

Bacheloroppgave

Leddmobilisering og manipulering – antatte mekanismer bak
den smertelindrende responsen

av

101955/101995

Innleveringsfrist: 28.04.2017

VF202 - Bacheloroppgave

Bachelor i Osteopati

Antall ord: 12168

April, 2017

Institutt for helsefag - Høyskolen Kristiania

” Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved Institutt for Helsefag - Høyskolen Kristiania. Høyskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.”

Forord

Som studenter ved osteopatlinjen ved Høyskolen Kristiania, har vi blitt undervist i manipulering og mobilisering som behandlingsmetode. Dette er teknikker som benyttes ofte av osteopater og andre manuelle behandlere, og behandlingene har vist seg å være effektive. Allikevel føler studentene at de ikke har nok forståelse for mekanismene bak den smertelindrende effekten. Derfor ønsker studentene å benytte denne muligheten til å utvide sin kunnskap om de antatte mekanismene bak den smertelindrende effekten av manipulering og mobilisering.

Denne bacheloroppgaven har som hensikt å samle inn artikler basert på spesifikke inklusjonskriterier, som er beskrevet i oppgaven. For deretter å belyse og drøfte det forskningen henviser til som antatte mekanismer.

Studentene ønsker å takke Christian Fossum D.O som har veiledet under oppgaveskrivingen og til Sigrid Molden for korrekturlesing av oppgaven. En stor takk går også til våre foreldre, samboere, søsken og medstudenter for deres støtte under denne perioden. Til slutt ønsker studentene å takke ansatte ved biblioteket på Høyskolen Kristiania for tilgang til artikler og materiale.

Sted: Oslo

Dato:28.05.17

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	5
1 Innledning	6
1.1 Presentasjon av tema og problemstilling	6
1.2 Begrunnelse for valg av tema	6
1.3 Avgrensning og presisering av problemstilling.....	6
1.4 Oppgavens hensikt.....	7
1.5 Oppbygging	8
1.6 Begrepsavklaring	8
1.6.1 Ordforklaringer.....	8
1.6.2 Synonymer.....	11
1.7 Teoretisk grunnlag.....	11
1.7.1 Historie	11
1.7.2 Forskjellen mellom manipulering og mobilisering.....	13
1.7.3 Hva er HVLA?.....	13
1.7.4 Hva er mobilisering?	14
1.7.5 Introduksjon til smerte	15
1.7.6 Anatomi – sentrale baner.....	16
1.7.7 PAG og RVM.....	17
1.7.8 Nevrotransmittere	18
2 Metode	19
2.1 Begrunnelse for valg av metode	20
2.2 Fordeler og ulemper med valgt metode.....	20
2.3 Søkestrategi	20
2.4 Kriterier - inklusjon og eksklusjon	22
2.5 Fremgangsmåte av litteratursøk.....	22
2.6 Utvalgsprosessen	25
2.7 Behandling og analyse av data	26
2.7.1 Etikk	26
2.7.2 Kildekritikk.....	27
3 Resultater - Sammendrag av artiklene	28
3.1 Functional MRI Involving Painful Stimulation of the Ankle and the Effect of Physiotherapy Joint Mobilization.....	29
3.2 Functional MRI of the Rat Lumbar Spinal Cord Involving Painful Stimulation and the Effect of Peripheral Joint Mobilization	31

3.3 Joint Manipulation Reduces Hyperalgesia by Activation of Monoamine Receptors but Not Opioid or GABA Receptors in the Spinal Cord	33
3.4 Effect of Spinal Manipulation Thrust Magnitude on Trunk Mechanical Thresholds of Lateral Thalamic Neurons.	36
3.5 Effect of Spinal Manipulation Thrust Duration on Trunk Mechanical Activation Thresholds of Nociceptive-specific Lateral Thalamic Neurons	38
4 Diskusjon	40
4.1 Analyse av resultater - Hva er de antatte sentrale mekanismene.....	40
4.2 Diskusjon av resultater	43
4.2.1 Capsaicin versus Carrageenan	44
4.2.2 Dyrestudier som metode - styrker og svakheter.....	45
4.2.3 Metodisk tilnærming	46
4.2.4 Var resultatene slik som forventet eller om det oppstod det uforutsette resultater .	47
4.2.5 Videre anbefalinger	48
5 Konklusjon	49
Referanseliste	50

Sammendrag

I utdannelsesforløpet til studentene har de antatte mekanismene til manipulering og mobilisering blitt drøftet. Dette har skapt et engasjement for temaet, og studentene ønsket å se nærmere på forskningen tilknyttet de sentrale mekanismene bak den smertelindrende effekten. Dette dannet grunnlaget for problemstillingen: *Hva er de antatte sentrale mekanismene bak den smertelindrende responsen av leddmobilisering og manipulering?*

Hensikten med denne bacheloroppgaven er å redegjøre for hva forskning presenterer som de antatte sentrale mekanismene bak den smertelindrende responsen til manipulering og mobilisering. Dette gjennom en kritisk litteraturstudie, som benytter allerede kjent kunnskap.

Artiklene som er benyttet for å besvare problemstillingen er hentet inn via medisinske databaser som MEDLINE, PubMed, Chinal og Google Scholar, samt skolebibliotekets database. Etter inklusjons- og eksklusjonskriterier, sto studentene igjen med fem relevante artikler. Et resyme av hver enkelt artikkel vil bli gitt i kapittel tre.

En gjennomgang av artiklene viser at det fortsatt er usikkerhet rundt hva de sentrale mekanismene er. Det er derfor på dette tidspunktet vanskelig å komme til en endelig konklusjon, da det fortsatt er lite forskning på temaet, og kun to av fem studier kommer med en konklusjon. Det ser allikevel ut til at mekanismene bak den smertelindrende responsen til disse to teknikkene benytter ikke-opioide baner, nærmere bestemt descenderende inhibitoriske baner som benytter serotonin og noradrenalin tilknyttet periakveduktal grå substans og rostral ventral medial medulla.

nøkkelord: sentrale mekanismer, analgesi, hypoalgesi, manipulering, mobilisering.

1 Innledning

1.1 Presentasjon av tema og problemstilling

Denne bacheloroppgaven omhandler de antatte mekanismene bak den smertelindrende responsen av to spesifikke teknikker, på ledd i kroppen. Problemstillingen som ligger til grunn for denne oppgaven er: *Hva er de antatte sentrale mekanismene bak den smertelindrende responsen (hypoalgesisk effekt) av leddmobilisering og manipulering?*

1.2 Begrunnelse for valg av tema

Tema er valgt ut i fra egen interesse. Mobilisering og manipulering er en stor del av undervisningen og læreplanen ved Høyskolen Kristiania. I osteopatiutdanningen er dette to teknikker som studentene kommer i kontakt med allerede første semester. De antatte virkningsmekanismene har blitt drøftet i undervisningen. Dette har skapt et engasjement for temaet. Ved å utføre teknikkene i undervisningen og på pasienter tilknyttet Studentklinikken ved Høyskolen, har studentene observert smertelindrende effekter, men har foreløpig lite kunnskap om mekanismene bak. Derfor ønsker studentene å se nærmere på de antatte sentrale mekanismene bak den smertelindrende responsen tilknyttet teknikkene.

I sitt arbeide for å finne tema til bacheloroppgaven, leste studentene flere studier som gikk på effekten av manipulering og mobilisering. Det studentene oppdaget var at flere av studiene pekte på Periakveduktal grå substans (PAG) og dens nedadstigende inhibitoriske baner som forklaring på den smertelindrende effekten. Om dette var en teoretisk modell utarbeidet etter forsøket i 1969, som viste PAG sin rolle i smertelindring, eller om det faktisk var studier på dette, var ukjent for studentene ⁽¹⁾. Dette viste at studentene manglet kunnskap om de sentrale mekanismene for manipulering og mobilisering, og etter samtale med veileder ble temaet valgt.

1.3 Avgrensning og presisering av problemstilling

Studentene har valgt to teknikker: mobilisering og manipulering. Definisjonen av manipulering avhenger av profesjonen. I osteopatiprofesjonen defineres manipulering som, *high velocity, low amplitude* teknikk (HVLA). Dette er en ledd-teknikk med hurtig impuls som ofte avgir lyd. Mobilisering i osteopatiprofesjonen omtales som rytmisk tøyning eller artikulering. Begge teknikkene er direkte teknikker som benyttes på ledd.

Årsaken til at oppgaven omhandler to teknikker, er behovet for å finne nok studier som omhandler mekanismene bak, da det finnes lite forskning på området. Teknikkene som er valgt, er de mest vanlige innenfor manuell behandling. Bruken av slike teknikker er datert lang tilbake i tid, men forskningen på virkningsmekanismene er av nyere dato. Det er fortsatt knyttet usikkerhet til hvilke mekanismer det er snakk om. Derfor har studentene presisert ordet “antatte” i problemstillingen.

Mekanismene bidrar til å forklare hva som skjer, under behandlingsteknikkene, som medvirker til den effekten man oppnår. Mekanismer blir ofte delt inn i perifere og sentrale mekanismer. Perifere mekanismer er det som skjer fra ryggmargen og ut til kroppen, slik som endringer i vevet rundt et ledd. Eksempler er aktivering av muskel- og ledd reseptorer, og stimulering av arterier, vener og lymfer. Sentrale mekanismer er de forandringene som skjer fra ryggmargen og i hjernen. Med sentrale mekanismer menes: mekanismene forbundet med aktivering av sentralnervesystemet. Nærmere bestemt PAG og de smertehekkende nedadstigende baner. PAG er et område i midthjernen, rundt den cerebrale akvedukten som inneholder grå substans. Det er dette området i hjernen som forskerne mener er ansvarlige for smertelindring. Studentene har i denne oppgaven valgt å fokusere på de antatte sentrale mekanismene og ser bort ifra de perifere mekanismene. Dette fordi man ønsket et fokus på endringer som skjer mellom hjernen og ryggmargen. Studentene så seg nødt til å snevre inn oppgaven på denne måte på grunn av tidsaspektet og oppgavens omfang.

1.4 Oppgavens hensikt

Dette er en profesjonsrettet fordypningsoppgave, som benytter seg av kunnskaper fra studiet, i tillegg til litteratur og fagartikler for å besvare problemstillingen. Oppgaven er avsluttende prosjektarbeid for å oppnå tittelen bachelor i osteopati (B.Sc.).

Oppgavens hensikt er å kritisk evaluere litteraturen om temaet som omhandler mekanismene bak den smertelindrende responsen til mobilisering og manipulering. Dette for å kartlegge kunnskap som studentene mener osteopatene har behov for, gjennom en vitenskapelig og metodisk tilnærming.

1.5 Oppbygging

Oppbyggingen av bacheloroppgaven følger de formelle kravene gitt i retningslinjene til Institutt for helsefag ved Høgskolen Kristiania. Retningslinjene beskriver hvordan en faglig akademisk oppgave skal bygges opp, etter IMRoD strukturen. Denne oppgaven følger strukturen som inneholder fem hoveddeler: Innledning, metode, resultater, diskusjon og konklusjon.

Innledningen vil inneholde det teoretiske grunnlaget for problemstillingen, og fakta om oppgaven. Delen inneholder også presentasjon av problemstillingen, oppgavens avgrensninger, ord forklaringer og synonymer.

Metodedelen beskriver oppgavens metode, beskrivelse av litteraturstudie som metode, gjennomføring av innsamling og kriterier for valg av litteratur og artikler. I resultater vil det legges frem resymé av valgte studier som belyser problemstillingen.

Drøfting av funn fra artikler opp mot vår problemstilling og kritisk vurdering av metodisk tilnærming vil skje i diskusjonsdelen. I konklusjonsdelen vil resultatene bli oppsummert og forklaring av svar på problemstillingen fremlagt.

1.6 Begrepsavklaring

Bacheloroppgaven tar høyde for grunnleggende kunnskaper i anatomi og grunnfag medisin, det vil derfor ikke bli oppgitt i ordforklaringen. Studentene mener allikevel det er behov for å forklare smerte terminologien, for å få en bedre forståelse av oppgaven.

1.6.1 Ordforklaringer

Analgesi: Fravær av smerte som følge av stimulering som normalt ville være smertefullt ⁽²⁾.

ANOVA: Statistisk metode som sammenligner gjennomsnittet i to eller flere grupper opp mot hverandre. Metoden sammenligner også mengden av variasjon mellom gruppene med mengden variasjon i gruppene ^(3,4).

Bicuculline methioide: GABA antagonist. Kjemisk substans som kan benyttes i medisinske forsøk til å blokkere GABA_A reseptorer ⁽⁵⁾.

Capsaicin: I forskningssammenheng: en irritant, uthentet fra chilipepper, som kan fremprovosere mekanisk hyperalgesi ^(6,7).

Carrageenan: I forskningssammenheng: en irritant, uthentet fra tang/sjøgress som kan fremprovosere mekanisk hyperalgesi ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Duncan's multiple range test: Statistisk multisentret test, som ser på hvor forskjellen i ANOVA analysen ligger og mellom hvilke grupper ⁽⁴⁾.

Hyperalgesi: Økt smerterespons fra et stimuli som normalt provoserer til smerte. Nåværende forskning tyder på at hyperalgesi er en konsekvens av forstyrrelse av det nociceptive systemet med perifer eller sentral sensibilisering, eller begge deler ⁽²⁾.

Hypoalgesi: Mindre smerte ved et normalt smertefull stimulus ⁽²⁾.

Isotonic saltvann: Saltvann med pH 7,2, benyttes ofte som kontrollgruppe ved forsøk som benytter substans injeksjoner. Da væsken har samme osmolære konsentrasjon som vevsvæskene ^(11,12)

Ketanserin tartrate: Kjemisk substans som binder seg til, men ikke aktiverer spesifikke 5-HT_{2A} serotonin reseptorer. En serotonin antagonist som blokkerer 5-HT_{2A} serotonin eller serotonin agonister ⁽¹³⁾.

Kruskal-/Wallis-test: En analytisk/statistisk test for å måle hvorvidt det er en statistisk signifikant forskjell mellom to eller flere grupper ⁽¹⁴⁾.

Mann-Whitney U test: En ikke parametriske test for å måle eventuelle forskjeller mellom grupper i et forsøk ⁽¹⁵⁾.

MDL-72222 / 3-tropanyl-3,5-dichlorobenzoate: Kjemisk substans som binder seg til, men ikke aktiverer spesifikke 5-HT₃ serotonin reseptorer. En serotonin antagonist som blokkerer 5-HT₃ serotonin eller serotonin agonister ⁽¹⁶⁾.

