

Bacheloroppgave

Interosepsjon som et relevant osteopatisk konsept

-

veien mot det interoseptive paradigmet

av

102124 & 102015

Innleveringsfrist: 28.april 2017

VF202 – Bacheloroppgave

Bachelor Osteopati

Antall ord: 12 033

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

Oppgavens tematikk ble valgt som en følge av et ønske om å lære noe som er teoretisk og klinisk relevant for vår kommende hverdag som osteopater. I tillegg ønsket vi å se på et tema som var fremtidsrettet og som kan tillegge osteopati etterlengtet vitenskapelig tyngde. Vi er stolte av å ha ekspandert vår horisont forbi den gjeldende pensumlitteratur og føler vi sitter igjen med masse ny og relevant kunnskap etter denne prosessen.

Til slutt vil vi rette en takk til Christian Fossum D.O. for veiledning underveis.

Innholdsfortegnelse

SAMMENDRAG	5
1. INNLEDNING	6
1.1 Bakgrunn	6
1.2 Problemstilling	7
1.3 Begrepsavklaring	7
2. TEORI	8
2.1 Hva er interosepsjon?	8
2.2 Anatomisk og fysiologisk fundament	8
2.3 Insula – kroppens overvåker	9
2.4 Interosepsjon opp mot det autonome nervesystemet	10
2.5 Perifer og sentral signalformidling i en forenklet modell	10
2.6 Det enteriske nervesystemet og viscera	11
2.7 C-taktilitet og berøring	12
2.8 Interosepsjon vs. propiosepsjon	14
2.9 Interosepsjon vs. eksterosepsjon	14
2.10 Interosepsjon og sensitisering	15
2.11 Endret interosepsjon - når den fysiologiske sansen forstyrres	16
2.12 Interosepsjon som driver for kognisjon, bevissthet, emosjoner og atferd	18
3. METODE	20
3.1 Databaser	20
3.2 Søkeord og søkestrategi	21
3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	21
3.4 Metodekritikk	22
3.5 Kildekritikk	22
4. RESULTATER	23
4.1 Resultater fra litteratursøk	23
4.2 Artikkelpresentasjon	24
4.2.1 Artikkel 1	24
4.2.2 Artikkel 2	29
4.2.3 Artikkel 3	31
5. DISKUSJON	34
5.1 Artikkel 2	34
5.2 Artikkel 3	35
5.3 Den interoseptive pasient	36
5.4 Tverrfaglig tilnærming	37

5.5	Artikkel 1	40
5.6	Den interoseptive pasient i osteopatisk praksis	40
5.7	Allostatisk assistanse gjennom det interoseptive systemet	41
5.8	Interosepsjon og hele mennesket	42
5.9	Osteopatisk manuell behandling	42
5.10	Afferent praksis	44
5.11	Modell for pasienthåndtering i det interoseptive paradigmet	45
5.12	Kritikk	46
6.	KONKLUSJON	47
	REFERANSELISTE	48

Vedlegg 1 – søkestreng fra søk i PsycINFO

Vedlegg 2 - søkestreng fra søk i Embase

Vedlegg 3 - søkestreng fra søk i MEDLINE

SAMMENDRAG

BAKGRUNN: D’Alessandro, Cerritelli og Cortelli foreslo i 2016 et skifte til ”det interoseptive paradigmet”. Dette skyldes at de nåværende osteopatiske forklaringsmodeller og forskningsfokuset er sentrert rundt proprioceptive og eksteroseptive nevrovitenskapelige konsepter. Dette nye paradigmet skal ifølge forfatterne være i bedre stand til å vekke de fysiologiske egenskapene til nervesystemet mot en klinisk kontekst. Det sentrale begrepet i paradigmet er interosepsjon. Oppgavens hensikt er å utbygge et teoretisk og praktisk fundament for hvordan begrepet interosepsjon har relevans for osteopati som fagfelt. Oppgavens problemstilling er: ”Hvilken relevans har konseptet interosepsjon for pasientbehandling i den manuelle osteopatiske profesjon?”

METODE: Dette er ett narrativt litteraturstudie. For å skape en oversikt over tilgjengelig litteratur som knytter interosepsjon og osteopati sammen ble det gjennomført elektroniske litteratursøk i tre ulike databaser: MedLine/PubMed, PsycInfo og EmBase.

RESULTAT: Tre artikler møtte alle inklusjonskriteriene. Disse artiklene inkluderer et narrativ litteraturstudie (artikkel 1), et kasus- kontrollstudie (artikkel 2) og en pilotstudie (artikkel 3).

DISKUSJON: Først blir artikkel to og tre diskutert. Deretter presenteres en idé om tverrfaglig håndtering av pasienter med interoseptive forstyrrelser - av oss kalt ”den interoseptive pasient”. Videre diskuteres artikkel 1. På bakgrunn av dette blir det presentert en modell for hvordan osteopater kan imøtekomme interoseptive pasienter.

KONKLUSJON: Konseptet interosepsjon har klinisk relevans for den osteopatiske profesjonen, både sett fra et tverrfaglig perspektiv og for hvordan osteopater leser, behandler og interagerer med interoseptive pasienter. Det er behov for mer forskning som knytter manuell behandling og osteopati sammen med interosepsjon.

1. INNLEDNING

1.1 Bakgrunn

Over de siste tiår har manuell medisin, herunder osteopati, gjennomgått en endringsprosess (1). Osteopatisk yrkesutøvelse har beveget seg fra i stor grad å basere klinisk praksis på ekspert-baserte meningsytringer til å inkludere prinsippene bak evidens-basert medisin (EBM) i den praktiske yrkesutøvelse. EBM advokerer integrering av best tilgjengelig evidens i klinisk ekspertise og ivaretagelse av pasientverdier (1,2). En evidens-basert osteopatisk yrkespraksis imøtekommer også forventninger fra myndigheter, forsikringsselskap, pasienter og studenter (1,3). Evidens gjør det i tillegg mulig å avmystifisere ulike aspekter av klinisk praksis og åpner for intern og ekstern granskning, kritikk og utvikling av den nåværende praksis (3). Dette bakteppet medfører et pågående behov innenfor det osteopatiske fagfelt for refleksjon over tilgjengelig evidens og evaluering av de nåværende teoretiske konsepter innenfor osteopatien (4).

Blant de nåværende osteopatiske forklaringsmodeller finner vi de som er sentrert rundt proprioceptive og eksteroseptive nevrovitenskapelige konsepter og det er også her en stor del av forskningsfokuset ligger (5). D'Alessandro, Cerritelli og Cortelli foreslo i 2016 et skifte til et teoretisk rammeverk de kalte "det interoceptive paradigmet" - dette nye paradigmet skal ifølge forfatterne være i bedre stand til å kontekstualisere de fysiologiske egenskapene til nervesystemet slik det er forstått gjennom moderne nevrovitenskap. I kapittel 2 vil det følge en grundig redegjørelse for konseptet interoepsjon som det sentrale begrepet i dette nye paradigmet. Utforskningen av interoepsjon som et nevrovitenskapelig konsept kan være viktig med tanke på å ta osteopati inn i en fremtid hvor profesjonen står trygt fundamentert på vitenskapelige pilarer. Goldstein (6), referert i D'Alessandro et al. (5), beskriver denne viktigheten av inkorporering av vitenskapelig evidens i klinisk praksis:

Vitenskapelig integrerende medisin er ikke en behandlingsmetode eller en behandlingsdisiplin, men et tankesett som muliggjør applisering av et konsept for forståelse av normal fysiologi og kliniske tilstander. Det skaper et rammeverk for forståelse av komplekse og dynamiske utfordringer til vår integritet som organismer og, på sikt, for utvikling av nye behandlinger basert på denne kompleksitet og dynamikk (vår oversettelse).

1.2 Problemstilling

For å belyse det ovennevnte tema fra et osteopatisk ståsted har følgende problemstilling blitt valgt:

”Hvilken relevans har konseptet interoepsjon for pasientbehandling i den manuelle osteopatiske profesjon?”

Problemstillingens utforming forsøker å muliggjøre en grundig teoretisk redegjørelse for hva interoepsjon er. Den søker å utbygge en teoretisk og praktisk plattform for begrepets relevans for osteopati som fagfelt. Med dette som fundament vil den også skape et rammeverk for en konseptualisering av teorigrunnlaget i den avsluttende diskusjonsdelen.

1.3 Begrepsavklaring

Interoepsjon er et tema der det er vanskelig å unngå avanserte nevrovitenskapelige formuleringer. Der det er vurdert passende er det brukt tid på mer generelle forklaringer, men totalt sett legges det til grunn at leseren av denne oppgaven har oversikt over en del grunnleggende nevrovitenskap og har et innblikk i noe av det som ligger til grunn for de manuellterapeutiske yrker, mer spesifikt den osteopatiske profesjon. Vi avklarer under begreper som brukes om hverandre i litteraturen:

Body Awareness

Definert som tendensen til å være sensitiv til og i stand til å legge merke til subtile kroppslige responser på endringer i det indre og det ytre miljøet (7–10). Begrepet brukes synonymt med Interoceptive Awareness og Interoceptive Sensitivity (11,12). Underveis i denne oppgaven refereres det til det begrepet brukt i den gjengitte kilde. Der vi selv bruker begrepet har vi valgt Interoceptive Awareness (IAw).

2. TEORI

2.1 Hva er interosepsjon?

”De følelsene vi opplever fra kroppene våre inkluderer temperatur, smerte, kløe, følelsen av at noe kiler, sensuell berøring, muskulære og viscerale sensasjoner, vasomotoriske endringer, sult, tørste, behov for luft og andre følelser relatert til kroppens tilstand” (13).

Tidlige tyske fysiologer beskrev på 1800-tallet slike følelser som er sitert over som *Gemeingefühl* – ”de vanlige følelser” og trakk et skille mellom slike sensasjoner og de 5 sanser (13). Det sensoriske system ble så på begynnelsen av det 20. århundre grundig redegjort for og klassifisert av Sir Charles Sherrington (5,13). Hans inndeling besto av teloreseptive (hørsel og syn), proprioceptive (posisjonen til de ulike kroppsdeler), eksteroseptive (berøring, temperatur og smerte), kjemoreseptive (lukt og smak) og interoseptive (visceral) modaliteter. I lys av nyere nevroanatomiske funn er en mer korrekt inndeling av det sensoriske system; teloreseptiv, eksteroseptiv/proprioseptiv (A-sensorisk) og interoseptiv/nociseptiv (B-sensorisk) (13). Disse funksjonelle nevroanatomiske egenskaper vil redegjøres for lenger ned.

Craig (13–15) har identifisert et eget afferent interoseptivt system som overvåker homeostasen til hele den menneskelige organisme, ikke bare viscera slik som Sherrington foreslo. Disse funnene ledet frem til at Craig (13) definerte interosepsjon som ”sansingen av kroppens fysiologiske tilstand”. Dette innebærer en global representasjon av den homeostatisk tilstanden til organismen, fra øyeblikk til øyeblikk, opplevd som kroppslige følelser (16).

Det finnes også en bredere definisjon fremstilt av Cameron (17) der interosepsjon forstås som multidimensjonalt konstruert og inkluderer hvordan mennesker evaluerer og reagerer på de interoseptive kroppslige følelsene. Denne oppgaven tar utgangspunkt i definisjonen til Craig fra 2002, som fremstilt i avsnittet over.

2.2 Anatomisk og fysiologisk fundament

Sansingen av kroppens indre tilstand muliggjøres av stimulering av frie nerve ender (14,18). Seksjonen over beskrev Craigs inndeling av A-sensoriske og B-sensoriske sanseceller.

Forskjeller mellom det A-sensoriske og B-sensoriske system er også påvist å være embryologisk atskilt (5). Der de interoseptive afferenter med liten diameter utvikles fra små celler og er koordinert med utviklingen av celler i ryggmargens lamina 1 (B-sensorisk), er eksteroseptive afferenter med stor diameter utviklet fra store celler som projiserer mot de dypereliggende lamina i dorsalthornet (A-sensorisk). Det foreligger således en embryologisk separasjon av interoseptiv og eksteroseptiv sanseinformasjon.

De interoseptive frie nerveendene består av A-delta og C-type primære afferente nervefibre (13,19,20). Slike fibre reagerer på langsom stimuli og reagerer på og formidler informasjon om endringer i en rekke fysiologiske tilstander: temperatur, mekanisk stress, pH-aciditet, hypoksi, karbondioksidretensjon, hypoglykemi, hypo-osmolaritet, laktat, celleruptur (ATP og glutamat), kutan penetrasjon (histamin), aktivering av mastceller (serotonin og bradykinin) og immun- og hormonaktivitet (bl.a. cytokiner) (13).

Disse primære afferente nervefibrene innnerverer nesten alt vev i kroppen og er monosynaptisk forbundet med nevroner i lamina 1 (13). Denne delen av dorsalthornet er den eneste som har monosynaptisk forbindelse med A-delta og C-fibre. De homeostatiske signalene formidles så videre fra lamina 1, langs den spinothalamokortikale nervebane, til den hjernebark som kalles insula (13,14,20). Denne signalveien, er separat fra proprioceptive signalveier som hovedsakelig transmitteres til den primære somatosensoriske korteks (21).

2.3 Insula – kroppens overvåker

Insula befinner seg i møteområdet mellom frontallappen, parietallappene og temporallappene og har sterke resiproke forbindelser til alle tre (19). Spesielt har insula tett forbindelse til somatosensorisk korteks og mottar i tillegg signaler fra vestibularsystemet for integrering av proprioceptive og vestibulære signaler. Damasio (22, s.156) foreslår at sammen med den somatosensoriske korteks og den mediale parietale korteks holder insula den mest integrerte representasjonen av det momentære indre miljø, i tillegg til tilstanden til det muskuloskeletale rammeverket. Det er observert at stimulering av insula gir utslag i autonome fenomener som endret tarmperistaltikk og pusterytme, der slike signaler er formidlet til preganglionære autonome nerver via hypothalamus og amygdala. I tillegg til de kroppslige følelsene er aktivitet i den anteriore insula forbundet med tankeprosesser og emosjoner og danner således et grunnlag for den bevisste opplevelsen av emosjoner (16).

Insulas rolle er foreslått å være en komparator for uoverensstemmelser mellom faktisk og forventet perifer input (19). Samtidig ser hjernestrukturen ut til å gjøre en tilsvarende sammenligning mellom forventede og faktiske emosjoner. Slik blir insula en konstant overvåker av kroppens somatoemosjonelle tilstand.

2.4 Interosepsjon opp mot det autonome nervesystemet

Sammen med det endokrine systemet er det autonome nervesystemet det viktigste effektorsystemet for homeostatisk opprettholdelse og balanse (19). Sympatiske grener av dette systemet innerverer er blant annet med på å regulere hjertets minuttvolum, vasomotorisk kontroll og temperaturregulering gjennom innervering av svettekjertler i huden. De parasympatiske nevronene kontrollerer i stor grad fordøyelsesprosessene, sekresjon av spytt, tømning av blære og tarm i tillegg til forsnevring av pupillen og akkomodasjon.

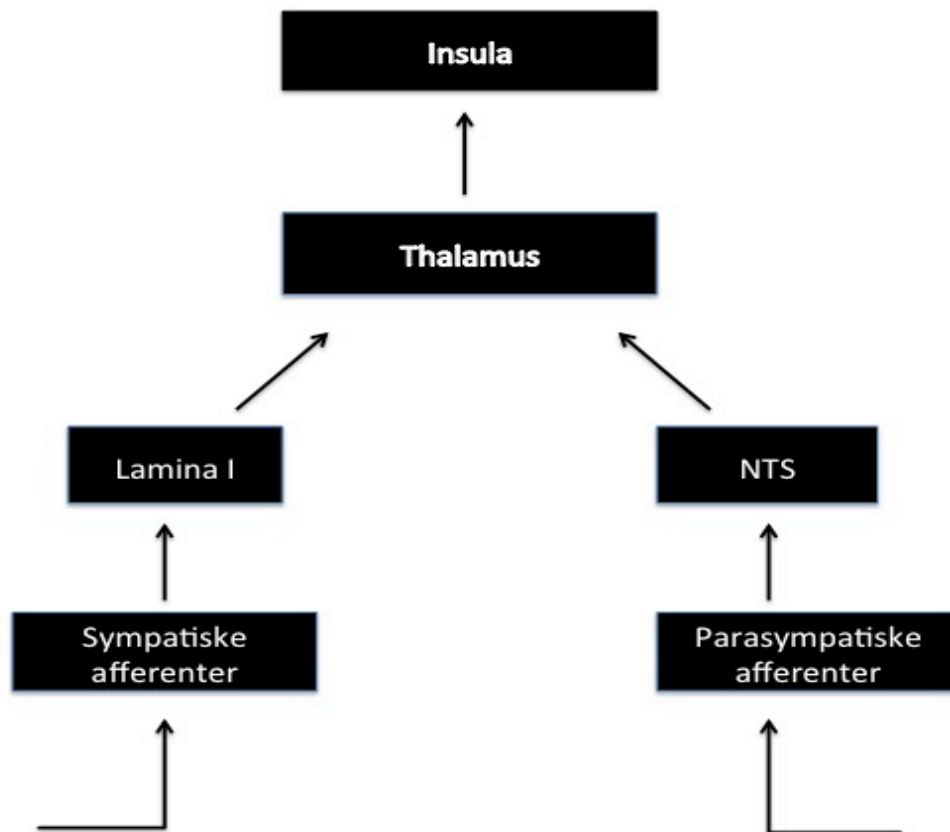
Sett opp mot interoseptive nevroner er det vist at ryggmargens lamina 1 projiserer sterkt til den intermediolaterale celledøyle i den thorakolumbale ryggmargen (20). Det er her de sympatiske preganglionære cellene til det autonome nervesystemet er lokalisert. I tillegg er det vist at stimulering av interoseptive nerveender i muskelvev har modulert sympatisk output og resultert i økt lokal blodtilførsel til den arbeidende muskel. Craig (13,23) omtaler det interoseptive systemet som ”det afferente komplement til det efferente autonome nervesystem”.

Den parasympatiske delen av det autonome nervesystemet består i stor grad av nervus Vagus og de parasympatiske grenene fra de sakrale segmentene S2-S4 (19,24). Sammen innerverer og formidler disse nervene afferente signaler fra alle viscerale organstrukturer. De vagale afferente signalene går til Nucleus Tractus Solitarius (NTS) i hjernestammen (25,26).

