uno studio controllato prospettico a gruppi paralleli in cui la manipolazione spinale veniva confrontata con un farmaco di profilassi. Sono stati valutati 218 pazienti emicranici divisi in tre gruppi: il primo, a cui era somministrato amitriptilina, il secondo, sottoposto a terapia combinata con manipolazione spinale + amitriptilina, il terzo trattato con la sola manipolazione spinale. Rispetto ai valori basali è stato

osservato un miglioramento statisticamente significativo nel 49% dei soggetti trattati con amitriptilina, nel 41% di quelli trattati con farmaco+manipolazione e nel 40 % di quelli trattati con sola manipolazione. Tali dati depongono per un maggiore effetto del solo trattamento farmacologico nel paziente emicranico.

TERAPIA COMPORTAMENTALE

Il trattamento non farmacologico delle cefalee in generale e dell'emicrania, in particolare, nel bambino e dell'adolescente, non dovrebbe essere visto come un'alternativa all'intervento di tipo farmacologico, bensì integrarlo. I presupposti sono costituiti dall'ormai ben documentata variabilità individuale alla risposta ai farmaci stessi, negli adulti (43, 44) come pure in pazienti in età evolutiva (45, 46), quando specificità farmacogenetiche, farmacodinamiche e farmacocinetiche presentano peculiarità legate all'età. Un intervento non farmacologico prende le mosse dallo stesso inquadramento generale del disturbo cefalalgico, a partire dall'individuazione di quelli che sono i possibili fattori trigger delle crisi. Esso assume, in età evolutiva, un particolare valore considerando il ruolo negativo, ormai riconosciuto, che l'abuso di analgesici riveste nella cronicizzazione delle crisi (47-49).

Quando

Pur non considerando un intervento di tipo non farmacologico quale alternativa tout court a quello farmacologico, alcuni aspetti depongono a suo favore come intervento "di scelta" o come integrazione del trattamento farmacologico sintomatico o di profilassi:

- a. Inefficacia o inadeguata risposta al farmaco
- b. Inadeguata compliance
- c. Resistenza dei genitori e/o del paziente (soprattutto se adolescente) all'utilizzo di farmaci
- d. Pregresso frequente utilizzo di farmaci analgesici
- e. Pregressi cicli di trattamento preventivo

-
- f. Comorbidità psichiatrica (disturbi d'ansia, dell'umore, fobia sociale, disturbi del sonno, ecc)
 - g. Fattori scatenanti di tipo ambientale temporalmente legati all'esordio delle crisi
 - h. Problematiche familiari
 - i. Eccessivo investimento sull'area scolastica e nel lavoro

Quale

- **Tecniche di rilassamento** fanno registrare buoni risultati, soprattutto quando realizzate unitamente ad interventi con biofeedback, come si evince da studi effettuati con campioni di controllo (50).
- **Il biofeedback** sembrerebbe più efficace del solo training di rilassamento anche a 10 anni di distanza (51, 52).
- **Il training di rilassamento** non sembra possedere una maggiore efficacia se confrontato con interventi meno strutturati, quali sedute effettuate “discutendo” possibili fattori trigger delle crisi, oppure sedute incentrate sul riconoscimento di vissuti emotivi (53).
- I trattamenti che hanno ricevuto maggiori supporti empirici sono quelli basati sul **biofeedback** (thermal/autogenic feedback ed EMG biofeedback). Per altre tipologie di biofeedback (biofeedback basato sul training dei potenziali corticali lenti) sono stati ottenuti risultati promettenti (54).
- Da segnalare la mancanza di studi controllati riguardanti interventi di **psicoterapia (individuale) di tipo psicodinamico** ed interventi di terapia familiare, nonostante la sua efficacia sia ampiamente supportata dall'esperienza clinica.
- Due importanti lavori di review (29; 55) supportano ulteriormente l'efficacia del **biofeedback**, sebbene l'utilità dell'integrazione dello stesso con interventi di tipo cognitivo-comportamentale dovrebbe ottenere maggiori evidenze.
- **Le tecniche cognitivo-comportamentali** partono dal presupposto che specifiche esperienze di apprendimento possono modificare comportamenti dagli esiti maladattivi, sostituendoli con altri più adeguati alle specificità individuali e situazionali. Tecniche volte a modificare le strategie di coping e raggiungere una risposta più adattiva allo

stress sono state con successo impiegate anche in età evolutiva (56, 57).

