

Sensitizzazione e interocezione come concetti neurologici fondamentali nell'osteopatia e nelle altre medicine manuali

Sensitization and Interoception as Key Neurological Concepts in Osteopathy and Other Manual Medicines

Link all'articolo originale: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2016.00100/full>

Traduzione a cura di: Silvia Clara Tuscano

Autori:

Giandomenico D'Alessandro^{1,2}, *Francesco Cerritelli*^{1,3,4*}, *Pietro Cortelli*^{5,6}

¹Clinical-based Human Research Department, C.O.ME. Collaboration, Pescara, Italy, ²Accademia Italiana Osteopatia Tradizionale, Pescara, Italy, ³Department of Neuroscience, Imaging and Clinical Sciences "G. D'Annunzio" University of Chieti- Pescara; ⁴ITAB-Institute for Advanced Biomedical Technologies, "G. D'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Italy, ⁵Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bellaria Hospital, Bologna, Italy; ⁶IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, AUSL di Bologna, Bologna, Italy

Giornale: Front Neurosci, 2016 March 10;10:100

Abstract:

Storicamente, gli approcci utilizzati in medicina manuale per spiegare i sintomi lamentati dal paziente sono stati incentrati sul cosiddetto paradigma esterocettivo. Probabilmente, questa prospettiva non dispone di un idoneo «sistema di lettura» con il quale interpretare i disturbi muscoloscheletrici partendo da una diversa prospettiva, che integri le proprietà del sistema nervoso in un contesto più olistico e funzionale. È interessante notare che, se si prendono in considerazione i meccanismi alla base di un determinato scenario/effetto di un trattamento, la maggior parte dei risultati della ricerca tendono a fornire una spiegazione propriocettiva/esterocettiva, lasciando da parte il ruolo complementare o addirittura centrale dell'interocezione. Fino ad oggi, le conoscenze teoriche recentemente prodotte dalle teorie neuroscientifiche e dalle evidenze relative all'interocezione, alla sensitizzazione, al contatto manuale, alle funzioni neurovegetative, all'infiammazione e al dolore non sono ancora state integrate nel-lo scenario clinico e di ricerca delle medicine manuali, nonostante il fatto che, almeno a livello teorico, sembrano poter avere un impatto importante sui possibili meccanismi eziologici e sugli effetti del trattamento. Presentiamo qui i fondamenti teorici, basati sull'interocezione e la sensitizzazione, di una nuova modalità di interpretazione e lettura dello scenario dei risultati clinici descritti dal paziente. Sosteniamo che questo potrebbe essere il sostrato sul quale fondare la futura ricerca, in base all'ipotesi che le terapie manuali e in particolare l'osteopatia possano interferire a tutti i livelli con gli stati di sensitizzazione, utilizzando le vie interoceptive.

INTRODUZIONE: AFFERENZA - ELABORAZIONE CENTRALE - EFFERENZA

L'interocezione può essere definita come il processo di rappresentazione, istante per istante, delle sensazioni somatiche provenienti dal corpo stesso (Craig, 2002). Una definizione più ampia descrive l'interocezione come un costrutto multidimensionale, comprendente le modalità con cui il soggetto valuta e reagisce a tali sensazioni (Cameron, 2001). È interessante notare che diversi problemi di salute sono connessi con l'alterazione dei processi interocezionali, fra cui il dolore cronico (Schmidt et al., 1989), i disturbi post-traumatici da stress (Wald and Taylor, 2008), i disturbi affettivi (Paulus and Stein, 2010), le dipendenze (Naqvi and Bechara, 2010), i disturbi alimentari (Pollatos et al., 2008, Herbert and Pollatos, 2014), i disturbi somatoformi (Mirams et al., 2012, Schaefer et al., 2012) e i disturbi dissociativi (Hankin, 2012, Michal et al., 2014, Sedeno et al., 2014).

La sensitizzazione viene definita come una risposta di amplificazione, avente basi neurologiche, prodotta dagli stimoli ripetuti. Ad oggi, le evidenze confermano in maniera omogenea che diversi sottoinsiemi di pazienti, sia sofferenti che esenti da sindromi dolorose, sono affetti da una sensitizzazione documentata (tabella 1). Ciononostante, non è stato ancora chiarito con quali misure e test si possa riconoscere tale condizione di sensitizzazione in modo clinicamente oggettivo (per le linee guida, si veda Nijs et al., 2010).

Lo stretto legame tra interocezione e sensitizzazione (Flor et al., 2004), le risposte individuali alla sensitizzazione in funzione del tempo (Baron et al., 2013) e la variabilità clinica inter-personale creano uno scenario in cui gli operatori devono affrontare un ampio spettro di condizioni cliniche, a volte caratterizzate da quanto segue:

1. sintomi inspiegabili, come ad esempio il dolore al petto che può dipendere da un'elaborazione aberrante del dolore proveniente dall'esofago, a causa della sensitizzazione delle cellule nel corno dorsale spinale e dei centri sovra-spinali (Mertz et al., 1998);
2. eterogeneità clinica, che considera gli effetti neurovegetativi come un importante co-aspetto delle manifestazioni cliniche del paziente;
3. patogenesi indecifrabile, come per esempio un attacco di angina proiettato sul sito di una vecchia frattura vertebrale (Henry e Montuschi, 1978);
4. validità clinica causale degli esami strumentali, cioè il fatto che l'aggravarsi dell'osteoartrite sembra essere associata alla sensitizzazione piuttosto che all'effettiva degenerazione articolare verificata con i punteggi radiologici (Arendt-Nielsen et al., 2010);
5. esiti incomprensibili dei trattamenti, ovvero il fatto che l'iperalgia muscolare riferita può persistere anche a lungo dopo la scomparsa del focolaio principale nel viscere (Giamberardino, 2003);
6. prognosi imprevedibile, p. es. la presenza di un processo di sensitizzazione dopo una lesione da colpo di frusta si rivela importante per prevedere lo sviluppo della cronicità (Sterling et al., 2003);
7. incertezza degli effetti e dei meccanismi terapeutici a livello clinico rispetto al livello scientifico.

I sette punti sopra menzionati potrebbero evidenziare la normale eterogeneità tipica della pratica clinica quotidiana, che a sua volta potrebbe influire negativamente sulla capacità dell'operatore di ottenere risultati ottimali per migliorare la salute dei pazienti. Tuttavia alcuni risultati neurologici scoperti negli ultimi vent'anni di ricerca scientifica e basati soprattutto sull'interocezione e sulla sensitizzazione, potrebbero forse rivoluzionare la modalità con cui gli operatori «interagiscono» con il paziente nel contesto clinico.

Scopo della presente revisione è introdurre, discutere e diffondere i concetti di interocezione e di sensitizzazione che stanno emergendo nel contesto della medicina manuale e in particolare

nell'osteopatia. A tal fine proponiamo un paradigma interdisciplinare e innovativo (il «paradigma interocettivo») per interpretare sia i segni e i sintomi del paziente sia le variazioni fenomenologiche del paziente stesso, sottolineando il possibile uso di tale paradigma per ulteriori ricerche cliniche e di laboratorio.

