



Bacheloroppgave

Selvregulering og osteopatisk behandling: et litteraturstudie

av

101733 og 101620

Innleveringsdato: 29.04.16

VF201 - Bacheloroppgave

Bachelor i osteopati

Antall ord:12375

April, 2016

Høgskolen Kristiania – Institutt for helsefag

”Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved institutt for helsefag – Høgskolen Kristiania. Høgskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.”

Forord

“Osteopathy is based on the perfection of Nature`s work. When all parts of the human body are in line we have health. When they are not the effect is disease. When the parts are readjusted disease gives place to health. The work of the osteopath is to adjust the body from the abnormal to the normal, then the abnormal conditions give place to the normal and health is the result of the normal condition.” A.T Still (1)

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
1.0 Innledning.....	5
1.1 Problemstilling	6
1.2 Avgrensning av problemstilling	6
1.3 Oppgavens oppbygning	6
2.0 De fem modeller for osteopatisk behandling	6
2.1 Den posturale-biomekanisk modellen.....	6
2.2 Den nevrologiske modellen.....	6
2.3 Den respiratorisk-sirkulatorisk modellen.....	7
2.4 Den metabolske modellen	7
2.5 Biosykososial modell.....	7
3.0 Osteopatiske behandlingsteknikker	7
4.0 Teoretisk bakgrunn.....	8
4.1 Det autonome nervesystemet	8
4.2 Immunsystemet.....	9
4.3 Det nevro-endokrine immunsystemet	10
4.3.1 Immun signalisering til SNS	10
4.3.2 Autonom regulering av immunsystemet.....	11
4.3.3 Parasympatisk regulering av immunitet	11
4.3.4 Hormonell regulering av immunitet	12
5.0 Det somatomotoriske systemet.....	13
6.0 Metode	13
6.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	13
6.2 Databaser og søkestrategi.....	14
6.3 Metodekritikk.....	22
7.0 Resultater	23
8.0 Diskusjon.....	36
8.1 Påvirkning av immunologiske og endokrine funksjoner.....	36
8.2 Påvirkning av det autonome nervesystemet.....	39
8.3 Påvirkning av det somatomotoriske systemet	40
8.4 Svakheter med egen studie	40
8.5 Kommentar	41
9.0 KONKLUSJON	41

Sammendrag

Tittel: Selvregulering og osteopatisk behandling: et litteraturstudie

Problemstilling: Hva er de antatte virkningsmekanismene bak ideen om at osteopatiske teknikker og behandling stimulerer kroppens evne til selvregulering gjennom det somatomotoriske, autonome og nevroendokrine-immun systemet?

Metode: Bacheloroppgaven til studentene baserer seg på kjent kunnskap og litteratur om tema og er derfor et litteraturstudie. For å komme til bunns i problemstillingen ble det utført strategisk søking etter aktuelle artikler og studier i ulike databaser, samt pensumbøker.

Resultater: 12 artikler ble plukket ut og presenteres i kapittel syv.

Konklusjon: Osteopatiske teknikker er i stand til å påvirke ulike systemer som er tenkt å påvirke den iboende selvregulatoriske evnen. Spesifikke virkningsmekanismer bak effekten av teknikkene er ennå uklare og blir for flere av systemene spekulative.

1.0 Innledning

Osteopatien har sine røtter fra Kirksville, Missouri, og ble grunnlagt av den amerikanske legen Andrew Taylor Still mot slutten av 1800-tallet (1). Desillusjonert når medisiner ikke klarte å redde livet til flere nære familiemedlemmer under en spinal meningitt epidemi, fikk Still til å revurdere den ortodokse medisinen i sin tid. Han begynte å studere somatisk struktur og funksjon, og ble overbevist om at kroppen selv inneholder alle substanser nødvendig for helse. Still mente at kroppen ved optimal anatomi fjerner avfallsstoffer og at tilførelse av næringsrikt blod vil bedre helsen på et cellulært nivå. Svekket eller endret strukturell funksjon kan potensielt hindre denne prosessen og i stedet igangsette en progressiv prosess bestående av dysfunksjon, mangel på harmoni og til slutt sykdom. Manipulative prosedyrer ble utviklet for å løse artikulære og myofascielle barrierer tenkt å påvirke nevralt og sirkulatoriske funksjoner. Dette med forventning om at kroppens selv-regulerende mekanismer da ville føre til bedring i personens helse.

I den originale osteopatiske tankegangen var ikke sykdom noe utenfra som påvirket kroppen, men et resultat av endringer i kroppens strukturelle forhold som førte til svekkelse i normal sirkulatorisk og nevrologisk funksjon (1). Dette skapte en manglende evne til å motstå eller komme seg etter sykdom. Sykdom har i dag fått en bredere definisjon og er tenkt å representere kroppens utilstrekkelige selv-regulerende responser til interne og/eller eksterne utfordringer. Den iboende kapasiteten til å respondere på sykdomsprosesser har både medfødte og ervervet aspekter.

Osteopatisk medisin ser på helse som kroppens naturlige tilstand (1). Individets helse styres av komplekse, selvregulerende homeostatiske mekanismer som er under sterk innflytelse av individets struktur. Disse regulatoriske systemene er i stand til kompensere endring ved sykdom, men kan også virke selvregulerende når deres funksjoner blir optimalisert. Maladaptasjon i disse regulatoriske systemene kan forekomme som følge av genetisk dysfunksjon og miljøbettinget stress. Målet til behandler, og ansvaret til pasienten er å optimalisere retur til homeostatisk baseline. Et realistisk syn på helse fokuserer på helhet, forståelse og aksept av pasienten som person i hans eller hennes økologiske kontekst. Det som foregår i kroppen er betinget av hvem personen er og hele dens historie. Hvert individ er unikt sårbar for stressorer som kan føre til helsesvikt.

Muskel- og skjelettsystemet blir i osteopatien betraktet å spille en primær rolle i helse og sykdom (1). Metabolsk kan det være det mest kravstore systemet, med krav som varierer mye og hurtig i henhold til aktiviteter og responser til miljøet rundt. Avvik i det strukturelle systemet påvirker funksjon og beslektede sirkulatoriske og nevralt elementer. Sirkulasjons- og nervesystemet er også viktige når det gjelder regulering og koordinering av cellulære-, vevs- og organfunksjoner, som videre opprettholder kroppen som helhet. Organiseringen og det integrerte samarbeidet av kroppens komponenter er reflektert i konseptet om homeostase.

Homeostase er organismens evne til å opprettholde et stabilt indre miljø med henhold til kjemiske og fysiologiske parametere som ione-konsentrasjoner, blodglukose, kroppstemperatur og arterielle blodgasser (om et set-point) (2). Homeostatisk regulering skjer gjennom autonome systemer, endokrine systemer og det respiratoriske system. Konseptet er derimot smalt og statisk. Begrepet allostase ble utviklet for en bedre forståelse av hvordan organismens systemer opprettholder homeostasen når den utfordres. Dette oppnås gjennom det autonome nervesystemet (ANS) og det endokrine systemet sammen med sentralnervesystemet (SNS) og da spesielt hypothalamus og cerebrale hemisfærer.

1.1 Problemstilling

Den osteopatiske medisinske filosofien er sentrert rundt en dyp respekt for kroppens iboende evne til selvregulering. I oppgaven ønsker studentene å gå i dybden på hvordan osteopater gjennom osteopatiske teknikker og behandling kan påvirke selvregulering gjennom det somatomotoriske systemet, autonome nervesystemet og det neuro-endokrine immunsystemet. Problemstillingen lyder derfor som følger:

”Hva er de antatte virkningsmekanismene bak ideen om at osteopatiske teknikker og behandling stimulerer kroppens evne til selvregulering gjennom det somatomotoriske, autonome og neuroendokrine-immun systemet?”

1.2 Avgrensning av problemstilling

Med virkningsmekanismer menes påviste effekter av ulike teknikker undersøkt gjennom nyere studier. Med selvregulering menes kroppens selvregulatoriske homeostatiske prosesser som utøves gjennom det autonome nervesystemet og det endokrine systemet sammen med sentralnervesystemet.

1.3 Oppgavens oppbygning

Videre i oppgaven vil de fem modeller for osteopatisk behandling samt relevante osteopatiske teknikker for oppgaven presenteres kort. Deretter følger teori om de ulike systemer. Det tas høyde for at lesere har noe forkunnskaper om anatomi og fysiologi, samt osteopati som manuell behandling. Metode beskrives i kapittel fire, før resultatene i form av artikler presenteres i tabeller i kapittel fem. Deretter følger diskusjon om funnene, svakheter med egen studie før konklusjonen sammenfatter oppgaven.

2.0 De fem modeller for osteopatisk behandling

I 2006 anerkjente Verdens Helseorganisasjon fem-modell konseptet, utviklet av The Educational Council on Osteopathic Principles, som et unik osteopatisk bidrag til verdens helsetjenester (1). De fem modellene tar utgangspunktet i fem kroppslige funksjoner essensielle for opprettholdelse av helse og gjenspeiler spesielle tilnærminger for diagnose og behandling av pasienten. En kombinasjon av modellene er ofte ønskelig og modifiseres gjennom pasientens differensialdiagnose, komorbiditeter og andre terapeutiske regimer.

2.1 Den posturale-biomekanisk modellen

Betrakter pasienten gjennom et strukturelt eller mekanisk perspektiv som er avhengig av det biomekaniske samspillet mellom dens ulike deler (1). Endret eller nedsatt funksjon i muskulatur, ledd eller bindevev kan potensielt påvirke vaskulære og nevrologiske strukturer, metabolske prosesser og ønsket atferd. Vurdering og korreksjon av strukturelle hindringer vil således kunne gjøre det mulig for pasienten å gjenopprette disse funksjonene.

2.2 Den nevrologiske modellen

Den nevrologiske modellen har et mål om å gjenopprette optimal nervefunksjon, som vil hjelpe pasienten med å gjenvinne optimal helse (1). I denne modellen ser osteopaten på pasientens problemer i form av svekkelser i nevrologisk funksjon. Dette kan være grunnet eller forårsaket av patofysiologiske responser i respiratoriske, sirkulatoriske, metabolske eller adferds funksjoner.

2.3 Den respiratorisk-sirkulatorisk modellen

Klinisk undersøkelses- og behandlingsmodell med fokus på utbytte av kapasiteten og effektiviteten til respiratorisk og sirkulatoriske funksjoner (1). Dette innebærer prosesser som arteriell forsyning, venolymfatisk tilbakestrøm samt lunge- og kardiovaskulær funksjon. Disse prosessene er essensielle for tilførsel av oksygen og næringsstoffer, samt fjerning av avfallsstoffer til celler i det ytre og indre miljøet.

2.4 Den metabolske modellen

Terapeutisk anvendelse søker å adressere dysfunksjoner som potensielt kan føre til ubalanse i energiproduksjon, distribusjon og forbruk (1). Dette hjelper kroppens evne til adaptasjon til blant annet immunologiske, psykologiske og ernæringsmessige stressorer.

2.5 Biosykososial modell

Anerkjenner at pasientens helse er et produkt av psykologiske, biologiske og sosiale forhold (1). Dette atferdsperspektivet tar hensyn til at stressorer gir seg fysisk til kjenne gjennom økt nevro-muskulær tensjon. Gjennom modellen søker man å øke kroppens evne til å takle, kompensere og adapterer til ulike stressfaktorer. Modellen innebærer også pasientopplæring om helse, sykdom, forebygging og livsstil.

3.0 Osteopatiske behandlingsteknikker

HVLA

Direkte mobiliseringsteknikk hvor leddet bringes til sin restriktive barriere før terapeuten utfører en ekstern impuls med høy hastighet og kort bevegelsesutslag som fører til en separasjon av leddet (3).

Artikulasjon

Direkte mobiliseringsteknikk hvor leddet bringes til sin restriktive barriere og rolige repeterte bevegelser utføres mot barrieren til ønsket bevegelsesutslag er oppnådd (4).

MET

Direkte teknikk som involverer kontraksjon av aktuell muskulatur i en spesifikk retning fra pasientens side, mot en motkraft utført av terapeut (5).

CS

En indirekte posisjoneringsteknikk som baserer seg på å finne tenderpunkt assosiert med somatisk dysfunksjon som plasseres i den posisjonen som er mest komfortabel, angitt ved smertereduksjon på tenderpunktet (6).

MFR

MFR kan utføres direkte, indirekte eller som kombinert teknikk.

Som en direkte teknikk finner man den restriktive barrieren i det myofascielle vevet, før en konstant, direkte belastningskraft mot vevet utføres til en relaksasjon eller ønsket bevegelse oppnås.

Som en indirekte teknikk finner man posisjonen som er mest avslappende for det myofascielle vevet og holder vevet i den posisjonen. Posisjonen holdes til ønsket relaksasjon og myofasciell bevegelse er oppnådd (7).

Lymfepumpe teknikker

Behandlingsprotokoll som sikter på å redusere/fjerne obstruksjoner for venolymfatisk tilbakestrøm, bedre mekanismer involvert i respiratorisk-sirkulatorisk homeostase og stimulere økt lymfestrøm og immune elementer (8).

4.0 Teoretisk bakgrunn

Hjernen utøver kontroll av det indre miljø gjennom påvirkning av perifere målceller (2). Eksempler er glatte muskelceller i ulike organer, endokrine celler, eksokrine kjertler, hjertemuskulatur, metabolsk vev og immunceller. Dette skjer ved hjelp av det autonome nervesystemet og det endokrine systemet gjennom efferent og afferent signalisering. Efferent signalisering fra hjernen til perifere deler av kroppen er nevralt (gjennom det autonome systemet) og hormonell (gjennom det neuro-endokrine systemet). Afferent signalisering fra perifere deler av kroppen til hjernen er nevralt, hormonell og fysio-kjemisk.

4.1 Det autonome nervesystemet

Det autonome nervesystemet (ANS) er en del av det perifere nervesystemet (2). Det perifere nervesystemet er organisert i funksjons-spesifikke baner som formidler informasjon fra sentralnervesystemet til bestemte målceller. Overføring av impulsaktiviteten i ganglier til effektorceller er målcelle-spesifikk, og garanterer nøyaktig overføring av kommandoer fra sentralnervesystemet. ANS er et delvis selvstendig system ved at dets virkninger ikke er under direkte viljestyrt kontroll. De integrerende sentrene for autonome reflekser ligger i ryggmargen, den forlengete marg og hypothalamus. Hypothalamus virker som et overordnet senter for det autonome nervesystemet og kan påvirke de autonome sentrene i andre avsnitt av sentralnervesystemet.

