

Kandidatnummer: 10010
Kullnummer: Kull 2019, FT19

Manuell terapi eller treningsterapi som potensielt forebyggende behandlinger mot episodisk migrene – et litteratursøk.

Bacheloroppgave i Fysioterapi
Januar 2022

Kandidatnummer: 10010
Kullnummer: Kull 2019, FT19

Manuell terapi eller treningsterapi som potensielt forebyggende behandlinger mot episodisk migrene – et litteratursøk.

Bacheloroppgave i Fysioterapi
Januar 2022

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap



Kunnskap for en bedre verden

Abstract

Title: Manual therapy or exercise therapy as potential preventive treatments of episodic migraine – a review of the literature.

Objective: To assess whether manual therapy or exercise therapy is effective in reducing migraine frequency and attack intensity, and whether one treatment is superior to the other.

Methods: A systematic search was conducted in MEDLINE, Amed, Embase and Cochrane in November 2021.

Results: A total of 7 studies met the inclusion criteria. The studies that only reported in-group reductions found significant reductions in both exercise treatment and manual treatment, whilst most of the studies that reported the between-group differences between treatment and control groups could not report a significant difference neither in manual nor exercise treatment. The absolute average reduction in migraine days per month in the studies was found to be 1.3 days when treated with manual therapy and 2.48 days when treated with exercise therapy. The intensity reduction in pain was found to be 13.5% when treated with manual therapy and 17.6% when treated with exercise therapy.

Conclusion: Both exercise therapy and manual therapy can have preventive effects on migraine frequency and intensity. It is uncertain whether these reductions from either treatment are clinically relevant or significant.

Sammendrag

Tittel: Manuell terapi eller treningsterapi som potensielt forebyggende behandlinger mot episodisk migrene – et litteratursøk.

Problemstilling: er treningsbehandling eller manuell behandling effektiv i behandlingen av episodisk migrene, og hvilken av disse behandlingstypene er best på reduksjonen av anfallshyppighet- og intensitet hos migrenikere?

Metode: For å bestemme dette ble det utført et litteratursøk i MEDLINE, Amed, Embase og Cochrane frem til november 2021. *Resultater:* I alt var det 7 studier som levde opp til inklusjonskravene. Studiene som rapporterte signifikansen i reduksjonen internt i gruppene, fant en signifikant reduksjon fra baseline til post-intervensjon ved både manuell og treningsbehandling. De studiene som rapporterte mellom-gruppe-forskjeller i reduksjoner fant ingen signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppe og kontroll-/placebogrupeer, hverken ved manuell terapi eller

treningsbehandling. Den absolutte gjennomsnittlige reduksjonen i migrenedager per måned for studiene i dette søket var henholdsvis 1.3 dager ved manuell behandling og 2.48 dager ved treningsbehandling. Den prosentvise reduksjonen i intensitet var henholdsvis: 13.5% ved manuell behandling og 17.6% ved treningsbehandling.

Konklusjon: Både treningsterapi og manuell terapi kan ha forebyggende effekter for migrenefrekvens og -intensiteten til episodiske migrenikere. Det er usikkert om disse reduksjoner er klinisk relevante eller signifikante.

Innhold

Abstract	i
Sammendrag	i
Introduksjon	1
Migrene i globalt og nasjonalt perspektiv	1
Definisjon av migrene	2
Migrenens patofysiologi	2
Migrenebehandling, fysioterapeutiske tiltak og grunnleggende teori.....	3
Problemstilling for oppgaven.....	5
Metode	5
Søkestrategi.....	5
Database-søk	6
Resultat	9
Beskrivelse av studiene	9
Hovedresultater	10
Diskusjon	13
De fysiologiske årsaker bak effektene av behandlingene	14
Begrensninger og forskjeller	15
Studiens metodiske begrensninger	15
Deltakerkarakteristika	16
Varighetene til studiene	17
Deltakerstørrelsens begrensninger	18
Compliance	19
Deltaker-bias	20
Selvrapportert data	21
Styrker og svakheter i litteratursøket	22
Resultater fra andre gjennomganger av litteraturen	22
Relevans for fysioterapifaget	24
Konklusjon	25
Referanseliste	26
Vedlegg 1: Oversikt over inkluderte studier.	30

Introduksjon

Migrene i globalt og nasjonalt perspektiv

På verdensbasis lider 1.04 milliarder av migrene og det er regnet for å være den nest mest invalidiserende lidelsen etter korsryggsplager. Prevalensen er globalt 14.4% med en sterk overvekt av kvinner: 18.9% for kvinner og 9.8% for menn. ("Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," 2018, s. 970).

På nasjonalt plan i Norge er migrene også en stor sykdomsbyrde. I HUNT3-undersøkelsen fra 2010 ble det utført en longitudinal studie, der alle voksne over 13 år i Nord-Trøndelag hvert ellefte år ble invitert til å medvirke i en spørreundersøkelse. Et ledd i denne spørreundersøkelsen skulle blant annet kartlegge deltakernes hodepine- og migrenemønstre. Deltakere fra HUNT2 ble invitert til studien i årene 1995-97, mens HUNT3 ble avholdt i årene 2006-08 og avsluttet i 2010. (Linde et al., 2010, s. 586).

HUNT3 viste en migreneprevalens på 13.2% med en kvinne til mann kjønnsrate på 2.08, altså en sterk overvekt av kvinner. Kjønnsraten forble uendret fra HUNT2 til HUNT3, mens sammenligningen mellom studiene viste en signifikant stigning i migreneprevalensen fra 12.1% ved HUNT2 til 13.2% ved HUNT3. (Linde et al., 2010, s. 589). Det har vært et omdiskutert emne om migreneprevalensen er stigende eller forblir stabil også på globalt plan (Linde et al., 2010, s. 592). Studier av migreneprevalensen hos unge har blant annet vist en stigende tendens i flere studier: En taiwansk studie fra 2005 rapporterte en stigning på 42% fra 5.2% til 7.4% (Wang et al., 2005, s. 436), mens en svensk studie fra 1996 fant en stigning i migrene hos skolebarn fra 1.9% til 5.7%. (Sillanpää & Anttila, 1996, s. 466-470). En spansk studie av migreneprevalensen viste også en signifikant stigning blant den voksne befolkningen fra 6.54% til 9.69% (Fernández de las Peñas et al., 2014, s. 2), mens en dansk studie ikke fant noen stigning i migreneprevalensen (Lynbgerg et al. 2005, s. 244)

I et samfunnsøkonomisk perspektiv har migrene også en betydelig plass: i 2014 befant migrene seg på listen over de 10 enkeltdiagnosene som utgjør størst andel av tapt dagsverk på grunn av legemeldt sykefravær i Norge (Held, 2014, s. 44). Migrene har altså en prominent plass på verdensplan og på nasjonalt nivå, både for det enkelte individs livskvalitet og -forløp, men også på det mer overordnede samfunnsperspektiv. På tross av dette er det fortsatt et udekket behov for

effektiv behandling av migrene. Det finnes medisinske behandlinger, både noen som virker akutt og noen som har forebyggende virkning. De tilgjengelige akutte behandlingene har vært assosiert med hodepiner utløst av medisinsk overforbruk, mens de forebyggende medisiner bare er effektive i et begrenset antall migrenepasienter (Dodick, 2018, s. 11). Det kan derfor være verdifullt å undersøke om det er basis for evidensbaserte ikke-medisinske forebyggende tiltak til å komplimentere den farmakologiske behandlingen av migrene (Amin et al., 2018, s. 1).

Definisjon av migrene

IHS (International Headache Society, 2021) definerer migrene som en hodepinelidelse, som viser seg som anfall på 4-72 timer. Karakteristiske trekk er unilateral pulserende hodepine, moderat eller alvorlig intensitet, forverring ved vanlig fysisk aktivitet, samt kvalme og/eller lyd- og lyssensitivitet (International Headache Society, 2021). Rundt en tredjedel av migrenepasienter opplever aura som en del av sine migreaneanfall (Dodick, 2018, s. 7). Aura er anfall av unilaterale reversible visuelle, sensoriske eller andre SNS symptomer, som vanligvis utvikler seg gradvis over flere minutter, der hodepine som regel følger (International Headache Society, 2021).

Et migreaneanfall kan oppdeles i tre ulike faser: 1. Prodrom/før-fasen; 2. aura-fasen; 3. hodepinefasen. Prodrom/før-fasen kan oppstå så tidlig som tre dager før hodepine eller aura. I denne fasen er de vanligste symptomene fatigue, humørsvingninger, gjesping, muskelømheter og lyssensitivitet (Dodick, 2018, s. 5).

Migrenens patofysiologi

Det ble tidligere antatt at migrene eksklusivt var en dysfunksjon i hjernens blodkar, men nyere forskning tyder på at migrene er en interaksjon mellom både det perifere- og sentrale nervesystem, der det trigeminovaskulære systemet og den cerebrale korteks har stor innflytelse (Pietrobon & Moskowitz, 2013, s. 365). Selv om den underliggende patofysiologien av migrene ikke lengere anses for å være rent vaskulært betinget, er det fortsatt tydelige underliggende vaskulære mekanismer forbundet med migrene, spesielt i aura-fasen. Før eller samtidig med auraen er den cerebrale blodgjennomstrømningen redusert i korteks tilsvarende det klinisk affiserte område og reduseres ofte til over den iskemiske grense. Etterpå følger en bølge av hyperaemi, der blodgjennomstrømningen stiger (International Headache Society, 2021). Det er antatt at CSD (Cortical Spreading Depression), en utbreende bølge av depolarisering i nevralt- og gliacellemembraner, fulgt av en hemning av kortikal aktivitet, er den underliggende årsaken til dette

(Dodick, 2018, s. 7-8). Dessuten er nedsatt evne til autonom kontroll av cerebral vasoreaktivitet også et vaskulært karakteristikum ved migrene. (Amin et al., 2018, s. 5)

Migrene har ulike triggere som kan utløse et anfall. Stress, søvmangel og faste blir regnet som de mest utbredte triggerne, men også nakkeproblemer, utmattelse, seksuell aktivitet, holdning, reiser, røyking, hodetraume, frukt, grønnsaker, nøtter og melkeprodukter er blitt rapportert som triggere. (Mollaoğlu, 2013, s. 984-985). Det hormonelle nivået og menstruasjonssyklusen er også avgjørende variabler for migrene. Østrogenfall hos kvinner er bl.a. assosiert med utløsning av anfall hos kvinner, og den store kjønnsforskjellen mellom kvinner og menn er generelt akseptert som en konsekvens av den tillagte trigger i form av fluktuerende hormoner i menstruasjonssyklusen (Anne MacGregor, 2004, s. 11).

Migrenebehandling, fysioterapeutiske tiltak og grunnleggende teori

Med tanke på behovet for ikke-farmakologisk behandling som beskrevet tidligere, er det relevant å undersøke om fysioterapifaget har noen tiltak som kunne ha en forebyggende effekt for migrene.