IL SISTEMA AFFERENTE: GLI STIMOLI AFFERENTI AL SNC

La moderna classificazione del sistema sensoriale ha origine dalle ricerche di Sir Charles Sherrington, il quale ha codificato le modalità dei sensi in telocettive (vista e udito), propriocettive (posizione degli arti), esteroceettive (tatto, ivi inclusi temperatura e dolore), chemocettive (olfatto e gusto) e interocettive (viscerali) (Sherrington, 1906). Tuttavia, alla luce delle recenti scoperte nel campo dell'anatomia neurofunzionale, il sistema sensoriale può essere diviso in: telorecettivo, esteroceettivo/propriocettivo (classificato anche come sistema sensoriale A) e interocettivo/nocicettivo (altrimenti definito sistema sensoriale B) (Craig, 2002). Le differenze tra il sistema A e il sistema B sono state anche dimostrate a livello embriologico: lo sviluppo delle afferenze interocettive di piccolo calibro che hanno origine dalle piccole cellule (B) è coordinato allo sviluppo delle cellule della lamina 1 e rappresenta un'entità ben distinta da quella delle afferenze esteroceettive di grande calibro che hanno origine dalle grandi cellule (A) che proiettano nelle profondità del corno dorsale, non collegate con i neuroni della lamina 1 (Woodbury et al., 2001, PrechtI and Powley, 1990). Questa differenza embriologica implica non soltanto la presenza di composti anatomici diversi (cioè tipo e distribuzione dei recettori, tipo delle fibre nervose afferenti primarie, tipo delle vie afferenti centrali) ma anche particolari caratteristiche funzionali e fisiologiche (cioè label lines, tipo di sensazione - epicritica contrapposta a protopatica, soglia di attivazione delle fibre, processo di abitramento, sensazioni psicofisiche diverse). Queste caratteristiche necessitano di due metodi chiaramente distinti per la decodificazione degli stimoli esterni e interni.

Gli stimoli possono essere di varia natura, e vengono organizzati per tipologia - metabolici, fisici, chimici, meccanici e fluidici - in funzione del tempo - acuti o cronici - per frequenza e intensità - bassi o alti. Pertanto, gli stimoli provenienti dall'esterno e dall'interno vengono decodificati selettivamente mediante un processo innescato a seconda di quale delle due vie sensitive è capace di rilevare le variazioni (la principale caratteristica di qualsiasi recettore) che producono i potenziali d'azione. Di conseguenza, gli animali sono in grado di decodificare, elaborare, percepire l'ambiente esterno (soprattutto attraverso il sistema telorecettivo e esteroceettivo, cioè il sistema sensoriale A) e l'ambiente interno (tipicamente utilizzando il sistema sensoriale interocettivo, cioè il sistema B).

INTEROCEZIONE

L'interocezione è stata recentemente reinterpretata da Craig come «il senso della condizione fisiologica del corpo nel suo complesso» (Craig, 2002), senza più quindi limitarla alla sola afferenza viscerale come storicamente aveva fatto Sherrington. Questo sistema è una via afferente omeostatica continua, che si sostiene potrebbe essere la via sensoriale complementare al sistema neurovegetativo (Craig, 2013) la quale trasmette i segnali provenienti dalle fibre afferenti primarie di piccolo calibro, A-delta e C, le quali forniscono informazioni sullo stato fisiologico di tutti i tessuti corporei. Una volta che le informazioni omeostatiche provenienti dai tessuti sono state decodificate, vengono inviate alla parte anteriore dell'insula, dopo aver fatto sinapsi a diversi livelli (midollo spinale, lamina I e II, tronco encefalico-regioni omeostatiche, talamo). Al livello dell'insula, emerge una meta-rappresentazione

della percezione del sé, in quanto entità capace di sentire (senziente), la quale costituisce un precursore della consapevolezza emotiva. Informazioni più dettagliate sulle evidenze interocettive sono reperibili altrove (Craig, 2002, Craig, 2003, Craig, 2009).

Evidenze neurobiologiche concordanti hanno sottolineato che la corteccia insulare (IC) è un nodo fondamentale per l'integrazione interocettiva multimodale. Per tale motivo, si ritiene che l'IC sia coinvolta nei processi interocettivi, per esempio nella consapevolezza delle sensazioni corporee (Khalsa et al., 2009), ma anche nei processi esterocettivi, come la percezione del dolore (Brooks et al., 2002, Gramsch et al., 2014), del gusto (Gagnon et al., 2014, Iannilli et al., 2014, Parabucki and Netser, 2014, van den Bosch et al., 2014), dell'olfatto (Kurth et al., 2010) e del tatto (McGlone et al., 2014). Inoltre, nell'insula anteriore i domini emozionali si sovrappongono allo scenario interocettivo ed esterocettivo (Kurth et al., 2010), il che induce a ipotizzare una comunanza di fondo (Critchley et al., 2002). In effetti, è stato suggerito che l'insula sia un punto di convergenza tra l'ambiente interno e quello esterno (Ibanez and Manes, 2012, Azanon and Soto-Faraco, 2008, Azanon et al., 2010, Mazzola et al., 2009). Oltre a questo, è stato dimostrato che i segnali esterni potrebbero essere anch'essi considerati come segnali di uno spazio peripersonale interocettivo mappato sul corpo (Couto et al., 2015), in particolare nel contesto del dolore dove i segnali afferenti potrebbero essere interpretati come un'estensione dell'elaborazione interocettiva rispetto allo spazio peripersonale (Ferri et al., 2013). In particolare, sulla base delle nuove evidenze emerse nel campo del contatto manuale rapportato all'interoccezione, si può ipotizzare l'esistenza di un «tocco interocettivo» (anche definito come tocco gentile/affettivo) il quale viene mediato da fibre meccaniche C a bassa soglia di attivazione (definite fibre C-tattili o CT), le cui informazioni vengono analizzate nelle stazioni interocettive, ovvero nella lamina II del midollo spinale, nel talamo e nella corteccia insulare (McGlone et al., 2014).

Nell'insieme, le evidenze disponibili indicano che le informazioni sensoriali (come la nocicezione e il tatto) possono essere integrate nelle reti insulari secondo modalità peripersonali e poi ulteriormente elaborate dai meccanismi della consapevolezza emotiva e del comportamento sociale.

ELABORAZIONE CENTRALE: LO STATO DI SENSITIZZAZIONE

La sensitizzazione è generalmente definita come un processo di apprendimento non associativo, nel quale gli stimoli ripetuti causano una progressiva amplificazione di una risposta (Ursin, 2014). La sensitizzazione è stata considerata una forma di memoria «nocicettiva» a causa delle analogie tra i meccanismi che la caratterizzano e i meccanismi mnemonici (Ji et al., 2003). Combinando insieme gli aspetti neuroanatomici e neurofisiologici, è possibile distinguere la sensitizzazione periferica (PS) da quella centrale (CS). La PS viene definita come un incremento della responsività e, pertanto, come una riduzione della soglia di stimolazione dei recettori (Sandkühler, 2009). Si è sostenuto che essa abbia un ruolo protettivo (Nijs et al., 2014) visto che un'accresciuta sensibilità al dolore nel sito dell'infiammazione (Ji et al., 2003) può prevenire ulteriori danni (Sandkühler, 2007). In effetti, la PS è caratteristica dei tessuti in cui vengono liberati i mediatori dell'infiammazione, come la prostaglandina E2, la bradichinina, il fattore di crescita nervoso, la sostanza P (SP) e a loro volta alterano la soglia di attivazione e la cinetica dei recettori e i canali ionici delle terminazioni nervose nocicettive A-delta e C (sensitizzazione dei recettori). La PS si esprime a livello clinico attraverso l'iperalgia primaria (aumento della sensibilità al dolore nel sito della lesione) (Sandkühler, 2009, Cervero, 2009) e l'allodinia (dolore in risposta ad uno stimolo non nocicettivo) (Sandkühler, 2009). La CS è un processo cellulare di accresciuta eccitabilità (Sandkühler, 2007) che avviene all'interno del SNC. La CS comprende un'elaborazione sensoriale alterata nel SNC, come ad esempio: (1) alterazioni delle vie inibitorie discendenti che hanno origine dalla sostanza grigia periacqueduttale e dal bulbo ventrale rostrale (Meeus et al., 2008), (2) sommazione temporale del secondo dolore (wind-up);

Arendt-Nielsen et al., 1994).