ANS deles inn i det sympatiske og parasympatiske systemet (9). Disse systemene kan både stimulere og hemme aktiviteten i kroppens kjertler, glatte muskelceller og hjertet. Aktivisering av det sympatiske nervesystemet er kort for å mobilisere kroppens reserver i truende situasjoner, under aktivitet og som respons til ulike stressfaktorer. Dette skjer gjennom økt hjertefrekvens, pustefrekvens, utvidelse av bronkier og konstriksjon av blodkar som fører til økt tilførsel av blod til skjelettmuskulaturen. Motsatt har det parasympatiske nervesystemet størst aktivitet i hvilesituasjoner. Denne aktiveringen er vesentlig for organismens opprettholdelse og trivsel på lengre sikt. Generell aktivitet i det parasympatiske nervesystemet stimulerer blant annet til nedsatt hjertefrekvens og påvirker urinering, avføring, tåre- og spyttsekresjon. Fra gammelt av trodde man at tarmsystemet kun hadde parasympatisk innervering. I dag vet man at nevronene i tarmveggen i stor grad er en egen uavhengig del av det autonome nervesystem, nemlig det enteriske systemet.

Forbindelsen mellom SNS og det autonome nervesystemets effektorceller består av to nerveceller (2). Den første (preganglionære) nervecellen har cellekroppen i hjernestammen eller ryggmargen. Forbindelsen med den andre (postganglionære) nervecellen skjer i autonome ganglier (samlinger av nerveceller) utenfor SNS.

De postganglionære autonome nervecellene sender sine aksoner til effektorceller. Overføringene av signaler er kjemiske og oppstår i synapser. Mens de preganglionære sympatiske og parasympatiske nervecellene frigjør acetylkolin, har de fleste postganglionære sympatiske fibre noradrenalin som transmitterstoff.

De preganglionære sympatiske cellekroppene er lokalisert i ryggmargens sidehorn i segmentene T1-L2 (2). Aksonene til disse nevronene forlater ryggmargen via forhornet og

følger spinalnervene gjennom ramus communicans albus til de paravertebrale gangliene, også kalt den sympatiske grensestrengen. Grensestrengen er samlinger av postganglionære sympatiske nerveceller på begge sider av virvelsøylen. De er lokalisert foran ribbehodene og strekker seg fra basen av kraniet til halebeinet. Det er tverrforbindelser mellom gangliene i den sympatiske grensestrengen. De sympatiske nervefibrene fra ett segment av ryggmargen er slik forbundet med flere ganglier i grensestrengen. Aksonene fra ryggmargens sidehorn kan alternativt fortsetter uavbrutt via grensestrengen før de synapser med prevertebrale ganglier lokalisert i bukhulen på forsiden av virvelsøylen. Herfra går sympatiske nervefibre videre til de fleste innvollsorganer i bukhulen.

De preganglionære parasympatiske nervecellene har cellekropper i hjernestammen og sakrale del av ryggmargen (2). De kranielle preganglionære fibrene springer ut fra hjernestammen og følger hjernenerve 3, 7, 9 og 10. Disse forsyner de fleste av kroppens kjertler og innvollsorganer med parasympatiske fibre. De parasympatiske gangliene er lokalisert rett utenfor eller i veggen til effektororganet den innerverer(3).

De sakrale preganglionære fibrene springer ut fra den intermediolaterale cellesøylen i segmentnivåene S2-S4 (9). Disse følger spinalnervene før de forgrener seg til nervi pelvici splanchnici. Forgreningene fletter seg senere sammen med de sympatiske nevronene i plexus pelvici. Her vil de postganglionære fibrene innverve alle innvollsorganer i det lille bekkenet, penis, klitoris og tykktarm.

4.2 Immunsystemet

Immunsystemets viktigste er å beskytte kroppen mot sykdomsframkallende mikroorganismer, fjerne skadete eller døde celler, samt angripe og fjerne kreftceller (10). Immunforsvaret deles inn i det medfødte (uspesifikke) og det ervervete (spesifikke). Det medfødte immunsystemet består av et ytre og et indre forsvar. Huden og slimhinner utgjør det ytre forsvaret og fungerer som en mekanisk barriere for mikroorganismer. Dersom patogene mikroorganismer trenger seg gjennom, vil det indre forsvaret tre inn. Leukocytter og proteiner i den ekstracellulære væsken har ansvaret for å bremse spredningen av mikroorganismer. Nøytrofile granulocytter, makrofager og naturlige drepeceller er eksempler på leukocytter som har en viktig rolle i denne sammenhengen.

Det ervervete immunforsvaret består av to hovedtyper lymfocytter, B- og T-lymfocytter (10). B-lymfocytene har antigenbindende reseptorer som gjenkjenner antigen-epitoper i bakterier og vil binde seg fast til antistoffmolekylet. Denne bindingen uskadeliggjør antigenet. Dersom et virus har kommet seg inn i en celle kan ikke antistoffet lenger oppdage antigenet. Da er det T-lymfocyttenes oppgave å bekjempe smittestoff som er gjemt inni kroppens celler. Under lymfocytene er det et stort antall *kloner* av lymfocytene, som lærer hvilke strukturer de skal reagere på og hvilke de skal la være i fred. Et klon kan bare bekjempe ett enkelt fremmedstoff, noe som gjør de veldig spesifikke. Det ervervete immunsystemet utvikler dermed immunologisk hukommelse, som gjør at det reagerer raskere og kraftigere hvis den samme fienden kommer tilbake. Betennelse er kroppens måte å reagere på infeksjoner eller skade. Uavhengig om betennelsesreaksjonene er fremkalt av bakterier, mekanisk påvirkning, kjemiske substanser eller andre påvirkninger, er de merkelig ensartet. Funksjonen er å sikre at fagocytterende celler og ulike substanser i kroppen bringes til det skadete eller infiserte området. Dette fører til at fremmede organismer ødelegges, vevs- og cellerester fjernes, og det legges til rette for tilhelingsprosessen.

Lymfesystemet er essensielt for opprettholdelse av homeostase i den interstitielle væsken og for immunsystemets funksjon. Homeostasen i den interstitielle væsken blir opprettholdt ved

transport av overflødig væske og ulike substanser til blodsirkulasjonen. Lymfestrøm gjennom lymfekarene er opprettholdt av trykkgradienter fra interstitium til venøs sirkulasjon. Fasiske kontraksjoner av glatt muskulatur i lymfekarene samt kontraksjon av lymfangioner, er i tillegg til respirasjon og muskelvenepumper med på å skape lymfestrøm. I tillegg til transport av lymfevæske, bidrar lymfesystemet til transport av immunologiske celler. Eksempler på dette er lymfocytter, makrofager og migrerende dendrittceller. Ved en infeksjon vil lymfekar transportere antigener og immunologiske stoffer fra infisert vev til perifere lymfeknuter. Det er her antigen-spesifikke immunresponser igangsettes. Disse antigen-spesifikke lymfocytene vil bli transportert til det infiserte området. Lymfatisk transport muliggjør interaksjoner av lymfocytter med fremmede antigener i blod og vev, som er viktig for induseringen av antigen-spesifikke immunresponser (11). Dysfunksjoner i det lymfatiske system kan føre til ødemer, nedsatt gjennomstrømning av immunologiske celler, opphopning av inflammatoriske mediatorer, vevshypoksi, inflammasjon og ulike typer tilstander. (Schander, repeatedly LPT)

4.3 Det neuro-endokrine immunsystemet

Fysiologiske, molekylære og cellulær-baserte studier vist at funksjonene til nervesystemet, det endokrine system og immunsystemet er avhengig av hverandre og at interaksjoner mellom disse er avgjørende for opprettholdelse av helse og/eller mottakelighet for sykdom. Sammen orkestrerer de tre systemene en kompleks og integrert respons på et gitt stimuli for å opprettholde homeostase (12). Budbringere mellom systemene er hormoner, neuropeptider, neurotransmittere og cytokiner (13). Det neuro-endokrine immunsystemet har kapasitet til å syntetisere og frigjøre disse molekylene, som i sin tur kan stimulere eller undertrykke aktiviteten til neuroendokrine eller immune celler ved binding til sine reseptorer. Slik deltar hormoner, neuropeptider og neurotransmittere i immunresponsen.

4.3.1 Immun signalisering til SNS

Inflammasjon er en normal respons til forstyrrelse av homeostase grunnet infeksjon, skade eller traume og er assosiert med produksjon av en rekke proinflammatoriske og immunregulerende cytokiner og neurotransmittere (14). Makrofager og monocytter responderer på ulike stimuli ved frigjøring av proinflammatoriske cytokiner, blant annet TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 og INF γ . Disse mediatorne er både effektorer av inflammasjon og signalmolekyler til nervesystemet. Hjernen registrerer inflammasjon gjennom nevralt eller humorale signalveier. Disse kan aktiveres individuelt eller samtidig, avhengig av blant annet type antigen/immunstimulant, konsentrasjon av disse og administrerende rute for antigenstimulering (15).

Sirkulerende cytokiner kan påvirke hjernen direkte gjennom aktiv transport over blod-hjernebarrieren eller ved transport gjennom dårlig utviklede områder av blod-hjernebarrieren (14). De kan også fremme sine virkninger ved binding til reseptorer på vaskulære endotelceller i hjernen og slik stimulere signalmolekyler som påvirker nevroner. Proinflammatoriske cytokiner i periferien signaliserer SNS gjennom aktivering av sensoriske afferente fibre til n. vagus (16). Afferente fibre fra det inferiore ganglion til n. vagus (ganglion inferius nervi vagi) terminerer i nucleus tractus solitarius (NTS). Oppadgående baner derfra går enten direkte, via parabrachiale nucleus eller katekolaminerger celler lokalisert i ventrolaterale medulla til hypothalamus, amygdala og insula.

Et viktig mål for de oppadstigende signalbanene fra immunsystemet er det paraventrikulære nucleus (PVN) i hypothalamus (17). PVN har en viktig rolle i koordineringen av endokrin og

autonom output som medierer stressrespons, metabolisme, reproduksjon autonome funksjoner og immune funksjoner. PVN inneholder neuroner som syntetiserer og frigjør kortikotropin-frigjøringshormon (CRH), og autonome neuroner som kan utløse sympatisk stimuli av perifert vev og binyrene. PVN kan i tillegg til å igangsette autonome og endokrine reaksjoner, påvirke responsen fra nevroner i NTS og ventrolaterale medulla ved immune utfordringer.

4.3.2 Autonom regulering av immunsystemet

Den primære signalveien for nevralt regulering av immunsystemet er gjennom det sympatiske nervesystemet (15). Det er vist gjennom ulike typer studier at både primære og sekundære lymfeorganer som benmargen, thymus, milten, lymfeknuter, mucosa-assosiert lymfoid vev (MALT) og bronchus-assosiert lymfoid vev (BALT) er innervert av sympatiske nervefibre. Sympatisk innervering av lymfeorganer bidrar til modning, utvikling og regulering av immunceller.

Reguleringen skjer hovedsakelig gjennom utslipp av noradrenalin (NA) fra postganglionære fibre som innerverer perifere lymfeorganer, og gjennom sirkulerende noradrenalin sekrrert fra binyremargen (16). I tillegg til NA blir Neuropeptid Y (NYP) syntetisert og frigjort fra sympatiske nerveceller, binyremargen, og muligens også immune celler (18). Mens noradrenalin og NYP frigjort fra sympatiske nerveender sørger for regional regulering, vil utslipp fra binyremargen sørge for systematisk regulering.

Noradrenalin og adrenalin bindes til adrenerge reseptorer (AR) som består av en α - og en β -subtype (19). Disse deles videre inn i henholdsvis to (α_1 og α_2) og tre undergrupper (β_1 , β_2 og β_3), som hver er kjent for å omfatte ytterligere subtyper. De adrenerge bindingssetene uttrykt på immunceller er mettbare, har høy affinitet og består nesten utelukkende av β_2 AR-subtypen (19-21). β_2 AR virker å være uttrykt hos makrofager, B-celler, $CD4^+$ og Th1 celler (20,21). Tilstedeværelsen av reseptorene hos Th2-celler er omdiskutert.

Både in vivo og in vitro studier indikerer at det sympatiske nervesystemet utøver en potent anti-inflammatorisk virkning ved å hemme aktiviteten til makrofager og andre celler som er forbundet med det medfødte immunsystemet (18). Binding av noradrenalin til β_2 AR-subtypen fører til oppregulering av syklisk AMP (cAMP) og aktivering av protein kinase A (PKA). Dette inhiberer aktivering av nuclear factor kappa B- ($NF\kappa B$) i dendrittceller, makrofager og monocytter og dermed produksjon og utslipp av pro-inflammatoriske cytokiner som $TNF\alpha$, IL-1, IL-6 og IL-12. Motsatt økes produksjonen av anti-inflammatoriske cytokiner som IL-10 av de samme cellene. IL-10 hemmer den proinflammatoriske og antigen-representerende kapasiteten til dendrittceller, makrofager og monocytter. (18-21)

4.3.3 Parasympatisk regulering av immunitet

Det finnes per dags dato ikke nevroanatomisk bevis for parasympatisk nerveforsyning til lymfeorganer (18). Det parasympatiske nervesystemet modulerer derimot immunresponser regionalt gjennom afferente og efferente fibre til n. Vagus. De afferente fibrene til vagusnerven kan gjennom IL-1 reseptorer signalisere tilstedeværelsen av perifer inflammasjon i bukhulen og viscera. Aktivering av det parasympatiske systemet resulterer i aktivering av efferente, kolinerge nervefibre fra n.vagus, og frigjøring av acetylkolin. Sammen med aktiverte sensoriske fibre fra n. Vagus utgjør dette en inflammatorisk refleks og negativ feedback-kontroll av inflammasjon. Acetylkolin demper utslipp av proinflammatoriske cytokiner som $TNF-\alpha$, IL-1 β , IL-6 og IL-18 hos makrofager (22). Det er foreslått at efferente fibre fra n. vagus, gjennom å hemme makrofagers produksjon av $TNF-\alpha$, kan spille en viktig regulerende rolle ved systemiske og lokaliserte inflammasjonsprosesser

(23). Dette er derimot ikke uavhengig av det sympatiske nervesystemet, da sympatiske nerver og binyremargen som tidligere nevnt også inhiberer makrofagers produksjon av TNF- α .