De to overordnede strategiene innenfor fysioterapifaget, når det gjelder behandlingen av migrene, er den manuelle og den treningsbaserte behandlingen. Blant forebyggende tiltak som har blitt anbefalt i nasjonale og internasjonale guidelines finnes avspenning/avslapningsterapi, atferdsterapi og utholdenhetstrening (Luedtke et al., 2020, s. 2). Tyske guidelines anbefaler blant annet treningsterapi som en mulig forebyggende behandling mot migrene (Diener et al., 2019, s. 21), mens American Headache Society nevner trening som et ledd i en anbefalt livsstilsendring for migrenikere (American Headache Society, 2019, s. 11). En guideline skrevet av Dr. Giles Elrington i samarbeide med the British Association for the Study of Headaches, tilføyer at manuell terapi kan ha en effekt ved smerte eller ømhet i bløtt vev relatert til migrene (Elrington, 2002, s. 13).

Trening vil i konteksten av dette litteratursøket bli definert som aktiviteter som søker å forbedre en kroppslig, fysisk prestasjon (Østerås & Stensdotter, 2018, s. 13), mens manuell behandling vil bli forstått som passiv, hands-on fysikalsk behandling, som inkluderer leddmobilisering, artikulasjon, og bløtvevsbehandling, f.eks. massasje (Hertling & Kessler, 2006, s. 112).

Hos pasienter med migrene er det funnet en mulig sammenheng mellom nedsatte funksjoner i muskel/skjelletsystemet og migrene. I en tverrsnitt studie fra 2015 fant man at et-års prevalensen av nakkeplager var 68.4% høyere i pasienter med primære hodepiner enn i dem uten. For pasienter med bare migrene var prevalensen helt oppe på 76.2% (Ashina et al., 2015, s. 215). En tysk studie

fra 2018 anga at blant deres deltakerutsnitt på 138 pasienter var det 93% som hadde minst tre nedsatte funksjoner i muskel-/skjelletsystemet: oftest økt utbredelse av triggerpunkter, redusert cervikal ROM, positiv cervikal fleksjon-rotasjon test, økt smerteprovokasjon ved vedvarende manuell palpasjon og lavere styrke i de cervikale ekstensorer. Disse funnene understøttet ifølge studien den teorien at det er en gjensidig interaksjon mellom det trigeminale og det cervikale systemet, som et karakterisk symptom i migrene (Luedtke et al., 2018, s. 866).

I sitt narrative litteratursøk teoretiserte Carvalho et al. (2019, s. 308), at disse nedsatte funksjonene i muskel-/skjelletsystemet, og spesielt i cervikalavsnittet, er relatert til anatomien i det trigeminocervikale kompleks. I det trigeminocervikale kompleks løper nerver, som innnærer både hode og nakke, og som konvergerer i den trigeminocervikale nucleus. På grunn av denne konvergering av afferente nerver fra C1, C2 og C3 i den trigeminocervikale nucleus, som spiller en betydelig rolle i smerteårsaken i migrene, kan aktiviseringen av nucleus ha opphav i enten cervikale eller trigeminale områder. Derfor kan f.eks. manuell behandling rettet mot de nedsatte funksjonene i nakke/hode ha en effekt på den mulige aktivering av et migreaneanfall. (Carvalho et al., 2020, s. 309).

Treningsbaserte tiltak har også teoretiske grunnlag, som primært knytter seg til bedre regulering av *smerteintensitet* gjennom påvirkning i SNS-produksjonen av dopamin og endocannabinoider, samt *anfallsregulering* gjennom opprettholdelse av stabilt blodtrykk, regulering av vaskulær tonus og utskillelsen av nitrogenoksid, i tillegg til bedre regulering av søvn, vekt og stress. (Amin et al., 2018).

Migrenikere har vist lavere nivåer av beta-endorfiner i sammenligning med ikke-migrenikere. Beta-endorfiner er et opioid peptid som kan bidra til smertedempning ved å binde seg til opioid reseptorer (Amin et al., 2018, s. 5). Gjennom økningen av endocannabinoid-produksjonen ved trening kan dette bidra til å regulere smerte. Utholdenhetstrening øker blodets innhold av lipofile endocannabinoider, som kan krysse hjerne-blod barrieren og derved aktivere sentre, som bidrar til inhibisjon av GABA. Dette fører til økt produksjon av dopamin. Disse endocannabinoider har analgetisk effekt. Det er foreslått at disse analgetiske effekter også kunne ha effekt på migreneintensiteten og smerteopplevelsen (Ahn, 2013, s. 3).

Selv om migrene ikke lenger regnes for en eksklusiv vaskulærlidelse, spiller det vaskulære systemet fortsatt en stor rolle i migrenekomplekset bl.a. ved en nedsatt evne til autonom cerebral vasoreaktivitet. Derfor kan opprettholdelsen av stabilt blodtrykk og regulering av vaskulær tone

gjennom trening være en av nøkkelmekanismene til forebyggende behandling av migrene. (Amin et al., 2018, s. 5)

Sekundære gevinster ved trening som kan ha innflytelse på anfallsfrekvensen, er stabilitet og regulering av migrene-triggere som søvn, stress og overvekt. (Amin et al., 2018, s. 6).

Problemstilling for oppgaven

Med grunnlag i det udekkede behovet for forebyggende behandling av migrene og de mulige forebyggende effektene av fysioterapeutiske tiltak som manuelle og treningsbaserte behandlinger, blir problemstillingen for denne oppgaven: *er treningsbehandling eller manuell behandling effektiv i behandlingen av episodisk migrene, og hvilken av disse behandlingstypene er best på reduksjonen av anfallshyppighet- og intensitet hos migrenikere?*

Metode

Hensikten med oppgaven er å undersøke effekten av henholdsvis treningsbaserte og manuellbaserte tiltak som forebyggende behandling for migrene. Metoden som ble valgt dertil var et litteratursøk. Denne metoden er basert på et spørsmål som forsøkes oppklart ved et søk for relevant litteratur i tilgjengelige databaser og analysen av dette. En litteraturoversikt kan gi ny innsikt, som bare er mulig, når informasjonen ses i kontekst av annen informasjon (Aveyard, 2010). På den måte analyseres og syntetiseres mulig brukbar data for å finne frem til en ny forståelse av emnet.

Søkestrategi

For å identifisere søkeord og definere kriterier for eksklusjon og inklusjon av studier, ble først relevant populasjon, intervensjon, sammenlignings-intervensjon og effektmål for søket bestemt:

Tabell 1: PICO satt opp grafisk i skjema.

P: Population	Voksne med episodisk migrene	Søkeord: migraine; migranuers; not chronic; not vestibular; not tension.
I: Interest/intervention	Treningsbaserte behandlinger	Søkeord: exerci*, training.
C: Context/comparison.	Manuell behandling	Søkeord: manipulation, traction, soft-tissue treatment, massage, mobilization, manual therapy.

<i>O: Outcome</i>	Anfallsfrekvens og -intensitet.	
-------------------	---------------------------------	--

Ut fra definisjonen av PICO ble inklusjon- og eksklusjonskriterier bestemt. Inklusjonskriterier: **1)** Pasienter diagnostisert med migrene etter IHS sine diagnostiske kriterier for episodisk migrene med eller uten aura, dvs. pasienter diagnostisert vha. enten ICHD-I,-II eller -III; **2)** pasientene i studiet var >18 år; **3)** Intervensjonene var enten manuell behandling eller treningsbaserte behandlinger; **4)** enten anfallshyppighet eller -intensitet var brukt som studiets effektmål; **5)** studiet var designet som et RCT, randomisert, kontrollert forsøk.

Eksklusjonskriterier: **1)** Studiets deltakere var sammensatt av migrenikere med andre lidelser i tillegg, f.eks. hjernetumorer, hjerneslag, tensjonshodepine; **2)** studiets populasjon var sammensatt av bestemte typer av migrenikere f.eks. migrenikere med myofasciale triggerpunkter eller vestibulær migrene; **3)** Studiets intervensjon var kombinert med andre irrelevante tiltak, som f.eks. at behandlingen var kombinert med aromaterapi, lydbølgebehandling eller akupunktur; **4)** manuell behandling utført av kiropraktikere eller osteopater, eller definert som enten osteopati, akupunktur, trykkbølge, varme/kulde eller kiropraktikk i studien; **5)** treningsbehandling angitt som yoga.

Alle tidligere versjoner av IHS sine kriterier for diagnostisering av migrene ble inkludert i oppgaven. Første versjon, ICHD-I, av kriteriene ble definert i 1988 og er siden da blitt revidert i 2003 med den andre versjonen ICHD-II og til sist i 2018 med den nyeste tredje versjonen ICHD-III.

Hensikten med oppgaven er å avdekke relevante metoder innenfor trenings- og manuellbehandling fra en fysioterapeutisk vinkel. Derfor ble kiropraktiske og osteopatiske manuelle behandlinger ekskludert, mens bare fysioterapeutiske relevante manuelle behandlinger ble inkludert som massasje, traksjon, bløtvevsbehandling og mobilisering. Yoga og tai-chi ble ekskludert da de bygger på veldig allsidig trening som påvirker mange andre mekanismer gjennom mindfulness, meditasjon, pustekontrol, osv.

