

Acceptansbaserad kognitiv beteendeterapi via internet för frekvent migrän i primärvården: Utveckling och utvärdering av en komplex intervention

Marie Persson Leg psykolog Specialist i klinisk psykologi

Institutionen för samhällsmedicin och folkhälsa Medicinska institutionen
Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg, Sverige



UNIVERSITY OF GOTHENBURG

Gothenburg 2026

Cover illustration: Marie Persson "Det goda livet"

© Marie Persson Leg psykolog Specialist i klinisk psykologi 2026
Marie.Persson@gu.se
Porträttfoto Örjan Jakobsson

ISBN 978-91-8115-657-7 (PRINT)
ISBN 978-91-8115-658-4 (PDF)

Printed in Borås, Sweden 2026
Printed by Stema Specialtryck AB



Till alla som lever och dör med meningslös smärta

Acceptance-Based Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy for Frequent Migraine in Primary Care: Development and Evaluation of a Complex Intervention

Marie Persson Leg psykolog Specialist i klinisk psykologi Licensed
Psychologist, Specialist in Clinical Psychology

Medicinska institutionen Sahlgrenska akademien, Institutionen för Folkhälsa
och Samhällsmedicin
Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg
Gothenburg, Sweden

ABSTRACT

Background: Migraine is an episodic neurological disorder affecting 14% of the population, which can develop into chronic migraine, leading to significant suffering and disability. Standard treatment in primary care is primarily pharmacological, while psychological interventions that can enhance patients' pain management and quality of life are relatively underdeveloped. **Objective:** The overall aim of this doctoral project was to develop and evaluate an acceptance-based cognitive-behavioral therapy (CBT) intervention delivered via internet, called *I AM* (Internet Approach to Migraine), for individuals with frequent migraine within primary care. The intervention was developed through successive phases following the Medical Research Council (MRC) framework. **Results:** During the development phase, two qualitative interview studies (Studies I and II) were conducted to deepen understanding of pain experiences and pain management in episodic and chronic migraine. Study I identified dilemmas related to when and how to relieve pain in chronic migraine. Study II highlighted the complexity of the pain experience, common reactions, and behaviors during a migraine attack. These findings, along with current research on pain treatment, risk factors and evidence-based methods in CBT, formed the basis for the development of *I AM*. In the feasibility phase, a randomized controlled pilot study (RCT) with a mixed-methods design (Study III) demonstrated good feasibility of *I AM* in primary care, with patients perceiving it as an important and meaningful complement to medical treatment. The effectiveness phase evaluated the clinical effects of *I AM* in a larger RCT involving 154 participants with episodic and chronic migraine from the Västra Götaland region in Sweden (Study IV). A subsequent follow-up study of the RCT with a mixed-methods design examined the long-term effects of *I AM* (Study V). At 12 months follow up the study showed significant

between-group differences in pain intensity (0.7; $p=0.043$), disease burden (3.9; $p=0.001$), and mental health and well-being (5.1; $p=0.023$), favoring the *I AM* group over Treatment as usual (TAU). **Conclusion:** *I AM*, as a supplement to standard medical care, appears to promote long-term psychological and functional improvements in individuals with frequent or chronic migraine. These findings suggest that acceptance-based CBT has potential as part of stepped and integrated care models for migraine management in primary care.

ISBN 978-91-8069-657-7 (PRINT)

ISBN 978-91-8069-658- (PDF)

Key word: Migraine disorders; chronic pain; pain management; qualitative research; applied behaviour analysis; biopsychosocial model; Randomized controlled trial, Internet-based therapy, Cognitive behavioral therapy, Acceptance and Commitment Therapy

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING

Bakgrund: Migrän är en neurologisk sjukdom som tillhör nervsystemets sjukdomar, där även multipel skleros, epilepsi och Parkinsons ingår. Synen på migrän kan ibland vara mer stigmatiserande än vid andra neurologiska sjukdomar. Förutfattade meningar såsom att migrän bara innebär lite huvudvärk som alla har emellanåt, motsvarar inte det handikapp som sjukdomen orsakar och kan ge negativa konsekvenser för den som lider av migrän. Det är därför viktigt att synen på migrän förändras och att individens upplevelser tas på allvar. Denna avhandling tar avstamp i detta. **Syftet** med avhandlingen var att utveckla och utvärdera en acceptansbaserad kognitiv beteendeterapi via internet för personer med frekvent migrän inom primärvården. Behandlingen utvecklades stegvis enligt Medical Research Council's ramverk för utveckling och utvärdering av komplexa interventioner. Behandlingen "Lär dig leva med migrän" utvecklades under 2019 i Västra Götalandsregionen i ett regionalt samarbete. I forskningssammanhang kallas behandlingen för *I AM* (Internet Approach to Migraine). **Metod:** Som underlag för utvecklingen av *I AM* genomfördes intervjuer med personer som hade kronisk och episodisk migrän, för att få insikt i deras upplevelser av en typisk migränattack och smärthantering (**Studie I och II**). Fynd från dessa intervjuer integrerades med kunskap från smärtforskning, kognitiv beteende terapi och riskfaktorer vid migrän i "*I AM*". Behandlingen har testats vetenskapligt i en pilotstudie med deltagare med episodisk migrän (**Studie III**) samt i en större randomiserad kontrollerad studie med deltagare med episodisk och kronisk migrän. (**Studie IV och V**). **Resultat:** I studie I identifierade dilemman relaterade till när och hur man ska lindra smärta vid kronisk migrän. Studie II belyste komplexiteten i smärtupplevelsen, vanliga reaktioner och beteenden under en migränattack. Pilotstudien visade på god genomförbarhet inom primärvården och deltagarna accepterade *I AM* som en viktig och betydelsefull behandling som tillägg till medicinsk behandling inom sjukvården. Studierna visade också på signifikanta effekter på smärtintensitet, sjukdomsburda och psykisk hälsa och välbefinnande vid en ett års uppföljning. **Sammanfattning:** *I AM* verkar vara ett lovande komplement till den vanliga medicinska behandlingen för personer med frekvent episodisk eller kronisk migrän. *I AM* tycks kunna ge långsiktiga förbättringar. Detta stärker möjligheten att använda en acceptansbaserad kognitiv beteendeterapi via internet som ett viktigt inslag i hur primärvården kan komma att behandla frekvent migrän i framtiden.

FÖRORD – min egen migränresa

Alla som lever med migrän har en migränresa att berätta om. Resorna kan se olika ut och börja på olika sätt. Jag har i det här avhandlingsarbetet valt att fokusera på upplevelse av smärta och smärthantering vid migrän, då det har varit en stor del av mitt liv och då jag tror att det går att göra förbättringar i omhändertagandet inom vården för att minska personligt lidande. Min migränresa började i tonåren och jag minns det inte som något större problem eller så hindrande. Jag fick snabbt diagnos och receptfri akut medicin. Medicinen tog bra. Min pappa, faster och farmor hade migrän så vi visste att det fanns i släkten. Jag kan till och med varit migränfri under många år. Det jag minns mest är tiden mellan 25 - 40 års åldern då migränattackerna kom flera gånger i veckan, försök till smärtlindring med receptbelagd akutmedicin som inte gick så bra och samtidigt upprätthålla ett arbetsliv och privatliv. Det här var på 1980 - 90 talet. Jag blev aldrig erbjuden någon förebyggande medicin inom vården och jag förstod inte att fråga om det heller. Vid två tillfällen har jag blivit bemött med att bli ifrågasatt av vården för att jag bett om recept på akut medicin för ofta. ”Va, ska du ha recept nu igen?”, ”Akutmedicinen är beroendeframkallande. Ska du skaffa dig en medicinutlöst huvudvärk eller?” Jag har försökt hantera migränattackerna med och utan akutmedicin, fört migrändagbok, och försökt levta så hälsosamt som möjligt. Det var de redskap jag hade. Jag letade efter mer information om min sjukdom, men den var väldigt sparsam och höll sig till diagnoskriterier och behandling genom att undvika triggers. När jag var 40 år ställde jag mig via en egenremiss i en treårig kö till neurolog och fick diagnosen kronisk migrän och blev då för första gången erbjuden förebyggande mediciner mot min migrän. Jag klarade av att arbeta men med frånvaro de dagar när jag fick migränattack där vården hjälpte till att ge kompensation för karensdagen; så kallat särskilt högriskskydd. Periodvis har jag gått ned i arbetstid på grund av begränsad energi och nedstämdhet. Tiden har jag inte fått ersättning för då migrän och även svår migrän inte berättigar till sjukskrivning. Mitt liv handlade om att pusha mig att klara av mitt jobb och att hantera migränen. Jag levde mitt liv med allt vad det innebar med migränen som ständig följeslagare. Resan innehöll också till slut en utmattningsdiagnos.

Tankar på att forska startade för tio år sedan. Jag kom i kontakt med forskning om långvarig smärta som gav mig nya perspektiv på migrän och tillsammans med kompetenta handledare på Forskning Och Utvecklingsenheten i Borås formulerade vi forskningsfrågor och studieupplägg. Jag är idag väl omhändertagen inom hälso-och sjukvården och känner mig tryggare med den medicinska smärtlindringen för egen del nu vid 61 års ålder även om jag fortfarande pendlar mellan låg och högfrekventa migränanfall. Jag upplever

inte mina migränanfall lika ”aggressiva” längre. Min forskning handlar om att utveckla och pröva för att få fram ett fungerande smärthanteringsprogram som går att lära ut till mina medmänniskor med frekvent migrän. Syftet är att de ska få uppleva att de lyckas med att smärtlindra sina migränanfall och på så sätt få ökad kontroll över sjukdomen, mindre smärta och leva ett bra liv. Inspiration hämtar jag inom smärt-, psykologi-, migrän-forskningen, i det gemensamma arbetet med att förbättra migrän och smärtvården och forskningspersonernas upplevelser under sina migränresor.

VETENSKAPLIGA ARTIKLAR

Denna avhandling är baserad på följande studier, som i texten refereras till med romerska siffror.

I. Persson, M. Weineland, S. Sundholm, A. Pettersson, E-L. Rembeck, G. Dilemma in connection with acute medication during a migraine attack - ‘Yes, it’ll be fine, I’ll have a cup of coffee’. [Accepted for publication *Cognitive Behaviour Therapy*]

II. Persson, M., Rembeck, G., & Weineland, S. (2023). Conceptualising migraine attacks from a biopsychosocial model using qualitative and functional behavioural analysis. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 41(3), 257-266.

III. Persson, M., Daka, B., Varkey, E., Lilja, J. L., Nissling, L., Cronstedt, O. Perschbacher, A., Bratt, A. & Weineland, S. (2025). ” I AM now on ‘speaking terms’ with my migraine monster” – patient experiences in acceptancebased cognitive behavioral therapy delivered via the internet for migraine: a randomized controlled pilot study using a mixed-method approach”. *Cognitive Behaviour Therapy*, 54(3), 367-390.

IV. Persson, M. Daka, B. Sundholm, A. Nissling, L. Larsson, A. Ariali, N. Weineland, S. Add on Acceptance-Based Cognitive Behavioral Therapy delivered via Internet for Frequent Episodic and Chronic Migraine: 6-Month Follow-Up Results Compared to Treatment as Usual - an RCT-study, [Submitted for publication]

V. Persson, M. Sundholm, A. Daka, B. Ariali, N. Ågren, A. Aldevinge, E. Weineland. S. Individually tailored internet-delivered acceptance-based cognitive behavioral therapy treatment program for frequent Migraine: 12 Month Follow-Up results Compared to Treatment as Usual - an RCT-study with a mixed-method approach, [Manuscript]

INNEHÅLL

SAMMANFATTNING PÅ SVENSKA.....	vii
FÖRORD - min egen migränresa.....	xi
VETENSKAPLIGA ARTIKLAR.....	ii
INNEHÅLL.....	iii
FÖRKORTNINGAR.....	vi
DEFINITIONER.....	vii
1 INTRODUKTION.....	1
1.1 MIGRÄN SOM NEUROLOGISK SJUKDOM	1
1.1.1 Definition och klassificering.....	1
1.1.2 Epidemiologi och prevalens.....	1
1.2 MIGRÄNENS NATUR OCH FASER	2
1.2.1 Skillnad mellan migrän och andra typer av huvudvärk.....	2
1.2.2 Migränattackens olika faser (prodromal fas, aura, smärta/huvudvärk, upplösning/ återhämtning).....	2
1.2.3 Neurologiska processer vid en migränattack.....	3
1.3 EPISODISK OCH KRONISK MIGRÄN	4
1.3.1 Definition och kriterier enligt ICHD-3 och ICD-10.....	4
1.3.2. Skillnader i symtom, funktionspåverkan och behandling.....	4
1.3.3. Förekomst och progression av kronisk migrän.....	5
1.4 SMÄRTANS BETYDELSE FÖR PROGRESSION	5
1.4.1 Smärtteori.....	5
1.4.2. Kortvarig och långvarig smärta.....	6
1.4.3. Smärtmekanismer.....	6
1.4.4 Smärtsystemet och den biopsykosociala modellen.....	7
1.5 MIGRÄNENS SJUKDOMSBÖRDA UNDER OCH MELLAN ATTACKERNA	8
1.5.1 Sjukdomsbörda och funktionsnedsättning under anfall och livskvalitet.....	10

1.5.2 Påverkan på vardagsliv, relationer och arbetsförmåga mellan attackerna	10
1.5.3 Samsjuklighet	11
1.5.4 Påverkan på sociala relationer, ekonomi för individen och samhället	12
1.6 PROGRESSION FRÅN EPISODISK TILL KRONISK MIGRÄN	12
1.6.1 Progression och reversibilitet	12
1.6.2 Icke modifierade och modifierbara riskfaktorer för progression..	15
1.6.3 Skyddsfaktorer för att förebygga progression	16
1.7 LÄKEMEDELSBEHANDLING VID MIGRÄN	17
1.7.1 Smärthantering i form av akut och förebyggande medicinering ..	18
1.7.2 Begränsningar och utmaningar i medicinsk behandling	20
1.7.3 Bristande följsamhet till behandling och dess konsekvenser.....	21
1.8 PSYKOLOGISK BEHANDLING	22
1.8.1 Psykologiska interventioner och behandlingsmål vid smärta och migrän	22
1.8.2 Kognitiv beteendeterapi (KBT) och dess roll vid behandling av migrän	24
1.8.3 Kognitiv beteendeterapi via internet.....	25
1.8.4 Acceptansbaserad psykologisk behandling och IACT	26
1.8.5 Funktion kontra innehåll – ett inlärningspsykologiskt perspektiv på migrän	27
1.9 KUNSKAPSLUCKOR OCH BEHOV AV VIDARE FORSKNING	29
1.9.1 Begränsningar i befintliga behandlingsmetoder	29
1.9.2 Vikten av att utvärdera genomförbarhet och effektivitet av komplexa interventioner	29
2 Syfte	31
3 METOD	32
3.1 STUDIE I och II.....	33
3.1.1 Introduktion.....	33
3.2 Studie III	35

3.2.1	Introduktion	35
3.3	Studie IV och V	39
3.4	ETISKA ÖVERVÄGANDEN.....	43
4	Resultat.....	45
4.1	Studie I.....	46
4.2	Resultat studie II.....	48
4.3	Resultat studie III	49
4.4	Resultat studie IV.....	50
4.5	Studie V.....	51
6	Diskussion	54
6.1	RESULTAT DISKUSSION	54
6.1.1	Funktionell smärthantering och dilemma i samband med migränhantering.....	54
6.1.2	Smärtans normalpsykologi och frihet från stigmatisering.....	57
6.1.3	Genomförbarhet och Effekt.....	57
6.2	Generell Diskussion	60
6.2.1	Smärtans utveckling vid migrän – från otillräcklig behandling till ökat lidande	62
6.2.2	Den acceptansbaserade processen – ett alternativt förlopp	62
6.2.3	Kliniska konsekvenser.....	63
6.2.4	Implementering av <i>IAM</i> inom primärvården	65
6.3	Metodiska överväganden och begränsningar.....	65
7	SAMMANFATTNING	69
8	FRAMTIDA PERSPEKTIV	70
	Tillkännagivanden.....	71
	Referenser	71
	Appendix	92

FÖRKORTNINGAR

ACT Acceptance and Commitment Therapy

CFT Compassion Focused Therapy

IAM Internet Approach to Migraine

IACT Internetbaserad ACT

IKBT Internet Baserad Kognitiv Beteendeterapi

IHC International Headache Society

KBT Kognitiv BeteendeTerapi

MOH Medicin Överanvändnings Huvudvärk

MRC Medical Research Council

RCT Randomiserad Kontrollerad Studie

TAU Treatment As Usual

WHO Världshälsoorganisationen

DEFINITIONER

Allodyni	Innebär ökad smärtkänslighet för stimuli som vanligtvis inte gör ont, till exempel ömhet vid beröring (1).
Beteendeaktivering	En psykologisk behandlingsprincip som fokuserar på att öka en individs aktiva deltagande i positiva och meningsfulla aktiviteter för att förbättra deras mentala hälsa.
Beteendexperiment	Ett metodologiskt tillvägagångssätt inom psykologi och beteendevetenskap där man systematiskt undersöker hur ett visst beteende påverkas av olika variabler eller situationer.
Exponering i värderad riktning	Medvetet närmar sig obehagliga situationer, tankar eller känslor i syfte att agera i enlighet med sina personliga värderingar för att kunna leva ett mer meningsfullt och rikt liv. Värderingarna fungerar som en intern kompass som motiverar individen att ta konkreta steg trots närvaron av svåra upplevelser.
Frekvent migrän	Episodisk migrän kategoriseras som låg (1-9) eller högfrekvent (10-14) migrän beroende på hur många migrändagar i månaden individen har (2).
Funktionell smärta och nociplastisk smärta	Båda termerna beskriver smärta som beror på en förändrad smärtbearbetning i centrala nervsystemet, utan bevis för vare sig faktisk eller hotande vävnadsskada.
Hypervigilans	Ett tillstånd av extrem och konstant vaksamhet där man överdrivet söker efter hot i omgivningen och utvecklas ofta efter händelser som man blivit rädd för.
Långtidspotentiering	En bestående förstärkning av synapserna i nervsystemet och tros vara den cellulära och molekylära grunden bakom minne och inläring. LTP är en långvarig förstärkning i

signalöverföring mellan två neuron efter upprepad stimulering.

- Psykologisk flexibilitet** Förmågan att vara öppen för sina upplevelser (tankar, känslor, minnen) samtidigt som man agerar i linje med sina värderingar, även när det är svårt. Det handlar om att kunna vara närvarande, acceptera det som inte kan ändras, skapa distans till tankar och vidta värderingsdrivna handlingar.
- Smärta** ”En obehaglig sensorisk och känslomässig upplevelse som är förknippad med, eller liknar den som är förknippad med, faktisk eller potentiell vävnadsskada" (3) (4).
- Transdiagnostisk behandling** En inriktning inom psykoterapi som fokuserar på att behandla gemensamma underliggande psykologiska processer (som emotionsreglering, undvikande eller kognitiva förvrängningar) som bidrar till flera olika diagnoser, snarare än att behandla varje diagnos separat med en specifik manual.
- Trigeminusnerven** Trigeminusnerven utgår från hjärnstammen som ligger baktill under stora hjärnan. Nerven kallas på svenska trillingnerven och är framför allt känd att från sin huvudgren dela sig i tre stora grenar nervus oftalmicus V1 som innerverar ögat och pannan, nervus maxillaris V2 kind, mellanansiktet och överläpp och nervus mandibularis V3 som innerverar underkäke och haka.
- Trigeminovaskulära systemet** Ett komplext nätverk av nerv- och blodkärlsstrukturer som är involverade i smärtöverföring och vaskulära funktioner i huvudet, som kopplar nervsignaler från ansiktet till blodkärl och hjärnan.

1 INTRODUKTION

1.1 MIGRÄN SOM NEUROLOGISK SJUKDOM

1.1.1 DEFINITION OCH KLASSIFICERING

Migrän är en kronisk neurologisk sjukdom som kännetecknas av återkommande episoder med huvudvärksattacker där medelsvår och svår smärta ofta upplevs som det mest problematiska symtomet att hantera (5, 6). Det finns ett flertal olika migränvarianter varav episodisk migrän med eller utan aura är den vanligaste (7). Ett 40 tal ytterligare symtom utöver smärta har identifierats under en migränattack vilka illamående, aura, ljus- och ljudkänslighet är de vanligaste (7).

International Headache Society (IHS) klassificerar migrän som en primär huvudvärkssjukdom, vilket innebär att migrän är en självständig sjukdom som inte beror på något annat underliggande medicinskt tillstånd eller sjukdom såsom hjärntumör eller infektion. Migrän är en neurologisk sjukdom vilket innebär att det är ett medicinskt tillstånd med patofysiologiska förändringar som utgår från nervsystemet och dess funktioner (7).

1.1.2 EPIDEMIOLOGI OCH PREVALENS

Den bakomliggande orsaken till migrän, hur, när och varför en person drabbas är fortfarande delvis okänd. Migrän räknas som en folksjukdom då den drabbar en stor del av befolkningen under längre tid. Den generella prevalensen för migrän är 12% (8, 9). Migrän debuterar ofta under tonåren och migränanfallsfrekvensen är vanligen högst i medelåldern. Migrän förekommer hos 16,7 % av kvinnorna och 9,5 % av männen (9). En befolkningsbaserad studie i Sverige visade att de flesta som lever med migrän genomsnittligt har 1,3 migränanfall på en månad som varar i genomsnitt 19 timmar (10).

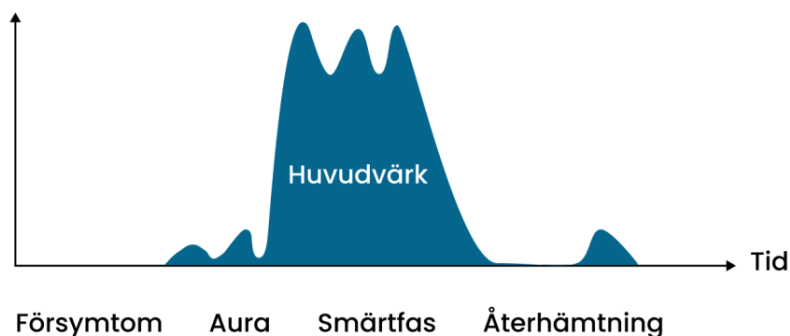
1.2 MIGRÄNENS NATUR OCH FASER

1.2.1 SKILLNAD MELLAN MIGRÄN OCH ANDRA TYPER AV HUVUDVÄRK

Att uppleva huvudvärk är vanligt och något många kan känna igen sig i. Att uppleva huvudvärk i en migränattack skiljer sig från exempelvis spänningshuvudvärk eller huvudvärk efter avsaknad av kaffe, vätska eller bakfylla. Karaktären, lokaliseringen och intensiteten av smärtan åtskiljer migrän och huvudvärk av spänningsskäraktär åt (7). Liksom även de sjukdomsprocesser som föregår och pågår under migränattacken, symtom och hur man bäst omhändertar smärtan under anfallet (7, 11).

1.2.2 MIGRÄNATTACKENS OLIKA FASER

1980 utvecklade (Blau) en grafisk modell som illustrerar händelseförloppet under en migränattack (12), se figur 1. Denna grafiska modell som skildrar en migränattack är allmänt erkänd och består av fyra eller fem distinkta faser: prodromal fas, aura, smärta/huvudvärk och upplösning/ återhämtning. Ett otillräckligt behandlat eller obehandlat migränanfall pågå generellt mellan fyra och 72 timmar (ICHD-3, 2018). Prodromala fasen kan börja någon timma upp till 2 dagar innan smärtfasen och består av symtom så som trötthet, upprymdhet, irritation, nedstämdhet, ovanlig hunger och sug efter vissa livsmedel (13, 14). Av de med migrän upplever ca 20 % aura i form av övergående spridning av neurologiska symtom såsom synstörningar, känselbortfall eller afasi. Auran kan variera i varaktighet (max en timma) och när auran infaller, men inträffar vanligtvis innan huvudvärksfasen (15). Vid obehandlade migränattacker kan smärtan under huvudvärksfasen stabiliseras och fluktuera runt en plåtå mellan måttlig och högsta tänkbara intensitet under flera timmar (16). Upplösning/återhämtning fasen infinner sig när smärtan klingat av och kännetecknas av trötthet, koncentrationssvårigheter, svaghet, yrsel och minskad energi (17, 18). I allmänhet följer symtomen och neurologiska aktiviteter på varje separat migränattack ett liknande tidsmässigt förlopp även om avvikelser förekommer vilket indikerar gemensamma underliggande patofysiologiska mekanismer (19) (16).



Figur 1 Grafisk modell över en migränattaacks olika faser (Blau 1980). Försymtom= Prodromal fas, Aura= Aurafas, Smärtfas= Smärta/huvudvärk fas och Återhämtning = upplösning/ återhämtning fas

1.2.3 NEUROLOGISKA PROCESSER VID EN MIGRÄNATTACK

Det finns idag hjärnavbildningsstudier som beskriver vad som observeras i hjärnan under ett migränanfall. De neurologiska aktiviteten som observerats under de olika faserna av migrän är komplexa och omfattande (11, 19). En förenklad beskrivning är att det observerats en elektro-fysisk aktivering i hypotalamus, thalamus och hjärnstammen under prodromal fasen (14, 20). Under aurafasen sprider sig successivt ett onormalt sänkt blodflöde i nackloben och synbarken fram över hjärnbarken, så kallad cortical spreading depression, som överensstämmer med de gradvis ökande neurologiska retningsymtomen som man upplever vid aura (21). I huvudvärksfasen sker frisättning/utsöndring av smärtförmedlande signalsubstanser, där calcitonin gene-related peptid (CGRP) är tydligast associerad med migrän, från bland annat det trigeminovaskulära systemet. Dessa processer orsakar det som upplevs som bultande smärta (11, 22, 23). Strukturella förändringar i insulas cortex har observerats hos personer med migrän till skillnad från friska personer. Insula, den "femte" hjärnloben, är en del av hjärnan som hjälper oss att tolka och förstå vad kroppen känner. Den främre insulan är involverad i smärtupplevelsen genom att registrera smärta från trigeminusnerven, tolka och ge den en betydelse (24, 25).