Det perifere nervesystemet regulerer inflammasjon lokalt ved utslipp av neuropeptider fra perifere sensoriske nerveender involvert i persepsjon av smerte, berøring og temperatur (24). CRH, substans P og Calcitonin gen-relatert peptid (CGRP) er eksempler på perifere neuropeptider kjent for å regulere inflammasjon. Disse forsterker den medfødte immunresponsen ved å stimulere frigjøring av vasoaktive mediatorer som øker rekruttering av immune celler og klarering av patogener. Etter klarering av patogener vil aktivering av HPA-aksen, det sympatiske og parasympatiske nervesystemet dempe den inflammatoriske prosessen og gjenopprette homeostase.

4.3.4 Hormonell regulering av immunitet

Det har lenge vært kjent at stress, enten inflammatorisk, traumatisk eller psykologisk er tilknyttet aktivering av Hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA-aksen) (14). Denne utgjør den viktigste hormonelle negative feedback-loopen for sentralnervesystemets regulering av immunitet. Når kroppen utsettes for ulike stressfaktorer aktiveres SNS som stimulerer til utslipp av kortikotropin-frigjøringshormon (CRH) fra PVN i Hypothalamus. Dette hormonet stimulerer hypofysen til utskillelse av adrenokortikotrop hormon (ACTH), som igjen påvirker binyrene til frisetting av glukokortikoider. Sluttproduktet i HPA-aksen, glukokortikoid, regulerer uttrykk og funksjon til en rekke ulike immun-relaterte gener og immunceller (24). Eksempler er cytokiner, adhesjonsmolekyler, kjemoattraktanter og andre inflammatoriske mediatorer og molekyler. Glukokortikoider skaper en endring i immunrespons gjennom å inhibere produksjon av proinflammatorisk cytokiner som interleukin-1 (IL1) og tumor necrosis factor-alfa (TNF- α). Samtidig stimuleres produksjonen av anti-inflammatoriske cytokiner som IL-10 og IL-4. Dette skaper en forskyvning fra Th1-respons/ T-celle-immunitet til Th2-respons, også kjent som B-celle-immunitet/humoral immunitet. I tillegg til sin direkte rolle i reguleringen av immunsystemet er glukokortikoider med på å nedregulere HPA-aksen i seg selv og er vesentlig for opprettholdelse av flere homeostatiske mekanismer i kroppen (18). Dette inkluderer sentralnervesystemet, det kardiovaskulære system og metabolsk homeostase.

Det er også vist at østrogen og androgen påvirker utvikling av immunceller i lymfatisk vev og har en immunmodulerende effekt på T- og B-celler hos voksne (25,26).

Veksthormon (GH) virker som en modulator for immunsystemet primært gjennom insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF-1) (27). GH og IGF-1 har vist seg å modulere immunsystemet ved å påvirke overlevelse og proliferasjon av lymfocytter.

Thyrotropin- frigjørende hormon (TRH), thyroid-stimulerende hormon (TSH) og hormonene T3 og T4 har alle en stimulerende effekt på immunceller (28,29). Immunceller kan i tillegg produsere biologisk aktivt TSH (30). Det er foreslått at TSH produsert av immuncellene har en direkte effekt på immunceller og/eller at det har en indirekte effekt gjennom modulering av hormonaktivitet. Det spekuleres i om TSH kan virke som cytokin-liknende regulatoriske molekyler innen immunsystemet.

5.0 Det somatomotoriske systemet

Det motoriske systemet er et viljestyrt og autonomt system med hovedoppgave å iverksette kontraksjoner av kroppens skjelettmuskulatur (9). Systemet består av overlappende nettverk av nevroner og nervebaner i sentralnervesystemet og ute i periferien. Daglig mottar vi utallige signaler fra miljøet rundt oss fra sansereseptorer i muskler, ledd og hud, som fører til en respons gjennom det motoriske systemet (2)

Det motoriske nervesystemet består av øvre og nedre motornevroner lokalisert i henholdsvis hjernebarken eller hjernestammen og ventralhornet i ryggmargen (9). Aksonene fra hjernen synapser enten direkte på ventralhorncellene i ryggmargen eller på internevroner som er koblet til ventralhorncellene. Nervebanene mellom hjernebarken og ryggmargen er kjent som de kortikospinale banene eller pyramidebanene. Forbindelsene mellom kjernene i hjernestammen og de motoriske forhorncellene/internevroner i ryggmargen kalles ofte de ekstrapyramidale banene. De kan også betegnes i sammenheng med hvilke kjerner cellekroppene er lokalisert i. De benevnes da som de rubrospinale, vestibulospinale og retikulospinale banene.

Aksoner mellom den motoriske hjernebarken og kjerner i hjernestammen gjør at den motoriske barken utøver en indirekte kontroll over de ekstrapyramidale banene (9). I praksis er det ikke et skarpt skille mellom funksjonene til disse banene, og de samarbeider ved utførelse av forskjellige bevegelser. Generelt er pyramidebanene viktige for aktivering av bestemte muskelgrupper i forbindelse med fine bevegelser som krever stor oppmerksomhet. De ekstrapyramidale aktiverer større muskelgrupper der et bestemt samspill er nødvendig. De nedre motoriske nevronene er siste bindeleddet mellom SNS og skjelettmuskulaturen i periferien. Disse nerveceller sender sine aksoner gjennom ventralrøttene til den tverrstripete muskulaturen. Signaloverføringen skjer ved utslipp av transmitterstoffet acetylkolin i nerveterminalene, slik at det dannes aksjonspotensiale i alle muskelcellene som brer seg i hele muskelen og fører til en kontraksjon.

6.0 Metode

Opgaven baserer seg på kjent kunnskap og litteratur om tema og er derfor et litteraturstudie (40). For å komme til bunns i problemstillingen er det utført strategisk søking etter relevante forskningsartikler om tema og videre analytisk gjennomgang av disse.

6.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For å begrense utvalget og gjøre funnene reproduserbare ble inklusjons- og eksklusjonskriterier presentert i tabell 1 valgt.

Tabell 1:

Inklusjon	Eksklusjon
Intervensjonsstudier, RCT, in vitro og in vivo	Case-studier, metaanalyser og reviews
Artikler på engelsk	Andre språk
Artikler med sammendrag	Artikler uten sammendrag
Studier utført de siste 20 år	Studier utført før 1995
Spesifikke målingsmetoder	Studier med subjektiv måling av resultat

I oppgaven ble det valgt å inkludere både in vivo og in vitro studier. Dette for å få med studier som kan knytte fysiologiske virkningsmekanismer både på cellenivå og i levende organismer. Studier med hovedformål å undersøke effekt på smerte ble ekskludert grunnet ønske om å finne spesifikke fysiologiske virkningsmekanismer og ikke faktorer som måles subjektivt, som ved bruk av f.eks smerteskala. Det er i tillegg utført utallige studier på manuell behandling og smertelindring. På grunn av begrenset tid ville dette vært vanskelig å inkludere. Kriteriet om relativt nyere studier, samt krav om abstract ble også satt på bakgrunn av dette.

6.2 Databaser og søkestrategi

Databasene Medline og Cinahl ble brukt til litteratursøk for oppgaven. Disse ble valgt på bakgrunn av anbefaling fra veileder. I tillegg er dette store databaser anbefalt gjennom biblioteket på Høgskolen Kristiania. Generelle søk etter artikler for manuell og osteopatisk behandling ble utført først. Søkene ble deretter delt opp etter spesifikke type teknikker. Spesifikke søkeord ble valgt på bakgrunn av funn under tilfeldig søk tidlig i søkeprosessen, ord sett arbeidet med teoridel og prosjektbeskrivelse. Disse ble så strategisk knyttet sammen mot osteopatisk behandling og teknikker gjennom søkestrenger. I Cinahl ble artikler fra Medline sin database ekskludert. Tabell 2 viser søkestrenger og treff utført i Medline, tabell 3 viser tilsvarende utført i Cinahl.

Tabell 2: Søkestrategi i MEDLINE.

	Searches	Results	Search type
1	Mobilization techniques.mp. or "Range of Motion, Articular"/	37742	Advanced
2	Low-velocity high-amplitude.mp.	2	Advanced
3	Articulatory.mp.	2346	Advanced
4	Springing.mp.	137	Advanced
5	Cranio sacral.mp. or Osteopathic Medicine/	2797	Advanced
6	Cranial sacral.mp.	6	Advanced
7	Sacrum/ or Musculoskeletal Manipulations/ or craniosacral therapy.mp. or Skull/	39638	Advanced
8	Manipulation, Chiropractic/ or Manipulation, Spinal/ or HVLA.mp.	2018	Advanced
9	Manipulation, Orthopedic/ or Manipulation, Spinal/ or high velocity low amplitude.mp. or Chiropractic/	7681	Advanced
10	Osteopathic Medicine/ or Manipulation, Osteopathic/ or Osteopathic treatment.mp.	3495	Advanced
11	Osteopathic Techniques.mp.	8	Advanced
12	Manual Therapy.mp. or Musculoskeletal Manipulations/	2281	Advanced
13	Soft Tissue Manipulation*.mp.	53	Advanced
14	Message/ or Myofascial Release.mp.	5320	Advanced
15	Counterstrain.mp.	38	Advanced
16	Strain Counterstrain.mp.	16	Advanced
17	Balanced Ligamentous Strain.mp.	0	Advanced
18	Manipulation, Osteopathic/ and Balanced Ligamentous Tension.mp.	2	Advanced
19	Ligamentous Articular Strain.mp.	0	Advanced

20	Muscle Energy Technique*.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	34	Advanced
21	Muscle Energy.mp.	661	Advanced
22	Therapeutic mechanisms.mp.	655	Advanced
23	Mechanisms of action.mp.	26630	Advanced
24	Therapeutic effect.mp.	23439	Advanced
25	Autonomic Nervous System/	23776	Advanced
26	Immunity/ or Immune System/ or Cytokines/ or neuroendocrine immune.mp. or Neuroimmunomodulation/	149271	Advanced
27	Neurophysiology/	6281	Advanced
28	Neuro-endocrinal.mp.	17	Advanced
29	Peripheral Nervous System/	3329	Advanced
30	Homeostasis/	48824	Advanced
31	Self-regulatory.mp.	1699	Advanced
32	Self-healing.mp.	1646	Advanced
34	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	281598	Advanced
35	1 or 2 or 3 or 4 and 34	107	Advanced
36	5 or 6 or 7 and 34	203	Advanced
37	8 or 9 and 34	89	Advanced
38	10 or 11 or 12 and 34	66	Advanced
39	13 or 14 and 34	121	Advanced
40	15 or 16 and 34	0	Advanced
41	17 or 18 or 19 and 34	2	Advanced
42	20 or 21 and 34	16	Advanced

Tabell 2: Søkestrategi i Cinahl.

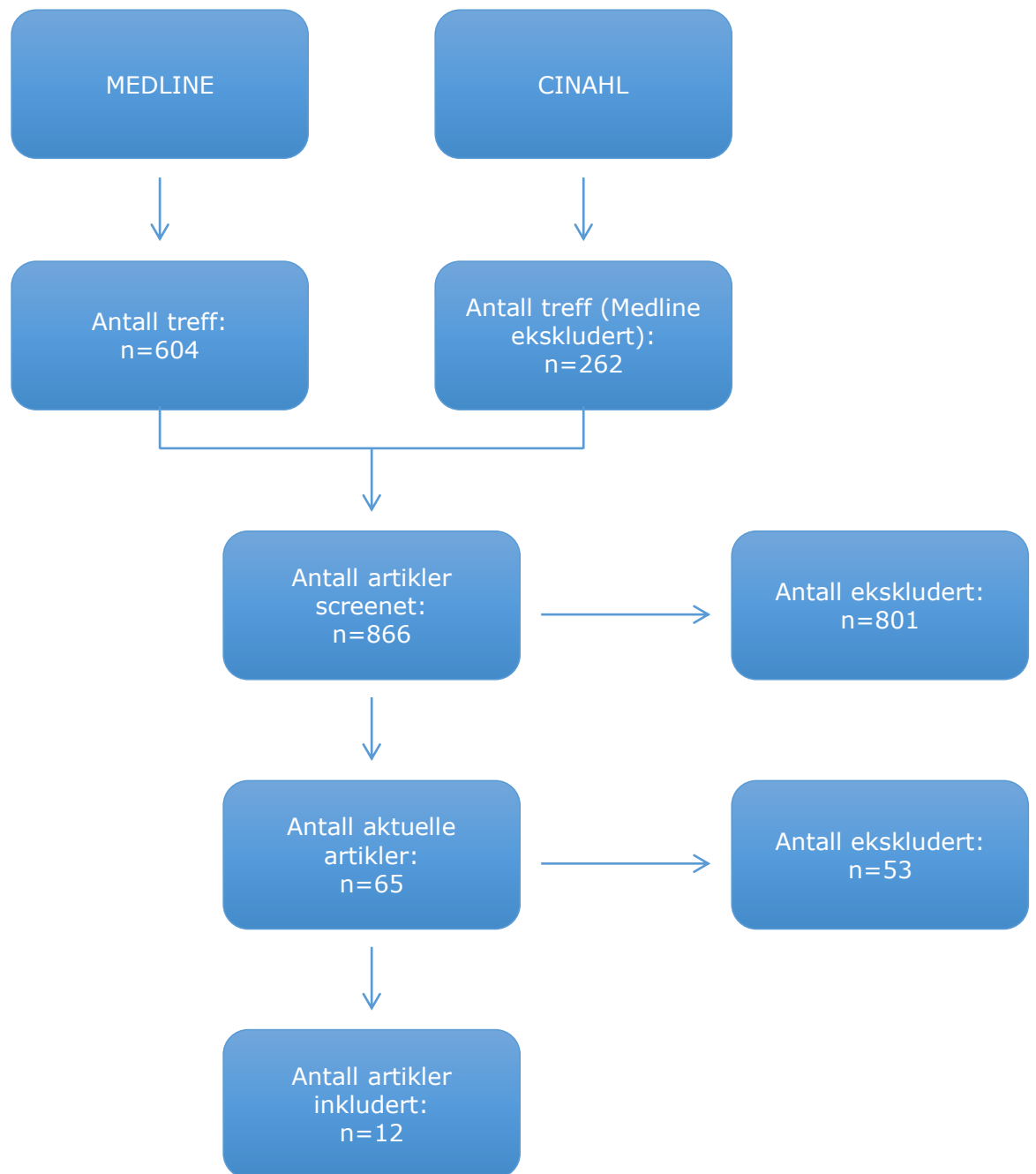
	Searches	Results	Search Type
S1	"Mobilization techniques"	95	Search modes – Boolean/phrase
S2	"Low-velocity high-amplitude"	0	Search modes – Boolean/phrase
S3	"Articulatory"	635	Search modes – Boolean/phrase
S4	"Springing"	52	Search modes – Boolean/phrase
S5	"Cranio sacral"	13	Search modes – Boolean/phrase
S6	"Cranial sacral"	10	Search modes – Boolean/phrase
S7	(MH "Craniosacral Therapy")	287	Search modes – Boolean/phrase
S8	“HVLA”	70	Search modes – Boolean/phrase
S9	High-velocity Low-Amplitude”	197	Search modes – Boolean/phrase
S10	(MH “Manipulation, Osteopathic”)	450	Search modes – Boolean/phrase
S11	“Spinal Manipulation”	812	Search modes – Boolean/phrase
S12	(MM “Osteopathic Medicine”) OR (MM “Manipulation, Osteopathic”)	545	Search modes – Boolean/phrase
S13	“Osteopathic Treatment”	80	Search modes – Boolean/phrase
S14	“Osteopathic Techniques”	10	Search modes – Boolean/phrase
S15	(MM “Manual Therapy+”)	18181	Search modes – Boolean/phrase
S16	Musculoskeletal Manipulation*	14	Search modes – Boolean/phrase
S17	“Soft Tissue Manipulation”	16	Search modes – Boolean/phrase
S18	(MH “Myofacial Release”)	285	Search modes – Boolean/phrase
S19	“Counterstrain “	46	Search modes – Boolean/phrase
S20	“Strain Counterstrain”	29	Search modes – Boolean/phrase
S21	“Balanced Ligamentous Strain”	0	Search modes – Boolean/phrase
S22	“Balanced Ligamentous Tension”	3	Search modes – Boolean/phrase
S23	“Ligamentous Articular Strain”	2	Search modes – Boolean/phrase
S24	“Muscle Energy Technique”	67	Search modes –