Database-søk

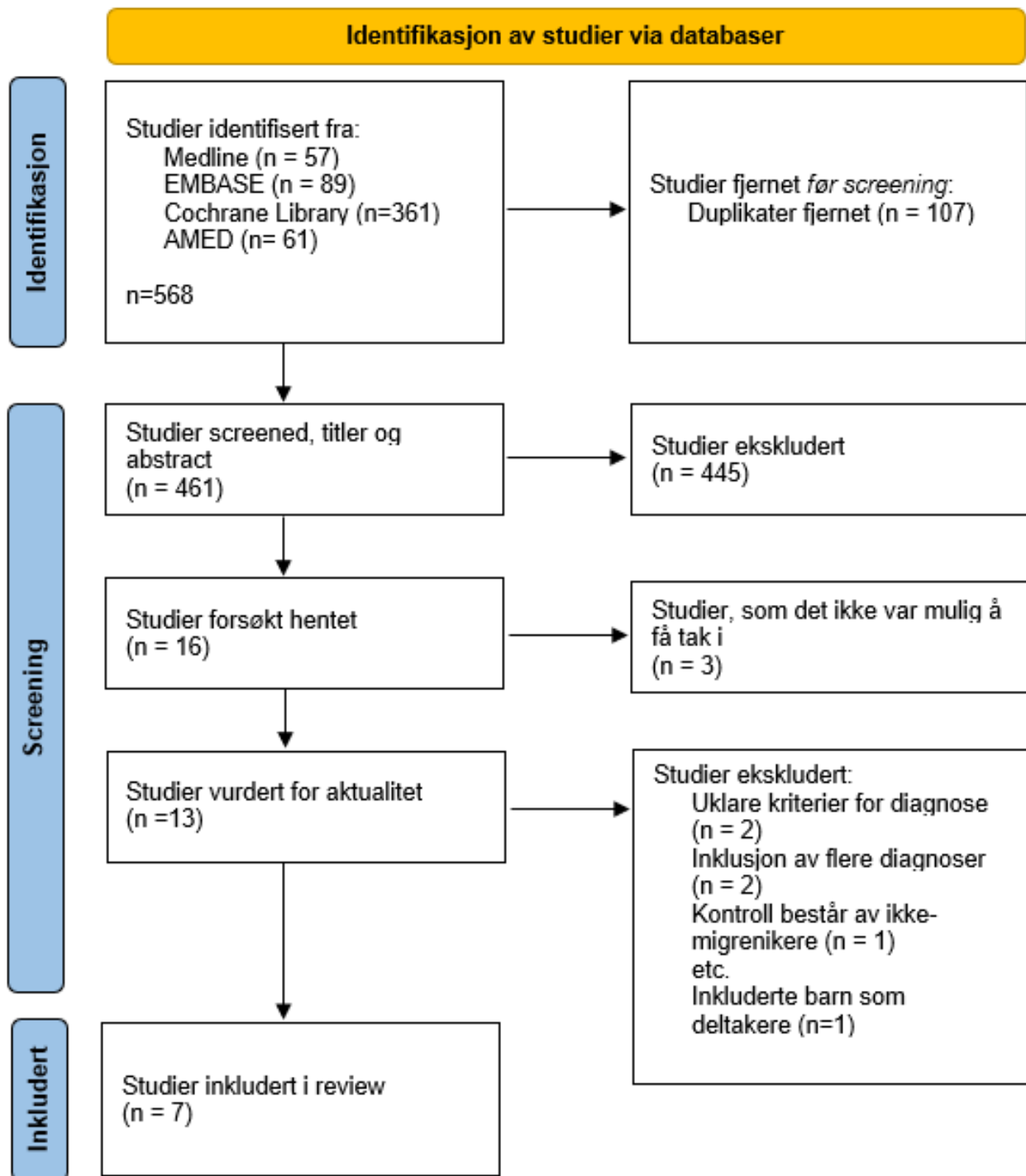
Søkene ble gjennomført på databasene: Medline, EMBASE, Cochrane Library of trials og AMED. Søkene ble gjort i ukene 42-44 med de diagnosespesifikke søkeordene: migraine, migraineurs og de intervensjonsspesifikke exerci*, training, manipulation, traction, soft-tissue treatment, massage, mobilization, manual therapy. De boolske operatører «OR», «AND» og «NOT» sammensatte

søkeordene, mens *-trunkeringen ble brukt for å utvide søket. Full oversikt over søket i tabell 2. EndNote ble brukt for å gjennomgå og fjerne duplikater.

Tabell 2. Søkestrategi i databasene

1	migraine OR migraineurs
2	manipulation OR traction OR soft tissue treatment OR massage OR mobilization OR manual therapy
3	exerci* OR training
4	chronic OR vestibular OR tension
5	2 OR 3
6	(1 AND 5) NOT 4
7	Limit 6 to (“all adult (19 plus year)” and (randomized controlled trial))

Søkene i Medline, EMBASE, Cochrane Library og AMED ga 568 resultater. Etter fjernelse av duplikater, screening av titler og abstrakt og endelig gjennomlesning av de fulle artiklene, var det 7 artikler som levde opp til inklusjonskriteriene og derfor ble vurdert som aktuelle for denne oppgaven: (Oliveira et al., 2018), (Oliveira et al., 2019), (Varkey et al., 2010), (Hanssen et al., 2017), (Happe et al., 2016), (Davidson et al., 2018), (Muñoz-Gómez et al., 2021). Grafisk oppstilling av søkene ses i tabell 3.



Tabell 3, flytdiagram over søkeprosessen

Resultat

Syv studier ble i alt vurdert som aktuelle ut fra de inklusjons- og eksklusjonskriteriene som ble satt opp for søket. Studienes publiseringsdatoer rangerte fra 2010 til 2021, hvorav seks av studiene ble publisert etter 2016. Samlet sett var det 372 deltakere som gjennomførte studiene til første evaluering etter intervensjon, hvorav det største studiet hadde 72 deltakere som gjennomførte (Varkey et al., 2010, s. 1433) og det minste hadde 20 (Oliveira et al., 2018, s. 3). Ut av de opprinnelige deltakere uten frafall var det 421 deltakere på tvers av studiene, hvorav 359 var kvinner og 62 var menn. Altså var samlet sett 85% av deltakerne i studiene kvinner, der en av studiene (Oliveira et al., 2018, s. 6) bare inkluderte kvinner. Alderen inkludert i studiene spente fra 18-65 år.

Alle studiene brukte IHS sine diagnostiske kriterier for migrene med eller uten aura. Ut av de syv studiene var det fire som brukte ICHD-III og tre som brukte ICHD-II. Ingen brukte ICHD-I.

Beskrivelse av studiene

Fire av de syv studiene undersøkte effekten av treningsbehandling på migrene, mens tre undersøkte effekten av manuell behandling.

Alle fire treningsbaserte studier brukte forskjellige typer av utholdenhetstrening som grunnlag for forsøkene. To av studiene bestemte intensitet vha. den ventilatoriske terskel, VT1 (Oliveira et al., 2018, s. 2-3; Oliveira et al., 2019), en brukte prosent av maksimal hjertefrekvens (Hanssen et al., 2017, s. 3) og en brukte Borg RPE.-skala (Varkey et al., 2010, s. 1430). Hanssen et al. (2017, s. 1-2) sammenlignet to forskjellige intensiteter og deres effekt på migrefrekvens.

De siste tre av de samlede syv undersøkte effekten av manuell behandling hos migrenikere. To av studiene undersøkte effekten av artikulatork baserte tiltak på primært cervikalvirvlene (Muñoz-Gómez et al., 2021, s. 1-2); (Davidson et al., 2018, s. 382-383), mens en studie undersøkte tradisjonell massasje og lymfedrenasjes effekt på migrene (Happe et al., 2016, s. 1627-1628).

Alle fire treningsbaserte studier brukte *migrenedager/måned* som frekvenseffekt mål, hvorimot de manuelle studiene varierte mer i målingen av frekvens: Muñoz-Gómez et al. (2021, s. 2) målte vha. MIDAS, som beskriver frekvensen som *migrenedager/de siste tre måneder*; Davidson et al. (2018, s. 385) anga frekvensen i *migrenetimer/uke*; Happe et al. (2016, s. 1628) målte *migrenedager/måned*.

Bare tre av de samlede studiene anga intervensjonenes effekt på smerteintensiteten ved migrene. To av de var treningsbaserte og en manuell. Studiene anga intensiteten ved hjelp av henholdsvis VAS (Varkey et al., 2010, s. 1429), NRS (Muñoz-Gómez et al., 2021, s. 2) og en numerisk skala fra 0-3 (Oliveira et al., 2019, s. 277). De individuelle karakteristika for studiene kan ses i tabell 4 med den statistiske og prosentvise reduksjonen fra baseline til etter intervensjonene.

Hovedresultater

Treningsbehandling

Migrenefrekvens:

Alle fire treningsbaserte studier opplevde reduksjoner i antall migrenedager per måned i forhold til deltakernes baseline etter endt intervensjonsforløp. Den prosentvise reduksjonen etter intervensjon i gruppene rangerte fra 26.2% til 63.2%. Begge yttermål kommer fra Hanssen et al. (2017) men er gitt fra to forskjellige grupper med to ulike treningsintensiteter. Den gjennomsnittlige prosentvise reduksjon for treningsgruppene var 39.88%, med en median på 37% og et standardavvik på ± 13.4 . Signifikansnivået var satt til $p < 0.05$ for alle studiene. De individuelle prosentvise reduksjonene kan ses i vedlegg 1.

Studiene rapporterte ikke signifikansen på samme måte. To av studiene (Oliveira et al., 2018, s. 4; Oliveira et al., 2019, s. 278) anga signifikansen i reduksjonene internt i gruppene, mens de andre to anga signifikansen i forskjellen mellom gruppene (Hanssen et al., 2017, tab. 2; Varkey et al., 2011, tab. 2).

De to studiene til Oliveira et al. (2018, s. 4; 2019, s. 278-280) som anga signifikansen i reduksjonen internt i gruppene, kunne begge rapportere om signifikante reduksjoner i behandlingsgruppene. I begge studier var det en stigning i antall migrenedager i kontrollgruppen.

I de to studiene til Hanssen et al (2017, tab. 2) og Varkey et al (2011, s. 1431) som begge anga signifikansen som forskjell mellom gruppene, kunne de ikke rapportere om noen signifikante forskjeller mellom gruppene. Varkey et al (2011, s. 1436) regnet dette for et positivt resultat, da treningsbehandlingsgruppen ble sammenlignet med to anerkjente forebyggende migrenebehandlinger.

Intensitet:

Det var to av studiene som undersøkte behandlingens effekt på smerteintensiteten. Oliveira et al. (2019, s. 277) undersøkte smerten gitt ved en numerisk skala fra 0-3. Varkey et al. (2011, s. 1429) brukte en vertikal visuell analog skala fra 0-100.

Oliveira et al. (2019, tab. 2) viste ingen signifikant reduksjon sammenlignet med kontrollgruppen og fant tvert imot en stigning i intensiteten hos både kontrollgruppen og i treningsgruppen.

Varkey et al. (2011, s. 1431) rapporterte en signifikant større effekt i topiramategruppen enn de andre to ($p=0.044$), men også en reduksjon i treningsgruppen.

Manuell behandling

Migrenefrekvens:

Blant de manuelle behandlingsstudiene var det større forskjellighet i målingen av frekvensen.

Happe et al. (2016, s. 1628) målte effekten som migrenedager per måned, Davidson et al. (2018, s. 385) brukte migrenetimer per måned, mens Muñoz-Gómez et al (2021, s. 2) målte migrenedager per tredje måned (MIDAS). De individuelle prosentvise reduksjoner kan ses i vedlegg 1.

To av studiene anga signifikansen av behandlingen i gruppens interne reduksjon (Muñoz-Gómez et al., 2021, tab. 2; Davidson et al., 2018, s. 387), mens en anga signifikansen i forskjellen i reduksjonene mellom gruppene (Happe et al., 2016, tab. 3).

De to studiene til Muñoz-Gómez et al. (2021, tab. 2) og Davidson et al. (2018, s. 387) som anga signifikansen i reduksjonen internt i gruppene, kunne begge rapportere signifikante reduksjoner i behandlingsgruppene. Studiet til Happe et al. (2016, tab. 3) som anga signifikansen i forskjellen mellom gruppene kunne ikke rapportere signifikante forskjeller mellom gruppene etter intervensjon.

Alle tre manuelle studier fulgte opp på deltakerne i lengre perioder etter endt intervensjon. Alle tre studier fant at reduksjonene var vedholdende en måned etter behandlingen. I studiet til Happe et al. (2016, tab. 2) var forskjellene mellom behandlingsgruppene og kontrollgruppen blitt signifikant, favoriserende behandlingsgruppene ($LD > < KG$, $p=0.015$) ($TM > < KG$, $p=0.016$).

Intensitet:

Intensiteten i studiene ble observert på to ulike måter: Happe et al. (2016, s. 1628) undersøkte bruken av analgetika som en indirekte indikasjon på intensiteten, mens Muñoz-Gómez et al. (2021, s. 2) undersøkte smerteintensiteten vha. en skala fra 0 til 10 (NRS).