Methysergide maleate: Kjemisk substans som binder seg til, men ikke aktiverer serotoninreseptorer. En serotoninantagonist som blokkerer serotonin eller serotonin agonister ⁽¹⁷⁾.

Morphine sulfate: Substans som binder seg til og aktiverer opioide reseptorer. Agonist til opioide reseptorer ⁽¹⁸⁾.

Muscimol: Substans som binder seg til og aktiverer GABA reseptorer. Agonist til GABA_A reseptorer, som hovedsakelig blir benyttet i dyre- og vevsstudier ⁽¹⁹⁾.

Naloxone hydrochloride dihydrate: Kjemisk substans som binder seg til, men ikke aktiverer opioide reseptorer i sentralnervesystemet. En opiat antagonist som blokkerer opioide reseptorer eller deres agonister ⁽²⁰⁾.

NAN-190 / piperazine hydrobromide: Kjemisk substans som binder seg til, men ikke aktiverer spesifikke 5-HT_{1A} serotonin reseptorer. En serotoninantagonist som blokkerer serotonin eller serotonin agonister ⁽²¹⁾.

Preliminær studie: En studie som blir gjennomført før pilotstudien og hovedstudien. Skal innhente data og informasjon for videre planlegging og utførelse av studien. Dette for å maksimere sjansen for at studien blir gjennomført med suksess ⁽²²⁾.

Statistical Analysis Software (SAS): Integrert system av programvareprodukter som kan benyttes ved statistiske analyser, utvikle grafer etc. ⁽²³⁾.

Stereotaxic: Tredimensjonal ramme som benyttes i nevrokirurgi og nevrologiske studier, for å lokalisere områder i hjernen basert på koordinatsystem ⁽²⁴⁾.

Two-tail student's t-test: Statistisk test som evaluerer om det er en differanse mellom to prøver ⁽²⁵⁾.

von Frey filament: Måleenhet for å måle sensitiviteten/nocisepsjonen i huden eller dura. Kan benyttes for å avgjøre ved hvilken kraft av stimulus subjektet reagerer ⁽²⁶⁾.

Yohimbine hydrochloride: Kjemisk substans som binder seg til, men ikke aktiverer α_2 - adrenergic reseptorer ⁽²⁷⁾.

1.6.2 Synonymer

Nedadstigende baner: Descenderende baner

Smertelindrende respons: Hypoalgesi, anti-hyperalgesi og analgesi

1.7 Teoretisk grunnlag

1.7.1 Historie

I dag er manipulasjon og leddmobilisering to teknikker som benyttes over hele verden. Dette innenfor flere ulike profesjoner som osteopati, kiropraktikk og fysioterapi. For å forstå bruken av denne type behandling og dens unike plass i medisinen, er det viktig å evaluere historien ^(28 s.1). Manuell behandling kan dateres helt tilbake til det gamle Hellas og Hippokrates ^(29 s.5,30). Allerede 400 år f. Kr. har manipulasjon blitt detaljert beskrevet og aktivt blitt brukt som behandlingsform. Manipulasjonen har røtter fra store deler av verden, og ble tidlig brukt for behandling av muskuloskeletale plager, men det er først i denne tidsperioden at den direkte kan bevises.

Gjennom århundre har manuell behandling gått ut og inn av legeprofesjonen ⁽³⁰⁾. Fra midten av 1800-tallet ble manipulasjon sett på som uetisk, det til tross for at leger tidligere hadde henvist pasienter til *bonesettere* for alternativ behandling. Legene hadde på dette tidspunktet autorisasjon, i motsetning til *bonsetters*. Mot slutten av århundret var manipulasjon igjen tilgjengelig som behandling innenfor den medisinske profesjonen, men ikke på lik linje som tradisjonelle medisinske behandlingen. Det var på dette tidspunktet at osteopati og kiropraktikken ble etablert ^(29 s.39, 31 s.3-4). Formålet med disse alternativene behandlingsformene var å kompensere for mangler i den tradisjonelle medisinske behandlingen. Dette innebar blant annet bruken av manipulative teknikker som behandling.

På 1870-tallet vekket *bonesetting* en interesse hos Dr. Andrew Taylor Still (1828-1917) ^(29 s.39-45). Etter å ha mistet tre av sine barn til cerebro-spinal meningitt, valgte Still å ta et oppgjør med den medisinske profesjonen. Som en reaksjon på dette grunnla han osteopati som behandlingsform. I dag er han regnet som osteopatiens far. Hans osteopatiske filosofi ble introdusert i 1874 og bestod av to grunnleggende hypoteser: «*The body has within itself the power to combat all disease*» - «*The cause of all disease is dislocated bones, abnormal ligaments or contracted muscles - especially in the back - with consequent mechanical pressure on blood-vessels and nerves, a pressure that in part produces ischemia and necrosis, in part obstruction of the life-force travelling along nerves*» ^(29 s.39-45, 32).

I 1892 etablerte Still den første skolen for osteopati: *American School of Osteopathy* i Kirksville, Missouri, sammen med Dr William Smith fra Edinburg ^(29 s.39-45). I dag går skolen under navnet *Kirksville College of Osteopathic Medicine* ^(31 s.1164).

Siden grunnleggelsen av osteopati har manipulasjon og mobilisering vært en stor del av undervisningen ved de osteopatiske skolene ^(33 s.835-852). Som nevnt over kan teknikkene spores langt tilbake i tid og helt fram til dagens undervisning. Tidligere var manipulasjon og HVLA et synonym med osteopatiske manipulasjon. Fra 1970 inkluderte studiene andre teknikker. Dette medførte at osteopatisk manipulasjon og HVLA ikke lenger ble sett på som synonymer. Teknikkene er i dag inndelt i direkte og indirekte. Av direkte teknikker kan man nevne *muscle energy techniques* (MET), HVLA og *low velocity, high amplitude* (LVHA). Mens *counterstrain* og *balanced ligament tension* (BLT) er eksempler på indirekte teknikker som benyttes.

Daniel David Palmer (1845-1913) utarbeidet i likhet med Still, en egen behandlingsform ^(29,32). I motsetning til Still som hadde medisinsk en bakgrunn, var Palmer selvlært. Det spekuleres i om Palmer kan ha vært pasient eller student av Still ved Kirksville. Den nye behandlingsformen kalte han for kiropraktikk, som var en manipulativ behandlingsform ^(32 s.4). I 1895 behandlet Palmer sin første pasient i Iowa, Denver. Pasienten slet med hørselstap etter en nakkeskade ^(29 s.46-58). Palmer mente tap av hørselen var forårsaket av en subluksert vertebrae i cervicalen. Etter en behandling og reposisjonering av vertebraen hadde pasienten fått hørselen tilbake. Den første kiropraktikkskolen etablerte Palmer sammen med Willard

Carver i byen Oklahoma i 1897. *British medical journal* beskrev i 1921 kiropraktikk som en gren av osteopatien ^(29 s.46-58).

Både Still og Palmer hadde et ønske om å redusere smerte hos mennesker ved hjelp av sine behandlingsmetoder. Man kan anta at smerte er noe menneskeheten har hatt problemer med i lengre tid. Dette har ført til en utbredelse av ulike behandlingsformer gjennom tidene ^(28 s.4). Teknikkene man benytter i osteopatisk behandling kan brukes på tilgjengelige ledd i kroppen, som ikke er delvis eller fullstendig kontraindisert for behandling. Manipulasjons- og mobiliseringsteknikker ble undervist til studentene ved den første osteopatiske skolen og er den dag i dag en del av undervisningen ^(29 s.39-45). Selv om effekten er omdiskutert, blir det beskrevet i litteraturen og undervisning at det skapes en fysiologisk og biomekanisk effekt. Dette ved et økt bevegelsesutslag, endring i muskeltonus ved nevro-muskulær respons og en reduksjon i smerte ⁽³⁴⁾.

1.7.2 Forskjellen mellom manipulering og mobilisering

Fra et osteopatisk standpunkt er manipulering definert som alle osteopatiske manipuleringsteknikker (OMT) som involverer manuell kraft utført på pasienten ^(35 s.7). Dette inkluderer teknikker som HVLA, artikulering, bløtvevsteknikker, *myofascial release* og kranielle teknikker. Kiropraktorer, fysioterapeuter og massører beskriver grader av mobilisering fra en til fem. Hvor grad fem er beskrevet som manipulering, definert som en kontrollert impuls av enten høy eller lav hastighet, utført direkte mot et eller flere segmenter. Grad en til fire, er grader av mobilisering, som varierer i kraft utførelse. Etersom de fleste studier er utført av andre manuelle behandlere enn osteopater, vil man benytte denne definisjonen for manipulering og mobilisering.

1.7.3 Hva er HVLA?

HVLA er en direkte impulsteknikk, som benytter seg av høy hastighet og et kort bevegelsesutslag (*high, velocity, low amplitude*). Terminologien «direkte teknikk» refererer til posisjoneringen av leddet eller segmentet mot den restriktive barrieren ⁽³¹⁾. Etter presis posisjonering av det restriktive segmentet mot den restriktive barrieren, påføres en kort og rask kraft mot barrieren. Denne kraften ble beskrevet som en impuls av Greenman, D.O. Teknikkene er kjent for å avgi lyd under utførelsen, men dette er ikke et krav. Etter endt

utførelse vil det restriktive segmentet oppnå økning av bevegelsesutslaget og normale fysiologiske funksjoner gjenopptas.

Indikasjoner for bruk av denne teknikken er restriksjon av leddbevegelse og at behandlingen har en fordel for pasienten (eks. smertelette, bedre bevegelsesutslag o.l.) ^(31 s.855). Restriksjoner på grunn av patologiske eller anatomiske forandringer er ikke underlagt dette. Teknikken krever en forkunnskap om somatiske dysfunksjoner og konsept om barriere.

HVLA er den teknikken som har flest kontraindikasjoner, både relative og absolutte. Det er derfor viktig å tenke gjennom risiko-fordel forholdet ved bruk av teknikken. Dersom risikoen for å skade pasienten er større enn fordelen man kan oppnå, bør man benytte en annen teknikk. Risikoen er også knyttet opp mot terapeutens evner til å utføre teknikkene. Andre kontraindikasjoner kan være: frakturer, cervikal myelopati, prolaps med nevrologiske utfall, metastaser, infeksjoner, manglende samtykke o.l. Under osteopati utdanningen får studentene grundig opplæring i både utførelse i teknikker, røde flagg, deres indikasjoner og kontraindikasjoner. For å minimere skader, som følge av teknikkene.

Mekanismene bak HVLA er fortsatt omdiskutert. Dersom man ser på de antatte perifere mekanismene, hevder forskningen at HVLA kan reversere «*cross-links*» dannelser i arrvev ^(31 s.1159). Disse kan være årsaken til bevegelsesrestriksjonene. Andre mulige virkningsmekanismer er bl.a. afferente signaler fra hudreseptorer, mekanoreseptorer, muskel spindler og frie nerveender som reagerer på mekanisk stress. Disse afferente signalene vil kunne danne synapser i ryggmargens inhibitoriske kretsløp lokalisert i bakhornet. Dette vil føre til en inhibisjon av α -motor nevroner i ryggmargens forhorn. Som igjen hemmer muskelaktivitet i hypertone muskler.

1.7.4 Hva er mobilisering?

Teknikken har flere navn: artikulering, LVHA og mobilisering uten impuls, men studentene velger å benytte seg av termen mobilisering i denne oppgaven. Teknikken er en direkte teknikk, som benytter en repetitiv og rytmisk kraft mot barrieren, med det formål å øke bevegelsesutslag for et ledd med nedsatt bevegelse. Mobilisering kan benyttes på et eller flere ledd samtidig.

Mobilisering krever spesifikke ferdigheter til behandler, da man er nødt til å monitorer endefølelsen av bevegelsesutslaget, samt kunne anatomien i området ^(32 s.104). Det er allikevel en allsidig teknikk, som enkelt kan tilpasses hver enkelt pasient. Dette ved å tilrettelegge rytme, amplitude og kraft, også kjent som RAK i osteopatien.

Indikasjoner for å benytte mobilisering er restriktivt bevegelsesutslag av typen artikulær eller myofasielle somatiske dysfunksjoner, men kan også benyttes ved sirkulatoriske eller lymfatiske dysfunksjoner ⁽³⁶⁾. Denne type teknikk bør ikke benyttes ved frakturer, ledd instabiliteter, dislokalisasjoner, metastaser eller infeksjoner. De perifere mekanismene er tøyning av bløtvev, stimulering av transsynoviale pumpen, modulering av neurologisk aktivitet for smertelindring og aktivering av mekanoreseptorer ⁽³¹⁾.

1.7.5 Introduksjon til smerte

Mennesker har i lang tid prøvd å forstå smerte og hvordan man kan redusere den ⁽³⁷⁾. Tidligere antok man at smerte kom som en straff, av noe man hadde gjort urett. Ofte gjennom onde ånder som entret kroppen, eller forårsaket av ubalanse av vitale væsker i kroppen. Da man opplevde smerten som emosjoner var det hjertet som var beskrevet som kilden, og ikke hjernen. I 1664, da den franske filosofen René Descartes wrote *Traité de l'homme* beskrev kroppen som en maskin, hvor smerten var distribuert gjennom nervefibre til hjernen, forandret man synet. Fra et spiritielt og mystisk fenomen til en fysisk og mekanisk følelse, som man kunne finne en kur på. Dette førte til at smertekilden ble flyttet fra hjertet til hjernen, noe som forandret synet på smerte og gav grunnlaget for nye konsepter.

Om smerte er en uavhengig sensorisk stimuli og et produkt av nevralt mekanismer er fortsatt et omdiskutert tema ⁽³⁷⁾. Det var først på 1900-2000-tallet man utviklet de moderne smerteteoriene, som svar på den nye anatomiske, fysiologiske og biokjemiske viten. I dag er definisjonen av smerte: «en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse, som opptrer i sammenheng med vevsskade eller truende vevsskade, eller beskrevet i de termer» ⁽²⁾. Studier har vist at en smertefull stimulus utført på samme område, gitt til forskjellige individer vil aktivere forskjellige deler av hjernen og aktivitetsnivået vil variere ⁽³⁸⁾. Dette tyder på at smerte er en individuell opplevelse som baserer seg på flere faktorer, både når det gjelder genetikk, emosjoner, tidligere erfaringer og lignende.