			Boolean/phrase
S25	“Muscle Energy”	129	Search modes – Boolean/phrase
S26	Therapeutic Mechanism*	596	Search modes – Boolean/phrase
S27	“Mechanism* of action”	1520	Search modes – Boolean/phrase
S28	Therapeutic Effect*	5263	Search modes – Boolean/phrase
S29	(MH “Autonomic Nervous System+”) OR (MH* “Sympathic Nervous System”) OR (MH* “Peripheral Nervous System+”) OR (MH “Parasympatic Nervous System+”)	16209	Search modes – Boolean/phrase
S30	(MH “Immune System+”)	25667	Search modes – Boolean/phrase
S31	(MH “Immunity+”)	15101	Search modes – Boolean/phrase
S32	(MH “Cytokines+”)	28442	Search modes – Boolean/phrase
S33	(MH “Neuroendocrine System+”) OR “Neuroendocrine Immune”	425	Search modes – Boolean/phrase
S34	“Neuroimmunmodulation”	2	Search modes – Boolean/phrase
S35	“Neuroimmunology”	22	Search modes – Boolean/phrase
S36	(MH “Neurophysiology”)	769	Search modes – Boolean/phrase
S37	“Neuro-Endocrinal”	1	Search modes – Boolean/phrase
S38	(MH “Homeostasis+”)	12515	Search modes – Boolean/phrase
S39	“Self-Regulatory”	418	Search modes – Boolean/phrase
S40	(MH “Self Regulation”)	2153	Search modes – Boolean/phrase
S41	“Self-Healing”	134	Search modes – Boolean/phrase
S42	S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41	97403	Search modes – Boolean/phrase
S43	S1 OR S2 OR S3 OR S4 AND S42	11	Limiters Abstract Available; Exclude MEDLINE records Narrow by language: - English Search Modes –

			Boolean/Phrase
S44	S5 OR S6 OR S7 AND S42	44	Limiters Abstract Available; Exclude MEDLINE records Narrow by language: - English Search Modes – Boolean/Phrase
S45	S8 OR S9 OR S10 OR S11 AND S42	27	Limiters Abstract Available; Exclude MEDLINE records Narrow by language: - English Search Modes – Boolean/Phrase
S46	S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 AND S42	170	Limiters Abstract Available; Exclude MEDLINE records Narrow by language: - English Search Modes – Boolean/Phrase
S47	S17 OR S18 AND S42	8	Limiters Abstract Available; Exclude MEDLINE records Narrow by language: - English Search Modes – Boolean/Phrase
S48	S19 OR S20 AND S42	0	Limiters Abstract Available; Exclude MEDLINE records Narrow by language: - English Search Modes –

			Boolean/Phrase
S49	S21 OR S22 OR S23 AND S42	0	Limiters Abstract Available; Exclude MEDLINE records Narrow by language: - English Search Modes – Boolean/Phrase
S50	S23 OR S24 AND S42	2	Limiters Abstract Available; Exclude MEDLINE records Narrow by language: - English Search Modes – Boolean/Phrase

Figur 1: Flytskjema utvalgsprosess.



6.3 Metodekritikk

Det ble valgt å ekskludere artikler hvor sammendrag ikke var tilgjengelig. Dette på grunn av begrenset tid til oppgaven. Flere gode studier kan ha blitt ekskludert på bakgrunn av dette kriteriet. Det ble kun brukt to databaser for søk etter relevante studier. Til tross for at databasene som ble valgt er kjente og gode kan flere relevante studier for oppgaven være tilgjengelig i andre databaser.

7.0 Resultater

I dette kapittelet vil de 12 artiklene bli presentert så informativ og objektivt som mulig. Med bakgrunn i antall artikler ble det besluttet å presentere disse i tabeller for å gjøre det så oversiktlig som mulig. Grunnet begrenset med plass i tabellene ble ikke sted, rekrutteringsprosedyre, inklusjons- og eksklusjonskriterier for studiene tatt med her. Studentene valgte derfor å fokusere på å forklare metoden så kortfattet og nøyaktig som mulig.

Tittel: Spinal manipulative therapy reduces inflammatory cytokines but not substance P production in normal subjects (30).

Forfattere: Teodorczyk-Injeyan JA, Injeyan HS, Ruegg R.

Tidsskrift, år: J Manipulative Physiol Ther. 2006 Jan;29(1):14-21.

Formål	Metode	Resultater	Konklusjon
<p>Å måle effekten av én enkelt spinal manipulasjon (SMT) på lipopolysakkarid (LPS)-indusert produksjon av de inflammatoriske cytokinene TNF-α og IL-1β in vitro.</p> <p>Siden produksjon av disse cytokinene kan være regulert av substans P (SP), ble også effekten av SMT på systemisk (in vivo) utslipp av SP også undersøkt.</p>	<p>64 asymptotiske personer, matchet på alder og kjønn deltok. Deltakerne hadde ikke mottatt spinal manipulasjon de siste 6 mnd før studiens start.</p> <p>Deltakerne ble screenet for restriksjoner i øvre thorakal columna (T1-T6), før de randomisert ble tildelt en av følgende grupper:</p> <p>Spinal manipulasjon (SMT): Én enkelt bilateral hypothenar-type manipulasjon mot aktuelle thorakale segment, dokumentert ved hörbar kavitasjon.</p> <p>Sham behandling (SHM): Identisk oppsett som SMT, men med en posisjonering og retning på impuls som ikke førte til kavitasjon av leddet.</p> <p>Venepunksjon kontroll (VC): Mottok samme behandling som SMT og SHM med unntak av selve impulsen.</p> <p>Blodprøver ble tatt av alle deltakere før intervensjon (kontroll), 20 min etter og 2 timer etter behandling.</p> <p>Blodkulturene ble stimulert med LPS i doser på 1, 5 og 10 $\mu\text{g/mL}$ for å sikre at alle signalveier for LPS gjenkjenning ble aktivert.</p>	<p>LPS-indusert produksjon av TNF-α</p> <p>I VC- og SHM-prøvene undersøkt 20 min etter intervensjon var økningen av TNF-α signifikant ($P < 0.05$) kun i prøver stimulert med høyeste dose LPS.</p> <p>Etter 2 timer var imidlertid økningen signifikant ($P < 0.05$ til .001) ved alle konsentrasjons-doser.</p> <p>I alle prøver fra SMT-intervensjonen fant man en signifikant ($P < 0.05$) reduksjon i TNF-α både 20 min og 2 timer etter behandling.</p> <p>LPS-indusert produksjon av IL-1β</p> <p>Produksjon av IL-1β økte signifikant ($P < 0.05$ til .001) i kontrollgruppene.</p> <p>Signifikant ($P < 0.05$) nedgang i IL-1β sekresjon ble observert i prøver fra SMT-intervensjonen med høyest dose LPS.</p> <p>Konstitutiv Cytokin-sekresjon i LPS-frie prøver</p> <p>2 timer etter intervensjon var den konstitutive konsentrasjonen av TNF-α økt to til tre ganger hos både SHM og VC, men ikke hos SMT.</p> <p>Ingen LPS-frie prøver inneholdt IL-1β som kunne observeres med analysens sensitivitet.</p> <p>Serum-nivåer av SP</p> <p>Ingen signifikante forskjeller i SP mellom gruppene ble observert.</p>	<p>SMT-behandlede personer viser en tidsbetenget nedgang i LPS-indusert produksjon av inflammatoriske cytokiner urelatert til systemiske nivåer av substans P.</p> <p>Dette indikerer en SMT-relatert nedregulering av inflammatoriske responser via en hittil ukjent mekanisme.</p>

Tittel: Dosed myofascial release in three-dimensional bioengineered tendons: effects on human fibroblast hyperplasia, hypertrophy, and cytokine secretion (31)
Forfattere: Cao TV, Hicks MR, Campbell D, Standley PR.
Tidsskrift, år: J Manipulative Physiol Ther. 2013 Oct;36(8):513-21.

Formål	Metode	Resultater	Konklusjon
<p>Undersøke effekten av ulik magnitudo og varighet assosiert med dosert myofascial release (MFR) på proliferasjon, hypertrofi og sekresjon av cytokiner i menneskelige fibroblaster.</p>	<p>Menneskelige dermale fibroblaster (1000 celler/μL) ble strukturert uniaxialt i retning dens primære akse ved bruk av ulike profiler. Modellert MFR-profil Fibroblastene ble rolig struktret utover sin opprinnelige hvilelengde med en hastighet på 2,5%/s til maksimal magnitudo ble nådd. Tids-dosert MFR-profil Fibroblastene ble forlenget til 6% utover sin hvilelengde, med en hastighet på 2,5%/s. De ble så holdt i 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, eller 5 minutter. Strekken ble så sluppet med en hastighet på -1,5%/s til utgangslengde ble oppnådd. Magnitudo-dosert MFR profil Med samme hastighet som de andre modellene ble fibroblastene forlenget til 0, 3%, 6%, eller 12% utover sin hvilelengde og holdt i 90 sekunder, før de ble sluppet tilbake til utgangslengde. Fibroblastene ble samlet inn 48 timer etter behandling.</p>	<p>Proliferasjon og hypertrofi Ingen signifikante endringer ble observert i noen av gruppene. Cytokiner og vekstfaktor Den tids-doserte MFR-profilen viste økning i sekresjon av vekst-regulert onkogen, IL-3, IL-8, GCSF, angiogenin og thymus aktiviserings-regulerende kjemokinin. Signifikant økning av disse ble derimot kun observert ved 5-minutters MFR-behandling. Variasjon i magnitudo førte til endringer i 3 av de 42 cytokinene som ble testet. Ved 12% MFR ble det observert en signifikant økning i sekresjon av RANTES (kjemotaktisk cytokin) og I-309 (monocytt kjemoattraktant cytokin). Ved 9% MFR ble det observert en signifikant økning i IL-1β.</p>	<p>Studiens resultater tyder på at variasjoner i bio-mekaniske parametere kan føre til et varierende utvalg responser og potensielle kliniske utfall. Lengre varighet og høyere magnitudo ved MFR oppregulerer sekresjon av inflammatoriske mediatorer og virker å være dose-avhengig.</p>

<p>Tittel: Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion (42).</p> <p>Forfattere: Meltzer KR, Standley PR.</p> <p>Tidsskrift, år: J Am Osteopath Assoc. 2007 Dec;107(12):527-36.</p>				
Formål	Metode	Resultater	Konklusjon	
<p>Å undersøke proliferasjon og interleukin-sekresjon i menneskelige fibroblaster som respons til repetative strekkmodeller (RMS) og modellerte indirekte osteopatiske teknikker (IOMT) in vitro.</p>	<p>Data på profilering og 13 interleukiner ble innhentet umiddelbart etter RMS, 24 timer etter RMS (24RMS), 24 timer etter IOMT (24IOMT) og 24 timer etter RMS og IOMT (24RMS+IOMT).</p> <p>BSC (baseline cell secretion) Cellene ble ikke utsatt for RMS eller IOMT.</p> <p>RMS (repetitive motion strain) Cellene ble utsatt for RMS i 8 timer og samlet inn umiddelbart etterpå.</p> <p>24RMS Cellene ble utsatt for RMS i 8 timer og samlet inn 24 timer senere.</p> <p>24IOMT Cellene ble utsatt for IOMT i 60 sekunder og samlet inn 24 timer senere.</p> <p>24RMS+IOMT Cellene ble utsatt for RMS i 8 timer, etterfulgt av en hvileperiode på 3 timer. De gjennomgikk så IOMT i 60 sekunder. Innsamlingen skjedde 24 timer etter IOMT.</p> <p>*Alle cellene var som utgangspunkt strukket 10% over hvilelengde. IOMT innebar da opphør av denne strekken i 60 sekunder.</p>	<p>Proliferasjon 24RMS resulterte i signifikant nedgang sammenlignet med baseline ($P<.05$). 24RMS+IOMT resulterte i signifikant økning sammenlignet med baseline ($P<.05$).</p> <p>Interleukiner RMS profilen førte til signifikant økning av IL-1α ($P<.05$).</p> <p>Celler utsatt for 24RMS profilen viste enda større økning i IL-1α i tillegg til fire andre proinflammatoriske interleukiner (IL-1β), IL-2, IL-3 og IL-6), anti-inflammatoriske IL-1ra, og dobbeltvirkende IL-16 ($P<.05$).</p> <p>Celler utsatt for 24IOMT eller 24RMS+IOMT viste ingen økning i interleukiner.</p> <p>Sekresjon av IL-3 var signifikant redusert i 24IOMT sammenlignet med baseline ($P<.05$).</p> <p>Sekresjon av IL-6 var signifikant redusert i 24RMS+IOMT, sammenlignet med 24RMS alene ($P<.05$).</p>	<p>RMS resulterte i en forsinket inflammatoriske respons og reduksjon i cellulær proliferasjon. IOMT reverserte disse effektene.</p> <p>Disse resultatene tyder på at proliferasjon av fibroblaster i tillegg til uttrykk og sekresjon av pro- og anti-inflammatoriske interleukiner kan bidra til den kliniske effektiviteten til indirekte osteopatiske teknikker.</p>	