2.5 Perifer og sentral signalformidling i en forenklet modell

De interoseptive nervene som innerverer vev i parallell med sympatiske nerver følger den spinothalamokortikale nervebane gjennom lamina 1 til thalamus og videre til insula (13,18,23). De afferente homeostatiske signalene formidlet parallelt med parasympatiske efferenter når insula via NTS og thalamus (13). Figur 1 gir et forenklet bilde av hvordan disse to homeostatiske afferente signalveier når insula og muliggjør sansingen av kroppens indre

tilstand. I insula danner disse fysiologiske signalene fra kroppen grunnlag for en bevisstgjøring av slike følelser (15). Det er også foreslått at slike følelser danner basis for emosjoner, atferd og for menneskelig bevissthet (15,16,22,27). En grundigere redegjørelse for slike påstander følger lenger ned i dette kapittelet.



Figur 1: Afferent signalvei for interoepsjon. Figuren gir et forenklet bilde av hvordan interoseptiv formidling når insula. Afferenter fra sympatisk innervert vev når insula via lamina I og thalamus. Afferenter som går parallelt med parasympatisk innervert vev når insula via nervus Vagus til hjernestammens Nucleus Tractus Solitarius (NTS) og thalamus. For en mer detaljert beskrivelse og modell henvises det til Craigs arbeid fra 2002 (13).

2.6 Det enteriske nervesystemet og viscera

Det gastrointestinale systemet sørger for nedbrytning, transport og opptak av energirike substanser, næringsstoffer og vann, i tillegg til utskillelse av avfallsstoffer. For å være i stand til disse oppgavene har det gastrointestinale systemet et eget nervesystem, kalt det enteriske. Denne delen av det autonome nervesystemet er i stor grad i stand til å operere uavhengig av

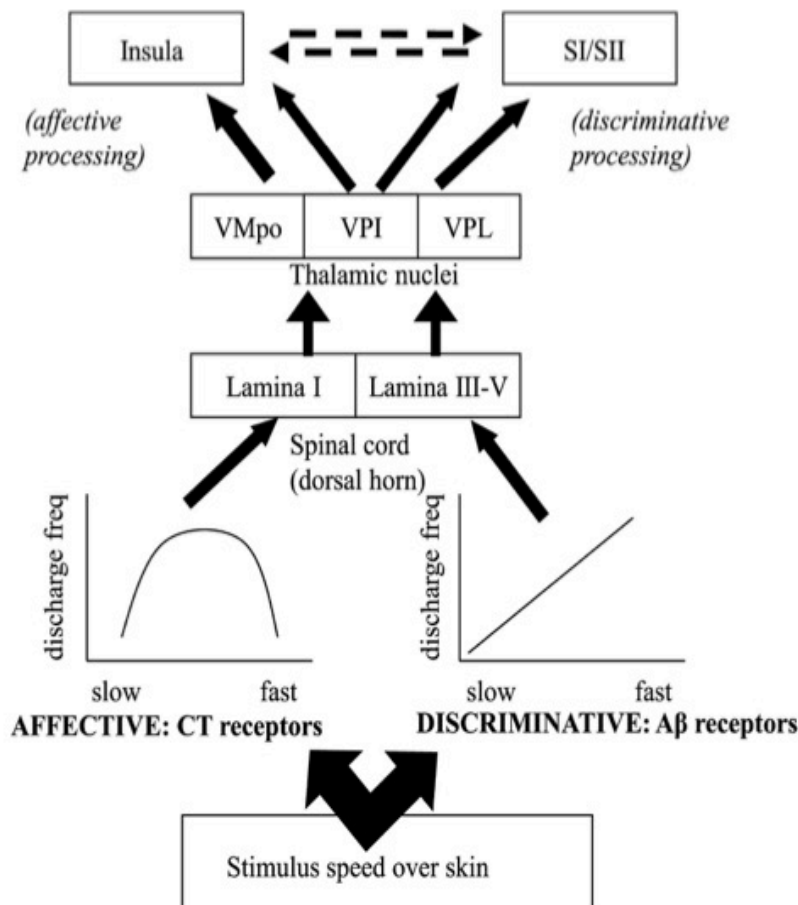
sentralnervesystemet (24). Det enteriske nervesystemet inneholder mer enn 100 millioner nevroner (28). Flesteparten av disse nevronene er lokalisert i Auerbachs plexus eller i Meissners plexus (20,24). I tarmveggene er Auerbachs plexus lokalisert i bindevevet mellom lagene til muscularis externa, mens Meissners plexus befinner seg i det tykke bindevevet forbundet med submucosa. Mange av disse nervene er viscerale afferenter som er direkte interoseptive gjennom den spinothalamokortikale nervebane fra ryggmargens lamina 1 til insula (20). Viscerale strukturer er i tillegg innervert av primære afferenter med liten diameter (A-delta og C-fibre) (24). De nevroner som mottar synaptisk input fra viscerale afferenter er *viscero-somatiske konvergerer*. Dette innebærer at nevronene mottar synaptisk input fra både somatiske (hud, ossøst og myofascielt vev) og viscerale strukturer. Differensieringen av projeksjon fra lamina 1-nevroner til høyerestående kortikale sentre med tanke på afferente signaler fra henholdsvis somatiske og viscerale strukturer er ikke kjent. Distinkte synapser i lamina 1 for viscerale afferenter har heller ikke blitt detektert.

2.7 C-taktilitet og berøring

I tillegg har oppdagelsen av egne nervefibre for affektiv berøring komplementert de interoseptive sensasjoner med en form for ”interoseptiv berøring” (5,20). Et forsøk gjort på en pasient med fravær av myeliniserte afferenter viste gjennom en fMRI-undersøkelse at rolig stryking på huden medførte sterk aktivering av insula, samtidig som det var fravær av aktivitet i den primære somatosensorisk korteks (S1) (20,29,30). De sensoriske afferenter identifisert i dette interoseptive og affektive systemet er C-fibre kategorisert som lavterskel mekanoreseptorer. Fibrene har fått navnet C-taktile afferenter (CT) som en følge av lav konduksjonshastighet og nerveendenes respons på taktil stimuli. Slike reseptorer har aldri blitt identifisert i huden i menneskets håndflate, hvilket har gitt opphav til antagelsen om at CT-fibre kun eksisterer i hud med hårsekker. Tilsvarende funn har også blitt gjort på homologe nervefibre hos mus, der 50-60% av epidermis i områder med hårete hud var tett innervert av taktile afferenter, mens det ikke ble identifisert noen slike nerveendinger i potene (31). En slik eksistens av et spesifikt system for sosial-affektiv berøring danner også grunnlag for blant annet hormonelle responser affiliert med berøring. At sosial og affektiv berøring er av fundamental viktighet for menneskelig helse har lenge vært antydnet (32).

Den nevralt organiseringen av berøring kan deles i en sensorisk-diskriminative dimensjon og en motivasjonell-affektiv (33,34). Figur 2 fremlegger hvordan den sensorisk-diskriminative

dimensjonen viser til A-beta reseptorer og opplevelsen av et stimulus intensitet, mens den motivasjonell-affektive omhandler hvorvidt et stimuli er behagelig/ubehagelig og stimuliets motivasjonelle og affektive relevans.



Figur 2: Affektive og sensoriske-diskriminative signalveier. Skjematisk modell som viser hvordan CT-reseptorer forbundet med affektiv berøring reagerer på lave stimuleringshastigheter og sender afferente signaler via dorsalhorns lamina I og ulike thalamiske nukleus til insula. De diskriminativ-sensoriske A-beta-reseptorene reagerer på hurtigere stimuli og følger signalveier via lamina III-V og thalamiske nukleus til de somatosensoriske korteks (SI&SII). Thalamuskjernene forbundet med slik prosessering er den ventrale posteromediale nukleus (VMpo), den ventrale posteroinferiore nukleus (VPI) og den ventrale posterolaterale nukleus (VPL.) Modellen viser også at signalene interagerer på flere nivåer og den resiproke forbindelsen mellom insula og SI/SII. Modellen er hentet fra McGlone et al. (34) og forenklet noe.

De sensorisk-diskriminative og motivasjonell-affektive signalsystemer interagerer på flere nivåer, blant annet gjennom afferente og efferente forbindelser mellom den posteriore insula og somatosensoriske områder (33,34). Slike forbindelser vil også redegjøres for i underkapittelet omhandlende interoseptiv-eksteroseptiv avhengighet lenger ned.

Begrepene sensorisk-diskriminative og motivasjonell-affektive er hentet fra sosial nevrovitenskap (33,34). En slik begrepsbruk er spesifikk og deskriptiv for å konseptualisere aspekter ved berøring. Det vil fremover i denne oppgaven bli benyttet begrepene interoseptiv og eksteroseptiv da de anses som mer dekkende og inkluderende for oppgavens tematikk.

2.8 Interosepsjon vs. proprioepsjon

I det myofascielle vevet finner man myeliniserte mekanoreseptorer ansvarlig for proprioseptiv sansing i form av muskelspøler, Ruffini-legemer, Golgi seneorganer og Pacini-legemer (20). Det er som nevnt innledningsvis disse proprioseptorene som har vært fokusområdet for forklaringsmodeller og forskning innenfor osteopatien (5). Allikevel står frie nerveendinger for ca. 80% av alle sensoriske afferenter (35). Disse nerveendingene er blant annet forbundet med afferente nevroner gjennom umyeliniserte C-fibre og myeliniserte A-delta-fibre, hvorav de nevnte C-fibre forbundet med de interoseptive signalveier står for over 90% (20). Mange av disse frie nerveendene er multimodale, hvilket innebærer at de fungerer som mekanoreseptorer og responderer på mekaniske drag, trykk og skjærekrefter. Omtrent 40% av denne typen frie nerveender er lavterskelreseptorer som innebærer at de responderer på lett berøring.

2.9 Interosepsjon vs. eksteroepsjon

For overlevelse på kort sikt og opprettholdelse av homeostase på lang sikt er vi avhengig av både den indre tilstand og sansingen av den ytre verden (36). Hjernen jobber kontinuerlig med å promotere adaptive responser på eksterne stimuli, samtidig må det gjøres somatiske justeringer for å håndtere krevende situasjoner som kan oppstå (37). En slik kontinuerlig adaptasjon krever integrering av interoseptive og eksteroseptive stimuli, hvor det er et gjensidig påvirkningsforhold mellom de (38). Et eksempel er at et glass med vann som regel oppleves mer tiltrekkende etter hard fysisk aktivitet enn etter å ha drukket flere vannglass (37). Også ved opplevelse av viktige emosjoner finner en integrering av interoseptive og eksteroseptive sansesignaler sted forut for bevisstgjøringen (39).

Studier har vist at aktivitet i den anteriore insula øker i samsvar med oppgavers kompleksitet og ambiguitet når man står ovenfor vanskelige valg (40,41). Slik aktivitet har blitt tolket dithen at den anteriore del av insula er ansvarlig for integrering av eksteroseptive og interoseptive signaler i usikre situasjoner for økt læring og styring av atferdsvalg (42,43). Interosepsjon har også vist å kunne modulere den eksteroseptive representasjonen av kroppen (44). En dysregulasjon av interoseptive nervesignaler kan således skape en forvrengning av ens syn på egen kropp og yte påvirkning på emosjoner knyttet opp mot et slikt selvbylde (43–45).

2.10 Interosepsjon og sensitisering

Sensitisering defineres gjerne som en ikke-assosiativ læringsprosess der progressiv forsterking av en respons finner sted ved repetitiv stimuli (46). Sensitiseringsmekanismen minner om andre læringsprosesser og anses derfor som en slags ”nociseptiv hukommelse” (5,47). Slike sensitiseringstilstander er identifisert i en rekke ulike medisinske tilstander (5) (Tabell 1). Forskjeller mellom perifere og sentrale sensitiseringsprosesser forklares kort under.

Perifer sensitisering er definert som økt nociseptiv responsivitet, med dertil redusert terskel for nociseptiv aktivering (48). Det pro-inflammatoriske miljøet rundt en nociseptor i et vevsskadet område medfører en lokal, modulerende, effekt på den terminale delen av nociseptoren (49,50) Det kliniske utslag av en slik tilstand er primær hyperalgesi og allodyni (48,51).

Sentral sensitisering viser til at intens perifer stimuli, vevsskade eller nerveskade medfører økt effektivitet i dorsalhornsynapser forbundet med somatosensoriske nevroner (47,52,53). Dette leder til reduksjon i smertetoleranse, økt smerteopplevelse og en økning av smertesensitivitet i vevsområder uten skade (47). Slik synaptisk plastisitet er identifisert i lamina I nevroner, er forbundet med hyperalgesi og gir grunnlag for nociseptiv hukommelse (54). Hos kroniske smertepasienter er både nevroplastiske endringer og abnormal aktivitet identifisert i insula, primære somatosensoriske korteks og andre kortikale nettverk forbundet med smerteopplevelse (55–57). Smerteopplevelse involverer flere interoseptive strukturer. Dette skaper en tett forbindelse mellom interoseptiv prosessering og sensitiseringstilstander (58).

Tabell 1: Oversikt over medisinske tilstander med dokumentert tilstedeværelse av sensitisering. Tabellen med referanser er hentet fra D'Alesandro et al. 2016 (5).

Medisinsk tilstand
Nevropatisk smerte (59,60)
Kroniske bekkenrelaterte smerter (60)
Irritabel tarmsyndrom (IBS) (61)
Fibromyalgi (61,62)
Revmatoid Artritt (63)
Whiplash Associated Disorders (WAD) (Nakkeslengskader) (64)
Endometriose (65)
Migrene (66)
Kroniske korsryggsmerter (67)
Tensjonstype hodepine (47)
Temporomandibulære tilstander (68)
Skuldersmerter (69,70)
Primær, sekundær og utbredt hyperalgesi (71)
Allodyni (72)
Spontane smerter (60)
Hypersensitivitet til skarpt lys og mekaniske press (73)
Temperatursensitivitet (74,75)
Stress, emosjonell og mental belastning (76)

2.11 Endret interosepsjon - når den fysiologiske sansen forstyrres

Det har i de senere år blitt identifisert en rekke tilstander hvor interoseptive forstyrrelser har vist seg å være en identifisert del av lidelsen. Under følger en kort oppsummering av noen slike tilstander ansett å være viktig for denne oppgavens omfang.

Irritabelt tarmsyndrom (IBS) kjennetegnes av kroniske magesmerter og endringer i tarmaktivitet i form av oppblåsthet, diaré og forstoppelse (77,78). På verdensbasis rammer tilstanden 10-15% av befolkningen (79). Det er høyere forekomst av depresjoner og angstlidelser hos pasienter med IBS (80–82). Studier indikerer at IBS-pasienter har mellom 30-40% komorbid depresjon eller angstlidelse (81,83). I tillegg er tilstanden, på kortikalt nivå,

assosiert med forstyrrelser i moduleringen av viscerale afferente stimuli i insula (20). Interoseptiv eksponeringstrening, i form av utsettelse for viscerale stimuli, har vist seg å ha positiv effekt på behandling av IBS (84).

Kronisk smerte byr på store utfordringer i klinisk praksis på grunn av stor kompleksitet i pasientpresentasjonen (85). Dette skyldes blant annet at smerte består av et komplekst nevrofysiologisk nettverk og er en opplevelse sammensatt av sensoriske, kognitive og emosjonelle faktorer (86). Selv om det har vært vanskelig å etablere kausalitet mellom kronisk smerte og endringer i et individs atferd, emosjoner og selvbilde, bidrar kjemiske, funksjonelle og strukturelle nevralt forandringer til at kroniske smertepasienter opplever slike endringer (85,87,88). Det er indikert interoseptive endringer hos slike pasienter – mer spesifikt forbundet med lav interoseptiv nøyaktighet (*interoceptive accuracy*) (89).

Angstlidelser, så vel som depresjon, har vist seg å gå side om side med signifikante endringer i interoseptiv prosessering og har blitt beskrevet som interoseptive lidelser (20). Forhøyet interoseptiv sensitivitet er identifisert i blant annet angst og panikklidelser (37). De er i tillegg knyttet opp mot økt og forstyrret nociseptiv signalisering. Prosesseringen av slike nociseptive signaler amplifiseres av eksisterende tankesett avstammet fra kognitive prosesser basert på interoseptiv selvreferering (90). Slik må disse somatoemosjonelle lidelsene sees som tilstander med normal afferent homeostatisk signalisering, men med dysfunksjonell modulering i den kortikale regionen (20).

Depresjon har lenge vært kjent å være en tilstand som har en sterk sammenknytning av kroppslige og mentale aspekter og har sterk korrelasjon med ekstreme homeostatiske forstyrrelser (37). Pasienter med depresjoner har ofte somatiske symptomer og slike symptomer kan ofte være de første og eneste symptomene som blir presentert i primærhelsetjenesten. I tillegg er insula, som den primære interoseptive korteks, den kortikale strukturen oftest assosiert med depresjon (91,92).

Rusavhengighet og andre avhengighetstilstander har også blitt foreslått å være interoseptive lidelser (20). Insula har vist seg å spille en rolle i hvordan de rusavhengige føler, husker og gjør atferdsvalg knyttet opp mot de selvlagde ritualer knytter til rusatferden. En lignende rolle og dynamikk er tilegnet insula i andre avhengighetstilstander som sexavhengighet, røyking og spilleavhengighet (93).

2.12 Interosepsjon som driver for kognisjon, bevissthet, emosjoner og atferd

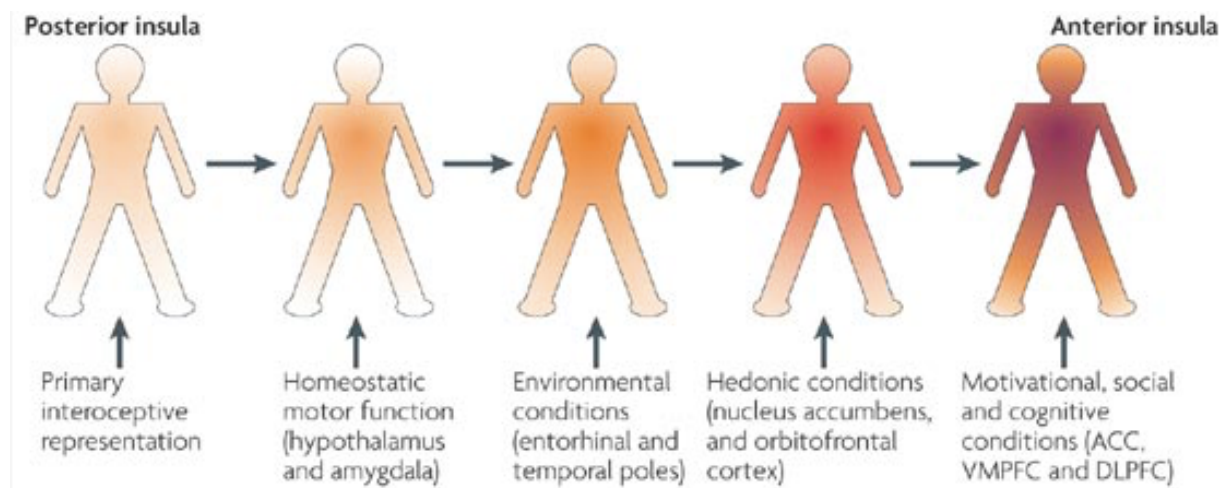
Antonio Damasio (22) anser sansingen av kroppens fysiologiske tilstand som et premiss for opplevelsen av emosjoner, samt et viktig incentiv og en fasiliterende agent for ny atferd som en adaptiv respons:

Det er antagelig korrekt å si at bakgrunnsfølelser er en trofast indeks av momentære parametere på organismens indre tilstand. Hovedingrediensene i den indekseringen er (I) de tid og romlige operasjoner utført av glatt muskulatur i årevegger og ulike organer, og av tverrstripet muskulatur i hjertet og brystet; (II) den kjemiske profilen til miljøet i nær relasjon til de samme muskelfibre; og (III) tilstedeværelse eller fravær av en kjemisk profil som utgjør en trussel mot integriteten til levende vev eller tilstander av optimal homeostase (22, s.286-287) (vår oversettelse).