1.3 EPISODISK OCH KRONISK MIGRÄN

1.3.1 DEFINITION OCH KRITERIER ENLIGT ICHD-3 OCH ICD-10

Diagnosen episodisk migrän innebär att man upplever huvudvärk och migrän mindre än 15 dagar per månad (7, 13). Beroende på hur många migrändagar man har i månaden kategoriseras den som låg (1-9) eller högfrekvent (10-14) migrän (2). Diagnosen episodisk migrän finns med i diagnossystemet ICD-10 men ännu bara som en tillfällig diagnos i IHS klassificering ICHD-3 som huvudvärk som förekommer mindre än 15 dagar i månaden under de senaste 3 månaderna, vilket vissa dagar är migrän (13). Kronisk migrän kännetecknas av att uppleva migrän eller migränliknande huvudvärk i 15 dagar eller mer per månad i minst tre månader (7). "Migränliknande huvudvärk" innebär att huvudvärken liknar migrän i sina egenskaper, men kanske inte fullt ut uppfyller alla kriterier för migrändiagnosen till exempel om den saknar vissa associerade symtom eller huvudvärken har annorlunda karaktär (26). Diagnosen kronisk migrän finns inte i ICD-10 men har i International Headache Society klassificering av kronisk migrän reviderades vid tre tillfällen och inkluderar nu att man kan ha en samtidig diagnos av kronisk migrän och medicinöveranvändningshuvudvärk (MOH). MOH klassificeras som intag av receptbelagda akutmediciner 10 dagar eller fler i månaden och inklusive receptfria akutmediciner max 15 dagar i månaden. Den karakteriseras av en ihållande, dov eller molande huvudvärk som dessvärre kan ge försämrad kontroll av kronisk huvudvärksproblematik hos patienter med underliggande primär huvudvärk och därmed skapa en ond cirkel med mer kronisk smärta (7).

1.3.2 SKILLNADER I SYMTOM, FUNKTIONSPÅVERKAN OCH BEHANDLING

Skillnaden i svårighetsgrad av migrän är stor då vissa drabbas av flera migränattacker i veckan, medan andra har ett eller ett par anfall per år (27). Migrän kan således förstås som ett sjukdomskontinuum eller spektrum, där frekvens, varaktighet, svårighetsgrad och funktion kan variera och se olika ut för olika personer och ändras över tid (19, 28). Det finns en stor variationsvidd på hur en individ svarar på akut och förebyggande medicinsk behandling vid migrän. Ibland framställs migränattacker som lätta att hantera och migrän som en lättlost livsstilssjukdom (29). När migränattacker börjar bli frekventa är det dock andra mekanismer som bidrar till frekvens och svårighetsgrad än vad som går att påverka med enbart ett hälsosamt liv (29).

1.3.3 FÖREKOMST OCH PROGRESSION AV KRONISK MIGRÄN

Kronisk migrän observeras hos 1–2 % av världens befolkning och hos ca 8 % av migränpatienterna (30-33). I Sverige beräknas uppskattningsvis ca 450 000 människor leva med diagnosen kronisk migrän och omkring tre av fyra är kvinnor (32).

Varje år drabbas 2,5 – 3,1 % av patienterna med episodisk migrän av kronisk migrän (30, 34, 35). I kliniska sammanhang kan siffran vara upp till 16% (36). Övergången från episodisk till kronisk migrän innebär en gradvis ökning av frekvens av migränattacker över en längre eller kortare tidsperiod som handlar om månader och år.

1.4 SMÄRTANS BETYDELSE FÖR PROGRESSION

1.4.1 SMÄRTTEORI

År 1965 presenterade Melzack och Wall *grindteorin* (a "gate control theory of pain") och år 1990 *neuromatrixteorimodellen* (neuromatrix = hjärnans nätverk) vilket innebar att hjärnans betydelse i smärtupplevelsen uppmärksammades (37, 38). Grindteorin föreslog att den "rena" fysiologiska smärtan från kroppen kan regleras, hämmas eller förstärkas, på sin väg till hjärnan likt en grind som öppnas och stängs av till exempel känslor, tankar, beteenden och tidigare erfarenheter. Neuromatrixmodellen som här fortsättningsvis för enkelhetens skull kommer att kallas smärtsystemet är genetiskt förutbestämt. Ett brett fördelat neuralt nätverk i hjärnan tar emot olika typer av input för att generera en individuell och komplex smärtupplevelse (25). "Smärtans väg" i kroppen involverar perifera nervändar, dorsalthornet i ryggmärgen, thalamus, somatosensoriska cortex, insula och limbiska systemet (39). När smärtsignalen passerar somatosensoriska cortex blir vi medvetna av smärtan vilket triggar igång hjärnans homeostatiska regleringssystem som producerar "stress" och initierar komplexa program för att återställa homeostas. Smärtsystemet kan aktiveras av stimuli som vid akutsmärta men även oberoende av stimuli som tex vid fantomsmärta där stimuli saknas men smärtsystemets neurala nätverk är självgenererande.

1.4.2 KORTVARIG OCH LÅNGVARIG SMÄRTA

Smärta är ett vanligt symtom vid många sjukdomstillstånd och kan bero på nociceptiv (vävnadsskada), inflammatorisk, neuropatisk och funktionell orsak (40). Migrän är klassad som en ”blandsmärta”, med inflammatoriska och funktionella smärtmekanismer (1, 40). När återkommande smärta kvarstår under en längre period (3-6 månader), oavsett smärtmekanism eller underliggande tillstånd, klassificeras den som långvarig eller kronisk smärta om den inte visar en pågående förbättringsprocess som kännetecknas av kontinuerlig och stabil lindring (41). Huvudvärksfasen under migränanfallet innebär aktivering av det trigeminovaskulära systemet (11, 23, 42). Återkommande och ihållande aktivering av trigeminovasculära systemet leder till en strukturell och fysiologisk ombyggnad av kroppens smärtsystem (40). Denna ombyggnad är ett uttryck för hjärnans plasticitet som anpassar sig till förändrad input (25, 40). Detta gör att smärtan blir mer lättaktiverad och svårbehandlat och kan uppstå spontant i vila (37, 40). Kronisk smärta är ett distinkt tillstånd jämfört med kortvarig (akut) smärta och involverar ökad överföring av smärtsignaler och ett mindre effektivt smärthämmande system, känd som perifer och central sensitisering (43, 44). Central sensitisering finns hos patienter med episodiska migrän, även om svårighetsgraden inte är lika hög som hos patienter med kronisk migrän (45).

1.4.3 KLINISKA MARKÖRER FÖR CENTRAL SENSITISERING OCH VIDMAKTHÅLLANDE FAKTORER

Under en migränattack och i fall av frekventa migränanfall kan det uppstå allodyni som är en klinisk markör för central sensitisering av smärtsystemet (46). Allodyni drabbar 63% av migränpatienterna i befolkningen och upp till 90% vid kronisk migrän och är associerad med frekvens, svårighetsgrad, funktionsnedsättning och associerade symtom på migrän (47, 48) Allodyni innebär ökad smärtekänslighet för stimuli som vanligtvis inte gör ont, till exempel ömhet vid beröring och försämrar effekten av tex akutbehandling med triptan (49). Burstein (2004) fann att migränsmärtan under anfallet bör avbrytas inom 10-20 minuter innan central sensitisering och allodyni inträffar under anfallet (49). En annan klinisk markör som är vanlig vid långvarig smärta är hyperalgesi, vilket innebär att normalt smärtsamma stimuli, upplevs ännu mer smärtsamma (50). En ytterligare faktor vilket tros bidra till utveckling och vidmakthållande av central och perifier sensitisering är en uppreglering av aminosyran calcitonigenererad peptid (CGRP) (42). CGRP är känt inom smärtforskning som förmedlare av smärta (42, 51). CGRPs nivåer

ökar vid migränattack, minskar vid behandling med Triptan och en injektion med CGRP hos personer med migrän triggas en migränattack (52). Även hormoner kan öka eller hämma smärtupplevelsen (53).

Att uppleva mycket och stark smärta av tex underbehandling av migränanfall leder inte till desensitisering eller habituering av smärta i trigeminusnerven utan ökar grad av sensitisering genom att fler nervceller aktiveras, retningströskeln sänks (4, 54) och det nedåtgående smärthämmande systemet mattas ut (55). Det har även observerats strukturella förändringar i den främre insulan hos personer med migrän vilket representera en plastisk anpassning till återkommande migränattack (25). Det finns inlärningsmekanismer när det gäller upplevelse av obehag och smärta i form av smärtminnen genom långtidspotentering (LTP) (56). LPT utvecklas vid upprepad stimulering mellan neuron vilket förstärker smärtsystemet (56, 57). Ytterligare psykosociala faktorer som förstärker smärta och skapar smärtminnen utifrån grindteorin och det biopsykosociala perspektivet är psykisk ohälsa, oro, stress, negativa känslor. Hämmande faktorer är tidig diagnos och behandling, väl medicinerade migränattack, lugn och ro, socialt stöd och positiva känslor (58-60).

1.4.4 SYMPTOM FRÅN DET DYSFUNKTIONELLA SMÄRTSYSTEMET

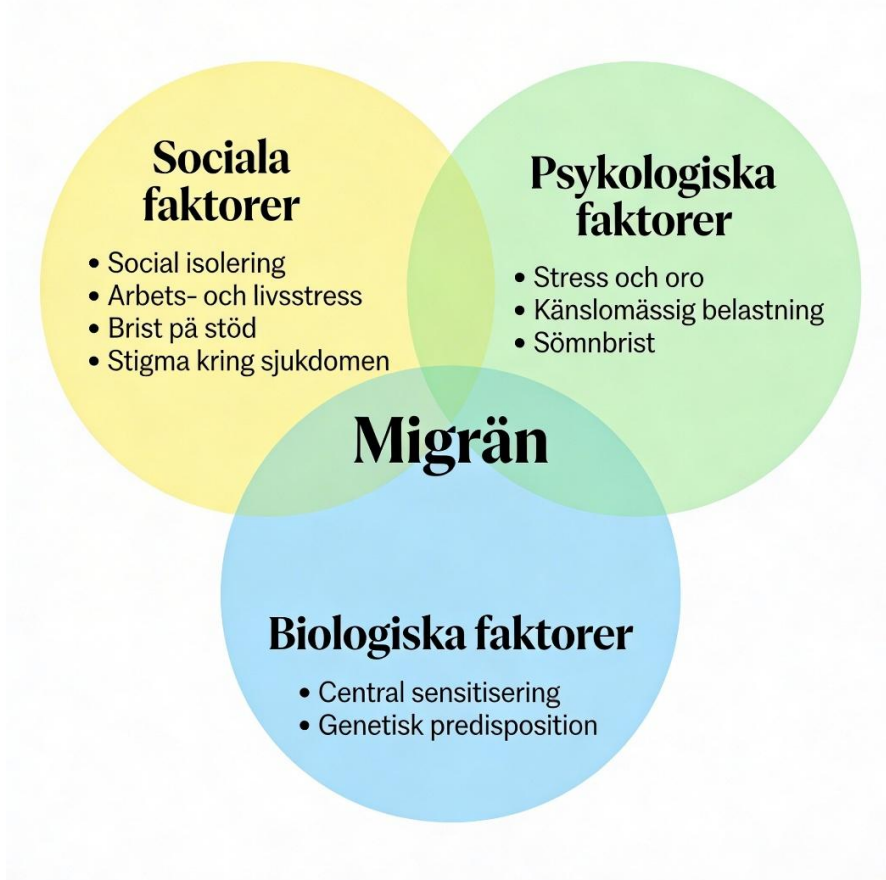
Vanliga symptom på central sensitisering är uttalad trötthet, upplevelse av bristande återhämtning trots vila, snabb uttrötthet vid fysisk aktivitet, psykisk ohälsa, överkänslighet av ljus och vissa dofter, huvudvärk, minnespåverkan och koncentrationssvårigheter, vilket kan vara svårt att skilja ut från andra tillstånd (61).

1.4.5 BIOPSYKOSOCIALA MODELL

Smärtsystemet och central sensitisering utgör ett teoretiskt ramverk som vidareutvecklats av bland annat Gatchel (2007) och Turk (1987) med det biopsykosociala perspektivet där psykologiska och sociala faktorer kan samverka med processer i hjärnan och påverka hälsa och sjukdom (59, 62). Både teorin om smärtsystemet och den biopsykosociala modellen utgår ifrån att smärta och hälsa inte kan förstås enbart utifrån en enkel eller enskild faktor, utan påverkas av en komplex samverkan mellan biologiska, psykologiska och sociala faktorer (25, 63).

Anpassningen och ombyggnaden av smärtsystemet och genetisk känslighet för migrän bidrar biologiskt till den biopsykosociala modellen. Psykologiska faktorer som stress, känslomässig belastning, sömnproblem och svårighet med

anpassningen till sjukdomen kan utlösa eller förvärra anfallen (62). Sociala faktorer, till exempel bristande stöd och arbetsstress, påverkar livskvalitet och återhämtningsförmåga. De teoretiska modellerna visar faktorernas komplexa samverkan och hjälper till att förstå varför behandling vid frekvent migrän ofta behöver vara både medicinsk, psykologisk och social för att minska central sensitisering och progression till kronisk migrän (25).



Figur 2 Biologiska, psykologiska och sociala mekanismer samverkar vid progression vid episodisk migrän

1.5 MIGRÄNENS SJUKDOMSBÖRDA UNDER OCH MELLAN ATTACKERNA

Forskning visar på en stor sjukdomsbörda för de som lever med frekvent och kronisk migrän både under och mellan migränattacken (6, 28, 34, 64-66).



29

Figur 3 Med författarnas tillåtelse lånat från bok "ibland menar jag inte ett ord av vad jag känner". Anders Almigefeldt och Mikael Skogmo, Stakabokförlag, 2021.

1.5.1 SJUKDOMSBÖRDA, FUNKTIONSNEDSÄTTNING UNDER ANFALL OCH LIVSKVALITET

WHO (2010) rankade olika sjukdomars svårighetsgrad och bedömde svåra migränattacker som lika invalidiserande som demens, tetraplegi (ryggmärgsskada; förlamning i både benen och armarna) och akut psykos (67). En rapport från Global Burden of Disease (2013) visar att en person under ett migränanfall har 43 % funktionsnedsättning, jämförbart med de första två dagarna efter akut hjärtinfarkt (42 %), svår demens (44%) eller obehandlad ryggmärgsskada nedanför nacken (44 %) (68) .

Migrän har också under många år klassificerats som den mest invalidiserande sjukdomen när det gäller antalet dagar den påverkar en persons liv (69-71). Studier visar att frekvent migrän är förknippat med lägre livskvalitet och försämrad funktion i vardagen, varav de största svårigheterna rapporteras i samband med kronisk migrän (65, 66, 72-74).

1.5.2 PÅVERKAN PÅ VARDAGSLIV, RELATIONER OCH ARBETSFÖRMÅGA MELLANATTACKERNA

Två av tre personer med frekvent och kronisk migrän rapporterar påtagligt lidande också fortsatt under tiden mellan anfall, så kallat interiktalt lidande (64).

Mellan anfall kan migränens oförutsägbarhet innebära oro och skuld känslor inför att behöva ställa in planerade aktiviteter, omfattande beteendeförändringar för att undvika utlösande faktorer (s.k. “triggers”), påfrestningar på sociala relationer, förändrad eller nedsatt funktionsförmåga och känslor av ensamhet, sorg och nedstämdhet (6, 64). Att migrän är en sjukdom som inte syns utanpå och inte kan mätas och bekräftas av ett objektivi diagnostiskt test, gör möjligen att personer med migrän löper ökad risk för att bemötas med stigmatiserande reaktioner från andra. Stigma är en social process där individer utsätts för stereotypiserande attityder, fördomar eller diskriminering på grund av att de delar en viss egenskap, såsom en diagnos (75). Upplevelsen av att bli stigmatiserad utifrån sin migrän, exempelvis genom att lidandet förminskas eller bortförklaras, har visat sig vara kopplat till förvärrat interiktalt lidande, högre grad av funktionsnedsättning och lägre livskvalitet (76).

Ofta återkommande och svåra migränanfall kan också bidra till upplevelse av minskad delaktighet eller nöje i familjens aktiviteter, uppskjutande av hushållsarbete, minskad sexual lust och oro för familjens ekonomi (77).

Ensamstående föräldrar kan uppleva avsaknaden av annan vuxen som kan ombesörja barnets behov under anfallen (78, 79). Migränbördan var särskilt svår bland familjer där en familjemedlem har kronisk migrän, sannolikt på grund av den högre frekvensen av huvudvärksdagar samt den motsvarande högre kostnaden, samsjukligheten och den minskade livskvaliteten som finns bland dem med kronisk migrän (50).

Vid frekventa migränattacker kan migrän ha en betydande påverkan på en persons arbetsförmåga, vilket leder till olika arbetsrelaterade utmaningar (80). Koncentration, minne och problemlösningsförmåga försämras i samband med ett migränanfall (81, 82). Oregelbundna eller plötsliga migränanfall med eller utan sjukskrivning kan orsaka störningar i arbetsdagens planering och utförande. Kronisk migrän kan bidra till en ond cirkel av stress, trötthet och utmattning vilket ytterligare påverkar arbetsförmågan negativt (83-85). Migrän kan också påverka självkänsla och sociala relationer på arbetsplatsen, särskilt om arbetsgivare inte är förstående för tillståndet och göra de arbetsplatsanpassningar som behövs för att arbetssituationen ska fungera optimalt och göra det möjligt för personer med frekvent och kronisk migrän att arbeta och uppnå maximal yrkesmässig kapacitet (83, 86).

1.5.3 SAMSJUKLIGHET

Personer med kronisk migrän löper ungefär dubbelt så stor risk att drabbas av depression, ångest och kronisk smärta (87). Andningsbesvär inklusive astma, bronkit och kronisk obstruktiv lungsjukdom, och kardiovaskulära riskfaktorer inklusive högt blodtryck, diabetes, högt kolesterol och fetma, är också signifikant mer vanligt vid kronisk migrän (87). Grad av stress i samband med migrän ökar med frekvens och hur länge man levt med migrän och kan ses både som en orsak och konsekvens. Stress i samband med frekvent migrän kan bidra till utveckling av medicinsk och psykologisk samsjuklighet och funktionsnedsättning (88). Vid frekvent och kronisk migrän skapas ytterligare symtombörda i form av sekundära symtom som trötthet, humör- och kognitiva problem, sömnstörningar och multisensorisk överkänslighet (89). Risken för att utveckla kroniskt trötthetssyndrom ökar med 1.5 med frekvens av migrändagar och ökad ålder (84). Sjukdomskänsla, symtom, funktionsnedsättning och en försämrad hälsa förekommer både på migrän- och migränfria dagar vid frekvent migrän (64, 66, 88, 90). Flera epidemiologiska studier och metaanalyser har visat att migrän är associerad med en ökad risk för suicidalt beteende, inklusive suicidtankar och suicidförsök. Risken förefaller vara särskilt förhöjd hos vuxna med frekvent och kronisk migrän samt vid migrän med aura. Risken ökar ytterligare vid samtidig depression eller ångest (91, 92) (93, 94).

1.5.4. PÅVERKAN PÅ SOCIALA RELATIONER, EKONOMI FÖR INDVIDEN OCH SAMHÄLLET

De sociala och ekonomiska konsekvenserna av migrän påverkar både individer och samhället på olika nivåer.

En person med hög sjukfrånvaro och återkommande sjukskrivningar riskerar att få ett betydande inkomstbortfall, vilket kan göra det svårt att försörja sig och i värsta fall leda till ekonomiskt beroende av andra. Trots den stora sjukdomsburden som migrän ger finns idag endast strukturellt stöd i form av särskilt högriskskydd för de med högfrekvent migrän. Det är i dagsläget stora svårigheter att få hjälp med arbetsanpassning, förebyggande sjukskrivning eller sjukskrivning för rehabilitering och återhämtning vid frekvent och kronisk migrän. Psykisk ohälsa i form av fullt utvecklade diagnoskriterier behövs ofta för sjukskrivning. I den nya försäkringsmedicinska utredningen kan patient som utprovar förebyggande medicinsk behandling sjukskrivas halvtid under utprovning (95).

De ekonomiska konsekvenserna i en svensk kontext visade att den totala kostnaden per patient och år ökade med antalet migrändagar per månad och varierade mellan cirka 55 000 kronor och 275 000 kronor per år. Produktionsbortfall utgjorde den dominerande delen av kostnaden, ca 80 procent (96). Migrän är således inte bara en individuell hälsoutmaning utan har breda sociala och ekonomiska konsekvenser.

1.6 PROGRESSION FRÅN EPISODISK TILL KRONISK MIGRÄN

1.6.1 PROGRESSION OCH REVERSIBILITET

Förloppet där en patient rör sig från episodisk till kronisk migrän benämns ofta som progression, transformation eller kronifiering (97, 98). Progressionen innebär en ihållande försämring och gradvis upptrappning av svårighetsgrad och/eller frekvensen från ≤ 15 till ≥ 15 månatliga huvudvärksdagar (30, 99). Ökad akutläkemedels användning är ett kliniskt tecken på progressionen (100-102).

Enligt medicinska studier är progressionen potentiellt reversibel: cirka 26 % av patienterna med kronisk migrän går i remission inom två år efter kronifieringen (32). Frekvensen av antalet migrändagar kan öka eller minska över tid. I en longitudinell webbaserad studie där forskningspersoner med episodisk och kronisk migrän var tredje månad rapporterade migrändagar

upptäcktes en naturlig ökning och minskning av attackfrekvens över en tidsperiod på 15 månader. Nästan tre fjärdedelar av personer med kronisk migrän vid baslinjen föll under denna diagnostiska gräns minst en gång under loppet av ett år. Dessa fynd tyder på att övergångar mellan episodisk och kronisk migrän är mycket vanliga under loppet av 15 månader (103).



77

Figur 4 Med författarnas tillåtelse lånat från bok "ibland menar jag inte ett ord av vad jag känner". Anders Almigefeldt och Mikael Skogmo, Stakabokförlag, 2021.

1.6.2 ICKE MODIFIERADE OCH MODIFIERBARA RISKFAKTORER FÖR PROGRESSION

Vad är det då som gör att vissa individer får ett anfall per år och andra upp till 30 migrän-/huvudvärksdagar per månad? Den exakta patogenesen bakom progressionen från episodisk till kronisk migrän är ännu inte helt klarlagd. Utifrån ett biopsykosocialt perspektiv finns det dock flera icke modifierbara och modifierbara riskfaktorer som är associerade med den ökade sannolikheten för både utveckling och vidmakthållandet av frekvent och kronisk migrän.

Icke modifierade riskfaktorer för kronisk migrän är kvinnligt kön, ålder och ärftlighet. Ca tre fjärdedelar av de som drabbas av migrän är kvinnor och i åldern 15-49 år är risken som störst för båda könen (104). Migrän har ärftliga komponenter. Risken att utveckla migrän har i en tvillingstudie visat sig vara upp till 50% givet att en av föräldrarna har migrän (105). Genetiska faktorer kan påverka sannolikheten för att utveckla sjukdomen migrän och utgör samtidigt en sårbarhetsfaktor som kan öka känsligheten för smärta. Nyligen har forskare använt avancerade metoder för att undersöka hela människans arvs massa (DNA) i stora grupper av personer med och utan migrän. Genom att analysera miljontals DNA-varianter har de lyckats hitta många olika genetiska förändringar (DNA-varianter) som har små men betydelsefulla effekter på risken att drabbas av vanliga former av migrän. Dessutom visar resultaten att ju fler personer som ingår i studierna, desto fler genetiska varianter kan identifieras (106). Symtomens svårighetsgrad, sjukdomsförlopp och progression kan dock inte enbart relateras till den genetiska mottagligheten (107, 108).

I en översiktsartikel från år 2023 presenterar Lipton et al 5 domäner av modifierbara riskfaktorer för migränprogression (99). Den ökade sannolikheten att utveckla frekventa migränattacker och kronisk migrän kan delvis bero på sjukdomens egna egenskaper, såsom anfallens frekvens och svårighetsgrad. Att ha fler än fem migrändagar per månad innebär en måttlig risk för progression medan fler än 10 migrändagar i månaden utgör en hög risk. Även graden av kutan allodyni, är en viktig faktor. Det biologiska domänperspektivet överensstämmer med Edvinsson et al (2019) som föreslår att genetiska och epigenetiska faktorer, inflammatoriska processer (neurogen neuroinflammation) samt central sensibilisering kan spela en central roll i den ökande migränfrekvens som leder till kronisk migrän (109, 110). Den andra domänen av riskfaktorer är behandlingsrelaterad, där både suboptimal medicinsk behandling av migränattacker och överanvändning av akutläkemedel kan leda till ökad migränfrekvens. Den tredje domänen rör samsjuklighet, såsom depression, ångest, sömnproblem, kroniska smärttillstånd och metabola syndrom, vilket ofta förekommer i högre

omfattning tillsammans med frekvent migrän. Den fjärde domänen omfattar livsstil och exogena faktorer så som fysisk inaktivitet, oregelbundna måltider, stressande livshändelser och tidigare trauman (111). Den femte domänen är demografiska faktorer, där bland annat låg utbildningsnivå och pågående ekonomiska begränsningar kan öka risken för att migrän utvecklas eller förvärras (99).

1.6.3 SKYDDSAKTORER FÖR ATT FÖREBYGGA PROGRESSION

Hur dessa ovan beskrivna riskfaktorer samverkar, och om de är konsekvenser eller orsak är idag inte helt klarlagt. Bevisläget för enskilda faktorer varierar mellan god, måttlig eller baserat på expertutlåtande (99). Frekvens av migrändagar och varaktigheten av migränattacken är en av de starkaste riskfaktorerna för progression till kronisk migrän (99).

Lipton et al (2023) menar att progressionen utgörs av fler samtidigt pågående processer, där kroppsliga sjukdomsmekanismer samverkar med förekomst av psykosociala riskfaktorer (99). Detta är samstämmigt med May och Schultes (2016) antagande att patofysiologin bakom progressionen kan förstås som ett tröskelproblem, vissa predisponerande faktorer i kombination med frekvent huvudvärkssmärta sänker tröskeln för migränanfall och ökar risken för kronisk migrän (32). Det ligger också i linje med smärtforskningens perspektiv att utvecklingen till kronisk migrän kan betraktas som en följsjukdom eller komplikation av migrän (1, 54, 112). Lipton et al framhåller att domänerna för riskfaktorer bör uppmärksammas och åtgärdas och ses som behandlingsmål både inom specialistvården och primärvårdens förebyggande arbete för att förhindra migränprogression. En ökning i frekvens med fem dagar per månad från baslinjen som varar i ≥ 3 månader kan spegla sjukdomens försämring bättre än att gå över ett godtyckligt värde, såsom 15 migrändagar (113). Att göra en riskprofil och stegvis behandla riskfaktorer vid låg frekvent migrän kan då bli skyddsaktorer för att inte utveckla kronisk migrän (99).



69

Figur 5 Med författarnas tillåtelse lånat från bok "ibland menar jag inte ett ord av vad jag känner". Anders Almigefeldt och Mikael Skogmo, Stakabokförlag, 2021.

1.7 LÄKEMEDELSBEHANDLING VID MIGRÄN

1.7.1 SMÄRTHANTERING I FORM AV AKUT OCH FÖREBYGGANDE MEDICINERING

Med hänsyn till de olika smärtmekanismerna behöver frekvent migrän behandlas både med akut och förebyggande medicin. I forskning kan man se att olika försök gjorts för att hitta den bästa tidpunkten för att ta akutmedicin. Vid effektforskning på akutmedicin brukar forskningspersonerna instrueras att ta akutmedicinen när smärtan är medelsvår eller svår för att säkerställa att det är migrän och inte till exempel huvudvärk av spänningstyp (114, 115).