Ostacoli attuali e direzioni future

- I campioni dei pazienti studiati sono stati rilevati dalla pratica clinica (si tratta prevalentemente di pazienti afferenti a centri specialistici).
- La tendenza alla remissione spontanea della cefalea è stata dimostrata ampiamente soprattutto in età evolutiva (58) ed il suo peso sui risultati di trials terapeutici deve essere indagato.
- Anche il ruolo ed i meccanismi alla base dell'effetto placebo devono essere maggiormente chiariti, per le implicazioni che ne derivano sia sul versante del trattamento farmacologico che non farmacologico.
- Sono indispensabili studi volti a verificare quali sono i fattori dirimenti (diagnosi della cefalea ed inquadramento psicologico) che depongono a favore o sfavore dell'indicazione preferenziale dei diversi interventi non farmacologici.
- Deve essere indagata l'influenza di fattori legati all'età.
- È da chiarire l'influenza di fattori quali comorbidità psichiatrica e variabili di personalità.
- Deve essere ulteriormente studiata l'interazione fra interventi farmacologici ed interventi non farmacologici.
- Deve essere approfondita l'influenza di diversi setting di apprendimento (clinici o laboratori di ricerca) e di modalità di training (individuale o di gruppo) per i diversi interventi.
- Devono essere individuate le variabili predittive dell'outcome.

Riferimenti bibliografici

1. Melchart D, Linde K, Fischer P, Berman B, White A, Vickers A, Allais G. Acupuncture for idiopathic headache (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 4. Update Software, Oxford 2001.
2. Goslin Re, Gray RN, McCrory DC, Penzien D, Rains J, Hasselblad V. Behavioral and physical treatments for migraine headache. Technical review 2.2, February 1999. (prepared for the Agency for Health Expensive Policy and Re-

-
- search under Contract No. 290-94-2025. Available from the National Technical Information Service; NTIS accession no. 127946.).
3. Daly EJ, Donn PA, Galliher MJ, Zimmerman JS. Biofeedback applications to migraine and tension headaches: a double-blinded outcome study. *Biofeedback Self Regul* 1983;8(1):135-52.
 4. Lake A, Rainey J, Papsdorf JD. Biofeedback and rational-emotive therapy in the management of migraine headache. *J Appl Behav Anal* 1979;12(1):127-40.
 5. Bild R, Adams HE. Modification of migraine headaches by cephalic blood volume pulse and EMG biofeedback. *J Consult Clin Psychol* 1980;48(1):51-7.
 6. Lacroix JM, Clarke MA, Bock JC, Doxey N, Wood A, Lavis S. Biofeedback and relaxation in the treatment of migraine headaches: comparative effectiveness and physiological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46(6):525-32.
 7. Sargent J, Solbach P, Coyne L, Spohn H, Segerson J. Results of a controlled, experimental, outcome study of nondrug treatments for the control of migraine headaches. *J Behav Med* 1986;9(3):291-323.
 8. Barrios FX. Social skills training and psychosomatic disorders. In: Rathjen DP, Foreyt JP, (eds). *Social Competence: Interventions for Children and Adults*. Pergamon, New York, 1980;pp271-301.
 9. Blanchard EB, Theobald DE, Williamson DA, Silver BV, Brown DA. Temperature biofeedback in the treatment of migraine headaches: a controlled evaluation. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35(5):581-8.
 10. Brown JM. Imagery coping strategies in the treatment of migraine. *Pain* 1984;18(2):157-67.
 11. Sorbi M, Tellegen B. Differential effects of training in relaxation and stress-coping in patients with migraine. *Headache* 1986;26(9):473-81.
 12. 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.
 13. Blanchard EB, Peters ML, Hermann C, Turner SM, Buckley TC, Barton K, Dentinger MP. Direction of temperature control in the thermal biofeedback treatment of vascular headache. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1997;22(4):227-45.
 14. Gauthier J, Cote G, French D. The role of home practice in the thermal biofeedback treatment of migraine headache. *J Consult Clin Psychol* 1994;62(1):180-4.
 15. Allen KD, Shriver MD. Enhanced performance feedback to strengthen biofeedback treatment outcome with childhood migraine. *Headache* 1997;37(3):169-73.