Den nærmest eksplosive vitenskapelige interessen for interosepsjon akkompagneres med økt oppmerksomhet for kognisjon som forankret i kroppslige fenomen (20). Damasio et al. har gjennom hypotetisering og identifisering av somatiske markører vist at kognitive og emosjonelle prosesser påvirkes av ekstracerebrale, fysiologiske endringer (27,94,95). Representasjonen av ”den materielle meg”, muliggjort av de homeostatiske/interoseptive afferenter, anses av Craig (13,15) å danne et fundament for subjektive følelser, emosjoner og selvbevissthet. Dette støttes av kunnskap om at individer som evner å gjenkjenne kroppens responser opplever emosjoner med høyere intensitet (96).

Følelser knyttet til de afferente signalene fra nevronene i lamina 1 har ikke utelukkende sensorisk karakter (20). De gir opphav til affektive motiver knyttet til organismens homeostatiske behov. Således motiverer signalene til atferd for å opprettholde den fysiologiske integriteten til kroppen. Bevis for hvordan interoseptive følelser påvirker kognisjon og atferd finnes blant annet gjennom en rekke studier som viser at sult modulerer prososiale atferdsvalg og resulterer i redusert altruistisk atferd (37). I 2011 viste Danziger et al. (97) at rettsdommere i en rekke prøveløslatelsessaker var mer tilbøyelige til å dømme mot den tiltalte rett før daglige matpauser enn rett etter.

Craig (15) foreslår også at de interoceptive prosessene i insula danner grunnlaget for bevissthetsrepresentasjonen av kroppen og selvet. Dette muliggjøres av en integrert øyeblikk-til-øyeblikks-representasjon av summen av primære interoceptive signaler, motorfunksjon, vurdering av viktighet av signaler, miljøforhold og motivasjonelle, sosiale og kognitive forhold (figur 3). Den subjektive opplevelsen og bevisstgjøringen av egen eksistens er fundamentert på homeostase (13,15,98).



Figur 3: Menneskelig bevissthet i insula. Figuren viser hvordan de primære interoceptive signaler til den posteriore insula er fundamentet for opplevelse av bevissthet. Primære interoceptive signaler integreres med afferent informasjon om; homeostatisk motorfunksjon fra hypothalamus og amygdala; miljøforhold fra de entorhinale og temporale polene i temporallappen; viktigheten av ulike signaler fra nukleus accumbens og den orbitofrontale korteks; og motivasjonelle, sosiale og kognitive forhold fra anteriore cingulate korteks (ACC), ventromediale prefrontale korteks (VMPFC) og dorsolaterale prefrontale korteks (DLPFC). Modellen er hentet fra Craig (15) og er en del av større modell som viser tid og romlige aspekter ved bevissthetsrepresentasjon. Det oppfordres til lesing av originalverket for en mer detaljert gjennomgang av modellen og forståelse av funksjonen til den anteriore insula (AIC).

3. METODE

Denne oppgaven er en litteraturstudie som omfavner allerede kjent kunnskap funnet i vitenskapelig litteratur (99). Kunnskapen er strukturert i et narrativ for å skape ny innsikt i den allerede eksisterende kunnskapsbase (100, s.100). Det vil således ikke forsøkes å komme med ny kunnskap, men oppgavens rolle vil bli å analysere denne litteraturen opp mot eget fagfelt. Hensikten med å belyse denne kunnskapen fra et slikt perspektiv er å skape et tidsaktuelt og relevant narrativ for å imøtekomme det eksisterende behovet for oppdatert teoretisk kunnskap innenfor det osteopatiske fagfelt, som utbrodert innledningsvis (1).

Valg av narrativ som metode er basert på det manglende teorigrunnlag som knytter interosepsjon og osteopati sammen. Interosepsjon er et relativt nytt fagfelt innenfor nevrovitenskap og anvendelsen av den økende kunnskapen innenfor dette området er tilnærmet fraværende innenfor klinisk manuell medisin (5). Fordelene med en slik narrativ kvalitativ tilnærming er at den fundamentalt sett er utforskende (101), hvilket koinsiderer godt med behovet satt frem av D'Alessandro et al. for utforskning av de antatte biologiske og nevrologiske effekter manuell osteopatisk behandling har på interoseptive prosesser (5).

3.1 Databaser

For å skape oversikt over tilgjengelig litteratur ble det gjennomført elektroniske litteratursøk i tre ulike databaser: MedLine/PubMed, PsycInfo og EmBase. Disse databasene er lett tilgjengelige og har utstrakt bruk innenfor helsevitenskaplige fag. De anses derfor som relevante for å besvare oppgavens problemstilling. Den samlede kunnskapen fra disse databasene vil i all hovedsak inneholde biomedisinsk, psykologisk og nevrovitenskapelig data fra fagfeltene medisin, psykologi og manuellterapi/osteopati (102–104). Da interosepsjon er et viktig begrep innenfor psykologi var det relevant å få med en av de største databasene innenfor psykologisk faglitteratur. Vi mener summen av de valgte databaser skaper den interdisiplinære faglige bredden som kreves for å besvare problemstillingen på en god måte.

3.2 Søkeord og søkestrategi

Under det elektroniske litteratursøket ble det benyttet søkestrenger bestående av følgende ord:

Interoception, musculoskeletal manipulation, manipulation, chiropractic manipulation, chiropractic, physical therapy modalities, osteopathic, softtissue therapy, osteopathic manipulative medicine, osteopathic medicine, OMT, autonomic nervous system, pain, chronic pain og musculoskeletal pain.

Ordene ble anvendt alene eller i kombinasjoner ved bruk av hjelpeordene OR og AND. Det ble også bli benyttet wildcard (*) for å få med flere variasjoner av samme søkeord. Som det fremgår over har det blitt valgt flere ord som omkranser det manuellterapeutiske fagfelt. De ulike manuellterapeutiske profesjoner har stor grad av overlapp og således benyttes disse søkeordene som synonymer for osteopati. Slik forsøker søkestrategien å ivareta besvarelsen av problemstillingen på best mulig måte. Inkluderingen av det autonome nervesystemet i søket stammer fra kunnskapen om at det interoceptive system er afferente nervebaner assosiert med de sympatiske efferenter (13). Interoepsjon er derfor assosiert med autonom motorkontroll og er således adskilt fra det eksteroseptive system, som er assosiert med somatisk motorkontroll. Slik blir somatiske nerver ikke relevant å ha med i søkestrategien. Valg av smerte som søkeord bunner i den sterke korrelasjonen mellom endringer i interoepsjon hos pasienter med kroniske smerter (23,89). Søkestrenger som benyttet varianter av det autonome nervesystemet og smerte resulterte i 0 –null treff og kunne ikke benyttes. Dette kommer frem i de vedlagte søkestrenger. Detaljerte søkestrenger fra de ulike søkene finnes som vedlegg 1-3. Det endelige litteratursøket ble gjennomført 03.03.2017.

3.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Litteraturen som blir benyttet i oppgaven som helhet baserer seg på artiklene funnet i databasesøkene og såkalt ”fugitive search” fra disse artiklene. I tillegg er det anvendt bøker fra skolebiblioteket til Høyskolen Kristiania, anbefalt litteratur fra veileder og annen litteratur som anses relevant for en god teoretisk redegjørelse og en avbalansert diskusjon. Når det gjelder litteraturen som presenteres i resultatdelen er denne oppdrevet av søkestrategien som er beskrevet over. Inklusjonskriteriene for utvalgt litteratur i resultatdelen er at det er fagartikler som er tilgjengelig gjennom søkestrategien i de ovennevnte elektroniske databaser. Artiklene må i tillegg inneholde ”interoception” og ”osteopathy” som nøkkelord eller tekstord. Ord som er benyttet som synonymer i søkestrategien eller varianter av disse ordene

funnet ved bruk av wildcard (*) ble også akseptert (Se søkeord i avsnitt 3.2 og vedlegg 1-3 for et mer detaljert innblikk). Artikler som faller utenfor de nevnte kriterier ble ekskludert. På grunn av språklige hindringer ble også artikler som ikke er skrevet på engelsk eller skandinaviske språk også ekskludert.

3.4 Metodekritikk

Det er i denne oppgaven valgt å studere et nevrovitenskapelig konsept som er relativt nytt og hvor hovedvekten av litteraturen som finnes utforsker interosepsjon som konsept i seg selv, eller ser på relevansen av konseptet interosepsjon opp mot psykologiske fenomener og tilstander. Som det vil fremgå av resultatpresentasjonen lenger ned er det et begrenset utvalg av litteratur som tar for seg interosepsjon opp mot det spesifikke osteopatiske fagområde. Dette medfører at et svært begrenset antall artikler blir tungtveiende for resultatet og den faglige diskusjonen omkring de presenterte artikler. Det eksisterer i tillegg en risiko for at artiklene blir lite relevante og har varierende grad av kvalitet.

I denne oppgaven er det anvendt tre databaser i litteratursøket. Som nevnt i avsnittet ovenfor er det begrensede mengder av litteratur som retter fokus på interosepsjon og osteopati. Det kan i det henseende tenkes at bruk av enda flere databaser ville kunne gitt et bredere faglig utvalg av artikler.

All teoretisk redegjørelse som ble presentert i kapittel 2, de artikler som presenteres i resultatdelen og den litteratur som benyttes i den avsluttende diskusjonen er primært skrevet på engelsk. Språket som anvendt er også av avansert vitenskapelig karakter. Da denne oppgaven er skrevet på norsk er all litteratur oversatt. Dette muliggjør feilaktige fremstillinger av forfatterens resultater og meninger. Slike språklige forvrengninger vil i større grad kunne unngås ved å anvende engelsk som oppgavespråk. Det må i tillegg nevnes at det foreligger en risiko for at god og relevant litteratur har blitt ekskludert på bakgrunn av artiklenes skriftspråk.

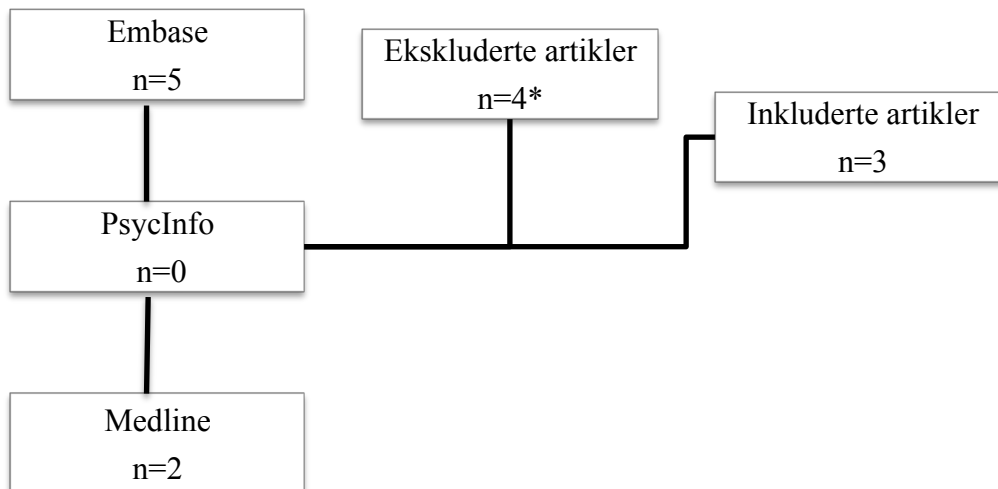
3.5 Kildekritikk

Artiklene som presenteres i resultatdelen blir også diskutert hver for seg i den avsluttende diskusjonen. Her blir artiklene fortløpende kritisk evaluert. I denne evalueringen har vi lent oss på sjekklister for vurdering av forskningsartikler. Disse finnes tilgjengelig på nettsidene til Kunnskapssenteret for helsetjenesten i Folkehelseinstituttet (105).

4. RESULTATER

I dette kapitlet belyses resultatet fra litteratursøkene gjennomført i databasene Pubmed/Medline, PsycInfo og Embase. Resultatene blir fremstilt i figurer, tabeller og tekst for å presentere resultatene på oversiktlig vis. Deretter vil de inkluderte artiklene beskrives.

4.1 Resultater fra litteratursøk



Figur 4: Oversikt over inkluderte og ekskluderte artikler fra datainnsamlingen. n=antall.

**Søk i Medline og Embase ga treff på samme aktuelle artikkel, en av de ekskluderte artiklene er dermed identisk med en av de inkluderte artiklene.*

Figur 1 illustrerer inkluderte og ekskluderte artikler fra datainnsamlingen fra de strukturerte søkene i databasene Embase, Pubmed/Medline og PsycInfo. To av studiene ekskluderes på grunn av manglende innhold av ”osteopati ” eller ”interosepsjon” som nøkkelord eller tekstord. Én artikkel ekskluderes fordi den gir identisk treff i databasene Embase og Medline. Den gjenværende ekskluderte artikkelen ble diskvalifisert fordi den er skrevet på tysk. Datainnsamlingen resulterte i 3 - tre relevante artikler som imøtekom alle inklusjonskriterier.

4.2 Artikkelpresentasjon

Under er inkluderte artikler først strukturert i en tabell (tabell 2). Deretter følger en detaljert beskrivelse av hver enkelt artikkel.

Tabell 2: Inkluderte artikler fra datainnsamlingen.

Studie	Artikkelnavn	Metode
D'Alessandro et al. 2016	Sensitization and Interoception as Key Neurological Concepts in Osteopathy and Other Manual Medicines	Narrativ litteraturstudie
D'Alcalà et al. 2014	Interoception, body awareness and chronic pain: Results form a case-control study	Case-kontroll studie
Price et al. 2013	Mindful Awareness in Body-oriented Therapy as an Adjunct to Women's Substance Use Disorder Treatment: A Pilot Feasibility Study	Pilot studie, RCT

4.2.1 Artikkel 1

Tittel: Sensitization and Interoception as Key Neurological Concepts in Osteopathy and Other Manual Medicines (5).

Forfattere: D'Alessandro, G. Cerritelli, F. Cortelli, P.

Publisert hvor og når: Journalen Frontiers of Neuroscience, mars 2016.

Metode: Narrativ Litteraturstudie.

Studiens formål: Målet med denne studien er å introdusere, diskutere og overføre de nye begrepene interoepsjon og sensitisering i konteksten av manuell medisin, spesielt osteopati. For å oppnå dette foreslår D'Alessandro et al. et tverrfaglig og nyskapende paradigme – ”det ”interoseptive paradigme” - for å tolke pasientens tegn og symptomer, samt pasientens endringer og eventuelt bruke paradigmet for videre klinisk- og laboratoriebasert forskning.

Teoretisk bakgrunn: D’Alessandro et. al introduserer artikkelen med å påpeke et manglete ”forståelsessystem” for å tolke muskel- og skjelettlidelser. Slike lidelser er i dag forklart via det eksteroseptive systemet. Forklaringer som kun forholder seg til eksterosepsjon/proprioepsjon mangler inkluderingen av den sentrale rollen til interosepsjon. Inkorporering av nyere nevrovitenskapelig evidens vedrørende interosepsjon, sensitisering, berøring, funksjonen til ANS, inflammasjonsprosesser og smerter i en klinisk setting er manglende innenfor manuellterapeutiske yrker – inkludert osteopati. Forfatteren ønsker her å skape et teoretisk rammeverk for en mer holistisk og funksjonell tolkning av muskel- og skjelettlidelser.

D’Alessandro et al. presenterer en rekke sykdommer og tilstander med økt sensitisering (se tabell 1) eller endret interosepsjon; kroniske smerter (106), post-traumatisk stress syndrom(107), affektiv lidelse (108), avhengighetstilstander (109), spiseforstyrrelser (110,111) og dissosiative lidelser (112,113). I møte med disse pasientene oppleves uforklarlige symptomer (114) og uheldige prognostiske utfall (115). Imidlertid kan det vitenskapelige nevrologiske grunnlaget, hovedsakelig basert på interosepsjon og sensitisering, revolusjonere måten klinikere “kommuniserer” med sine pasienter på.

Videre forklares de nevrovitenskapelige mekanismene bak det afferente systemet fra stimuli input til sentralnervesystemet (SNS). Forfatterne utgreier for at det finnes et eget interoseptivt system som følger egne afferente nervebaner fra perifert vev via lamina 1 til den spinothalamiske banen før signalene projiseres til insula, der signalene prosesseres og bevisstgjøres. Videre beskriver de at det finnes C-taktile (CT) nervefibre som stimuleres av affektiv berøring som igjen rettferdiggjør bruken av begrepet interoseptiv berøring.

Sensitisering blir i artikkelen definert som en non-assosiativ læringsprosess der repetitivt stimuli medfører progressiv forverret respons (46). Sensitisering er klinisk presentert med hyperalgesi - økt følsomhet for ikke-nociseptivt stimuli (46,116). Forfatterne presenterer forskjellene mellom perifer og sentral sensitisering. Perifer sensitisering (PS) blir definert som redusert terskel for nociseptivt stimuli. PS er karakterisert med mediatorer som skaper vevsinflammasjon; Prostaglandin E2, bradykinin, nerve growth factor, og substans P.

Sentral sensitisering omhandler endret sensorisk prosessering i sentralnervesystemet (74,117). Et eksempel som gis er forstyrrelser av descenderende inhibitoriske baner fra den periakveduktale grå substans - mekanismene her er mindre kjent.