I studien til Muñoz-Gómez et al. (2021, tab. 2) fant man en signifikant reduksjon i behandlingsgruppen. Happe et al. (2016, tab. 5) kunne ikke rapportere noen signifikant forskjell i reduksjonene etter endt intervensjon.

Både Happe et al. (2016) og Muñoz-Gómez et al. (2021, tab. 2) fulgte deltakerne opp etter en måned. I studiet til Happe et al. (2016, s. 1629-30) var forskjellen mellom tradisjonellmassasjegruppen og kontrollgruppen blitt signifikant ($p=0.004$), favoriserende massasjegruppen. Forskjellen i reduksjonen mellom behandlingsgruppen og placebogruppen forble signifikant etter en måned i studiet til Muñoz-Gómez et al. (2021, tab. 2)

Sammenligning av treningsbehandling og manuell behandling

Ingen farlige eller uhensiktsmessige hendelser oppsto i noen av treningsgruppene i studiene. I studien til Varkey et al. (2011, 1432) ble det dokumentert flere uhensiktsmessige hendelser i medisingruppen, som fikk tildelt topiramate. I alt 8 deltakere i topiramategruppen rapporterte ulike hendelser blant annet: parestesi, fatigue, depressive perioder, svimmelhet og forstoppelse. Blant de manuelle studiene var det en studie som fikk rapporter om uhensiktsmessige hendelser: tre deltakere i studien til Davidson et al. (2018, s. 390). To av disse var relaterte til en stigning i migrenehyppigheten og intensiteten, mens den siste rapporterte unilateral følelseløshet og parestesi i over- og underekstremitetene 24 timer etter behandling. Ingen av hendelsene var varige.

Migrefrekvens:

Ved en sammenligning av signifikansen hos de ulike behandlingstypene, danner det seg et gjennomgående mønster i studiene. Hovedsakelig ser det ut som om at reduksjonene er signifikante internt i gruppene fra baseline til etter endt intervensjon: blant både trenings- og manuell behandlingsstudiene som anga signifikansen som reduksjonen i gruppene, kunne alle rapportere om signifikante reduksjoner. Det motsatte gjelder derimot ved de studiene som anga signifikansen som forskjellen mellom behandlingsgruppene. Her var det ingen av studiene, som kunne rapportere om signifikante forskjeller mellom gruppene, hverken blant treningsbehandlingsstudiene eller de manuelle behandlingsstudier. Som nevnt tidligere ble dette regnet som et positivt resultat i et av treningsbehandlingsstudiene (Varkey et al., 2011, s. 1436).

Effektstørrelsene er vanskelige å sammenligne fordi studiene hadde så tilpass forskjellige måter å måle effektene på. En sammenligning mellom de prosentvise reduksjoner er ikke mulig, da de manuelle studier enten ikke har angitt baselineverdier (Happe et al. 2016) eller har såpass ulike effektmål, at det ikke er sammenlignbart (Davidson et al., 2018).

Ved sammenligning mellom de absolutte reduksjoner i antall gjennomsnittlige migrenedager per måned var det hos treningsgruppene en gjennomsnittlig reduksjon på 2.48 migrenedager/måned, mens det hos de manuelle gruppene var en gjennomsnittlig reduksjon på 1.3. Bare Happe et al. (2016) og Muñoz-Gómez et al. (2021) ble regnet med i den absolutte gjennomsnittlige reduksjonen blant de manuelle gruppene, da effektmålene til Davidson et al. (2018) var så annerledes. Reduksjonen fra Muñoz-Gómez et al. (2021) ble omregnet fra migrenedager/tredje måned til migrenedager/måned ved å dividere med 3 for å få reduksjonen på månedsbasis.

Intensitet:

Det var veldig forskjellige resultater både blant de manuelle og treningsbehandlingsstudiene. Blant treningsbehandlingsstudiene var det en studie som kunne rapportere om positive resultater ift. signifikansen (Varkey et al., 2011, s. 1431) og en som kunne rapportere en økning i intensiteten og ingen signifikant forskjell mellom behandlings- og kontrollgruppe (Oliveira et al., 2019, tab. 2). Blant de manuelle behandlingsstudiene var det en studie (Muñoz-Gómez et al., 2021, tab. 2) som fant en signifikant reduksjon internt i gruppen samt en signifikant forskjell mellom kontroll og behandling, og en studie som ikke fant noen signifikant reduksjon (Happe et al., 2016, tab. 5). Blant de manuelle var det ingen som opplevde en økning.

De to sammenlignbare målene fra henholdsvis de manuelle og treningsbaserte behandlingsstudiene kommer fra Varkey et al. (2011, tab. 2) og Muñoz-Gómez et al. (2021, tab. 2), da de begge bruker skala fra 0-10 (NRS og VAS). Hos Varkey et al. (2011) var den prosentvise reduksjonen på 17.6%, mens den hos Muñoz-Gómez et al. (2021) var på 13.5%.

Diskusjon

Hensikten med dette litteratursøket var å undersøke litteraturen for om det er forskjell på migrenehyppighet- og intensitet hos migrenikere som enten behandles med treningsbasert behandling eller manuell behandling.

Metodenes forskjellighet har gjort det vanskelig å lage en direkte sammenligning av studienes effekt. I begge behandlingsgruppene var det et flertall av studiene som viste at behandlingene hadde en positiv effekt internt i gruppene sammenlignet med det utgangspunkt pasientene la ut med. I begge behandlingsgrupper var det også et flertall av studiene som viste at behandlingene ikke hadde effekt sammenlignet med kontroll- eller placebo grupper.

Ved utvelgelse av de best sammenlignbare studiene, så det ut som om den prosentvise reduksjonen var størst i treningsgruppen sammenlignet den manuelle gruppen.

Resultatene relatert til intensiteten var veldig forskjellige både mellom de to ulike behandlingsgruppene, men også internt i behandlingsgruppene selv.

De fysiologiske årsaker bak effektene av behandlingene

Blant treningsstudiene var det tre av de fire studiene som selv undersøkte og diskuterte ulike fysiologiske markører i relasjon til migrene.

Hansen et al. (2017, s. 5) hadde, ved siden av migrenehyppighet, fokus på arteriell stivhet og vaskulær regulering. De brukte AIx@75 som markør for arteriell stivhet og kunne på bakgrunn av dette konstatere at høy-intensitetstreningen, men ikke den moderate-kontinuerlige treningen, reduserte den arterielle stivhet i deltakerne. Dessuten fant de at høy-intensitetstreningen også var den treningstypen som hadde den største effekt på antall migrenedager.

Som skrevet i introduksjonen har migrene også en vaskulær komponent i sin underliggende patofysiologi, og det var med grunnlag i denne viten at Hanssen et al. (2017, s. 5) teoretiserte at det kanskje var en sammenheng mellom de to reduksjonene.

Ifølge Hanssen et al. (2017, s. 5) kunne reduksjonen i den arterielle stivhet skyldes en økning av nitrogenmonoxid (NO), som blir utskilt i arterienes endotel under trening pga. et skjære-stress mot arterieveggen, spesielt under trening ved høy intensitet. NO er et signalmolekyl som virker på arterienes glatte muskulatur og resulterer i arteriell vasodilasjon og reduksjon av vaskulær resistans. Av alle studiene var det høy-intensitets gruppen hos Hanssen et al. (2017, tab. 2), som viste den største prosentvise reduksjonen i migrenedager per måned. Ifølge forfatterne tyder dataene på at forbedringen av NO-reguleringen er intensitetsavhengig, der trening ved høyere intensiteter bidrar til bedre vaskulær regulering.

Oliveira et al., (2018, s. 5) hadde derimot et sekundært fokus på cytokiner i blodet og sammenhengen mellom disse og trening, samt migrene. I studiet fant de et fall i cytokinet IL-12p70, som ved dyreforsøk har vist en sammenheng med hyperalgesi (Verri et al., 2005), som kunne være relatert til smerteopplevelsen ved et migreaneanfall. Denne IL-12p70-induserte hyperalgesi i rotter viste også en anti-nociceptiv reaksjon ved behandling med kortikosteroider, en behandling som fortsatt også kan brukes som behandling mot resistente migreaneanfall (Woldeamanuel et al., 2015).

I det andre studiet til Oliveira et al. fra 2019 undersøkte de det neuromodulatoriske lipid anandamid, AEA, som er en del av det endocannabinoid systemet. Anandamid er som en del av det endocannabinoid systemet med til å regulere blant annet smerteopplevelsen (Piscitelli & Di Marzo, 2012). Studiet fant en reduksjon av anandamid i blodet til treningsgruppene. Forfatterne anga selv en usikkerhet i tolkningen av disse resultatene, men overveide om det lavere anandamidnivået i blodet kunne skyldes metabolisering i SNS, som konsekvens av utholdenhetstreningen, noe som kanskje ville ha medført en økning av anandamid i hjernen (Oliveira et al., 2019, s. 281).

To av de manuelle studiene diskuterte det teoretiske grunnlaget for den effekten som framkom av studiene. Ifølge Davidson et al., (2018, s. 391-392) kunne nevralt sensitivering av trigeminal nucleus og forbindelsene til den være en underliggende årsak til migreaneanfall. Dersom det forholder seg slik, foreslo forfatterne at en manuell behandling av nakken kunne være effektiv i en desensitivering, da en avbrytende intervensjon mot den cervikale regionen kunne redusere overdreven nervesignalering fra nakken, noe som kunne bidra til en reduksjon både i intensitet og frekvens. Forfatterne understrekte at dette var spekulasjoner.

I relasjon til den signifikante reduksjonen i intensiteten som var hos Muñoz-Gómez et al. (2021, s. 6), nevnte de at de leddmobiliserende teknikkene brukt i studiet kunne trigger systemiske nevrofysiologiske reaksjoner i PNS og SNS, som kunne lede til smerteinhibisjon.

Begrensninger og forskjeller

Studiens metodiske begrensninger

Som nevnt tidligere har en av de største metodiske begrensningene til studiene vært deres heterogenitet og forskjellighet. Spesielt i deres målingsmetoder både i valget av måleenhet, men også i valget av hvordan signifikansen ble rapportert av de enkelte studiene: et flertall av studiene rapporterte enten signifikansen i reduksjonen internt i behandlingsgruppen eller som forskjell

mellom reduksjonene i gruppene, der behandlingen ble sammenlignet med enten en kontroll- eller placebogruppe. Bare Muñoz-Gómez et al. (2021) anga begge typer signifikans om behandlingens effekt på intensiteten.

Den kliniske verdien og effekten av de behandlingene som bare har rapportert reduksjonen som «i-gruppe-signifikansen», men ikke har angitt «mellom-gruppe-signifikansen», er vanskelig å vurdere: det er fullt mulig at behandlingens effekt, selv om den er signifikant i gruppen, ikke er signifikant og derfor kanskje ikke klinisk verdifull eller effektiv i sammenligning med en kontroll- eller placebogruppe.