1.7.6 Anatomi – sentrale baner

Smerte er svært kompleks, da det benytter flere typer baner og hjerneområder for å prosessere den nociseptive informasjonen fra cellene i periferien ^(39 s.222-230). Responsen er koordinert gjennom ryggmargen, ascenderende baner og descenderende baner som enten fasiliteter eller inhiberer signalene. Den mest benyttede teorien for å beskrive smerte forløpet er *gate control theory*, utarbeidet av Melzack og Wall's i 1965 ⁽⁴⁰⁾. I henhold til denne teorien vil stimulering av afferente fibre med stor diameter, gjennom trykk, proprioepsjon, berøring eller vibrasjoner, kunne inhibere nociseptive fibres mulighet til å respondere i dorsalthornet. Noe som fører til at smerten blir blokkert. Denne teorien viser ryggmargens sentrale rolle i smerteperspsjon, og indikerer at det foregår en kontinuerlig adaptasjon av signalene. Teorien foreslår også at ryggmargen er underlagt forskjellige høyere sentre i hjernen, og at den kan påvirkes av underbevisstheten og kognitive tanker.

Anatomisk er ryggmargen delt inn i 10 laminae, etter morfologien til cellene ^(39 s.222-230, 41). Lamina en til seks er lokalisert i dorsalthornet, hvor majoriteten av sensoriske afferente fibre slutter. Disse er enten klassifisert som høy terskel (HT), *wide-dynamic-range* (WDR) eller lav terskel (LT) (se tabell 1). HT nevroner responderer bare på skadelig stimuli, LT responderer på ikke-skadelig stimuli og WDR nevroner reagerer på ikke-skadelig og skadelig stimuli. HT nevronene er også kjent som de spesifikke nociseptive nevronene eller NS-nevroner.

Tabell 1. Karakteristika for sensoriske celler i ryggmargen⁽⁴¹⁾.

Egenskaper	Lav terskel (LT)	Høy terskel (HT)	Wide-dynamic range (WDR)
Lokalisasjon	Lamina 2	Lamina 1-2	Lamina 3-5 (1)
Funksjon	Inhibitoriske internevroner	Nociseptiv	Konvergens
Projeksjon	Bakre strenger	Hjernestamme thalamus	Thalamus
Responderer	Ikke nociseptiv stimuli	Nociseptiv stimuli	Nociseptiv og ikke-nociseptiv stimuli fra hud

Fra ryggmargen går det ascenderende baner som sender den nociseptive informasjonen til hjernestammen og Thalamus ^(39 s.222-230). Dette skjer i hovedsak gjennom tre forskjellige baner: tractus spinothalamic (STT), tractus spinomesencephalic (SMT) og tractus spinoreticular

(SRT). STT er hovedbanen for overføring av nociseptive signaler til de høyere sentrene, blant annet til thalamus. Banen fører signalene fra dorsalhorn i ryggmargen til nevroner i ventroposteriore laterale (VPL) nukleus, og mediale thalamiske nuclei, før signalene går opp til somatosensorisk cortex (SI og SII) for prosessering.

SMT og SRT integrerer nociseptiv informasjon via HT- og WDR-nevroner, til områdene som involverer descenderende inhibitoriske, fasiliterende og autonome responser assosiert med smerte ^(39 s.222-230). Disse traktene har utspringet fra lamina en, fire og fem og sender fibre opp til midthjernen, PAG, nucleus cuneiforme og pretectal nucleus. Banene fra SMT kan trolig aktivere de nedadstigende banene til PAG, mens SRT har nociseptiv spesifikke nevroner som kan påvirke analgetiske systemer.

Når det gjelder descenderende modulasjon av smerte, skjer dette gjennom både PAG og rostral ventral mediale medulla (RVM) ^(39 s.222-230). Anatomisk har PAG ingen direkte forbindelse til ryggmargens dorsalhorn. Allikevel kan PAG via baner til RVM påvirke ryggmargs aktivitet og modulere den nociseptive informasjonen i det dorsalhornet. Studier viser at andre områder er også medvirkende i smerte modulasjon, blant annet locus caeruleus/A7celler lokalisert i pons, nuclus raphae lokalisert i medulla oblongata/RVM, hypothalamus, amygdala, prefrontale cortex, somatosensorisk cortex. De fleste av disse strukturene har sin tilknytning til ryggmargen, gjennom RVM.

1.7.7 PAG og RVM

PAG er et område som omslutter den cerebrale akvedukten i midthjernen, og består av grå substans, kjent som nerveceller. Dens hovedfunksjoner inkluderer blant annet smerte, analgesi, frykt, angst, kardiovaskulær kontroll etc. ⁽⁴²⁾.

Tidlige dyrestudier var med på å avdekke PAGs rolle i smerteoverføring og senere studier utført på mennesker var med på å bekrefte dette ^(43,44). Da testpersonene opplevde en brennende smerte ved stimulering av PAG ⁽⁴⁵⁾. Etter hvert oppdaget man at PAG hadde andre funksjoner. Det mest oppsiktsvekkende studiet kom i 1969, da Rynolds rapporterte om PAGs rolle i analgesi ⁽¹⁾. Den originale studien viste at stimuli av nesten samtlige regioner i PAG, førte til en analgesisk effekt. Dette er omdiskutert, da nyere studier viste en rekke bivirkninger

forbundet med stimulering av PAG. Senere ble det også avdekket at aktivering av PAG var assosiert med inhibisjon av spinale nevroner forbundet med smerte.

Selv om PAG er best kjent for sin analgesiske funksjon, foreligger det fremdeles usikkerhet rundt mekanismene bak ⁽¹⁾. Det ser allikevel ut til å involvere nevroner fra PAG til medulla og RVM, nærmere bestemt raphe nuclei. I raphe er det ansamlinger av serotonin (5-HT) - produserende nevroner, som kan inhibere nevroner lokalisert i dorsalhorn av spinalkanalen som er ansvarlige for smertesignaler ^(39,46,47). Disse signalene ser ut til å være involverte i en rekke smertelindrende responser, inkludert analgesia.

RVM inneholder både serotonin og ikke-serotonin celler, i blant annet rafe-kjernene ⁽⁴⁸⁾. Gjennom baner som er tilkoblet PAG og hypothalamus, får cellene i RVM informasjon. Denne informasjonen er viktig i modulasjon av nociseptive signaler og andre fysiologiske prosesser, da RVM er tilknyttet gjennom descenderende baner til ryggmargens dorsalhorn.

1.7.8 Nevrotransmittere

I sentralnervesystemet finnes det utallige nevrotransmittere, reseptorer og ionekanaler som kan bidra til å produsere smerte og smertelette. I denne oppgaven vil man gå kjapt inn på gamma-amino-butyric syre (GABA), serotonin, noradrenalin og opioide nevrotransmittere.

GABA, er en inhibitorisk nevrotransmitter lokalisert i cellekropper i dorsalhornet til ryggmargen ^(39 s.222-230). Den kan aktivere GABA_A og GABA_B reseptorer, som kan føre til reduksjon av hyperalgesi og relaksasjon av muskelaktivitet.

Serotonin er nevrotransmitter lokalisert i nevronene til RVM og nevronene som forbinder PAG til RVM ^(39 s.222-230). Den største ansamlingen av serotonin reseptorer finnes i raphe nuclei i RVM. Farmakologiske studier har vist at blokade av spinale serotoninreseptorer forhindrer analgesi, og tilførsel av serotonin i ryggmargen minker aktiviteten til nevroner i dorsalhorn. Det finnes tre grupper av serotonin i ryggmargen: 5-HT₁, 5-HT₂ og 5-HT₃. Rollene for de tre gruppene er fortsatt omdiskutert, men forskning antyder at serotonin både kan ha en fasiliterende og inhibitorisk funksjon.

Noradrenalin er hovedsakelig lokalisert i locus caeruleus i pons ^(39 s.222-230). Noradrenalin kan både fasilitere og inhibere nociseptiv informasjon via descenderende baner. Dette gjennom enten aktivere $\alpha 1$ adrenergic reseptorer som formidler fasilitasjon eller $\alpha 2$ -adrenergic reseptorer som inhiberer. Både noradrenalin og serotonin inneholder en aminogruppe, og er derfor å betrakte som monoaminer ⁽⁴⁹⁾.

Opioide analgesi har blitt studert i flere studier, og det finnes flere typer opioide neurotransmittere ^(39 s.222-230). I denne oppgaven kommer studentene til å omtale alle disse under ett begrep, og ikke gå inn spesifikt. Nevronene som benytter opioide stoffer er lokalisert i hjernen, hypothalamus og dorsale horn i ryggmargen. Disse er igjen tilknyttet PAG og RVM. Aktivering av opioide reseptorer i enten PAG, RVM eller ryggmargen vil kunne produsere analgesi og redusere hyperalgesi.

2 Metode

Metoden er et verktøy som forteller hvordan man bør gå frem for innhenting av materiale med den hensikt å tilegne seg ny kunnskap eller etterprøve eksisterende kunnskap. Metodene deles ofte inn i to kategorier: kvantitativ og kvalitativ. Metoden blir valgt ut etter hvilken fremgangsmåte som best belyser problemstillingen ⁽⁵⁰⁾.

Kvalitativ metode baserer seg på fortolkning (hermeneutikk) og menneskelige erfaringer (fenomenologi) ⁽⁵¹⁾. Denne metoden utforsker hvordan forsøkspersonene opplever ulike situasjoner eller deres erfaringer. Dette kan ikke tallfestes eller måles, men baserer seg på språklige ytringer eller atferd som legger grunnlaget for videre tolkning. Kvantitativ metode kan derimot tallfestes og måles. Dette i form av målbare enheter som bygges på spesifikke variabler. En kvantitativ tilnærming gir forskerne mulighet til å utføre regneoperasjoner, for å se om det er en signifikant forskjell mellom variablene.

Bacheloroppgaven vil basere seg på allerede kjent kunnskap og litteratur, og vil ifølge Dalland (2012) være en litteraturstudie ⁽⁵²⁾. Da hensikten ikke er å fremlegge ny kunnskap, men benytte eksisterende for å besvare problemstillingen. En utfordring og forutsetning ved denne metoden er at relevant forskning og forskning av god kvalitet finnes ⁽⁵³⁾. Det er ikke alltid økonomisk eller praktisk mulig å kunne inkludere all relevant forskning på et område ⁽⁵²⁾

s.³⁴). I denne oppgaven er det studentene selv som velger hva som vil inkluderes, basert på inklusjon og eksklusjonskriterier, samt tilgang på materiale og det begrensede tidsaspektet.

2.1 Begrunnelse for valg av metode

Ettersom problemstillingen omhandler mekanismer bak mobilisering og manipulering, vil det på grunnlag av studentenes kompetanse, tid og kostnader ikke være mulig å gjennomføre en klinisk undersøkelse. Valget falt derfor på en kritisk litteraturstudie, da hensikten med bacheloroppgaven er å innhente eksisterende litteratur om temaet. Det gir studentene mulighet til å utforske den litteraturen som finnes, for deretter å systematisere artiklene, drøfte og tilegne oss ny kunnskap gjennom et større utvalg.

2.2 Fordeler og ulemper med valgt metode

Ved de ulike metodene finnes det fordeler og ulemper, også ved litteraturstudier. En fordel ved valgt metode er muligheten til å få en strukturert oversikt over litteraturen som omhandler de antatte sentrale mekanismene, bak den smertelindrende effekten av manipulering og mobilisering. En litteraturstudie gir også tilgang til et større utvalg studier, noe som kan belyse problemstillingen fra flere sider. Dersom man hadde gått for en kvantitativ eller kvalitativ metode, ville dette ha gitt en enkelt studie som besvarte problemstillingen. Ved å benytte denne type metode er man heller ikke avhengig av forsøkspersoner, noe som ikke fører til frafall eller oppbevaring av sensitiv informasjon. På denne måten sparer studentene både tid og kostnader, da de fleste artikler og annen litteratur er tilgjengelig gjennom skolens bibliotek.

Litteraturstudie stiller heller ikke krav til antall inkluderte studier ⁽⁵³⁾. Selv om det er anbefalt å inkludere alle relevante studier som dekker temaet, men dette er ikke alltid mulig. Det kan derfor hende at studentene har gått glipp av relevante studier, da temaet for oppgaven er for snevert. Det er også viktig å påpeke at resultatene ikke er en fasit, men en oversikt over forskning som har blitt utført på valgt tema.

2.3 Søkestrategi

For å oppnå et effektivt og systematisk søk, ble det i begynnelsen av oppgaven utarbeidet et PICO-skjema (se tabell 2). Skjemaet ble brukt for å starte søkeprosessen. Dette for å bidra til

gode søkeord som gav tilgang til forskning som belyste valgt problemstilling. Relevant litteratur for oppgaven ble hentet inn via følgende medisinske databaser: Ovid MEDLINE, PubMed, CINAHL. For å få tilgang på fulltekst ble Google scholar og innlogging via Helsebiblioteket benyttet. Resterende artikler ble bestilt inn via Oria og biblioteket ved Høyskolen Kristiania.

Tabell 2. PICO-skjema for søkeord

		Norsk	Engelsk
P-Pasient/problem	Hvilken pasientgruppe /hvilket problem?	Smerte	Pain
I-Intervention	Hva er det med denne pasientgruppen som man interesserer seg for? Er det et tiltak som er iverksatt? (intervensjon/eksponering)	HVLA Manipulering Mobilisering Artikulering	High velocity, low amplitude Manipulation Mobilization Articulation
C-Comparison	Ønsker man å sammenligne to typer tiltak?	-	-
O-Outcome	Hvilke endepunkter er man interessert i?	Mekanismer (hypoalgesisk respons) Smertelindrende respons Periakveduktal grå substans	Mechanisms (hypoalgetical response) Analgesia Response Periaqueductal gray matter

Det ble benyttet søkeord som studentene anså å være relevante for å kunne innhente artikler som var aktuelle for problemstillingen. Følgende ord ble anvendt i søkestrengen:

High velocity, Low amplitude, HVLA, Manipulation, Joint manipulation, Spinal manipulation, mobilization, Response, PAG, Hypoalges - hypoalgetical/ hypoalgesic, mechanism* - mechanisms, Manipulation chiropractic, manipulation orthopedic, Manipulation osteopathic, manipulation physiological, reduce hyperalgesia, Periaqueductal Gray (PAG), effect.*

Ved flere av søkene måtte hele ordet brukes, ikke bare forkortelsen for at de skulle gi resultat. For eksempel ved bruk av: *High velocity, Low amplitude* gav dette flere resultater enn bruk av *HVLA*. Søkeord som ikke ble inkludert i PICO-skjemaet, kom studentene fram til via *keyword* eller *terms* fra andre artikler.