<p>Tittel: Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients withn onspecific chronic low back pain (32).</p> <p>Forfattere: Licciardone JC, Kearns CM, Hodge LM, Bergamini MV.</p> <p>Tidsskrift, år: J Am Osteopath Assoc. 2012 Sep;112(9):596-605.</p>				
Formål	Metode	Resultater	Konklusjon	
<p>Å måle konsentrasjoner av IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 og TNF-α hos pasienter med kroniske lave korsryggsmerter (LBP), korrelasjon av disse med nøkkellesjoner og endringer etter osteopatisk manuell behandling (OMT).</p>	<p>70 (av 455) pasienter med kroniske LPB deltok i denne delstudien. Hver pasient gjennomgikk en strukturell osteopatisk undersøkelse før randomisering til enten OMT (n=38) eller sham OMT (n=32).</p> <p>OMT Teknikker ble utført innen 15 minutter etter en standard diagnostisk evaluering. Behandling inkluderte (hvis ikke kontraindisert) HVLA, MVMA, bløtvev, MFR, CS og MET. Teknikkene ble primært utført i den lumbale og sacrale regionen</p> <p>Sham OMT Ble utført innenfor samme tidsramme og begrensninger. Involverte håndkontakt, aktiv og passiv bevegelsesutslag (ROM) og simulert OMT som besto av feil posisjonering, bevegelser og kraft.</p> <p>Seks behandlinger ble utført i uke 0, 1, 2, 4, 6 og 8 med en algoritmisk tilnærming.</p> <p>Bloodprøver ble tatt 30 min før første behandling og ved studiens slutt etter 12 uker. Det var da gått fire uker siden siste behandling.</p> <p>Totalt 55 (28 i OMT, og 27 i sham OMT) av 70 pasienter ble tatt prøver av i uke 12.</p>	<p>Åtte av 10 parvise korrelasjoner blant cytokinene var signifikante ved baseline. De tre sterkeste var IL-1β/IL-6, IL-6/IL-10 og IL-8/TNF-α.</p> <p>IL-1β og IL-6 korrelerte også med antall nøkkellesjoner.</p> <p>Det var kun tre marginalt signifikante parvise korrelasjoner for endringene i cytokin-konsentrasjon: IL-6/IL-10, IL-8/TNF-α og IL-10/TNF-α.</p> <p>Det ble observert signifikant reduksjon av TNF-α hos pasientene i OMT-gruppen (Mann-Whitney $\mu=251.5$; $P=.03$).</p> <p>Det var ingen andre signifikante endringer i cytokin-konsentrasjon mellom gruppene.</p> <p>Blant pasienter som oppnådde moderate og betydelige forbedringer i rygg-spesifikk funksjon ble det observert signifikante reduksjoner i TNF-α sammenlignet med de i sham OMT-gruppen.</p> <p>Motsatt var det ingen assosiasjoner mellom OMT og endringer i TNF-α blant pasienter uten forbedringer etter 12 uker.</p>	<p>Det ble i studien funnet assosiasjoner mellom IL-1β og IL-6 konsentrasjoner og antall nøkkellesjoner.</p> <p>Kun TNF-α viste derimot en signifikant endring som respons til OMT.</p> <p>Det foreslås mer forskning rundt cytokinene IL-1β, IL-6 og TNF-α, for å belyse de underliggende virkningsmekanismer bak OMT hos pasienter med kroniske LPB.</p>	

Tittel: Lymphatic pump treatment repeatedly enhances the lymphatic and immune systems (33).

Forfattere: Schander A, Padro D, King HH, Downey HF, Hodge LM

Tidsskrift, år: Lymphat Res Biol. 2013 Dec;11(4):219-26

Formål	Metode	Resultater	Konklusjon
Måle effekten av gjentatte lymfepumpe behandlinger (LPT) på lymfatisk strøm, antall leukocytter og konsentrasjon av inflammatoriske mediatorer.	<p>Fem voksne, friske hunder ble brukt i studien.</p> <p>Ductus thoracicus (TDL) ble isolert fra bindevevet og ligert. Kaudalt forligeringen ble et PE 60 kateter satt inn og sikret ved ligatur. Lymfe ble så drenert ved atmosfærisk trykk gjennom kateteret.</p> <p>LPT ble utført av en medisinstudent med opplæring i osteopatisk lymfepumpe-teknikker (LPT).</p> <p>Den bedøvede hunden ble lagt i høyre sideliggende posisjon. Ved utførelse av LPT ble ventrale side av hundens mage kontaktet, med hendene plassert bilateralt under den costale-diafragmale overgangen. Abdominale kompresjoner medialt og kranialt ble så utført med en hastighet på ca 1 kompresjon/sekund i totalt 4 minutter. Lymfevæske ble samlet inn i 4 min før behandling (pre-LPT), i 1-minutters intervaller under 4 min med LPT, og i 10 min etter LPT (post-LPT).</p> <p>Etter 90 min pause ble nok en pre-måling (pre-LPT2) og LPT-behandling (LPT-2) utført.</p>	<p>Lymfatisk strøm 4 min LPT førte til økt lymfestrøm fra 0.3 ± 0.1 mL/min (pre-LPT) til et gjennomsnitt på 6.0 ± 1.2 mL/min ($P < 0.001$). Etter opphør av LPT sank lymfestrøm til 0.4 ± 0.1 mL/min ($P < 0.001$).</p> <p>LPT2 førte også til signifikant ($P < 0.001$) økt lymfestrøm, fra 0.3 ± 0.1 mL/min (pre-LPT2) til et gjennomsnitt på 5.5 ± 0.5 mL/min.</p> <p>Det var ikke signifikant forskjell mellom effekten av LPT og LPT2 ($P > 0.05$).</p> <p>Antall leukocytter Antall leukocytter økte signifikant etter 1 min ($P < 0.054$) og fortsatte å øke etter 2, 3 og 4 minutter ved både LPT og LPT2.</p> <p>En signifikant økning var fremdeles til stede 10 min etter både TLP ($P < 0.001$) og TLP2 ($P < 0.01$).</p> <p>Både LPT og LPT2 økte signifikant ($P < 0.001$) fluks av leukocytter i TLD i løpet av 4 min. De neste 10 min etter fullført TLP/TLP2 viste derimot signifikant nedgang ($P < 0.001$).</p> <p>Konsentrasjon av inflammatoriske mediatorer LPT og LPT2 økte signifikant ($P < 0.001$) TLD-fluks av IL-6, IL-8, og KC sammenlignet med pre-LPT/pre-LPT2.</p> <p>Måling 10 min etter LPT og LPT2 viste derimot signifikant nedgang ($P < 0.001$).</p>	Studien har demonstrert at LPT kan gjentas innen en to-timers periode for å stimulere mobilisering av leukocytter, lymfevæske og fluks av inflammatoriske mediatorer.

<p>Tittel: Compression on trigger points in the leg muscle increases parasympathetic nervous activity based on heart rate variability (34). Forfattere: Takamoto K, Sakai S, Hori E, Urakawa S, Umeno K, Ono T, Nishijo H. Tidsskrift, år: J Physiol Sci. 2009 May;59(3):191-7.</p>			
Formål	Metode	Resultater	Konklusjon
Undersøke hvordan aktiviteten i det autonome og spesielt det parasympatiske nervesystemet påvirkes av kompresjon av triggerpoints (TP) i underextremitetene.	<p>Seks kvinnelige forsøkspersoner (gjennomsnittsalder 21.0 ± 0.0, mean \pm SEM) deltok i studien.</p> <p>Etter endt arbeidsdag ble forsøkspersonene bedt om å hvile liggende, mens utstyr ble satt på plass og TP ble identifisert av terapeut. Så fulgte 20 min hvile i liggende stilling for måling av autonome funksjoner (kontroll).</p> <p>Elektroder ble brukt for EKG, mens blodtrykksmåler koblet til monitor viste variasjon i hjertefrekvens (HRV). For å belyse en evt påvirkning ble respirasjonen målt ved bruk av ansiktsmaske koblet til en respirasjonsmonitor.</p> <p>Eiter kontrollmåling ble iskemisk kompresjon påført triggerpunkter i underextremitetene. Samme terapeut utførte den 20 minutters lange prosedyren hver gang.</p> <p>Eiter behandling ble ny 20 minutters måling utført.</p> <p>Spektral analyse av HRV-verdiene før og etter behandling ble brukt for å måle aktivitet i det parasympatiske nervesystemet. Overføringsfunksjon fra ILV til HR ble evaluert ved lineær analyse.</p>	<p>Effekt på kardiovaskulær funksjon Gjennomsnittlig hjertefrekvens for de seks personene ble signifikant redusert fra 67.3 til 65.2 slag i minuttet ($P < 0.05$) etter behandling.</p> <p>Gjennomsnittlig systolisk- (SBP) og diastolisk (DBP) for de seks personene ble signifikant redusert fra henholdsvis 119 til 102 mmHg, og fra 68 til 54 mmHg (paret t-test, $P < 0.05$).</p> <p>Effekt på autonom aktivitet Det ble observert økning i både høy-frekvens komponenten og lav-frekvens komponenten av HRV.</p> <p>Gjennomsnittsverdiene for høy-frekvens komponentene (begrenset til 0.15 – 0.5 Hz) hos de seks personene viste en signifikant økning etter behandling ($P < 0.05$).</p> <p>Økningen i HF kan knyttes til økt innflytelse av respirasjon på HRV,</p>	<p>Resultatene indikerer at iskemisk kompresjon av TP førte til</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Redusert HR, SBP og DBP. 2. Økning i HF-komponenten i HRV. <p>Økningen i HF-komponenten begrenset til 0.15-0.5 Hz kan knyttes til en økt innflytelse av respirasjon på HRV.</p> <p>Sammen med reduksjon i SBP og DBP indikerer disse funnene en økt relativ aktivitet i det parasympatiske nervesystemet som følge av behandlingen.</p>

<p>Tittel: In vitro modeling of repetitive motion injury and myofascial release (35). Forfattere: Meltzer KR, Cao TV, Schad JF, King H, Stoll ST, Standley PR. Tidsskrift, år: J Bodyw Mov Ther. 2010 April; 14(2): 162–171.</p>			
Formål	Metode	Resultater	Konklusjon
<p>Undersøke proliferasjon, hypertrofi, morfologi og sekresjon av cytokiner i menneskelige fibroblaster som respons til repetitive strekk-modeller (RMS) og modellert myofascial release in vitro.</p>	<p>Belastningsprofiler ble designet for å simulere en belastningsskade (RMS), mens simulert myofascial release ble basert på video-morfometrisk analyse av kliniske MFR-behandlinger.</p> <p>Normale menneskelige dermale fibroblaster (NHDF) gjennomgikk en av fire protokoller.</p> <p>Kontroll Cellene ble ikke utsatt for noen form for påvirkning.</p> <p>RMS Cellene ble utsatt for RMS i 8 timer og samlet inn umiddelbart etterpå.</p> <p>MFR Cellene ble utsatt for MFR i 60 sekunder og samlet inn umiddelbart etterpå.</p> <p>RMS+MFR Cellene ble utsatt for 8 timers RMS etterfulgt av MFR tre timer senere. Cellene ble samlet inn umiddelbart etter utført MFR.</p>	<p>RMS førte til forlenging av lamellipodium, cellulær desentralisering, redusert celle-celle kontaktområde. RMS+MFR gruppen demonstrerte en reduksjon i disse endringene.</p> <p>RMS førte til signifikant økt celleomkrets sammenlignet med de andre protokollene ($P < 0.0001$).</p> <p>MFR førte til signifikant reduksjon av celleomkrets sammenlignet med kontroll og RMS alene.</p> <p>RMS resulterte i signifikant økning i apoptose ($P < 0.05$), i tillegg til økt fosforylering av death-associated protein kinase 2 (DAPK-2) med 74% og focal adhesion kinase (FAK) med 58%, sammenlignet med kontroll.</p> <p>Disse responsene ble ikke observert i MFR og RMS+MFR gruppene.</p> <p>Sammenligning med RMS+MFR viste derimot en nedregulering av DAPK-2 på 10% sammenlignet med RMS alene.</p> <p>Det ble ikke observert signifikante forskjeller i proliferasjon mellom de fire gruppene.</p> <p>Av 20 cytokiner ble det kun observert signifikant økning av GRO-sekresjon som følge av RMS+MFR, sammenlignet med kontroll og MFR alene.</p>	<p>Den modellerte RMS-profilen resulterte i økt celledød og tap av intercellulær integritet som er i samsvar med pro-apoptotisk DAPK2- og FAK-signalisering.</p> <p>Behandling med MFR resulterte i normalisert celledød-hastighet og morfologi, begge i samsvar med endringene observert i DAPK2.</p>

<p>Tittel: The effect of muscle energy technique on corticospinal and spinal reflex excitability in asymptomatic participants (36).</p> <p>Forfattere: Fryer G, Pearce AJ.</p> <p>Tidsskrift, år: J Bodyw Mov Ther. 2013 Oct;17(4):440-7.</p>			
Formål	Metode	Resultater	Konklusjon
<p>Undersøke endringer i sentral og spinal motor eksitabilitet, målt ved Hoffman`s refleks og motor utløste potensialer etter utført muskel-energi teknikk i lumbosacralcolumnna.</p>	<p>12 frivillige personer uten ryggsmerte mottok både MET og kontroll-behandling.</p> <p>TMS (transcranial magnetic stimulation) ble brukt for å stimulere motor utløste potensialer (MEP) for måling.</p> <p>EMG av maksimal frivillig kontraksjon (MVC) ble målt for fastå muskelaktivitet under TMS protokollen.</p> <p>MEP ble utløst ved TMS av det kortikale motoriske området for høyre m. gastrocnemius.</p> <p>Hoffmans refleks ble målt fra den posteriore tibiale nerven ved bruk av elektrisk stimulering. Responser ble målt ved bruk av EMG elektroder plassert over laterale hodet til m. gastrocnemius.</p> <p>Kontroll intervensjon (3 min)</p> <p>Osteopaten assisterte personen i sideliggende posisjon, men ingen manuell kraft eller kontakt ble påført.</p> <p>MET intervensjon (3 min)</p> <p>5 min etter kontroll ble MET utført mot L5/S1 segmentet i både venstre og høyre sideliggende posisjon.</p>	<p>Det ble observert signifikante endringer i H-refleks over tid, post hoc analyse viste at en nedgang skjedde etter MET intervensjonen (P=0.005).</p> <p>Medium effekt størrelse for MET ble kalkulert (d = 0.59), mens liten effektsørrelse ble funnet i kontroll intervensjonen (d = 0.19)</p> <p>Det ble også observert signifikant økning i SP - (evoked potential silent period) varighet over tid. Post hoc analyse viste at denne endringen skjedde etter MET intervensjon, men ikke etter kontroll intervensjonen.</p> <p>Medium effekt størrelse for MET ble kalkulert (d = 0.52), mens liten effektsørrelse ble funnet for kontroll intervensjonen (d = 0.04).</p>	<p>MET utført mot lumbosacral-leddet førte til signifikant økning i SP – varighet og signifikant nedgang i H-refleks.</p> <p>Disse funnene antyder at MET fører til nedsatt motor eksitabilitet i motorisk korteks og ryggmarg.</p>