Storicamente, la prima stazione in cui è stata rilevata la CS lungo il SNC è stata il midollo spinale. La sensitizzazione del midollo spinale è caratterizzata da: (1) abbassamento della soglia, (2) aumento delle dimensioni del campo ricettivo, (3) evocazione di risposte più intense nei neuroni spinali ipereccitabili del corno dorsale in conseguenza di una breve raffica di afferenza nocicettiva (Woolf and Wiesenfeld-Hallin, 1986, Woolf, 1993). Questo fenomeno è noto come «CS attività-dipendente» (Ji et al., 2003) o «facilitazione omosinaptica» ed è caratterizzato dalla liberazione di numerosi neurotrasmettitori, tra i quali quelli SP (per revisioni, si vedano Ji et al., 2003, Sandkühler, 2009). La sensitizzazione del midollo spinale è un fenomeno multiforme nel quale agiscono almeno tre fattori, seppur secondari: (1) il sistema afferente A, (2) le cellule gliali spinali e (3) i motoneuroni del corno ventrale. (1) Sia in conseguenza di un'inflammatione periferica che di una lesione nervosa, sono state dimostrate commutazioni fenotipiche in alcuni grandi sistemi A (non nocicettivi), laddove neuroni DGR cominciano a esprimere molecole chiave tipiche della CS, ovvero SP e BDNF (Mannion et al., 1999, Neumann et al., 1996). (2) Le cellule gliali spinali svolgono il ruolo di intermediarie tra la lesione iniziale e le alterazioni plastiche neuronali che conducono all'amplificazione del dolore (Sandkühler, 2009), mentre la microglia del corno dorsale sembra avere un ruolo specifico nell'indurre il dolore neuropatico (Watkins et al., 2001). Nonostante questo, dopo un'inflammatione o lesione periferica, la microglia (Aldskogius and Kozlova, 1998) e gli astrociti (Lee et al., 2009) del corno dorsale spinale aumentano di numero. (3) Anche se la ricerca sulla CS riguarda soltanto indirettamente i motoneuroni del corno ventrale, dal momento che utilizza l'effetto di ritrazione – un surrogato della nocicezione amplificata (Sandkühler, 2009)-, recentemente è stata descritta una sensitizzazione mediata direttamente dalla bradichinina nei motoneuroni spinali lombari del ratto (Bouhadfane et al., 2015).

Benché i precisi meccanismi restino ancora poco studiati, sembra che sia necessaria una somma di eventi per innescare e mantenere la condizione di sensitizzazione nel midollo spinale, che clinicamente si evidenzia soprattutto con l'iperalgia secondaria, cioè con un'accresciuta sensibilità al dolore in una regione adiacente al sito dove è avvenuta la lesione (Sandkühler, 2009).

Sono stati condotti numerosi studi di ricerca per esaminare la sensitizzazione neuronale ai livelli superiori del percorso interocettivo, in particolare: (a) tratto spinotalamico (Willis, 2002, Simone et al., 1991); (b) tronco encefalico: bulbo rostroventrale (Porreca et al., 2002) e nuclei del trigemino (Hu et al., 1992) – soprattutto il sottonucleo caudale del trigemino (Cao et al., 2013, Wang et al., 2013); (c) diencefalo, neuroni talamici (Kaneko et al., 2011, Park et al., 2006), nella via cingolata anteriore del talamo (Shyu and Vogt, 2009), neuroni ipotalamici (Donnerer and Liebmann, 2015, Peng et al., 2011, Daviu et al., 2014), lungo l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Daviu et al., 2014); (d) a livello del telencefalo, compresa la corteccia cingolata anteriore (Wei and Zhuo, 2001), l'amigdala (Neugebauer and Li, 2003) e la corteccia dell'insula (Qiu et al., 2014).

Nell'insieme, gli studi sulla sensitizzazione cominciano a dimostrare che la PS è un fenomeno molto ben studiato, che si avvale di vie biologiche chiaramente identificate. Viceversa, a parte per quanto concerne la sensitizzazione del midollo spinale, la CS resta un ambito dove la ricerca è ancora in corso e dove, anche se sono state descritte diverse particolarità riguardo a vari livelli neuronali, manca ancora uno scenario univoco che definisca lo stato di sensitizzazione centrale.

IL SISTEMA EFFERENTE: LA DICOTOMIA VEGETATIVO-SOMATICA

La via efferente può essere divisa in un sistema «somatico» e «vegetativo», all'interno del sistema nervoso centrale (neurone superiore) e periferico (neurone inferiore). Il sistema «somatico» è composto da tutti i tratti che controllano i movimenti motori, mentre la via «vegetativa» regola tutte le funzioni non controllate dal sé cosciente.

Efferenza vegetativa

Intorno all'inizio del XX secolo, John N. Langley ha coniato i termini di «sistema nervoso autonomo» e di «sistema nervoso parasimpatico» (Langley, 1921) per descrivere un sistema indipendente, involontario e adibito al controllo del «mondo interno» del corpo. Tuttavia, la classica distinzione tra simpatico e parasimpatico è stata recentemente rivista alla luce delle risposte differenziate agli stressori, e al diverso coinvolgimento delle varie parti del sistema neurovegetativo (SNA) negli stati patofisiologici (Buijs, 2013, Buijs et al., 2003). Goldstein ha proposto che il SNA sia dotato di almeno cinque componenti, ciascuna con una specifica funzione: il sistema noradrenergico simpatico, il sistema colinergico simpatico, il sistema colinergico parasimpatico, il sistema adrenergico simpatico e il sistema nervoso enterico (per revisioni, si vedano Goldstein, 2001, Goldstein, 2006, Goldstein, 2013b, Goldstein and McEwen, 2002). Inoltre, il SNA non dovrebbe essere considerato solo come un sistema addetto alla semplice esecuzione dei comandi del cervello, poiché in effetti funziona anche come circuito riflesso e utilizza il feedback sensoriale proveniente dagli organi per modificare e regolare finemente l'efferenza, aggiustando in tal modo lo stato fisiologico del corpo.

Anche se si sa molto riguardo all'organizzazione delle vie neurovegetative efferenti in direzione degli organi, ben poco è noto sul feedback proveniente dagli organi verso il cervello. Sembra di poter supporre con certezza che ciascun organo può raggiungere il cervello, per esempio mediante la liberazione di ormoni, e in tal modo può fornire un feedback al centro di controllo del SNA, principalmente attraverso la via interocettiva. La maggior parte di questi segnali metabolici possono avere l'obiettivo di regolare la funzione dell'organo in maniera «riflessa», ma secondo alcune evidenze tale feedback potrebbe ripercuotersi, tramite un feedback sensoriale neuronale, sulla funzione di altri organi o su certi comportamenti (Uno et al., 2006, Warne et al., 2007). Questo meccanismo è stato anche definito, nel contesto dell'infiammazione, un meccanismo infiammatorio neurogeno o, più recentemente, una «neuro-infiammazione neurogena» (Xanthos and Sandkühler, 2014) per evidenziare il coinvolgimento delle fibre nervose afferenti (in particolare le fibre afferenti amieliniche di tipo C - sistema afferente B) che, mediante trasmissione antidromica, partecipano alla reazione infiammatoria locale in risposta alle alterazioni metaboliche locali dovute, per esempio, a infezione, trauma, stress, alterazioni ormonali, ovvero a variazioni nell'ambiente interocettivo. Lo scopo è mantenere l'integrità delle condizioni di vita nell'ambiente interno - originariamente definito «milieu intérieur» (Bernard, 1912) poi ampliato nel concetto di «omeostasi» (Cannon, 1929) - tramite un meccanismo di adattamento allostatico (McEwen, 2007), che può comprendere la liberazione di sostanze chiave come la SP, i glucocorticoidi, le catecolamine e le varie citochine (Goldstein and Kopin, 2008, McEwen, 2007).