2.4 Kriterier - inklusjon og eksklusjon

Problemstillingen som studentene har valgt omhandler de antatte sentrale mekanismene bak den smertelindrende responsen til manipulering og mobilisering. Med dette menes også virkningsmekanismer og effekter av mekanismer bak den smertelindrende responsen forårsaket av behandlingsteknikkene. Artikler som ikke fremstiller de sentrale effektene og/eller virkningsmekanismene bak smertelindrende respons av de to teknikkene ble ekskludert. Dette innebar da at artikler og litteratur som fremstilte perifere mekanismer og ikke ovennevnt emne, ikke ble tatt i betraktning for oppgaven. Dette ble vurdert for mulig bruk senere i diskusjonen. Artikler som innebar andre teknikker enn manipulering og mobilisering ble ekskludert.

Ettersom temaet er noe som det er gjort mindre forskning på, ble artikler og litteratur som omhandlet mennesker eller dyr tatt i betraktning og ansett som relevant. For å unngå feiltolking og bortfall av mulig verdifull informasjon ved oversettelse av fremmedspråklige artikler, ble kun litteratur på engelsk og norsk eventuelt andre skandinavisk språk inkludert. Studentene var enige om at å bruke profesjonell oversetter ville være unødvendig utnytting av tiden. Ettersom studentene også måtte dekke økonomiske kostnader selv, ble det da valgt å ikke benytte dette. Søkene som ble gjennomført ble gjort med engelske søkeord, ettersom dette anses å være det mest relevante språket innenfor studentenes fagfelt. Etter gjennomlesing av artiklens abstrakt, ble studier som ikke hadde relevant informasjon eller riktig tema for problemstillingen ekskludert. Dette for å unngå unødvendig bruk av tid. Hvis enkelte av artiklene ville framstått med brudd på etiske retningslinjer, var begge studentene enige at disse da ville blitt ekskludert. Det var ingen slike tilfeller i artiklene som ble vurdert for oppgaven.

2.5 Fremgangsmåte av litteratursøk

Biblioteket ved Høyskolen Kristiania gir studentene tilgang til å søke i nasjonale og internasjonale databaser. Hver studieretning har databaseoversikt som er tilpasset studiet. Studentene ved Osteopati har tilgang på kjente medisinske databaser som: MEDLINE, PubMed og Chinal. Disse får man tilgang til ved innlogging via Helsebiblioteket sin hjemmeside. Under litteratursøket er det databaser via skolens biblioteksider som er blitt benyttet. Ettersom disse databaseoversiktene er dannet i regi av høyskolen og

folkehelseinstituttet har studentene ansett disse databasene som troverdige kilder. Artiklene som er tatt med i oppgaven er av relativt nyere dato.

For å starte søkeprosessen så tidlig som mulig valgte studentene å gjøre et mer tilfeldig, men presisert søk med ord som var «observert» i timene. Dette første søket ble gjennomført 23.11.2016 i databasen MEDLINE. Søket og kombinasjonen av søkeord viste seg å være for presisert og avgrenset for hva studentene var ute etter. Dette resulterte i null treff og ingen resultater. Ved presisert og avgrenset søk, benyttet studentene seg av kombinasjoner som: *physiotherapist/ Chiropractor/ Osteopathic manipulative therapy OR joint mobilization OR HVLA, AND PAG AND hypoalgesic AND mechanisms*. Det ble videre utført et bredere søk i PubMed, ved å utdype forkortelse, som HVLA og anvende færre ord. Dette hjalp studentene med å finne resultater.

Studentene foretrakk i hovedsak å bruke søk via PubMed, da dette gav et mer oversiktlig søk og flere resultater, ut ifra hvordan studentene søkte. Ved funn av relevante artikler, ble det også brukt funksjonen *similar articles* i PubMed, for å finne lignende artikler. Funksjonen resulterte i funn av flere relevante artikler, samt tidligere artikler. I flere av artiklene som ble funnet, var det listet opp relevante søkeord såkalte *keywords*. Disse søkeordene ble brukt for videre søk senere i prosessen. Veileder bidro også med anbefalinger av forfattere og aktuelle artikler.

Ved å lese igjennom relevante artikler, benyttet studentene seg av referanselistene for å finne flere aktuelle artikler. Dette kalles et *fugitive search*. Her fant studentene flere artikler som ble valgt ut for videre bruk i oppgaven.

For å se relevansen av artiklene som ble funnet i søkeprosessen ble abstraktet systematisk gjennomlest og evaluert. Artiklene som studentene anså å være vesentlige og oppfylte inklusjonskriteriene og eksklusjonskriteriene, ble søkt opp i fulltekst i databasen eller på Google Scholar. Etter full gjennomlesning ble det foretatt en ny vurdering, av inklusjons og eksklusjonskriterier. Dette resulterte i at enkelte av artiklene ikke kunne benyttes.

Nedenfor vises en skjematisk oversikt (se tabell 3) over søkeresultatene av antall artikler, fra databasene PubMed, Chinal og MEDLINE.

Tabell 3. Viser oversikt over enkelte søk i databasene og resultater.

Søkeord	Database	Resultat
High Velocity, Low Amplitude Manipulation AND PAG AND hypoalges* AND mechanisms	PubMed	8
High velocity, low amplitude spinal manipulation AND response	PubMed	27
High Velocity, Low Amplitude Manipulation AND Response	PubMed	30
Manipulation - Osteopathic OR Manipulation - Chiropractic OR Manipulation Orthopedic AND Mechanisms AND hypolagesic AND Hypoalges*	Chinal	16
Manipulation - Osteopathic OR Manipulation Chiropractic OR Osteopathy AND HVLA OR joint mobilization OR mobilization OR Articulation OR Periaqueductal Gray OR Analgesia OR Mechanisms	MEDLINE	25

Figur 1. viser et eksempel på søk hvor studentene har brukt PubMed. Ordene forbindes med AND for å gi et relevant og presist søk. Ordet OR kan også brukes for å utvide søket slik at resultatet inneholder andre muligheter med et av ordene, ofte ord av samme betydning. Eksempelet av søket gav åtte artikler, hvor tre var relevant for studentenes problemstilling.

The screenshot shows the PubMed search interface. At the top, there are navigation links for 'NCBI Resources' and 'How To'. The search bar contains the query: 'High Velocity, Low Amplitude Manipulation AND PAG AND hypoalges* AND mechanisms'. Below the search bar, there are links for 'Journal List' and 'Advanced'. The 'Search Details' section is expanded, showing the 'Query Translation' which is a complex Boolean search string. Below the query translation, there are 'Search' and 'URL' buttons. The 'Result' section shows '8' results. The 'Database' is listed as 'PMC'. The 'User query' is the same as the one in the search bar.

Search Details

Query Translation:

```
(High[All Fields] AND Velocity[All Fields] AND Low[All Fields] AND Amplitude[All Fields] AND Manipulation[All Fields]) AND PAG[All Fields] AND (hypoalgesi[All Fields] OR hypoalgesia[All Fields] OR hypoalgesia/analgesia[All Fields] OR hypoalgesia'[All Fields] OR hypoalgesial36[All Fields] OR hypoalgesial46[All Fields] OR hypoalgesiain[All Fields] OR hypoalgesiatactile[All Fields] OR hypoalgesiathermal[All Fields] OR hypoalgesic[All Fields] OR hypoalgesic'[All Fields] OR hypoalgesics[All Fields] OR hypoalgesisa[All Fields] OR hypoalgestic[All Fields]) AND mechanisms[All Fields]
```

Result:
8

Database:
PMC

User query:
High Velocity, Low Amplitude Manipulation AND PAG AND hypoalges* AND mechanisms

Figur1. Skjermdump fra søkeprosessen med wildcard funksjon

Det ble benyttet *wildcard* (*) funksjon i søkene på ord som: *manipul**, *hypoalges** og *mechanism**. Dette for å gi en større søkestreng, som inkluderer flere endinger av samme ord. Resultatene vil kunne inkludere artikler som inneholder: *manipul-ative*, *manipul-ation*, *hypoalges-ic*, *hypoalges-ia*, *mechanism-s*. Studentene opplevde til tider at bruken av *wildcard* funksjonen gav feilmelding i databasene.

Skjermdumpen over (figur 1.) viser et bilde av et søk i Pubmed hvor det er blitt benyttet *wildcard* (*). Ved bruk av denne funksjonen legges det automatisk inn ord med forskjellige endelser som knyttes sammen med ordet OR.

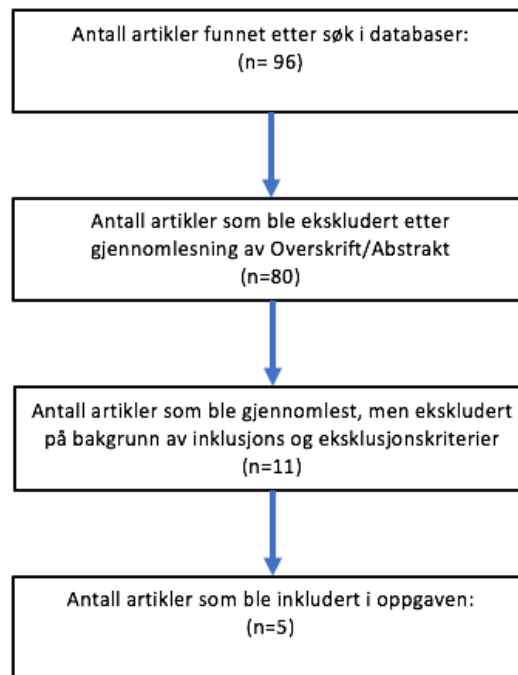
Studentene har benyttet *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, kjent som Vancouver, for å referere til kilder ⁽⁵⁴⁾. Dette er en nummerert stil som benyttes innenfor medisin, helse- og naturvitenskapelige fag ⁽⁵⁵⁾. Stilen følger regler som er etablert av *international committee of medical journal editors* for kildehenvisning, og følger retningslinjene for oppgaven ⁽⁵⁴⁾.

Programmet Zotero ble benyttet for å organisere kilder og sette opp referanseliste. Dette er et gratis kildehenvisningsprogram som Høyskolen har anbefalt studentene å benytte seg av. Programmet hjelper til med å gi oversiktlig og ryddig orden for kilder og referanser. Etter hvert som studentene fant relevante artikler for oppgaven kunne dette enkelt lagres som kilde i Zotero. Studentene fant bruken av programmet svært nyttig da også andre kilder som bøker og eventuelle nettsider enkelt kunne lagres i programmet. Det var også mulig å dele kildemappen som var opprettet, slik at begge studentene kunne legge til kilder i samme mappen uavhengig av datamaskin. For å opprette referanser underveis i oppgaven og referanseliste til slutt, var Zotero en enkel måte å gjøre dette på. Zotero lager en presis referanseliste, ved endringer oppdateres referanselisten samt referansene automatisk.

2.6 Utvalgsprosessen

Gjennom utvalgsprosessen (se figur 2.) har studentene opprettet et flytskjema. Skjemaet viser en skjematisk fremstilling av antall artikler som ble ekskludert og inkludert på grunnlag av valgte kriterier. Det viser prosessen fra litteratursøkene til utvalgte artikler som ble brukt i oppgaven. Artikkene ble hentet fra medisinske databaser, anbefalt fra veileder eller hentet fra andre kilder (*fudgetive search*). De artikkene veileder anbefalte for oppgaven hadde

studentene allerede funnet i søkeprosessen. Noen av artiklene ble ekskludert på bakgrunn av kriteriene, men valgt med grunnet relevansen for bruk i diskusjonsdel eller for det teoretiske grunnlaget. En gjennomgang av artiklens tittel, abstrakt og gjennomlesning la grunnlaget for hvilke resterende artikler som ble tatt med i oppgaven. Til slutt stod studentene igjen med fem artikler som var relevant for problemstillingen. Utover de fem artiklene som ble valgt, ble det også funnet artikler som ble brukt i diskusjonen.



Figur 2. Flytskjema for utvalgsprosessen

2.7 Behandling og analyse av data

2.7.1 Etikk

Bacheloroppgaven baserer seg på eksisterende litteratur og forskning. Det var derfor ikke nødvendig å søke godkjenning fra Regionale Etiske Komite (REK) og *Institutional Animal Care and Use Committee* (IACUC), og det var begrenset etisk hensyn å forholde seg til. Det studentene allikevel var påpasselige med, var å kun inkludere studier som var foregått ansvarlig og i henhold til etiske lover. Samtlige inkluderte studier hadde fått godkjennelse av IACUC. Da denne oppgaven er en litteraturstudie kan studentene se bort ifra anonymitet og oppbevaring/lagring av pasientdata.

Studentene forpliktes til å følge etiske retningslinjer for henvisning av litteratur og artikler, som er benyttet i oppgaven. Dette gjennomføres ved å benytte Vancouver-metoden og følge de retningslinjer som er gitt.

Det er kanskje uetisk at studentene kun presenterer artikler som viser antatte sentrale mekanismer, for å støtte opp under studentenes problemstilling. Da denne bacheloroppgaven baserer seg på å kartlegge de sentrale mekanismene, velger studentene å se bort fra dette. Den etiske forpliktelsen for studentene blir å etterstrebe objektivitet, og unngå manipulering av resultater. Oppgaven blir å videreformidle resultater og funn til profesjon for å oppnå *best practice*.

2.7.2 Kildekritikk

«Kildekritikk betyr å vurdere og karakterisere den litteraturen som er benyttet»⁽⁵²⁾. Målet er å gjennomgå kildene for å se om de kan brukes, for deretter å vurdere deres kvalitet og om de er relevante for gitt problemstilling. Formålet med dette er å gi leseren et innblikk i refleksjonene studentene har gjort seg om relevans og gyldighet for litteraturen som er anvendt.

I denne bacheloroppgaven har studentene funnet få artikler som belyser problemstillingen. Det er derfor valgt å ikke vurdere artiklenes kvalitet, men man har allikevel tatt forbehold om at artikler er hentet fra anerkjente sider, slik som MEDLINE, PubMed etc. Ettersom artiklene er hentet fra vitenskapelige tidsskrifter, som ifølge Dalland troner øverst på «kildehierarkiet», kan man derfor anslå at kvaliteten på studiene er høy⁽⁵²⁾. Studentene har også forsikret seg om at artiklene er skrevet av forfattere som enten er kjent av veileder eller kjent innenfor faget. Studiene som er benyttet er av nyere dato.

De inkluderte studiene i denne oppgaven er skrevet på engelsk. Dette kan medføre mistolking eller utelatelse av viktige informasjon, både på grunn av oversettelse og avansert språk. Da studentene har måtte oversette artiklene selv, vil dette ansees som en feilkilde.

En annen svakhet med denne oppgaven er at man har benyttet sekundærkilder i enkelte tilfeller, grunnet tidspress eller manglende mulighet til å få tak i primærkilden. Eller som innhenting av informasjon via fagbøker. Sekundærkildene baserer seg på primærkildene, men

kan være en fortolkning av dem. Noe som kan føre til at informasjonen har blitt mistolket eller forvrengt.