Internationella riktlinjer och i klinisk praktik finns det en stor mängd forskning som visar på att patienter bör ta akutmedicin när smärtan är mild under smärtfasen av ett migränanfall för att uppnå ”the golden standard” vilket är smärtlindring inom två timmar (49, 116-123). En akut behandlingsregim anses vara optimerad när den konsekvent lindrar smärta, återställer funktionen med minimalt behov av upprepad dosering eller akutmedicinering och tolereras väl med minimala biverkningar och patienten känner att den är tillförlitlig (124).

Att vänta med receptbelagd akutmedicinen (triptan i injektion) tills man inte står ut längre prövades i en studie av Linde et al. (2006). Tjugo forskningspersoner som i snitt hade 4,1 migränattacker i månaden (lågfrekvent migrän) och vanligtvis medicinerade med en dos per anfall deltog i studien. De instruerades att ta akutmedicin tidigt i två anfall och så sent som möjligt i två anfall. Forskningspersonerna fick bra smärtlindring även när de tog injektionen sent i anfallet vid svår smärta. Slutsatsen i studien var att triptaner i injektionsform inte nödvändigtvis behöver ges tidigt i migränattacken innan allodyni utvecklades för att vara effektiv utan kan tas när smärtan är måttlig till svår under anfallet (125).

Det finns olika modeller för hur man ska ta akut medicin vid ett anfall. Vid stegvis vård (stepped care) börjar man med en enklare, ofta receptfri akutmedicin, och om det inte hjälper, går man vidare med ett receptbelagda läkemedel. Stratifierad vård (Stratified care) är en individanpassad strategi som utgår från migränattackens specifika egenskaper för att välja rätt behandling direkt från början för att inte dra ut på tiden (126) (127).

I linje med antagandet att tidig akutbehandling av smärta är mer effektiv än att vänta tills attacken är fullt utvecklad (128) har försök gjorts att lära patienter att känna igen symtom på prodromal fasen så som tex

koncentrationssvårigheter och trötthet som en varningssignal för att förutse migränattacken (128). En studie lärde ut tidig upptäckt av symtom under prodromala fasen, avslappning och kognitiv självreglering genom beteendeträning online i 8 sessioner, vilket resulterade i upplevelse av ökad själveffektivitet och känsla av kontroll i behandlingsgruppen. Kontrollgruppen som var en väntelista förbättras lika mycket som behandlingsgruppen så slutsats kunde inte dras angående effektivitet (129, 130). Prodromala fasen påbörjas ett par minuter till ett par dagar före aura och smärtfasen vilket är ett långt tids spann och frågan är vilka interventioner som är möjliga.

Att behandla migränattacken genom att undvika triggers är en vanlig icke medicinsk förebyggande ordination och kan i bästa fall ge en känsla av kontroll över sjukdomen. På senare tid ifrågasätts detta tillvägagångssätt då triggers som man tänker utöser migränattacken kan vara en feltolkning av symtom från migränattackens prodromalfas tex ljuskänslighet, matbegär och osmofobi (rädsla för lukter) (131, 132). Det är också svårt att undvika hormon-, väderförändringar, stress och trötthet (133). Hypotesen om specifika triggers lägger också skuld på patienten att de själva är orsaken till migränattacken. Att sträva efter att ha för mycket kontroll över triggers har visat sig innebära ett problem i rehabilitering (134). Frågan är också inom vilken tidsram man ska ha varit exponerad för triggern innan anfallet? Vid frekvent migrän och utveckling av central sensitivisering minskar också eventuell triggerns roll. Att utmana de begränsningar som trigger innebär kan vara en mer verksam långtidsstrategi vid frekvent migrän, som berikar livet och minska risk för nedstämdhet (135).

Att ordinera och utprova förebyggande medicin vid ökad migränfrekvens är en viktig faktor i målet att minska central sensitivisering och att förbättra kvaliteten på vård av patienter med migrän genom att:

- Minska frekvensen, intensiteten och varaktigheten av migränattacker.
- Förbättra effekten av akuta terapeutiska metoder.
- För att lindra funktionshinder och förbättra den allmänna funktionsförmågan.
- Förhindra överdrivet beroende av smärtstillande medel och utvecklingen till ett tillstånd av kronisk migrän och
- Minska den totala kostnaden för behandling (136).

International Headache Society föreslår att sjukvården som mål ska sträva efter migränfrihet med hjälp av de nya förebyggande medicinerna istället för de

tidigare rekommendationerna om 50 % minskning av migränfrekvens (137). IHS kategoriserar behandlingsutfall i fyra nivåer;

- Migrärfrihet (inga dagar med migrän eller måttlig till svår huvudvärk),
- Optimal kontroll (mindre än fyra dagar med migrän eller måttlig till svår huvudvärk),
- Blygsam kontroll (fyra till sex dagar med migrän eller måttlig till svår huvudvärk) och
- Otillräcklig kontroll (7 dagar eller fler med migrän eller måttlig till svår huvudvärk).

1.7.2 BEGRÄNSNINGAR OCH UTMANINGAR I MEDICINSK BEHANDLING

Studier visar att många patienter är missnöjda med effektiviteten av akut medicinering (138-140). Patienterna vill att deras attackmedicinering skall behandla huvudvärken inom 30 minuter, för att förhindra att attacken förvärras, för att säkerställa att de kunde fungera korrekt inom 1 timme och förhindra att symtomen återkommer under samma dag (139) (141) (142) (143).

Migrän har inte haft någon högre prioritet inom primärvården eller på neurologiska mottagningar trots att migrän är den diagnos som till antal patienter är störst och också den funktionellt mest handikappande av de neurologiska sjukdomarna. Många med frekvent migrän upplever att tillgängligheten till vård är begränsad och även om personen söker vård erhålls inte diagnos och adekvat medicinsk behandling (30, 136, 140, 144).

En kvalitativ fokusgruppstudie i Nederländerna undersökte allmänläkares åsikter om förebyggande medicinering mot migrän. Vissa specialistläkare i allmänmedicin var tveksamma till att börja förskriva förebyggande medicin på grund av tvivel om effektivitet, potentiella biverkningar och risken att utveckla drogberoende och lade över ansvaret för att initiera förebyggande medicin på patienten. Allmänläkarnas beslut baserades således på andra överväganden än de som presenterades i de nationella riktlinjerna (143). En europeisk studie finner liknande resultat vid diagnostisering och behandling av kronisk migrän inom primärvården (145).

Ytterligare en orsak till försening av smärtbehandling och rehabilitering kan vara sjukvårdens syn på migrän som en kvinnodominerad sjukdom och därav se migrän mer som en psykisk åkomma än en neurologisk sjukdom (146, 147).

1.7.3 BRISTANDE FÖLJSAMHET TILL BEHANDLING OCH DESS KONSEKVENSER

Det har observerats begränsad följsamhet till både akut och förebyggande medicinering vid migrän (148-150). Vanliga problem med den medicinska följsamheten är både över- och undermedicinering (151).

Hos personer med migrän används triptaner endast av 3–22 %. Många upplever dålig effekt men fortsätter ändå. Användningen av icke-migränspecifika mediciner är alarmerande eftersom suboptimal akut behandling, framkallar överdriven och störd medicinanvändning (dvs överanvändning av läkemedel), vilket är en viktig riskfaktor för transformation in i kronisk migrän (141). Många har en inre representation eller föreställning och upplever migränattacken som en ”successiv kris” gestaltad av sjukdomen och förstår inte migrän är en kronisk sjukdom som kan kräva långvarig förebyggande behandling (142). Trots den stora konsekvensen av migrän är användningen av förebyggande läkemedel i primärvården begränsad. Endast cirka 5 % av migränpatienterna som kvalificerar sig för profylax erbjuds förebyggande läkemedel (143) och förebyggande mediciner användes endast av 2–14 % av berättigade patienter (152).

Vad som påverkar följsamheten till ordination av akutmedicin vid migrän har eftersökts i flera studier. Flera kvalitativa studier beskriver den trygghet som akut medicinen ger och känsla av att ha kontroll över sitt liv samtidigt som medicinen skapar oro över långtidskonsekvenserna av att ta medicin, rädsla för bieffekter och oro för att bli beroende (90, 153).

Depression och ångest är förknippade med sämre följsamhet till behandling vid kroniska sjukdomar. Personer med depression kan vara mindre benägna att agera och ta medicin på grund av depressiva symtom som koncentrationssvårigheter och trötthet. Ångest kan främja snabbare och frekventare användning av akutmedicin delvis på grund av förväntad ångest för en huvudvärksattack (100).

I en kvalitativ studie fann (Meyer 2002) att det som kunde se ut som låg följsamhet till ordination ofta berodde på andra faktorer som vägdes in i situationen när en migränattack uppstod (154). Migränattacken upplevdes som ett hot mot självbilden och förmågan att fungera maximalt i livssituation och det individen värderade som viktigt i livet, vilket ledde till ett annat beteende än det förväntade från ett medicinskt perspektiv (154).

1.8 PSYKOLOGISK BEHANDLING

1.8.1 PSYKOLOGISKA INTERVENTIONER OCH BEHANDLINGSMÅL VID SMÄRTA OCH MIGRÄN

Det finns ett flertal psykologiska modeller och interventioner för rehabilitering vid muskulärsmärta, som till viss del kan användas vid utveckling av psykologisk behandling vid migrän.

Att minska rörlighet, underaktivera sig eller överaktivera sig är två välkända smärthanteringsstrategier vid långvarig muskulär smärta och beteendet kan även iaktas vid anpassning till sjukdomen migrän och migränanfall (60, 155, 156).

Likaså rädsla för smärta och smärtans konsekvenser som startar upp hypervigilans, undvikande beteende, förväntansångest, upptagenhet av symtom, sökandet efter orsak, grubblande, skam och skuld (157-159).

Inom smärtvården spelar en personcentrerad vård styrd av patientens behov och i linje med den vetenskapliga litteraturen en viktig roll i behandlingen. En personcentrerad vård innebär att man efterfrågar patientens behov och preferenser i ett delat beslutfattande (160). Smärtvården uppmärksammar även betydelsen av att bemötandet bör vara präglat av validering (giltighetförklaring) av patientens upplevelser och samtidigt uppmuntra engagemang i värdefulla aktiviteter (161).

Ibland kan det vara lättare att uppleva smärta om man vet varför man har ont. Att få en förklaring till smärtan (en smärtförklaring) så man kan förstå varför sjukdomen beter sig annorlunda än förväntat kan minska oro, utredning och sökbeteende. Smärtförklaringen beskriver ombyggnaden av smärtsystemet vid långvarig smärta och ger en förståelse för skillnaden mellan akut och långvarig smärta. En negativ effekt har visat sig vara att smärtförklaringen uppfattas som att smärtan är obotlig.

Hexaflex-modellen är en central del inom Acceptance and Commitment Therapy (ACT) och beskriver sex grundläggande processer som är viktiga för att främja behandlingsmålet psykologisk flexibilitet vid smärthantering. Dessa processer samverkar för att öka individens psykologiska flexibilitet, vilket innebär förmågan att anpassa sig till olika situationer och leva ett meningsfullt liv även i närvaro av svåra inre och yttre upplevelser. Dessa sex processer är:

- Kognitiv defusion; Att skapa distans till sina tankar och se dem som mentala händelser, snarare än bokstavliga sanningar.
- Närvaro; Att vara medvetet närvarande i nuet utan att döma.
- Acceptans; Att tillåta och öppet ta emot sina inre upplevelser, såsom svåra känslor, utan att försöka undvika eller förändra dem.
- Self-as-Context; Förståelsen av det stabila "jaget" som är den observatör som upplever, snarare än de tankar eller känslor man har.
- Värderad riktning; Att identifiera och klargöra vad som är meningsfullt och viktigt för en själv, vilket ger riktning för handlingarna.
- Engagemang i handling; Att ta handlingsbaserade steg som är i linje med ens värderingar, trots eventuella hinder.



Figur 6 Hexaflex-modellen; 6 processer vars mål är att uppnå psykologisk flexibilitet

Det finns dock en stor och viktig skillnad i smärthantering mellan långvarig muskulär smärta och den neurologiska sjukdomen migrän. Vid muskulärsmärta som pågått i många år minskar betydelsen av den medicinska behandlingen och fokus riktas på ökad aktivitet och att engagera sig i målinriktade beteenden trots upplevelse av smärta (162, 163). Vid frekvent och kronisk migrän är det viktigt att följa den medicinska ordineringsen av akut och förebyggande medicinering och vila i ett mörkt rum under ett migränanfall i kombination med ett aktivt, hälsosamt och meningsfullt liv mellan attackerna på den nivå man klarar av. Målet för acceptans blir acceptans av sjukdomen och inte att stå ut med och uthärda migränsmärta.

1.8.2 KOGNITIV BETEENDETERAPI (KBT) OCH DESS ROLL VID BEHANDLING AV MIGRÄN

Nationellt system för kunskapsstyrning Hälsa- och sjukvård (2022) rekommenderar kognitiv beteendeterapi (KBT) för stresshantering vid migrän vilket handlar om att identifiera stressorer i form situationsanalyser, beteende och tankar, och övningar för avslappning (164).

KBT utvecklades i mitten av 1900 - talet som en samtalsbaserad behandlingsform som fokuserar på hur tankar, känslor och beteenden påverkar hur man upplever och hanterar psykisk ohälsa och somatiska sjukdomar. Målet är att minska symtomen och förbättra funktion och livskvalitet genom att ändra onödiga eller störande tankemönster och öva nya, mer adaptiva sätt att hantera upplevelser och problem i vardagen. Den allmänna kognitiva beteendemodellen är ganska bred och flexibel. Under årens lopp har flera modeller och behandlingsmetoder utvecklats för olika tillstånd (165) (166, 167).

Acceptance and Commitment Therapy (ACT), Mindfulness och Compassion Focused Therapy (CFT) är vidareutvecklingar av kognitiv beteende terapi och som utvärderats vid migrän. I en metaanalys som granskade effekten av ACT vid migrän konstaterades att ACT-interventioner utifrån Hexaflex-modellen ledde till signifikant minskning av funktionsnedsättning i vardagen och kan fungera som tillägg till redan etablerad migränbehandling (168). Mindfulnessbaserad behandling utifrån depressions- och stressrelaterade interventioner anpassade för migrän kan leda till förbättrad psykologisk funktion och minska den sammanlagda sjukdomsördan (169, 170). Ökad självmedkänsla utifrån CFT har visat en signifikant koppling till minskad depression och ångest, samt förbättrad självreglering vid stress (171). I en randomiserad kontrollerad studie som undersökte effekten av självmedkänsla vid migrän efter en genomgången utbildning i CFT interventioner, uppvisade

deltagarna i experimentgruppen signifikant förbättrad emotionell kontroll och minskad smärtintensitet jämfört med kontrollgruppen (171). Detta tyder på att CFT-interventioner kan ha god effekt som del i KBT-behandling för migrän.

1.8.3 KOGNITIV BETEENDETERAPI VIA INTERNET (IKBT)

Ett centralt problem inom dagens psykologiska vård, både internationellt och i Sverige, är bristen på tillgängliga behandlare med specifik kompetens inom evidensbaserade psykologiska metoder (172). Kognitiv beteendeterapi (KBT) är en av de mest etablerade och empiriskt stödda psykologiska behandlingarna för en rad psykiska besvär, inklusive depression, ångestsyndrom och stressrelaterade tillstånd. KBT är i sin traditionella form tids- och resurskrävande och består av strukturerade samtal där psykoedukation, exponering, beteendeförändring och kognitiva strategier används för att minska symtom och öka funktion.

För att möta det ökande behovet av psykologisk behandling har internetförmedlad KBT (internet-KBT eller IKBT) utvecklats under de senaste 25 åren (173). IKBT bygger på samma principer och tekniker som sedvanlig KBT men levereras via en säker digital plattform. Patienten får ta del av behandlingen i form av textmaterial, filmer, ljudfiler och strukturerade övningar. Vanliga inslag är psykoedukation, hemuppgifter, beteendeaktivering, exponering och färdighetsträning. Behandlingen genomförs modulbaserat, ofta under 8–12 veckor.

IKBT kan ges med eller utan terapeutstöd. I vägleda program ger terapeuten regelbunden skriftlig återkoppling och svarar på frågor via behandlingsplattformen. Ett omfattande forskningsunderlag visar att vägledad IKBT generellt ger bättre resultat och högre behandlingsföljsamhet än helt självhjälpsbaserade program (174, 175).

Forskningen kring IKBT är omfattande, med över 300 randomiserade kontrollerade studier som visar att IKBT är effektivt för depression, ångestsyndrom, PTSD och flera somatiska tillstånd såsom kronisk smärta, tinnitus och insomni (176). Flera meta-analyser visar att vägledad IKBT ger resultat som är likvärdiga med traditionell ansikte-mot-ansikte-KBT (177, 178). Behandlingsresultaten verkar dessutom vara stabila över tid. Kostnadsstudier pekar dessutom på att internet-KBT är en kostnadseffektiv behandlingsform för flera diagnoser (179). Slutsatsen är att behandling i form av IKBT har visat jämförbara resultat med psykologisk samtalsbehandling vad gäller psykisk ohälsa och somatiska sjukdomar och har jämförbara nivåer av

slutförande av behandling i olika kliniska sammanhang (178, 180, 181). IKBT underlättar även kvalitetshöjande metodutveckling då programmen ofta utvecklas utifrån diagnos och senaste forskning samt ökar även patientens delaktighet i sin behandling.

När det gäller inlärnin g har Internettbaserad terapi en fördel jämfört med traditionell face-to-face KBT i att patienten kan gå tillbaka och repetera texter, filmer och innehåll i IKBT (182). En blandning av text, övningar metaforer kan underlätta kunskapsinhämtning (183).

IKBT kan vid administrering och vid utvecklingen av behandlingsprogram även skraddarsy och individanpassa behandlingen vid mer komplexa problem (184). Det finns evidens för att vid psykisk ohälsa använda en blandning av moduler utifrån patientens behov och även blanda IKBT och samtalsbehandling (185). Att använda fiktiva patientkaraktärer som skapats utifrån kliniska observationer vid utveckling av behandlingar, så kallade Personas kan vara ett sätt att skraddarsy behandlingar så behandlingen känns relevant och trovärdig vilket kan leda till större förtroende, förbättrad patienttillfredsställelse och bättre kliniska resultat (186, 187).

1.8.4 ACCEPTANSBASERAD PSYKOLOGISK BEHANDLING OCH IACT

Acceptance and Commitment Therapy (ACT) är en behandlingsmetod inom den så kallade tredje vågens utveckling av KBT (188). ACT bygger vidare på centrala principer från KBT, såsom beteendeanalys, kognitiva processer, acceptans och mindfulness och integrerar även ett processbaserat perspektiv där fokus ligger på gemensamma psykologiska mekanismer som driver förändring (189, 190). ACT är en transdiagnostisk modell med målet att öka psykologisk flexibilitet.

ACT-behandlingen hjälper patienter att identifiera personliga värden och att handla i enlighet med dem, vilket ligger nära principerna för personcentrerad vård där behandlare och patient tillsammans formar behandlingen utifrån patientens mål. ACT betonar att se hela individen, inte enbart symtomen. ACT vilar på funktionell kontextualism, där fokus ligger på handlingens funktion snarare än formen av specifika tekniker. Till skillnad från traditionell KBT syftar ACT inte till att förändra sanningshalten i tankar, utan att förändra hur individen förhåller sig till sina inre upplevelser så att dessa får mindre begränsande påverkan. Det finns stöd för effekt av internetbaserad ACT (IACT) vid olika psykiatriska tillstånd (191), psykisk ohälsa (192) kronisk smärta (193-197) och fetma- eller övervikts-kirurgi (198).

1.8.5 FUNKTION KONTRA INNEHÅLL – ETT INLÄRNINGSPSYKOLOGISKT PERSPEKTIV PÅ MIGRÄN

Inom inlärningspsykologi och behaviorism skiljer man mellan ett beteendes innehåll och dess funktion. Medan innehållet beskriver vad en person faktiskt gör, handlar funktionen om varför beteendet uppstår och vilka konsekvenser det får. Denna distinktion har stor betydelse i förståelsen av hur individer hanterar migrän, och den ligger till grund för moderna beteendeterapeutiska modeller såsom Acceptance and Commitment Therapy (ACT) (199).

Ett beteendes innehåll utgörs av den observerbara handlingen. En person med migrän kan till exempel ta medicin när smärtan börjar, lägga sig i ett mörkt rum för att vila eller försöka fortsätta arbeta trots värken. Dessa handlingar är synliga och mätbara, men de säger i sig inte något om varför individen agerar på det sättet, eller om det är hjälpsamt eller inte för individen. Två personer kan utföra samma handling men av helt olika skäl, och med olika konsekvenser. Det är först när man analyserar beteendets funktion som man kan förstå dess psykologiska betydelse.

Ur ett inlärningspsykologiskt perspektiv avser beteendets funktion de konsekvenser som vidmakthåller eller förändrar beteendet över tid (167). Om en handling leder till att obehag minskar på kort sikt, ökar sannolikheten för att den upprepas, ett fenomen som inom behaviorismen beskrivs som negativ förstärkning.

Inom ett inlärningspsykologiskt perspektiv kan handlingen *att ta* medicin vid migrän förstås utifrån sin funktion snarare än sitt innehåll. På ytan är beteendet detsamma, individen tar sin medicin, men den psykologiska funktionen kan variera beroende på intention och kontext. Om medicinen tas automatiskt i en kontext av ångest kan beteendet exempelvis fylla en undvikandefunktion och leda till beroende, men om handlingen i stället sker med medveten närvaro och en intention att vårda sig själv, kan den ses som ett uttryck för självmedkänsla. Att ta medicin på detta sätt innebär att individen erkänner sitt lidande och agerar i syfte att minska det, utan att döma sig själv för att behöva hjälp. En sådan handling är förenlig med Compassionfokuserad terapi (200) och Acceptance and Commitment Therapy (163) där självomsorg ses som ett värdebaserat beteende – ett aktivt val att ta hand om kroppen för att kunna leva i enlighet med sina värden även under svåra förhållanden. I detta perspektiv blir medicineringen inte ett uttryck för något aversivt, utan en form av vänlighet mot sig själv: en medveten handling som minskar lidandet på ett sätt som främjar återhämtning, ansvarstagande och självrespekt.

På motsvarande sätt kan vila fylla olika funktioner. För en person kan vila vara ett uttryck för undvikande, ett sätt att slippa konfrontera smärtan eller den frustration som följer av att aktiviteter måste ställas in. För en annan kan vila i stället vara en medveten och självomsorgsfull handling, där individen tillåter kroppen att återhämta sig. Även beteendet att fortsätta arbeta under ett migränanfall kan ha olika funktioner. Det kan vara drivet av rädsla för att framstå som svag eller av ett mönster av överprestation, men det kan också vara ett värdebaserat val där individen, i linje med sina personliga värderingar, försöker behålla rutiner och struktur trots smärtan.

Det centrala är alltså inte vilken handling som utförs, utan vilken funktion den fyller i individens livssammanhang. Ett och samma beteendeeinnehåll kan ha både hjälpsamma och ohjälpsamma funktioner beroende på om det leder individen närmare eller längre bort från det liv hen vill leva. Detta är en grundläggande princip i ACT, som betonar vikten av att undersöka beteendets funktion i relation till individens värderingar snarare än att värdera beteenden som ”rätt” eller ”fel” (163).

Inlärningspsykologin förklarar att konsekvenserna av ett beteende är det som styr framtida handlingar. Om ett visst beteende ger omedelbar lättnad, kommer sannolikheten för att individen gör likadant igen att öka. På längre sikt kan dock dessa mönster bidra till passivitet eller ökat beroende, vilket i sin tur kan vidmakthålla problemet (201). Därför är det viktigt att i behandling undersöka både de kortsiktiga och långsiktiga konsekvenserna av ett beteende, samt i vilken riktning dessa konsekvenser för individen, mot ett rikare, självmedkännande, värdebaserat liv eller mot begränsning och undvikande.

Ett icke-dömande perspektiv är centralt inom både inlärningspsykologi och ACT. I stället för att bedöma ett beteende som gott eller dåligt, betraktas det som mer eller mindre funktionellt beroende på dess konsekvenser. Beteenden förstås som försök till lösningar i ett givet sammanhang, och analysen syftar till att öka medvetenheten om vilka mönster som hjälper individen på lång sikt. En person som ofta vilar kan till exempel ses som någon som försöker återhämta sig och minska sitt lidande, inte som ”lat” eller ”undvikande”. Terapeutens uppgift är då att undersöka hur detta beteende fungerar för personen och om det finns alternativ som i högre grad stödjer dennes långsiktiga värden.

Det icke-dömande synsättet innebär att terapeuten och individen tillsammans utforskar beteendens konsekvenser med nyfikenhet och medkänsla. Som Hayes, Strosahl och Wilson (2011) beskriver, handlar det inte om att eliminera oönskade beteenden, utan om att öka den psykologiska flexibiliteten – förmågan att välja handlingar i linje med sina värden, även i närvaro av obehag.

Genom att förstå funktion snarare än innehåll kan individen utveckla en mer medveten och värdegrundad relation till sina beteenden vid migrän, vilket minskar lidandet och stärker upplevelsen av kontroll och autonomi (199).

1.9 KUNSKAPSLUCKOR OCH BEHOV AV VIDARE FORSKNING

1.9.1 BEGRÄNSNINGAR I BEFINTLIGA BEHANDLINGSMETODER

Nya psykologiska behandlingsmetoder för att hantera frekvent migrän och smärthanteringsstrategier under ett migränanfall behövs för att minska de personliga och samhällsliga kostnaderna av att leva med frekvent och kronisk migrän (96). Långvarig smärtproblematik behandlas idag utifrån ett biopsykosocialt perspektiv (59). Vad gäller migrän saknas intervention från det psykosociala perspektivet och smärtforskningsperspektivet.

De psykologiska faktorer som påverkar frekvensutvecklingen vid episodisk migrän är inte väl undersökta, och inte heller behandlingen för att effektivt stoppa ett pågående förlopp. Intervjuer med patienter med episodisk och kronisk migrän och kliniker visar att det finns en anmärkningsvärd mångfald i perspektiven på och antaganden för vad som utgör effektiv och funktionell smärtbehandling vid migränattacker vilket även framkommer i avhandlingens introduktion.