Il processo attivo di risposta alle sollecitazioni prende il nome di «allostasi». Esso prevede la partecipazione di numerosi mediatori, tra cui quelli autonomi, il cortisolo, i fattori immunitario/infiammatori, metabolici e i neuromodulatori all'interno del cervello, i quali interagiscono in maniera non lineare e promuovono la sintonizzazione dell'adattamento a breve termine. Un uso eccessivo (vale a dire, troppo stress) o la disregolazione tra i mediatori (p. es. troppo cortisolo, o troppo poco; troppe citochine infiammatorie, o troppo poche) possono causare variazioni cumulative che vengono definite «carico e sovraccarico allostatico» (McEwen, 1998) le quali possono a loro volta determinare lo stato di sensitizzazione. Questo carico allostatico, una risposta di usura prodotta dall'attivazione ripetuta di meccanismi adattivi, può perdurare a lungo e alla fine provocare una significativa alterazione dei sistemi di resilienza fisiologica (McEwen et al., 2015a, McEwen et al., 2015b), causando l'esacerbazione dei sintomi clinici, compreso il dolore cronico.

Oltre a ciò, come hanno dimostrato diversi studi, l'infiammazione neurogena può emergere anche in un sito remoto rispetto a quello dell'esposizione iniziale (Black, 2002). Ciò può avvenire tramite diversi e specifici metaboliti (cioè, SP), meccanismi (cioè il riflesso assonale, la riverberazione) e sistemi (cioè il sistema immunitario; per una revisione, si veda Xanthos and Sandkühler, 2014). Inoltre, recenti evidenze suggeriscono che l'attività neuronale nelle fibre nervose afferenti primarie del peptide C, oppure nei neuroni di ordine superiore, sia sufficiente per attivare i neuroni nel midollo spinale, nelle cellule vascolari e nelle cellule immunitarie innate e adattive (Xanthos and Sandkühler,

2014).

È interessante notare che il controllo centrale sull'efflusso delle informazioni nervose del simpatico è organizzato strategicamente e assume la forma di una lunga catena di motoneuroni, nella colonna intermediolaterale del midollo spinale. Quest'organizzazione segmentale permette ai motoneuroni che producono ACh di fare sinapsi con diversi e molteplici gangli situati lungo il midollo spinale, il quale contiene neuroni che usano neurotrasmettitori differenti (cioè noradrenalina/norepinefrina, neuropeptide Y; Lundberg et al., 1983). Questo scenario anatomico e funzionale permette di ampliare le risposte vegetative efferenti in direzione di diversi organi e tessuti, creando la base neurologica per modificare le funzioni dei siti corporei remoti.

Efferenza muscolo-scheletrica (precisione e intensità alfa gamma)

La seconda via in uscita è l'efferenza somatica, caratterizzata da una componente centrale e una periferica. La prima è basata su una serie di tratti che trasmettono informazioni diverse, provenienti da differenti aree cerebrali (cioè da corteccia motoria, cervelletto, gangli basali, prosencefalo, mesencefalo) adibite a funzioni diverse. La seconda è caratterizzata da neuroni somatici efferenti specifici (motoneuroni alfa, beta e gamma) interconnessi a seconda della funzione (cioè, il meccanismo di co-attivazione alfa-gamma) i quali controllano l'accuratezza e l'intensità della forza nei muscoli striati di tutto il corpo (tratto corticospinale proveniente dalla corteccia motoria), regolano la posizione della testa in risposta alle informazioni visive/uditive (tratto tetto-spinale proveniente dai collicoli superiori/inferiori), mantengono l'equilibrio (cervelletto-tratto spinale-cervelletto, tratto rubrospinale-nucleo rosso, tratto reticolospinale-formazione reticolare).

Integrazione tra i due sistemi

L'interconnessione tra i due sistemi è chiara sia dal punto di vista neurologico che da quello metabolico. Sul piano neurologico, l'efferenza vegetativa e l'efferenza muscolo-scheletrica sono integrate e reciprocamente modulate a livello centrale in molte regioni dell'asse neurale. Inoltre, entrambe sono integrate con il sistema neuroendocrino, permettendo un livello estremamente complesso di integrazione, che riveste un'importanza cruciale per ottenere una risposta coordinata che possa garantire l'omeostasi (Jänig, 2006). Sul piano metabolico, i nervi, sia somatici che neurovegetativi, sono strettamente associati alle cellule infiammatorie; ciò vale in particolar modo per le mastcellule che sotto molti aspetti assomigliano alle cellule nervose (Purcell and Atterwill, 1995) come confermato dal modello dell'infiammazione basato sullo stravasamento di plasma indotto dalla bradichinina (Jänig and Green, 2014). Inoltre, recenti evidenze hanno dimostrato un reciproco rapporto somato-vegetativo mediante l'attivazione di una via immuno-mediata (Sankowski et al., 2015).

APPLICAZIONI E IMPLICAZIONI CLINICHE

«La medicina scientifica integrativa non è una disciplina o un metodo di trattamento bensì un nuovo modo di pensare che applica la teoria dei sistemi per comprendere la normale fisiologia e i disturbi clinici, fornendo un quadro di riferimento per capire le complesse e dinamiche sollecitazioni che minacciano l'integrità del nostro organismo e, di conseguenza, per sviluppare nuovi trattamenti basati sulla complessità e il dinamismo» (Goldstein 2013b, p16).

Secondo la teoria dell'omeostasi, lo stress è da considerarsi uno stato o una condizione nella quale le aspettative non corrispondono più alle percezioni dell'ambiente esterno o interno (Goldstein and McEwen, 2002). Quest'incongruenza produce risposte secondo modelli e compensazioni capaci di modificare non solo la fisiologia di un organo bersaglio ma anche la reazione generale del corpo. Lo stress può essere interpretato come un segnale di errore, scatenato da diverse fonti o trigger (cioè lesione traumatica, condizione psicologica, malattie genetiche e/o acquisite) che possono riflettere la differenza tra l'informazione afferente per come viene percepita, l'elaborazione neurale centrale

«multimodale» e una serie di effetti provocati da un'entità regolatrice, forse da individuarsi nel SNA (Goldstein, 2013a). Da questa teoria scaturisce intuitivamente un'applicazione clinica pratica utile per interpretare l'anamnesi clinica del paziente e gli effetti del trattamento.

Implicazioni per la terapia manuale, in particolare per l'osteopatia

Come regola generale, i concetti sopra citati possono essere applicati in qualsiasi approccio (para-)medico, ivi compresi i metodi che si avvalgono del contatto manuale. Nell'ambito della presente revisione, i paragrafi successivi sono soprattutto dedicati alla trasposizione dei concetti di sensitizzazione e interocezione nel campo dell'osteopatia, un approccio della medicina manuale che non si avvale di farmaci, e che usa il contatto manuale e la manipolazione per effettuare la diagnosi, la valutazione e il trattamento (Cerritelli et al., 2015a, Cerritelli et al., 2015b). Le procedure osteopatiche includono una valutazione strutturale seguita da un trattamento. La valutazione strutturale mira a diagnosticare le disfunzioni somatiche. Comprende un'accurata valutazione manuale del cranio, del rachide, del bacino, dell'addome, degli arti superiori e inferiori allo scopo di individuare le regioni corporee nelle quali sussiste un'alterazione di specifici parametri tissutali. Il trattamento si articola nell'applicazione di una gamma di tecniche manipolative, finalizzate ad alleviare le disfunzioni somatiche. Nonostante sia precipuamente focalizzata sull'osteopatia, la presente revisione ha tra i suoi obiettivi anche quello di proporre una pratica clinica moderna e fondata sulle neuroscienze, capace di possa «leggere e interpretare» i segni e sintomi dei pazienti in modo ampiamente condiviso da parte di tutte le discipline.

Sono davvero poche le ricerche che hanno studiato l'effetto della manipolazione osteopatica sulle funzioni cerebrali. Fryer et al. hanno sottolineato che l'applicazione di una singola manipolazione osteopatica ad alta velocità e bassa ampiezza sull'articolazione lombosacrale può ridurre l'eccitabilità riflessa spinale e corticospinale, misurata con TMS ed EMG, suggerendo un effetto inibitore al livello del midollo spinale (Fryer and Pearce, 2012).