3 Resultater - Sammendrag av artiklene

I dette kapitlet vil sammendrag fra de fem artiklene bli presentert. Artiklene som er inkluderte i denne oppgaven har blitt valgt ut gjennom en inklusjons og eksklusjons prosess, som er beskrevet i metodekapitlet. Sammendragene er organiserte etter publiseringsdato, med den eldste studien først og den nyeste til slutt. Artikkel en og to, er oppfølgende studier av hverandre, det samme er artikkel fire og fem. Felles for de fem studiene er at de baserer seg på en studie utført av Sluka og Wright (2001). Studien omhandlet manipulasjon av kneledd og antihyperalgesi effekt, hvor resultatene antok at sentrale mekanismer bidro til en reduksjon av hyperalgesi ⁽⁵⁶⁾.

3.1 Functional MRI Involving Painful Stimulation of the Ankle and the Effect of Physiotherapy Joint Mobilization

Forfattere: Kristina L. Malisza, Lori Gregorash, Allan Turner, Tadeusz Foniok, Patrick W. Stroman, Ava-Ann Allman, Randy Summers, Anthony Wright ⁽⁵⁷⁾.

Publisert i Elsevier Inc, *Magnetic Resonance Imaging 21* (2003).

Studien hadde to formål. Formål en: undersøke aktivitet av storhjernen (forebrain-cerebrum) med magnetresonanstomografi (MR) for å evaluere forskjellen i respons av subkutant og intraartikulær capsaicin injeksjon. Formål to: avdekke eventuelle analgesiske endringer i sentralnervesystemet etter gjennomført leddmanipulasjon.

Studien ble utført på n=20 Sprague-Dawley rotter fra Charles River i Canada. Rottene ble huset i *Institute for Biodiagnostics (IBD) Animal Facility* i sju dager for å bli akklimatisert. De ble behandlet etter retningslinjer fra *Canadian Council for Animal Care*.

Rottene ble fordelt i tre grupper, hvor samtlige mottok injeksjon av Capsaicin. Gruppe 1 (n=7) fikk injeksjon subkutant (3 injeksjoner med 30 min mellomrom) i høyre bakbein, og mottok ikke behandling. Gruppe 2 var kontrollgruppe (n=9) som fikk injeksjon intraartikulært i høyre ankel, og ble påført lett stimulus av høyre bakbein etter fire timer, mottok ikke behandling. Gruppe 3 (n=4) fikk injeksjon intraartikulært i høyre ankel, ble påført lett stimulus av høyre bakbein etter to timer og mottok behandling. Behandlingen varte i ni minutter (3*3 min med 1 min pause). Det ble tatt førti transversale bilder gjennom sensorisk/motorisk cortex og frontal cortex av hjernen. Ti før injeksjon og tretti i prosessen etter. Behandlingen ble utført på ipsilateralt kneledd, i bevegelsen av tibia anterior/posterior retning på femur under fleksjon og ekstensjon av kneet. Behandlingstiden var basert på tidligere studie v/Sluka og Wright ⁽⁵⁶⁾.

Det brukt en Two-tail Student's t-test for å måle forskjell mellom subkutant og intraartikulær capsaicin injeksjon. ANOVA og Duncan's multiple range test ble brukt for måling over tid av gruppe 2 og 3.

Det ble observert aktivitet i hjerneområdene etter capsaicin injeksjon. Områdene som viste aktivitet var anterior cingulate (bilateralt), frontal cortex (bilateralt) og sensorisk motorisk cortex. Disse områdene er kjent for prosessering av smerte.

Studien viste ingen signifikant forskjell mellom antall punkter som ble aktivert i hjernen, mellom injeksjon av capsaicin subkutan og intraartikulær. Men områdene for aktivitet var signifikant større i prosentandel ($p=0,001$) for intraartikulær injeksjon enn subkutan.

Klare områder for smerteaktivering sentralt i hjernen ble observert i samtlige. Områdene viste ingen signifikant forskjell mellom gruppen som fikk manipulering og de som ikke fikk.

Resultatene viste en tendens til avtagende aktivering i respons til hyperalgesia etter leddmobilisering. Sekundær hyperalgesi ser ut til å returnere til et pre-manipulativt nivå i løpet av to timer etter manipulering.

Det er statistisk signifikant forskjell observert mellom subkutan og intraartikulær capsaicin injeksjon, men ikke for manifestering av smerte fulgt opp med lett stimulus og med eller uten leddmobilisering av kneleddet.

3.2 Functional MRI of the Rat Lumbar Spinal Cord Involving Painful Stimulation and the Effect of Peripheral Joint Mobilization

Forfattere: Kristina L. Malisza, Patrick W. Stroman, PhD, Allan Turner, Lori Gregorash, Tadeusz Foniok, Anthony Wright ⁽⁵⁸⁾.

Publisert i *Wiley InterScience* (2003).

Studien hadde to formål. Formål en: undersøke aktivitet i ryggraden med MR for å evaluere forskjellen i respons av subkutant og intraartikulær capsaicin injeksjon. Formål to: undersøke effekten av manipulasjon ved å benytte MR-bilder.

Studien ble utført på n=20 Sprague-Dawley rotter fra Charles River i Canada. Rottene ble huset i Institute for Biodiagnostics (IBD) Animal Facility i sju dager for å bli akklimatisert. De ble behandlet etter retningslinjer fra Canadian Council for Animal Care.

Rottene ble fordelt i tre grupper, hvor samtlige mottok injeksjon av Capsaicin. Gruppe 1 (n=7) fikk injeksjon subkutant (3 injeksjoner med 30 min mellomrom) i høyre bakbein, og mottok ikke behandling. Gruppe 2 var kontrollgruppe (n=9) som fikk injeksjon intraartikulært i høyre ankel, og ble påført lett stimulus av høyre bakbein etter fire timer, mottok ikke behandling. Gruppe 3 (n=4) fikk injeksjon intraartikulært i høyre ankel, ble påført lett stimulus av høyre bakbein etter to timer og mottok behandling. Behandlingen varte i ni minutter (3*3 min med 1 min pause). Det ble tatt 40 transversale bilder fra thoracal 13 til lumbal 2 (T13-L2).

Behandlingen ble utført på ipsilateralt kneledd, i bevegelsen av tibia anterior/posterior retning på femur under fleksjon og ekstensjon av kneet. Behandlingstiden var basert på tidligere studie v/Sluka og Wright ⁽⁵⁶⁾. Lett stimulus utført med tuppen av en skarp skrue. Det lette stimuliet ble gitt i to aktive perioder og tre hvileperioder.

Det ble brukt gjennomsnitt av direkte korrelasjon av punkt til punkt og spesialdesignet *Software – Interactive data Language, research system Inc, Boulder, CO* for å analysere dataene. Korrelasjons konfidens var $R=0,0312$ hvor $p < 0,05$ ble ansett som signifikant.

Det ble observert aktivitet i ryggmargen hos samtlige rotter etter injeksjon. Det var høyest forekomst av aktivitet i høyre side av ryggmargen T13-L2 (rotter har 13 thoracale virvler), med korresponderende signaler L3-S1. Dorsalhornet viste høy aktivitet. Det ble også funnet noe aktivitet sentralt og kontralateral side. Resultatene viste større aktivitet ved injeksjon i ankel enn i fot, og det ble funnet signifikant forskjell for de med leddmobilisering kontra de uten $p < 0,05$. Det var frafall under testperioden med fem rotter i kontrollgruppen. Da fire av rottene ikke responderte til capsaicin og en ikke responderte på lett berøring etter tre timer etter injeksjon.

Resultatene viste en antydning til redusert hyperalgesisk effekt direkte etter manipulering. Det ser likevel ut til at sekundær hyperalgesi returnere til et pre-manipulativt nivå i løpet av to timer etter manipulasjon. Via MR bilder så man en større aktivering (hyperalgesi) i dorsalhornet hos rottene som ikke mottok manipulasjon. Det må bemerkes at det refereres kun til områder for aktivering av smerte og ikke omfanget av smertelette og analgesisk effekt etter manipulering.

3.3 Joint Manipulation Reduces Hyperalgesia by Activation of Monoamine Receptors but Not Opioid or GABA Receptors in the Spinal Cord

Forfattere: D.A. Skyba, R.Radhakrishnan, J.J.Rohlwing, A.Wright, K.A.Sluka ⁽¹¹⁾.

Publisert: *Pain* 2003, november, av Elsevier B.V.

Dyrestudie utført på rotter. Formålet med studien var å bestemme hvilke spinale neurotransmitter reseptorer som medierer manipulasjon induisert antihyperalgesi.

113 rotter av type Sprague-Dawley, hankjønn var inkludert i studien. Fordelt i elleve grupper etter hvilke blokkere de mottok (se tabell 4. og 5.), inkludert kontroll gruppene som mottok saltvann injeksjon. Rottene ble lagt i anestesi og injisert med capsaicin i venstre ankel for å produsere sekundær mekanisk hyperalgesi i poten. Hyperalgesien var fullt utviklet 2 timer etter injeksjon. Injeksjon av blokkere, 15 min før manipulasjonen, ble administrert via kateter som var plassert i intervertebralt område på L5/6 nivå. Indikasjon for riktig plassering intervertebralt: kjapp og plutselig bevegelse av halen. Alle doseringer var basert på eksisterende studier for de spesifikke reseptorene.

Tabell 4. Oversikt over hvilke blokkere som ble administrert, hva de blokkerer for og antall rotter i gruppen,

Administrert	Blokkerer for	n =antall
Bicuculline methioide	GABA _A	11
Naloxone hydrochloride dihydrate	Opioider	12
Methysergide maleate	serotonin	12
Yohimbine hydrochloride	α ₂ - adrenergic	10
Piperazine hydrobromide (NAN-190)	5-HT _{1A}	12
Ketanserin tartrate	5-HT _{2A}	14
3-tropanyl-3,5-dichlorobenzoate (MDL-72222)	5-HT ₃	12
Isotonic saltvann pH7,2	Vehicle-gruppe/ kontrollgruppe	12

Tabell 5. Oversikt over administrerte antagonist som ble testet opp mot agonister, og antall rotter i gruppene

Administrert	Antall	Tillegg/agonist
Naloxone hydrochloride dihydrate (blokker opioider)	n= 5	Morphine sulfat
Isotonic saltvann Ph7,2 (kontroll)	n= 5	
Bicuculline methioide (blokkerer GABA _A)	n= 4	Muscimol
Isotonic saltvann Ph7,2(kontroll)	n= 4	

Behandling av ipsilateralt kneledd, der tibia ble translert i anterior og posterior retning på femur, under fleksjon og ekstensjon av kneleddet. Behandlingsgruppene mottok tre runder a varighet tre minutt, med et minutt pause. Behandlingstiden var basert på tidligere studie, for optimal produksjon av antihyperalgesi. Kontrollgruppene (1) mottok saltvann og manipulasjon, (2) mottok saltvann og anestesi og (3) mottok medisiner og anestesi.

Det ble foretatt tester av terskelverdi på mekanisk stimuli, ved bruk av von Frey filaments. Testene ble foretatt to timer før og etter capsaicin, deretter femten, tretti, førti-fem og seksti minutter etter ledd-manipulasjonen. Differansen i mekanisk uttak (*withdrawal*) terskel mellom gruppene ble analysert ved å benytte Kruskal/Wallis og mann-Whitney U test.

Analyse av samtlige grupper viste en signifikant effekt for mekanisk tilbaketrekings verdi 15 min ($P=0,03$), 30 min ($P=0,0001$) og 45 min ($P=0,003$) etter manipulasjonen. Reduksjon av terskelverdi ble målt 60 min etter manipulasjon.

Injeksjon av methysergide maleate forhindret økning av terskelverdi og den var signifikant lavere (15min ($P=0,009$), 30min ($P=0,041$) og 45min ($P=0,026$)) enn kontrollgruppen. Methysergide uten manipulasjon hadde ingen effekt på terskelverdien og terskelverdien var lik kontrollgruppen.

Yohimbine svekket manipuleringsindusert hyperalgesi, da den reduserte økningen av terskelverdien som følge av manipulasjonen. Terskelverdien for gruppen som ble førbehandlet med yohimbine var signifikant mindre (15min ($P=0,041$)) etter manipulasjonen, sammenlignet med kontrollgruppen som mottok manipulasjon. Yohimbine uten manipulasjon hadde ingen effekt på reduksjonen av terskelverdien, og den var lik kontrollgruppen som mottok anestesi uten manipulasjon.

Bicuculline methioide og naloxone hydrochloride dihydrate påvirket ikke indusert antihyperalgesi som følge av manipulasjon, sammenlignet med kontrollgruppene. Deres mangelfulle evne til å forhindre endring av terskelverdi etter manipulasjon, var ikke på grunn av ineffektiv blokkering av spinale GABA eller opioide reseptorer.

NAN-190 forhindret økning av terskelverdi etter manipulasjon. Den var signifikant mindre hos kontrollgruppen som mottok manipulasjon (15min (P=0,002), 30min (P=0,015) og 45min (P=0,002)). NAN-190 uten manipulasjon hadde ingen effekt på reduksjon av terskelverdi og var lik kontrollgruppen uten manipulasjon. Ketanserin/MDL-72222 hadde ingen effekt for økning av terskelverdien.

Dataene tyder på at spinale blokkere for serotonin reseptorer forhindrer antihyperalgesi og α_2 -adrenergic svekker hyperalgesi. Blokkere av GABA_A og opioider har ingen effekt på antihyperalgesi induert av manipulasjon. Av selektive serotonin reseptorer er det 5-HT_{1A} som forhindrer antihyperalgesi. Dette tyder på at manipulasjon av kneleddet aktiverer nedadstigende inhibitoriske baner som benytter serotonin og noradrenalin.

3.4 Effect of Spinal Manipulation Thrust Magnitude on Trunk Mechanical Thresholds of Lateral Thalamic Neurons.

Forfattere: William R. Reed, Joel G. Pickar, Randall Sozio, Cynthia R. Long ⁽⁵⁹⁾.

Publisert i *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics*, Juni 2014.

Formålet med studien var å fastslå hvorvidt HVLA manipulasjon i ryggraden endrer den mekaniske responsen i terskelverdi i WDR og NS.

Studien ble utført på 15 Wistar rotter, hankjønn med vekt på 330g-540g. Rottene ble lagt i anestesi. Monitorering ble utført med *Mouse Ox system*. Det ble benyttet stereotaxic innretning, og dorsale del av hodeskallen ble åpnet og elektroder plassert i thalamus.