På grunn av forskjelligheten i hvordan studiene har rapportert signifikansen, og hvor relativt få som har rapportert signifikansen som effektforskjellen mellom gruppene i studiene, er det vanskelig å få et helt klart bilde av hvilken behandling er mest effektivt, og om behandlingene egentlig er klinisk verdifulle og effektive.

På bakgrunn av de studier som har rapportert «mellom-gruppe» behandlingssignifikansen ser det dog umiddelbart ut som at hverken den manuelle eller den treningsbaserte behandlingen har en signifikant effekt sammenlignet med ingen behandling eller placebo.

Deltakerkarakteristika

En faktor som kunne ha hatt metodisk betydning for utfallet av studiene er forskjellene i rekruttering av deltakere. I alle studiene var det en overvekt av kvinner, bortsett fra Oliveira et al. (2018, s. 6), der det bare var kvinner som ble tatt med i forsøket. Rundt dobbelt så mange kvinner som menn har migrene (Woldeamanuel & Cowan, 2017, s. 310), derfor er det god årsak til å la en størstedel av deltakerne være kvinner. Likevel var det noen av studiene som kanskje ville hatt fordeler ved å inkludere flere menn i studiene deres. I studiet til Varkey et al. (2011, tab. 1) var det litt over ni ganger så mange kvinner som menn. Studiet til Muñoz-Gómez (2021, tab. 1) var det studiet med en kvinne-mann-ratio som lå nærmest den reelle kjønnsraten, likevel hadde det mer enn tre ganger så mange kvinner som menn. På grunn av de fysiologiske forskjellene mellom kvinner og menn, som nevnt er så avgjørende for migrenemønstret, kan denne vektning mot kvinner i studiene har påvirket resultatene, slik at de ikke er representative for den generelle migrenebefolkningen.

Alderen bør også medtenkes. Et av eksklusjonskriteriene til litteratursøket var at alle deltakerne måtte være voksne. Det ble derved lagt en minstegrense for alder, men ikke noen maks grense. Tre av studiene (Happe et al, 2016; Davidson et al., 2018; Hanssen et al., 2017) anga ikke hvor

aldersgrensen for deres studier gikk, men bare at deltakerne måtte være over 18 år. De siste fire hadde en øvre grense mellom 50-65 år. Da en stor del av deltakerne i studiene var kvinner, og en del av pasientene kanskje har vært rundt 50-65, er det tenkelig at en del av de kvinnelige deltakerne kanskje har begynt eller kommet over overgangsalderen i løpet av studiene. Som skrevet er østrogennivåene en vesentlig faktor i den økte prevalens av migrene blant kvinner. Det er også evidens for at kvinner i tiden opptil overgangsalderen opplever en markant økning i migrenefrekvens og intensitet på grunn av forandringene i de hormonelle nivåene før overgangsalderen (MacGregor, 2017, s. 12-13). Av samme grunn opplever mange kvinner også et markant fall i migrenebyrden etter de har kommet i overgangsalderen (MacGregor, 2017, s. 13). Det er derfor også mulig at resultatene har blitt påvirket av store hormonelle forandringer i flere av studiene. Oliveira et al. (2018, s. 2) forsøkte å ta hensyn til den hormonelle syklusen i målingene deres, på grunn av kjønns-hormonenes påvirkning på anandamide, og var derfor bevisst om deltakernes hormonelle nivå.

Varighetene til studiene

Som skrevet var intervensjonenes varighet ens blant treningsstudiene. Her varte alle intervensjoner tre måneder, uten oppfølging utover intervensjonen. Det er derfor ikke mulig utfra studiene i dette søket å vurdere de mer langsiktete effektene av en treningsintervensjon.

Varighetene blant de manuelle studiene varierte mye mer. Muñoz-Gómez et al. (2021, s. 6) nevner selv i studiene sine at andre studier av manuell behandling mot migrene har hatt lengre varighet med litt større effekt etter intervensjonene. Muñoz-Gómez et al. (2021, s. 6) nevner blant annet en 3-måneders kiropraktisk studie (Chaibi et al., 2017), som rapporterte en reduksjon i migrenefrekvensen på 40% etter behandling, 36.9% etter seks måneder og 32.3% etter tolv måneder. Studien til Davidson et al. (2018), som hadde flere sesjoner enn Muñoz-Gómez et al. (2021, s. 6), nevnes også av forfatterne: her var det også en litt større reduksjon enn hos Muñoz-Gómez et al. (2021). Ifølge Muñoz-Gómez et al. (2021, s. 6) tyder resultatene fra de andre studiene på at lengre forløp med flere sesjoner har bedre virkning.

Happe et al. (2016, s. 1629-30) opplevde også at reduksjonene ble mer signifikante i migrenefrekvensen i forhold til kontrollgruppen med tiden. Etter en måned hadde reduksjonene i de aktive behandlingene blitt signifikante i forhold til kontrollgruppen. Også ved intensiteten kunne man finne et lignende mønster. Her gikk reduksjonen i bruken av analgetika for gruppen med tradisjonell massasje fra å være ikke-signifikant i forhold til kontrollgruppen, til at være signifikant.

Det må dog nevnes at reduksjonen i gruppen ikke selv var relevant. Mellom-gruppe signifikansen skyldes da høyst sannsynlig at kontrollgruppen opplevde en økning i intensiteten, mens både lymfedrenasje og tradisjonell massasjegruppen opplevde reduksjoner.

Ut fra funnene i dette litteratursøket tyder det på at det er en sammenheng mellom den manuelle behandlingen, effektens størrelse og behandlingens varighet: lengre intervensjoner gir bedre resultat, effektene blir vedlikeholdt i lenger tid og blir bedre sett i forhold til kontrollgruppene etter lenger tid.

Deltakerstørrelsens begrensninger

En del av studiene var relativt små med mellom 20 (Oliveira et al., 2018, s. 3-4) og 101 deltakere (Davidson et al., 2018, s. 301). I det største studiet til Davidson et al. (2018, s. 301) var det også en ganske stor prosent som falt fra før intervensjonen var endt (litt over 45 prosent), noe som innsnevrede studien fra 101 deltakere til 55. De to minste studiene er det kanskje størst grunn til å være oppmerksom på (Oliveira et al., 2018, s. 4; Hanssen et al., 2017, s. 3).

Ved små studier kan det være vanskelig å skjelne mellom en ekte effekt eller en tilfeldig variasjon (Hackshaw, 2008, s. 1141). Fordi deltakerstørrelsen er så liten til de studiene, vanskeliggjør det bestemmelsen av om resultatene er sanne, eller om en type II feil har skjedd og nullhypotesen - at kontrollgruppen opplevde likeså god effekt som treningsgruppen - feilaktig ble vedtatt og at det derfor ikke kunne rapporteres noen forskjell mellom gruppene (Sakpal, 2010, s. 68).

Oliveira et al. (2018, s. 4) rapporterte ikke signifikansen i forskjellen mellom de to kontrollgruppene, men bare signifikansen i reduksjonen internt i treningsgruppen, så det er ikke mulig å vurdere om den lille deltakerstørrelsen har påvirket signifikansen mellom behandlings- og ikke-behandlingsgruppene. Hanssen et al. (2017, tab. 2) derimot rapporterte signifikansen mellom gruppene, men fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene på tross av at spesielt HIT-gruppen opplevde en moderat stor reduksjon i migrenefrekvensen. Denne manglende signifikans ville umiddelbart lede til aksept av nullhypotesen.

Hanssen et al. (2017, tab. 3 og s. 4) forsøkte i studien å ta høyde for denne risikoen for å begå en type II feil og ikke umiddelbart akseptere nullhypotesen på bakgrunn av en manglende signifikans i p-verdien. Dertil brukte de den statistiske metode MBI (magnitude-based inference). Denne metoden prøver teoretisk sett å ta høyde for at p-verdien ikke gir informasjon om direksjonen eller størrelsen til en effekt og kan angi en signifikant effekt ($p < 0.05$) som klinisk, praktisk og mekanisk

irrelevant pga. en minimal effektstørrelse. På samme måte skulle den også veie opp for at et ikke-signifikant resultat med $p > 0.05$ ikke nødvendigvis er irrelevant pga. lille deltakerstørrelse og stor målevvariabilitet (Batterham & Hopkins, 2006, s. 51). MBI er basert på usikkerheten i en statistisk verdi, uttrykt som et konfidensintervall med konfidensgrenser, som definerer den sannsynlige bredde av den sanne verdien. Denne usikkerheten beskrives som en enten positiv eller negativ sannsynlighet, angitt som en enten «sannsynlig givende eller skadelig effekt» (Batterham & Hopkins, 2006, s. 50).

Hanssen et al. (2017, tab. 3) anga i studiet sitt at HIT hadde 71% sannsynlighet for en praktisk og bemerkelsesverdig effekt som kunne kategoriseres som en eventuelt givende effekt. MCT hadde bare 42% i forhold til kontrollgruppen, mens HIT hadde 92% sannsynlighet for en praktisk effekt i forhold til MCT. På bakgrunn av den statistiske metoden, danner det seg et bilde av høy-intensitetstrening som gunstig og til og med signifikant i bruken som forebyggende behandling mot migrenehyppighet.

Det er likevel grunn til å forholde seg skeptisk til dette resultatet. Selv om det kanskje er behov for nyere statistiske metoder for å veie opp for overbruken av p-verdien, har det vært rettet mye kritikk mot MBI-metoden. Et review av metoden fra 2020 konkluderte at metoden hadde gjort stor skade for sportsvitenskapelig og medisinsk forskning. Ifølge reviewet hadde MBI medført at forfattere hadde draget overoptimistiske data fra deres studier, at små studier hadde fått større plass, og promovert det skadelige synet at meningen med forskning er å få resultater som kan utgis (Lohse et al., 2020, s. 17). Det er derfor bedre å være realistisk i forhold til dataenes begrensninger enn å bruke MBI (Welsh & Knight, 2015, s. 883), selv om det er mulig at det kunne ha vært en signifikant mellom-gruppe-forskjell i studien til Hanssen et al. (2017), dersom deltakerstørrelsen hadde vært større. Studiens resultat vil derfor fortsatt i dette litteratursøket bli regnet for ikke-signifikant basert på p-verdien.

Compliance

En annen faktor som er avgjørende for effektene av trening er compliance. Compliance beskriver hvor nøye pasienter eller deltakere etterlever det treningsprogrammet/de anbefalingene som de får (Østerås & Stensdotter, 2018, s. 163). Om deltakerne faktisk fulgte programmet eller ikke, påvirker i høy grad hvordan det endelige resultatet ser ut. I alle fire studier var en del av treningen observert og veiledet enten på klinikker eller andre treningsarenaer. Treningen ble veiledet av henholdsvis treningsfysiologer (Olivera et al., 2018, s. 3; Oliveira et al., 2019, s. 278), fysioterapeut (Varkey et

al., 2011, s. 1430) eller en idrettsvitenskapelig veileder (Hanssen et al., 2017, s. 3). Varkey et al. (2011, s. 1430) tillot også at deltakerne kunne trene hjemme, så lenge de møtte opp på klinikken minst én gang i uken.