Inoltre, il TMO sembra essere associato a una riduzione delle sostanze pro-infiammatorie sia in vitro (Meltzer and Standley, 2007) che in vivo (Licciardone et al., 2012, Licciardone et al., 2013), inducendo a ipotizzare che il TMO abbia un ruolo antinfiammatorio, pur se soltanto parzialmente confermato dalle recenti ricerche in ambito clinico (Degenhardt et al., 2014).

Le manipolazioni osteopatiche, pertanto, potrebbero ridurre la liberazione di citochine e l'attività simpatica, innescando una cascata di eventi biologici e neurologici che modulano i meccanismi antinfiammatori e neurovegetativi. È stato dimostrato che l'applicazione del TMO influisce sul SNA, producendo un effetto parasimpatico (Giles et al., 2013, Henley et al., 2008, Ruffini et al., 2015) e dunque portando verso uno stato di sintonizzazione trofotropica (Ruffini et al., 2015). È interessante notare che non è stata rilevata alcuna differenza nel controllo, sottoposto a una simulazione che prevedeva un leggero contatto manuale con semplice tocco. Ciò potrebbe implicare che la produzione di effetti è legata alla somministrazione di un contatto manuale «tecnico». Per questo motivo, l'operatore e la sua formazione rivestono un ruolo centrale.

Ancora più recentemente, alcune evidenze basate su ricerche di laboratorio hanno dimostrato l'effetto di tecniche osteopatiche specifiche sul potenziamento del sistema immunitario e linfatico (Schander et al., 2012, Schander et al., 2013) migliorando la conta dei leucociti e l'interleuchina 8 (IL-8). Questi risultati sono stati confermati in un recente articolo del 2014, che ha riscontrato differenze significative nei livelli delle molecole immuni, ivi inclusa l'IL-8, confrontando il TMO e il controllo, che consisteva in una simulazione con leggeri sfioramenti (Walkowski et al., 2014). Il TMO, quindi, potrebbe avere effetto anche sul profilo immunologico di specifiche citochine e leucociti presenti nella circolazione. Come suggerito da Xanthos e Sandkühler, per interrompere il circolo vizioso neuro-infiammatorio neurogeno, potrebbero essere raccomandati trattamenti e interventi mirati su vari livelli, onde inibire la fonte dell'infiammazione e dei processi neuro-infiammatori, oppure per favorire la risoluzione dell'infiammazione (Xanthos and Sandkühler, 2014). Ipotizzando che il trattamento osteopatico possa soddisfare questi requisiti, e in particolare l'azione antinfiammatoria, si potrebbe sostenere che l'esposizione all'osteopatia possa interrompere la neuro-infiammazione e ridurre gli

esiti patologici.

Tuttavia, anche se alcune evidenze iniziali hanno cercato di studiare i meccanismi d'azione dell'osteopatia, non vi è alcun consenso su quali possano essere i «canali» utilizzati dall'osteopatia per produrre i suoi effetti. In effetti, storicamente la conoscenza diagnostica della medicina manuale è basata e costruita sulla considerazione prevalentemente esterocettiva del sintomo (cioè, su interpretazione posturale, catene muscolari) la quale a sua volta poggia sul puro «paradigma muscolo-scheletrico» o «paradigma esterocettivo», per cui (1) l'attività afferente propriocettiva/esterocettiva è integrata (2) nei sistemi motori centrali e (3) l'efferenza fuoriesce attraverso la via finale comune di Sherrington (motoneuroni alfa-gamma del corno anteriore del midollo spinale). Questo è il tipo di «paradigma esterocettivo» usato, per esempio, nell'ipotesi di Korr, secondo cui il riflesso di allungamento monosinaptico iperattivo può spiegare la riduzione dell'ampiezza motoria (o range of motion - ROM) (Korr, 1975, Howell et al., 2006). Tuttavia, ai fini della pratica clinica di routine, è importante che gli operatori clinici riconoscano che le sensazioni provenienti dal corpo, come il dolore, sono neurologicamente diverse dalla propriocezione e dalla meccanoccezione tattile a tutti i livelli. Infatti gli operatori della medicina osteopatica (OM) si trovano quotidianamente dinanzi a casi che non possono essere spiegati completamente dal «paradigma esterocettivo» in quanto privo di un «sistema di lettura clinica» che sia capace di considerare il paziente come un tutto unico e non come una semplice entità corporea muscolo-scheletrica. Per questa ragione è auspicabile adottare un approccio più ampio, forse più idoneo a meglio spiegare, valutare, collegare e prevedere i segni e i sintomi dei pazienti.

Proponiamo qui il «paradigma interocettivo» nel quale (1) l'alterazione (acuta e cronica) delle informazioni interocettive conduce a (2) «stati di sensitizzazione» (SS) neurologici che esprimono la loro disfunzionalità tramite (3) un'attivazione alterata del sistema neurovegetativo (SNA) il quale a sua volta (4) porta il tessuto periferico a uno stato di ipersensibilità e, quindi, getta le basi di un (5) circolo vizioso metabolico e neurologico (anello a retroazione positiva) e a un rapido indebolimento del sistema (figura 1). Il riconoscimento di questo paradigma porterà notevoli vantaggi/benefici nella pratica clinica:

appropriata interpretazione clinica dei sintomi rispetto agli aspetti causali e patogeni;

pertinente capacità di «leggere» e «spiegare» l'anamnesi clinica, collegando gli aspetti relativi alle funzioni organiche, alla neurologia e all'adattamento/compensazione patofisiologica;

adeguata comprensione dei rispettivi ruoli nel rapporto medico-paziente.

Anche se secondo alcuni autori (Sandkühler, 2007, Cervero, 2009) la sensitizzazione è uno stato di accresciuta eccitabilità a livello cellulare, essa può anche essere interpretata secondo una prospettiva più ampia, sia a livello clinico che comportamentale (Coppola et al., 2013, Ursin, 2014), descrivendola come un'accresciuta sensibilità al dolore oppure come una maggiore eccitabilità del sistema nervoso centrale (SNC). È stato dimostrato che per innescare, mantenere o compromettere il processo di sensitizzazione è necessaria la presenza di uno stimolo (Melzack et al., 2001, Affaitati et al., 2011, Baron et al., 2013). In quanto stimolo-dipendente, la sensitizzazione può essere considerata una risposta adattiva del SNC alle sollecitazioni ambientali che si presentano attraverso l'afferenza nocicettiva, che non deve necessariamente essere percepita soggettivamente (Kidd and Urban, 2001, Sandkühler, 2009, Treede et al., 1999). Questo fatto è molto importante sia per quanto attiene alla raccolta dell'anamnesi che, più in generale, per quanto concerne la formulazione di una diagnosi. Secondo una prospettiva terapeutica, è importante considerare che il contatto manuale potrebbe costituire un potenziale stimolo capace di modificare lo stato di sensitizzazione. In effetti, recenti evidenze hanno dimostrato l'importanza di un tocco delicato/affettivo per attivare le fibre CT e quindi modulare le vie interocettive. Ciò causa una reazione a livello centrale la quale a sua volta evoca una serie di eventi neurologici che inducono il SNA a rispondere a un determinato stimolo. Questo tipo di contatto è diverso dal ben noto «tocco esterocettivo» che viene mediato dai meccanocettori a bassa soglia (LTM) innervati dalle afferenze A-beta. Questo «tocco esterocettivo» è in grado di rilevare rapidamente, discriminare e individuare gli stimoli esterni per preparare un'appropriata

trasformazione senso-motoria. D'altro canto le CT, presenti soltanto sulla cute pelosa/capelluta e non su quella glabra, rispondono agli stimoli meccanici lenti (1-10 cm/s) e deboli (0,3-2,5 mN) (Perini et al., 2015). È stato dimostrato che le CT sono inoltre sintonizzate su una temperatura di 32°C e sono associate al tatto sensuale (Perini et al., 2015, Ackerley et al., 2014) il che ne evidenzia non solo una funzione rilevante a livello sociale (Perini et al., 2015) ma anche un possibile ruolo nello sviluppo neurologico nel periodo perinatale (Bystrova et al., 2009).