Videre belyses sammenheng mellom sensitiseringsstilstander og interosepsjon. D'Alessandro et al. referer til flere studier har undersøkt/avdekket nevralt sensitisering på høyere nivå langs interoseptive afferente baner som: den spinothalamiske trakt (118), i hjernestammen; retroventrale medulla (119), trigeminale nukleus (117), spesielt trigeminale subnukleus caudalis (120), i diencephalon; thalamiske nevroner (121,122), forbindelser mellom thalamus og anteriore cingulate cortex (ACC) (123), hypothalamusnevroner (124–126), hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (125) og i telencephalon; inkludert ACC (127) amygdala (128) og insula (129).

Etter redegjørelsen for afferente systemer går forfatterne over til å beskrive efferente systemer, herunder det vegetative (ANS) og det efferente somatiske nervesystemet. Det somatiske nervesystemets funksjon beskrives kort som styrt av ulike motoriske nevroner som styrer muskelaktivering og –kraft, hodets posisjon og generell balansefunksjon. Videre understrekes at ANS består av fem ulike systemer med ulike effektorfunksjoner: det sympatiske noradrenerge system, det sympatiske adrenerge system, det sympatiske cholinerge system, det parasympatiske cholinerge system og det enteriske nervesystem (6,130,131). Deretter poengteres det at ANS ikke bare utfører kommandoer fra hjernen. De ulike autonome systemene fungerer også som reflektoriske systemer som, ved hjelp av sensoriske signaler fra organsystemer, endrer og adapterer effektorfunksjonen for å justere den fysiologiske tilstanden til kroppen. Fra et metabolsk perspektiv vises det deretter til at organer kan nå hjernen, via utslipp av hormoner, og således nå kontrollsenteret til ANS. En slik kommunikasjonsvei påvirker ikke bare et organ reflektorisk, men kan påvirke andre organsystemer via nevralt sensorisk feedback (132,133). Denne mekanismen beskrives, i en inflammatorisk kontekst, som *nevrogen neuroinflammasjon*. (134). Signalformidlingen i en slik mekanisme er antidromisk og bruker primært afferente B-sensoriske nevroner/ umyeliniserte C-fibre for å regulere lokale inflammatoriske responser som en reaksjon på metabolske endringer. Slike metabolske endringer kan skyldes infeksjoner, traumer, stress og hormonelle forandringer. Gjennom denne adaptasjonsprosessen forsøkes det interne miljøets fysiologiske tilstand opprettholdt av en form for allostatisk adaptasjon (135).

En slik allostatisk adaptasjonsprosess kan involvere utslipp av Substans P, glukokortikoider, katekolaminer og ulike cytokiner (135,136). Allostatisk belastning, som en repetitiv aktivering av adaptive mekanismer (f.eks. kortisolutslipp), kan være langvarige prosesser som er med på skape sensitiseringsstilstander og endringer i fysiologiske systemer (137,138). Forfatterne viser så til at en forsterkning av kliniske symptomer, herunder kronisk smerte, kan være mediert av allostatiske prosesser. Avslutningsvis i avsnittet om effektorsystemer vises det så til at de to systemene (ANS og det efferente somatiske) er forbundet både nevrologisk og metabolsk gjennom det neuroendokrine system for å opprettholde homeostase (24).

Diskusjon: Forfatterne forklarer kort at osteopater bruker berøring som prosedyrer for å diagnostisere, vurdere og behandle pasienter. Videre forteller de at det er manglede forskning som forklarer hvordan osteopatisk behandling (osteopathic manipulative therapy/ OMT) påvirker *hjernefunksjon*. Videre presenteres virkningsmekanismene bak den manuelle osteopatiske tilnærmingen per dags dato. Fryer et al. (139) gjennomførte en studie der manipulasjoner av iliosakralleddet reduserte eksitabiliteten til den kortikospinale- og spinale refleksen vist med transkranieell magnetisk stimulering (TMS) og Elektromyogram (EMG). Basert på denne studien er det foreslått en nevrologisk inhibitorisk effekt på ryggmargsnivå. Videre vises det til at OMT er assosiert med reduksjon av pro-inflammatoriske substanser og basert på dette hypotetiseres det en anti-inflammatorisk effekt ved OMT. En slik effekt er delvis bekreftet i kliniske studier (140). Forfatterne presenterer heretter studier som demonstrerer påvirkninger på ANS ved å øke parasympatisk nerveaktivitet, målt ved hjertefrekvensvariabilitet (141–143). Nyere studier har også avdekket effekten spesifikke osteopatiske teknikker har på lymfe -og immunsystemet, blant annet ved å øke antall leukocytter og interleukin-8 (144,145).

Det vises så til at Xantos og Sandkühler (134) argumenterer for at intervensjon mot den onde sirkelen som er nevrogen nevroinflammasjon bør rettes mot inhibering av inflammatoriske og nevroinflammasjon prosesser. Deretter pekes det mot at OMT, gjennom en mulig anti-inflammatorisk virkning, kan terminere nevroinflammasjon og således redusere patologiske utfall.

Forfatterne poengterer at det også er manglende konsensus for hvilke ”nevrologiske baner” osteopati bruker for å produsere sin effekt. I et historisk perspektiv er de eksteroseptive baner

brukt i både diagnose og behandlingsøymed i manuell medisin (herunder postural tolkning og muskulære kjeder). De redegjør for viktigheten av at "følelser" fra kroppen, som smerte, er nevrologisk distinkt fra taktile mekanoreseptorer og proprioseptorer på alle nivå. Slik holder ikke det "eksteroseptive paradigmet" mål, da det kun inkluderer det muskuloskeletale aspektet av det komplekse mennesket.

D'Alessandro et al. foreslår videre et skifte til det "interoseptive paradigmet" som et bedre klinisk verktøy for holistisk pasient håndtering. Endret interosepsjon kan føre til nevrologiske sensitiseringsstilstander som uttrykkes gjennom dysfunksjonell og forstyrret firing av ANS. Dette hypersensitiviserer perifert vev og skaper grunnlaget for en ond metabolsk og nevrologisk syklus (positiv feedback loop). De mener at erkjennelsen av dette paradigmet vil utstyre klinisk yrkespraksis med flere fordeler:

1. Tolkning av årsak til pasientsymptomer.
2. Bedret evne til å forstå den kliniske historien knyttet opp mot organfunksjon, nevrologi og patofysiologiske adaptasjoner.
3. Tilstrekkelig forståelse av rollene i forholdet mellom behandler og pasient.

Den videre argumentasjonen omhandler nødvendigheten av et inputstimuli for å starte, opprettholde eller forhindre sensitiseringsprosesser (60,146,147). Sensitisering, som et stimulusavhengig fenomen, kan sees som en adaptiv respons av sentralnervesystemet på miljøutfordringer, hvor presentasjonen er nociseptiv afferent aktivitet som ikke nødvendigvis må subjektivt oppfattes (48,148,149). For terapeuter er det viktig å være klar over at berøring kan være en potensiell inngang til å modifisere sensitiseringsstilstander gjennom stimulering av CT-fibre, via de interoseptive baner. Det poengteres at det kan være viktig å lytte til rapportering av spontane følelser pasienter opplever underveis i en behandling. Det kan representere en potensiell homeostatisk/allostatisk tilbakemelding som kan brukes for å optimalisere behandlingsplanen.

Avslutningsvis poengteres det at hjernen styrer de ulike delene av ANS, basert på all tilgjengelig afferent informasjon, og endrer vektleggingen av ulik efferent aktivitet avhengig av situasjonen. Hvis denne balansen er forstyrret, enten ved atferd eller ved sykdom i organ og vev, kan dette føre til patologi som kan påvirke funksjonen til hele individet. Flere studier

støtter denne hypotesen om at mangel på balanse i autonom efferent aktivitet til et enkelt organ kan ha effekt ikke bare på organet i seg selv, men også på hele kroppens fysiologi.

Konklusjon: Det er foreslått at berøringsbasert manuell behandling, særlig osteopati produserer anti-inflammatoriske og parasympatiske effekter som kan modifisere midlertidige eller permanent sensitiseringsstilstander gjennom behandling av perifert vev. Dette endrer interoseptive prosesser og produserer en biologisk og nevrologisk kaskade av hendelser som kan bryte en ond sirkel av pågående lavgrads-inflammasjon (low grade tissue inflammation).

4.2.2 Artikkel 2

Tittel: Interoception, body awareness and chronic pain: Results form a case-control study (150).

Forfattere: d'Alcalà CR, Webster DG, Esteves JE

Publisert hvor og når: International Journal of Osteopathic Medicine, august 2014.

Studiens formål: Undersøke forholdet mellom ”interoceptive awareness” (IAw), ”body awareness” (BA) og kronisk smerte.

Metode: Case-kontroll studie.

Utvalg: Totalt antall forsøkspersoner (FP) n= 59. Kroniske smertepasienter, case-gruppen n= 22. FP uten kroniske smerter, kontrollgruppen n=37. Antall fullførte n=59. Antall som fullførte og kvalifiserte for evaluering av IAw n=58 grunnet tekniske vansker.

Målinger: Begge gruppene gjennomfører ulike målinger:

1. Heatbeat Monitoring Task (HBMT) er en test for å måle IAw. HBMT er en tilpasset test fra Mental Tracking Method (151). Dette er en undersøkelse som i stor grad benyttes for å måle IAw og har god test-retest reliabilitet (110).
2. Body Awareness Questionnaire (BAQ), er et spørreskjema for å måle BA. Spørreskjemaet er utviklet for å måle et individs evne til å rette oppmerksomhet mot normale kroppslige prosesser uten å fokusere på emosjonell tilstand. Metoden har god

generaliserbarhet (alpha-koeffisient 0.82) (152). Den har også god reliabilitet for å måle BA sammenlignet med andre målemetoder (153).

3. Variabler som anses som potensielle konfunderende faktorer ble også innhentet; alder, kroppsmasseindeks (KMI) (110,154), arbeid, aktiviteter som bedrer proprioceptive ferdigheter(153,155) og trening som påvirker BA (153) som for eksempel meditasjon (156).

IAw, BA og de konfunderende faktorene ble statistisk analysert ved bruk av t-test og Mann-Whitney U for å sammenligne forskjeller mellom case- og kontrollgruppen. Signifikansnivå er satt til p-verdi over $P=0.05$. For å måle korrelasjon mellom de ulike variablene ble Speerman's og Pearson's korrelasjonstester anvendt.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier: Pasientene med kroniske smerter i studien var alle pasienter ved studentklinikken på British School of Osteopathy (BSO). Pasienter som ble inkludert i studien hadde hatt smerter i over 3 måneder eller lenger. Deltagerne uten kronisk smerte ble alle rekruttert ved BSO og inklusjonskriteriene var at de ikke hadde hatt kronisk smerter de 5 siste årene. Alle deltagerne var over 18 år. Tilstander som er brukt som eksklusjonskriterier omfatter: kardiovaskulær sykdom, revmatiske lidelser, respiratorisk sykdom, psykisk sykdom; herunder angst, depresjon, spiseforstyrrelser og "white coat syndrome" og akutt skade, m.fl. Disse eksklusjonskriteriene ble valgt for å redusere potensiell bias ved utførelse av testene.

Resultater: Det var ingen signifikant forskjell i BA mellom case- og kontrollgruppe ($p=0.77$). Studien konkluderer med at de ikke kunne forkaste null-hypotesen; "det ingen forskjell i IAw mellom kroniske smertepasienter og friske".

Det var ingen signifikant forskjell i IAw mellom case- og kontrollgruppen ($p=0.93$). Studien konkluderer med at de ikke kunne forkaste null-hypotesen "det ingen forskjell i BA mellom kroniske smertepasienter og friske".

Aktivitet som sannsynligvis kan bedre proprioepsjon eller "mindfulness" hadde ingen innflytelse på IAw. En positiv trend mellom IAw og antall år med aktivitet som bedrer "mindfulness" ble identifisert ($P=0.04$).

Konklusjon: Det er ingen signifikant forskjell i BA og IAw mellom case-gruppe og kontrollgruppe. Det er en tendens til positiv trend mellom IAw og ”mindfulness-aktivitet”. Behov for mer forskning.

4.2.3 Artikkel 3

Tittel: Mindful Awareness in Body-oriented Therapy as an Adjunct to Women’s Substance Use Disorder Treatment: A Pilot Feasibility Study (157).

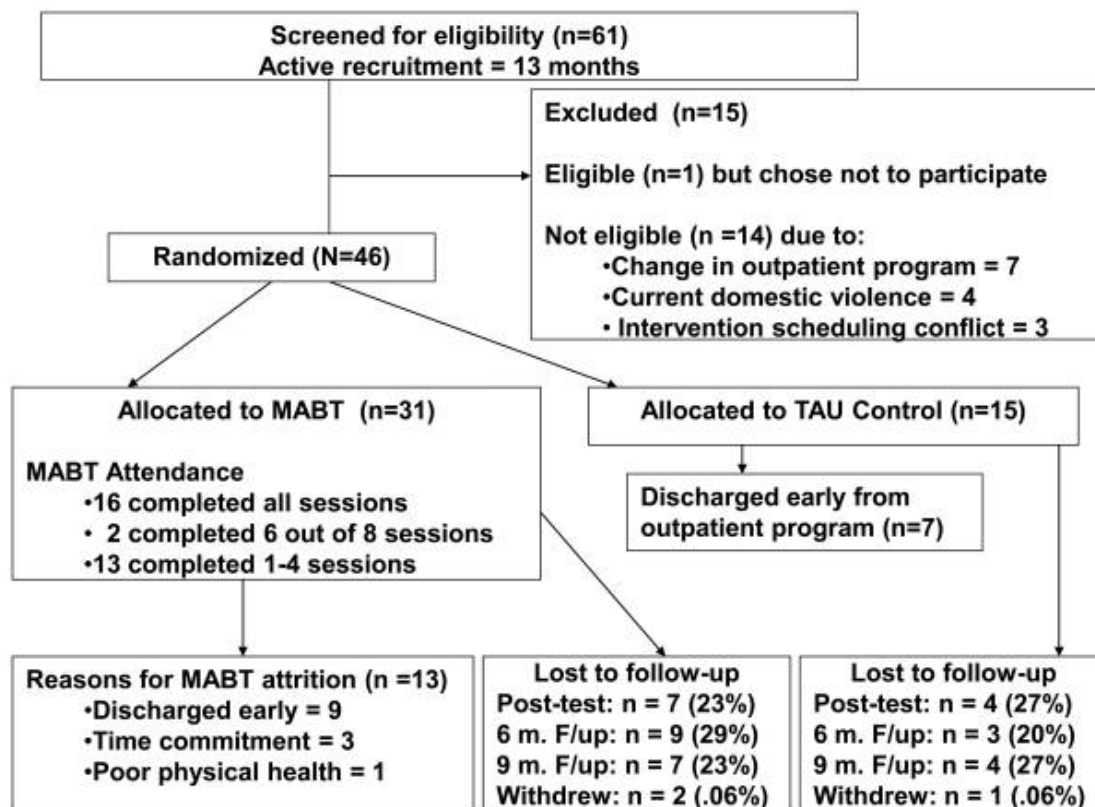
Forfattere: Price, C.J. Wells, E.A. Donovan, D.M. Rue, T.

Publisert hvor og når: Journal of Substance Abuse Treatment, juli 2012.

Studiens formål: Studien undersøkte om ”Mindful Awareness in Body-oriented Therapy” (MABT) kunne være et supplementerende behandlingstiltak for kvinner med stoffmisbruk (Substance Use Disorder - SUD). Hovedformålet var å avgjøre om MABT viste gode nok resultater til å rettferdiggjøre videre studier på MABT i denne populasjonen.

Metode: Pilot studie, RCT.

Utvalg: 61 kvinner ble screenet. Totalt n=46, deltok i studien. Deltakerne ble randomisert i to grupper. Den ene gruppen gjennomførte standardisert behandling (treatment as usual/TAU) (n=15) den andre gruppen mottok 8 ukers intervensjon med TAU+MABT (n=31). I MABT-gruppen fullførte n=16 alle intervensjoner. Figur 5 viser en detaljert oversikt over utvalg og frafall.



Figur 5: Utvalg i artikkel 3. Detaljert oversikt over utvalg og frafall underveis i tidsforløpet. Tabellen er hentet fra originalkilden (157)

Intervensjonen: MABT er en individuell terapiform der man kombinerer manuell behandling med mind-body tilnærminger for å bedre/utvikle interosepsjon og danne ett verktøy for selvhjelp for emosjonell regulering/håndtering. I dette tilfellet ble det brukt en standardisert form for massasjeterapi tidligere anvendt i forskning (158). MABT-øktene varte 1,5 time og var satt opp én gang per uke. I tillegg til massasjeterapi ble det anvendt øvelser for BA for å bedre interosepsjon. Det ble også gitt hjemmeoppgaver i form av øvelser for BA. Studien sammenlignet MABT og TAU i forhold til tilbakefall til rusmisbruk og andre relaterte helsetilstander.

Datainnnsamling: Data ble registrert i form av spørreskjemaer. Utfyllelsen av disse ble gjennomført før og rett etter intervensjonen, samt etter 6 og 9 måneder etter endt intervensjon. For å avdekke bruk av rusmidler ble spørreskjemaet "The Time-Line Follow-Back Interview" (TLFB) benyttet. Spørreskjemaet er demonstrert valid og reliabelt (159). I tillegg ble det samlet inn biokjemiske data fra urinprøver. For å identifisere årsak til rusmiddeltilbakefall ble spørreskjemaet "The Reason for Drinking Questionnaire" av Zywiak et al. (160) besvart etter 3, 6, 9 måneder. Det er vist at spørreskjemaet har god validitet.

En rekke andre spørreskjemaer ble i tillegg anvendt for å måle sekundære utfall; psykisk stress, fysisk stress, stress og mestring og praktisering av BA-aktiviteter 6 måneder etter intervensjon. Det henvises til originalkilden for detaljert informasjon om disse spørreskjemaene (157). Utfallene blir presentert under.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier: For å få delta i studien måtte disse kriteriene innfris; kvinner som utførte SUD-behandling på poliklinikker i North West, Washington, D.C., USA. De som utførte intervensjonen måtte være i stand til å forplikte seg til planlagte tidspunktet for å delta på MABT-økter. Deltagere med diagnostisert psykotisk sykdom, graviditet over 2 måneder, eller pasienter som ble utsatt for vold i hjemmet på det daværende tidspunkt ble ekskludert fra studien. Deltagerne måtte unngå annen massasje eller lignende former for behandling under intervensjonen.