Hanssen et al. (2017, s. 3-4) hadde som minimum at deltakerne skulle delta 20 ut av 24 økter for å bli regnet som aktive i studien. Oliveira et al. (2018) anga ikke noen minimumsgrense for oppmøte. Det samme gjaldt for Oliveira et al. (2019, s. 278), i denne studien oppga forfatterne dog oppmøteraten, som var på 55.9%. Om deltakerne fulgte treningsprogrammet i studien til Varkey et al. (2011) ved hjemmetreningen, ble ikke diskutert i studien.

Generelt har studiene sikret seg en relativ høy grad av compliance, da treningen primært var observert og veiledet av utdannede observatører. Likevel kunne man ha sikret en større grad av sikkerhet i resultatene, dersom alle hadde satt en minimumsgrense for oppmøte og ikke tillatt hjemmetrening. Dette kan selvfølgelig resultere i et større antall av deltakere som faller fra, dersom deltakerne opplever at studiene er for krevende og tar for mye av tiden deres. Det er en vanskelig balansegang, men de fleste av studiene har satt relativt høye krav for deltakelse samtidig som de har forsøkt å tilpasse seg til deltakernes behov. Studiene av Oliveira et al. (2018; 2019) ville kanskje hatt nytte av å sette en minimumsgrense, ettersom oppmøteraten fra studien i 2019 var relativt lav. Da hadde effektene av intervensjonen kanskje vært større etter endt intervensjon.

Deltaker-bias

I studiene til Oliveira et al. (2018, s. 2; 2019, s. 276) var et av inklusjonskravene for deltakerne at deltakerne ikke brukte noen forebyggende medisin mot migrene og at de samtidig var generelt fysisk inaktive. Ingen av de andre studiene stilte disse kravene til sine deltakere. Varkey et al. (2011, s. 1429) inkluderte også bare fysisk inaktive migrenikere, men hadde ikke noen restriksjoner mot forebyggende medisin, bare antipsykotisk og antidepressiv medisin. At forfatterne satte så strenge krav til deltakerne, kan ha hatt markante effekter på resultatene. I begge studiene til Oliveira et al. (2018, fig. 2; 2019, tab. 2) var det økning i migrenefrekvensen blant kontrollgruppene. Ingen av de andre studiene, hverken treningsbaserte eller manuelle, rapporterte en økning i migrenefrekvensen blant kontroll- eller placebogruppene. Alle andre studier opplevde i motsetning til dette en reduksjon i migrenefrekvensen også blant kontroll-/placebogruppene.

Resultatene fra disse studiene sier derved mest noe om, om treningen kan ha en forebyggende effekt på migrenefrekvens på pasienter som er fysisk inaktive og som av ulike grunner ikke ønsker å ta

profylaktisk medisin. Studien fra Oliveira et al. (2019, tab. 2) var også det eneste som kunne rapportere en stigning i intensitet i både treningsgruppe og kontrollgruppe. Dette skyldes kanskje at denne gruppen ikke har tatt noen former for forebyggende medisin.

Selvrapportert data

I alle studiene ble migrenedagene og intensiteten til migreaneanfallene selv-rapportert i en migrenelogg som deltakerne fylte ut fortløpende med intervensjonene.

Ved selvrapporterte data kan dataene bli påvirket av deltakernes egen hukommelse, stemning og mulige bias. Fordi disse data ikke blir verifisert uavhengig av deltakerne, blir dataene underlagt en subjektivitet.

Smerte og smerteintensiteten er alltid en personlig opplevelse påvirket av ulike faktorer, og pasientens smerteopplevelse bør respekteres (International Association for the Study of Pain, u.å). Målet for smerteintensiteten er derfor i grunnen et forsøk på å måle en subjektiv opplevelse, og målingene vil derfor alltid innebære en viss uforutsigbarhet, da smerteopplevelsen er så sammensatt og personlig. Ettersom denne subjektiviteten er en iboende faktor i målingen av smerte, gir det mening å la denne målingen være selv-rapportert, da disse subjektive målingene likevel ikke objektivt kan verifiseres.

Migreaneanfall har derimot ganske tydelige diagnostiske kriterier for om det kan klassifiseres som et migreaneanfall eller ikke. Når en så relativt objektiv måling blir selvrapportert, kan det ligge en usikkerhet i målingene, som kan ha innflytelse på data. De fleste av studiene forsøkte dog å ta høyde for denne usikkerheten ved bare å inkludere migrenikere som hadde hatt migrene i minst et år før forsøkene begynte. Etter et år med diagnosen må man anta, at deltakerne var godt kjent med sine anfall og kunne med en relativ sikkerhet skjelne mellom migrene og andre typer hodepine. Det var dog tre studier som ikke anga at de hadde noen krav for hvor lang tid deltakerne hadde hatt migrene pre-intervensjonen (Oliveira et al., 2018; Oliveira et al., 2019; Hanssen et al., 2017). Da studiene ikke angir hvor lang tid deltakerne har hatt migrene før forsøket begynte, er det mulig at noen av deltakerne ikke var fullt kjent med sin migrenetype, noe som kunne resultere i enten over- eller underrapportering av anfallsdager. Overrapportering kunne f.eks. skyldes at andre typer hodepiner som tensjon eller temperomandibulær ble rapportert som migrene, mens underrapportering kunne skyldes det motsatte, nemlig at migreaneanfall feilaktig ble regnet som andre typer hodepiner.

Styrker og svakheter i litteratursøket

Styrker i dette litteratursøket er likheten i intervensjonen til de treningsbaserte studiene, som alle undersøkte utholdenhetstreningens effekter på migrene. Dette medfører at intervensjonenes effekt blir mer sammenlignbar. En annen styrke er den snevre definisjonen av migrene og eksklusjon av andre typer primære hodepiner: bare episodisk migrene med eller uten aura ble medtatt i studiet, da man kunne tenke seg, at den kroniske og langvarige variasjon av migrene ville ha reagert annerledes på de ulike intervensjonene.

Dette litteratursøket har også flere svakheter, som er verd å nevne. Studienes heterogenitet i målemetodene, som nevnt i diskusjonen, har vanskeliggjort en direkte sammenligning mellom resultatene, og medfører at man ikke kan gi noe sikkert svar på hvilken av intervensjonstypene som hadde den største reduserende effekten på migrefrekvens og -intensitet. Likevel er det mulig å danne seg et overordnet bilde og se en tendens utfra de resultatene som ble funnet i dette litteratursøket. En annen svakhet er forskjelligheten til intervensjonene blant de manuelle terapiene. Mekanismene bak lymfedrenasje, tradisjonell massasje og leddartikulasjon i cervikalvirvlene er ganske ulike, og selv om det kanskje er tendens blant de manuelle terapiene til at det er en viss signifikant effekt i reduksjonen av migredager, er det ikke nødvendigvis alle intervensjonene som er like effektive. I søket ble det også funnet relativt få studier som undersøkte effektene på migreneintensiteten, og intensiteten endte på den måten med å få en mindre rolle enn frekvensen pga. manglende data om den. Til slutt skal også nevnes at dette litteratursøket ble utført av bare en person, noe som kan ha medført at det kan ha blitt oversett studier under søkeprosessen som ellers levde opp til inklusjons- og eksklusjonskrav.

Resultater fra andre gjennomganger av litteraturen

Tre andre analyser av treningsterapiens effekt på migrene fant alle tre at trening kunne ha en reduserende effekt på migrefrekvens og -intensitet, men at denne effekten ikke nødvendigvis var klinisk relevant.

Et av dem var et meta-analytisk review fra 2021, som sammenlignet treningsterapi med manuell terapi mot migrene, tensjonshodepine og cervikogenhodepine. Her konkluderte de at aerobisk trening kunne redusere intensitet og frekvens av anfall hos migrenikere, men at denne reduksjonen var basert på moderat og begrenset evidens, men med en stor effektstørrelse og lav heterogenitet (Herranz-Gómez et al., 2021, s. 39). En av poengene i studiet var også at det var behov for mer

forskning i forskjellen ved trening i forskjellige intensiteter, da det ser ut som trening med høyere intensitet muligvis har en større effekt. Forfatterne skrev også at manuell terapi kunne ha en effekt både på kort og mellomlang sikt, men gikk dog ikke dypere i detaljer med det. De fant også at trening på kort sikt var en effektiv behandling i forhold til intensiteten, men at den manuelle terapien kunne ha en mer vedvarende effekt.

Et review fra 2008 (Busch & Gaul, 2008) av treningens mulige effekt på migrene kunne ikke dokumentere noen signifikant reduksjon i migrenefrekvensen blant størstedelen av de studiene som var tatt med i reviewet. Reduksjon i intensitet var kortvarig, og varte bare så lenge som migrenepasientene trente regelmessig. Forfatterne understrekte dog at studiene i reviewet ikke møtte kriteriene for god klinisk praksis, og at de derfor trengte mer og bedre forskning på området (Busch & Gaul, 2008, s. 894).

En tredje studie fra 2019 konkluderte at det var moderat evidens for at treningsterapi kan lede til en reduksjon i migrenefrekvensen, men at denne reduksjonen er så liten – en reduksjon på 0.6 migrenedager/måned - , at den kanskje reelt sett ikke er klinisk relevant (Lemmens et al., 2019, s. 7-8).

En ikke-randomisert studie av effekten av henholdsvis fysioterapi og treningsterapi som forebyggende behandling for migrenikere, konkluderte at det var reduksjon i begge grupper, men at reduksjonen ikke var signifikant. Det var en litt større reduksjon i fysioterapigruppen (1.8 dager) enn i treningsgruppen (1.2 dager) (Luedtke et al., 2020, s. 5). Forfatterne konkluderte derfor at trening ikke var brukbart som forebyggende behandling, i hvert fall ikke hos pasienter som tar forebyggende medisin. I studien diskuterte de om den manglende effekten kanskje skyldes at man ikke hadde fratatt deltakernes medisin, siden dette ville være etisk uakseptabelt (Luedtke et al., 2020, s. 6). Dette stemmer overens med resultatene fra dette litteratursøket. I de studiene der man har sikret seg at pasientene ikke brukte noen forebyggende medisin, var effektstørrelsen og forskjellene mellom gruppene mye større og kontrollgruppene opplevde enda en økning i migrenefrekvens og -intensitet.

Bare ett tilgjengelig review undersøkte effekten av manuell behandling som forebyggende behandling mot migrene. Her ble konklusjonen at den manuelle behandlingen kunne være likså effektiv som den medisinske forebyggende behandling topiramate. I dette reviewet nevnte forfatterne dog at det var flere metodiske begrensinger i de studiene som var medtatt: diagnostiske

usikkerheter (det var flere av studiene som ikke fulgte IHS sine kriterier for migrene), stor forskjell blant baseline frekvensene i studiene og studienes små størrelser (Chaibi et al., 2011).