<p>Tittel: Suboccipital Decompression Enhances Heart Rate Variability Indices of Cardiac Control in Healthy Subjects (37).</p> <p>Forfattere: Giles PD, Hensel KL, Paccchia CF, Smith ML.</p> <p>Tidsskrift, år: J Altern Complement Med. 2013 Feb;19(2):92-6.</p>			
Formål	Metode	Resultater	Konklusjon
<p>Undersøke om osteopatisk behandling ved bruk av OA-dekompresjon i øvre cervical kan påvirke autonom kontroll av hjertet, ved måling av hjertefrekvensvariasjon (HRV).</p>	<p>Et kryssdesign ble brukt på 19 deltagere som gjennomgikk tre ulike randomiserte intervensjonsgrupper: OMT, humbug intervensjon og tidskontroll intervensjon.</p> <p>OMT besto av bløtvev og OA dekompresjon.</p> <p>Sham besto av håndbeleggelse på kondylene til pasientene</p> <p>I tidskontroll lå deltagere stille på ryggen.</p> <p>Før hver intervensjon ble deltagere instrumentert for måling av EKG og respirasjon. Deretter fulgte en 20 minutters hvileperiode før baseline måling (6 min). De tre intervensjonene ble så utført i randomisert rekkefølge.</p> <p>HRV ble målt som indikator på autonom kontroll ved bruk av både tidsdomene og frekvensdomenene. Tidsdomene målene inkluderte gjennomsnittlig hjertefrekvens og RR-intervall, i tillegg til standardavvik i normal-normal herteslag (SDNN).</p> <p>Tidsdomenene ble konvertert til frekvensdomene ved bruk av dataprogram.</p>	<p>Det var ikke signifikante forskjeller i hjertefrekvens og HRV mellom baseline-målingene målt før hver intervensjon ($P>0.12$).</p> <p>Det ble observert signifikant økning i hvilende R-R ($P<0.02$) som følge av OMT, men ikke i sham eller tidskontroll.</p> <p>OMT resulterte også i signifikant økt SDNN ($P<0.01$), en endring som var signifikant større enn både sham og kontroll ($P<0.01$).</p> <p>Endringer i frekvensdomene indeksene i HRV var også i samsvar med en økt parasympatisk kontroll assosiert med OMT:</p> <p>Lav-frekvensen var ikke signifikant forskjellig mellom de tre intervensjonene, mens høy-frekvensen var signifikant økt som følge av OMT og uendret som følge av sham og tidskontroll.</p> <p>Lav/høyfrekvens-ratio var således signifikant redusert ved OMT både som endring fra baseline ($P<0.01$) og sammenlignet med sham og tidskontroll (main effect difference, $P=0.033$).</p>	<p>Disse dataene viser at suboccipital dekompresjon kan ha en akutt effekt på HRV. Denne effekten er i samsvar med potensielle endringer i kontrollen av hjertet av det parasympatiske nervesystem.</p>

<p>Tittel: The influence of patient attitude toward massage on pressure pain sensitivity and immune system after application of myofascial release in breast cancer survivors: A randomized, controlled crossover study (38).</p> <p>Forfattere: Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Diaz-Rodríguez L, Fernández-de-las-Peñas C, Sánchez-Salado C, Arroyo-Morales M.</p> <p>Tidsskrift, år: J Manipulative Physiol Ther. 2012 Feb;35(2):94-100.</p>			
Formål	Metode	Resultater	Konklusjon
<p>Evaluerer pasientens forventning til massasje på trigger points (TP) sensitivitet og de immunologiske effektene av myofascial release (MFR) hos brystkreft overlevende (BCS).</p>	<p>20 BCS deltok i studien. Deltagerne ble tilfeldig trukket til eksperimentell gruppen (MFR) eller kontroll. Deltagerne gjennomgikk to økter med tre ukers mellomrom.</p> <p>MFR behandlingen var fokusert på nakke -og skulderområde i 40 minutter.</p> <p>Kontroll besto av undervisning om sunn livsstil som fokuserte på ernæring og ulike relaksasjons teknikker, og små doser fysisk aktivitet tilpasset brystkreft pasienter. Disse øktene varte også i 40 minutter.</p> <p>Spyttprøver ble samlet inn fra alle deltagerne før og etter intervensjonen for vurdering av funksjon til HPA-aksen, sympatiske nervesystemet og immunsystemet.</p> <p>Kortisol og IgA konsentrasjon og α-amylase aktivitet, samt utregning av sekresjonshastighet ble brukt i analysene.</p> <p>Holdning til massasje (ATOM) ved bruk av en skala ble samlet før alle øktene. Denne besto av to deler; om massasjen oppfattes som helsebringende (ATOM-MH) eller behagelig (ATOM-MP).</p>	<p>Analysen av variansen viste en signifikant intervensjon x tid interaksjon for spyttsekresjonshastighet ($P=.010$), men ikke for α-amylase ($P=.111$), IgA konsentrasjon ($P=.655$) og kortisol konsentrasjon ($P=.363$).</p> <p>Parvise sammenligninger viste en signifikant økning i spyttsekresjonshastighet ($P=.005$) etter MFR, men ingen endringer i kontrollgruppen.</p> <p>Da ATOM-MP skalaen ble inkludert i analysen viste det en signifikant påvirkning på IgA ($P=.001$).</p> <p>Det ble ikke funnet signifikante funn for PPT i cervical eller i M.temporalis.</p>	<p>Studien viser at MFR kan stimulere til umiddelbar økt spyttsekresjonshastighet hos BCS. Dette indikerer en parasympatisk effekt av MFR.</p> <p>Det ble også observert økt IgA konsentrasjon, modulert av pasientens positiv holdning til massasje.</p>

<p>Tittel: Effects of rib raising on the autonomic nervous system: a pilot study using noninvasive biomarkers (39). Forfattere: Henderson AT, Fisher JF, Blair J, Shea C, Li TS, Bridges KG. Tidsskrift, år: J Am Osteopath Assoc. 2010 Jun;110(6):324-30.</p>			
Formål	Metode	Resultater	Konklusjon
<p>Formålet var å undersøke effekten av rib raising på det autonome nervesystemet og hypothalamus-hypofyse-binyre aksen ved hjelp av ikke-invasive biomarkører.</p>	<p>Endringer i biomarkører i spytt etter bruk av rib raising ble undersøkt ved bruk av en intervensjonsgruppe og en placebo gruppe. 23 frivillige voksne personer ble valgt ut og tilfeldig randomisert til enten intervensjonsgruppen (rib raising) eller placebo gruppen (lett berøring). Alle deltagerne ga spyttprøver før, umiddelbart etter og 10 minutter etter mottatt rib raising eller placebo behandling. For hver spyttprøve ble det samlet og målt sekresjons-hastighet, α-amylase aktivitet og kortisol nivå.</p>	<p>Av de 23 personene som ble kontaktet, var det 14 personer som fullførte (7 i hver gruppe). Intervensjonsgruppen som mottok rib raising fikk en signifikant nedgang av α-amylase aktivitet umiddelbart etter behandling ($P<0.014$), og 10 minutter etter behandling ($P<0.008$). Det ble ikke en observert signifikant endring i spyttsekresjons-hastighet ($P<0.75$), der en endring er veldig avhengig av det parasympatiske system. En liten, men ikke signifikant reduksjon i kortisol nivå ble observert i begge gruppene.</p>	<p>Rib raising fører til en mulig reduksjon i SNS aktivitet rett etter behandling, uten økt aktivering av hypothalamus-hypofyse-binyre aksen eller det parasympatiske nervesystemet.</p>

Tittel: Lymphatic pump manipulation mobilizes inflammatory mediators into lymphatic circulation (40)

Forfattere: Schander A, Downey HF, Hodge LM.

Tidsskrift, år: Exp Biol Med (Maywood). 2012 Jan;237(1):58-63

Formål	Metode	Resultater	Konklusjon
<p>Undersøke om lymfatiske pumpe teknikker (LPT) mobiliserer inflammatoriske mediatorer inn i lymfatisk sirkulasjon.</p>	<p>Det ble utført to ulike målinger med 6 hunder i hvert eksperiment.</p> <p>I det ene eksperimentet ble Ductus thoracicus (TDL) isolert fra bindevevet og ligert. Gjennom et PE 60 kateter ble lymfjevæske drenert i et atmosfærisk trykk.</p> <p>I det andre eksperimentet ble Ductus mesenterica(MDL) isolert og ligert. Gjennom et PE 60 kateter ble lymfjevæske drenert i et atmosfærisk trykk.</p> <p>Etter ca 60 minutter med intravenøs kanylering av ductusene ble lymfjevæsken samlet inn.</p> <p>Innsamlingen foregikk i fire minutter før LPT (pre-LPT), 4 minutter under LPT og i 10 minutter etter opphøret av LPT (post-LPT).</p> <p>Hastigheten på lymfestrøm ble målt ut i fra volumet av lymfjevæske samlet under disse tidsintervallene.</p>	<p>Effekt på lymfestrøm i TDL LTP økte signifikant TDL lymfestrøm ($P<0.001$). Det ble derimot observert signifikant nedgang under post-LPT ($P<0.01$).</p> <p>LPT økte signifikant konsentrasjon av MCP-1 i TDL ($P<0.05$)</p> <p>LPT økte TDL-strøm av IL-6 ($P<0.05$), IL-8 ($P<0.001$), IL-10 ($P<0.001$), MCP-1 (0.01) og KC ($P<0.001$) sammenlignet med pre-LPT.</p> <p>LPT økte lymfestrøm av SOD i TDL ($P<0.01$) LPT økte lymfestrøm av NT i TDL ($P<0.05$)</p> <p>Effekt på lymfestrøm i MDL LPT førte til signifikant økning av lymfestrøm i MDL ($P<0.05$).</p> <p>Det ble derimot observert signifikant nedgang i lymfestrøm under post-LPT ($P<0.05$).</p> <p>LPT økte MDL strøm av IL-6 ($P<0.05$), IL-8 ($P<0.001$), IL-10 ($P<0.05$), MCP-1 ($P<0.01$) og KC ($P<0.001$) sammenlignet med pre-LPT.</p>	<p>LPT fører til en tidsbetegnet økning av konsentrasjon og strøm av inflammatoriske mediatorer i det lymfatiske system. Dette kan gi en vitenskapelig begrunnelse at klinisk bruk av LPT kan styrke immunforsvaret og behandle infeksjoner.</p>

8.0 Diskusjon

Her vil de ulike studiene presenteres kort ut i fra hvilke systemer teknikkene er ment å påvirke. Svakheter og fremtidige fokusområder belyses kort for hver studie. Svakheter med studentenes egen oppgave diskuteres også, før en sammenfatning presenteres i slutten av kapittelet.

8.1 Påvirkning av immunologiske og endokrine funksjoner

Et felles trekk ved osteopatiske teknikker er at de overfører ulike biomekaniske stimuli til overfladisk og dypt vev, som muskellag og fascien (41). Fibroblaster er den primære celletypen i bindevev som fascia, sener og ligamenter. Deres primære oppgave er å opprettholde homeostasen i den ekstracellulære matriksen gjennom sekresjon, nedbrytning og reorganisering av kollagen, proteoglykaner, fibronektin og laminin. Fibroblastene har imidlertid også blitt foreslått en rolle i modulering av immuncelle-aktivitet og tilrettelegging av lokal produksjon av celler og cytokiner.

Det ble i oppgaven inkludert tre studier (31,35,42) som undersøkte effekter av modellerte strekk belastninger (RMS) og osteopatiske teknikker (OMT) på menneskelige fibroblaster in vitro. Målet bak studiene har vært å bevise at ulike belastningskomponenter unikt kan påvirke prosesser som tilheling av sår, muskelreparasjon og sekresjon av cytokiner. Ulike protokoller ble derfor utviklet for å simulere biomekanisk stimulering gjennom strekk, kompresjon, vridning og slitasje. Dette for å øke kunnskapsgrunnlaget rundt de cellulære mekanismer bak effektene av osteopatiske teknikker.

Meltzer og Standley (2007) (42) observerte at de modellerte RMS-profilene virket å forårsake en forsinket inflammatorisk respons og reduksjon i proliferasjon av fibroblaster. Denne effekten ble ikke observert i cellene som mottok IOMT. IOMT anvendt etter RMS viste seg faktisk å effektivt undertrykke sekresjonen av flere proinflammatoriske cytokiner (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-6) induisert av RMS. Dette indikerer at IOMT er i stand til å inaktivere inflammatoriske fenotyper hos fibroblaster. Dersom klinisk overførbart, kan resultatene tyde på at proliferasjon av fibroblaster i tillegg til uttrykk og sekresjon av pro- og anti-inflammatoriske interleukiner kan bidra til den kliniske effektiviteten bak indirekte osteopatiske teknikker.