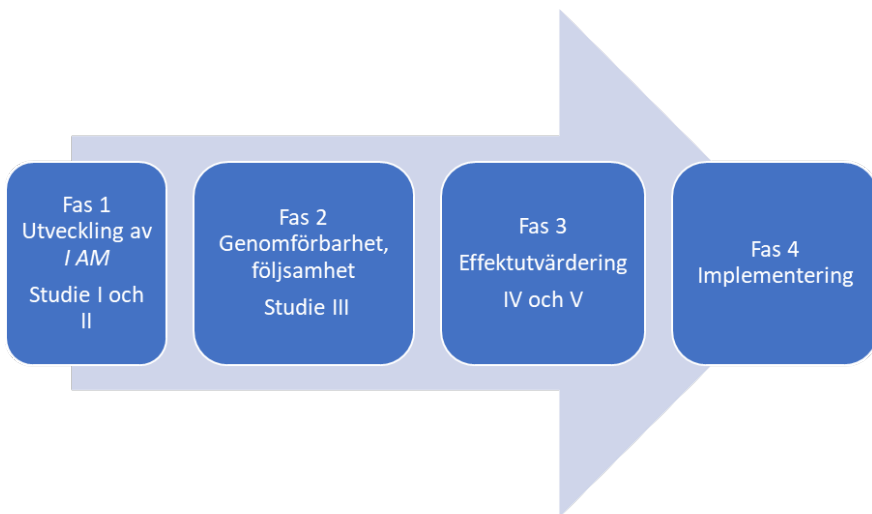
Idag finns så vitt författaren till denna avhandling känner till inga publicerade studier som specifikt utvärderar en acceptansbaserad modell för migrän i internetformat i primärvården. Detta innebär att området fortfarande är outforskat och att det finns ett tydligt behov av utveckling av en teoretisk behandlingsmodell, praktisk innovativ digital behandling utifrån modellen, samt prövning av dess effekt.

1.9.2 VIKTEN AV ATT UTVÄRDERA GENOMFÖRBARHET OCH EFFEKTIVITET AV KOMPLEXA INTERVENTIONER

För att införa en psykologisk behandlingsmetod för migrän i primärvården kan det vara en fördel att upprätta ett omfattande interventionsramverk i enlighet med vägledningen från Medical Research Council (202). En komplex intervention beskriver en insats eller program som innehåller flera komponenter, vilka ofta är avsedda att påverka olika aspekter av ett

hälsoproblem. En komplex intervention kan till exempel inkludera olika typer av behandlingar, beteendeförändringar, organisatoriska förändringar eller stödsatser som tillsammans syftar till att förbättra hälsoutfall. Medical Research Council betonar att det är viktigt att förstå och beskriva dessa komponenter noggrant samt att utvärdera hur de samverkar för att kunna bedöma interventionens effektivitet och implementering i praktiken.

Utvecklingen av en komplex intervention sker i fyra olika steg. Den första fasen omfattar identifiering och utvecklingen av interventionen, den andra bedömer genomförbarhet, den tredje utvärderar interventionens effektivitet och den fjärde fasen omfattar den faktiska implementeringsprocessen (202). Fas 4 ingår inte i doktorsavhandlingen.



Figur 7 Flödesschemat illustrerar hur studie I, II, III, IV och V relaterar till varandra utifrån Medical Research Council interventionsramverk (202).

2 SYFTE

Det övergripande syftet med denna avhandling är att undersöka om en acceptansbaserad kognitiv beteendeterapi behandling via internet kan utgöra ett accepterat och effektivt behandlingstillägg till farmakologisk behandling för individer som lider av frekvent episodisk och kronisk migrän.

Genom att använda ramverket för utveckling och utvärdering av komplexa interventioner syftar vi att studera utveckling, genomförbarhet och effektutvärdering på individer med migrän.

Frågeställningar

1. Hur upplever individer diagnostiserade med episodisk och kronisk migrän smärta och smärthantering i samband med ett typiskt migränanfall? (*MRC fas 1 – utveckling; Studie I-II*)
2. Vilka dilemman, reaktioner och beteenden uppstår i samband med migränsmärta? (*MRC fas 1 – utveckling; Studie I-II*)
3. Hur upplevs den internetbaserade acceptansbaserade KBT-interventionen I AM av patienter med frekvent migrän i primärvården, och vilka komponenter uppfattas som mest hjälpsamma? (*MRC fas 2 – genomförbarhet; Studie III-IV*)
4. Vilken genomförbarhet har interventionen I AM i primärvården avseende deltagande, följsamhet och patienternas upplevelse av behandlingen? (*MRC fas 2 – genomförbarhet; Studie III*)
5. Vilken effekt har interventionen I AM, som komplement till sedvanlig medicinsk behandling, på migränrelaterade symtom gällande migrändagar, smärtintensitet, sjukdomsburda samt psykisk hälsa och välbefinnande vid 6 månader och vid 1-årsuppföljning? (*MRC fas 3 – utvärdering; Studie IV-V*)
6. Hur upplever deltagarna interventionen I AM ett år efter avslutad behandling? (*MRC fas 3 - utvärdering; Studie V*)

3 METOD

I denna avhandling har upplevelse av smärta och smärthantering under ett typiskt migränanfall vid kronisk och episodisk migrän samt genomförbarhet, acceptans och effekt på 6 månader och 12 månaders sikt av en acceptansbaserad kognitiv beteendeterapi via internet, *I AM*, utforskats med en kombination av kvalitativa metoder, mixad metodik och kvantitativ metod. En översikt av de inkluderade studiernas metod presenteras i tabell 1.

Table 1 Tabell 1 Översikt av de inkluderade studiernas metod

Studie	Syfte	Datainsamling	Forskningspersoner	Studie design	Dataanalys
I	Undersöka upplevelsen och hanteringen av smärta hos individer med kronisk migrän	Semistrukturerade intervjuer	Vuxna Forskningspersoner med kronisk migrän (n=10)	Kvalitativ Intervjustudie	Systematisk textkondensering enligt Malterud (2012)
II	Undersöka upplevelsen och hanteringen av smärta hos individer med episodisk migrän	Semistrukturerade intervjuer	Vuxna forskningspersoner med episodisk migrän (n=8)	Kvalitativ Intervjustudie	Systematisk textkondensering enligt Malterud (2012)
III	Utvärdera genomförbarheten av en större randomiserad studie som utvärderar effekt av <i>I AM</i> . Utforska följsamhet, acceptans, forskningspersonernas upplevelser av att ha genomfört <i>I AM</i> och initiala behandlingseffekter	Självskattningsformulär pre, post, 3 månaders uppföljning och semistrukturerade intervjuer	Vuxna Forskningspersoner med episodisk migrän (n=29) Kontrollgrupp erhöll TAU	Pilot-RCT med mixad metod konvergent parallell design	Deskriptiv analys, mixed models analysis, och kvalitativ tematisk innehålls analys

IV	Utvärdera, effektiviteten av <i>I AM</i> med avseende frekvens av migrändagar, smärtintensitet, sjukdomsbörda, psykisk hälsa och välbefinnande	Självskattningsformulär Pre, post och efter 6 månader	Vuxna Forskningspersoner med episodisk och kronisk migrän n=154 Kontrollgrupp erhöill TAU	RCT	Mixed models analysis
V	Utvärdera, effektiviteten av <i>I AM</i> med avseende på frekvens av migrändagar, smärtintensitet, sjukdomsbörda, psykisk hälsa och välbefinnande	Självskattningsformulär Pre, post, 6 månader och efter 1 år och semistrukturerade intervjuer 1 år efter behandling	Vuxna Forskningspersoner med episodisk och kronisk migrän n=154 Kontrollgrupp erhöill TAU	RCT Med mixad metod konvergent parallell design	Mixed models analysis och kvalitativ tematisk innehållsanalys

3.1 STUDIE I OCH II

3.1.1 METOD

Detta är en del av fas I i komplexa interventioner (202).

Syfte

Syftet med studierna var att undersöka upplevelsen och hanteringen av smärta i samband med ett typiskt migränanfall i en svensk population av individer diagnostiserade med kronisk migrän (Studie I) och episodisk migrän (Studie II).

Design

En kvalitativ design med individuella intervjuer användes för att utforska hur personer med kronisk respektive episodisk migrän upplever och hanterar smärta i samband med migränanfall.

Forskningspersoner

Tio vuxna patienter med diagnosen kronisk migrän rekryterade från en specialistmottagning för migrän i Västra Götalandsregionen (VGR) till studie I. Åtta vuxna patienter diagnostiserade med episodisk migrän i primärvården i

Västra Götalandsregionen rekryterades till studie II. Ett strategiskt urval användes i båda studierna för att erhålla ett brett urval av forskningspersoner. Följande kriterier beaktades; landsbygd/småstad kontra stadsboende; singel/sambo/gift; barn hemma eller inte; högskole-/universitetsutbildad eller inte; Anställd/arbetssökande/sjukskriven/ej sjukskriven och ålder.

Datainsamling

Semistrukturerade intervjuer utifrån en funktionell beteende analys inom kognitiv beteendeterapi genomfördes, spelades in med mp3 (diktafon) och transkriberades ordagrant i båda studierna. En funktionell beteende analys är vetenskaplig metod för att studera och förstå människors beteenden genom att analysera de omständigheter och samband som påverkar beteendet. De öppna frågorna i den semistrukturerade intervjun fokuserade på; Kan du berätta om en typisk situation när du hade ett migränanfall? "Vad var det du upplevde i kroppen som fick dig att tänka att nu är ett migränanfall på väg?" "Vad hände dig sedan (tankar, känslor och fysiologiska reaktioner)?" Hur kändes smärtan? Hur försökte du hantera smärtan? och 'Vilka var de kort- och långsiktiga konsekvenserna av detta? För att identifiera smärtans karaktär i intervjuerna fanns en lista på föreslagna ord (bultande, skärande, isande, brännande, ilande, stickande, molande, tryckande, sprakande, svidande, huggande) som stämdes av med alla deltagare.

Dataanalys

Systematisk textkondensering enligt Malterud (2012) användes för att analysera intervjuerna (203). Studie I analyserades manuellt och i studie II användes programvara Nvivo.

Analysen genomfördes i fyra steg:

Steg 1: Total intryck – från kaos till teman.

De transkriberade intervjuerna lästes upprepade gånger för att få en övergripande bild av materialet i relation till studiens mål: Hur upplever patienter smärta och smärthantering under ett typiskt migränanfall? Preliminära teman (n = 8) identifierades under denna fas.

Steg 2: Identifiering och sortering av betydelseenheter – från teman till koder.

Betydelseenheter, textfragment, citat eller sammanfattningar relevanta för studiemålet – identifierades och kodades. Dessa enheter sorterades i kodgrupper hämtade från de preliminära teman som identifierats i Steg 1.

Denna fas innebar dekontextualisering, då textsegment tillfälligt togs bort från sitt ursprungliga sammanhang för systematisk granskning.

Steg 3: Kondensation – från kod till betydelse

Inom varje kodgrupp delades innehållet vidare in i undergrupper för att fånga nyanser i data. En kondenserad beskrivning (kondensat) utvecklades för varje kodgrupp, som sammanfattade dess grundläggande betydelse samtidigt som den förblev förankrad i originaltexten. Detta steg fortsatte processen med dekontextualisering samtidigt som förberedelserna för omkontextualisering.

Steg 4: Syntes – från kondensation till beskrivningar eller begrepp

I det sista steget syntetiserades kondensaten till sammanhängande analytiska beskrivningar eller konceptuella kategorier som representerade varje kodgrupp. Resultaten omkontextualiserades genom att återgå till fullständiga transkriptioner för att säkerställa att de syntetiserade beskrivningarna korrekt återspeglade originaldata. Illustrativa citat valdes ut för att stärka trovärdigheten och transparensen i resultaten.

3.2 STUDIE III

3.2.1 METOD

Som fas 2 i komplexa interventioner utvecklades interventionen *I AM* och dess genomförbarhet och acceptans undersöktes (204).

Syfte

Syftet med denna pilotstudie var att undersöka genomförbarheten av en större randomiserad kontrollerad studie samt att utforska deltagarnas följsamhet, acceptans och upplevelser av den internetbaserade interventionen *I AM*

Design

En mixad metod med två armar valdes som design för att utforska genomförbarhet och acceptans av en pilotstudie av *I AM* i primärvården.

Intervention

I AM består sammanlagt av 10 moduler baserade på kognitiva och beteendefokuserade interventioner med teori och övningar som patienterna

gradvis tar del av. Varje modul innehåller specifika uppgifter som patienten genomför terapeuten ger feedback veckovis och ger patienten tillgång till nästa modul. Till en början fokuserar modulerna på att bedöma patientens problem och ge psykoedukation. Modulerna övergår sedan till mer konkreta beteendeförändringar, såsom beteendexperiment, beteendeaktivering och exponering i värderad riktning.

I AM är terapeutstyrd och administreras av utbildad IKBT psykolog på den nationella stöd och behandlingsplattformen på 1177. Som stöd ingick en strukturerad kontakt med behandlaren genom skriftliga meddelanden samt telefonsamtal vid mitten och avslutningen av behandlingen.

I AM utvecklades år 2019 med stöd från Innovationsfonden inom Västra Projektet leddes av författaren av denna avhandling Marie Persson, legitimerad psykolog och specialist i klinisk psykologi vid Närhälsan Ulricehamn vårdcentral. I utvecklingsarbetet deltog även Sandra Weineland, Anna Bratt, Josefine Lilja, samt Emma Varkey (se de publicerade studierna på *I AM*).

Interventionen utvecklades utifrån aktuell forskning om migrän, långvarig smärta och evidensbaserade psykologiska behandlingsmetoder inom kognitiv beteendeterapi. Programmet utformades som en multimodal internetbaserad behandling där flera psykologiska och beteendemedicinska komponenter integrerades.

En central del av interventionen utgjordes av acceptansbaserade kognitivt beteendeterapeutiska strategier (ACT) med fokus på att öka psykologisk flexibilitet och stödja individens möjlighet att upprätthålla funktion i vardagen trots frekvent migrän. Programmet innehöll även compassionbaserade övningar med syfte att stärka självmedkänsla och stödja bearbetning av de konsekvenser som en kronisk neurologisk sjukdom kan innebära i det dagliga livet.

Vidare inkluderades mindfulnessbaserade övningar för att öka medvetenhet och närvaro i relation till kroppsliga signaler, vilket kan bidra till att underlätta differentiering och tolkning av symtom samt stödja mer medvetna förhållningssätt till smärthantering. Interventionen omfattade även fysioterapeutiskt ledda rörelseövningar och konditionsträning baserade på Folkhälsomyndighetens rekommendationer för fysisk aktivitet, med syfte att främja fysisk funktion och allmän hälsa.

I AM innehåller både förebyggande interventioner, smärthanteringsstrategier under anfall och strategier för konsekvenserna av att leva med en kronisk sjukdom. *I AM* ska administreras i en medicinsk kontext och baseras på ett

biopsykosocialt perspektiv där migrän konceptualiseras med hänsyn till såväl biologiska som psykologiska och sociala faktorerers påverkan på sjukdomen. Det innebär att *I AM* frångår den medicinska modellen genom att lyfta in individens livssituation och strategier för att hantera den rena fysiska smärtan i förståelsen av vilket lidande sjukdomen innebär i vardagen.

I AM använder sig av återkommande animerade filmer om karaktären, persona, Agnes som har frekvent migrän och hur hon tar sig ann behandlingen och kan ses som en guide och persona genom behandlingen (187). En migrändagbok finns i varje modul vars syfte är att registrera migränanfall och träna forskningspersonen på att lägga märke till de första tecknen på ett migränanfall dvs vad är migränsmärtsignalen? När händer det, vart sitter smärtan (lokalisering), hur känns smärtan (smärtans karaktär), hur stark är den (0-10). Hur försöker personen hantera den? Vilken smärttopp hade migränanfallet och hur obehagligt upplevde forskningspersonen smärtan. Fanns det några försymtom eller hade forskningspersonen någon annan värk först som personen bedömde inte var migrän. Smärthantering som lärs ut i *I AM* bygger på rekommendationerna från IHS om golden standard och upplevda svårigheter med smärthantering från studie I och II. I *I AM* rekommenderas patienterna att följa sin ordination från läkaren och om patienten behöver akutmedicin mer än rekommenderade dagar behövs förebyggandemedicin (205). *I AM* Innehåller även ett barnperspektiv genom en sagoberättelse om Signe som är dotter till en ensamstående vuxen person med migrän och hur hon upplever föräldrarnas sjukdom. *I AM* föreslår även utbildningsmaterial man kan prata med sina barn och anhöriga utifrån. För att ta del av behandlingsinnehåll mer i detalj var god se appendix 1.

Forskningspersoner

Män och kvinnor mellan 18-65 år diagnostiserade med episodisk migrän med eller utan aura G43.0 och G43.1 och med 3 till 14 migrändagar i månaden inom primärvården i Södra Älvsborg ingick i studien. Forskningspersonerna skulle ha tillgång till dator/surfplatta eller smartphone med bankid och internetuppkoppling. Studiens exklusionkriterier var pågående malign sjukdom, andra mer sällsynta migränsjukdomar så som klusterhuvudvärk, migrän med hjärnstamsaura, vestibulär migrän och okulär migrän, medelsvår till svårare psykiatrisk problematik så som depression, ångestsyndrom, neuropsykiatriska tillstånd, psykossjukdomar, missbruk och personlighetsstörningar. Personer som inte kunde läsa, tala eller förstå det svenska språket exkluderades också då *I AM* endast finns på svenska.

Datainsamling

Forskningspersonerna fyllde i skattningsformulär i den Svenska Stöd och Behandlingsplattformen, SOB, innan, efter och tre månader efter behandling med *I AM*.

Följande utfallsmått och skattningsformulär användes: Frekvens och svårighetsgrad av migränanfall: mättes med en Migrändagbok (konstruerad för *I AM*). Psykisk hälsa och välbefinnande mättes med Mental Health Continuum Short Form (MHCSF)(206), se beskrivning studie V. Behandlingens acceptans bedömdes med hjälp av ett formulär som var specifikt utformat för studien. Detta formulär innehöll två slutna frågor: "Skulle du rekommendera behandlingen till någon annan?" (Ja/Nej) och "Hur meningsfull tyckte du att behandlingen var?" (betygsatt på en numerisk visuell analog skala från 1 till 7). Behandlingsföljsamhet mättes baserat på antalet moduler som varje deltagare genomförde. Självskattningsformulären sändes ut vid både avbruten behandling och genomförd behandling samt uppföljning.

Semistrukturerade intervjuer genomfördes online och spelades in med mp3 (diktafon) och transkriberades manuellt.

Powerberäkning

För att kunna genomföra en statistisk powerberäkning för en utökad RCT-studie var vårt mål att rekrytera en kohort på 30 deltagare (207).

Randomisering

En utomstående oberoende person utförde randomisering via www.randomizer.org

Dataanalys

Beskrivande statistik användes för att jämföra grupperna vid start. Skillnader mellan grupperna före behandling testades med chi-två-test för kategoriska variabler och oberoende t-test för kontinuerliga variabler. Huvudanalyserna baserades på *intention to treat*, där alla randomiserade deltagare inkluderades. Förändringar över tid i migrändagar, psykisk hälsa och livskvalitet analyserades med mixade effektmodeller. Modellerna testade både förändring över tid och skillnader mellan grupperna. Effektstorlekar beräknades med Cohen's *d* (208). Kompletterande analyser gjordes per protokoll med ANOVA.

De statistiska analyserna gjordes med hjälp av statistisk programvara SPSS, version 29. Statistisk signifikans sattes till $p < 0,05$.

Intervjuerna analyserades med reflexiv tematisk analys enligt Braun och Clarke (209). Processen inkluderade bekantskap med data, kodning, temautveckling, granskning, definition och rapportering. Kodningen genomfördes oberoende av två psykologer och förfinades tillsammans för att säkerställa en datadriven och sammanhängande tolkning. För mer detaljerad beskrivning av analysprocess enligt Braun och Clarke var god se studie V.

3.3 STUDIE IV OCH V

3.3.1 METOD

Två effektivitets studier genomfördes i doktorandprojektet som fas 3 i Medical Research Council interventionsramverk (204).

Syfte

Syftet med studie IV och V var att utvärdera, i en randomiserad kontrollerad studie (RCT), effektiviteten av att lägga till en acceptansbaserad kognitiv beteendeterapi via internet till medicinsk sedvanlig behandling jämfört med enbart sedvanlig medicinsk behandlingen (Treatment as Usual - TAU) med avseende på frekvens av migrändagar, smärtintensitet, sjukdomsburda, samt psykisk hälsa och välbefinnande. I studie V var syftet även att utforska deltagarnas långsiktiga upplevelser av *I AM* på vardagslivet, smärthantering och välbefinnande ett år efter avslutad behandling.

Design

En RCT studie med två armar valdes som design för att utforska effektiviteten av *I AM* som en tilläggsbehandling till medicinsk behandling vid migrän i studie IV. Studie V använde en longitudinell randomiserad kontrollerad studie (RCT) med en konvergent parallell blandade metoder-design (mixed-methods-design).

Intervention

Den teoretiska konceptualiseringen av interventionerna, innehållet och om smärthantering vid migränanfall i *I AM* redovisas i studie III och IV och bygger på rekommendationerna från IHS om golden standard och upplevda svårigheter med smärthantering från studie I och II.

I Studie IV och V individanpassades *I AM* utifrån patientens behov och önskemål. Under det initiala bedömningsamtalet bestämde varje deltagare och den behandlande psykologen gemensamt behandlingstempo, graden av stöd från terapeuten och val av moduler. Fyra moduler (1-3,10) i *I AM* var obligatoriska och 6 moduler (4-9) var valfria.

Migrändagboken (Studie III) bytte namn till Pedagogisk migrändagbok (Studie IV och V).

Forskningspersoner

Män och kvinnor från 18 års ålder och uppåt diagnostiserade med episodisk och kronisk migrän med fler än 3 migrändagar i månaden inom västra Götalandsregionen söktes till studien. Forskningspersonerna skulle ha tillgång till dator/surfplatta eller smartphone med bankid och internettuppkoppling. Exklusionkriterier; var god se forskningspersoner studie III.

Datainsamling

Forskningspersonerna fyllde i skattningsformulär via Formulärtjänst i den nationella Stöd och Behandlingsplattformen, SOB, innan, efter, sex månader (Studie IV) och 12 månader (Studie V) efter behandling.

Följande utfallsmått och självskattningsformulär användes:

Primära utfallsmått effekt:

Migrändagar

Migrändagar bedömdes med hjälp av en specialutvecklad fråga för denna studie: "I genomsnitt, hur många migrändagar per månad har du haft under de senaste tre månaderna?".

Smärtintensitet

Smärtintensitet mättes med en visuell analog skala (VAS) som svar på: "Uppskatta hur smärtsam din huvudvärk var på en skala från 0 till 10, där 0 = ingen smärta och 10 = värsta smärta man kan tänka sig." VAS är ett validerat instrument med en kontinuerlig skala från 0 till 10, vilket möjliggör nyanserad rapportering av upplevd smärtintensitet.

Sjukdomsbörda

Sjukdomsbörda mättes med självbedömningsformuläret HIT-6 (Headache Impact Test). Frågeformuläret bedömer den totala bördan av huvudvärk genom att fånga sex nyckeldimensioner av påverkan på den dagliga funktionen. Dessa inkluderar smärtintensitet, begränsningar i fysiska aktiviteter och i vilken utsträckning huvudvärk stör arbete, skola eller social funktion. Dessutom tar HIT-6 itu med kognitiva svårigheter såsom nedsatt koncentration, emotionella aspekter som irritabilitet och humörstörningar, samt behovet av vila eller att lägga sig på grund av huvudvärkssymtom. HIT-6 består av sex frågor. Varje fråga kan poängsättas från 6 till 13. Den totala HIT-6-poängen varierar från 36 till 78. En högre poäng indikerar mer funktionsnedsättning på grund av huvudvärk. De fyra kategorierna av huvudvärksgrad är: liten eller ingen påverkan (49 eller mindre), Viss påverkan (50–55), Betydande påverkan (56–59) och Allvarlig påverkan (60–78) (210) .

Sekundärt utfallsmått effekt:

Psykisk hälsa och välbefinnande

Psykisk hälsa och välbefinnande mättes med Mental Health Continuum Short Form (MHC-SF). Självbedömningsformuläret består av 14 frågor som fokuserar på emotionellt, psykologiskt och socialt välbefinnande och anses ha goda psykometriska egenskaper (206). Varje fråga kan poängsättas mellan 0 och 5, vilket innebär att den totala poängen på skalan kan variera från 0 till 70 poäng. Högre poäng indikerar en högre nivå av välbefinnande (206).

Kvalitativ återkoppling erhöles genom semistrukturerade telefonintervjuer som undersökte deltagarnas erfarenheter av *I AM* -programmet och dess upplevda långsiktiga effekter.

Randomisering

Utomstående person utförde studiens randomisering. Blockrandomisering tillämpades.

Powerberäkning

A priori-styrkeanalys utfördes i G*Power (v3.1) för en upprepad mätning inom-mellan-interaktion. Baserat på vår pilot antog vi en liten till måttlig effekt (Cohens $d = 0,37$), $\alpha = 0,05$ (tvåsidig), styrka = 0,80. Det erforderliga analyserbara urvalet är $N = 120$ (60 per grupp). För att skydda styrkan mot förväntat bortfall (~20–25%) ökar vi urvalet till $N = 150$ totalt (~75 per grupp).

Dataanalys

Analyserna följde intention-to-treat-principen. Parvisa jämförelser inom grupper använde parvisa t-tester eller Wilcoxon-tester, medan jämförelser mellan grupper använde oberoende t-tester eller Mann–Whitney U-test. Kategoriska data analyserades med hjälp av chi-kvadrat- eller Fishers exakta tester. Blandade linjära effektmodeller, (multilevel mixed effects model, MLM) (211) användes för att undersöka förändringar inom och mellan grupper över tid samtidigt som man kontrollerade för potentiella confounders faktorer som ålder, kön, migräntyp och fysisk aktivitet. MLM hanterar ofullständiga longitudinella data via maximum likelihood-skattning enligt antagandet Missing at Random (MAR), vilket minskar bias från utdragnig. Uppskattade marginala medelvärden (EMM) beräknades för att rapportera modellbaserade resultat. Analyser genomfördes med SPSS version 29, med statistisk signifikans satt till $p < 0,05$. Effektstorlekar beräknades med Cohen's d i studie V. Bortfallsanalysen bekräftade inga signifikanta baslinjeskillnader mellan de som fullföljde och de som inte fullföljde vilket stöder antagandet om MAR.

Kvalitativ analys

Intervjuerna analyserades utifrån kvalitativ tematisk analys och följde en sexstegsguide enligt Braun och Clarke (209). I den första fasen började författarna bekanta sig med data genom att lyssna och läsa igenom det transkriberade materialet upprepade gånger och skriva korta minnesanteckningar med initiala frågor och tankar. Därefter påbörjades kodningsfasen. Kodning handlar enligt Braun och Clarke (2022) om att systematiskt identifiera segment i data som uppfattas meningsbärande och relevanta i relation till forskningsfrågan. Inledningsvis kodades två intervjuer gemensamt av båda författarna för att hitta en ungefärlig samstämmighet i struktur, nivå och fokus för kodningsprocessen. Resterande intervjuer fördelades jämt mellan författarna och kodades enskilt. Varje intervju kodades systematiskt från början till slut med öppen utgångspunkt i arbetes syfte. Efter att samtliga intervjuer kodats gick författarna igenom koderna tillsammans och gjorde gemensamma justeringar för att hålla kodningen datanära och se till att kodnamnen fångade de väsentliga aspekterna av materialet.