-
16. Friedman H, Taub HA. Brief psychological training procedures in migraine treatment. *Am J Clin Hypn*. 1984;26(3):187-200.
 17. Gauthier J, Lacroix R, Cote A, Doyon J, Drolet M. Biofeedback control of migraine headaches: a comparison of two approaches. *Biofeedback Self Regul* 1985;10(2):139-59.
 18. Kewman D, Roberts AH. Skin temperature biofeedback and migraine headaches. A double-blind study. *Biofeedback Self Regul* 1980;5(3):327-45.
 19. Mullinix JM, Norton BJ, Hack S, Fishman MA. Skin temperature biofeedback and migraine. *Headache* 1978;17(6):242-4.
 20. Blanchard EB, Appelbaum KA, Radnitz CL, Morrill B, Michultka D, Kirsch C, Guarnieri P, Hillhouse J, Evans DD, Jaccard J, et al. A controlled evaluation of thermal biofeedback and thermal biofeedback combined with cognitive therapy in the treatment of vascular headache. *J Consult Clin Psychol* 1990;58(2):216-24.
 21. Blanchard EB, Appelbaum KA, Nicholson NL, Radnitz CL, Morrill B, Michultka D, Kirsch C, Hillhouse J, Dentinger MP. A controlled evaluation of the addition of cognitive therapy to a home-based biofeedback and relaxation treatment of vascular headache. *Headache* 1990;30(6):371-6.
 22. Blanchard EB, Nicholson NL, Radnitz CL, Steffek BD, Appelbaum KA, Dentinger MP. The role of home practice in thermal biofeedback. *J Consult Clin Psychol* 1991;59(4):507-12.
 23. McGrady A, Wauquier A, McNeil A, Gerard G. Effect of biofeedback-assisted relaxation on migraine headache and changes in cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery. *Headache* 1994;34(7):424-8.
 24. Holroyd KA, France JL, Cordingley GE, Rokicki LA, Kvaal SA, Lipchik GL, McCool HR. Enhancing the effectiveness of relaxation-thermal biofeedback training with propranolol hydrochloride. *J Consult Clin Psychol* 1995;63(2):327-30.
 25. Sovak M, Kunzel M, Sternbach RA, Dalessio DJ. Mechanism of the biofeedback therapy of migraine: volitional manipulation of the psychophysiological background. *Headache* 1981;21(3):89-92.
 26. Marcus DA, Scharff L, Mercer S, Turk DC. Nonpharmacological treatment for migraine: incremental utility of physical therapy with relaxation and thermal biofeedback. *Cephalalgia* 1998;18(5):266-72.
 27. Hermann C, Kim M, Blanchard EB. Behavioral and prophylactic pharmacological intervention studies of pediatric migraine: an exploratory meta-analysis. *Pain* 1995;60(3):239-55.
 28. Wolff HG, Lenox WG. Cerebral circulation. The effects on pial vessel of variations in the oxygen and carbon dioxide concentration of the blood. *Arch Neurol Psychiatry* 1930;23:1097.