Per tradurre queste evidenze nel campo clinico della medicina manuale basata sul tatto occorre sottolineare che, pur se il ruolo delle CT nella modulazione del dolore (e specialmente nell'esperienza dell'allodinia) rimane una questione aperta (Delfini et al., 2013, Nagi et al., 2011), la base razionale per gli approcci della medicina complementare, come il tocco terapeutico può essere ricercata nell'affinità interocettiva di un ben preciso tipo di contatto manuale, capace di attivare le CT (Craig, 2013). Inoltre, questi risultati rivelano che le sensazioni corporee, come per esempio il dolore, sono intrinsecamente legate alle condizioni neurovegetative, come ad esempio allo stravasamento plasmatico o al ritmo cardiaco, in quanto si tratta degli aspetti, rispettivamente sensitivi e motori, del medesimo sistema omeostatico. Inoltre, è importante considerare che anche il tocco esteroceettivo, mediato dai meccanocettori a bassa soglia, potrebbe modulare l'attività efferente del SNA, specialmente a livello locale (Jänig, 2006, Craig, 2014). Pertanto alla luce della letteratura neuroscientifica predominante è possibile sostenere l'esistenza, anche se non ancora formalmente verificata, di un rapporto tra gli effetti delle terapie manuali, in particolare dell'osteopatia, e le implicazioni interocettive.

È interessante notare che, proseguendo nel trasferimento dei paradigmi neuroscientifici al campo dell'osteopatia, Livingstone (1943) ha proposto che l'attività afferente prodotta dai nervi periferici danneggiati inneschi un modello alterato dell'attivazione all'interno del midollo spinale. Questo autore sosteneva che si verificasse un disturbo nel pool internucleare degli interneuroni del corno dorsale, il che causava un'attività di riverbero che si diffondeva in varie regioni del midollo spinale, ivi inclusa la catena simpatica. Un innalzamento dell'attività nell'efferenza simpatica interferirebbe con la vasoregolazione e indurrebbe ulteriore ipersensibilità del tessuto periferico, conducendo a un aumento dell'afferenza e a un circolo vizioso dell'attività centrale-periferica. Come descritto sopra, se questo processo perdura a lungo si produce uno stato di sensitizzazione. Pertanto, se si ipotizza che il tocco osteopatico produca un effetto antinfiammatorio e iper-parasimpatico, si può sostenere che, mediante la modulazione dell'attivazione vegetativa, possa potenzialmente causare effetti a retroazione positiva sullo stato di sensitizzazione.

Come osservazioni finali, si ricorda la differenza paradossale tra la presenza di fenomeni interocettivi e di sensitizzazione nella pratica clinica osteopatica e la quasi totale assenza di questi concetti nel corpus filosofico, diagnostico e terapeutico della OM. Questo paradosso diviene drammatico se si considera la natura neurologica «qualitativa» (intero/nocicettiva) del sintomo finale che ci si trova ad affrontare nel setting medico: il dolore. Come sostiene Craig, dal punto di vista terapeutico è importante considerare che quando i pazienti riferiscono la loro sintomatologia è possibile che in realtà stiano descrivendo la condizione dei sistemi omeostatici (Craig, 2013). Resta tuttavia incerto il grado di precisione con cui i pazienti descrivono gli stati interni (Petersen 2015). In effetti, potrebbe risultare importante ascoltare e registrare le sensazioni spontanee dei pazienti durante la fase del trattamento. Ciò potrebbe rappresentare una potenziale retroazione omeostatica/allostatica in tempo reale, potenzialmente utile per ottimizzare il piano del trattamento. Inoltre, è importante considerare che lo stato emotivo/psicologico del paziente (cioè l'ansia o la paura) deve essere riconosciuto come parte del processo percettivo. Questo è particolarmente rilevante quando vengono descritti sintomi valutati soggettivamente (cioè dolore e dispnea) (Petersen 2015) visto che determina una sopravvalutazione o una sottovalutazione dei dati interocettivi/nocicettivi.

Inoltre, è stata sottolineata l'importanza dell'interazione tra il cervello e il corpo ai fini del mantenimento dell'omeostasi. Non si tratta soltanto di una regolazione dall'alto verso il basso o riflessa, è anche una questione dei segnali che provengono dagli organi e influiscono sul funzionamento del cervello. L'efferenza del SNC addetta al controllo della propria efferenza autonoma

presenta una sorprendente differenziazione: non soltanto vi sono differenti neuroni che possono influire selettivamente sui motoneuroni parasimpatici o somatici, vi sono anche diversi neuroni che proiettano in differenti distretti corporei. In base a tutte queste informazioni, il cervello stabilisce l'equilibrio delle differenti parti del SNA, modificando l'importanza dell'efferenza neurovegetativa a seconda della situazione. Nel caso in cui tale equilibrio venga perturbato, vuoi a causa del comportamento vuoi per una malattia dell'organo/tessuto, ciò può condurre a una patologia capace di influire sul funzionamento dell'intero individuo. Infatti, numerosi studi di ricerca avvalorano l'ipotesi che la mancanza di equilibrio nell'efferenza neurovegetativa verso un singolo organo possa avere effetti non soltanto sull'organo stesso ma anche sull'intera fisiologia corporea.

CONCLUSIONI

La presente revisione presenta il «paradigma interocettivo» come quadro teorico che spiega la reciproca correlazione tra i segni, i sintomi e l'anamnesi clinica dei pazienti nella pratica clinica. Inoltre, suggerisce che le pratiche manuali basate sul tatto, in particolare l'osteopatia che sembra produrre effetti antinfiammatori e iper-parasimpatici, possono offrire un metodo alternativo ed esclusivo per modificare gli stati di sensitizzazione temporanei o permanenti per l'intera durata dell'interazione con il (trattamento dei) tessuti periferici. Si suppone che ciò produca una cascata biologica e neurologica di eventi che modificano i processi interocettivi, interrompendo il circolo vizioso di una condizione infiammatoria a bassa soglia e perdurante. Pertanto, questo lavoro suggerisce i fondamenti teorici alla base di una nuova modalità, basata sui concetti neuroscientifici più aggiornati, per l'interpretazione e la lettura dello scenario clinico dei pazienti. Forse ciò potrà gettare le basi per future ricerche riguardanti la concreta possibilità che le terapie manuali, e in particolare l'osteopatia, possano modificare in modo interattivo gli stati di sensitizzazione, a tutti i livelli, avvalendosi delle vie interocettive.

Ulteriori informazioni

* Corrispondenza: Francesco Cerritelli, francesco.cerritelli@gmail.com

PAROLE CHIAVE

medicina osteopatica, sistema neurovegetativo, paradigma interoiettivo, allostasi, omeostasi, infiammazione, nocicezione [osteopathic medicine, autonomic nervous system, interoceptive paradigm, allostasis, homeostasis, inflammation, nociception].

CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

GD, FC, PC hanno concepito le idee e redatto la prima bozza dell'articolo. PC ha rivisto il manoscritto e controllato il contenuto teorico del lavoro. Tutti gli autori hanno approvato la versione definitiva.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano il dr. Jorge Esteves per aver riveduto il manoscritto.

CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano che la presente ricerca è stata condotta in assenza di qualsiasi rapporto commerciale o finanziario che potrebbe essere interpretato come potenziale conflitto di interessi.