Man utførte en ekstracellulær registrering av rottene, hvor lateral thalamiske nevroner ble karakterisert som enten WDR (n = 22) eller NS (n = 25). Nevroner som responderte på potensielt farlig stimuli og ikke på uskyldig stimuli ble klassifiserte som NS og inkludert i studien. Nevroner som reagerte på både farlig og uskyldig stimuli, ble klassifisert som WDR og inkludert. Mens nevroner som reagerte på uskyldig stimuli i forbindelse med kutan berøring ble ekskludert.

Respons terskelen til elektronisk von Frey *anesthesiometer* (mekanisk stimuli), benyttet i tre lumbale retninger (dorsal-ventralt, 45° kaudalt og 45° kranialt), ble utført før og umiddelbart etter dorsal-ventral levering av en HVLA. Manipulasjonen hadde en varighet og hastighet på 100 millisekunder. Den ble utført med tre forskjellige kraft impulser (kontroll, 55%, 85% av kroppsvekt) i en dorsal-ventral retning til L5 vertebrae. Columna ble mekanisk sikret og stabilisert ved L2 spinosus og iliaca crest. Etter hver manipulasjon ble lumbalcolumna justert tilbake i nøytral posisjon. Testingen av %-andel kroppsvekt var randomisert.. Manipulasjonen ble gjennomført etter 5 min intervaller. Dette for å redusere viskoelastiske vevsforandringer etter HVLA manipulasjonen.

Data analysen ble gjennomført ved bruk av Statistical Analysis Software (SAS) og ANOVA. Resultatene ble sett på som signifikant om resultatet var $p < 0,05$.

Det ble målt elektrofysiologisk aktivitet i 47 thalamiske nevroner lokalisert i lateral thalamisk subnucleus som responderte til mekanisk stimuli. Av disse nevronene var 47% (22/47) klassifisert som WDR-nevroner og 53% (25/27) som NS-nevroner. Det ble kun observert en signifikant endring ($p < 0,04$) av den gjennomsnittlige mekanisk terskelverdi i NS -nevronene etter utførelse av impuls på 85% (kroppsvekt). Utførelsen av manipulasjonene i gruppene 0% (kontroll) og 55% gav ingen signifikante endringer. Det ble ikke observert signifikant forskjell i WDR-nevronene etter manipulasjon.

Dette var det første studiet som undersøkte effekten av spinal manipulering og responsen. Resultatene i studien viste at høyintensiv manipulasjon med 85% kroppsvekt gav et stimuli som senket den mekaniske sensitiviteten av lateral thalamic nevroner til den mekaniske stimuleringen av ryggmargen.

3.5 Effect of Spinal Manipulation Thrust Duration on Trunk Mechanical Activation Thresholds of Nociceptive-specific Lateral Thalamic Neurons

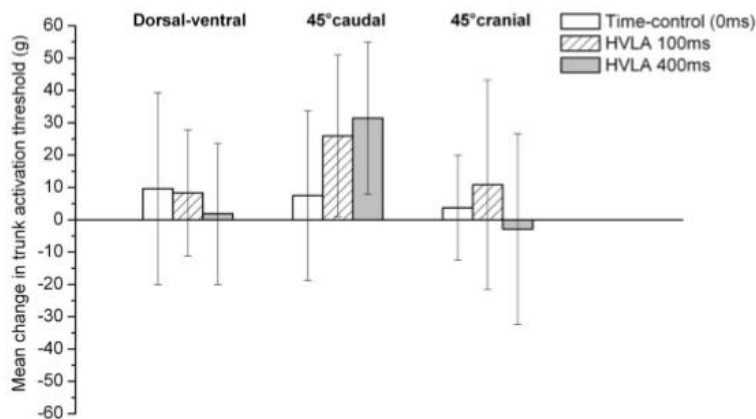
Forfattere: William R. Reed, Randall Sozio, Joel G. Pickar, Stephen M. Onifer ⁽⁶⁰⁾.

Publisert i *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics*, oktober 2014.

Preliminær studie, med formål å bestemme om HVLA manipulasjonens varighet, utført på ryggraden, endrer aktiverings terskel hos NS nevroner i laterale thalamiske nevroner. Studien inkluderte 9 voksne Wistar rotter, type hankjønn. Vekt 320-460g, fra Harlan, Indianapolis. Rottene ble lagt i anestesi og monitorert. Det ble benyttet stereotaxic innretning, og dorsale del av hodeskallen ble åpnet og elektroder plassert i thalamus. Nevroner som responderte på potensielt farlig stimuli og ikke på uskyldig stimuli ble klassifiserte som NS nevroner og inkludert i studien. Nevroner som reagerte på uskyldig stimuli i forbindelse med kutan berøring ble ekskludert. Totalt 18 NS nevroner ble avdekket, lokalisert i ventrolaterale (n=12) og posteriore (n=6) del av laterale thalamus nuclei. Hver rotte hadde en til fire NS nevroner tilkoblet elektrodene, som gav ekstracellulær informasjon.

Responsterskelen til elektronisk von Frey anesthesiometer (mekanisk stimuli), benyttet i tre lumbale retninger (dorsal-ventralt, 45° kaudalt og 45° kranialt), ble bestemt før og etter HVLA manipulasjonen. Varigheten av manipulasjonen som ble benyttet var 0 (kontroll, kun innstilling ikke manipulasjon), 100 og 400 millisekunder. HVLA ble foretatt ovenfor L5 spinousen, og ble gjennomført etter fem minutters intervaller. Dette for å redusere viskoelastiske vevsforandringer etter HVLA manipulasjonen. Gjennomsnittlige forandringer i aktiverings terskel ble sammenlignet med en miks modell analyse av variansene, hvor $P < 0,05$ ble ansett å være signifikant.

Resultatene viste at de 18 NS-nevronene ble funnet i to laterale deler av thalamus nuclei. Disse ble kombinert og analysert sammen. Da det var ingen signifikante forskjeller ($P=0,68$) mellom deres spontane aktivitet. Testene viste at det ikke var signifikante forskjeller mellom kontrollgruppen og behandlingsgruppene. Dette gjaldt for de tre testretninger (se figur 3.). Man så likevel en økning av gjennomsnittlig forandring i mekanisk aktivisering for 100 og 400 millisekund varighet utført i 45° kaudal retning, kontra dorsal-ventral og 45° kranial retning.



Figur 3. Konfidensintervall og gjennomsnittlige forandringer i lumbal elektronisk von Frey mekanisk aktivering respons verdi for dorsal-ventral, 45°kaudal og 45° kranial retning, med HVLA varighet 0, 100 og 400 millisekunder⁽⁶⁰⁾.

Studien kom frem til at varigheten av HVLA manipulasjonen, i de tre test retningene, hadde ingen signifikant innvirkning på NS laterale thalamus nevroners mekaniske terskelverdi. Imidlertid påpekes det at denne studien er den første i sitt slag og at videre forskning i andre dyremodeller er nødvendig, før man trekker en endelig konklusjon.

4 Diskusjon

I diskusjonsdelen vil resultatene fra det foregående kapitlet gjennomgås sett i lys av problemstillingen. *Hva er de antatte sentrale mekanismene bak den smertelindrende responsen av leddmobilisering og manipulering?* Da studiene har fokusert på forskjellige aspekter, vil studentene både drøfte hver enkelt studie og studiene opp mot hverandre. Det vil også bli sett på styrker og svakheter ved metoden som studiene har benyttet.

Videre vil studentene diskutere den metodiske tilnærmingen som er benyttet i denne bacheloroppgaven. Dette for å reflektere over metodevalget og fremgangsmåter, for å se om man kunne ha benyttet en annen tilnærming. Studenten vil også vurdere om resultatene var slik som forventet eller om det oppsto uforutsette resultater. Til slutt vil det gis anbefalinger og vurderinger av resultatenes praktiske anvendelse i osteopatens kliniske hverdag.

4.1 Analyse av resultater - Hva er de antatte sentrale mekanismene

Hensikten med studien til Skyba *et al.*, var å avdekke hvilke nevrotransmittere som ble brukt under antihyperalgesi ⁽¹¹⁾. Dette for å avdekke hvilke baner som gav den smertelindrende effekten etter manuell behandling. Studien skiller seg ut fra de andre, da den er alene om å bruke blokkere for å avgjøre hvilke mekanismer som blir benyttet under den smertelindrende effekten etter behandlingen. Studiene tok for seg blokkere for GABA_A, opioider, noradrenalin og serotonin reseptorer. Samt tre spesifikke typer av serotonin reseptorer. Reseptorene som ble testet var valgt på grunnlag av tidligere studier.

Opioider har vist seg å være involvert i både segmental inhibisjon og descenderende inhibisjon, men ved å benytte naloxone for å blokkere disse reseptorene, har tidligere studier ikke viste noen effekt ⁽¹¹⁾. Dette på grunn av at dosen av naloxone også blokkerte den analgesisk effekten av agonistene. Det samme skjedde for bicuculline som er blokker for GABA_A reseptorer. På grunn av dette, ble det valgt å inkludere fire separerte grupper som ble testet opp mot agonistene. Dette for å forsikre seg om at dosene med naloxone og bicuculline blokkerte spinale opioid og GABA_A reseptorer. Noe som de greide. På den måten kunne forskerne være sikre på at mangelen på signifikant forskjell i studien, ikke skyldtes ineffektiv blokkering fra disse substansene. Man kunne derfor anta at den antihyperalgesiske effekten,

etter manipulering, ikke kom av baner som benyttet opioider eller GABA_A som transmittere. Dette tyder på at den antihyperalgesiske effekten kommer av ikke-opioide nedadstigende inhibitoriske baner, og at effekten ikke skyldes presynaptiske eller lokale inhibitoriske baner i ryggmargen.

Etter endt studie, viste resultatene at blokkere for serotonin 5-HT_{1A} og α_2 - adrenergic reseptorer i ryggmargen, forhindret den antihyperalgesiske effekten som man hadde forventet etter behandling ⁽¹¹⁾. Dette kan tyde på at leddmanipulering aktiverer nedadstigende inhibitoriske baner som benytter serotonin og noradrenalin som neurotransmittere for å sende signaler til ryggmargen. I hovedsak er serotonin reseptorer lokalisert i RVM mens noradrenaline reseptorer er lokalisert i dorsolaterale pons ⁽³⁹⁾. RVM er også tilknyttet raphe nuclei som har store ansamlinger med serotonin reseptorer og som er viktig i smerte modellering. PAG har baner som går til både RVM og pons. Tidligere studier har vist at stimulering av enten PAG eller RVM øker serotonin og noradrenalin utslipp i ryggmargen ⁽¹⁾. Funnene i denne studien tyder på at leddmanipulering skaper en ikke-opioid form for analgesi, som benytter serotonin og noradrenalin inhibitoriske baner fra enten RVM og pons, men at laterale PAG kan ha en sentral rolle i hypoalgesien ⁽¹¹⁾. Dette på grunn av dens afferente tilknytning til RVM og pons, og det faktum at laterale del av PAG benytter ikke-opioide baner ved analgesi ⁽⁴²⁾.

Som mulige mekanismer bak den smertelindrende responsen, peker pensum på nedadstigende inhibitoriske baner fra PAG. I henhold til teorien om analgesi og smertelette, finner vi også overordnede sentre som er tilkoblet PAG ^(1,39). Blant annet thalamus som har direkte koblinger. Det er kjent at afferente fibre med sensorisk informasjon fra periferien, kan benytte spinothalamiske baner som går fra dorsalthornet i ryggmargen til thalamus. 15-20% av de spinothalamiske nevronene hos rotter har grener som går til både mediale og laterale thalamic nuclei ⁽⁵⁹⁾. Dette indikerer en bredere innflytelse på ulike aspekter, som påvirker smerte matriksen. Thalamus har en rolle for prosessering av positivt og negativt sensorisk input, sammen med et diffust nettverk av koblinger, det er derfor mulig å tro at strukturer i thalamus kan ta del av i den umiddelbare hypoalgesiske effekten assosiert med manuell terapi. Dette var grunnlaget for Reed *et al.* studiene, hvor de testet laterale thalamiske nuclei, for å se om HVLA kunne forandre terskelverdien ^(59,60). I den første studien oppdaget man at kun NS-nevronene og ikke WDR, viste en signifikant endring i stimuli til den mekaniske sensitiviteten til de laterale thalamiske nevronene. Dette ved en HVLA-SM med kraft på 85% av

kroppsvekten. Det var også disse nevronene som hadde størst påvirkning etter injeksjon av capsaicin. Dette til tross for nylig studie som rapporterer at det ikke er forskjell i kraft som benyttes. I det oppfølgende studiet testet de varigheten av HVLA-SM impuls opp mot thalamiske nuclei, og NS-nevroner. Her viste resultatene ingen signifikante forskjeller mellom de to gruppene som fikk behandling og kontrollgruppen. Studien peker allikevel på at den er den første av sitt slag, og derfor anbefales videre forskning. Dette på grunnlag av at studiene testet ut 18 og 47 nevroner, på tross for at over 6000 nevroner har sitt utløp i thalamus.

Det er et kompleks nervenetverk som strekker seg fra ryggmarg til hjernebarken ⁽⁶¹⁾. Studiene av Malisza *et al.* og Reed *et al.* er knyttet direkte til dette nettverket med fokus på dorsal-horn, WDR-nevroner, NS nevroner eller sensorisk – motorisk cortex ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾. Som tidligere nevnt er disse områdene knyttet opp til thalamus og PAG som nærliggende struktur. Det kan være med å styrke hypotesen om at det er knyttet en sammenheng til en smerteaktivering, samt en smertedeaktivering grunnet PAGs nære relasjonen med de nedadstigende smertehemmende banene. At en mobiliseringsteknikk eller manipuleringssteknikk viser antydning til en deaktivering i studiene, kan tyde på en form for inhibisjon gjennom de nedadstigende banene. Dette kan skape den smertelindrende effekten.

Studiene som omhandler bruken av funksjonell MR bilder viser i hovedsak smerteaktivering av områder i ryggmargen og i hjernen ^(57,58). Dette etter injeksjon av capsaicin og med eller uten mobilisering. De sentrale områdene, sensorisk-motorisk cortex i hjernen og dorsalhorn i ryggmargen som refererer til smerte opprettholdt en høyere aktivering av smertestimuli når det ikke ble gjennomført mobilisering. Mobilisering ga antydning til deaktiveringen og en reduksjon av smertestimuli som var referert til de sentrale områdene. Studiene viser ikke et direkte omfang av smertelette som et mulig resultat knyttet til den hypoalgesiske effekten. Resultatene og funnene i studiene var ikke signifikante. At det vises tendenser til en avtagende effekt eller reduksjon av smertestimuli etter gjennomført mobilisering kan tyde på en endring av signaler i området knyttet til hypoalgesi.