Relevans for fysioterapifaget

Den overordnede tendensen i litteratursøket er at både trenings- og manuell behandling kan ha reduserende effekter på både migrenefrekvens og -intensitet. Effektstørrelsen er noe usikker, men basert på de studier som har blitt analysert i dette litteratursøket, virker det som om effekten på migrenefrekvensen spesielt er litt større i de grupper som fikk treningsbehandling. Effekten ser spesielt ut til å være klinisk relevant hos pasienter som ikke ønsker eller ikke kan ta forebyggende medisin. Derimot ser effekten på intensiteten ut som om den er mer signifikant ved manuell behandling i særlig grad over tid.

Utfra funnene i studiene ser det ut som om trening kan være et sikkert alternativ til topiramate. Som skrevet var det ingen av deltakerne i noen av treningsstudiene som rapporterte uønskede eller farlige hendelser i forbindelse med intervensjonene. Det var derimot flere i topiramate-gruppen i studien til Varkey et al. (2011, s.1432) og tre i den manuelle studien til Davidson et al. (2018, s. 390).

Fysioterapeuter kan derfor med god sikkerhet foreslå migrenepasienter som ikke ønsker eller ikke kan ta medisin, forsøksperioder med utholdenhetstrening som forebyggende behandling mot migrene. Likevel skal man også være oppmerksom på pasientenes opplevelser av dette, da noen migrenikere lider av trenings-indusert migrene (ICHD, 2006). Manuell terapi kan også inkorporeres i behandlingen, men man må da være oppmerksom på mulige bivirkninger av behandlingen. Manuell terapi har en tendens til å være mer populært blant pasienter. I studien til Luedtke et al. (2020) kunne man konstatere at basert på en «selv-vurdert opplevelse av forandring» vurderte deltakerne effekten av den manuelle fysioterapi som signifikant og større, enn de som mottok treningsbehandling. Manuell terapi kan også forsøkes, da det i særlig grad ser ut til å ha en forebyggende og langvarig effekt på anfallenes intensitet.

En annen faktor som kan medtenkes for fysioterapeuten, når man skal bestemme behandlingsforløp for en migreniker er sammenhengen mellom slag og migrene. Pasienter med migrene med aura har dobbelt så høy risiko for hjerneinfarkt, mens pasienter både med eller uten aura ser ut til å ha noe større risiko for hjerneblødning (Winsvold et al., 2018). Utholdenhetstrening minsker risikofaktorer relatert til initialt eller gjentatt hjerneslag (Prior & Suskin, 2018, s. 65). Trening i forbindelse med migrenepasienter med eller uten aura kan derfor være gunstig som forebyggende behandling mot den økte risiko for slag.

Begge behandlingsformer har fordele og ulemper som må vurderes i samhandling med pasienten før påbegynnelse av et behandlingsforløp.

Konklusjon

Både treningsterapi og manuell terapi kan ha forebyggende effekter for migrenefrekvens og -intensiteten til episodiske migrenikere, men det er usikkert om denne reduksjonen er klinisk relevant eller signifikant. Forskningen relatert til dette emnet trenger større studier for å sikre en bedre statistisk styrke, samt studier som undersøker varigheten av effektene.

Basert på studiene i dette litteratursøket virker det som at utholdenhetstrening kan være et alternativ til pasienter som ikke ønsker eller ikke kan ta forebyggende medisin, og har en litt bedre effekt på migrenefrekvensen enn manuell behandling. Manuell behandling kan derimot ha en bedre effekt på intensiteten enn treningsterapi, særlig over lengre tid.

Referanseliste

- Ahn, A. H. (2013). Why Does Increased Exercise Decrease Migraine? *Current Pain and Headache Reports*, 17(12), 379. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0379-y>
- American Headache Society. (2019). The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 59(1), 1-18. <https://doi.org/10.1111/head.13456>
- Amin, F. M., Aristeidou, S., Baraldi, C., Czapinska-Ciepiela, E. K., Ariadni, D. D., Di Lenola, D., Fenech, C., Kampouris, K., Karagiorgis, G., Braschinsky, M., Linde, M. & European Headache Federation School of Advanced, S. (2018). The association between migraine and physical exercise. *The Journal of Headache and Pain*, 19(1), 83. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0902-y>
- Anne MacGregor, E. (2004). Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *The Lancet Neurology*, 3(6), 354-361. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00768-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00768-9)
- Ashina, S., Bendtsen, L., Lyngberg, A. C., Lipton, R. B., Hajiyeva, N. & Jensen, R. (2015). Prevalence of neck pain in migraine and tension-type headache: A population study. *Cephalalgia*, 35(3), 211-219. <https://doi.org/10.1177/0333102414535110>
- Batterham, A. M. & Hopkins, W. G. (2006). Making meaningful inferences about magnitudes. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 1(1), 50-57.
- Busch, V. & Gaul, C. (2008). Exercise in Migraine Therapy—Is There Any Evidence for Efficacy? A Critical Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 48(6), 890-899. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.01045.x>
- Carvalho, G. F., Schwarz, A., Szikszay, T. M., Adamczyk, W. M., Bevilaqua-Grossi, D. & Luedtke, K. (2020). Physical therapy and migraine: musculoskeletal and balance dysfunctions and their relevance for clinical practice. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 24(4), 306-317. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.11.001>
- Chaibi, A., Tuchin, P. J. & Russell, M. B. (2011). Manual therapies for migraine: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 12(2), 127-133. <https://doi.org/10.1007/s10194-011-0296-6>
- Davidson, I., Crooks, K., Newington, L., Pilling, M. & Todd, C. (2018). Assessing the feasibility of mobilisation of C0–C3 cervical segments to reduce headache in migraineurs. *International journal of therapy & rehabilitation*, 25(8), 382-394. <https://doi.org/10.12968/ijtr.2018.25.8.382>
- Diener, H.-C., Holle-Lee, D., Nägel, S., Dresler, T., Gaul, C., Göbel, H., Heinze-Kuhn, K., Jürgens, T., Kropp, P., Meyer, B., May, A., Schulte, L., Solbach, K., Straube, A., Kamm, K., Förderreuther, S., Gantenbein, A., Petersen, J., Sandor, P. & Lampl, C. (2019). Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology. *Clinical and Translational Neuroscience*, 3(1), 2514183X18823377. <https://doi.org/10.1177/2514183x18823377>
- Dodick, D. W. (2018). A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *The Journal of Headache and Pain*, 58 4-16. <https://doi.org/10.1111/head.13300>
- Elrington, G. (2002). Migraine: diagnosis and management. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 72 Suppl 2(Suppl 2), ii10-ii15. https://doi.org/10.1136/jnnp.72.suppl_2.ii10
- Fernández de las Peñas, C., Palacios Ceña, D., Salom Moreno, J., López de Andres, A., Hernández Barrera, V., Jiménez Trujillo, I., Jiménez García, R., Gallardo Pino, C., García Gómez de las

- Heras, M. S. & Carrasco Garrido, P. (2014). Has the prevalence of migraine changed over the last decade (2003-2012)? A Spanish population-based survey. *PLoS One*, 9(10), e110530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110530>
- Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. (2018). *Lancet Neurology*, 17(11), 954-976. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30322-3)
- Hackshaw, A. (2008). Small studies: strengths and limitations. *European Respiratory Journal*, 32(5), 1141-1143. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136408>
- Hanssen, H., Minghetti, A., Magon, S., Rossmeissl, A., Papadopoulou, A., Klenk, C., Schmidt-Trucksäss, A., Faude, O., Zahner, L., Sprenger, T. & Donath, L. (2017). Superior Effects of High-Intensity Interval Training vs. Moderate Continuous Training on Arterial Stiffness in Episodic Migraine: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Physiology*, 8, 1086. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01086>
- Happe, S., Peikert, A., Siegert, R. & Evers, S. (2016). The efficacy of lymphatic drainage and traditional massage in the prophylaxis of migraine: a randomized, controlled parallel group study. *Neurological Sciences*, 37(10), 1627-1632. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2645-3>
- Held, I. N., J.P. . (2014). *Sykepengere ved langvarig eller kronisk sykdom - hvem benytter refusjonsordningen?* Arbeid og velferd. Hentet fra <https://www.nav.no/no/nav-og-samfunn/kunnskap/analyser-fra-nav/arbeid-og-velferd/arbeid-og-velferd/sykepengere-ved-langvarig-eller-kronisk-sykdom-hvem-benytter-refusjonsordningen>
- Herranz-Gómez, A., García-Pascual, I., Montero-Iniesta, P., Touche, R. L. & Paris-Alemany, A. (2021). Effectiveness of Exercise and Manual Therapy as Treatment for Patients with Migraine, Tension-Type Headache or Cervicogenic Headache: An Umbrella and Mapping Review with Meta-Analysis. *Applied Sciences*, 11(15), 6856. <https://doi.org/10.3390/app11156856>
- Hertling, D. & Kessler, R. M. (2006). Introduction to Manual Therapy. I *Management of common musculoskeletal disorders: physical therapy principles and methods* (4. utg.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- International Association for the Study of Pain. (u.å). Terminology, International Association for the Study of Pain. Hentet fra <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
- International Headache Society. (2021). Migraine. Hentet 16-11-2021 2021 fra <https://ichd-3.org/1-migraine/>
- Lemmens, J., De Pauw, J., Van Soom, T., Michiels, S., Versijpt, J., van Breda, E., Castien, R. & De Hertogh, W. (2019). The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 20(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0961-8>
- Linde, M., Stovner, L. J., Zwart, J. A. & Hagen, K. (2010). Time trends in the prevalence of headache disorders. The Nord-Trøndelag Health Studies (HUNT 2 and HUNT 3). *Cephalalgia*, 31(5), 585-596. <https://doi.org/10.1177/0333102410391488>
- Lohse, K. R., Sainani, K. L., Taylor, J. A., Butson, M. L., Knight, E. J. & Vickers, A. J. (2020). Systematic review of the use of "magnitude-based inference" in sports science and medicine. *PLoS One*, 15(6), e0235318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235318>
- Luedtke, K., Starke, W., Korn, K. v., Szikszay, T. M., Schwarz, A. & May, A. (2020). Neck treatment compared to aerobic exercise in migraine: A preference-based clinical trial. *Cephalalgia Reports*, 3, 2515816320930681. <https://doi.org/10.1177/2515816320930681>
- Luedtke, K., Starke, W. & May, A. (2018). Musculoskeletal dysfunction in migraine patients. *Cephalalgia*, 38(5), 865-875. <https://doi.org/10.1177/0333102417716934>