RMS kan relateres til overbelastning som er forbundet med en rekke degenerative muskuloskeletale tilstander som carpal tunnel syndrom, korsryggsmerter, rotator cuff syndrome, epikondylitt, isjias og tendinitt (43). Disse tilstandene fører ofte til muskelfibrose og atrofi. Meltzer og medarbeidere (2010) (35) bygget videre på studien fra 2007. De fant umiddelbare effekter av RMS og 60 sekunders MFR på morfologi og hypertrofi. Som følge av RMS ble det observert redusert areal- og omkretsratio sammen med økt FAK-aktivitet og økt apoptose (programmert celledød), sannsynlig mediert av DAPK-2. Endringer av disse cellulære egenskapene kan disponere for myofascielle restriksjoner og spenninger sett in vivo. MFR hadde en dempende effekt på disse responsene. Sammenlignet med RMS alene, resulterte RMS etterfulgt av MFR i signifikante økninger i areal- til omkretsratio. Man kan spekulere om disse endringene gjenspeiler tekstorendringer og økt elastisitet i det myofascielle vevet, resulterende i økt bevegelighet observert i klinisk praksis. De morfologiske og apoptotiske endringene som ble observert virket å være knyttet til cytokinene som ble undersøkt i studien. Forfatterne nevner muligheten for at mekaniske påkjenning kan endre fibroblastenes følsomhet for bestemte cytokiner gjennom oppregulering av celle-overflate reseptorer. De foreslår derfor at videre studier undersøker potensielle forsinkede responser, for eksempel 24 timer etter behandling. Det vises til at forsinkelser fra timer til

dager i cytokin-induksjon, inflammatoriske prosesser og smerte ved belastningsskader og traume mot bløtvev er vanlig i klinisk praksis. For å gjenspeile at det tar litt tid fra skaden påføres og til terapeut oppsøkes for behandling, ble det innlemmet tre timers opphold mellom RMS og MFR. Man kan spekulere om dette var tilstrekkelig tid, eller om det faktisk førte til bedring i seg selv.

Cao et al (2013) (31) siktet på å ytterligere forbedre modellene brukt i de to foregående studiene ved å bruke tredimensjonelle vevstrukturer for å undersøke effekter av ulik magnitudo og varighet ved bruk av MFR. Det ble ikke funnet endringer i cytokinsekresjon ved bruk av samme biofysiske parametere som de i Meltzer et.al (2007, 2010) (35,42). Økning av magnitudo og varighet resulterte derimot i en stegvis økning av både inflammatoriske cytokiner og vekstfaktorer. Resultatene antyder at MFR, gjennom variasjoner i de ulike parametere for biomekanisk stimuli, kan virke både aktiverende og inhiberende for fibroblast-mediert inflammasjon. Verken økning av magnitudo eller varighet hadde en effekt på DNA eller proteininnhold. Det ble derimot observert økt totalvekt for fibroblaster som gjennomgikk MFR med høy magnitudo (12%). Denne økningen foreslås å være knyttet til økt produksjon av ekstracellulære proteiner, som for eksempel kollagen. Videre studier på produksjon av kollagen som respons til strekkmodeller brukt i studien antydes å være på vei.

Det er flere limitasjoner ved disse tre in vitro studiene. Nerver, muskulatur, blodkar og organsystemer er fraværende. Metoden gjør det ikke mulig å reprodusere aspekter man opplever in vivo ved håndspåleggelse, som trykk, endringer i temperatur som følge av vevskontakt og friksjon, samt stimulering av sensoriske nerver. Det vil derfor alltid kunne stilles spørsmål om funnene er klinisk overførbare. Funnene bidra likevel til mulige cellulære forklaringsmekanismer bak effekten av indirekte osteopatiske teknikker, som MFR.

Teodorczyk-Injeyan et.al (2006) (30) fant i sin studie signifikante nedganger i TNF- α og IL-1 β hos gruppen som mottok spinal manipulasjon sammenlignet med kontrollgruppene. TNF- α og IL-1 β er i tillegg til neurotransmitteren substans P (SP) sentrale mediatorer i inflammasjonsprosessen. Det ble ikke observert signifikante endringer av SP konsentrasjoner i noen av gruppene under noe tidspunkt. Det er derfor usannsynlig at SP kan ha bidratt til den observerte moduleringen av cytokinproduksjon. Funnene viser likevel at spinal manipulasjon potensielt kan nedregulere inflammatoriske responser. Dette støtter hypotesen om at spinoviscerale reflekser kan omhandle den funksjonelle aktiviteten til immunsystemet. Mekanismene bak denne anti-inflammatoriske effekten er per dags dato ukjent. Undersøkelser har vist at n.vagus potensielt kan kontrollere sentrale inflammatoriske responser. Pavlov og medarbeidere (2003) (22) viste i sin undersøkelse at LPS-induserte makrofagers produksjon av IL-6, IL-1 β og TNF- α ble hemmet som følge av eksponering av acetylkolin. Denne kolinerge anti-inflammatoriske signalveien skjer gjennom stimulering av n.vagus og påfølgende interaksjon mellom acetylkolin og nikotinreseptor $\alpha 7$ uttrykt i mange celler i immunsystemet (44). Mer direkte bevis som knytter en spinovisceral refleks-effekt på immunsystemet mediert av n.vagus er derimot ikke tilgjengelig. TNF- α hemmere har vist positive resultater i studier på disk-relatert isjias (45,46). Spinal manipulasjon kan således potensielt være et ikke-invasivt alternativ til farmakologisk behandling rettet mot produksjon og/eller aktiviteten til inflammatoriske cytokiner, som TNF- α . I studien ble manipulasjonen utført i thorakale segmenter (T1-T6) hvor nedsatt bevegelse ble funnet av kliniker. Det synes vanskelig å sette kriterier for vellykket og spesifikk manipulasjon. I studien ble hørbar kavitasjon brukt som guide for suksessfull gjennomføring. Det vises til at kavitasjon er ikke et

spesifikt mål for om manipulasjonen faktisk ble utført i ønsket segment. Effektene demonstrert i studien kan dermed ikke knyttes til spesifikke segmenter.

Licciardone og medarbeidere (2012) (32) rapporterte signifikante korrelasjoner mellom IL-6 og IL-1 β og det som ble kategorisert som nøkkeldysfunksjoner hos pasienter med kroniske korsryggsmerter (LBP). IL-6 konsentrasjoner korrelerte også, da i mindre grad, med alvorlighetsgraden av LBP. Den eneste signifikante endringen assosiert med OMT var reduksjonen i TNF- α . Denne reduksjonen var mest tydelig hos pasienter som opplevde spesifikk funksjonsbedring og bedring i alvorlighetsgraden av LBP. Det bygger også opp om funnene Teodorczyk-Injeyan et.al (2006) (30) hvor det ble observert signifikante nedganger i TNF- α som følge av spinal manipulasjon. I motsetning til Teodorczyk-Injeyan et.al sin studie, ble det i denne utført behandlingsøkter bestående av ulike teknikker. Spesifikke virkningsmekanismer kan dermed ikke tilskrives en enkelt teknikk. Det viser uansett at OMT potensielt kan bidra til å redusere TNF- α og slik bedre funksjon og smertenivå hos pasienter med LBP.

Osteopater kan ved bruk av lymfatiske pumpeteknikker (LPT) påvirke det lymfatiske systemet. Det ble inkludert to studier på dette området. Begge studiene undersøkte effekter av LPT på hunder (33,40). I begge studiene ble det observert økt lymfestrøm som følge av LPT, i tillegg til økt mobiliseringen av inflammatoriske mediatorer. Det ble også vist at LPT kan gjentas innen en to-timers hvileperiode, og fremdeles mobilisere det lymfatiske og immunologiske systemet. Inflammatoriske cytokiner stimulerer til hevelse ved å akkumuleres i interstitiell væske. Dette fører til lavere trykk og influx av proteiner og væske. Ved å mobilisere inflammatoriske mediatorer ut av interstitiell væske og inn i lymfesirkulasjonen, og i tillegg øke lymfestrøm og fjerne overflødig interstitiell væske, kan LPT hemme hevelsesprosessen. Gjentatt bruk av LPT viste en signifikant frigjøring av leukocytter i lymfatisk sirkulasjon, demonstrert ved lymfocytter/mL (33). Siden leukocytter direkte dreper patogener eller induserer en antigen-spesifikk immunrespons via lymfeknuter, vil gjentatte repetisjoner av LPT potensielt kunne ha en stor innvirkning i klinisk praksis. Økt lymfestrøm fører til produksjon og frigjøring av NO fra de lymfatiske endotelcellene. Det ble derimot ikke observert signifikant økning av NO-konsentrasjon i TDL som følge av LPT i Schander et.al (2013) (33) sin studie. Funksjon til NO er å regulere fasiske kontraksjoner og lymfestrøm. Økt lymfestrøm kan inhibere de intrinsiske lymfepumpene, noe som hovedsakelig skyldes produksjon av NO. Det foreslås at denne inhiberingen av de intrinsiske lymfepumpene har blitt utviklet for å spare energi, når lymfesystemet ikke trenger å generere lymfestrøm siden forhøyet interstitielt væsketrykk genererer strøm. Økt lymfestrøm under LPT, kan derfor potensielt redusere tonus i lymfekar og inhibere de intrinsiske lymfepumpene. Dette sparer på energien til lymfepumpene og vil være essensielt i forhold til behandling av ødemer. Denne hypotesen bør testes ut i framtidige studier. Forfatterne påpeker selv at flere anvendelser av LPT med ulike intervaller burde utforskes nærmere i framtidige studier. Retningslinjene for varighet og hyppighet av LPT ikke er konsistente og er dårlig definert. En felles potensiell svakhet med begge studiene er at forsøkene ble gjort på friske hunder. Effekten av LPT på lymfatisk frigjøring av leukocytter og inflammatoriske mediatorer kan bli forsterket eller endret ved en infeksjon, og det er derfor viktig å utforske dette i videre studier. Hvorvidt mekanismene bak LPT vil kunne beskytte oss mot smittsomme sykdommer er enda uklart, og krever mer forskning. Studiene støtter likevel hypotesen om at LPT potensielt kan bedre immunresponser ved å mobilisere leukocytter og inflammatoriske mediatorer i lymfesystemet.

8.2 Påvirkning av det autonome nervesystemet

Resultatene til Fernández-Lao og medarbeidere (2012) (38) viser at MFR kan ha en effekt på det parasympatiske nervesystemet hos pasienter med tidligere brystkreft. Det foreslås at MFR potensielt kan stimulere mekanoreseptorer relatert til det autonome nervesystemet. Forståelse for de bakenforliggende, fysiologiske mekanismer er derimot heller ikke her etablert. Resultatene støtter ikke bruk av MFR for å bedre immunfunksjon og kortisol- eller amylaseaktivitet hos pasientene. Av de mer relevante funnene i studien er innflytelsen til pasientens holdning på den økte effekten av MFR på IgA konsentrasjoner. Dette viser at faktorer som pasientens holdninger kan påvirke resultatet av teknikker som brukes i behandlingen. Det viser også komplekset rundt tilpasning av behandling mot hver enkelte pasient for optimalt resultat. Fremtidige studier burde sammenligne flere typer behandling opp mot en placebogruppe. For økt klinisk relevans burde den langvarige effekten av MFR og/eller annen type behandling undersøkes.

Takamoto og kolleger (2009) (34) demonstrerte i sin studie at kompresjon av TP i underekstremitetene kan stimulere parasympatisk aktivitet. Det foreslås at økt parasympatisk aktivitet, gjennom økt perifer blodgjennomstrømning, potensielt kan redusere kroniske smerter og muskeltretthet. Nedsatt parasympatisk aktivitet er et viktig kjennetegn ved fibromyalgi og kronisk utmattelsessyndrom (47,48). I studien ble det også observert signifikant nedgang i tretthetsfølelse hos deltagerne. Følelse av tretthet har tidligere blitt relatert til sympatisk aktivitet i muskulatur. Av den grunn kan det tenkes at økt parasympatisk aktivitet kan senke sympatisk firing i muskulatur og resultere i nedsatt følelse av tretthet. Det er også rapportert sympatisk hyperaktivitet i ulike patofysiologiske tilstander. Dette inkluderer opphopning av metabolske avfallsstoffer og produksjon av inflammatoriske stoffer grunnet iskemi i underarmen, opphopning av væske i underekstremitetene grunnet negativt trykk, og redusert minuttvolum grunnet dårlig venolymfatisk tilbakestrøm. I studien ble det ikke analyserte direkte sympatisk aktivitet siden LF komponenten av HRV gjenspeiler både sympatisk og parasympatisk aktivitet. Det foreslås studier som overvåker sympatisk aktivitet i muskulatur, for å undersøke eventuelle spesifikke effekter av TP kompresjon på sympatisk aktivitet. Antall forsøkspersoner i studien må sies å utgjøre en svakhet.

Suboccipital dekompresjon kan påvirke indekser av hjertefrekvens variabilitet hos friske pasienter, som antyder økt parasympatisk kontroll (37). Dette ble ikke observert i verken kontroll- eller sham-gruppene og kan dermed linkes som en direkte effekt av behandlingsteknikken. Resultatet bygger på premisset om at HF-power (0.15-0.30 Hz) representerer parasympatisk modulering av hjertefrekvens, og at LF-power (0.04-0.15 Hz) representerer både parasympatisk og sympatisk modulering av hjertefrekvens. LF/HF-forholdet vil dermed representere balansen mellom de to systemene. Det er også anerkjent at SDNN er en funksjon av både sympatisk og parasympatisk modulering, men at det i hovedsak påvirkes av det parasympatiske nervesystemet. Det nevnes at selv om studier har vist at de to delene av det autonome nervesystemet påvirker LF og HF-komponentene, er det fortsatt usikkert hvordan man skal tolke endringer mellom disse. Tolkning av dette er derimot utenfor studentenes rekkevidde i denne oppgaven. En svakhet ved denne studien er at variasjoner i hjertefrekvens ble målt på friske pasienter i hvile, en tilstand hvor det parasympatiske nervesystemet er dominerende. Det er sannsynlig at intervensjoner konstruert for økt parasympatisk aktivitet ikke er effektive under disse forholdene. Deltagerne som mottok OMT behandling først, kan dessuten ha endret responsen til den senere sham-behandlingen. Det kan tenkes at behandlingen påvirket respirasjonen og dermed autonom respons. Selv om det ikke ble observert endringer i respirasjon, kan måling av tidalvolum utelukke dette som

feilkilde ved fremtidige studier. Forsøkspersonene hadde også øynene åpne under behandlingen for å unngå at søvn skulle forekomme. Signifikante forskjeller mellom behandling og sham, som også involvert fysisk kontakt, tilsier dermed spesifikk effekt av behandlingsteknikken.