Resultater: På tre måneders post-test var det en statistisk signifikant forskjell i prosent i antall dager avhold fra rusmiddelbruk for MABT sammenlignet med TAU ($p=0,02$). Ingen signifikant forskjell, men en tendens mellom gruppene ble sett etter ni måneder ($p=0,10$). *Funn ved sekundære utfall;* statistisk signifikante forskjeller og tendenser etter 6 og 9 måneder i bedring av ulike helseparametere til fordel for pasientene som fikk MABT behandling:

- Symptomer på spiseforstyrrelser ($p=0,01$, etter 6 og 9 måneder),
- Angst ($p=0,02$ etter 6.mnd og $p=0,13$ etter 9 måneder),
- Depresjon ($p=0,02$ etter 6 og 9 måneder),
- Dissosiasjon ($p=0,01$ etter 6mnd og $p=0,00$ etter 9mnd),
- Opplevelse av stress ($p=0,14$ etter 6mnd og $p=0,04$ etter 9mnd),
- Frekvens på fysiske symptomer ($p=0,65$ etter 6mnd og $p=0,03$ etter 9mnd),
- Kroppslig dissosiasjon ($p=0,06$ etter 6mnd og $p=0,01$ etter 9mnd).

Konklusjon: MABT, sammenlignet med TAU, viste moderat til stor effekt på å redusere antall dager med rusmisbruk ved post-test. Det var positive tendenser ved sekundære utfall for psykisk- og fysisk stress. Det er mulig å gjennomføre MABT-behandlinger som et supplement til tradisjonell SUD-behandling på kvinner. Positive resultater gir grunnlag for videre forskning.

5. DISKUSJON

Innledningsvis presenterte vi problemstillingen: ”Hvilken relevans har konseptet interosepsjon for pasientbehandling i den manuelle osteopatiske profesjon?” Kapittel 2 ga en bred teoretisk redegjørelse for hva interosepsjon er. Resultatdelen presenterte de tre artiklene som litteratursøket ga. At et litteratursøk resulterer i så få treff viser at interosepsjon som et nevrofysiologisk konsept i stor grad mangler kontemporær integrering i den osteopatiske profesjon, så vel som i andre manuellpraktiserende yrker. Da spesielt med tanke på de anatomiske og kliniske bevis som ble redegjort for i teoridelen. Dette kapittelet vil integrere kunnskapen fra de foregående kapitlene i en argumentasjon for den kliniske relevansen av tidligere presentert teori.

Først blir artikkel to og tre diskutert med en fortløpende kritisk evaluering av disse artiklene. Basert på det som fremgår av denne diskusjonen blir det presentert en idé om tverrfaglig håndtering av pasienter med interoseptive forstyrrelser. Deretter diskuteres artikkel 1. Dette leder frem til en foreslått modell for håndtering av interoseptive pasienter innenfor den osteopatiske profesjonen.

5.1 Artikkel 2

I studien *Interoception, body awareness and chronic pain: Results from a case-control study* (150) konkluderer d'Alcalà et al. med at det ikke er noe signifikant forskjell i ”body awareness” (BA) og ”interoceptive awareness” (IAw) mellom kasus- og kontrollgruppe. Det er gjennomført analyser av de ulike konfunderende faktorene som kan influere interosepsjon og BA. I resultatene er det presentert statistisk signifikante forskjeller ($P < .05$) mellom gruppene for flere av disse variablene; alder, KMI og hvor lenge deltagerne har utført ”proprioseptiv aktivitet”. Disse konfunderende faktorene viser stor spredning i utvalget, noe som er en svakhet. På den andre siden er det gjennomført korrelasjonsanalyse for den totale gruppen mellom de antatte konfunderende faktorene i henhold til HBMT og BAQ. Dette avslører kun signifikant korrelasjon mellom IAw og antall år med aktivitet som bedrer ”mindfulness” ($P=0.04$). Dette kan tyde på at disse konfunderende faktorene er av mindre betydning enn antatt i denne studien.

Garfinkel et al. (161) problematiserer at det er manglende begrepsavklaring mellom interoseptiv accuracy (IAc) og IAW i dagens vitenskapelige studier og derav er det inkonsistens i metodikken for å måle IAc og IAW. Forfatterne definerer IAc som objektets nøyaktighet for å detektere interne kroppslige sensasjoner, som for eksempel å rapportere når hjertet slår. IAW er objektets metakognitive bevissthet av IAc; objektet vet at de har korrekt eller ukorrekt evaluering av eget hjerteslag. Den eneste oversiktsartikkelen som har undersøkt forholdet mellom endret interosepsjon og kronisk smerte er gjennomført av Di Lernia et al. i 2016 (89). Studien til d'Alcalá et al. (Artikkel 2) er inkludert og diskutert i denne oversiktsartikkelen. Di Lernia et al. avslører misvisende begrepsbruk i denne artikkelen, ettersom HBMT er et mål på IAc og ikke på IAW, som rapportert hos D'Alcala et al.

Oversiktsartikkelen konkluderte med at det er identifisert at IAc er redusert hos individer med kroniske smerter. Dette er motstridene resultater sammenlignet med artikkel 2, der det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene. Det er viktig å poengtere at studien har et lite utvalg på kun n=59 deltagere, noe som kan bidra til at resultatene er mindre representative. På den andre siden argumenterer Di Lernia et al. (89) for at det er en relativt solid studieprotokoll og at årsaken til de motstridende forskningsresultatene er at kasusgruppen mottar behandling. De trekker frem at kasusgruppen mottar osteopatisk behandling jevnlig som en konfunderende faktor. Det diskuteres videre for at kasus-kontrollstudien kan indikere at det er høyt sannsynlig at jevnlig manuell behandling kan påvirke interoseptive baner og dermed IAc. Argumentasjonen bygger på Craig (7,8) sin forklaring om interoseptiv berøring som tidligere er diskutert.

5.2 Artikkel 3

Studiet av Price et al. (157) *Mindful Awareness in Body-oriented Therapy as an Adjunct to Women's Substance Use Disorder Treatment: A Pilot Feasibility Study*, sammenlignet MABT behandling med TAU behandling. Det er viktig å påpeke at studiens størrelse ikke gir et representativt utvalg for å kunne generalisere resultatet. Formålet med denne pilotstudien var å undersøke om studien var gjennomførbar i denne populasjonen og om resultatene var positive nok til å studere denne behandlingstilnærmingen hos kvinnelige ruspasienter i fremtiden. Studien gav signifikant reduksjon i antall dager avholdt fra rusmiddelbruk samt sekundære positive funn med redusert fysisk- og psykisk stress mellom intervensjonsgruppen. I lys av dette er studiens formål møtt.

En annen svakhet ved studien er det er ett stort frafall underveis i forløpet, noe som illustreres i figur 5. Dutra et al. (162) gjennomførte en metaanalyse med 34 studier av psykososiale intervensjoner hos rusmisbrukere. Frafallet i disse studiene var opp mot 75%. Gjennomsnittlig frafall i kontrollgruppen var høyere i metaanalysen (44.6%) sammenlignet med denne enkelte studien (42%). Frafallet er en svakhet i studien men ikke uforventet ved forskning på denne pasientgruppen.

Price et al. (157) poengterer at det var manglede kontroll av tidsbruk og oppmerksomhet gitt til forsøkspersonene under intervensjonene. Kasusgruppen (MABT-gruppen) ble gitt mer tid i behandlingene. Allikevel mener forfatterne at de målte effektene ikke kan tilskrives til tidsbruk og oppmerksomhet alene. Det er også verdt å nevne at studieprotokollen umuliggjør blinding av terapeuter som skal utføre intervensjonen. Det kommer ikke klart frem i studien hvilken innsikt deltagerne har til studieprotokoll og intervensjon. I forkant av studien er det gjennomført statistisk randomisert (2:1 ratio) for å sikre tilstrekkelig størrelse i intervensjonsgruppen. Det er også gjennomført demografiske analyser for blant annet alder og andre relevante helseparametere hos alle deltagerne. Statistisk analyse avslørte ingen signifikant forskjell i demografiske karakteristikk mellom kasus- og kontrollgruppen. Denne likheten i utvalget er en styrke med studien.

Til tross for at denne studien kun er en pilotstudie er det bemerkelsesverdige funn i studien. Studien antyder at en berøringsbasert manuell tilnærming, i kombinasjon med mentale øvelser for BA har positive helseeffekter hos kvinnelige ruspasienter. Denne helhetlige tilnærmingen skaper et spennende grunnlag for å videre kombinere behandling som adresserer det psykiske og det fysiske aspektet hos pasienter med interoseptive forstyrrelser, og åpner for en tverrfaglig tilnærming av disse ulike pasientpopulasjonene. For enkelthetsens skyld har vi valgt å kalle denne typen pasienter, med identifiserte forstyrrelser i det interoseptive systemet, ”den interoseptive pasient”.

5.3 Den interoseptive pasient

Tidligere er det redegjort for tilstander med forstyrrelser i interoseptiv prosessering: IBS, kronisk smerte, angst og depresjon (20,37,89,106). Det eksisterer relativt høy komorbiditet mellom disse tilstandene (163–166). I tillegg har vi at rusmisbruk også kan sees som en

interoseptiv lidelse. Også her foreligger det høy komorbiditet mellom rusmisbruk og angst/depresjon (167). Med tanke på det komplekse komorbide tilstandsbildet til den interoceptive pasienten, der pasienten både er plaget av somatiske og psykiske symptomer, kan det være fordelaktig å tilby et tverrfaglig behandlingsteam for å optimalisere behandlingstilnærmingen. Et behandlingsopplegg rettet mot individets interoceptive sans kan muligens skape positive endringer i pasienters symptombylle og (157). Som det fremgikk av artikkel 3 viste en kombinasjonsbehandling av berøringsbasert manuell tilnærming og mental trening med orientering mot somatiske signaler en positiv effekt på slike pasienter.

5.4 Tverrfaglig tilnærming

Av artikkel 2 og 3 kan vi trekke ut at et optimalt behandlingstilbud av den interoceptive pasient burde inkludere tiltak rettet mot psykiske og fysiske aspekter hos individet. Men hvilke behandlinger og hvilke behandlere bør tilbys slike pasienter?

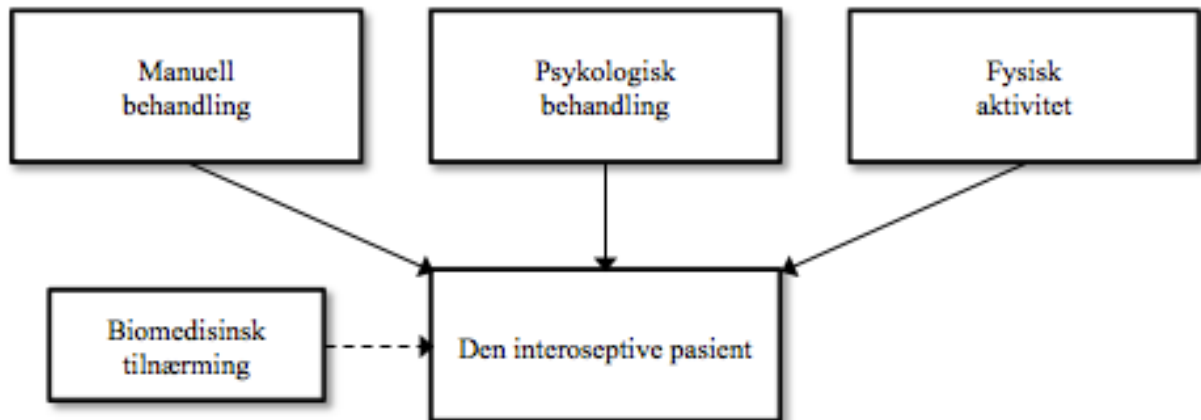
Det er en voksende bruk av manuelle behandlingstilnæringer på tilstander som er assosiert med interoceptive forstyrrelser, ved behandling av kroniske smertetilstander og funksjonelle problemer fra mage- og tarmsystemet (84,168,169). Slike manuelle behandlingstilnæringer inkluderer profesjoner som; kiropraktikk, manuellterapi, massasjeterapi, naprapati og osteopati. Craig (7,8) sin forklaring om interoseptiv berøring, er noe som taler for berøringsbasert behandling fordi vi vet berøring medfører stimulering av interoceptive CT-fibre. Det kan derfor tenkes at noen av virkningsmekanismene bak manuell behandling handler om intervensjon med det interoceptive systemet via de afferente homeostatiske nerveender (5). Argumenter for å bruke manuelltilnærming hos denne pasientgruppen støttes også på bakgrunn av resultatene i artikkel 2 og artikkel 3. Som tidligere diskutert argumenteres det for at jevnlig osteopatisk behandling potensielt bedrer IAc (170). Som det fremgikk i behandlingstilnærmingen av kvinnelige ruspasienter satt frem av Price et al. (157), resulterte en kombinasjonstilnærming med massasjeterapi i bedre resultater enn TAU-behandling. Det er også nevneverdig at manuelle behandlingsprofesjoner er mer enn bare en berøringsbasert behandling og at det er en spesifikk taktil berøring som stimulerer de primære afferente banene (20,29,30). Et mer detaljert overblikk skapes i diskusjonen om osteopatisk tilnærming til den interoceptive pasient.

Som vist over har interoseptive pasienter ofte en presentasjon med komorbiditeter bestående av somatiske og psykologiske symptomer. Derfor vil det i disse tilfellene kunne være behov for psykologiske behandlingstilnærminger, herunder psykologer og andre profesjoner som jobber med påvirkning av kognitive og psykologiske forhold. Det å øke BA har blitt beskrevet som et sentralt element eller en av virkningsmekanisme bak kognitive tilnærminger til ulike pasienter. Disse behandlingene kategoriseres som kropp-og-sinn-tilnærminger (mind-body) og her inkluderes blant annet kroppsorientert psykoterapi, yoga, BA-terapi, mindfulness og meditasjon (156). Disse BA-behandlingstiltakene er med på å utvikle IAw ved psykologiske prosesser der en bringer oppmerksomhet til indre og ytre tilstander som forekommer i øyeblikket (171). Forskning har vist positive helsegevinster fremdrevet ved bruk av kognitiv behandling med BA-terapi hos ruspasienter og pasienter med depresjon som har interoseptive forstyrrelser (157,172,173). Sett opp mot smerte så har forholdet mellom IAw og habituering av smerte vist seg å moduleres av smertekatastrofisering (174). Lav katastrofisering er knyttet mot tendens mot komplett habituering, mens høy grad av katastrofisering tenderer kun mot delvis habituering. Dette taler for at det er hensiktsmessig å adressere de psykologiske elementene bak katastrofisering hos den interoseptive pasient.

Ekspanderer vi denne tankerekken kan vi trekke frem at foreligger en korrelasjon mellom inaktivitet og psykiske lidelser, samt ved inaktivitet og somatiske lidelser (175). Fysisk aktivitet (FA) kan bedre individets IAw (176). Slik kan FA være et godt tiltak å møte den interoseptive pasienten med. Proprioseptivt promoterende aktiviteter vil kunne være eksempler på slik aktivitet grunnet den nære relasjonen mellom interosepsjon og eksterosepsjon (17,177). Dans, svømming og ulike kampsportgrener er eksempler på aktiviteter som kan bedre proprioepsjon (85). Gard et al. (178) foreslår at effekten på mental- og fysisk helse ved bruk av yoga kan forklares med selvregulering via interoseptiv prosessering. Schleip (20) foreslår at de potensielle behandlingseffektene ved aktiviteter som yoga henger sammen med at aktivitetene inneholder perioder med ”interoseptiv lytting” etter perioder med motoraktivering. Disse ”lytteperiodene” kan være med på bedre IAw.

De ovennevnte faktorer rettferdiggjør, slik vi ser det, et tverrfaglig samarbeid rundt interoseptive pasienter. Ved å plassere pasienter i denne kategorien vil man potensielt også kunne utvikle tydeligere tilnæringsmetoder for disse pasientene. Graden av komorbiditeter i disse pasientbildene styrker idéen om tverrfaglige betraktninger – alle rettet mot adressering av de identifiserte forstyrrelsene i interoseptive mekanismer. På bakgrunn av dette presenteres

det en oversiktsmodell for et slikt tverrfaglig samarbeid som skal imøtekomme behovet til disse pasientene. I denne modellen inkluderes: manuell behandling, psykologisk behandling og fysisk aktivitet. Det må selvsagt vurderes hvilke tilnærminger den enkelte pasient har størst behov for. For å optimalisere modellen er den biomedisinske tilnærming inkludert. Avhengig av tilstand vil legemiddelassistert behandling være helt nødvendig.



Figur 5: Tverrfaglig behandling av den interoceptive pasienten. Modellen presenterer et optimalt tverrfaglig behandlingsteam for å adressere den interoceptive pasienten. Inkludert er manuell behandling, psykologisk behandling, fysisk aktivitet og i noen tilfeller en biomedisinsk tilnærming.

Denne modellen representerer en optimal tilnærming for adressering av den interoceptive pasient - individuelt tilpasset behandling i lys av tverrfaglig samarbeid. En annen baktanke med denne modellen er å belyse det holistiske aspektet ved menneskelige pasienter. I dagens helsevesen vil det mest sannsynlig være lite gjennomførbart å tilby et så bredt spekter av terapeuter. Derfor vil det være behov for at den enkelte profesjonsutøver vurderer hvilke tiltak som skal igangsettes for best mulig å imøtekomme den interoceptive pasienten. Under vil det vises hvordan en slik tilnærming kan se ut fra et osteopatisk ståsted.

5.5 Artikkel 1

Dette var til dels artikkelen som muliggjorde valg av tema og problemstilling for denne oppgaven. Innledningsvis ble det vist til det ”interoseptive paradigmet” av D’Alessandro et al. (5). I teoridelen er det lånt en tabell fra denne artikkelen. Den utgjør i tillegg én tredjedel av resultatdelen. Slik er det tydelig at denne oppgaven lener seg tungt mot argumentasjonsrekken til D’Alessandro et al., hvilket kanskje er dens største svakhet. Forfatterens redegjørelser er allikevel imponerende og grundig. De er også de første og eneste i litteraturen som har rettet fokus på konseptet interosepsjon opp mot den osteopatiske profesjonen, i så vel akademisk som klinisk forstand. Dette vanskeliggjør en bredere forankring i teoretiske argumentasjonsrekker og validerer, slik vi ser det, oppgavens utforming.