I analysprocessens tredje fas sorterades koder som speglade liknande aspekter av data i kodgrupper, för att identifiera gemensamma mönster över datasetet som helhet och utveckla initiala teman (Braun & Clark, 2022). En utmaning i denna fas var att våga utesluta koder som inte var relevanta utifrån forskningsfrågan, i syfte att renodla teman. Det första utkastet till tematiseringen omfattade fyra huvudteman och tio underteman, som beskrev hjälpsamma inslag respektive begränsningar i behandlingen, psykologiska

förändringar och smärthantering med läkemedel. Efter återkoppling från handledare Sandra Weineland och Marie Persson omarbetades den initiala tematiseringen för att bättre lyfta fram deltagarnas upplevelser av de nya aspekterna av behandlingen, som inte redan behandlats i tidigare pilotstudie. I denna fjärde fas av analysprocessen, som handlar om att utveckla och utvärdera teman, ersattes de huvudteman som behandlade hjälpsamma inslag och begränsningar i behandlingen av ett tema som fokuserade på upplevelsen av behandlingens möjlighet till individanpassning, som införts sedan pilotstudien genomfördes (Braun & Clark, 2022). Utöver detta tillkom temat "Förändringar i mående och funktion - *mår bra trots kvarvarande symptom*", tillsammans med mindre ändringar, exempelvis av ordningen på underteman. Braun och Clarke (2022) betonar att man i denna fas även behöver se över relationen mellan sina olika teman, och hur resultatet förhåller sig till befintlig kunskap inom forskningsfältet i stort. Författarna gjorde här justeringar för att klargöra den röda tråden genom varje tema, gränserna teman emellan och den övergripande berättelsen, med hänsyn till handledares rekommendationer om att ta fasta på nyhetsvärdet i materialet.

I analysprocessens femte fas, där fokus ligger på att finjustera, definiera och namnge teman, jämfördes koderna i varje tema med tillhörande datasegment för att kontrollera att idén om temats innehåll stämde överens med innehållet i materialet. Samtliga teman omarbetades och finjusterades inom den befintliga strukturen för att tydliggöra kärnan i de gemensamma mönster de skulle beskriva. Samtidigt förfinades temabeskrivningarna i linje med detta, och respektive tema tilldelades ett kärnfullt namn. Temabeskrivningarna utgjorde sedan en grundstomme för den skriftliga framställningen av resultatet, i analysprocessens sjätte fas, där de broderades ut med konkreta exempel och illustrerande citat för att ge en fördjupad förståelse av temat.

3.4 ETISKA ÖVERVÄGANDEN

Samtliga studier har godkänts av Etikprövningsnämnden, studie I (Dnr:821-14), studie II (Dnr: 598-15), studie III (Dnr: Dnr 2020-02539, Dnr 2020-06206, 2021-05375-02) respektive studie IV och V (Dnr: 2022-03880-01, 2023-03427-02). Alla avslutade eller pågående studier följer de etiska principerna i Helsingforsdeklarationen. Alla deltagare fick både muntlig och skriftlig information om studiens mål, förfarandet och bedömningen. Det betonades att deltagandet var frivilligt, de försäkrades om att de när som helst kunde avvisa frågor eller avsluta sitt deltagande, utan att några frågor ställdes. Deltagarna informerades också om att deras beslut att delta, eller inte delta, inte skulle

påverka framtida kontakter med hälso- och sjukvården på något sätt. I både muntlig och skriftlig information angavs att all insamlad data skulle anonymiseras och hållas konfidentiell. Deltagarna i studie I och II erbjöds samtal efter intervju om behov uppstod. Förhoppningen är att försökspersonen ska kunna uppleva att hens deltagande i studierna kan leda till att hens upplevelser av smärta och smärtlindring lyfts fram och kan vara till nytta för sig själv och andra i framtiden. På längre sikt är förhoppningen att studierna kan ge nya perspektiv och generera nya forskningsfrågor. Dessutom måste man också ta hänsyn till den digitala behandlingens särdrag. Den digitala kompetensen (förståelsen för hur man använder digital teknik) och likaså förståelsen för det svenska språket kan skilja sig åt mellan olika grupper. Digital teknik kan potentiellt öka tillgängligheten till hälso- och sjukvården bland grupper som känner sig bekväma med att läsa och ta till sig behandling självständigt och att använda digital teknik, men samtidigt utelämna grupper med språksvårigheter och begränsad digital vana.

4 RESULTAT

Översikt av de inkluderade studiernas resultat presenteras i tabell 2.

Tabell 2 Översikt av de inkluderade studiernas resultat.

Studie	Resultat
I	Den kvalitativa studien resulterade i fyra begrepp: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Migrän smärt signal, ➤ Hopp om falskt alarm, ➤ Vägledande antaganden, ➤ Fördröjd medicinsk behandling
II	Den kvalitativa studien resulterade i tre beskrivningar: <ul style="list-style-type: none"> • Först fysiska förnimmelser • Automatiska reaktioner • Handlingar enligt tolkning
III	Pilotstudien visade på god genomförbarhet, acceptans av interventionen och god följsamhet. Intervjuerna visade på att forskningspersonerna uppskattade det digitala formatet och innehållet i <i>I AM</i> . Forskningspersonerna upplevde känslomässiga och beteendemässiga förändringar samt bättre smärthantering efter <i>I AM</i> . Den initiala behandlingseffekten på antal migrändagar var inte signifikant.
IV	Effektstudien visade signifikant förändring inom <i>I AM</i> gruppen på migrändagar, smärtintensitet och sjukdomsburda vid 6 månaders uppföljningen. TAU gruppen visade signifikant förändring i sjukdomsburda. Vid postmätning fanns det en signifikant skillnad mellan grupperna i smärtintensitet och psykisk hälsa och välmående som inte höll i sig vid 6 månaders mätningen. En signifikant större andel av deltagarna i <i>I AM</i> - interventionsgruppen övergick vid uppföljningsmätning från kronisk till episodisk migrän, jämfört med TAU-gruppen.
V	Den longitudinella effekt studien visade signifikant skillnader mellan <i>I AM</i> och TAU-gruppen på variablerna smärtintensitet, sjukdomsburda och psykisk hälsa och välbefinnande. Inom <i>I AM</i> gruppen var det en signifikant skillnad vad gäller migrändagar. Den reflektiva tematiska analysen av deltagarnas erfarenheter av <i>I AM</i> -programmet och dess upplevda långsiktiga effekter resulterade i fyra teman: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Förändringar i välbefinnande och funktion – att må bra trots kvarstående symtom ➤ Psykologiska förändringar – ett förändrat förhållningssätt till sjukdomen och ens behov

- Medicinska förändringar – behov av stöd i läkemedelshanteringen
- En skräddarsydd behandling – upplevelser av behandlingens individanpassning

4.1 STUDIE I

Sex kvinnor och fyra män mellan 28 och 65 år, med diagnosen kronisk migrän, ingick i studien. De hade levt med kronisk migrän i genomsnitt 11 år. Alla deltagare fick någon form av förebyggande läkemedelsbehandling: 4 medicinerade med triptaner under den typiska migränattacken, 3 medicinerade stegvis, ofta började de med ett receptfritt läkemedel innan de gick vidare till någon form av triptan, och 3 medicinerade med ett receptfritt läkemedel enbart under attacken.

Deltagarnas upplevelse av smärta och smärtlindring resulterade i fyra nya begrepp: *Migränsmärtsignal*, *Hopp om falsklarm*, *Vägledande antagande och Fördröjd medicinsk behandling*.

Tabell 3 Resultat studie I, intervjufråga, exempel på svar och nytt begrepp i analys av upplevelse av smärta och smärthantering vid kronisk migrän. Modifierad version studie I tab. 2 sida 10.

Intervjufråga	Citat	Nytt begrepp
Vad var det du upplevde i kroppen som fick dig att tänka att nu är det ett migränanfall på gång?	FP 1. Värken börjar i nacken i endera sidan och så går det upp runt ögat. FP 2. Stel och ont i nacken. FP 3. Ömma punkter ovanför ögonbrynet eller på ena sidan	<i>Migrän smärtsignal</i>
Vad tänkte, kände du, vilka fysiska reaktioner i kroppen upplevde du när detta hände?	FP 1. Väntar ut det. Hoppas det ska gå över av sig själv. FP 2. Avvaktar. Hoppas det ska gå över tills i morgon. Tänker på allt jag måste göra i morgon. FP 3. Väntar. Har inte trott det var migrän. Rädd att ta för mycket medicin.	<i>Med hopp om falskt alarm</i>

<p>Hur försökte du hantera smärtan?</p>	<p>FP 1. Tar en snabb promenad för att se om det är migrän eller spänningshuvudvärk. Tog Alvedon och Ipren. Försöker ta det lugnt. Hoppas det går över av sig själv. Känner motstånd att ta mer medicin i och med att det blir så mycket medicin. Man kan inte ge efter direkt för smärtan.</p> <p>FP 2. Läger mig och sover natt. Vaknar på morgonen och kräks. Tar spruta försöker somna om.</p> <p>FP 3. Ignorera smärtan tills det inte går längre. Tar akutmedicin när jag inte står ut längre.</p>	<p><i>Vägledande antagande</i></p>
<p>Vilka konsekvenser på kort och lång sikt ledde det till?</p>	<p>FP 1. Ibland ökar och ibland minskar smärtan under promenaden. I detta fallet ökade smärtan. Tar triptan efter 3 dagar.</p> <p>FP 2. Vaknar med stark smärta. Tar triptan på morgonen.</p> <p>FP 3. Dämpar, tar toppen på smärtan. Går aldrig helt över.</p>	<p><i>Fördröjd smärthantering</i></p>

FP = forskningsperson

Studiens resultat visade att det man upplever i kroppen som ett första tecken på en migränattack kan se olika ut och variera mellan individer och attacker. I exemplet FP 1 är hen troligen i början av smärtfasen när smärtan sätter sig vid ögat (lokalisering). I fallet FP 2 kan det troligen handla om ett försymtom (utifrån kunskap om hjärnstammens roll under en migränattack) och i fallet FP 3 försymtom eller starten av smärtfasen. Alla tre deltagare hoppas att det de upplever är *falskt alarm* och avvaktar med akut medicinsk behandling, vilket benämns som *fördröjd smärthantering*. Orsaken till att man avvaktar styrs av osäkerhet om det verkligen är en migränattack och av föreställningar eller antaganden som guidar om hur man bäst tar sig igenom migränattacken (*vägledande antagande*). I fallet FP 1 kan man anta att deltagaren guidas av ett folklig antaganden att "man ska inte ge efter direkt för smärtan" (eller "måste ha jätteont om man ska ta smärtmedicin"). I fallet FP 2; uttrycks inte antagandet så direkt men deltagaren vill kanske vara klar i tanken då hen har mycket att göra (rädsla för låg funktion) och fallet FP 3 uttrycker rädsla för att

ta för mycket medicin (oro för Hälsa). Ingen av deltagarna uppnår smärtfrihet inom 2 timmar enligt golden standard.

4.2 RESULTAT STUDIE II

Sex kvinnor och två män i åldrarna 18 till 65 år som i primärvården diagnostiserats med episodisk migrän deltog i studien. Två deltagare använde receptbelagd akutmedicin under den typiska migränattacken, tre deltagare medicinerade stegvis, ofta började de med ett receptfritt läkemedel innan de gick vidare till någon form av triptan; Två deltagare medicinerade med ett receptfritt läkemedel under attacken, och en deltagare använde inte akutmedicin. Sex deltagare fick någon form av preventiv läkemedelsbehandling. Deltagarna hade i genomsnitt två till fyra migränattacker per månad.

Analysen resulterade i tre beskrivningar; Första fysiska sensationen, Automatisk reaktion och Agera utifrån tolkning.

Första fysiska sensationen. Det första upplevda fysiska symtomet på en migränattack kunde vara ett tryck centralt i huvudet, att det bultade i tinningarna, att det expanderade en smärta i pannan och tinningens högra sida, att smärta kom från nacken och greppade runt ögat, eller annorlunda smak i munnen. Smärtan beskrevs oftast som huggande, stickande, skärande och brännande. Smärtan ändrade karaktär och flyttade till olika delar av huvudet under anfallet.

Automatiska reaktioner. I den uppkomna situationen var det vanligt att uppleva orostankar kring vad som var fel, sökande efter orsak, självkritik, skam, rädsla för att bli missförstådda, känsla av att inte ha kontroll vilket väcktes upp automatiskt hos deltagarna i situationen i mer eller mindre grad.

Agera utifrån tolkning Smärthantering består av en kedja av beteenden, förhållningsätt till migränattacken och medicinering och konsekvenserna av smärthantering.

4.3 RESULTAT STUDIE III

Resultatet beskrivs med deskriptiv statistik och tematisk analys.

Deskriptiv beskrivning

I studie III deltog 29 forskningspersoner med episodisk migrän. Medelåldern var 46 år och 75 % var kvinnor. I genomsnitt hade de 7 migrändagar i månaden (min 3-max 15) under en tre månaders period och hade levt med sjukdomen i genomsnitt i 27 år (min 3 max 50). De flesta hade någon form av akutmedicin och cirka hälften använde förebyggande medicin. De flesta arbetade heltid. Den psykiska hälsan visade på låga nivåer av allmänt psykiskt lidande (mätt med Core-10)(212), och deras fysiska aktivitetsnivåer uppfyllde folkhälsorekommendationerna (mätt med FAR) (213). 15 forskningspersoner slumpades till behandlingsgrupp och 14 slumpades till TAU.

Genomförbarhet och Acceptans av behandlingen

Av deltagarna slutförde 72% både post och 3 månaders uppföljning. Tjugoåtta procent avbröt deltagande efter inkludering. Medeltalet i interventionsgruppen för slutförda moduler var 7,7 och 60% slutförde alla 10 modulerna. Alla utom en (n = 14) angav att de kunde rekommendera behandlingen till andra och upplevde behandlingen som meningsfull (M = 5,45 (SD = 1,21) på en 7-gradig visuell skala). Ingen signifikant försämrad psykisk hälsa i interventionsgruppen under tiden behandlingen pågick och under uppföljning mätt med Core-10.

Tematisk analys

De sju deltagarna intervjuades direkt efter att ha genomfört samtliga 10 moduler i *I AM*. Den tematiska analysen resulterade i fyra huvudteman med två till fyra underteman.

- Huvudtema: Erfarenheter innan behandling. Under tema: Tidigare hanteringsstrategier och vård och ingång i *I AM* och Syn på sjukdom.
- Huvudtema: Hjälpsamma inslag i behandling. Undertema: Flexibelt format och behandlingsstruktur, Kunskap och inlärningsprocess och Deltagarnas individuella behov
- Huvudtema: Begränsningar i behandling. Undertema: Hög arbetsbelastning och tidsbrist, Individuella svårigheter och engagemang, Svårigheter med det psykologiska språket och övningarnas effekt och Behandlingsplattformens användarvänlighet

- Huvudtema: Förändringar efter behandling. Undertema: Känslomässiga förändringar, Kognitiva förändringar och Beteendemässiga förändringar.

Sammanfattningsvis från den tematiska analysen kan sägas att behovet var stort att erhålla ytterligare intervention för behandling av sin migrän inom sjukvården. Forskningspersonerna uppskattade det tillgängliga och flexibla digitala formatet av *I AM*. Man kunde sitta lite då och då när man hade möjlighet och ta till sig det i sin egen takt. Blandningen av text, övningar, bilder och filmer uppskattades i innehåll och design av *I AM* vilket stödde ett strukturerat lärande. Kunskap och igenkänning av andras upplevelser av smärta och smärthantering upplevdes skapa mindre rädsla, samhörighet med andra och mer självmedkänsla. Det framkom också att forskningspersonerna hade individuella behov och att de hämtade olika interventioner från *I AM* som kunde tillgodo se behoven.

Initiala behandlingseffekter

Interventionsgruppen visade en stor effektstorlek mellan grupperna i det primära utfallsmåttet för frekvensen av migrändagar vid 3-månadersuppföljningen. De sekundära utfallsmåtten psykisk hälsa och välbefinnande visade inga statistiskt signifikanta förändringar över tid.

Slutsats

De kvalitativa intervjuerna visade samstämmigt med kvantitativa data att forskningspersonerna uppskattade det digitala formatet och innehållet i behandlingen. Följsamheten och acceptansen för behandlingen bedömdes vara god, varför genomförbarheten av en större RCT ansågs vara möjlig.

4.4 RESULTAT STUDIE IV

Studien inkluderade 154 deltagare, randomiserade till två grupper: (1) *I AM* som tillägg till medicinsk TAU (n=76) och (2) enbart medicinsk TAU (n=78). Deltagarna varierade i ålder från 19 till 86 år, med en medelålder på 45,8 år (SD = 13,2), och majoriteten var kvinnor (88 %). Sextiotvå procent (62 procent) hade diagnosen episodisk migrän, medan 38 procent hade diagnosen kronisk migrän. Deltagarna hade levt med migrän i genomsnitt 26 år, med varaktigheter från 1,5 till 55 år. Under de senaste tre månaderna rapporterade de i genomsnitt 10 migrändagar per månad (sd=6.3). Smärtintensiteten uppskattades till i genomsnitt 6,40 på en 10-gradig skala. Deltagarna

uppskattade en måttlig svårighetsgrad av central sensibilisering (mätt med CSI) (214) och huvudvärken hade en allvarlig inverkan på deltagarnas liv (mätt med HIT-6) (210). Nittiosju procent (97 %) av alla deltagare använde akutmedicin och 64 % använde förebyggande medicin. Fjorton procent (14 %) bedömdes ha samsjuklighet av psykologiska symtom (mätt med PRIME-MD). Sjuttiosex procent (76 %) av alla deltagare arbetade heltid. Arbetskapaciteten om patienten fick välja subjektivt utifrån migränsjukdomen uppskattades till 74 %. Deltagarna rapporterade låga nivåer av generell psykisk ohälsa (mätt med Core-10) (212) och deras fysiska aktivitetsnivåer uppfyllde folkhälsorekommendationerna och räknades som en regelbunden nivå (213).

Åttio procent (80%, n=125) av de randomiserade deltog i 6-månadersuppföljningen och deltagarna fullföljde 88 % av de valda modulerna i *I AM* - vilket indikerar hög följsamhet. Jämfört med TAU gav *I AM* en inom grupp signifikant, varaktigt minskning av månatliga migrändagar från baslinjen till 6 månaders uppföljning – genomsnittlig skillnad (-2,3 dagar; p = 0,020). En signifikant större andel av deltagarna i *I AM* -interventionsgruppen (85,2 %) övergick från kronisk till episodisk migrän, jämfört med 70,3 % i TAU-gruppen. I *I AM* gruppen minskade också smärtintensitet (-0.8;p =0,013) (mätt med en 10 gradig visuell analog skala) och hade en signifikant effekt på migränbördan (-5.1;p = 0,001) (mätt med HIT-6) vid 6 månaders uppföljning. Smärtintensitet (-0.72 ;p=0,006) och den psykiska hälsan och välbefinnandet (mätt med MHC-SF) var bättre direkt efter interventionen (2.93;p=0,043), även om grupperna konvergerade efter sex månaders uppföljningseffekt.

Slutsats: Interventionen ledde till en ihållande minskning av månatliga migrändagar, lägre huvudvärksintensitet och minskad migränbörda inom interventionsgruppen. En signifikant större andel av deltagarna i *I AM* -interventionsgruppen övergick från kronisk till episodisk migrän, jämfört med TAU-gruppen. Denna övergång är kliniskt meningsfull eftersom episodisk migrän är förknippad med förbättrad livskvalitet, minskad funktionsnedsättning och lägre vårdutnyttjande.

4.5 STUDIE V

Av 154 forskningspersoner i huvud-RCT genomförde 120 (78 %) 12-månaders uppföljningen. *I AM* (n=58) och TAU (n=64). Urvalet bestod av 87,5 procent kvinnor, med en medelålder på 47 år. Episodisk migrän observerades hos 60 % av deltagarna och kronisk migrän hos 40 % av deltagarna. Avhoppsfrekvensen var 22 % (n = 34). *I AM* (n=18) och TAU (n= 16). De

som hoppade av var övervägande kvinnor (91 %) och 65 % hade episodisk migrän och 90 % arbetade.

Skillnaderna mellan grupperna vid 12 månader var signifikanta för minskning av smärtintensitet (-0,7; $p=0,043$), sjukdomsburda (-3,9; $p=0,001$) och psykisk hälsa och välbefinnande (5,1; $p=0,023$), vilket gynnade interventionsgruppen. Interventionsgruppen visade signifikanta minskningar inom gruppen i migrändagar (2,5; $p=0,019$), smärtintensitet (1,2; $p=0,001$) och huvudvärksrelaterad funktionsnedsättning (HIT-6) (6,4; $p=0,001$) från baslinje till 12-månadersuppföljning.

I den aktuella studien beräknades effektstorlekar (Cohen's d) för olika utfallsvariabler baserat på rådata (208). För migrändagar var effektstorleken 0,26, med ett 95 % konfidensintervall från -2,34 till 1,95, vilket indikerar en liten effekt enligt Cohen's kriterier. För smärtintensitet var effektstorleken 0,28 (95 % konfidensintervall: -0,79 till 0,15), vilket också tyder på en liten effekt. När det gäller migränburda var effektstorleken 0,41 (95 % konfidensintervall: -2,26 till 1,18), och för psykisk hälsa och välbefinnande var den 0,29 (95 % konfidensintervall: -3,08 till 3,85).

I studie V bjöds ett delurval av 21 deltagare som hade slutfört alla valda moduler i *I AM* - in att delta i uppföljningsintervjuer cirka ett år efter avslutad behandling. Målinriktat urval syftade till att uppnå variation i ålder, kön, diagnos och behandlingsintensitet. Tolv deltagare (alla kvinnor, 20–69 år) intervjuades; Sju avböjde och två var otillgängliga.

Den kvalitativa analysen resulterade i fyra övergripande teman och 0-3 underteman, se tabell 4.

Tabell 4 Översikt huvudteman och underteman i studie V.

Huvudtema	Undertema
1. Förändringar i mående och funktion – <i>mår bra trots kvarvarande symptom</i>	
2. Psykologiska förändringar – <i>ett förändrat förhållningssätt till sjukdomen och sina behov</i>	2.1 Migrän är en riktig sjukdom 2.2 Lära känna sin migrän 2.3 Våga leva med migrän
3. Medicinska förändringar – <i>stödbehov i läkemedelsbehandling</i>	3.1 Att tajma akutmedicinering 3.2 Behov av stöd i förebyggande medicinering
4. En skraddarsydd behandling – <i>upplevelser av behandlingens individanpassning</i>	4.1 Individens behov i fokus 4.2 Terapeutstöd 4.3 Behov av ytterligare individanpassning

Sammanfattning: De kvalitativa intervjuerna i studie V visade att deltagarna upplevde förbättrat välmående och funktion trots kvarvarande migränsymptom, delvis tack vare en ökad förståelse för sjukdomen och självomhändertagande. Behandlingen bidrog till en förändrad syn på migrän som en riktig sjukdom, ökad acceptans och ett mer aktivt förhållningssätt, inklusive bättre tajming av medicinering och prioritering av egen hälsa. Deltagarna hade också fått verktyg för att identifiera migränsignaler vilket bidrog till att de vågade leva mer fullt trots sjukdomen. Resultaten pekar på att en skraddarsydd, kunskapsstärkande och acceptansbaserad behandling utifrån ett biopsykosocialt perspektiv kan stärka patienters anpassningsförmåga och välmående, även i närvaro av kvarstående symptom.

5 DISKUSSION

5.1 RESULTAT DISKUSSION

5.1.1 FUNKTIONELL SMÄRTHANTERING OCH DILEMMA I SAMBAND MED MIGRÄNHANTERING

Frekvens av migrändagar och varaktigheten av migränattacken är en av de starkaste modifierbara riskfaktorerna för progression till kronisk migrän (99). En del av denna progression innebär att man under sin migränresa förvärvar färdigheter för att effektivt hantera smärtan under migränattacken. Trots tidigare fynd som belyser problem med följsamhet i form av under- och övermedicinering av akut migränmedicinering, har ingen tidigare studie undersökt upplevelsen av smärta och smärthantering under en typisk migränattack hos individer med episodisk och kronisk migrän med hjälp av en funktionell beteendeanalysmetod.

En vanlig ordination vid migrän kan vara att ta akutmedicinen i början av migränanfallet eller när du känner att det börjar. Resultat i studie I tyder på att detta behöver preciseras för patienten då patienten annars ställs inför flera överväganden och dilemma som kan vara svåra i stunden att hantera. Studie I visade på att det finns en rad dilemman kopplade till hur och när man skulle ta akutmedicin under ett migränanfall. Detta ledde i den kvalitativa analysen till skapandet av nya begrepp tänkt som en del i början på ett gemensamt språk för att orientera sig i en migränattack för att underlätta den egna smärthanteringen och för att förmedla sig med viktiga andra. Migränsmärtsignalen, lokaliseringen varifrån man visste att anfallet inte vände av sig självt, upplevdes oftast vid tinningen, kring ögat eller i pannan. Studie I lade fram som förslag att utgå från trigeminusnerven som lokalisering på migränsmärta tillsammans med smärtans pulserande karaktär för att skilja ut huvudvärk i samband med migrän, MOH, huvudvärk i samband med central sensitivisering och huvudvärk av spänningskaraktär. Trigeminusnervens aktivering i början av migränanfallens smärtfas har sedan tidigare påvisats i hjärnabbildningsstudier (23).