Bibliografia

- Ackerley, R., Backlund Wasling, H., Liljencrantz, J., Olausson, H., Johnson, R. D., and Wessberg, J. (2014). Human C-tactile afferents are tuned to the temperature of a skin-stroking caress. *J. Neurosci.* 34, 2879–2883. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2847-13.2014
- Affaitati, G., Costantini, R., Fabrizio, A., Lapenna, D., Tafuri, E., and Giamberardino, M. A. (2011). Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *Eur. J. Pain.* 15, 61–69. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.09.002
- Aguggia, M., Saracco, M. G., Cavallini, M., Bussone, G., and Cortelli, P. (2013). Sensitization and pain. *Neurol. Sci.* 34(Suppl. 1), S37–S40. doi: 10.1007/s10072-013-1382-0
- Aldskogius, H., and Kozlova, E. N. (1998). Central neuron-glia and glial-glia interactions following axon injury. *Prog Neurobiol.* 55, 1–26. doi: 10.1016/S0301-0082(97)00093-2
- Arendt-Nielsen, L., Brennum, J., Sindrup, S., and Bak, P. (1994). Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 68, 266–273. doi: 10.1007/BF00376776
- Arendt-Nielsen, L., Nie, H., Laursen, M. B., Laursen, B. S., Madeleine, P., Simonsen, O. H., et al. (2010). Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain* 149, 573–581. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.003
- Azanon, E., Longo, M. R., Soto-Faraco, S., and Haggard, P. (2010). The posterior parietal cortex remaps touch into external space. *Curr. Biol.* 20, 1304–1309. doi: 10.1016/j.cub.2010.05.063
- Azanon, E., and Soto-Faraco, S. (2008). Changing reference frames during the encoding of tactile events. *Curr Biol.* 18, 1044–1049. doi: 10.1016/j.cub.2008.06.045
- Banic, B., Petersen-Felix, S., Andersen, O. K., Radanov, B. P., Villiger, P. M., Arendt-Nielsen, L., et al. (2004). Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain* 107, 7–15. doi: 10.1016/j.pain.2003.05.001
- Baron, R., Hans, G., and Dickenson, A. H. (2013). Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann. Neurol.* 74, 630–636. doi: 10.1002/ana.24017
- Bernard, C. (1912). *Introduction a l'étude de la Médecine Experimentale*. Paris: Ch. Delagrave.
- Black, P. H. (2002). Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav. Immun.* 16, 622–653. doi: 10.1016/S0889-1591(02)00021-1
- Borstad, J., and Woeste, C. (2015). The role of sensitization in musculoskeletal shoulder pain. *Braz. J. Phys. Ther.* 19, 251–257. doi: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0100
- Bouhadfane, M., Kaszas, A., Rozsa, B., Harris-Warrick, R. M., Vinay, L., and Brocard, F. (2015). Sensitization of neonatal rat lumbar motoneuron by the inflammatory pain mediator bradykinin. *Elife* 4:e06195. doi: 10.7554/eLife.06195
- Bourke, J. H., Langford, R. M., and White, P. D. (2015). The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation. *J. Psychosom. Res.* 78, 228–236. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.01.003
- Brooks, J. C., Nurmikko, T. J., Bimson, W. E., Singh, K. D., and Roberts, N. (2002). fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *Neuroimage* 15, 293–301. doi: 10.1006/nimg.2001.0974
- Buijs, R. M. (2013). The autonomic nervous system: a balancing act. *Handb. Clin. Neurol.* 117, 1–11. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00001-8
- Buijs, R. M., La Fleur, S. E., Wortel, J., Van Heyningen, C., Zuiddam, L., Mettenleiter, T. C., et al. (2003). The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J. Comp. Neurol.* 464, 36–48. doi: 10.1002/cne.10765
- Bystrova, K., Ivanova, V., Edhborg, M., Matthiesen, A. S., Ransjo-Arvidson, A. B., Mukhamedrakhimov, R., et al. (2009). Early contact versus separation: effects on mother-infant interaction 1 year later. *Birth* 36, 97–109. doi: 10.1111/j.1523-536X.2009.00307.x
- Cameron, O. G. (2001). Interoception: the inside story—a model for psychosomatic processes. *Psychosom. Med.* 63, 697–710. doi: 10.1097/00006842-200109000-00001
- Cannon, W. B. (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiol. Rev.* 9, 399–431.
- Cao, Y., Li, K., Fu, K. Y., Xie, Q. F., Chiang, C. Y., and Sessle, B. J. (2013). Central sensitization and MAPKs are involved in occlusal interference-induced facial pain in rats. *J. Pain* 14, 793–807. doi: 10.1016/j.jpain.2013.02.005
- Cerritelli, F., Ginevri, L., Messi, G., Caprari, E., Di Vincenzo, M., Renzetti, C., et al. (2015a). Clinical effectiveness of osteopathic treatment in chronic migraine: 3-Armed randomized controlled trial. *Complement. Ther. Med.* 23, 149–156. doi: 10.1016/j.ctim.2015.01.011
- Cerritelli, F., Pizzolorusso, G., Renzetti, C., Cozzolino, V., D'orazio, M., Lupacchini, M., et al. (2015b). A multicenter, randomized, controlled trial of osteopathic manipulative treatment on preterms. *PLoS ONE* 10:e0127370. doi: 10.1371/journal.pone.0127370
- Cervero, F. (2009). Spinal cord hyperexcitability and its role in pain and hyperalgesia. *Exp. Brain Res.* 196, 129–137. doi:

10.1007/s00221-009-1789-2 Coppola, G., Di Lorenzo, C., Schoenen, J., and Pierelli, F. (2013). Habituation and sensitization in primary headaches. *J. Headache Pain* 14:65. doi: 10.1186/1129-2377-14-65

Couto, B., Adolphi, F., Sedeno, L., Salles, A., Canales-Johnson, A., Alvarez-Abut, P., et al. (2015). Disentangling interoception: insights from focal strokes affecting the perception of external and internal milieus. *Front. Psychol.* 6:503. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00503

Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 655–666. doi: 10.1038/nrn894

Craig, A. D. (2003). Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 500–505. doi: 10.1016/S0959-4388(03)00090-4

Craig, A. D. (2009). How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 59–70. doi: 10.1038/nrn2555

Craig, A. D. (2013). Cooling, pain, and other feelings from the body in relation to the autonomic nervous system. *Handb. Clin. Neurol.* 117, 103–109. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00009-2

Craig, A. D. (2014). *How do you Feel? An Interoceptive Moment with Your Neurobiological Self.* Princeton, NJ: Princeton University Press.

Critchley, H. D., Mathias, C. J., and Dolan, R. J. (2002). Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron* 33, 653–663. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00588-3

Curatolo, M., Petersen-Felix, S., Arendt-Nielsen, L., Giani, C., Zbinden, A. M., and Radanov, B. P. (2001). Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin. J. Pain* 17, 306–315. doi: 10.1097/00002508-200112000-00004

Daviu, N., Andero, R., Armario, A., and Nadal, R. (2014). Sex differences in the behavioural and hypothalamic-pituitary-adrenal response to contextual fear conditioning in rats. *Horm. Behav.* 66, 713–723. doi: 10.1016/j.yhbeh.2014.09.015

Degenhardt, B. F., Johnson, J. C., Fossum, C., Andicochea, C. T., and Stuart, M. K. (2014). Changes in cytokines, sensory tests, and self-reported pain levels after manual treatment of low back pain. *J. Spinal Disord. Tech.* doi: 10.1097/BSD.0000000000000231. [Epub ahead of print].