D’Alessandro et al. (5) foreslår at osteopati, gjennom berøringsbasert behandling, produserer anti-inflammatoriske og parasympatiske effekter. Interoseptive prosesser moduleres gjennom behandling av perifert vev og kan være med på å modifisere midlertidige eller permanente sensitiseringsstilstander. Det vil i den videre diskusjonen vises til hvordan det som er redegjort for i teoridelen støtter oppom det som ble presentert fra artikkel 1 i resultatdelen.

5.6 Den interoseptive pasient i osteopatisk praksis

Den store graden av komorbide tilstander hos pasienter med interoseptive forstyrrelser forteller om kompleksitet i slike etiologier. D’Alessandro et al. (5) argumenterer for at det interoseptive paradigmet tilrettelegger for holistisk pasienthåndtering. Forståelsen av den interoseptive pasient innebærer inkorporering av kunnskap om forstyrrelser i den interoseptive sansen.

Tabell 1 viste til en rekke tilstander med identifisert sensitisering langs de interoseptive baner. I Kapittel 5.3 viste vi til hvordan det er hos pasienter med IBS, kronisk smerte, angst og depresjon foreligger forstyrrelser i interoseptiv prosessering. Av andre pasienter som befinner seg i den kliniske hverdagen til osteopater er idrettsutøvere på ulike nivåer. Disse utøverne som går til osteopatisk behandling er enten skadet, vil ha forebyggende behandling eller prestasjonsfremmende behandling. Det er foreslått at så mange som 68% av idrettsutøvere oppsøker osteopat for prestasjonsfremmende behandling (179). Med tanke på en anvendelse av osteopati i et forebyggende eller prestasjonsassisterende henseende kan det trekkes inn at individer som er mer klar over sin homeostatiske tilstand, bedre er i stand til selvregulere egen

energikonsumpsjon (16). Idrettsutøvere (og soldater) på høyt nivå benytter seg av interoseptiv informasjon for å prestere optimalt (180,181). Optimalisering av prestasjon hos idrettsutøvere kan oppnås med mindfulness-tilnærminger som har som formål å skape aksept av interne opplevelser av tanker, emosjoner og fysiske sensasjoner (182). Slik mindfulness-basert trening har vist seg å ha sterk aktivering av insula og påvirkning på prosesseringen av negativ interoseptiv stimuli i insula (183–185). Utøvere med suboptimal interoseptiv sans kan teoretisk sett kunne dra nytte av osteopatisk behandling med fokus på interoseptiv afferent prosessering. Slik kan man også tenke seg at pasienter uten klare diagnoser, uttalt alvorlighet eller stor affeksjon av hverdagslige aktiviteter i symptompresentasjonen kan dra nytte av en praksis basert på dette interoseptive paradigme.

I forbindelse med artikkel 2 og 3 ble det argumentert for tverrfaglighet i tilnærmingen til interoseptive pasienter. Hos pasienter med symptomer som ikke er medisinsk forklarlige (Medically Unexplained Symptoms - MUS) har fokus på sansingen av hjerteslag, som et mål på interoseptiv nøyaktighet, vist å kunne redusere symptomene (186). Dette foreslår en stor komponent av interoseptiv forstyrrelse hos slike pasienter. Potensielt sett kan også disse pasientene tilnærmes i et osteopatisk-psykologisk tverrfaglig bilde.

5.7 Allostatisk assistanse gjennom det interoseptive systemet

Innsikt i det interoseptive system, interoseptive forstyrrelser og sensitiseringsstilstander gir en økt kunnskap om hvordan man klinisk kan resonere rundt, forstå og behandle den interoseptive pasient. I artikkel 1 viser D'Alessandro et al. (5) hvordan slike forstyrrelser uttrykkes som dysfunksjonelle metabolske og autonome prosesser som resulterer i hormonelle endringer og nevroinflammasjon. Det har av andre vært argumentert for at begrepene allostase og allostatisk belastning ikke inkorporerer moderne nevrovitenskapelig kunnskap om stress og stressfysiologi (187). Vi velger allikevel å lene oss mot begrepene da de gir mening i et interoseptivt perspektiv. Allostatisk belastning, i det moderne samfunn, begynner som regel når det foreligger overdrevet energiforbruk som akkompagneres av sosiale konflikter eller andre typer av sosial dysfunksjon (188). Vedvarer slik belastning er man i fare for utvikling av patofysiologiske endringer og patologiske tilstander (188,189).

På bakgrunn av disse prosessene er det grunnlag for å foreslå at osteopatisk behandling kan ha en positiv virkning på pasienter med forhøyet allostatisk belastning. Sett i lys av det

interoseptive forståelsessystem kan osteopatisk behandling innvirke på de allostatisk prosesser, redusere allostatisk belastning og være med å innvirke på sensitiseringsstilstander, samt autonom og endokrin regulering (5). McEwen&Wingfield (188) argumenter for at en slik type allostatisk belastning kun kan motvirkes gjennom læringsprosesser og endringer i individets sosiale strukturer. Således kan man også her trekke inn et tverrfaglig samarbeid der osteopatiske og psykologiske tilnærminger kan potensere en synergistisk effekt for slike pasienter.

5.8 Interoepsjon og hele mennesket

I kapitel 2.12 ble modellen til Craig (15) lagt frem for å vise hvordan insula holder en øyeblikksrepresentasjon av bevisstheten til og kroppen selv, basert på interoseptiv afferent informasjon. Dette danner igjen grunnlag for opplevelsen av emosjoner og resulterer i atferd knyttet opp mot homeostatiske behov (20). Eksempelvis opplever kroniske smertepasienter endringer i selvbilde, atferd og emosjoner (85,87,88). Interoseptive endringer hos slike pasienter er forbundet med lav interoseptiv nøyaktighet (190). Forsøkspersoner som skåret høyt på underkategorier av IAw knyttet mot angstrelaterte trekk, tenderte mot økt opplevelse av ubehag og sårbarhet i møte med emosjonell stimuli (25). I tillegg vil individer som evner å gjenkjenne kroppens responser oppleve emosjoner med høyere intensitet (96). Smerteopplevelse har også vist seg å være influert av IAw, der smertehabituering viste seg å moduleres av grad av katastrofisering (174).

Vi vet at manuelle behandlingsteknikker rettet mot myofascielt vev har påvirkning på angstrelaterte psykologiske og emosjonelle parametere (192,193). Tilstedeværelse av dysfunksjon i slikt vev som påvirker hverdagslige bevegelser er i stand til negativ påvirkning på en persons emosjonelle tilstand, blant annet observert hos fibromyalgipasienter (44). Bordoni og Marelli (44) konkluderer med følgende: ”For å optimalisere myofasciell behandling burde en psykolog arbeide sammen med den manuelle behandler. Slik skapes en tverrfaglighet som tar høyde for både de fysiske og emosjonelle aspekter” (vår oversettelse).

5.9 Osteopatisk manuell behandling

Osteopater benytter berøring i så vel undersøkelse som behandling (194). I artikkel 1 foreslår D’Alessandro et al. at ”interoseptiv berøring” kan være en potensiell inngang til å modifisere sensitiseringsstilstander gjennom stimulering av CT-fibre. Konsultasjoner hos en manuell

osteopat varer som regel fra 30-60 minutter, hvilket innebærer god til å anvende berøring og mekanotransduktiv stimulering av CT-fibre.

Det er fastslått at det er interoseptive forstyrrelser i en rekke ulike medisinske tilstander. Mer spesifikt er IBS assosiert med forstyrrelser i moduleringen av viscerale afferente stimuli i insula (20). En liten studie har vist at visceral osteopatisk behandling kan redusere symptomer assosiert med IBS, herunder abdominale smerter og diaré (195). En annen mindre studie rapporterte om reduksjon i IBS-symptomatikk og komorbid angst og depresjon etter osteopatisk behandling (196). Innenfor visceral osteopati behandles de fascielle kontinuitetene rundt organstrukturene i viscera (197,198). Det er plausibelt at applikasjon av den manuelle behandlingen av visceralt bindevev, som gjøres i osteopatisk pasientbehandling, kan bidra til økt interoseptiv selvregulering og ha positive fysiologiske og psykoemosjonelle effekter. Det at nevronene i det enteriske nervesystemet funnet i Auerbachs plexus og i Meissners plexus er lokalisert i bindevevssoner muliggjør en mekanisk og kjemisk påvirkning av de afferente nevronene i denne delen av ANS.

Videre vil osteopatisk behandling kunne bestå av teknikker rettet mot å påvirke restriksjoner i det fascielle system (199). Dette systemet omkranser muskelvev, ossøst vev, nerver og alle organer i et kontinuum (200–202). De fascielle behandlingsteknikker har blitt forklart gjennom endringer i de viskoelastiske egenskapene til det fascielle vevet (203). Det har i tillegg vært foreslått at slike teknikker skaper bedret glidning mellom de ulike fascielle lagene (204). Dette kan skyldes en brytning av kollagene tverrfibre mellom lagene (203). En slik brytning tillater en endring i afferent signalisering fra de frie nerveendinger, med en reflektorisk fysiologisk respons fra efferente nerver (204). Mekanisk stimulering av interoseptive nerveendinger i muskelvev har vist seg å kunne lede til endringer i sympatisk nerveaktivitet korrelert med økning i lokal blodperfusjon (20). Slik stimulering har også resultert i økninger i hydrering av den extracellulære matrix gjennom forsterket ekstrusjon av plasma fra kapillærer til interstitiet. Tatt i betraktning at 80% av mengden afferenter forbundet med myofascielt vev er interoseptive nerveender, er muligheten for endring av afferent signalisering stor (20).

Av annen relevans viser flere studier en positiv korrelasjon mellom depresjoner og inflammatoriske markører (bl.a. IL-1b, IL-6 og TNF-a) (37,205). Inflammatoriske cytokiner anses å kunne indusere endringene i affektive, kognitive og atferdsrelaterte manifestasjoner

man ser hos deprimerte pasienter (37). I tillegg viser Harshaw (37) til hvordan komponenter av det interoceptive nervesystemet (bl.a. n.Vagus og Insula) viser morfologiske og/eller funksjonelle endringer ved depresjon. Lav HRV, som et mål på vagal tonus, har vist seg å øke risikoen for depresjoner (206). Parasympatisk aktivitet og vagal tonus er sterkt knyttet opp mot både depresjoner og angst (37). Det er også vist økt sympatisk aktivitet hos pasienter med depresjoner og panikkangst (207). Hos pasienter med disse psykiske lidelsene, hvor det er identifisert interoceptive forstyrrelse, er det altså i tillegg endringer i funksjonen til bestanddeler av ANS. Dette kan sees opp mot redegjørelsene til D'Alessandro et al. (5) for hvordan osteopatisk behandling kan virke anti-inflammatorisk og hyper-parasympatisk gjennom økt HRV (141–143). Osteopatisk behandling kan således vurderes som supplerende terapi for denne typen pasienter.

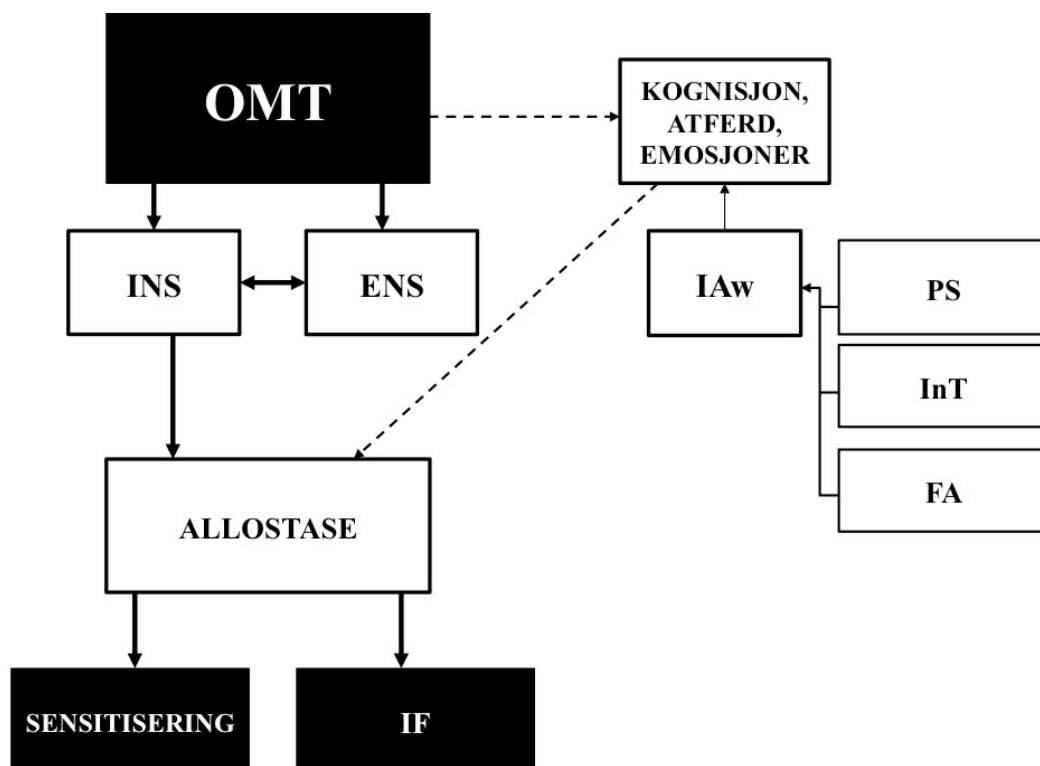
5.10 Afferent praksis

I møte med den interoceptive pasienten foreslår vi en ”afferent tilnærming” som tar sikte på å endre forholdene rundt de interoceptive afferenter og modulere den afferente signaliseringen langs de interoceptive signalveier til insula. I kapittel 2.9 ble det vist at interoceptive og eksteroseptive signaler nødvendigvis har et avhengighetsforhold med gjensidig påvirkning. Et skifte mot en interoceptiv og afferent tankegang vil inkorporere de tradisjonelle proprioceptive forklaringene brukt på virkningen av osteopatiske behandlingsteknikker. Anvendelsen av osteopatisk tankegang og tilhørende teknikker vil i så måte fortsatt ligge til grunn for fremtidig praksis. Blant annet har manuelle teknikker rettet mot ledd vist seg å endre spenning i de fascielle kontinuiteter (20). Skiftet ligger hovedsakelig i forståelsen av pasienter og hvordan man tilnærmer seg behandlingen av pasienter der det tydelig foreligger forstyrrelser i det interoceptive system og sensitiseringsstilstander langs de interoceptive signalveier.

En slik afferent tilnærming vil kunne inkludere bevisst stimulering av CT-fibre, behandling av visceralt bindevev med subsekvent påvirkning av interoceptive afferenter, påvirkning av de fascielle kontinuitetsstrukturer med tilhørende frie nerveender og utnytting av anti-inflammatoriske og parasympatiske effekter. Denne tilnærmingen vil søke opprettholdelse av pasientens homeostase gjennom å assistere/modifisere pasientens allostatisk adaptasjonsprosesser.

5.11 Modell for pasienthåndtering i det interoceptive paradigmet

Det interoceptive paradigmet, som foreslått av D'Alessandro et al. (5), vil nødvendigvis innebære at klinikerer nyttiggjør seg av de teoretiske og praktiske verktøyene som er redegjort for over: økt forståelse for pasient og pasientsymptomer, økt forståelse av forholdet mellom pasient og behandler, ”afferent praksis”, allostatisk prosesser og påvirkningen av hele mennesket. Modellen presentert i Figur 7 forsøker å illustrere hvordan slik kunnskap kan anvendes i praksis.



Figur 7: Modell for osteopatisk pasienthåndtering av interoceptive pasienter. Osteopatisk manuell behandling (OMT) stimulerer afferente nerveender i det interoceptive nervesystemet (INS) som medfører allostatisk respons. Slike respons kan være med på å skape endringer hos pasienter med sensitiseringsstilstander og interoceptive forstyrrelser (IF). OMT påvirker også det eksteroseptive nervesystemet (ENS) via proprioceptive afferenter. Modellen viser til integrasjonen mellom INS og ENS i høyere kortikale strukturer. OMT kan stimulere til allostatisk adaptasjon gjennom å skape endringer i pasienters kognisjon (K), atferd (A) og emosjonsopplevelse (E). K, A og E vil i stor grad påvirkes av Interoceptive Awareness (IAw). Modellen viser hvordan IAw kan moduleres av psykososiale tilnærminger (PS) (herunder adressering av katastrofisering), interoceptiv trening (InT) (eksempler er body-awareness-terapi, mindfulness og meditasjon) og fysisk aktivitet (FA).

Modellen må sees som et supplement til eksisterende yrkespraksis. Den fokuserer på forståelse og anvendelse av kunnskap om det interoceptive system og dets potensielle rolle i den kliniske praksis. Den forsøker å integrere alt som er redegjort for i denne oppgaven og kan således være mangelfull og begrenset av et slikt omfang. Som denne oppgaven er også modellen basert på et begrenset antall vitenskapelige artikler og baserer seg i stor grad på teoretiske antagelser. Derfor kan det tenkes at modellen ville vært mer omfangsrik med en kraftigere forankring i eksperimentelle studier.

5.12 Kritikk

Da dette prosjektet ble påbegynt hadde vi liten innsikt i tematikken, tilhørende begreper og tilgjengelig litteratur. Derfor kan det tenkes at våre inklusjon- og eksklusjonskriterier har vært for snevre i forhold til å fange opp relevant litteratur og eksperimentelle studier. Dersom en studie eksempelvis har sett på hvordan osteopatisk behandling påvirker BA, vil ikke dette nødvendigvis resultere i treff i våre søkestrenger. Bruken av tre databaser kan ha vært for lite med tanke på antall artikler vi har presentert i resultatdelen, også her kan det tenkes at vi ville fått flere eksperimentelle studier. Dette kunne ha motvirket at et begrenset antall artikler ble tungtveiende i resultat- og diskusjonsdelen.

Alternativt til å gjøre et litteraturstudie kunne vi innenfor denne tematikken søkt å underbygge teorien med praktiske studier. Studier som ser på tverrfaglige behandlingstilnæringer eller eksperimentelle studier rettet mot nevrologiske virkningsmekanismer av osteopatiske teknikker kunne vært gjort. Slike studier vil være nyttige for fremtid forskning, men er ikke egnet i en bacheloroppgave.

Som diskuter i det foregående kapittelet er denne oppgavens store svakhet at den i stor grad er basert på artikkel 3 av D'Alessandro et al. (5). Dersom det forelå flere lignende teoretiske redegjørelser av tematikken, ville diskusjonen i både litteraturen og i denne oppgaven vært bredere.