Symtom från prodromal fasen så som trötthet, matbegär eller humörsvängningar kan vara kliniskt värdefulla symtom som kan hjälpa vissa individer att förutse ett anfall eller skilja migrän från andra typer av huvudvärk, forskning har dock visat att prodromala symtom är heterogena, inte konsekvent

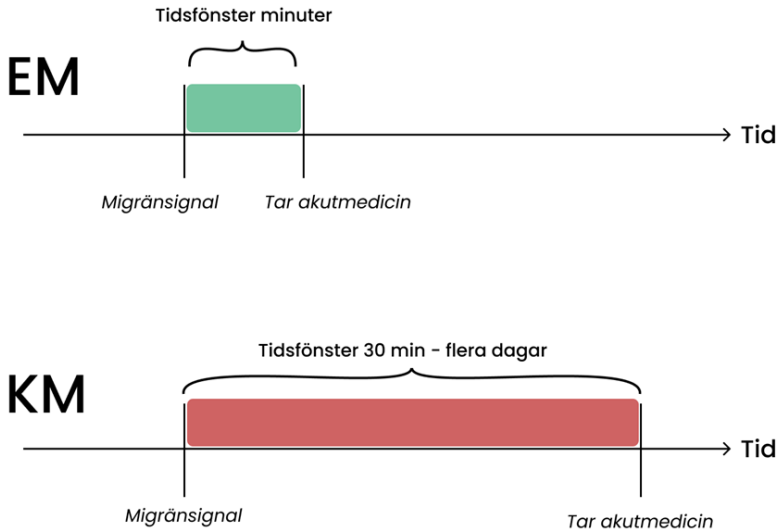
igenkända och inte alltid tillräckligt specifika för att pålitligt vägleda behandlingsbeslut mellan individer. Dessutom upplever eller identifierar inte alla patienter sådana symtom tydligt. Prodromal symtom kan också tolkas som symtom i upplösning/ återhämtning fasen särskilt vid högfrekvent och kronisk migrän där migränattackerna går in i varandra. Upplevelse av smärta efter prodromal fasen skulle dock öka sannolikheten att det handlar om migrän (129).

Vanliga automatiska reaktioner i studie I när man upplevde en migränsmärtsignal var att avfärda och avvakta med akutmedicin av olika orsaker vilket ledde till en fördröjd smärthantering och golden standard med smärtlindring inom 2 timmar uppfylldes inte (115). Att undvika smärta är en vanlig och naturlig reaktion och speglar även begreppet upplevelse undvikande inom ACT som innebär att den automatiska reaktionen att vilja undvika och fly obehagliga inre och yttre upplevelser, ofta kan förvärra ett problem (163). Att ignorera symtom på migränanfall (migränsmärtsignal) och fortsätta som vanligt och hoppas på falskt alarm eller att det ska gå över av sig självt förhindrar adekvat problem hantering.

I klinisk praxis är det inte alltid tillräckligt erkänt att patienter med frekvent och kronisk migrän har komplexa utmaningar med att identifiera och agera på tidiga migränsymtom. Våra resultat tyder på att behandlingsbeslut påverkas inte bara av symtomigenkänning, utan också av osäkerhet, tidigare erfarenheter och oro kring läkemedelsanvändning. Citat: *Jag vill ju inte ta så mycket medicin så jag brukar försöka utan medicin så länge det går*. Orsak till fördröjning i form av vägledande antaganden om oro för hälsa, oro för låg funktion och folkliga talesätt/övertygelser om smärta och smärthantering ligger i linje med en tidigare enkätstudie (118). Patienter med migrän verkar inte känna till att de kan förvänta sig smärtlindring inom 2 timmar (115). Patienter kan tänka att de smärtlindrar sig tidigt om de tar akutmedicinen efter en timma inne i smärtfasen (118) Trolig orsak kan vara att man tänker att man har ett "litet anfall" när smärtan är mild och vill vänta om man behöver akutmedicinen senare i anfalllet när smärtan är starkare. För att undvika utveckling av allodyni och central sensitivisering bör tillräcklig ordinerad dos akutmedicinen tas inom 20 minuter (49). När akutmedicin väl är utprovad för tillräcklig effekt synes optimerad stratifierad smärthantering vara att föredraga framför stegvis för att minska risken för progression (99, 126). Det kan också vara bra att veta att vid lågfrekvent episodisk migrän med bra effekt av akutmedicin hos individer där sensitivisering inte är så fullt utvecklad är det inte försent att ta akutmedicin även vid svår smärta (125).

Utöver dilemmat när man ska ta akutmedicin handlade dilemmat också om vägledande antaganden om hur och om man ska ta eller inte ta akutmedicin. Ett dilemma är per definition att tvingas välja mellan två oönskade alternativ. Strävan efter att spara in på akutmedicinen, klara av sjukdomen själva och inte behöva ta förebyggande, det vill säga ta för lite medicin gentemot smärtlindra sig och riskera att bli beroende och ta för mycket akutmedicin. Strukturerade och visuella modeller av migränattackprocessen kan hjälpa patienter att bättre förstå symtomutveckling och sina egna beslutströskelvärden. Att i lugn och ro bli inbjuden att stanna upp och kartlägga vad som är patientens migränsmärtsignal och hur den tänker om vad som är hjälpsamt att göra i början av huvudvärksfasen (vägledande antagande) för att ta hand om migränattacken på kort och lång sikt och på så sätt överväga sitt förhållningsätt till migränattacken och medicin kan leda till bättre medicinskföljsamhet och effekt och kan få som konsekvens att en person upplever att den lyckas med sin smärthantering.

Tidsfönstret för tolkning och smärthantering synes gå snabbare och lättare vid episodisk migrän än vid kronisk migrän särskilt vid förekomst av aura och när forskningspersonen vaknade tidigt på morgonen med huvudvärk och skulle arbeta under dagen. Vid jämförelse av resultat från studie I och II skilde sig i tidsfönstret för hur snabbt man tolkat och agerat på den uppkomna situationen, se figur 8. Vid både episodisk och kronisk migrän synes resultat från studie I och II påvisa till skillnad mot tidigare studier att det är en undermedicinering i början av smärtfasen som riskerar att leda till en övermedicinering (151).



Figur 8 Tidsfönster tolkning och smärthantering vid frekvent episodisk migrän (studie II) och Kronisk migrän (studie I).

Förhoppningen är att detta är kunskap som kan vara ett redskap för att bidra till funktionell smärthantering vid migränattacker som leder till minskat personligt lidande och på längre sikt bättre mående i sin sjukdom. Vi hoppas att dessa resultat också bidrar till att behandlare får en mer nyanserad förståelse av patienternas komplexa beslutsprocess vid frekvent och kronisk migrän som kännetecknas av osäkerhet, konkurrerande bekymmer så som t.ex. överanvändning av akutmedicin, biverkningar och funktionella krav.

5.1.2 SMÄRTANS NORMALPSYKOLOGI OCH FRIHET FRÅN STIGMATISERING

Det finns kvalitativa studier som beskriver upplevelsen av att leva med migrän, men hur en person med kronisk migrän respektive episodisk migrän upplever och hanterar smärta under ett typiskt migränanfall är sedan tidigare inte kartlagt. Deltagarnas upplevelse av smärta och smärthantering i studie I och II var individuella, men det framkom ett gemensamt mönster av vanliga automatiska reaktioner och beteenden på det första fysiska symtomet på en migränattack som föreslås kan kallas smärtans normalpsykologi (215). Att

uppleva rädsla, oro, ledsenhet hopplöshet och ilska i samband med en migränattack är en naturlig reaktion på en obehaglig händelse. Likaså behovet av att avfärda symtomen och hoppas på falskt alarm. Symtomen på migränanfallet upplevdes ovälkommet och störande för att kunna fungera fullt ut i det sammanhang man som individ var i. Vanliga teman kopplade till att få en migränattack var att börja söka efter orsak, rädsla för att något är fel, skam och skuld, känsla av kontrollförlust och känna rädsla för vad andra ska tycka. Det blir dock icke funktionellt, eller om man så vill, det blir patologiskt, om dessa känslor blir för kraftiga, långvariga och svåra så att psykisk ohälsa utvecklas och funktionell smärthantering förhindras. Att få kunskap och validering av vanliga upplevelser i samband med smärta och smärthantering har i forskning setts kunna hjälpa till att minska stigmatisering och även minska oro och sökbeteende (161).

Deltagare i den kvalitativa studien (studie II) beskrev smärtan som huggande, stickande, skärande och brännande utöver pulserande och halvsidig smärta. Smärtan ändrade karaktär och flyttade till olika delar av huvudet under anfallet. Dessa fynd visar på en mer varierad bild av den rena fysiologiska smärtans karaktär och lokalisation under hela migränattacken än diagnoskriterierna för episodisk migrän innehåller vilket kan försvåra tolkningsprocessen och skapa orostankar både hos patient och behandlare vid diagnos och behandling.

Det finns många olika migrändiagnoser och långt ifrån alla som lider av migrän har en psykisk ohälsa eller psykisk sjukdom som kan förklara frekvensökning. För att inkluderas i avhandlingens RCT studier skulle forskningspersonen med frekvent episodisk och kronisk migrän inte ha någon psykisk ohälsa eller sjukdom med låg funktionsnivå för att orka delta i interventionen och uppföljningar i studien under 2 år.

5.1.3 GENOMFÖRBARHET, ACCEPTANS OCH BEHANDLINGSEFFEKTER

En acceptansbaserad internetförmiddad kognitiv beteendeterapi (IKBT) som tillägg till medicinsk behandling vid migrän har, såvitt författaren känner till, inte tidigare utvärderats i primärvården. Resultaten från såväl genomförbarhetsstudien (III) som de efterföljande randomiserade kontrollerade studierna (IV–V) indikerar att interventionen (*I AM*) är både genomförbar och accepterad i denna kontext.

Genomförbarheten stärks av en hög följsamhet över studierna. I studie IV och V fullföljde 80 % respektive 78 % uppföljningarna vid 6 och 12 månader, och 88 % av deltagarna genomförde samtliga valda behandlingsmoduler. Detta överstiger vad som vanligtvis rapporteras för IKBT vid depression och ångest (cirka 60 %) (180)(181) och ligger i nivå med, eller över, följsamhet i traditionell face-to-face-behandling (179). Även acceptansen var hög, vilket stöds av både kvantitativa skattningar och kvalitativa intervjuer där deltagarna beskrev behandlingen som efterlängtd och det digitala formatet som tillgängligt och relevant. Samtidigt framkom att behandlingen kunde upplevas som belastande att genomföra parallellt med en redan påfrestande livssituation, vilket är en viktig aspekt vid implementering i klinisk praxis.

Den kvalitativa analysen visade att interventionen bidrog till en ökad förståelse av migrän som sjukdom och ett förändrat förhållningssätt, där deltagarna i större utsträckning tog sjukdomen på allvar och minskade undvikande och överdriven kontroll. Detta ligger i linje med tidigare forskning om acceptance and commitment therapy (ACT) vid långvarig smärta, där ökad psykologisk flexibilitet och förändrat förhållningssätt snarare än symtomreduktion i sig är centrala mekanismer (163).

Resultaten från studie V visade statistiskt signifikanta skillnader mellan interventions- och kontrollgrupp vid post- och 12-månadersuppföljning avseende smärtintensitet, psykisk hälsa och sjukdomsburda (HIT-6). Minskningen i HIT-6 (-5,1) motsvarar den minimalt kliniskt viktiga skillnaden vid kronisk migrän (≥ 5 poäng), vilket indikerar en meningsfull förbättring i funktion och livskvalitet (216). Vidare sågs en signifikant minskning av migrändagar inom interventionsgruppen (-2,5 dagar/månad), vilket för enskilda patienter kan innebära en påtaglig förbättring i vardagen.

Effektstorlekarna för de signifikanta utfallen låg generellt inom intervallet för små effekter ($d > 0,2$) (208). Detta är i linje med tidigare studier av IKBT och ACT-baserade interventioner vid kronisk smärta, där små till måttliga effektstorlekar är vanliga, särskilt när psykologiska och funktionella utfall inkluderas (217). Liknande effektstorlekar har rapporterats i meta-analyser av psykologiska behandlingar för smärta, där effekterna ofta är mindre än för farmakologiska behandlingar men samtidigt mer långvariga och utan medicinska biverkningar (217).

I jämförelse med preventiva farmakologiska behandlingar vid migrän, som ofta uppvisar måttliga till stora effektstorlekar i form av minskad anfallsfrekvens, är effekten av I AM mindre (218). Detta är dock förväntat då interventionen är avsedd som ett komplement snarare än ett alternativ till

medicinsk behandling. Dess kliniska relevans bör därför tolkas i relation till dess låga riskprofil, goda tillgänglighet och potentiella kostnadseffektivitet. Det är också viktigt att beakta att små effektstorlekar kan ha stor betydelse på populationsnivå vid högrevalenta tillstånd som migrän. Även måttliga förbättringar i symtom och funktion kan innebära betydande minskningar i sjukdomsburda och vårdbehov när interventionen implementeras brett.

En intressant observation var att skillnader mellan interventions- och kontrollgrupp framträdde tydligare vid 12 månader än vid 6 månader. Detta tyder på att det kan ta tid att integrera och tillämpa de strategier som lärs ut i behandlingen, vilket är förenligt med teorier om beteendeförändring och anpassning till kronisk sjukdom (199). Liknande fördröjda effekter har rapporterats i andra studier av psykologiska interventioner vid smärta (195).

Trots statistiskt signifikanta förbättringar kvarstod en hög sjukdomsburda på gruppnivå efter behandling. Exempelvis minskade HIT-6 från nivåer motsvarande allvarlig påverkan till fortsatt betydande påverkan, och migränfrekvensen indikerade fortsatt högfrekvent migrän. Detta understryker att interventionen inte eliminerar sjukdomen, utan snarare bidrar till förbättrad hantering och minskad påverkan. Detta är i linje med tidigare forskning som visar att både farmakologiska och psykologiska behandlingar vid kronisk migrän sällan leder till full remission, men kan ge kliniskt meningsfulla förbättringar (32). Resultaten stödjer därmed användningen av multimodala behandlingsstrategier där psykologiska interventioner utgör ett viktigt komplement.

Resultaten från delstudie III-IV visar att *I AM* är en genomförbar och accepterad intervention i primärvården, med små men kliniskt relevanta effekter på smärta, sjukdomsburda och psykiskt välbefinnande. I relation till tidigare forskning ligger effektstorlekarna i linje med psykologiska behandlingar för kronisk smärta (219) och är rimliga givet interventionens roll som tilläggsbehandling i relation till farmakologiska alternativ (217). Kombinationen av god följsamhet, avsaknad av negativa effekter och indikationer på långsiktig förbättring talar för att interventionen har potential att bidra till förbättrad patientvård vid frekvent och kronisk migrän.

5.2 GENERELL DISKUSSION

Migrän är ofta en livslång sjukdom och WHO har sedan länge bedömt migrän som ett högprioriterat område som förtjänar större uppmärksamhet inom primärvården (220, 221). Synen på sjukdomen migrän, som lite huvudvärk

som alla har emellanåt, behöver förändras. Migrän är en neurologisk sjukdom och tillhör nervsystemets sjukdomar som multipel skleros, epilepsi och Parkinsons.

En person med migrän söker hjälp i primärvården när migränen blivit frekvent, smärtan svår och smärthanteringen komplicerad. Kunskapen om smärtsystemet och betydelsen av tidiga insatser hos behandlare och patient är begränsad och diagnos och behandling kan dra ut på tiden (136, 144). Följsamheten till och förståelsen av nyttan med den medicinska behandlingen varierar hos både behandlare och patient. Det är generellt en stor underbehandling med till exempel förebyggande läkemedel inom primärvården och ofullständig igenkänning av mer kronisk migrän som kan påverka korrekt diagnos och rehabilitering (143, 145). Kunskap och medvetenhet om risken vid lågfrekvent migrän att utveckla en central sensitisering och kronisk migrän skulle kunna leda till en tidig diagnos och välbehandlad grundsjukdom som skulle kunna stoppa frekvensökning även om grundsjukdomen migrän i sig inte går att bota.

Avhandlingens övergripande syfte har varit att undersöka hur en acceptansbaserad kognitiv beteendeterapi via internet kan utgöra ett accepterat, kliniskt hållbart och effektivt komplement till farmakologisk behandling av den neurologiska sjukdomen migrän. Denna doktorsavhandling utgår från hypotesen att obehandlad eller otillräcklig behandlad huvudvärk trigger smärtsystemet och leder till utveckling av kronisk migrän (222). Hypotesen baseras till stor del på neurologisk forskning om smärtsystemet, central och perifer sensitisering och riskfaktorerna för att utveckla kronisk migrän (38, 99). Hög attackfrekvens, otillräcklig smärtlindring, långvariga obehandlade anfall är associerade med ökad risk för övergång från episodisk migrän till kronisk migrän (87, 223). Internationella riktlinjer rekommenderar tidig och adekvat behandling av akuta anfall. En funktionell smärthantering kan i vissa fall bryta och eller korta ned attacken och minska exponering för smärta men den neurologiska aktiviteten fortgår (16). Vinsten med att inte exponera sig för migränsmärta kan leda till minskad central och perifer sensitisering och minskar risken för utveckling till kronisk migrän men forskningsmässigt är inte detta helt belagt. Att långvarig, svårbehandlad, medelsvår och svår huvudvärk desensitiviseras eller habitueras och vi blir mer tåliga för smärta om vi utsätts för den ofta och mycket motsägs av hjärnans plasticitet, smärtminne, olika inlärningsmekanismer och psykosociala konsekvenser (56, 57). Det finns inga randomiserade kontrollerade studier som visar på att *avstå* från behandling av migränattacker minskar framtida attackfrekvens. Även postoperativ smärtvård fokuseras på att säkerställa att patienter får snabb och acceptabel smärtlindring för att förbättra

återhämtningens kvalitet direkt efter en operation för att minska risken för att utveckla kronisk smärta (224, 225).

5.2.1 SMÄRTANS UTVECKLING VID MIGRÄN – FRÅN OTILLRÄCKLIG BEHANDLING TILL ÖKAT LIDANDE

Avhandlingens resultat från de fem delstudierna har använts för att skapa en utvecklad teoretisk och kliniskt användbar modell för frekvent migrän som presenteras som en syntes i en teoretisk modell nedan.

Vid migrän är smärtupplevelsen inte enbart ett uttryck för nociceptiv eller neurologisk aktivitet, utan formas i ett komplext samspel mellan fysiologiska, psykologiska och beteendemässiga processer. Resultaten från studie II visar att redan vid det första fysiska tecknet på ett migränanfall exempelvis tryck i huvudet, pulserande smärta eller sensoriska förändringar aktiveras en kedja av automatiska reaktioner. Dessa innefattar oro, rädsla, skam, kontrollförlust och ett intensivt sökande efter orsaker, trots att individen ofta vet att anfaller i sig inte är farligt.

När smärtan inte hanteras tillräckligt tidigt eller effektivt riskerar detta att bidra till en neurofysiologisk sensitisering, både perifert och centralt. Upprepade smärtattacker kan leda till förstärkt smärtöverföring och etablering av ett smärtminne genom långtidspotentiering (LTP). Parallellt sker en inlärningsprocess där smärta kopplas till hot, vilket i sin tur leder till rädsla och undvikandebeteenden. Denna rädsla–undvikande-loop identifieras i studierna som en central del av smärtans normalpsykologi vid migrän och bidrar till ökad vaksamhet mot kroppsliga signaler.

Denna hypervigilans förstärks ytterligare av psykologiska processer såsom stress, självkritik och katastroftankar. Resultatet blir ett ökat sekundärt lidande, där smärtan inte bara begränsar funktion och vardagsliv utan också påverkar självbild, relationer och upplevelsen av kontroll. Detta mönster framträder tydligt i deltagarnas beskrivningar av hur migränanfall påverkar deras emotionella tillstånd och handlingsutrymme, både vid episodisk och kronisk migrän.

5.2.2 DEN ACCEPTANSBASERADE PROCESSEN – ETT ALTERNATIVT FÖRLOPP

Mot denna bakgrund adresserar den acceptansbaserade interventionen *I AM* de psykologiska och beteendemässiga processer som vidmakthåller smärta och lidande. *I AM* har som ett mål att förändra individens förhållningssätt till

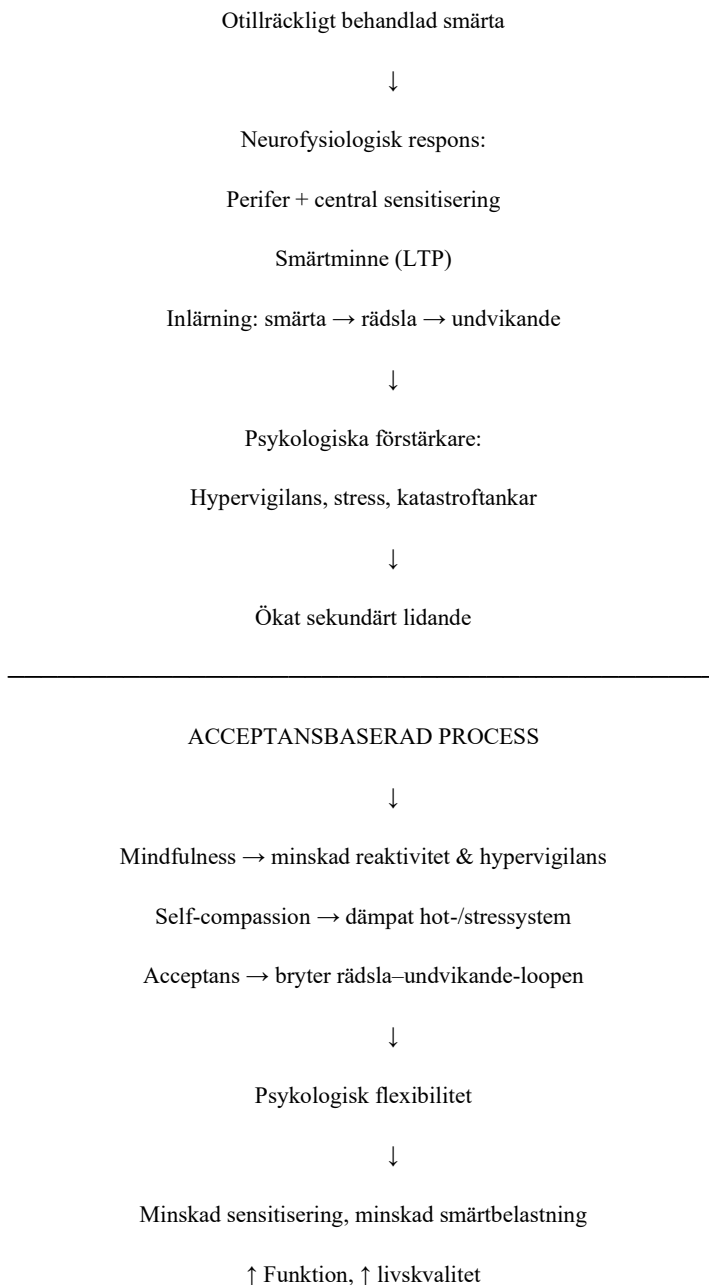
smärtupplevelsen. Genom mindfulnessövningar tränas deltagarna i att observera kroppsliga signaler, tankar och känslor utan omedelbar reaktivitet. Detta bidrar till minskad hypervigilans och ett mer flexibelt svar på tidiga migränsymtom. Självmedkänsla adresserar det aktiverade hot- och stresssystemet genom att minska självkritik och skam, vilket deltagarna i de kvalitativa analyserna i studie III och V beskriver som avgörande för att våga ta sina behov på allvar.

Acceptans innebär i detta sammanhang inte resignation, utan ett aktivt brytande av rädsla–undvikande-mönstret. Genom att tillåta närvaro av sjukdomen samtidigt som individen fortsätter att leva i linje med sina värderingar ökar den psykologiska flexibiliteten. Denna flexibilitet gör det möjligt att tajma akutmedicinering bättre, fatta mer informerade beslut och minska kampen mot smärtan något som framträder tydligt i de kvalitativa intervjuerna ett år efter avslutad behandling.

5.2.3 KLINISKA KONSEKVENSER

Ökad psykologisk flexibilitet är förenad med minskad sensitisering och lägre upplevd smärtbelastning, vilket stöds av resultaten i studie IV och V. Deltagarna som genomgick *I AM* rapporterade färre migrändagar, lägre smärtintensitet och minskad migränbörda jämfört med enbart medicinsk behandling. Samtidigt beskrev de förbättrad funktion och livskvalitet, även när vissa symtom kvarstod.

Modellen presenteras i en teoretisk figur nedan. Sammantaget illustrerar denna modell hur migränsmärta kan förstås som en dynamisk process där otillräcklig smärthantering riskerar att förstärka både biologiska och psykologiska mekanismer, medan acceptansbaserade strategier kan bryta denna utveckling. Interventionen *I AM* tycks därmed fungera som ett verksamt komplement till medicinsk behandling genom att rikta in sig på de processer som formar smärtans betydelse, snarare än enbart dess intensitet.



Figur 9 Teoretisk modell för avhandlingen – Den acceptansbaserade processen – Ett alternativt förlopp

5.2.4 IMPLEMENTERING AV I AM INOM PRIMÄRVÅRDEN

Primärvården beräknas behandla 90 % av alla patienter med migrän i lagförslaget omställningen till nära vård (226). För att effektivt behandla kronisk handikappande smärta krävs att patienten lär sig nya, ofta väldigt olika, föreställningar och beteenden och sedan implementerar dem i vardagen (160). En fördel för implementeringsprocessen är att primärvården sedan tidigare administrerar IKBT för psykisk ohälsa (227) (228). Avhandlingens RCT studier III-V gjordes i en klinisk miljö och visade på god genomförbarhet, följsamhet till behandling och signifikanta effekter som ökade över tid.

Det som behövs ytterligare för implementering av *I AM* som en del av ett strukturerat omhändertagande är att rekommendationer om IKBT behöver finnas i de nationella riktlinjerna för migrän. Utifrån Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), en metod för att bedöma säkerheten i evidens och styrkan i rekommendationer inom hälso- och sjukvården uppvisar *I AM* en hög angelägenhet och många önskvärda konsekvenser för patienter, behandlare och sjukvården. Primärvården behöver administrera IKBT för kroniska somatiska sjukdomar. Patienten behöver även utrymme i form av tid (förebyggande sjukpenning) för att genomgå *I AM* som är krävande på flera sätt. Utifrån patienternas skattningar i studie IV och V om fortsatt hög migränbörda behövs ytterligare tidiga interventioner utöver medicinska och psykologiska. Andra insatser från samhället behövs så som till exempel arbetsplatsanpassningar och försäkringsmedicinska åtgärder. Diagnos kronisk migrän behöver finnas i ICD-10 och primärvården behöver känna igen och få in som rutin att genomföra smärtanalyser även på patienter med migrän. Det finns ett tidsfönster på som längst 6 månader att bedöma och behandla grundsjukdomen med adekvata stegvisa interventioner vid ökning av migränfrekvens. Interventionerna behöver vara individanpassade, nyanserade, vara på rätt nivå och ta hänsyn till frekvens och svårighetsgrad.

5.3 METODOLIGISKA ÖVERVÄGANDEN OCH BEGRÄNSNINGAR

Denna avhandling använder en kombination av kvalitativa metoder, mixad metodik och randomiserade kontrollerade studier för att undersöka smärtupplevelse, smärthantering och effekter av en individanpassad acceptansbaserad internetintervention vid migrän. Även om detta angreppssätt

möjliggör en bred och kliniskt relevant förståelse av migränhantering, medför det ett antal metodologiska överväganden och begränsningar som bör beaktas vid tolkning av resultaten.

En avgränsning med avhandlingen är att den inte försöker besvara frågan om orsaken till migrän. Ytterligare en avgränsning är att sjukdomen migrän och ett migränanfall består av ett 40 tal symptom och avhandlingen har mest fokuserat på symptomet smärta. Under studierna I-V introducerades akutmedicinen gepanter i Sverige vilket ej relateras till i studien.