-
29. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981;21(1):1-4.
 30. Myers DE, Myers RA. A preliminary report on hyperbaric oxygen in the relief of migraine headache. *Headache* 1995;35(4):197-9.
 31. Wilson JR, Foresman BH, Gamber RG, Wright T. Hyperbaric oxygen in the treatment of migraine with aura. *Headache* 1998;38(2):112-5.
 32. Anderson JA, Basker MA, Dalton R. Migraine and hypnotherapy. *Int J Clin Exp Hypn* 1975;23(1):48-58.
 33. Graham GW. Hypnotic treatment for migraine headaches. *Int J Clin Exp Hypn* 1975;23(3):165-71.
 34. Kisch I. Hypnosis as an adjunct to cognitive-behavioral psychotherapy: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:214-20.
 35. Forssell H, Kirveskari P, Kangasniemi P. Changes in headache after treatment of mandibular dysfunction. *Cephalalgia* 1985;5(4):229-36.
 36. Ad Hoc Committee on Classification of Headache. Classification. *JAMA* 1962;179:717-8.
 37. Wenneberg B, Nystrom T, Carlsson GE. Occlusal equilibration and other stomatognathic treatment in patients with mandibular dysfunction and headache. *J Prosthet Dent* 1988;59(4):478-83.
 38. Vallon D, Ekberg EC, Nilner M, Kopp S. Short-term effect of occlusal adjustment on craniomandibular disorders including headaches. *Acta Odontol Scand* 1991;49(2):89-96.
 39. Tsolka P, Morris R, Preiskel H. Occlusal adjustment therapy for craniomandibular disorders: a clinical assessment by a double-blind method. *J. Prosthet Dent* 1994;68:957-62.
 40. Parker GB, Tupling H, Pryor DS. A controlled trial of cervical manipulation of migraine. *Aust N Z J Med* 1978;8(6):589-93.
 41. Parker GB, Pryor DS, Tupling H. Why does migraine improve during a clinical trial? Further results from a trial of cervical manipulation for migraine. *Aust N Z J Med* 1980;10(2):192-8.
 42. Nelson CF, Bronfort G, Evans R, Boline P, Goldsmith C, Anderson AV. The efficacy of spinal manipulation, amitriptyline and the combination of both therapies for the prophylaxis of migraine headache. *J Manipulative Physiol Ther* 1998;21(8):511-9.
 43. Nies AS. Principles of therapeutics. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, (eds). *Goodman and Gillman: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th edition. Pergamon, New York 1990;pp62-83.
 44. Vesell ES. Pharmacogenetic approaches to the prediction of drug response. In: Braude MC, Chao HM, (eds). *Genetic and Biological Markers in Drug Abuse and Alcoholism*. National Institute on Drug Abuse. Washington, DC, 1986;pp25-40. (Research monograph series no. 66).

-
45. Leeder JS, Kearns GL. Pharmacogenetics in pediatrics. *Pediatr Clin North Am* 1997;44(1):55-77.
 46. Laughren TP. Regulatory issues in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;34(10):1276-82.
 47. Mathew NT, Stubits E, Nigam MR. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache* 1982;22(2):66-8.
 48. Silberstein SD. Appropriate use of abortive medications in headache treatment. *Pain Management* 1991;4:22-8.
 49. Vasconcellos E, Pina-Garza JE, Millan EJ, Warner JS. Analgesic rebound headache in children and adolescents. *J Child Neurol* 1998;13(9):443-7.
 50. Fentress DW, Masek BJ, Mehegan JE, Benson H. Biofeedback and relaxation-response training in the treatment of pediatric migraine. *Dev Med Child Neurol* 1986;28(2):139-46.
 51. Bussone G, Grazi L, D'Amico D, Leone M, Andrasik F. Biofeedback-assisted relaxation training for young adolescents with tension-type headache: a controlled study. *Cephalalgia* 1998;18(7):463-7.
 52. Dooley J, Bagnell A. The prognosis and treatment of headaches in children – a ten-year follow-up. *Can J Neurol Sci* 1995;22(1):47-9.
 53. McGrath PJ, Humphreys P, Goodman JT, Keene D, Firestone P, Jacob P, Cunningham SJ. Relaxation prophylaxis for childhood migraine: a randomized placebo-controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 1988;30(5):626-31.
 54. Siniatchkin M, Hierundar A, Kropp P, Kuhnert R, Gerber WD, Stephani U. Self-regulation of slow cortical potentials in children with migraine: an exploratory study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2000;25(1):13-32.
 55. Holden EW, Deichmann MM, Levy JD. Empirically supported treatments in pediatric psychology: recurrent pediatric headache. *J Pediatr Psychol* 1999;24(2):91-109.
 56. Chen E, Joseph MH, Zeltzer LK. Behavioral and cognitive interventions in the treatment of pain in children. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(3):513-25.
 57. Richter IL, McGrath PJ, Humphreys PJ, Goodman JT, Firestone P, Keene D. Cognitive and relaxation treatment of paediatric migraine. *Pain* 1986;25(2):195-203.
 58. Guidetti V, Galli F. Evolution of headache in childhood and adolescence: an 8-year follow-up. *Cephalalgia* 1998;18(7):449-54.