Det kan diskuteres om forflytningen av rottene, i Malisza *et al.* (2003), gav en redusert effekt som ikke gav en signifikant forskjell ved bruk av mobilisering ⁽⁵⁷⁾. Ettersom tiden det tok å forflytte de fram og tilbake var 30 minutter. Denne forflytningen kan ha påvirket resultatet grunnet tidsperspektiv etter injeksjon, for mye eller for lite bevegelse. Ettersom forflytningen

kun ble gjennomført i et av de to MR studiene er det også mulig at det ikke ga en påvirkning på resultatet.

Studiene viser ingen direkte mekanismer, men antyder til en mulig hypoalgesisk endring etter en utførelse av mobilisering^(57,58). Dette både i sensorisk- motorisk cortex og dorsalhorn. At denne type cortex ligger med nær relasjon til thalamus, kan ha en innvirkning på aktivering av PAG med stimuli fra dorsalhorn til WDR og NS- nevroner. Både i form av smerte aktivering og deaktivering etter mobilisering eller manipulasjonsbehandling.

4.2 Diskusjon av resultater

På tross av at studentene benyttet kjente medisinske databaser, kom de frem til 5 artikler som kunne benyttes. Derav var det kun to studier som viste signifikante funn. Ettersom artiklene omhandlet forskjellige aspekter, var det derfor vanskelig for studentene å sammenligne resultatene. Det stilles derfor spørsmål ved om studiene kan linkes sammen selv om utførelsen er gjort på ulike måter? Studentene mener at de utvalgte artiklene er utført på forskjellige måter og områder, likevel kan de benyttes for å tilegne seg kunnskap om det totale aspektet av de antatte sentrale mekanismene. Dette gjennom å trekke anatomiske linker mellom de sentrale områdene som viste nedsatt aktivitet etter behandling i Reed *et al* forsøket og de nedadstigende banene som ble funnet i Skyba *et al*. Da det er kjent at utallige uspesifikke baner, kobler områdene sammen. Dette kan bidra til kommunikasjon mellom sentrene. Eksempler på slike baner er mellom sensorisk- motorisk cortex til thalamus, thalamus til PAG, ikke-opioide baner fra PAG til RVM, og baner som benytter serotonin fra RVM til dorsalhornet i ryggmargen⁽³⁹⁾.

Som tidligere nevnt undervises det kort om virkningsmekanismer bak de ulike teknikkene som benyttes av osteopater. Man kan spørre om hvilken grad av forståelse studentene har for denne type mekanismer etter undervisningen? På grunnlag av forskningen som er gjort tilknyttet de spesifikke teknikkene, manipulering og mobilisering, mener studentene at man bør utdype mekanismene i undervisningen. Dette for å få en bedre forståelse for hvordan man påvirker kroppen og sentralnervesystemet (SNS), når man behandler en pasient og forståelsen om hvordan teknikkene fungerer. Ettersom undervisningen kun snakker om PAG og nedadstigende inhibitoriske baner, som den antatte mekanismen bak den smertelindrende responsen, går studentene glipp av hva forskningen viser. Så langt har ikke studiene forsket

direkte på PAG, men på diverse baner og områder som er tilknyttet. Resultatene har vist at enkelte sentrale områder i hjernen får redusert aktivitet etter behandlingen, og at blokade av serotonin og noradrenalin hindrer den forventede smertelindringen ⁽¹¹⁾. Det er derfor gunstig for undervisningens øyemed å inkludere de inhibitoriske banene som benytter serotonin og noradrenalin som forklaring på den smertelindrende responsen. Da serotonin har store samlinger i raphe nuclei og RVM, og noradrenalin i pons, bør dette være områder som også bør inkluderes i undervisning. Det bør også presiseres at på grunnlag av få studier på området er det fortsatt snakk om antatte mekanismer.

4.2.1 Capsaicin versus Carrageenan

Capsaicin ble brukt som irritant i de studiene som anvendte injeksjon som smerteprovokasjon ^(11,57,58). Dette for å fremprovosere en sekundær mekanisk hyperalgesi. Ved nyere studier som har benyttet capsaicin er det påvist at stoffet ikke har klart å fremprovosere den mekaniske hyperalgesien i rottene ^(62,63). Det er også vist en antydning til at rotter kan adaptere til capsaicin, dette medfører manglende mulighet til å skape en mekanisk hyperalgesi ⁽⁶⁴⁾.

En studie fra 2005 brukte både capsaicin og carrageenan som irretant ⁽⁶⁵⁾. I studien ble rottene injisert intraplantart for å teste ut stoffene. Injeksjonen av capsaicin skapte en kort reaksjon som varte i ca. tre minutter. Dette førte også til en nociceptiv reaksjon hos rottene som slikket det injiserte området. Etter injeksjonen ble det observert mekanisk hyperalgesi, men ingen bemerket ødem. Ved injeksjon av carrageenan ble det observert merkverdig inflammatorisk prosess, bemerket ødem og utpreget mekanisk hyperalgesisk effekt som varte to til seks timer.

I et av de tre studiene som benyttet capsaicin, nevnes det at fire av ni rotter ble ekskludert ⁽⁵⁸⁾. Dette fordi ryggmargen hos rottene ikke viste aktivering av smerte etter capsaicin injeksjonen. I studiene kan det diskuteres om bruken av irritanten capsaicin var årsaken til ingen eller nedsatt aktivering, da capsaicin kan ha manglende mulighet til å skape mekanisk hyperalgesi. Dette gjennom adaptasjon til stoffet, som kan føre til redusert effekt av hyperalgesi ⁽⁶⁴⁾. Studien fra 2005 viste at carrageenan var en sterkere irritant og skapte en sterkere hyperalgesisk effekt, mens det i studien fra 2008 ble byttet til carrageenan fra capsaicin grunnet ingen hyperalgesisk effekt ^(62,63,65). Skifte fra capsaicin til carrageenan ble gjort etter formål å etterprøve studien til Sluka og Wright (2001). Studien fra 2008, klarte ikke å reproducere den hyperalgesiske effekten og inflammasjonsprosessen ved bruk av capsaicin

⁽⁶³⁾. Det ble derfor gjort et bytte av injeksjons-stoff fra capsaicin til carrageenan. Resultatet ble presentert på verdenskongressen for smerte i Glasgow i 2008.

Det kan derfor vurderes å etterprøve bruken av carrageenan i samtlige studier som brukte capsaicin for å se om dette kan gi et endret resultat. Det er mulig at ved å bruke stoffet carrageenan kan resultere i å ha en større hyperalgesisk effekt, som man igjen kan vurdere – behandling reduksjon. Dette kan tyde på at studier som brukte capsaicin mulig/kanskje ville fått en sterkere reaksjon og mer signifikant forskjell ved bruk av carrageenan.

4.2.2 Dyrestudier som metode - styrker og svakheter

Samtlige studier som er benyttet i denne oppgaven er utført på rotter og ikke mennesker. Da studiene er de første i sitt tema, er det et naturlig valg å utføre studiene på dyr til man har mer forskning. Det er også enklere å få godkjent dyreforsøk enn forskning på mennesker. Man kan likevel spørre om overføringsverdien til mennesker.

I tidsskriftet *Natur* ble det i 2004 publisert en studie som omhandlet *the Brown Norway rat* genome sekvens (arvemateriale) ⁽⁶⁶⁾. Denne studien analyserte genene til den vanligste typen av lab-rotte, og sammenlignet genene mot menneskets. Studien viste at rotters genpool var nærmest lik menneskets. Også andre studier er med på å bekrefte dette ^(66,67). På grunn av rotters nære genetiske relasjon til mennesker, er det derfor gunstig å benytte de i tidlige utprøvnings.

Selv om det er visse forskjeller i SNS hos mennesker og rotter, viser det seg at genene som er ansvarlig for embryologisk utvikling av hjernen er like ⁽⁶⁷⁾. Dette på tross av at menneskehjernen er større og har større mulighet til å bevare minner. Det kan derfor være gunstig å foreta forsøk på rotter når man skal studere mekanismer, ettersom oppbygningen er lik. Som kan bidra til et mer objektivt resultat ved å utelukke psykososiale. Dette kan igjen føre til at man ikke kan overføre dette til mennesker. Da man har sett at kroniske smerter ofte blir sett i sammenheng med psykososiale faktorer. Med tanke på tidligere erfaringer, forventninger, hvordan man takler smerten etc. Hvordan man opplever smerte, kan ha noe å si på hvordan man vil oppleve smertelette.

Dyrene som blir benyttet i studiene er avlet frem. Noe som kan føre til en lav genetisk variasjon i utvalget. Dette vil ikke kunne gjenspeile det man vil forvente å finne i en menneskelig populasjon. Selv om det kan være signifikante funn i dyremodeller, og forskning indikerer at rotter og mennesker er genetisk like, er det ikke sagt at funnene vil være det samme i et studie som omhandler mennesker.

4.2.3 Metodisk tilnærming

Studentene har evaluert om det kunne blitt benyttet en annen form for metodisk tilnærming. Etersom litteraturstudie baserer seg på allerede kjent kunnskap og primærkilder vil det si at studentene ikke utfører selve forskningen selv. Dette er noe som kan skape svekkelse ved oppgaven, ettersom det da er større anledning for mistolkning av artiklene. Skulle oppgaven hatt en kvalitativ tilnærming, hadde studentene måtte endre sin problemstilling og eventuelt sett på perifere mekanismer, slik som bedring av leddutslag eller hva som skjer med muskler og ligamenter. Ved kvantitativ tilnærming måtte studentene hatt muligheten til mer forskningsbasert materiale og bedre kunnskap om emnet. Derfor ble det ikke valgt å gjøre verken en kvalitativ eller kvantitativ studie.

Etter at studentene hadde gjennomført sitt første søk, som ikke gav resultater og ved et senere søk som gav få, ble det bestilt time for veiledning ved høyskolens bibliotek. Dette for å få hjelp til søkeprosessen og læring av utførelse av et effektivt litteratursøk. Her opplevde studentene lite kunnskap og hjelp til søkeveiledning ettersom bibliotekar for helsefag ikke var tilgjengelig i tidsperioden som var beregnet for søk. Dette kan ha ført til et ikke optimalt søk og dermed en redusert og begrenset søkestreng. Studentene tok derfor kontakt med veileder som bisto med hjelp, i form av søkeord og forfattere. Dette kan være en svakhet, da studentene har fokusert på forfattere som er kjent innenfor feltet, når man har funnet artikler. I starten av søkeprosessen ble studentene enige hvilke ord som skulle benyttes i litteratursøket. Gjennom prosessen ble andre relevante søkeord inkludert via *keyword* i artikler. Ved behov for nye søkeord, ble dette drøftet mellom studentene, før anvendelse. Studentene har vurdert søkeprosessen i etterkant hvor de da har kommet fram til at det er mulig at flere relevante søkeord og/eller ordkombinasjoner, og bruk av flere databaser kunne resultert i et bedre søk.

Resterende søk utførte studentene delvis individuelt, ved usikkerhet om bestilling av artikler ble abstrakt lest av begge studenter før en eventuell inklusjon eller eksklusjon. Det at resterende søk har foregått individuelt kan være en svakhet. Da studier kan ha blitt ekskludert uten gjennomlesning av begge studentene. Dette ved at studenten som utførte søket, ikke mente artiklene var relevante.

Tid og ressurser som studentene hadde til rådighet, kan ha vært begrensende, og ført til et mindre antall artikler enn ønsket. Det kan også stilles spørsmål ved om antall utvalgte artikler er representative. Ved senere studier bør flere artikler inkluderes, da også andre fremmedspråklige artikler.

I prosessen for bestilling av artikler har biblioteket bistått bra, men ved bestilling av enkelte artikler og litteratur var ventetiden noe lengre. Studentene erfarte at bibliotekarene hadde lite kunnskap om helselitteraturen i biblioteket.

Studentene kunne forklart anatomien innenfor temaet grundigere. Grunnet tidsaspektet som var til rådighet og begrensninger på antall ord, valgte studentene derfor å rette oppgaven mot individer med allerede anatomiske kunnskaper.

4.2.4 Var resultatene slik som forventet eller om det oppstod det uforutsette resultater

Funnene var delvis som forventet, men studentene var overrasket over hvor lite forskning som var utført på temaet. Under utdannelsen i osteopati har studentene blitt undervist i PAG og nedadstigende inhibitoriske baner, som virkningsmekanismer bak den hypoalgesisk effekten. Studentene fant flere artikler som viste at manipulering og mobilisering er effektive og har en hypoalgesisk effekt. Det var derfor uventet at studentene slet med å finne nok forskning. Det studentene oftest fant i sine søk var forskning på smertehemmende effekter, hvor forsøkene var utført med elektriske elektroder plassert i PAG og ikke manuell behandling. Studentene fant også flere artikler som omhandlet de perifere mekanismene bak behandlingene. Etter en kjapp gjennomlesning av enkelte effektstudier, så man at de fleste benyttet nedadstigende smertehemmende baner fra PAG som en forklaringsmodell. Dersom studentene hadde hatt viten om antall artikler som omhandlet sentrale mekanismer på forhånd, hadde man også valgt å inkludere de perifere mekanismene. Dette for å få et større helhetlig bilde på mekanismene

bak den smertelindrende responsen. Da studentene valgte å fokusere kun på de sentrale mekanismene, kan man ha gått glipp av nyttig informasjon vedrørende hvordan de perifere mekanismene kan påvirke de sentrale og vice versa.

Studentene ble også overrasket over hvor lite de egentlig visste om disse banene. Da man ikke skjønnte omfanget og kompleksiteten av de nedadstigende banene. Dette gjorde arbeidet i begynnelsen svært vanskelig. For studentene manglet viktig kunnskap for å kunne forstå de anatomiske koblingene mellom sentrene og banene. Det som var uventet var at mekanismene ikke innebar opioide baner, da teorien hevdet at PAG benyttet opioide baner i sin kommunikasjon ⁽¹⁾. Dette var i kontrast til resultatene i Skyba *et al.* Det var først når studentene fikk lest seg opp på nevroanatomien, at de kunne koble ikke-opioide baner mellom PAG og RVM.

4.2.5 Videre anbefalinger

Da det foreløpig er lite dokumentasjon på mekanismene bak den smertelindrende effekten etter manuell behandling, bør man fortsette med videre forskning på temaet. Både ved å benytte seg av dyremodeller og etter hvert over på humane forsøk. Det vil også lønne seg å ha et samarbeid med andre profesjoner både innenfor smertefysiologi, nevrologi og manuell behandling. Det er samtidig viktig at vi osteopater er med på å dra lasset. Spesielt med tanke på at norske osteopater sikter på en autorisasjon, og enkelte stiller seg skeptiske til lite dokumentasjon på blant annet teknikker. Dette er forskning som kan være med å overbevise skeptikere.