Henderson et.al (2010) (39) undersøkte effekten av rib-raising på det autonome nervesystemet og HPA-aksen. Rib-raising er en teknikk brukt ved mange indikasjoner, inkludert restriksjoner i thoraks og tilstander assosiert med økt sympatisk aktivitet. α -amylase har i flere studier vist seg å være en veletablert markør for sympatisk aktivitet. En reduksjon i α -amylase ble observert hos alle forsøkspersonene som mottok behandling ved rib-raising. Det ble derimot ikke observert signifikante endringer i spyttsekresjons-hastighet eller kortisolnivå. Dette antyder at teknikken har liten umiddelbar effekt på det parasympatiske nervesystemet og HPA-aksen. Funnene støtter derimot hypotesen om at rib-raising kan modulere sympatisk aktivitet. Mekanismene bak denne moduleringen er derimot også her spekulative. Det nevnes at manipulasjon av costovertebrale ledd har vist seg å påvirke efferent aktivitet i n.phrenicus, og at viscerale mekanoreseptorer har vist seg å modulere efferent sympatisk aktivitet. Linken mellom mekanoreseptorer i de costovertebrale leddene og sympatisk aktivitet er derimot ikke undersøkt ifølge forfatterne. Det er mange ulike måter å utføre rib-raising på. I denne studien ble det brukt rytmiske bevegelser. Faktorer som mengde trykk kan potensielt spille inn på resultatet, og vil også varierer fra person til person. Få forsøkspersoner innebærer både en begrensning for validiteten samt mulighet for å generalisere resultatene. I studien ble det heller ikke sett på varigheten av responsen. Fremtidige studier burde undersøke dette, i tillegg til effekten av teknikken hos personer karakterisert med høy og/eller lav sympatisk aktivitet.

8.3 Påvirkning av det somatomotoriske systemet

Fryer og Pearce (2013) (36) demonstrerte at MET kan føre til en umiddelbar inhibering av motornevron eksitabilitet i motorisk korteks og ryggmargen hos asymptotiske personer. Forfatterne spekulerer om funnene kan indikere en nevrologisk resetting etter MET, som påvirker motorisk rekruttering og fører til muskelrelaksasjon. Den kliniske betydningen er derimot fortsatt spekulativ. Det synes vanskelig for studentene å diskutere betydningen videre med bakgrunn i teori presentert og at det kun ble funnet en studie på området. Varigheten av effekten ble ikke undersøkt og foreslås som et område verdt videre forskning. Som med flere osteopatiske teknikker er det vanskelig å måle nøyaktighet og suksessfull gjennomføring av MET. I denne studien ble teknikken utført én gang på et bestemt segment hos asymptotiske personer. Deltakere med for eksempel LBP kan potensielt respondere annerledes. Gjentatte utførelser av MET på symptotiske personer burde derfor utforskes i fremtidige studier.

8.4 Svakheter med egen studie

Da selvregulering er en prosess bestående av flere faktorer ble det nødvendig for studentene å definere søk etter ulike systemer i kroppen tenkt å delta i prosessen. En potensiell svakhet med oppgaven kan være valg av søkeord og søkestrenger. Disse ble valgt på grunnlag av observasjoner i arbeidet med teoridel tidlig i skriveprosessen. Potensielt bedre og aktuelle søkeord ble observert senere i skriveprosessen. Flere av artiklene som ble plukket ut refererte dessuten til andre studier, ofte med samme forfatter og bruk av teknikk, som ikke ble plukket opp gjennom våre søk. Om dette er en følge av søkeord, databaser eller overseelse fra studentenes side ved screening av artikler vites ikke. De fleste kildene brukt i oppgaven er engelske artikler oversatt til norsk. Mange artikler omhandler teori utenfor omfanget til studentenes utdanning. Selv om studentene selv føler tolkning av disse har gått relativt uproblematisk, vil det alltid være en fare for mistolkning eller feil oversettelse.

Tre in vitro studier ble inkludert for å få med antatte virkningsmekanismer på cellenivå. Som nevnt i diskusjonen, vil det alltid kunne stilles spørsmål om disse funnene er klinisk overførbare. Dette utgjør derfor også en potensiell svakhet. Slike studier er derimot viktige for å utvikle evidensbaserte teorier om virkningsmekanismene bak osteopatiske teknikker. I artiklene tatt med om LPT ble undersøkelsene utført på hunder. Også her vil det kunne stilles spørsmål om funnene er klinisk overførbare til mennesker. Kun én studie som undersøkte effekten på det somatomotoriske systemet ble inkludert. Det kan tenkes at det på dette området fokuseres mer på studier rundt påvirkning av smerte og/eller økt funksjon som følge av behandlingsteknikkene. Grunnet begrenset med tid til oppgaven gjorde at studier med hovedfokus på smerte ikke ble inkludert. Sammenhengen mellom smerte, nedsatt funksjon og bevegelse skal derimot ikke undervurderes. Inklisjon av slike studier kunne potensielt fått frem flere funn på det somatomotoriske systemet, som var en mangelvare i denne oppgaven.

8.5 Kommentar

Osteopatiske teknikker er i prinsippet anvendelse av manuelt guidete krefter, med mål å bedre fysiologisk funksjon og/eller støtte homeostase som har blitt endret grunnet somatiske dysfunksjoner. Når studier ikke utføres på forsøkspersoner med somatiske dysfunksjoner, basert på en fysisk undersøkelse og sykehistorie, undersøker man således ikke den reelle effekten av osteopatisk behandling i sin helhet. Tilpasning av teknikker fra person til person er heller ikke noe som blir tatt hensyn til i slike studier. Dette er faktorer som viser kompleksiteten med å undersøke effekten av osteopatiske teknikker, og ikke minst gjøre resultatene er generaliserbare.

9.0 KONKLUSJON

Studiene funnet i oppgaven viser at osteopatiske teknikker er i stand til å påvirke ulike systemer og cellulære mekanismer viktig for kroppens egen evne til selvregulering. Det er påvist effekter på pro- og anti-inflammatoriske cytokiner, endringer av cellulære egenskaper hos fibroblaster og økt mobilisering av lymfevæske og leukocytter. Det er også vist effekter på det autonome nervesystemet, herunder stimulering av parasympatisk og modulering av det sympatiske. Inhibering av motornevron eksitabilitet i motorisk korteks og ryggmargen viser også at osteopater kan påvirke kroppens motoriske system både perifert og sentralt. De spesifikke mekanismene bak funnene og effekten av det er for mange av funnene spekulative. Dette gjelder spesielt effekter som involverer det autonome og motoriske nervesystemet. Flere studier synes nødvendig for å finne spesifikke virkningsmekanismer for osteopatiske teknikker.

Referanser

1. Glover JC, Rennie PR. Chila AG, executive ed. (2011). "Osteopathic Philosophy" Foundations of Osteopathic Medicine. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins:3-22.
2. Jänig W. Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis. Cambridge University Press; 2008. 633 p.
3. Glover JC, Rennie PR. Chila AG, executive ed. (2011). "Thrust (High Velocity/Low Amplitude) Approach; "The Pop"" Foundations of Osteopathic Medicine. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins:669-681.
4. Glover JC, Rennie PR. Chila AG, executive ed. (2011). "Soft Tissue/Articulatory Approach" Foundations of Osteopathic Medicine. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins:763-785.
5. Glover JC, Rennie PR. Chila AG, executive ed. (2011). "Muscle Energy Approach" Foundations of Osteopathic Medicine. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins:682-697.
6. Glover JC, Rennie PR. Chila AG, executive ed. (2011). "Strain and Counterstrain Approach" Foundations of Osteopathic Medicine. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins:749-762.
7. Glover JC, Rennie PR. Chila AG, executive ed. (2011). "Myofascial release Approach" Foundations of Osteopathic Medicine. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins:698-727.
8. Glover JC, Rennie PR. Chila AG, executive ed. (2011). "Lymphatics Approach" Foundations of Osteopathic Medicine. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins:786-808.
9. Brodal, P. Per Brodal: SENTRALNERVESYSTEMET. 5. utg. Oslo: Universitetsforlag; 2013. 646 s.
10. Sand O, Sjaastad ØV, Haug E, Bjålie JG. Menneskekroppen: Fysiologi og Anatomi. 1.utg Oslo; Gyldendal Norsk Forlag 2006. 544s
11. Hodge LM, Downey HF. Lymphatic pump treatment enhances the lymphatic and immune systems. *Exp Biol Med* Maywood NJ. 2011 Oct;236(10):1109–15.
12. ThyagaRajan S, Priyanka HP. Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: relevance to health and diseases. *Ann Neurosci*. 2012 Jan;19(1):40–6.

13. Jara LJ, Navarro C, Medina G, Vera-Lastra O, Blanco F. Immune-Neuroendocrine Interactions and Autoimmune Diseases. *Clin Dev Immunol*. 2006;13(2-4):109–23.
14. Eskandari F, Webster JI, Sternberg EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(6):251–65.
15. Kenney M, Ganta C. Autonomic Nervous System and Immune System Interactions. *Compr Physiol*. 2014 Jul;4(3):1177–200.
16. Benarroch EE. Autonomic-mediated immunomodulation and potential clinical relevance. *Neurology*. 2009 Jul 21;73(3):236–42.
17. Buller KM, Dayas CV, Day TA. Descending pathways from the paraventricular nucleus contribute to the recruitment of brainstem nuclei following a systemic immune challenge. *Neuroscience*. 2003;118(1):189–203.
18. Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2006 Apr;6(4):318–28.
19. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*. 2000 Dec;52(4):595–638.
20. Kin NW, Sanders VM. It takes nerve to tell T and B cells what to do. *J Leukoc Biol*. 2006 Jun;79(6):1093–104.
21. Kohm AP, Sanders VM. Norepinephrine and beta 2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+ T and B lymphocyte function in vitro and in vivo. *Pharmacol Rev*. 2001 Dec;53(4):487–525.
22. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med Camb Mass*. 2003 Aug;9(5-8):125–34.
23. Saeed RW, Varma S, Peng-Nemeroff T, Sherry B, Balakhaneh D, Huston J, et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *J Exp Med*. 2005 Apr 4;201(7):1113–23.
24. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 1999 Nov 1;10(9):359–68.
25. Cutolo M. The roles of steroid hormones in arthritis. *Rheumatology*. 1998 Jun 1;37(6):597–9.
26. Cutolo M, Wilder RL. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000 Nov;26(4):825–39.
27. Dorshkind K, Horseman ND. Anterior pituitary hormones, stress, and immune system homeostasis. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol*. 2001 Mar;23(3):288–94.

28. Pawlikowski M, Stepien H, Komorowski J. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the immune system. *Neuroimmunomodulation*. 1994 Jun;1(3):149–52.
29. Wang HC, Klein JR. Immune function of thyroid stimulating hormone and receptor. *Crit Rev Immunol*. 2001;21(4):323–37.
30. Teodorczyk-Injeyan JA, Injeyan HS, Ruegg R. Spinal manipulative therapy reduces inflammatory cytokines but not substance P production in normal subjects. *J Manipulative Physiol Ther*. 2006 Jan;29(1):14–21.
31. Cao TV, Hicks MR, Campbell D, Standley PR. Dosed myofascial release in three-dimensional bioengineered tendons: effects on human fibroblast hyperplasia, hypertrophy, and cytokine secretion. *J Manipulative Physiol Ther*. 2013 Oct;36(8):513–21.
32. Licciardone JC, Kearns CM, Hodge LM, Bergamini MVW. Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients with nonspecific chronic low back pain: results from the OSTEOPATHIC Trial. *J Am Osteopath Assoc*. 2012 Sep;112(9):596–605.
33. Schander A, Padro D, King HH, Downey HF, Hodge LM. Lymphatic Pump Treatment Repeatedly Enhances the Lymphatic and Immune Systems. *Lymphat Res Biol*. 2013 Dec 1;11(4):219–26.
34. Takamoto K, Sakai S, Hori E, Urakawa S, Umeno K, Ono T, et al. Compression on trigger points in the leg muscle increases parasympathetic nervous activity based on heart rate variability. *J Physiol Sci JPS*. 2009 May;59(3):191–7.
35. Meltzer KR, Cao TV, Schad JF, King H, Stoll ST, Standley PR. In Vitro Modeling of Repetitive Motion Injury and Myofascial Release. *J Bodyw Mov Ther*. 2010 Apr;14(2):162–71.
36. Fryer G, Pearce AJ. The effect of muscle energy technique on corticospinal and spinal reflex excitability in asymptomatic participants. *J Bodyw Mov Ther*. 2013 Oct;17(4):440–7.
37. Giles PD, Hensel KL, Pacchia CF, Smith ML. Suboccipital Decompression Enhances Heart Rate Variability Indices of Cardiac Control in Healthy Subjects. *J Altern Complement Med*. 2013 Feb;19(2):92–6.
38. Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Díaz-Rodríguez L, Fernández-de-las-Peñas C, Sánchez-Salado C, Arroyo-Morales M. The influence of patient attitude toward massage on pressure pain sensitivity and immune system after application of myofascial release in breast cancer survivors: a randomized, controlled crossover study. *J Manipulative Physiol Ther*. 2012 Feb;35(2):94–100.
39. Henderson AT, Fisher JF, Blair J, Shea C, Li TS, Bridges KG. Effects of rib raising on the autonomic nervous system: a pilot study using noninvasive biomarkers. *J Am Osteopath Assoc*. 2010 Jun;110(6):324–30.
40. Schander A, Downey HF, Hodge LM. Lymphatic pump manipulation mobilizes inflammatory mediators into lymphatic circulation. *Exp Biol Med* Maywood NJ. 2012 Jan;237(1):58–63.

41. Flavell SJ, Hou TZ, Lax S, Filer AD, Salmon M, Buckley CD. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation. *Br J Pharmacol*. 2008 Mar;153(Suppl 1):S241–6.
42. Meltzer KR, Standley PR. Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion. *J Am Osteopath Assoc*. 2007 Dec;107(12):527–36.
43. Barr AE, Barbe MF. Pathophysiological tissue changes associated with repetitive movement: a review of the evidence. *Phys Ther*. 2002 Feb;82(2):173–87.
44. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003 Jan 23;421(6921):384–8.
45. Karppinen J, Korhonen T, Malmivaara A, Paimela L, Kyllönen E, Lindgren K-A, et al. Tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, infliximab, used to manage severe sciatica. *Spine*. 2003 Apr 15;28(8):750–3; discussion 753–4.
46. Genevay S, Stingelin S, Gabay C. Efficacy of etanercept in the treatment of acute, severe sciatica: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1120–3.
47. Buskila D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Mar;13(2):117–27.
48. Cordero DL, Sisto SA, Tapp WN, LaManca JJ, Pareja JG, Natelson BH. Decreased vagal power during treadmill walking in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. 1996 Dec;6(6):329–33.
49. Dalland O. Metode og oppgaveskriving for studenter. 5 utg. Oslo: Gyldendal akademiske forlag; 2012. 258 s.