- MacGregor, E. A. (2017). Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reproductive Health*, 24(1), 11-18. <https://doi.org/10.1177/2053369117731172>
- Mollaoğlu, M. (2013). Trigger factors in migraine patients. *Journal of Health Psychology*, 18(7), 984-994. <https://doi.org/10.1177/1359105312446773>
- Muñoz-Gómez, E., Ingles, M., Serra-Ano, P. & Espi-Lopez, G. V. (2021). Effectiveness of a manual therapy protocol based on articulatory techniques in migraine patients. A randomized controlled trial. *Musculoskeletal Science and Practice*, 54 102386. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2021.102386>
- Oliveira, A., Bachi, A., Ribeiro, R., Mello, Marco T., Vaisberg, M. & Peres, M. (2018). Exercise-Induced Change in Plasma IL-12p70 Is Linked to Migraine Prevention and Anxiolytic Effects in Treatment-Naïve Women: A Randomized Controlled Trial. *Neuroimmunomodulation*, 24. <https://doi.org/10.1159/000487141>
- Oliveira, A. B., Ribeiro, R. T., Mello, M. T., Tufik, S. & Peres, M. F. P. (2019). Anandamide Is Related to Clinical and Cardiorespiratory Benefits of Aerobic Exercise Training in Migraine Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Cannabis Cannabinoid Research*, 4(4), 275-284. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0057>
- Pietrobon, D. & Moskowitz, M. A. (2013). Pathophysiology of migraine. *Annual Review of Physiology*, 75, 365-391. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183717>
- Piscitelli, F. & Di Marzo, V. (2012). "Redundancy" of endocannabinoid inactivation: new challenges and opportunities for pain control. *ACS chemical neuroscience*, 3(5), 356-363. <https://doi.org/10.1021/cn300015x>
- Prior, P. L. & Suskin, N. (2018). Exercise for stroke prevention. *Stroke and Vascular Neurology*, 3(2), 59-68. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000155>
- Sakpal, T. V. (2010). Sample size estimation in clinical trial. *Perspectives in clinical research*, 1(2), 67-69. Hentet fra <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21829786>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148614/>
- Sillanpää, M. & Anttila, P. (1996). Increasing prevalence of headache in 7-year-old schoolchildren. *The Journal of Headache and Face Pain*, 36(8), 466-470. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1996.3608466.x>
- Varkey, E., Cider, A., Carlsson, J. & Linde, M. (2010). Exercise as migraine prophylaxis - A randomized controlled study using relaxation and topiramate as controls. *Journal of headache and pain*, 11, S34-. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0259-3>
- Verri, W. A., Jr., Molina, R. O., Schivo, I. R., Cunha, T. M., Parada, C. A., Poole, S., Ferreira, S. H. & Cunha, F. Q. (2005). Nociceptive effect of subcutaneously injected interleukin-12 is mediated by endothelin (ET) acting on ETB receptors in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315(2), 609-615. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.089409>
- Wang, S. J., Fuh, J. L., Juang, K. D. & Lu, S. R. (2005). Rising prevalence of migraine in Taiwanese adolescents aged 13-15 years. *Cephalalgia*, 25(6), 433-438. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00873.x>
- Welsh, A. H. & Knight, E. J. (2015). "Magnitude-based inference": a statistical review. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 47(4), 874-884. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000000451>
- Winsvold, B. S., Marvik, A., Zwart, J.-A. & Aamodt, A. H. (2018). Migrene og hjerneslag. *Tidsskriftet: Den Norske Legeforening*. Hentet fra <https://tidsskriftet.no/2018/02/oversiktsartikkel/migrene-og-hjerneslag>
- Woldeamanuel, Y. W. & Cowan, R. P. (2017). Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6

million participants. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 307-315.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.071>

Woldeamanuel, Y. W., Rapoport, A. M. & Cowan, R. P. (2015). The place of corticosteroids in migraine attack management: A 65-year systematic review with pooled analysis and critical appraisal. *Cephalalgia*, 35(11), 996-1024. <https://doi.org/10.1177/0333102414566200>

Østerås, H. & Stensdotter, A.-K. (2018). Oslo: Gyldendal.

Vedlegg 1: Oversikt over inkluderte studier.

*Alle baseline, post-intervensjon og reduksjoner er oppført som de gjennomsnittlige antall migrenedager per måned.

Studie	Deltakere	Effekt mål	Intervensjon	Resultat				
				Baseline*	Post*	Reduksjon*	p-verdi, reduksjon i gruppen	p-verdi, forskjell mellom gruppene
Hanssen et al., 2017	N= 37 (k=30; m=7) IHS-versjon: ICHD-III Alder: >18 år	Frekvens: Migrenedager pr. måned (<i>Mgd/mnd.</i>) Intensitet: - Evalueringer av effekt mål: Baseline, siste 4 uker (post), 1 uke etter intervensjon.	Høy-intensitetstrening (HIT) (n=13): Intensitet: 90%-95 % av maksimal hjertefrekvens, 4x4-intervaller.	Baseline*	Post*	Reduksjon*	p-verdi, reduksjon i gruppen	p-verdi, forskjell mellom gruppene
			Moderat, kontinuerlig (MKT) (n=12): 70% maksimal hjertefrekvens, 45 min. 12 uker, 2 dage/uken	HIT: 3.8	1.4	-2.4; -63.2%	-	0.13, ingen signifikant forskjell mellom gruppene
			Kontrollgruppe (KON) (n=12): Ingen behandling.	MCT: 4.2	3.1	-1.1; -26.2%		
	KON: 3.2	2.0	-1.2; -37.5%					
Varkey et al., 2011	N= 91 (k=82; m=9) Migrene varighet: >1 år IHS-versjon: ICHD-II Alder: 18-65 år	Frekvens: Mgd/mnd. Intensitet: NRS, 0-10 skala. Evalueringer: Baseline, post-intervensjon. 3 måneders intervensjon.	Avspenning (n=30): Veiledet puste-, avspennings- og stressmestringsteknikker. 6 økter.	1) Frekvens: TR: 7.0 AV: 7.6 TO: 7.5	-	-1.98; -28.3% -1.32; -17.4% -2.13; -28.4%	-	0.54, ingen signifikant forskjell mellom gruppene.
			Trening (n=30): Sykling intensitet 6-20 på Borg RPE-skala. 40 minutter. 1-2 ganger/uken på klinikken.	2) Intensitet TR: 50 AV: 39 TO: 40	-	-8.8; -17.6% - 6.2; -15.9% -14.5; -36.2%	-	0.18, ingen signifikant forskjell mellom gruppene
		Topiramate: (n=31) Tildelt topiramate, økning av dose: 25mg/uke opp til 200 mg/dag.						

Studie	Deltakere	Effekt mål	Intervensjon	Resultat				
Oliviera et al., 2017	N= 20 (k=20) IHS-versjon: ICHD-II Alder: 20-50 år	Frekvens: Mgd/mnd. Intensitet: - Evalueringer: Baseline. Siste 4 uker av studie (<i>post</i>), 1 uke etter intervensjon.	Treningsgruppe (TG) (n=10): Gangtrening på tredemølle. Intensitet VT1	Baseline	Post	Reduksjon	p-verdi, reduksjon i gruppen	p-verdi, forskjell mellom gruppene
			Kontrollgruppe(KG) (n=10): Ingen behandling. Varighet: 3 gange/uken i 12 uker.	TG: 8.5	4.8	-3.7; -43.5%	p=0.001, signifikant reduksjon i treningsgruppe	-
				KG: 7.8	8.2	+0.4; +5.1%	p=0.8, ingen signifikant forandring i kontrollgruppe.	-
Oliviera et al., 2019	N= 58 (k=51; m=7) IHS-versjon: ICHD-II Alder: 18-60	Frekvens: Mgd/mnd. Intensitet: 0-3 skala. Evalueringer: Baseline og post-intervensjon	Treningsgrupper (n=29): Løp. Intensitet VT1.	1) Frekvens			p<0.01, signifikant reduksjon	-
			- Migrenegruppe (MGT) (n=15)	MGT: 8.9	5.6	-3.3; -37.0%		
			- Ikke-migrenegruppe (n=14)	MGK: 7.6	8.2	+0.6; +7.9%		
			Kontrollgruppe (n= 29): ingen behandling	2) Intensitet				
- Migrenegruppe (MGK) (n=15)	MGT: 1.7	1.9	+0.2; +11.8%	Ingen signifikant forandring i gruppene.	-			
- Ikke-migrenegruppe (n=14)	MGK: 1.9	2.1	+0.2; +10.5%					
			Varighet: 12 uker					

Studie	Deltakere	Effekt mål	Intervensjon	Resultat				p-verdi, forskjell mellom gruppene
				Baseline	Post	Reduksjon	p-verdi, reduksjon i gruppen	
Happe et al., 2016	N= 64 (k=57; m=7) Migrene varighet: <1 år IHS-versjon: ICHD-III Alder: >18 år	Frekvens: Mdg/mnd Intensitet: Bruk av analgetika Evalueringer: Baseline, 8, 12 uker	Tradisjonell massasje (n=21): TM av nakke/skulder + occipital + korsrygg Lymfedrenasje (n=: LD i ansikt, hode, og nakke. Kontrollgruppe (KG): Ingen behandling. Varighet: 8 uker, 1 dag/uke. 30 minutter.	Baseline	Post	Reduksjon	p-verdi, reduksjon i gruppen	p-verdi, forskjell mellom gruppene
				1) Frekvens LD: - TM: - KG: - 2) Intensitet LD: 8.8 TM: 6.7 KG: 6.6	- - - 5.4 4.5 7.1	-1.6 ± 4.2 -1.4 ± 3.5 -0.6 ± 1.6 -3.4;- 38.6% -2.2;- 32.8% +0.5;+ 7.6%	- - -	p=0.162, ingen signifikant forskjell mellom gruppene. p=0.131, ingen signifikant forskjell mellom gruppene.
Davidson et al. 2018	N=101 (k=80; m=21) Migrene varighet: <1 år IHS-versjon: ICHD-III Alder: >18 år	Frekvens: Timer med migrene. Intensitet: - Evalueringer av effekt mål: 1. og 2. baseline, måned 0 (post), 3, 6 og 12.	Intervensjonsgruppe (n=54): Manuel mobilisering av C0-3, Watson approach. Forsinket intervensjonsgruppe (n=47): Intervensjon i gang satt senere (baseline 2). Varighet: To sessioner i 3-6 uker.	Baseline 1: 22.4	-	-6;- 26.8%	p<0.001 signifikant reduksjon i antall timer med alvorlig migrene per måned.	-

Studie	Deltakere	Effekt mål	Intervensjon	Resultat				p-verdi, forskjell mellom gruppene
				Baseline	Post	Reduksjon	p-verdi, reduksjon i gruppen	
Muñoz-Gómez et al., 2021	N= 50 (k=39; m=11) IHS- versjon: ICHD-III Alder: 18- 50	Frekvens: MIDAS (antall dager med migrene de siste 3 måneder) Intensitet: NRS (0-10) Evalueringer av effektmål: Baseline, post intervensjon, en måned etter intervensjon.	Behandlingsgruppe (AM) (n=25): Artikulatorisk manipulasjon av cervikalvirvlene (C1-C7) og de to øverste thorakalvirvler (T1-T2). Placebogruppe (PG) (n=25): overfladisk hands-on placebo. Varighet: 1 dag/uken i 4 uker.	Baseline				
				1) Frekvens				
				AM: 24.8	22	-2.8: -11.3%	p <0.001, BL vs. post, signifikant reduksjon	-
				PG: 24	23.3	-0.7: -2.9%	Ingen signifikant reduksjon.	-
				2) Intensitet				
				AM: 7.4	6.4	-1: -13.5%	p =0.001, signifikant reduksjon.	p<0.001, signifikant forskjell.
				PG: 7.6	7.9	+0.3: +3.9%	Ingen signifikant reduksjon.	