6. KONKLUSJON

Vi har vist at konseptet interosepsjon har klinisk relevans for den osteopatiske profesjonen, både sett fra et tverrfaglig perspektiv og for hvordan osteopater leser, behandler og interagerer med interoseptive pasienter. Herunder ligger et teoretisk grunnlag for å ta imot og tilby tverrfaglige tilbud til pasienter med sensitiseringsstilstander og identifiserte interoseptive forstyrrelser. Konseptet gir en forståelse av hvordan manuell behandling bør tilbys sammen med tiltak rettet mot kognitive, emosjonelle og atferdsaspekter i pasienters liv.

Dette gir grunnlag for å foreslå et skifte mot det interoseptive paradigmet. Et skifte mot dette paradigmet nødvendiggjør ekspansjon av dets teoretiske rammeverk. D'Alessandro et al. (5) trekker frem nødvendigheten av konkrete bevis for at osteopati aktivt kan influere sensitiseringsstilstander langs de interoseptive baner. Det er i tillegg behov for forskning som søker å avdekke virkningsmekanismene bak manuelle behandlingsteknikker og effekten av tverrfaglig praksis basert på forståelse av interoseptive prosesser og interoseptiv forstyrrelse. Et slikt skifte må kunne sees som et steg i retning av en mer evidens-basert utøvelse av osteopatiske prinsipper.

REFERANSELISTE

1. Fryer G. Teaching critical thinking in osteopathy – Integrating craft knowledge and evidence-informed approaches. *Int J Osteopath Med*. 2008 Jun;11(2):56–61.
2. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 Jan 13;312(7023):71–2.
3. Thomson OP, Petty NJ, Moore AP. Clinical reasoning in osteopathy – More than just principles? *Int J Osteopath Med*. 2011 Jun 1;14(2):71–6.
4. Fryer G. Somatic dysfunction: An osteopathic conundrum. *Int J Osteopath Med*. 2016 Dec 1;22:52–63.
5. D'Alessandro G, Cerritelli F, Cortelli P. Sensitization and Interoception as Key Neurological Concepts in Osteopathy and Other Manual Medicines. *Front Neurosci* [Internet]. 2016 Mar 10 [cited 2016 Oct 3];10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785148/>
6. Goldstein DS. Differential responses of components of the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:13–22.
7. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Aug;3(8):655–66.
8. Craig AD. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol*. 2003 Aug;13(4):500–5.
9. Miller LC, Murphy R, Buss AH. Consciousness of body: Private and public. *J Pers Soc Psychol*. 1981;41(2):397–406.
10. Anderson R. Body Intelligence Scale: Defining and Measuring the Intelligence of the Body. *Humanist Psychol*. 2006 Nov 1;34(4):357–67.
11. Mehling WE, Price C, Daubenmier JJ, Acree M, Bartmess E, Stewart A. The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA). *PloS One*. 2012;7(11):e48230.
12. Pollatos O, Füstös J, Critchley HD. On the generalised embodiment of pain: how interoceptive sensitivity modulates cutaneous pain perception. *Pain*. 2012 Aug;153(8):1680–6.
13. Craig AD. Opinion: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Aug;3(8):655–66.
14. Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci*. 2000 Feb;3(2):184–90.
15. (bud) Craig AD. How do you feel -- now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jan;10(1):59–70.

16. Craig AD. An interoceptive neuroanatomical perspective on feelings, energy, and effort. *Behav Brain Sci.* 2013 Dec;36(6):685-6-26.
17. Cameron OG. Interoception: the inside story--a model for psychosomatic processes. *Psychosom Med.* 2001 Oct;63(5):697-710.
18. Craig AD. An ascending general homeostatic afferent pathway originating in lamina I. *Prog Brain Res.* 1996;107:225-42.
19. Brodal P. *Sentralnervesystemet.* Oslo: Universitetsforlaget; 2013.
20. Schleip R, editor. *Fascia: the tensional network of the human body: the science and clinical applications in manual and movement therapy.* Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012. 535 p.
21. Berlucchi G, Aglioti SM. The body in the brain revisited. *Exp Brain Res.* 2010 Jan;200(1):25-35.
22. Damasio AR. *The Feeling of what Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness.* Harcourt Brace; 1999. 404 p.
23. Craig AD. Cooling, pain, and other feelings from the body in relation to the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:103-9.
24. Jänig W. *The integrative action of the autonomic nervous system: neurobiology of homeostasis.* Cambridge: Cambridge Univ. Press; 2006. 610 p.
25. Haines DE. *Neuroanatomy: An Atlas of Structures, Sections, and Systems.* Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 336 p.
26. Conn PM. *Neuroscience in Medicine.* Springer Science & Business Media; 2008. 814 p.
27. Damasio AR, Everitt BJ, Bishop D. The Somatic Marker Hypothesis and the Possible Functions of the Prefrontal Cortex [and Discussion]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1996 Oct 29;351(1346):1413-20.
28. Gershon M. *The Second Brain - Michael Gershon - Paperback [Internet].* HarperCollins US. [cited 2017 Mar 15]. Available from: <https://www.harpercollins.com/9780060930721/the-second-brain>
29. Olausson H, Lamarre Y, Backlund H, Morin C, Wallin BG, Starck G, et al. Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat Neurosci.* 2002 Sep;5(9):900-4.
30. Olausson HW, Cole J, Vallbo A, McGlone F, Elam M, Krämer HH, et al. Unmyelinated tactile afferents have opposite effects on insular and somatosensory cortical processing. *Neurosci Lett.* 2008 May 9;436(2):128-32.

31. Liu Q, Vrontou S, Rice FL, Zylka MJ, Dong X, Anderson DJ. Molecular genetic visualization of a rare subset of unmyelinated sensory neurons that may detect gentle touch. *Nat Neurosci*. 2007 Aug;10(8):946–8.
32. Montagu A. *Touching: The Human Significance of the Skin*. HarperCollins; 1986. 516 p.
33. Morrison I, Löken LS, Olausson H. The skin as a social organ. *Exp Brain Res*. 2010 Jul;204(3):305–14.
34. McGlone F, Wessberg J, Olausson H. Discriminative and Affective Touch: Sensing and Feeling. *Neuron*. 2014 May 21;82(4):737–55.
35. Schleip R. Fascial plasticity – a new neurobiological explanation: Part 1. *J Bodyw Mov Ther*. 2003 Jan;7(1):11–9.
36. Critchley HD, Harrison NA. Visceral influences on brain and behavior. *Neuron*. 2013 Feb 20;77(4):624–38.
37. Harshaw C. Interoceptive dysfunction: Toward an integrated framework for understanding somatic and affective disturbance in depression. *Psychol Bull*. 2015;141(2):311–63.
38. Stokes D. Perceiving and desiring: a new look at the cognitive penetrability of experience. *Philos Stud*. 2012 Apr 1;158(3):477–92.
39. Nguyen VT, Breakspear M, Hu X, Guo CC. The integration of the internal and external milieu in the insula during dynamic emotional experiences. *NeuroImage*. 2016 Jan 1;124(Pt A):455–63.
40. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Decisions under uncertainty: probabilistic context influences activation of prefrontal and parietal cortices. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2005 Mar 30;25(13):3304–11.
41. Feinstein JS, Stein MB, Paulus MP. Anterior insula reactivity during certain decisions is associated with neuroticism. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2006 Sep;1(2):136–42.
42. Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci*. 2009 Aug;13(8):334–40.
43. Garfinkel SN, Critchley HD. Interoception, emotion and brain: new insights link internal physiology to social behaviour. *Commentary on: Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013 Mar;8(3):231–4.
44. Bordoni B, Marelli F. Emotions in Motion: Myofascial Interoception. *Complement Med Res [Internet]*. 2017 Mar 10 [cited 2017 Mar 20];24(0). Available from: <http://www.karger.com/Article/Abstract/464149>

45. Tsay A, Allen TJ, Proske U, Giummarra MJ. Sensing the body in chronic pain: a review of psychophysical studies implicating altered body representation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 May;52:221–32.
46. Ursin H. Brain sensitization to external and internal stimuli. *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Apr;42:134–45.
47. Ji R-R, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 2003 Dec;26(12):696–705.
48. Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev.* 2009 Apr;89(2):707–58.
49. Bishop T, Marchand F, Young AR, Lewin GR, McMahon SB. Ultraviolet-B-induced mechanical hyperalgesia: A role for peripheral sensitisation. *Pain.* 2010 Jul;150(1):141–52.
50. Perl ER, Kumazawa T, Lynn B, Kenins P. Sensitization of high threshold receptors with unmyelinated (C) afferent fibers. *Prog Brain Res.* 1976;43:263–77.
51. Cervero F. Spinal cord hyperexcitability and its role in pain and hyperalgesia. *Exp Brain Res.* 2009 Jun;196(1):129–37.
52. Woolf CJ. Generation of acute pain: central mechanisms. *Br Med Bull.* 1991 Jul;47(3):523–33.
53. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000 Jun 9;288(5472):1765–9.
54. Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R, Sandkühler J. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science.* 2003 Feb 21;299(5610):1237–40.
55. Pelletier R, Higgins J, Bourbonnais D. Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2015 Feb 12 [cited 2017 Mar 25];16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4331171/>
56. Napadow V, Kettner N, Ryan A, Kwong KK, Audette J, Hui KKS. Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome--a cross-sectional fMRI evaluation. *NeuroImage.* 2006 Jun;31(2):520–30.
57. Tinazzi M, Zanette G, Volpato D, Testoni R, Bonato C, Manganotti P, et al. Neurophysiological evidence of neuroplasticity at multiple levels of the somatosensory system in patients with carpal tunnel syndrome. *Brain J Neurol.* 1998 Sep;121 (Pt 9):1785–94.
58. Flor H, Diers M, Birbaumer N. Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. *Neurosci Lett.* 2004 May 6;361(1–3):147–50.

59. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*. 2014 Oct;17(5):447–57.
60. Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol*. 2013 Nov;74(5):630–6.
61. Verne GN, Price DD. Irritable bowel syndrome as a common precipitant of central sensitization. *Curr Rheumatol Rep*. 2002 Aug;4(4):322–8.
62. Vierck CJ. Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain*. 2006 Oct;124(3):242–63.
63. Meeus M, Vervisch S, De Clerck LS, Moorkens G, Hans G, Nijs J. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Feb;41(4):556–67.
64. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Giani C, Zbinden AM, Radanov BP. Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain*. 2001 Dec;17(4):306–15.
65. Giamberardino MA, Tana C, Costantini R. Pain thresholds in women with chronic pelvic pain. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014 Aug;26(4):253–9.
66. Aguggia M, Saracco MG, Cavallini M, Bussone G, Cortelli P. Sensitization and pain. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2013 May;34 Suppl 1:S37-40.
67. Giesecke T, Gracely RH, Grant MAB, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):613–23.
68. Maixner W, Fillingim R, Sigurdsson A, Kincaid S, Silva S. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. *Pain*. 1998 May;76(1–2):71–81.
69. Borstad J, Woeste C. The role of sensitization in musculoskeletal shoulder pain. *Braz J Phys Ther*. 2015 Aug;19(4):251–7.
70. Sanchis MN, Lluch E, Nijs J, Struyf F, Kangasperko M. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Jun;44(6):710–6.
71. Bourke JH, Langford RM, White PD. The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation. *J Psychosom Res*. 2015 Mar;78(3):228–36.
72. Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain*. 2013 Jul 30;14:65.

73. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, et al. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain*. 2004 Jan;107(1-2):7-15.
74. Meeus M, Nijs J, Van de Wauwer N, Toeback L, Truijen S. Diffuse noxious inhibitory control is delayed in chronic fatigue syndrome: an experimental study. *Pain*. 2008 Oct 15;139(2):439-48.
75. Kasch H, Qerama E, Bach FW, Jensen TS. Reduced cold pressor pain tolerance in non-recovered whiplash patients: a 1-year prospective study. *Eur J Pain Lond Engl*. 2005 Oct;9(5):561-9.
76. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RAB. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther*. 2010 Apr;15(2):135-41.
77. Mayer EA. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17;358(16):1692-9.
78. Corney RH, Stanton R. Physical symptom severity, psychological and social dysfunction in a series of outpatients with irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res*. 1990;34(5):483-91.
79. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002 Dec;123(6):2108-31.
80. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2002 Sep;97(9):2290-9.
81. Kabra N, Nadkarni A. Prevalence of depression and anxiety in irritable bowel syndrome: A clinic based study from India. *Indian J Psychiatry*. 2013 Jan;55(1):77-80.
82. Locke GR, Weaver AL, Melton LJ, Talley NJ. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2004 Feb;99(2):350-7.
83. Lydiard RB, Falsetti SA. Experience with anxiety and depression treatment studies: implications for designing irritable bowel syndrome clinical trials. *Am J Med*. 1999 Nov 8;107(5A):65S-73S.
84. Craske MG, Wolitzky-Taylor KB, Labus J, Wu S, Frese M, Mayer EA, et al. A cognitive-behavioral treatment for irritable bowel syndrome using interoceptive exposure to visceral sensations. *Behav Res Ther*. 2011 Jun;49(6-7):413-21.
85. Ribera d'Alcalà C, Webster DG, Esteves JE. Interoception, body awareness and chronic pain: Results from a case-control study. *Int J Osteopath Med*. 2015 Mar;18(1):22-32.
86. Simons LE, Elman I, Borsook D. Psychological processing in chronic pain: a neural systems approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Feb;39:61-78.

87. Moseley GL, Flor H. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012 Aug;26(6):646–52.
88. Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jul;14(7):502–11.
89. Di Lernia D, Serino S, Riva G. Pain in the body. Altered interoception in chronic pain conditions: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Dec;71:328–41.
90. Paulus MP, Stein MB. Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun 1;214(5–6):451–63.
91. Sliz D, Hayley S. Major Depressive Disorder and Alterations in Insular Cortical Activity: A Review of Current Functional Magnetic Imaging Research. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2012 Dec 3 [cited 2017 Mar 22];6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3512092/>
92. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*. 2008 Jun;29(6):683–95.
93. Naqvi NH, Bechara A. The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun;214(5–6):435–50.
94. Garfinkel SN, Seth AK, Barrett AB, Suzuki K, Critchley HD. Knowing your own heart: Distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol Psychol*. 2015 Jan;104:65–74.
95. Bechara A, Damasio AR. The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games Econ Behav* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2017 Mar 14];52(2). Available from: <https://www.mysciencework.com/publication/show/22e366437076222caf2b3088713a4c52>
96. Wiens S, Mezzacappa ES, Katkin ES. Heartbeat detection and the experience of emotions. *Cogn Emot*. 2000 May 1;14(3):417–27.
97. Danziger S, Levav J, Avnaim-Pesso L. Extraneous factors in judicial decisions. *Proc Natl Acad Sci*. 2011 Apr 26;108(17):6889–92.
98. Barrett LF, Quigley KS, Bliss-Moreau E, Aronson KR. Interoceptive Sensitivity and Self-Reports of Emotional Experience. *J Pers Soc Psychol*. 2004 Nov;87(5):684–97.
99. Dalland O. Metode og oppgaveskriving for studenter. Oslo: Gyldendal akademisk; 2012.
100. Riessman CK. Narrative methods for the human sciences. Los Angeles: Sage Publ; 2008. 251 p.
101. Creswell JW. Research design: qualitative, quantitative, and mixed methods approaches. 2. ed., [Nachdr.]. Thousand Oaks, Calif.: Sage Publ; 2008. 246 p.

102. pubmeddev. Home - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jan 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
103. MEDLINE®/PubMed® Resources Guide [Internet]. [cited 2017 Jan 25]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html#data>
104. PsycINFO [Internet]. <http://www.apa.org>. [cited 2017 Jan 25]. Available from: <http://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo/index.aspx>
105. Sjekklister for vurdering av forskningsartikler [Internet]. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. [cited 2017 Apr 25]. Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/sjekklister-for-vurdering-av-forskningsartikler>
106. Schmidt AJ, Gierlings RE, Peters ML. Environmental and interoceptive influences on chronic low back pain behavior. *Pain*. 1989 Aug;38(2):137–43.
107. Wald J, Taylor S. Responses to interoceptive exposure in people with posttraumatic stress disorder (PTSD): a preliminary analysis of induced anxiety reactions and trauma memories and their relationship to anxiety sensitivity and PTSD symptom severity. *Cogn Behav Ther*. 2008;37(2):90–100.
108. Paulus MP, Stein MB. Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun;214(5–6):451–63.
109. Naqvi NH, Bechara A. The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun;214(5–6):435–50.
110. Pollatos O, Traut-Mattausch E, Schandry R. Differential effects of anxiety and depression on interoceptive accuracy. *Depress Anxiety*. 2009 Feb 1;26(2):167–73.
111. Herbert BM, Pollatos O. Attenuated interoceptive sensitivity in overweight and obese individuals. *Eat Behav*. 2014 Aug;15(3):445–8.
112. Michal M, Reuchlein B, Adler J, Reiner I, Beutel ME, Vögele C, et al. Striking discrepancy of anomalous body experiences with normal interoceptive accuracy in depersonalization-derealization disorder. *PloS One*. 2014;9(2):e89823.
113. Sedeño L, Couto B, Melloni M, Canales-Johnson A, Yoris A, Baez S, et al. How do you feel when you can't feel your body? Interoception, functional connectivity and emotional processing in depersonalization-derealization disorder. *PloS One*. 2014;9(6):e98769.
114. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut*. 1998 Jun;42(6):814–22.
115. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J. Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. *Pain*. 2003 Aug;104(3):509–17.

116. Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup S, Bak P. Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *Eur J Appl Physiol.* 1994;68(3):266–73.
117. Hu JW, Sessle BJ, Raboisson P, Dallel R, Woda A. Stimulation of craniofacial muscle afferents induces prolonged facilitatory effects in trigeminal nociceptive brain-stem neurones. *Pain.* 1992 Jan;48(1):53–60.
118. Simone DA, Sorkin LS, Oh U, Chung JM, Owens C, LaMotte RH, et al. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol.* 1991 Jul;66(1):228–46.
119. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci.* 2002 Jun;25(6):319–25.
120. Cao Y, Li K, Fu K-Y, Xie Q-F, Chiang C-Y, Sessle BJ. Central sensitization and MAPKs are involved in occlusal interference-induced facial pain in rats. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2013 Aug;14(8):793–807.
121. Kaneko M, Kaneko T, Kaneko R, Chokechanachaisakul U, Kawamura J, Sunakawa M, et al. The role of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in the rat thalamic mediodorsal nucleus during central sensitization. *Brain Res.* 2011 Jan 31;1371:16–22.
122. Park SJ, Zhang S, Chiang CY, Hu JW, Dostrovsky JO, Sessle BJ. Central sensitization induced in thalamic nociceptive neurons by tooth pulp stimulation is dependent on the functional integrity of trigeminal brainstem subnucleus caudalis but not subnucleus oralis. *Brain Res.* 2006 Sep 27;1112(1):134–45.
123. Shyu B-C, Vogt BA. Short-term synaptic plasticity in the nociceptive thalamic-anterior cingulate pathway. *Mol Pain.* 2009 Sep 4;5:51.
124. Peng J, Xu L, Zhu Q, Gong S, Yu X, Guo S, et al. Enhanced NMDA receptor NR1 phosphorylation and neuronal activity in the arcuate nucleus of hypothalamus following peripheral inflammation. *Acta Pharmacol Sin.* 2011 Feb;32(2):160–6.
125. Daviu N, Andero R, Armario A, Nadal R. Sex differences in the behavioural and hypothalamic-pituitary-adrenal response to contextual fear conditioning in rats. *Horm Behav.* 2014 Nov;66(5):713–23.
126. Donnerer J, Liebmann I. pERK1/2 immunofluorescence in rat dorsal horn and paraventricular nucleus neurons as a marker for sensitization and inhibition in the pain pathway. *Tissue Cell.* 2015 Feb;47(1):55–60.
127. Wei F, Zhuo M. Potentiation of sensory responses in the anterior cingulate cortex following digit amputation in the anaesthetised rat. *J Physiol.* 2001 May 1;532(Pt 3):823–33.
128. Neugebauer V, Li W. Differential sensitization of amygdala neurons to afferent inputs in a model of arthritic pain. *J Neurophysiol.* 2003 Feb;89(2):716–27.

129. Qiu S, Zhang M, Liu Y, Guo Y, Zhao H, Song Q, et al. GluA1 phosphorylation contributes to postsynaptic amplification of neuropathic pain in the insular cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2014 Oct 1;34(40):13505–15.
130. Goldstein DS. *Adrenaline and the Inner World: An Introduction to Scientific Integrative Medicine*. JHU Press; 2008. 334 p.
131. Goldstein DS, McEwen B. Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress Amst Neth*. 2002 Feb;5(1):55–8.
132. Uno K, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Imai J, et al. Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science*. 2006 Jun 16;312(5780):1656–9.
133. Warne JP, Foster MT, Horneman HF, Pecoraro NC, Ginsberg AB, Akana SF, et al. Afferent signalling through the common hepatic branch of the vagus inhibits voluntary lard intake and modifies plasma metabolite levels in rats. *J Physiol*. 2007 Sep 1;583(Pt 2):455–67.
134. Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jan;15(1):43–53.
135. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007 Jul;87(3):873–904.
136. Goldstein DS, Kopin IJ. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocr Regul*. 2008 Sep;42(4):111–9.
137. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015 Oct;18(10):1353–63.
138. McEwen BS, Gray J, Nasca C. Recognizing Resilience: Learning from the Effects of Stress on the Brain. *Neurobiol Stress*. 2015 Jan 1;1:1–11.
139. Fryer G, Pearce AJ. The effect of lumbosacral manipulation on corticospinal and spinal reflex excitability on asymptomatic participants. *J Manipulative Physiol Ther*. 2012 Feb;35(2):86–93.
140. Degenhardt BF, Johnson JC, Fossum C, Andicochea CT, Stuart MK. Changes in Cytokines, Sensory Tests, and Self-Reported Pain Levels After Manual Treatment of Low Back Pain. *Clin Spine Surg*. 2016 Jun 28;
141. Henley CE, Ivins D, Mills M, Wen FK, Benjamin BA. Osteopathic manipulative treatment and its relationship to autonomic nervous system activity as demonstrated by heart rate variability: a repeated measures study. *Osteopath Med Prim Care*. 2008 Jun 5;2:7.
142. Giles PD, Hensel KL, Pacchia CF, Smith ML. Suboccipital decompression enhances heart rate variability indices of cardiac control in healthy subjects. *J Altern Complement Med N Y N*. 2013 Feb;19(2):92–6.

143. Ruffini N, D'Alessandro G, Mariani N, Pollastrelli A, Cardinali L, Cerritelli F. Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: randomized controlled trial. *Front Neurosci*. 2015;9:272.
144. Schander A, Padro D, King HH, Downey HF, Hodge LM. Lymphatic pump treatment repeatedly enhances the lymphatic and immune systems. *Lymphat Res Biol*. 2013 Dec;11(4):219–26.
145. Schander A, Downey HF, Hodge LM. Lymphatic pump manipulation mobilizes inflammatory mediators into lymphatic circulation. *Exp Biol Med Maywood NJ*. 2012 Jan;237(1):58–63.
146. Affaitati G, Costantini R, Fabrizio A, Lapenna D, Tafuri E, Giamberardino MA. Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *Eur J Pain Lond Engl*. 2011 Jan;15(1):61–9.
147. Melzack R, Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL. Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Mar;933:157–74.
148. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain*. 1999 Feb;79(2–3):105–11.
149. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 2001 Jul;87(1):3–11.
150. d'Alcalà CR, Webster DG, Esteves JE. Interoception, body awareness and chronic pain: Results from a case–control study. *Int J Osteopath Med*. 2015 Mar 1;18(1):22–32.
151. Schandry R. Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology*. 1981 Jul;18(4):483–8.
152. Shields SA, Mallory ME, Simon A. The Body Awareness Questionnaire: Reliability and Validity. *J Pers Assess*. 1989 Dec 1;53(4):802–15.
153. Mehling WE, Gopisetty V, Daubenmier J, Price CJ, Hecht FM, Stewart A. Body Awareness: Construct and Self-Report Measures. *PLOS ONE*. 2009 mai;4(5):e5614.
154. Zoellner LA, Craske MG. Interoceptive Accuracy and Panic. *Behav Res Ther*. 1999 Dec;37(12):1141–58.
155. Cameron OG. Interoception: the inside story--a model for psychosomatic processes. *Psychosom Med*. 2001 Oct;63(5):697–710.
156. Mehling WE, Wrubel J, Daubenmier JJ, Price CJ, Kerr CE, Silow T, et al. Body Awareness: a phenomenological inquiry into the common ground of mind-body therapies. *Philos Ethics Humanit Med*. 2011;6:6.

157. Price CJ, Wells EA, Donovan DM, Rue T. Mindful Awareness in Body-oriented Therapy as an Adjunct to Women's Substance Use Disorder Treatment: A Pilot Feasibility Study. *J Subst Abuse Treat.* 2012 Jul;43(1):94–107.
158. Field T, Grizzle N, Scafidi F, Schanberg S. Massage and relaxation therapies' effects on depressed adolescent mothers. *Adolescence.* 1996;31(124):903–11.
159. Sobell L, Sobell M, Buchan G, Fedoroff I, Cleland P, Leo G. The reliability of the Timeline Followback method applied to drug, cigarette, and cannabis use. Paper presented at the The 30th Annual Meeting of the Association for Advancement of Behavior Therapy; 1996.
160. Zywiak WH, Stout RL, Trefry WB, Glasser I, Connors GJ, Maisto SA, et al. Alcohol relapse repetition, gender, and predictive validity. *J Subst Abuse Treat.* 2006 Jun;30(4):349–53.
161. Garfinkel SN, Seth AK, Barrett AB, Suzuki K, Critchley HD. Knowing your own heart: Distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biol Psychol.* 2015 Jan;104:65–74.
162. Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. *Am J Psychiatry.* 2008 Feb;165(2):179–87.
163. Lydiard RB. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 8:38-45-47.
164. Beekman ATF, de Beurs E, van Balkom AJLM, Deeg DJH, van Dyck R, van Tilburg W. Anxiety and Depression in Later Life: Co-Occurrence and Communalities of Risk Factors. *Am J Psychiatry.* 2000 Jan 1;157(1):89–95.
165. Brady EU, Kendall PC. Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents. *Psychol Bull.* 1992 Mar;111(2):244–55.
166. Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC, et al. Common Chronic Pain Conditions in Developed and Developing Countries: Gender and Age Differences and Comorbidity With Depression-Anxiety Disorders. *J Pain.* 2008 Oct;9(10):883–91.
167. Schuckit MA. Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction.* 2006 Sep 1;101:76–88.
168. Artus M, Croft P, Lewis M. The use of CAM and conventional treatments among primary care consultants with chronic musculoskeletal pain. *BMC Fam Pract.* 2007;8:26.
169. Fleming S, Rabago DP, Mundt MP, Fleming MF. CAM therapies among primary care patients using opioid therapy for chronic pain. *BMC Complement Altern Med.* 2007 May 16;7:15.

170. Di Lernia D, Serino S, Riva G. Pain in the body. Altered interoception in chronic pain conditions: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Dec;71:328–41.
171. Herbert BM, Pollatos O. The Body in the Mind: On the Relationship Between Interoception and Embodiment. *Top Cogn Sci*. 2012 Oct 1;4(4):692–704.
172. Huffziger S, Ebner-Priemer U, Eisenbach C, Koudela S, Reinhard I, Zamoscik V, et al. Induced ruminative and mindful attention in everyday life: an experimental ambulatory assessment study. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2013 Sep;44(3):322–8.
173. Duquette P. Increasing Our Insular World View: Interoception and Psychopathology for Psychotherapists. *Front Neurosci* [Internet]. 2017 Mar 21 [cited 2017 Apr 17];11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5359279/>
174. Ginzburg K, Tsur N, Karmin C, Speizman T, Tourgeman R, Defrin R. Body awareness and pain habituation: the role of orientation towards somatic signals. *J Behav Med*. 2015 Dec;38(6):876–85.
175. Karlsson J, Bahr R, Norge Helsedirektoratet. Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. 624 p.
176. Martin R, Prichard I, Hutchinson AD, Wilson C. The role of body awareness and mindfulness in the relationship between exercise and eating behavior. *J Sport Exerc Psychol*. 2013 Dec;35(6):655–60.
177. Mehling WE, Gopisetty V, Daubenmier J, Price CJ, Hecht FM, Stewart A. Body awareness: construct and self-report measures. *PloS One*. 2009;4(5):e5614.
178. Gard T, Noggle JJ, Park CL, Vago DR, Wilson A. Potential self-regulatory mechanisms of yoga for psychological health. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2014 Sep 30 [cited 2017 Apr 17];8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4179745/>
179. Gunnar Brolinson P, McGinley SMG, Kerger S. Osteopathic manipulative medicine and the athlete. *Curr Sports Med Rep*. 2008 Feb;7(1):49–56.
180. Paulus MP, Flagan T, Simmons AN, Gillis K, Kotturi S, Thom N, et al. Subjecting Elite Athletes to Inspiratory Breathing Load Reveals Behavioral and Neural Signatures of Optimal Performers in Extreme Environments. *PLOS ONE*. 2012 Jan 19;7(1):e29394.
181. Paulus MP, Simmons AN, Fitzpatrick SN, Potterat EG, Van Orden KF, Bauman J, et al. Differential brain activation to angry faces by elite warfighters: neural processing evidence for enhanced threat detection. *PloS One*. 2010 Apr 14;5(4):e10096.
182. Gardner FL, Moore ZE. A mindfulness-acceptance-commitment-based approach to athletic performance enhancement: Theoretical considerations. *Behav Ther*. 2004;35(4):707–23.

183. Farb NAS, Segal ZV, Anderson AK. Mindfulness meditation training alters cortical representations of interoceptive attention. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013 Jan;8(1):15–26.
184. Haase L, Thom NJ, Shukla A, Davenport PW, Simmons AN, Stanley EA, et al. Mindfulness-based training attenuates insula response to an aversive interoceptive challenge. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2016 Jan;11(1):182–90.
185. Marchand WR. Neural mechanisms of mindfulness and meditation: Evidence from neuroimaging studies. *World J Radiol*. 2014 Jul 28;6(7):471–9.
186. Schaefer M, Egloff B, Gerlach AL, Witthöft M. Improving heartbeat perception in patients with medically unexplained symptoms reduces symptom distress. *Biol Psychol*. 2014 Sep;101:69–76.
187. Day TA. Defining stress as a prelude to mapping its neurocircuitry: No help from allostasis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Dec;29(8):1195–200.
188. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav*. 2003 Jan;43(1):2–15.
189. Wingfield JC. Control of behavioural strategies for capricious environments. *Anim Behav*. 2003 Nov;66(5):807–16.
190. Di Lernia D, Serino S, Riva G. Pain in the body. Altered interoception in chronic pain conditions: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Sep 18;71:328–41.
191. Calì G, Ambrosini E, Picconi L, Mehling WE, Committeri G. Investigating the relationship between interoceptive accuracy, interoceptive awareness, and emotional susceptibility. *Front Psychol* [Internet]. 2015 Aug 24 [cited 2017 Apr 20];6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4547010/>
192. Ferrell-Torry AT, Glick OJ. The use of therapeutic massage as a nursing intervention to modify anxiety and the perception of cancer pain. *Cancer Nurs*. 1993 Apr;16(2):93–101.
193. Fernández-Pérez AM, Peralta-Ramírez MI, Pilat A, Villaverde C. Effects of myofascial induction techniques on physiologic and psychologic parameters: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med N Y N*. 2008 Sep;14(7):807–11.
194. McGlone F, Cerritelli F, Walker S, Esteves J. The role of gentle touch in perinatal osteopathic manual therapy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jan;72:1–9.
195. Attali T-V, Bouchoucha M, Benamouzig R. Treatment of refractory irritable bowel syndrome with visceral osteopathy: Short-term and long-term results of a randomized trial. *J Dig Dis*. 2013 Dec 1;14(12):654–61.
196. Florance B-M, Frin G, Dainese R, Nébot-Vivinus M-H, Marine Barjoan E, Marjoux S, et al. Osteopathy improves the severity of irritable bowel syndrome: a pilot randomized sham-controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug;24(8):944–9.

197. Hebgem EU. *Visceral Manipulation in Osteopathy*. Thieme; 2011. 506 p.
198. Stone C. *Visceral and Obstetric Osteopathy*. Churchill Livingstone/Elsevier; 2007. 364 p.
199. Kramp ME. Combined manual therapy techniques for the treatment of women with infertility: a case series. *J Am Osteopath Assoc*. 2012 Oct;112(10):680–4.
200. Bordoni B, Zanier E. Skin, fascias, and scars: symptoms and systemic connections. *J Multidiscip Healthc*. 2013 Dec;11.
201. Bordoni B, Zanier E. Understanding Fibroblasts in Order to Comprehend the Osteopathic Treatment of the Fascia. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM* [Internet]. 2015 [cited 2017 Apr 11];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556860/>
202. van der Wal J. The Architecture of the Connective Tissue in the Musculoskeletal System—An Often Overlooked Functional Parameter as to Proprioception in the Locomotor Apparatus. *Int J Ther Massage Bodyw*. 2009 Dec 7;2(4):9–23.
203. Chaudhry H, Schleip R, Ji Z, Bukiet B, Maney M, Findley T. Three-dimensional mathematical model for deformation of human fasciae in manual therapy. *J Am Osteopath Assoc*. 2008 Aug;108(8):379–90.
204. Pedrelli A, Stecco C, Day JA. Treating patellar tendinopathy with Fascial Manipulation. *J Bodyw Mov Ther*. 2009 Jan;13(1):73–80.
205. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 2017 Feb 20 [cited 2017 Apr 19];16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5319175/>
206. Porges SW. The Polyvagal Perspective. *Biol Psychol*. 2007 Feb;74(2):116–43.
207. Barton DA, Dawood T, Lambert EA, Esler MD, Haikerwal D, Brenchley C, et al. Sympathetic activity in major depressive disorder: identifying those at increased cardiac risk? *J Hypertens*. 2007 Oct;25(10):2117–24.

Vedlegg 1 – søkestreng fra søk i PsycINFO

Ovid Technologies, Inc. Email Service

Search for: 3 and 8

Results: 10

Database: PsycINFO <1806 to February Week 4 2017>

Search Strategy:

-
- 1 interoception\$.mp. (494)
 - 2 interoception.tw. (493)
 - 3 1 or 2 (494)
 - 4 OMT.tw. (137)
 - 5 Osteopathic manipulative medicine.mp. or osteopathic medicine/ (105)
 - 6 osteopath*.tw. (282)
 - 7 osteopat*.mp. (296)
 - 8 exp Autonomic Nervous System/ (9575)
 - 9 exp Pain/ or exp Chronic Pain/ or musculoskeletal pain.mp. (50430)
 - 10 3 and 8 (16)
 - 11 3 and 9 (24)
 - 12 4 or 5 or 6 or 7 (428)
 - 13 10 and 12 (0)
 - 14 11 and 12 (0)
 - 15 3 and 12 (0)
-

Vedlegg 2 - søkestreng fra søk i Embase

Ovid Technologies, Inc. Email Service

Search for: 1 and 9

Results: 5

Database: Embase <1980 to 2017 Week 09>

Search Strategy:

-
- 1 interoception\$.mp. (811)
 - 2 manipulative medicine/ or osteopathic medicine/ or osteopath*.mp. or chiropractic/ (20200)
 - 3 osteopath*.tw. (5671)
 - 4 manual therapy.mp. or manipulative medicine/ (10974)
 - 5 OMT.tw. (1331)
 - 6 pain/ or musculoskeletal pain/ or chronic pain/ (408585)
 - 7 autonomic nervous system/ (67707)
 - 8 soft tissue therapy/ (75)
 - 9 2 or 3 or 4 or 5 or 8 (21632)
 - 10 1 and 6 (96)
 - 11 1 and 7 (33)
 - 12 9 and 10 (2)
 - 13 9 and 11 (2)
 - 14 1 and 9 (5)
-

Vedlegg 3 - søkestreng fra søk i MEDLINE

Ovid Technologies, Inc. Email Service

Search for: 4 and 10

Results: 2

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

-
- 1 interoception\$.mp. (548)
 - 2 interoception/ (123)
 - 3 interoception.tw. (418)
 - 4 1 or 2 or 3 (548)
 - 5 OMT.tw. (885)
 - 6 Osteopathic manipulative medicine.mp. or osteopathic medicine/ (2931)
 - 7 Chiropractic/ or "Range of Motion, Articular"/ or musculoskeletal manipulation.mp. or Musculoskeletal Manipulations/ or Physical Therapy Modalities/ (75321)
 - 8 osteopath*.mp. (6576)
 - 9 osteopat*.tw. (4696)
 - 10 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (82257)
 - 11 musculoskeletal pain.mp. or Pain/ or Musculoskeletal Pain/ (126151)
 - 12 4 and 11 (23)
 - 13 Autonomic Nervous System/ (24473)
 - 14 4 and 13 (21)
 - 15 10 and 12 (0)
 - 16 10 and 14 (0)
 - 17 4 and 10 (2)
-