Avhandlingen bygger på tesen om sensitivisering och att ”smärta föder smärta” vilket präglar tolkningen och vägleder antaganden om funktionell smärthantering. Det råder inte konsensus om att inta ett smärtperspektiv när det gäller progressionen av migrän exempelvis kan ökad användning av akutmedicin bero på övermedicinering eller psykisk ohälsa och inte central sensitivisering i ett plastiskt smärtsystem.

I avhandlingen används begreppet sensitisering (en överkänslighet i nervsystemet) I vissa artiklar användes ordet sensibilisering (vilket skulle antyda en allergisk reaktion). Likaså används inte ordet nociplastisk smärta i avhandlingen då det finns osäkerhet omkring begreppen är helt kompatibla. Oavsett typ av smärta förekommer central sensitisering vilket därför valts som begrepp i avhandlingen som den process som bidrar till progression.

Vi har utvecklat och använt en persona, Agnes, som en pedagogisk figur som tar sig an behandlingen, samt illustrerar problem av fördröjd smärthantering, undermedicinering i början av migränanfallet som kan leda till övermedicinering (187). Ytterligare personans kan behövas utvecklas – tex en personans som använder akutbehandling i hög omfattning och som behöver initiera förebyggande läkemedel. Migrän smärtsignalen kan även vara lokaliserad på andra ställen på trigeminus nerven.

Den funktionella analysen visade sig fungerade bra under intervjuerna i studie I och II för att kartlägga upplevelser av smärta och smärthantering vid en typisk migränattack och bidrog till att fynd kunde lyftas fram från en ny vinkel. Den funktionella analysen kan fånga upp både det som händer i kroppen, det psykologiska och det sociala runt omkring vilket är i samklang med det biopsykosociala perspektivet. Likaså vad som föregår ett beteende.

Under studiernas gång har vi sökt efter vad som skulle kunna vara en markör för starten på smärtfasen under migränattacken. Det *första fysiska symptomet* på en migränattack kunde ofta vara från prodromala fasen. Vi ville hitta en markör som hjälpte till att differentiera mellan migränsmärta och huvudvärk av

spännings-karaktär. Pulserande smärta utmed trigeminus-nerven myntades slutligen som *migränsmärtsignal*. En fördel med det nya begreppet är att det markerar en skillnad mellan huvudvärk av spänningskaraktär då det finns många missförstånd kopplade till ordet huvudvärk samt betonar smärtaspekten.

Min egen förförståelse av att leva med kronisk migrän kan både vara positivt och negativt för utvecklingen av *I AM* och studierna och dess resultat. Jag har en god förståelse av sjukdomen men kan ha haft förutfattade meningar under intervjuer I och II och i mina tolkningar i analyserna. Som motvikt till detta har jag arbetat i ett stort forskningsteam vilka utvärderat och intervjuat forskningspersonernas upplevelser av *I AM*.

De kvalitativa studierna bygger på semistrukturerade intervjuer analyserade med Systematisk textkondensering enligt Malterud (2012) samt reflexiv tematisk analys enligt Braun och Clarke. En styrka med denna ansats är att den möjliggör en fördjupad förståelse av migränsmärtans subjektiva upplevelse och de psykologiska och beteendemässiga processer som aktiveras under ett anfall. Samtidigt innebär reflexiv tematisk analys att forskaren har en aktiv och medskapande roll i analysen, vilket gör resultaten tolkningsberoende. Teman ska därmed förstås som analytiska konstruktioner snarare än objektiva representationer av deltagarnas upplevelser. Trots arbete i forskarteam och återkommande analytiska diskussioner kan alternativa tolkningar inte uteslutas. Vidare rekryterades deltagare till uppföljningsintervjuer främst bland dem som fullföljt samtliga moduler i interventionen, vilket kan ha bidragit till ett mer positivt och resursstarkt perspektiv på behandlingen än vad som hade framkommit om även avhoppare inkluderats.

I RCT studierna stärker designen den interna validiteten och möjliggör kausala slutsatser om behandlingseffekter. Samtidigt begränsas generaliserbarheten av att studierna genomfördes inom svensk primärvård och via den nationella digitala vårdplattformen. TAU utgjorde kontrollbetingelse, men denna är i praktiken heterogen och kan variera avsevärt mellan individer och vårdcentraler avseende medicinsk uppföljning, läkemedelsjusteringar och tillgång till kompletterande stöd. Detta gör det svårare att entydigt fastställa vilken specifik effekt som tillförs av interventionen *I AM*.

Ytterligare en begränsning är att blindning inte är möjlig i psykologiska interventioner. Deltagarnas förväntningar, behandlingsrational och regelbundna kontakter med psykolog kan bidra till förbättringar genom ospecifika faktorer såsom ökad uppmärksamhet, struktur och hopp, snarare än genom interventionens specifika mekanismer. Eftersom forskargruppen även

varit involverad i utvecklingen av *I AM* finns en potentiell risk för allegiance bias, särskilt i tolkningen av kvalitativa data och i valet av utfallsmått.

Interventionens individanpassade karaktär utgör både en styrka och en metodologisk utmaning. Möjligheten att välja moduler, tempo och stödgrad ökar klinisk relevans, men minskar standardiseringen och försvårar identifiering av vilka komponenter eller vilken ”dos” som är avgörande för effekt. Hög följsamhet kan dessutom spegla både behandlingseffekt och selektion av deltagare med större resurser, vilket gör det svårt att särskilja orsak och konsekvens.

Mätningen av migränutfall utgör ytterligare en begränsning. Retrospektiva uppskattningar av migrändagar och smärtintensitet är känsliga för minnesbias och variation i tolkning. När migrändagboken inte kunnat användas konsekvent har uppskattade värden använts, vilket kan ha påverkat precisionen i effektmåtten. Instrument som HIT-6 fångar den samlade sjukdomsburden men kan påverkas av samtidiga livsstils- och stressfaktorer, vilket gör att förbättringar inte nödvändigtvis speglar enbart förändringar i migräns biologiska uttryck utan även ett förändrat förhållningssätt till smärtan.

Slutligen är migrän en heterogen sjukdom, och även om studierna inkluderade både episodisk och kronisk migrän var de inte dimensionerade för att identifiera differentialeffekter mellan subgrupper. Samtidiga förändringar i läkemedelsbehandling, livsstil eller vårdkontakter under uppföljningstiden kan också ha påverkat utfallet och är svåra att fullt ut kontrollera för.

Sammantaget innebär dessa metodologiska överväganden att resultaten talar för att *I AM* är ett genomförbart och lovande komplement till medicinsk behandling vid migrän, snarare än det ger definitiva svar på vilka mekanismer som driver förändring eller för vilka patienter interventionen är mest effektiv. Dessa begränsningar pekar samtidigt på viktiga riktningar för framtida forskning, inklusive mer finmaskig processutvärdering, subgruppsanalyser och studier i andra vårdkontexter.

6 SAMMANFATTNING

Vi har lärt oss att migränanfallet startas av vissa triggers, kan behandlas med receptfria läkemedel och går över när man blir äldre, det stämmer inte längre vid frekvent och kronisk migrän. Om man får tre -fem migrändagar i månaden (lågfrekvent migrän) i en 3 månaders period betar sig sjukdomen inte normalt längre och man behöver ha sjukdomen under uppsikt så frekvens och svårighetsgrad inte ökar. En vanlig rädsla i de sammanhangen kan vara att man fått en tumör eller hjärnblödning som gör att migränattackerna förändrat sig och blivit värre, ofta handlar det inte om det utan om att man har att förhålla sig till att man lever med en kronisk neurologisk sjukdom som också påverkar kroppens smärtsystemet. De förebyggande läkemedlen för migrän hjälper till att dämpa ett dysfunktionellt och överretat smärtsystem.

Ökad kunskap och förändrat förhållningsätt till frekvent och kronisk migrän behövs både hos individen men även inom sjukvården och samhället i stort. En vanlig smärthanteringsstrategi kan vara att man vilar och tar akutmedicin längre fram under migränattacken när man har tid att ta hand om sig själv och smärtan varit så stark så man inte kunnat göra annat än att vila. En önskad riktning för att närma oss migränfrihet eller optimal kontroll enligt IHS kategorier för behandlingsutfall skulle kunna vara att ta akutmedicin och vila i början av anfallets smärtfas, efter eventuell aura och se vad som händer.

I AM som ett komplement till standardmedicinsk vård, verkar främja långsiktiga psykologiska och funktionella förbättringar hos individer med frekvent eller kronisk migrän, vilket indikerar att digitala, terapeutstyrda, individuellt anpassade acceptansbaserade behandlingar har potential som en del av stegvisa och integrerade vårdmodeller för migränhantering i primärvården. Dock visade resultaten att ytterligare interventioner behövs utöver *I AM* tillsammans med medicinskbehandling för att få till en meningsfull förändring av svårighetsgraden av frekvent och kronisk migrän.

7 FRAMTIDA PERSPEKTIV

Utifrån ramverket för komplexa interventioner (173) finns flera viktiga nästa steg för att vidareutveckla och implementera det acceptansbaserade digitala psykologiska behandlingsprogrammet *IAM*.

I enlighet med Medical Research Council (173) kommer fördjupad information om bortfall, interventionernas enskilda effekt och hur de samvarierar, *IAM*'s effekt på två års sikt och vad som händer med grad av central sensitivisering i relation till övriga variabler utforskas ytterligare i detta forskningsprojekt.

Efter genomförda utvecklings-, genomförbarhet- och effektfaser fokuserar framtida forskning på implementeringsfasen. Denna fas syftar till att undersöka hur interventionen kan integreras i ordinarie vårdstrukturer, särskilt inom primärvården, identifiera framgångsfaktorer och hinder för implementering ur ett organisatoriskt och professionellt perspektiv, samt utvärdera kostnadseffektivitet. Ett framtida mål är även att anpassa *IAM* till en virtuell framtida migränmottagning i Västra Götalandsregionen och även sprida *IAM* till övriga regioner i Sverige.

Ytterligare framtida forskningsområden är att undersöka om det finns skillnader i upplevelser och smärthantering hos kvinnor och män och utforska ytterligare psykologiska interventioner som kan vara hjälpsamma vid hantering av migrän.

TILLKÄNNAGIVANDEN

Jag vill rikta ett varmt tack till min första handledare Gun Rembeck vid FoU primärvård i Borås, som med tålamod lyssnade på mina tankar om långvarig smärta och migrän och hjälpte mig att klä dessa i en vetenskaplig dräkt och lägga upp designen till de två kvalitativa studier som blev ett underlag för behandlingsinnehållet i Lär dig leva med migrän. Tack för dina och Ronny Gunnarssons insatser i handledning och för att ni fanns där när jag som kliniker tog steget att kontakta FOU de första åren, Tillsammans med Sandra Weineland bjöd ni in mig på hösten 2019 till att bli doktorand på Sahlgrenska akademi som var en stor och minnesvärd händelse för mig.

Jag vill också rikta ett stort tack till mina biträdande handledare Bledar Daka, Anna Sundholm, som tillsammans med huvudhandledare Sandra Weineland handlett mig de sista åren. Tack för ert stora kunnande, klokhets och konstruktiva feedback genom hela doktorandprojektet. Ert stöd tillsammans har varit viktigt för arbetets senare utveckling.

Ett särskilt tack till Sandra Weineland; att få arbeta med dig är det bästa som hänt mig yrkesmässigt. Jag saknar ord för hur du stöttat mig, både professionellt och personligt, genom både med- och motgångar. Din kreativitet, flexibilitet och breda erfarenhet har haft stor betydelse för projektets utveckling. Du är en stor förebild, både som handledare och människa.

Jag vill tacka Josefine Lilja, Anna Bratt, Emma Varkely och Sandra Weineland för att ni sade **Ja** till att dela med er av er kunskap och arbetsmaterial utifrån den konceptualisering jag gjort till ett behandlingsprogram om smärthantering vid migrän. Vi fick till några fysiska möten i början av 2019 för att formera våra kunskaper ihop vilket var väldigt betydelsefullt för mig och för hur vi lade upp modulerna.

Jag vill tacka ”la bubbelgänget” under ledning av Sandra Weineland som bjuder oss på diskussioner på hög nivå och lite ”bubbel och glamour” i en annars hårt arbetande vardag.

Tack till Västra Götalands regionens forskningsplattformar och Göteborgs Universitets Smärtnätverk som stöttar och inspirerar. Lena Nordeman och Tanja Fransson på FOU i Borås för stöd under åren. Tack till FOUUI Västra

Götaland och Familjen Kamprads stiftelse som ekonomiskt gör det möjligt att forska.

Tack till mina forskar kollegor Linnea Nissling och Anna Larsson som hjälpt mig att administrera Lär dig leva med migrän i RCT studierna. Tack till alla psykolog- och läkarstudenter som bidragit på olika sätt i forskningsprojektet. Chat Gtp för korrekt och flytande engelska i artiklar och vissa av definitionerna i början av avhandlingen, utan referens.

Tack till Svenska Huvudvärkssällskapet för värdefull feedback under utvecklingen av Lär dig leva med migrän och för hjälp med rekrytering.

Jag vill tacka alla de forskningspersoner som jag intervjuat i de kvalitativa studierna och alla forskningspersoner som deltagit i RCT studierna. Jag hoppas att ni ska få känna att det varit värt era insatser och att vi i framtiden i sjukvården och samhället i stort förstår allvaret med migrän och behandlar er med den respekt och kunskap från ett biopsykosocialt perspektiv som ni är värda.

Jag vill tacka Innovationsfonden, som gjort det ekonomiskt möjligt för oss som jobbar inom Västra Götalandsregionen att skapa ett internetbaserat behandlingsprogram. Stort tack till Innovationscoacherna Susanne Dahlberg och Maria Segerstet. Stort tack också till Tommy Skjulsvik, Annika Johansson och Robin Björk som byggt strukturen i Stöd och Behandlingsplattformen, Linda Wese'n som skapat de viktiga animerade filmerna och Anna Truschel som läst in text till filmerna. Jag vill tacka e-psykiatrin genom Mikael Mide med kollegor som generöst delade med sig av sina erfarenheter från utvecklingen av deras sömnbehandling som inspirerade oss med vad det fanns för möjligheter i Stöd och behandlingsplattformen. Tack också till Linn Högberg som översatt fyra av Lär dig leva med migräns engelska filmer till enkel och lätt förståelig svenska.

Jag vill tacka min dåvarande chef på Närhälsan i Ulricehamn Anna-Lena Ingelbag för att du trodde på ide'n och med din namnteckning gav mig möjlighet att bli doktorand trots att ”jag var till åren kommen” 😊. Det värmer också mitt hjärta att kollegor på Närhälsan Ulricehamn synliggjort migränpatienterna i ett förbättrat omhändertagande med en kunnig och engagerad läkare och sjuksköterska. Heja er!!

Jag vill säga HEJ och TACK till alla kollegor, kursare, handledare och lärare under årens lopp. Jag har haft de bästa förutsättningarna att få utbilda mig till det jag ville bli, bli kliniskt erfaren tillsammans med er och fortsätta vidareutveckla mig och förhoppningsvis bidra till att förbättra vården för personer med frekvent och kronisk migrän. Tack till Anders Almingefeldt, Mikael Skogsmo och Staka bokförlag för att jag fick tillåtelse att illustrera avhandlingen med bilder från er fina bok "Ibland menar jag inte ett ord av vad jag känner".

Till sist vill jag tacka mina nära och kära för att ni finns där och förgyller min vardag med festliga stunder och min man och livskamrat Jan-Erik Wettermark för stöd och uppmuntran.

REFERENSER

1. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*. 2000;123(8):1703-9.
2. Torres-Ferrús M, Quintana M, Fernandez-Morales J, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. *Cephalalgia*. 2017;37(2):104-13.
3. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
4. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *pain*. 2019;160(1):19-27.
5. Linde M, Dahlöf C. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs—a nation-wide population-based survey in Sweden. *Cephalalgia*. 2004;24(6):455-65.
6. Lo SH, Gallop K, Smith T, Powell L, Johnston K, Hubig LT, et al. Real-world experience of interictal burden and treatment in migraine: a qualitative interview study. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):65.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
8. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *The journal of headache and pain*. 2022;23(1):34.
9. Dahlöf C, Linde M. One-year prevalence of migraine in Sweden: a population-based study in adults. *Cephalalgia*. 2001;21(6):664-71.
10. Linde M, Dahlöf C. Attitudes and Burden of disease among Self-Considered Migraineurs — a Nation-wide Population-based Survey in Sweden. *Cephalalgia*. 2004;24(6):455-65.
11. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018;58(S1):4-16.
12. Blau J. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med J*. 1980;281(6241):658-60.
13. Goadsby PJ, Evers S. International classification of headache disorders- ICHD-4 alpha. Sage Publications Sage UK: London, England; 2020. p. 887-8.

14. Schulte LH, Mehnert J, May A. Longitudinal neuroimaging over 30 days: temporal characteristics of migraine. *Annals of neurology*. 2020;87(4):646-51.
15. Viana M, Linde M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, et al. Migraine aura symptoms: duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia*. 2016;36(5):413-21.
16. Linde M, Mellberg A, Dahlöf C. The natural course of migraine attacks. A prospective analysis of untreated attacks compared with attacks treated with a triptan. *Cephalalgia*. 2006;26(6):712-21.
17. Ng-Mak DS, Fitzgerald KA, Norquist JM, Banderas BF, Nelsen LM, Evans CJ, et al. Key concepts of migraine postdrome: a qualitative study to develop a post-migraine questionnaire. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011;51(1):105-17.
18. McGinley JS, Mangrum R, Gerstein MT, McCarrier KP, Houts CR, Buse DC, et al. Symptoms across the phases of the migraine cycle from the patient's perspective: Results of the MiCOAS qualitative study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2025;65(2):303-14.
19. Filippi M, Messina R. The chronic migraine brain: what have we learned from neuroimaging? *Frontiers in neurology*. 2020;10:1356.
20. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139(7):1987-93.
21. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of neurophysiology*. 1944;7(6):359-90.
22. Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, Kobayashi S, Hirata K. Central sensitization in migraine: a narrative review. *Journal of pain research*. 2022:2673-82.
23. Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *The Lancet Neurology*. 2019;18(8):795-804.
24. Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Human brain mapping*. 2009;30(9):2731-45.
25. Christensen RH, Ashina H, Al-Khazali HM, Zhang Y, Tolnai D, Poulsen AH, et al. Differences in cortical morphology in people with and without migraine: a registry for migraine (REFORM) MRI study. *Neurology*. 2024;102(9):e209305.
26. Gama-Reyes EG, de Caceres-García AN, Castillo-Vaca MF, Hernandez-Ramirez J, Jimenez-Romo AE, Fuentes-Mendoza JM, et al. Migraine-like headaches: a systematic review of secondary etiologies, clinical features and

- therapeutic patterns (1977–2024). *The Journal of Headache and Pain*. 2025;26(1):232.
27. Parikh SK, Kempner J, Young WB. Stigma and migraine: developing effective interventions. *Current pain and headache reports*. 2021;25:1-10.
28. Whitaker DJ, Dumkrieger GM, Hentz JG, Dodick DW, Schwedt TJ. Physical impairment during and between migraine attacks: A daily diary study of patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(4):03331024241249747.
29. Parikh SK, Kempner J, Young WB. Stigma and migraine: developing effective interventions. *Current pain and headache reports*. 2021;25(11):75.
30. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology*. 2008;71(8):559-66.
31. Natoli J, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel C, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
32. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(8):455-64.
33. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2012;52(10):1456-70.
34. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurologic clinics*. 2019;37(4):631-49.
35. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: A longitudinal population-based study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(8):1157-68.
36. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*. 2004;62(5):788-90.
37. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain practice*. 2005;5(2):85-94.
38. Melzack R, editor Gate control theory: On the evolution of pain concepts. *Pain forum*; 1996: Elsevier.
39. Karcz M, Abd-Elseyed A, Chakravarthy K, Aman MM, Strand N, Malinowski MN, et al. Pathophysiology of Pain and Mechanisms of Neuromodulation: A Narrative Review (A Neuron Project). *J Pain Res*. 2024;17:3757-90.

40. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of internal medicine*. 2004;140(6):441-51.
41. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN*. 2020;161(9):1976-82.
42. Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57:47-55.
43. Sanchez del Rio-Gonzalez M. [Chronic migraine: pathophysiology]. *Rev Neurol*. 2012;54 Suppl 2:S13-9.
44. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
45. Nihi MA, Santos PSF, Almeida DB. Central sensitization in episodic and chronic migraine. *Headache Medicine*. 2020;11(4):85-9.
46. Louter MA, Bosker JE, Van Oosterhout WP, Van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013;136(11):3489-96.
47. Bigal ME, Lipton RB. Clinical course in migraine: conceptualizing migraine transformation. *Neurology*. 2008;71(11):848-55.
48. Mathew PG, Cutrer FM, Garza I. A touchy subject: an assessment of cutaneous allodynia in a chronic migraine population. *Journal of pain research*. 2016:101-4.
49. Burstein R, Collins B, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2004;55(1):19-26.
50. Treede R-D. Pain and hyperalgesia: definitions and theories. *Handbook of clinical neurology*. 81: Elsevier; 2006. p. 3-10.
51. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017;158(4):543-59.
52. Edvinsson L. Role of CGRP in Migraine. In: Brain SD, Geppetti P, editors. *Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Mechanisms: Focus on Migraine*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 121-30.
53. Vincent K, Tracey I. Hormones and their interaction with the pain experience. *Reviews in pain*. 2008;2(2):20-4.
54. Sánchez del Río-González M. [Chronic migraine: pathophysiology]. *Rev Neurol*. 2012;54 Suppl 2:S13-9.

55. Shibata M. [Pathophysiology of migraine chronification]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013;23(11):1220-2.
56. McCarberg B, Peppin J. Pain pathways and nervous system plasticity: learning and memory in pain. *Pain Medicine*. 2019;20(12):2421-37.
57. Babel P. Memory of pain and affect associated with migraine and non-migraine headaches. *Memory*. 2015;23(6):864-75.
58. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
59. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychological bulletin*. 2007;133(4):581.
60. Linton SJ, Shaw WS. Impact of psychological factors in the experience of pain. *Physical therapy*. 2011;91(5):700-11.
61. Schuttert I, Wolff AP, Schiphorst Preuper RH, Malmberg AG, Reneman MF, Timmerman H. Validity of the central sensitization inventory to address human assumed central sensitization: newly proposed clinically relevant values and associations. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(14):4849.
62. Turk DC, Rudy TE. Towards a comprehensive assessment of chronic pain patients. *Behaviour research and therapy*. 1987;25(4):237-49.
63. Rosignoli C, Ornello R, Onofri A, Caponnetto V, Grazzi L, Raggi A, et al. Applying a biopsychosocial model to migraine: rationale and clinical implications. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):100.
64. Hubig LT, Smith T, Williams E, Powell L, Johnston K, Harris L, et al. Measuring interictal burden among people affected by migraine: a descriptive survey study. *The Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):97.
65. Mangrum R, Bryant AL, Gerstein MT, McCarrier KP, Houts CR, McGinley JS, et al. The impacts of migraine on functioning: Results from two qualitative studies of people living with migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2024;64(2):156-71.
66. Matharu MS, Silberstein S, Yuan H, Edgar D, Colman R, Schwedt TJ, et al. Migraine-related disability according to headache frequency subclassifications: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2025;45(10):3331024251385965.
67. Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2129-43.
68. Leonardi M, Raggi A. Burden of migraine: international perspectives. *Neurological Sciences*. 2013;34:117-8.

69. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*. 2012;380(9859):2163-96.
70. Steiner T, Stovner L, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z, Headache LTBtGCa. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *The journal of headache and pain*. 2020;21(1):137.
71. Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, Mansournia MA, Khodayari MT, Sullman MJM, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *PAIN*. 2022;163(2):e293-e309.
72. Bera SC, Khandelwal SK, Sood M, Goyal V. A comparative study of psychiatric comorbidity, quality of life and disability in patients with migraine and tension type headache. *Neurology India*. 2014;62(5):516-20.
73. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox T, Buse D, Kawata A, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011;31(3):301-15.
74. Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):41.
75. Young WB, Park JE, Tian IX, Kempner J. The stigma of migraine. *PloS one*. 2013;8(1):e54074.
76. Shapiro RE, Nicholson RA, Seng EK, Buse DC, Reed ML, Zagar AJ, et al. Migraine-related stigma and its relationship to disability, interictal burden, and quality of life: results of the OVERCOME (US) study. *Neurology*. 2024;102(3):e208074.
77. Heidarian P, Salari N, Abdolmaleki A, Razavizadeh S, Shohaimi S, Mohammadi M. The Global Prevalence of Sexual Dysfunction in Migraine Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sexuality and Disability*. 2025;43(4):34.
78. Buse DC, Scher AI, Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, Adams AM, et al., editors. *Impact of migraine on the family: perspectives of people with migraine and their spouse/domestic partner in the CaMEO study*. Mayo Clinic Proceedings; 2016: Elsevier.
79. Smith R. Impact of migraine on the family. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1998;38(6):423-6.
80. D'amico D, Grazi L, Curone M, Di Fiore P, Proietti Cecchini A, Leonardi M, et al. Difficulties in work activities and the pervasive effect over disability in

- patients with episodic and chronic migraine. *Neurological Sciences*. 2015;36(Suppl 1):9-11.
81. Foti M, Lo Buono V, Corallo F, Palmeri R, Bramanti P, Marino S. Neuropsychological assessment in migraine patients: a descriptive review on cognitive implications. *Neurological Sciences*. 2017;38(4):553-62.
82. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine. *The journal of headache and pain*. 2018;19(1):109.
83. Peles I, Sharvit S, Zlotnik Y, Gordon M, Novack V, Waismel-Manor R, et al. Migraine and Work—Beyond Absenteeism Migraine Severity, Occupational Burnout and Commuting Time—A Cohort Study. 2024.
84. Lau C-I, Lin C-C, Chen W-H, Wang H-C, Kao C-H. Increased risk of chronic fatigue syndrome in patients with migraine: A retrospective cohort study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015;79(6):514-8.
85. Moon H-J, Seo J-G, Park S-P. Perceived stress in patients with migraine: a case-control study. *The journal of headache and pain*. 2017;18(1):73.
86. Knauf C, Heinrichs K, Süllwold R, Icks A, Loerbroks A. Migraine self-management at work: a qualitative study. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2024;19(1):22.
87. Buse D, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton R. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;81(4):428-32.
88. Malone CD, Bhowmick A, Wachholtz AB. Migraine: treatments, comorbidities, and quality of life, in the USA. *Journal of pain research*. 2015:537-47.
89. Harte SE, Harris RE, Clauw DJ. The neurobiology of central sensitization. *Journal of Applied Biobehavioral Research*. 2018;23(2):e12137.
90. Rutberg S, Öhrling K. Migraine—more than a headache: women’s experiences of living with migraine. *Disability and rehabilitation*. 2012;34(4):329-36.
91. Breslau N, Schultz L, Stewart W, Lipton R, Lucia V, Welch K. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology*. 2000;54(2):308-.
92. Wei H, Li Y, Lei H, Ren J. Associations of migraines with suicide ideation or attempts: A meta-analysis. *Frontiers in Public Health*. 2023;Volume 11 - 2023.
93. Pei J-H, Wang X-L, Yu Y, Zhang Y-B, Gou L, Nan R-L, et al. Prevalence of suicidal ideation and suicide attempt in patients with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2020;277:253-9.