Studentene la merke til at studiene benyttet seg av smerte av akutt karakter. Selv om osteopater behandler akutte tilfeller, er det oftest smerte av lengre varighet som behandles. Det er derfor viktig at man etter hvert benytter seg av andre typer smerter. Dette kan gjøres ved å injisere forsøksdyrene med irritanten gjentatte ganger for å øke sensitivisering til nociseptorene og oppnå en sentral sensitivisering. Dette for å kunne overføre dette til andre typer pasienter, enn pasienter med akutte tilfeller.

Et inklusjonskriterium for studiene var at behandlingen som ble utført var enten manipulasjon eller mobilisering. I Reed *et al.* benyttet de manipulasjon, mens i Skyba *et al.* ble mobilisering brukt. Det studentene spør seg selv er om man ville oppnådd det samme resultatet dersom

man hadde byttet teknikk? I henhold til undervisningen er de antatte virkningsmekanismene for manipulering og mobilisering det samme. Studentene vil derfor anbefale å teste ut denne hypotesen, for å se om mekanismene gjelder for begge teknikkene. Dersom dette viser seg å ikke stemme og at teknikkene benytter ulike mekanismer, kan det være med på å avgjøre hvilke teknikker osteopaterne velger å benytte til ulike pasienter.

5 Konklusjon

Gjennom å sammenfatte resultatene fra fem forskningsartikler, har studentene svart på problemstillingen: *Hva er de antatte sentrale mekanismene bak den smertelindrende responsen (hypoalgesisk effekt) av leddmobilisering og manipulering?*

I dyremodellen til Skyba *et al.* ble det demonstrert aktivering av monoaminergene baner i ryggmargen etter behandling ⁽¹¹⁾. Studien tyder på at den antihyperalgesiske effekten kommer av ikke-opioide nedadstigende inhibitoriske baner som benytter serotonin og noradrenalin, og at effekten ikke skyldes presynaptiske eller lokale inhibitoriske baner i ryggmargen.

Studiene til Malisza *et al.* som omhandler funksjonell MR, viser tendens til effekt ved reduksjon av smertestimuli i de lokaliserte sentrale områdene i hjernebarken og dorsalthornet etter mobilisering ^(57,58). Som tidligere nevnt tar studiene for seg områdene for aktivering av smerte og ikke direkte omfang av den analgesiske effekten.

Hva er de antatte sentrale mekanismene bak den smertelindrende responsen av ledd mobilisering og manipulering? På grunn av få studier på området, kan man per dags dato kun omtale mekanismene som antatte. Det er derfor nødvendig med mer forskning på området, som utprøver eksisterende forskning og som forsker på andre aspekter. Det ser allikevel ut til at mekanismene bak den smertelindrende responsen til disse to teknikkene benytter ikke-opioide baner, nærmere bestemt descenderende inhibitoriske baner som benytter serotonin og noradrenalin tilknyttet PAG og RVM.

Referanseliste

1. Cui M, Feng Y, McAdoo DJ, Willis WD. Periaqueductal Gray Stimulation-Induced Inhibition of Nociceptive Dorsal Horn Neurons in Rats Is Associated with the Release of Norepinephrine, Serotonin, and Amino Acids. *J Pharmacol Exp Ther*. 1. mai 1999;289(2):868–76.
2. Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised) - IASP [Internett]. [sitert 30. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>
3. Statistics: ANOVA Explained | Edanz Editing [Internett]. [sitert 22. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://www.edanzediting.com/blogs/statistics-anova-explained>
4. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 9: One-way analysis of variance. *Crit Care*. 2004;8(2):130–6.
5. Pubchem. Bicuculline methiodide | C21H20INO6 - PubChem [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bicuculline_methiodide
6. Capsaicin | Define Capsaicin at Dictionary.com [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.dictionary.com/browse/capsaicin>
7. Capsaicin dictionary definition | capsaicin defined [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.yourdictionary.com/capsaicin>
8. 7. CARRAGEENAN [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.fao.org/docrep/006/y4765e/y4765e0a.htm>
9. Fecho K, Manning EL, Maixner W, Schmitt CP. Effects of carrageenan and morphine on acute inflammation and pain in Lewis and Fischer rats. *Brain Behav Immun*. januar 2007;21(1):68–78.
10. Fecho K, Nackley AG, Wu Y, Maixner W. Basal and carrageenan-induced pain behavior in Sprague–Dawley, Lewis and Fischer rats. *Physiol Behav*. 2. juni 2005;85(2):177–86.
11. Skyba DA, Radhakrishnan R, Rohlwing JJ, Wright A, Sluka KA. Joint manipulation reduces hyperalgesia by activation of monoamine receptors but not opioid or GABA receptors in the spinal cord. *Pain*. november 2003;106(1–2):159–68.
12. Hauge A. fysiologisk saltvann. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 22. april 2017]. Tilgjengelig på: http://sml.sn.no/fysiologisk_saltvann
13. Pubchem. Ketanserin tartrate | C26H28FN3O9 - PubChem [Internett]. [sitert 22. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16219944>
14. Kruskal-Wallis H Test in SPSS Statistics | Procedure, output and interpretation of the output using a relevant example. [Internett]. [sitert 22. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/kruskal-wallis-h-test-using-spss-statistics.php>
15. Mann-Whitney U Test [Internett]. Statistics Solutions. [sitert 22. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.statisticssolutions.com/mann-whitney-u-test/>
16. Pubchem. 3-Tropanyl-3,5-dichlorobenzoate | C15H17Cl2NO2 - PubChem [Internett]. [sitert 22. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1683>
17. Pubchem. Methysergide maleate | C25H31N3O6 - PubChem [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methysergide_maleate

18. Pubchem. morphine | C17H19NO3 - PubChem [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/morphine>
19. Pubchem. muscimol | C4H6N2O2 - PubChem [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/muscimol>
20. Pubchem. Naloxone hydrochloride | C19H22ClNO4 - PubChem [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naloxone_hydrochloride
21. Pubchem. NAN-190 | C23H27N3O3 - PubChem [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4431>
22. Smith PG, Morrow RH, Ross DA. Preliminary studies and pilot testing [Internett]. OUP Oxford; 2015 [sitert 3. mars 2017]. Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305518/>
23. Statistical Analysis System (SAS) | Information Technology Services [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: <https://its.uiowa.edu/sas>
24. Stereotaxic - definition of stereotaxic by The Free Dictionary [Internett]. [sitert 3. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.thefreedictionary.com/stereotaxic>
25. Student's t tests [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.anselm.edu/homepage/jpitocch/biostats/ttestpage.html>
26. Von Frey's hairs – a review of their technology and use – a novel automated von Frey device for improved testing for hyperalgesia [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027008006493>
27. Pubchem. YOHIMBINE HYDROCHLORIDE | C21H27ClN2O3 - PubChem [Internett]. [sitert 24. april 2017]. Tilgjengelig på: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/yohimbine_hydrochloride
28. Lewit K. Manipulative therapy: musculoskeletal medicine. Edinburgh 4b Churchill Livingstone; 2010. xiii+436.
29. Schiøtz C. Manipulation, past and present: with an extensive bibliography. London: Heinemann; 1975. vi+222.
30. Pettman E. A History of Manipulative Therapy. J Man Manip Ther. 2007;15(3):165–74.
31. Ward RC. Foundations for osteopathic medicine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. xxiv+1285.
32. DeStefano L. Greenman's principles of manual medicine. 5th ed. Philadelphia, Pa: Wolters Kluwer cop2017; 2017. vi+522.
33. Chila AG. Foundations of Osteopathic Medicine. 3. utg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
34. Pickar JG. Neurophysiological effects of spinal manipulation. Spine J Off J North Am Spine Soc. oktober 2002;2(5):357–71.
35. King HH, Patterson MM, Jänig W, International Research Symposium on Somato-Visceral Interactions and Autonomic Mechanisms of Manual Therapy. The science and clinical application of manual therapy. Edinburgh, New York: Elsevier; 2011. viii+325.

36. Alexander S. Nicholas. Atlas of osteopathic techniques. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2012. xxi+589.
37. Ghosh S. Introduction to Pain, Religion and Analgesia. 2012 [sitert 30. mars 2017]; Tilgjengelig på: <http://www.intechopen.com/books/pain-in-perspective/introduction-to-pain-religion-and-analgesia>
38. Gerwin RD, Mense S. Muscle pain: understanding the mechanisms. Heidelberg: Springer; 2010. xiii+323.
39. David J. Magee. Scientific Foundations and Principles of Practice in Musculoskeletal Rehabilitation. London: Elsevier Health Sciences; 2007. 2965 s. (Musculoskeletal rehabilitation series Scientific foundations and principles of practice in musculoskeletal rehabilitation).
40. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. Science. 1965;150(3699):971–979.
41. Staehelin Jensen T, Dahl JB, Arendt-Nielsen L. Smerter: en lærebog. København: FADL; 2003. 396 s.
42. Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. Prog Neurobiol. august 1995;46(6):575–605.
43. Magoun HW, Atlas D, Ingersoll EH, Ranson SW. Associated Facial, Vocal and Respiratory Components of Emotional Expression: An Experimental Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1. januar 1937;s1-17(67):241–55.
44. Melzack R, Stotler WA, Livingston WK. Effects of Discrete Brainstem Lesions in Cats on Perception of Noxious Stimulation. J Neurophysiol. 1. juli 1958;21(4):353–67.
45. Nashold BS, Wilson WP, Slaughter DG. Sensations evoked by stimulation in the midbrain of man. J Neurosurg. januar 1969;30(1):14–24.
46. Hornung J-P. The human raphe nuclei and the serotonergic system. J Chem Neuroanat. desember 2003;26(4):331–43.
47. Raphe nuclei - ScienceDirect Topics [Internett]. [sitert 9. mars 2017]. Tilgjengelig på: http://www.sciencedirect.com/topics/page/Raphe_nuclei
48. Mason P. Rostral Ventromedial Medulla. I: Gebhart GF, Schmidt RF, redaktører. Encyclopedia of Pain [Internett]. Springer Berlin Heidelberg; 2013 [sitert 12. april 2017]. s. 3419–21. Tilgjengelig på: http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-28753-4_3849
49. monoaminer. I: Store medisinske leksikon [Internett]. 2014 [sitert 25. april 2017]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/monoaminer>
50. Longva HM. 2. Metode og forskningsdesign [Internett]. Holbergprisen. 2010 [sitert 17. januar 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.holbergprisen.no/holbergprisen-i-skolen/metode-og-forskningsdesign.html>
51. 2010 TD nasjonale forskningsetiske komiteene S oppdatert: 15 januar. 1. Kvalitative og kvantitative forskningsmetoder – likheter og forskjeller [Internett]. Etikkom. [sitert 16. mars 2017]. Tilgjengelig på: <http://www.etikkom.no/forskningsetiske-retningslinjer/Medisin-og-helse/Kvalitativ-forskning/1-Kvalitative-og-kvantitative-forskningsmetoder--likheter-og-forskjeller/>

52. Dalland O. Metode og oppgaveskriving for studenter. 5. utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2012. 257 s.
53. Forsberg C. Att göra systematiska litteraturstudier: värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning. 2. utg. Stockholm: Natur och kultur; 2008. 215 s.
54. Editors IC of MJ. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. N Engl J Med. 23. januar 1997;336(4):309–16.
55. Vancouver | Søk & Skriv [Internett]. [sitert 23. januar 2017]. Tilgjengelig på: <http://sokogskriv.no/kildebruk-og-referanser/referansestiler/vancouver/>
56. Sluka KA, Wright A. Knee joint mobilization reduces secondary mechanical hyperalgesia induced by capsaicin injection into the ankle joint. Eur J Pain Lond Engl. 2001;5(1):81–7.
57. Malisza KL, Gregorash L, Turner A, Foniok T, Stroman PW, Allman A-A, mfl. Functional MRI involving painful stimulation of the ankle and the effect of physiotherapy joint mobilization. Magn Reson Imaging. juni 2003;21(5):489–96.
58. Malisza KL, Stroman PW, Turner A, Gregorash L, Foniok T, Wright A. Functional MRI of the rat lumbar spinal cord involving painful stimulation and the effect of peripheral joint mobilization. J Magn Reson Imaging JMRI. august 2003;18(2):152–9.
59. Reed WR, Pickar JG, Sozio RS, Long CR. Effect of Spinal Manipulation Thrust Magnitude on Trunk Mechanical Thresholds of Lateral Thalamic Neurons. J Manipulative Physiol Ther. juni 2014;37(5):277–86.
60. Reed WR, Sozio R, Pickar JG, Onifer SM. Effect of Spinal Manipulation Thrust Duration on Trunk Mechanical Activation Thresholds of Nociceptive-Specific Lateral Thalamic Neurons. J Manipulative Physiol Ther. oktober 2014;37(8):552–60.
61. Per Brodal. Sentralnervesystemet. 5. utg. Oslo: Universitetsforl; 2013. 646 s.
62. Fossum, C., Degenhardt, B.F., Johnson, J.C., Singh, V.K. and Sargentini, N.J. Relief of Nociceptive Pain in the Rat by Manual Therapy. 1st Interdiscip Biomed Res Symp. 26. september 2009;
63. Fossum, C., Sargentini, N.J., Singh, V.K. and Degenhardt, B.F. More (etternavn). Consistent Inflammation in Sprague-Dawley Rats Using Carrageenan Versus Capsaicin. Am Osteopath Assoc - 113 Annu Conv Sci Semin Las Vegas. 26. oktober 2008;
64. Szolcsányi J, Jancsó-Gábor A, Joó F. Functional and fine structural characteristics of the sensory neuron blocking effect of capsaicin. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1. juni 1975;287(2):157–69.
65. Bach-Rojecky L, Lacković Z. Antinociceptive effect of botulinum toxin type a in rat model of carrageenan and capsaicin induced pain. Croat Med J. april 2005;46(2):201–8.
66. Investigator) RAG (Co-principal, Investigator) GMW (Principal, Metzker ML, Muzny DM, Sodergren EJ, Scherer S, mfl. Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution. Nature. 1. april 2004;428(6982):493–521.
67. Thomas JW, Touchman JW, Blakesley RW, Bouffard GG, Beckstrom-Sternberg SM, Margulies EH, mfl. Comparative analyses of multi-species sequences from targeted genomic regions. Nature. 14. august 2003;424(6950):788–93.