94. Karimi L, Hoppe D, Burdick C, Buultjens M, Wijeratne T, Crewther SG. Recent evidence regarding the association between migraine and suicidal behaviors: a systematic review. *Frontiers in neurology*. 2020;11:490.
95. Försäkringskassan. Vägledning 2015:1 Sjukpenning, rehabilitering och rehabiliteringsersättning. In: Försäkringskassan. S, editor. Stockholm: Försäkringskassan.2023.
96. Hjalte F, Olofsson S, Persson U, Linde M. Burden and costs of migraine in a Swedish defined patient population—a questionnaire-based study. *The journal of headache and pain*. 2019;20:1-9.
97. Mathew NT. Transformed migraine. *Cephalalgia*. 1993;13(12_suppl):78-83.
98. Bigal ME, Lipton RB. Migraine chronification. *Current neurology and neuroscience reports*. 2011;11(2):139-48.
99. Lipton RB, Buse DC, Nahas SJ, Tietjen GE, Martin VT, Lof E, et al. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *Journal of Neurology*. 2023;270(12):5692-710.
100. Butler N, Snyder IC, Korn TG, Nicholson RA, Robbins MS, Seng EK. Lifetime history of an anxiety or depression disorder and adherence to medications used for the acute treatment of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2023;63(3):368-76.
101. Diener H-C, Dodick D, Evers S, Holle D, Jensen RH, Lipton RB, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *The Lancet Neurology*. 2019;18(9):891-902.
102. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, Lee MJ, Porreca F, Tassorelli C, et al. Medication overuse headache. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023;9(1):5.
103. Serrano D, Lipton RB, Scher AI, Reed ML, Stewart WF, Adams AM, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *The journal of headache and pain*. 2017;18:1-12.
104. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):954-76.
105. Svensson DA, Larsson B, Waldenlind E, Pedersen NL. Shared rearing environment in migraine: results from twins reared apart and twins reared together. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2003;43(3):235-44.
106. Harder AV, Terwindt GM, Nyholt DR, van den Maagdenberg AM. Migraine genetics: Status and road forward. *Cephalalgia*. 2023;43(2):03331024221145962.

107. Chase BA, Frigerio R, Rubin S, Semenov I, Meyers S, Mark A, et al. Migraine Genetic Susceptibility Does Not Strongly Influence Migraine Characteristics and Outcomes in a Treated, Real-World, Community Cohort. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(2):536.
108. Louter M, Fernandez-Morales J, De Vries B, Winsvold B, Anttila V, Fernandez-Cadenas I, et al. Candidate-gene association study searching for genetic factors involved in migraine chronification. *Cephalalgia*. 2015;35(6):500-7.
109. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(8):483-90.
110. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The journal of headache and pain*. 2019;20(1):117.
111. Persson B. Psykologisk migrärforskning. *Nordisk Psykologi*. 1987;39(3):228-32.
112. Aguggia M, Saracco M, Cavallini M, Bussone G, Cortelli P. Sensitization and pain. *Neurological Sciences*. 2013;34(Suppl 1):37-40.
113. Lipton RB, Penzien DB, Turner DP, Smitherman TA, Houle TT. Methodological issues in studying rates and predictors of migraine progression and remission. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013;53(6):930-4.
114. Pilgrim A. Methodology of clinical trials of sumatriptan in migraine and cluster headache. *European neurology*. 1991;31(5):295-9.
115. Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults. *Cephalalgia*. 2019;39(6):687-710.
116. Cady RK. Treating an acute attack of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008;48(9):1415-6.
117. Dahlöf C. Cutaneous allodynia and migraine: another view. *Current Pain and Headache Reports*. 2006;10(3):231-8.
118. Foley KA, Cady R, Martin V, Adelman J, Diamond M, Bell CF, et al. Treating early versus treating mild: timing of migraine prescription medications among patients with diagnosed migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(5):538-45.
119. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Early treatment of migraine with rizatriptan: A placebo-controlled study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2004;44(7):669-73.
120. Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of

- preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2020;40(10):1026-44.
121. Robblee J. Rethinking status migrainosus: Escalation shouldn't wait for 72 hours. *Cephalalgia*. 2025;45(4):03331024251334137.
122. Seng EK, Robbins MS, Nicholson RA. Acute migraine medication adherence, migraine disability and patient satisfaction: A naturalistic daily diary study. *Cephalalgia*. 2017;37(10):955-64.
123. Buse DC, Pozo-Rosich P, Dupont-Benjamin L, Balkaran BL, Lee L, Jauregui A, et al. Impact of headache frequency and preventive medication failure on quality of life, functioning, and costs among individuals with migraine across several European countries: need for effective preventive treatment. *The Journal of Headache and Pain*. 2023;24(1):115.
124. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum*. 2015;21(4):973-89.
125. Linde M, Mellberg A, Dahlöf C. Subcutaneous sumatriptan provides symptomatic relief at any pain intensity or time during the migraine attack. *Cephalalgia*. 2006;26(2):113-21.
126. Diamond M, Cady R. Initiating and optimizing acute therapy for migraine: The role of patient-centered stratified care. *The American Journal of Medicine Supplements*. 2005;118:18-27.
127. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJ, Sawyer JP. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *Jama*. 2000;284(20):2599-605.
128. Becker WJ. The premonitory phase of migraine and migraine management. *Cephalalgia*. 2013;33(13):1117-21.
129. Kleiboer A, Sorbi M, van Silfhout M, Kooistra L, Passchier J. Short-term effectiveness of an online behavioral training in migraine self-management: a randomized controlled trial. *Behaviour research and therapy*. 2014;61:61-9.
130. Sorbi M, Kleiboer A, Van Silfhout H, Vink G, Passchier J. Medium-term effectiveness of online behavioral training in migraine self-management: A randomized trial controlled over 10 months. *Cephalalgia*. 2015;35(7):608-18.
131. Schulte LH, Jürgens TP, May A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *The journal of headache and pain*. 2015;16(1):14.
132. Peris F, Donoghue S, Torres F, Mian A, Wöber C. Towards improved migraine management: determining potential trigger factors in individual patients. *Cephalalgia*. 2017;37(5):452-63.
133. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports*. 2014;18(10):454.

134. Varkey E, Linde M, Henoeh I. "It's a balance between letting it influence life completely and not letting it influence life at all"—a qualitative study of migraine prevention from patients' perspective. *Disability and Rehabilitation*. 2013;35(10):835-44.
135. Martin PR, MacLeod C. Behavioral management of headache triggers: Avoidance of triggers is an inadequate strategy. *Clinical psychology review*. 2009;29(6):483-95.
136. Dodick DW, Loder EW, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML, et al. Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56(5):821-34.
137. Monteith M, Sacco S, Ashina M, Diener H-C, Lee MJ, Pozo-Rosich P. Setting higher standards for migraine prevention: A position statement of the International Headache Society. 2025.
138. Bigal M, Rapoport A, Aurora S, Sheftell F, Tepper S, Dahlof C. Satisfaction with current migraine therapy: experience from 3 centers in US and Sweden. *Headache*. 2007;47(4):475-9.
139. Smelt AF, Louter MA, Kies DA, Blom JW, Terwindt GM, van der Heijden GJ, et al. What do patients consider to be the most important outcomes for effectiveness studies on migraine treatment? Results of a Delphi study. *PLoS One*. 2014;9(6):e98933.
140. Pascual J, Panni T, Dell'Agnello G, Gonderten S, Novick D, Evers S. Preventive treatment patterns and treatment satisfaction in migraine: results of the OVERCOME (EU) study. *The journal of headache and pain*. 2023;24(1):88.
141. Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine progression: a systematic review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019;59(3):306-38.
142. Radat F, Koleck M, Foucaud J, Lantéri-Minet M, Lucas C, Massiou H, et al. Illness perception of migraineurs from the general population. *Psychology & health*. 2013;28(4):384-98.
143. Dekker F, Neven AK, Andriessse B, Kernick D, Ferrari MD, Assendelft WJ. Prophylactic treatment of migraine by GPs: a qualitative study. *The British Journal of General Practice*. 2012;62(597):e268.
144. Viticchi G, Silvestrini M, Falsetti L, Lanciotti C, Cerqua R, Luzzi S, et al. Time delay from onset to diagnosis of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2011;51(2):232-6.
145. Ryvlin P, Skorobogatikh K, Negro A, Sanchez-De La Rosa R, Israel-Willner H, Sundal C, et al. Current clinical practice in disabling and chronic migraine

- in the primary care setting: results from the European My-LIFE anamnesis survey. *BMC neurology*. 2021;21(1):1.
146. Samulowitz A. Pain, gender norms and psychosocial resources. A critical appraisal of taken for granted ideas on men and women with pain. 2023.
147. Samulowitz A, Gremyr I, Eriksson E, Hensing G. "Brave men" and "emotional women": A theory-guided literature review on gender bias in health care and gendered norms towards patients with chronic pain. *Pain research and management*. 2018;2018(1):6358624.
148. Hedenrud T, Jonsson P, Linde M. Beliefs about medicines and adherence among Swedish migraineurs. *Ann Pharmacother*. 2008;42(1):39-45.
149. Linde M, Jonsson P, Hedenrud T. Influence of disease features on adherence to prophylactic migraine medication. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(6):367-72.
150. Hedenrud T, Jonsson P, Linde M. Beliefs about medicines and adherence among Swedish migraineurs. *Annals of Pharmacotherapy*. 2008;42(1):39-45.
151. Buse DC, Andrasik F. Behavioral medicine for migraine. *Neurologic clinics*. 2009;27(2):445-65.
152. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe—evidence from the EuroLight study. *The journal of headache and pain*. 2018;19:1-9.
153. Rutberg S, Öhrling K, Kostenius C. Travelling along a road with obstacles: experiences of managing life to feel well while living with migraine. *International journal of qualitative studies on health and well-being*. 2013;8(1):19900.
154. Meyer GA. The art of watching out: vigilance in women who have migraine headaches. *Qualitative health research*. 2002;12(9):1220-34.
155. Vlaeyen JW, Crombez G, Linton SJ. The fear-avoidance model of pain. *Pain*. 2016;157(8):1588-9.
156. Malpus Z, Nazar Z, Smith C, Armitage L. Compassion focused therapy for pain management: '3 systems approach' to understanding why striving and self-criticism are key psychological barriers to regulating activity and improving self-care for people living with persistent pain. *British journal of pain*. 2023;17(1):87-102.
157. Aldrich S, Eccleston C, Crombez G. Worrying about chronic pain: vigilance to threat and misdirected problem solving. *Behaviour research and therapy*. 2000;38(5):457-70.
158. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*. 2000;85(3):317-32.
159. Boersma K, Linton SJ. Psychological processes underlying the development of a chronic pain problem: a prospective study of the

relationship between profiles of psychological variables in the fear-avoidance model and disability. *The Clinical journal of pain*. 2006;22(2):160-6.

160. Linton SJ, O'Sullivan PB, Zetterberg HE, Vlaeyen JW. The "future" pain clinician: Competencies needed to provide psychologically informed care. *Scandinavian journal of pain*. 2024;24(1):20240017.

161. Nicola M, Correia H, Ditchburn G, Drummond PD. Defining pain-validation: The importance of validation in reducing the stresses of chronic pain. *Frontiers in Pain Research*. 2022;3:884335.

162. Guerra F, Di Giacomo D, Ranieri J, Saporito G, Sucapane P, Totaro R, et al. Network analysis of negative emotions in patients with episodic migraine: need for a multidisciplinary perspective. *Frontiers in Neurology*. 2024;15:1418188.

163. Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, Masuda A, Lillis J. Acceptance and commitment therapy: Model, processes and outcomes. *Behaviour research and therapy*. 2006;44(1):1-25.

164. Regioner SKo. Hälso- och sjukvård. Nationellt system för kunskapsstyrning 2022.

165. Beck AT. The Current State of Cognitive Therapy: A 40-Year Retrospective. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(9):953-9.

166. Cuijpers P, Van Straten A, Andersson G. Internet-administered cognitive behavior therapy for health problems: a systematic review. *Journal of behavioral medicine*. 2008;31:169-77.

167. Skinner BF. *Science and human behavior*: Simon and Schuster; 1965.

168. Polk AN, Smitherman TA. A meta-analytic review of acceptance-based interventions for migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2023;63(9):1271-84.

169. Simshäuser K, Pohl R, Behrens P, Schultz C, Lahmann C, Schmidt S. Mindfulness-based cognitive therapy as migraine intervention: a randomized waitlist controlled trial. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2022;29(5):597-609.

170. Wells RE, Seng EK, Edwards RR, Victorson DE, Pierce CR, Rosenberg L, et al. Mindfulness in migraine: A narrative review. *Expert review of neurotherapeutics*. 2020;20(3):207-25.

171. Barchakh Z, Mardani Valandani Z, Khorvash F. The effectiveness of compassion-focused therapy for improving emotional control and reducing the severity of pain in migraine patients. *Practice in Clinical Psychology*. 2021;9(1):51-60.

172. Holmes EA, Ghaderi A, Harmer CJ, Ramchandani PG, Cuijpers P, Morrison AP, et al. The Lancet Psychiatry Commission on psychological

- treatments research in tomorrow's science. *The Lancet Psychiatry*. 2018;5(3):237-86.
173. Andersson G. Internet interventions: past, present and future. *Internet interventions*. 2018;12:181-8.
174. Shafran R, Egan SJ, de Valle M, Davey E, Carlbring P, Creswell C, et al. A guide for self-help guides: best practice implementation. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2024:1-15.
175. Baumeister H, Reichler L, Munzinger M, Lin J. The impact of guidance on Internet-based mental health interventions—A systematic review. *Internet interventions*. 2014;1(4):205-15.
176. Andersson G, Titov N, Dear BF, Rozental A, Carlbring P. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry*. 2019;18(1):20-8.
177. Carlbring P, Andersson G, Cuijpers P, Riper H, Hedman-Lagerlöf E. Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *Cognitive behaviour therapy*. 2018;47(1):1-18.
178. Hedman-Lagerlöf E, Carlbring P, Svärdman F, Riper H, Cuijpers P, Andersson G. Therapist-supported Internet-based cognitive behaviour therapy yields similar effects as face-to-face therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2023;22(2):305-14.
179. Donker T, Blankers M, Hedman E, Ljotsson B, Petrie K, Christensen H. Economic evaluations of Internet interventions for mental health: a systematic review. *Psychological medicine*. 2015;45(16):3357-76.
180. Linardon J, Messer M, Reid R, Bolger T, Andersson G. Absolute and relative rates of treatment non-initiation, dropout, and attrition in internet-based and face-to-face cognitive-behavioral therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2025:1-14.
181. Etzelmüller A, Vis C, Karyotaki E, Baumeister H, Titov N, Berking M, et al. Effects of internet-based cognitive behavioral therapy in routine care for adults in treatment for depression and anxiety: systematic review and meta-analysis. *Journal of medical Internet research*. 2020;22(8):e18100.
182. Hedman E, Carlbring P, Ljótsson B, Andersson G. Internetbaserad psykologisk behandling: evidens, indikation och praktiskt genomförande: Natur och kultur; 2014.
183. al Lbe. How users comprehend internet-based pain interventions: Clarity, autonomy and guidance in a reflexive thematic analysis. submitted 2026.

184. Nye A, Delgadillo J, Barkham M. Efficacy of personalized psychological interventions: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2023;91(7):389.
185. Andersson G, Estling F, Jakobsson E, Cuijpers P, Carlbring P. Can the patient decide which modules to endorse? An open trial of tailored internet treatment of anxiety disorders. *Cognitive behaviour therapy*. 2011;40(1):57-64.
186. Cullens M, James C, Liu M, Vydyanathan A, Shaparin N, Schatman M, et al. Defining personas of people living with chronic pain: an ethnographic research study. *Journal of Pain Research*. 2023:2803-16.
187. Bartels SL, Taygar AS, Johnsson SI, Petersson S, Flink I, Boersma K, et al. Using Personas in the development of eHealth interventions for chronic pain: A scoping review and narrative synthesis. *Internet Interventions*. 2023;32:100619.
188. Hayes SC. Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies. *Behavior therapy*. 2004;35(4):639-65.
189. Hayes SC, Hofmann SG. "Third-wave" cognitive and behavioral therapies and the emergence of a process-based approach to intervention in psychiatry. *World psychiatry*. 2021;20(3):363-75.
190. Twohig MP, Levin ME. Acceptance and commitment therapy as a treatment for anxiety and depression: a review. *Psychiatric clinics*. 2017;40(4):751-70.
191. Han A, Kim TH. Efficacy of internet-based acceptance and commitment therapy for depressive symptoms, anxiety, stress, psychological distress, and quality of life: systematic review and meta-analysis. *Journal of medical Internet research*. 2022;24(12):e39727.
192. Thompson EM, Destree L, Albertella L, Fontenelle LF. Internet-based acceptance and commitment therapy: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis for mental health outcomes. *Behavior therapy*. 2021;52(2):492-507.
193. Trindade IA, Guiomar R, Carvalho SA, Duarte J, Lapa T, Menezes P, et al. Efficacy of online-based acceptance and commitment therapy for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *The journal of pain*. 2021;22(11):1328-42.
194. Van de Graaf D, Trompetter H, Smeets T, Mols F. Online Acceptance and Commitment Therapy (ACT) interventions for chronic pain: A systematic literature review. *Internet Interventions*. 2021;26:100465.
195. Buhrman M, Skoglund A, Husell J, Bergström K, Gordh T, Hursti T, et al. Guided internet-delivered acceptance and commitment therapy for chronic

- pain patients: a randomized controlled trial. *Behaviour research and therapy*. 2013;51(6):307-15.
196. Lin J, Paganini S, Sander L, Lüking M, Ebert DD, Buhrman M, et al. An internet-based intervention for chronic pain: a three-arm randomized controlled study of the effectiveness of guided and unguided acceptance and commitment therapy. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2017;114(41):681.
197. Simister HD, Tkachuk GA, Shay BL, Vincent N, Pear JJ, Skrabek RQ. Randomized controlled trial of online acceptance and commitment therapy for fibromyalgia. *The Journal of Pain*. 2018;19(7):741-53.
198. Weineland S, Arvidsson D, Kakoulidis TP, Dahl J. Acceptance and commitment therapy for bariatric surgery patients, a pilot RCT. *Obesity research & clinical practice*. 2012;6(1):e21-e30.
199. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy: The process and practice of mindful change*: Guilford press; 2011.
200. Gilbert P. The origins and nature of compassion focused therapy. *British journal of clinical psychology*. 2014;53(1):6-41.
201. Ferster CB. A functional analysis of depression. *American psychologist*. 1973;28(10):857.
202. Skivington K, Matthews L, Simpson SA, Craig P, Baird J, Blazeby JM, et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *bmj*. 2021;374.
203. Malterud K. Systematic text condensation: a strategy for qualitative analysis. *Scandinavian journal of public health*. 2012;40(8):795-805.
204. Skivington K, Matthews L, Simpson SA, Craig P, Baird J, Blazeby JM, et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2021;374:n2061.
205. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby P, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *European journal of neurology*. 2009;16(9):968-81.
206. Keyes CL. Mental illness and/or mental health? Investigating axioms of the complete state model of health. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2005;73(3):539.
207. Eldridge SM, Lancaster GA, Campbell MJ, Thabane L, Hopewell S, Coleman CL, et al. Defining feasibility and pilot studies in preparation for randomised controlled trials: development of a conceptual framework. *PLoS one*. 2016;11(3):e0150205.
208. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*: Routledge; 2013.
209. Braun V, Clarke V, Hayfield N. 'A starting point for your journey, not a map': Nikki Hayfield in conversation with Virginia Braun and Victoria Clarke

- about thematic analysis. *Qualitative research in psychology*. 2022;19(2):424-45.
210. Kosinski M, Bayliss M, Bjorner J, Ware J, Garber W, Batenhorst A, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: The HIT-6™. *Quality of life research*. 2003;12:963-74.
211. Kahn JH, Schneider WJ. It's the destination and it's the journey: Using multilevel modeling to assess patterns of change in psychotherapy. *Journal of clinical psychology*. 2013;69(6):543-70.
212. Elfström M, Evans C, Lundgren J, Johansson B, Hakeberg M, Carlsson S. Validation of the Swedish version of the clinical outcomes in routine evaluation outcome measure (CORE-OM). *Clinical Psychology & Psychotherapy*. 2013;20(5):447-55.
213. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1081.
214. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Practice*. 2012;12(4):276-85.
215. Eccleston C. A normal psychology of everyday pain. *International Journal of Clinical Practice*. 2013;67:47-50.
216. Houts CR, Wirth R, McGinley JS, Gwaltney C, Kassel E, Snapinn S, et al. Content validity of HIT-6 as a measure of headache impact in people with migraine: a narrative review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(1):28-39.
217. Gandy M, Pang ST, Scott AJ, Heriseanu AI, Bisby MA, Dudeney J, et al. Internet-delivered cognitive and behavioural based interventions for adults with chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2022;163(10):e1041-e53.
218. Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Peirce-Sandner S, Burke LB, Cowan P, et al. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *PAIN®*. 2009;146(3):238-44.
219. Trindade IA, Guiomar R, Carvalho SA, Duarte J, Lapa T, Menezes P, et al. Efficacy of online-based acceptance and commitment therapy for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *The journal of pain*. 2021;22(11):1328-42.
220. Lipton RB, Bigal ME, Scher AI, Stewart WF. The global burden of migraine. *The Journal of headache and pain*. 2003;4(Suppl 1):s3-s11.

221. Leonardi M. The Escalating Global Burden of Migraine: Trends, Socioeconomic Impact, and a Renewed Commitment for Policy, Practice and Future Research Guided by the Principles of the WHO's Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders. In: Martelletti P, Leonardi M, Wijeratne T, editors. *Migraine and Headache Disorders: The Global Perspective*. Cham: Springer Nature Switzerland; 2026. p. 33-48.
222. Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Cady R, Buse DC. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015;84(7):688-95.
223. Bigal ME, Lipton RB. The prognosis of migraine. *Current opinion in neurology*. 2008;21(3):301-8.
224. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The lancet*. 2006;367(9522):1618-25.
225. Polomano RC, Dunwoody CJ, Krenzischek DA, Rathmell JP. Perspective on pain management in the 21st century. *Pain management nursing*. 2008;9(1):3-10.
226. sjukvård NsfkHo. Konsekvensbeskrivning för riktlinje för migrän. 221025.
227. Gervind E, Salem MB, Svanborg C, Nyström ME, Lilja JL, Kaldo V, et al. The influence of organizational models on the implementation of internet-based cognitive behavior therapy in primary care: A mixed methods study using the RE-AIM framework. *Internet Interventions*. 2024;35:100698.
228. Weineland S, Tarkian Tillgren H, Blom K, Jernelöv S, Johansson R, Andersson G, et al. Integrating guided Internet-based Cognitive Behavioral Therapy for insomnia into general practice: a multi primary health care center study. *Cognitive Behaviour Therapy*.1-21.

APPENDIX

Obligatoriska och valfria moduler och innehåll i Lär dig leva med migrän

Moduler	Innehåll
1. Introduktion (Obligatorisk)	Innehåller information om migrän och smärta samt en beskrivning av arbetsmodellen som används i behandlingsprogrammet. Introduktion av mindfulnessövningar och målformulering baserat på identifierade värderingar ingår också. Fysisk aktivitet introduceras och ökar gradvis i längd och intensitet för varje modul.
2. Hur hanterar jag ett migränanfall? (Obligatorisk)	Fortsatt psykoedukation Kartläggning av migränattacker, med hjälp av pedagogisk migrändagbok med frågor som: Hur ser mina migränattacker ut? Hur hanterar jag attackerna? Fysioterapeutledd rörlighetsprogram för rygg och nacke. Fortsatta mindfulnessövningar.
3. Upplevelse av smärta och smärthantering vid migrän (Obligatorisk)	Information om medicinska riktlinjer för smärthantering, icke medicinska förebyggande strategier och strategier för att hantera smärta vid migränanfall. Fysioterapeutledd rörlighetsprogram för rygg och nacke. Fortsatta mindfulnessövningar
4. Hjärnans tolkning av smärta (Valfri)	Funktionell beteendeanalys av migränattack. Vad upplever jag under ett migränanfall? Konsekvenser av acceptans och tidig medicinering jämfört med hopp om falskt alarm och fördröjd medicinering. Strategier för att hantera tankar, känslor och beteenden om dessa bidrar till att få mig att må sämre. Fysioterapeutledd rörlighetsprogram för rygg och nacke. Fortsatta mindfulnessövningar
5. Strategier för att hantera ovisshet (Valfri)	Psykoedukation om känslor utifrån CFT. Medveten närvaro för att hantera ovisshet. Fördjupning i förväntansångest och nedåtgående pilen som strategi för att stanna kvar i svåra känslor. CFT övningar
6. Att visa dig själv	Psykoedukation om skam och skuld. Skillnaden

omtanke (Valfri)	mellan att möta sig själv med självkritik/omtanke vid motgång. CFT övningar
7. Att bli medveten och ompröva rädslor och undvikanden (Valfri)	Psykoedukation om biopsykosociala vidmakthållandefaktorer. Urskilja över- och underskotts beteenden, identifiera dysfunktionella livsregler/undvikandebeteenden, undersöka motivation, introducera beteendexperiment för att utmana undvikanden och rädslor (nära sig värderad riktning), fortsatt exponering utifrån exponeringshierarki, öka/minska aktiviteter utifrån aktivitetsdagbok. CFT övningar
8. Kronisk migrän och kroppens smärtsystem (Valfri)	Psykoedukation om långvarig smärta och överkänsligt smärtsystem, utmattning, depression och ångest vid migrän, smärta, sömn och återhämtning. Sociala aspekter av att vara sjuk i migrän. CFT övningar
9. Rädsla för den medicinska smärthanterings konsekvenser (Valfri)	Identifiera och utvärdera vägledande antaganden vid medicinhantering. Normalisering av rädsla för konsekvenser av läkemedelsanvändning. Utmana rädsla/inre mentala regler genom beteendexperiment. Utvärdera medicinberoende.
10. Att utöka och upprätthålla det nya lärandet (Obligatorisk)	Planera framåt för att upprätthålla det nya lärandet. Skilja mellan bakslag och återfall. Utveckla en underhållsplan för att hantera sjukdomen i framtiden.