Delfini, M. C., Mantilleri, A., Gaillard, S., Hao, J., Reynders, A., Malapert, P., et al. (2013). TFAFA4, a chemokine-like protein, modulates injury-induced mechanical and chemical pain hypersensitivity in mice. *Cell Rep.* 5, 378–388. doi: 10.1016/j.celrep.2013.09.013

Donnerer, J., and Liebmann, I. (2015). pERK1/2 immunofluorescence in rat dorsal horn and paraventricular nucleus neurons as a marker for sensitization and inhibition in the pain pathway. *Tissue Cell* 47, 55–60. doi: 10.1016/j.tice.2014.11.003

Ferri, F., Ardizzi, M., Ambrosecchia, M., and Gallese, V. (2013). Closing the gap between the inside and the outside: interoceptive sensitivity and social distances. *PLoS ONE* 8:e75758. doi: 10.1371/journal.pone.0075758

Flor, H., Diers, M., and Birbaumer, N. (2004). Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. *Neurosci. Lett.* 361, 147–150. doi: 10.1016/j.neulet.2003.12.064

Fryer, G., and Pearce, A. J. (2012). The effect of lumbosacral manipulation on corticospinal and spinal reflex excitability on asymptomatic participants. *J. Manipulative Physiol. Ther.* 35, 86–93. doi: 10.1016/j.jmpt.2011.09.010

Gagnon, L., Vestergaard, M., Madsen, K., Karstensen, H. G., Siebner, H., Tommerup, N., et al. (2014). Neural correlates of taste perception in congenital olfactory impairment. *Neuropsychologia* 62, 297–305. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.018

Giamberardino, M. A. (2003). Referred muscle pain/hyperalgesia and central sensitisation. *J. Rehabil. Med.* 41(Suppl.), 85–88. doi: 10.1080/16501960310010205

Giamberardino, M. A., Tana, C., and Costantini, R. (2014). Pain thresholds in women with chronic pelvic pain. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 26, 253–259. doi: 10.1097/GCO.0000000000000083

Giesecke, T., Gracely, R. H., Grant, M. A., Nachemson, A., Petzke, F., Williams, D. A., et al. (2004). Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum.* 50, 613–623. doi: 10.1002/art.20063

Giles, P. D., Hensel, K. L., Pacchia, C. F., and Smith, M. L. (2013). Suboccipital decompression enhances heart rate variability indices of cardiac control in healthy subjects. *J. Altern. Complement. Med.* 19, 92–96. doi: 10.1089/acm.2011.0031

Goldstein, D. S. (2001). *The Autonomic Nervous System in Health and Disease.* New York, NY: Marcel Dekker.

Goldstein, D. S. (2006). *Adrenaline and the Inner World: An Introduction to Scientific Integrative Medicine.* Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.

Goldstein, D. S. (2013a). Concepts of scientific integrative medicine applied to the physiology and pathophysiology of catecholamine systems. *Compr. Physiol.* 3, 1569–1610. doi: 10.1002/cphy.c130006

Goldstein, D. S. (2013b). Differential responses of components of the autonomic nervous system. *Handb. Clin. Neurol.* 117, 13–22. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00002-X

Goldstein, D. S., and Kopin, I. J. (2008). Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocr. Regul.* 42, 111–119.

Goldstein, D. S., and McEwen, B. (2002). Allostasis, homeostats, and the nature of stress. *Stress* 5, 55–58. doi: 10.1080/102538902900012345

Gramsch, C., Kattoor, J., Icenhour, A., Forsting, M., Schedlowski, M., Gizewski, E. R., et al. (2014). Learning pain-related fear:

neural mechanisms mediating rapid differential conditioning, extinction and reinstatement processes in human visceral pain. *Neurobiol. Learn. Mem.* 116, 36–45. doi: 10.1016/j.nlm.2014.08.003

Hankin, B. L. (2012). Future directions in vulnerability to depression among youth: integrating risk factors and processes across multiple levels of analysis. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 41, 695–718. doi: 10.1080/15374416.2012.711708

Henley, C. E., Ivins, D., Mills, M., Wen, F. K., and Benjamin, B. A. (2008). 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* 2:7. doi: 10.1186/1750-4732-2-7

Henry, J. A., and Montuschi, E. (1978). Cardiac pain referred to site of previously experienced somatic pain. *Br. Med. J.* 2, 1605–1606. doi: 10.1136/bmj.2.6152.1605-a

Herbert, B. M., and Pollatos, O. (2014). Attenuated interoceptive sensitivity in overweight and obese individuals. *Eat. Behav.* 15, 445–448. doi: 10.1016/j.eatbeh.2014.06.002

Howell, J. N., Cabell, K. S., Chila, A. G., and Eland, D. C. (2006). Stretch reflex and Hoffmann reflex responses to osteopathic manipulative treatment in subjects with Achilles tendinitis. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 106, 537–545.

Hu, J. W., Sessle, B. J., Raboisson, P., Dallel, R., and Woda, A. (1992). Stimulation of craniofacial muscle afferents induces prolonged facilitatory effects in trigeminal nociceptive brain-stem neurones. *Pain* 48, 53–60. doi: 10.1016/0304-3959(92)90131-T

Iannilli, E., Noennig, N., Hummel, T., and Schoenfeld, A. M. (2014). Spatio-temporal correlates of taste processing in the human primary gustatory cortex. *Neuroscience* 273, 92–99. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.017

Ibanez, A., and Manes, F. (2012). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology* 78, 1354–1362. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182518375

Jänig, W. (2006). *The Integrative Action of the Autonomic Nervous System. Neurobiology of Homeostasis.* Cambridge: Cambridge University Press.

Jänig, W., and Green, P. G. (2014). Acute inflammation in the joint: its control by the sympathetic nervous system and by neuroendocrine systems. *Auton. Neurosci.* 182, 42–54. doi: 10.1016/j.autneu.2014.01.001

Ji, R. R., Kohno, T., Moore, K. A., and Woolf, C. J. (2003). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 26, 696–705. doi: 10.1016/j.tins.2003.09.017

Kaneko, M., Kaneko, T., Kaneko, R., Chochechanachaisakul, U., Kawamura, J., Sunakawa, M., et al. (2011). The role of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in the rat thalamic mediodorsal nucleus during central sensitization. *Brain Res.* 1371, 16–22. doi: 10.1016/j.brainres.2010.11.054

Kasch, H., Qerama, E., Bach, F. W., and Jensen, T. S. (2005). Reduced cold pressor pain tolerance in non-recovered whiplash patients: a 1-year prospective study. *Eur. J. Pain* 9, 561–569. doi: 10.1016/j.ejpain.2004.11.011

Khalsa, S. S., Rudrauf, D., Feinstein, J. S., and Tranel, D. (2009). The pathways of interoceptive awareness. *Nat. Neurosci.* 12, 1494–1496. doi: 10.1038/nn.2411

Kidd, B. L., and Urban, L. A. (2001). Mechanisms of inflammatory pain. *Br. J. Anaesth.* 87, 3–11. doi: 10.1093/bja/87.1.3

Korr, I. M. (1975). Proprioceptors and somatic dysfunction. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 74, 638–650.

Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R., and Eickhoff, S. B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct. Funct.* 214, 519–534. doi: 10.1007/s00429-010-0255-z

Langley, J. N. (1921). *The Autonomic Nervous System.* Cambridge: W. Heffer and Sons.

Lee, J. W., Siegel, S. M., and Oaklander, A. L. (2009). Effects of distal nerve injuries on dorsal-horn neurons and glia: relationships between lesion size and mechanical hyperalgesia. *Neuroscience* 158, 904–914. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.10.010

Licciardone, J. C., Kearns, C. M., Hodge, L. M., and Bergamini, M. V. (2012). Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients with nonspecific chronic low back pain: results from the OSTEOPATHIC Trial. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 112, 596–605.

Licciardone, J. C., Kearns, C. M., Hodge, L. M., and Minotti, D. E. (2013). Osteopathic manual treatment in patients with diabetes mellitus and comorbid chronic low back pain: subgroup results from the OSTEOPATHIC Trial. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 113, 468–478.

Livingstone, K. (1943). *Pain Mechanisms.* New York, NY: Macmillan.

Lundberg, J. M., Terenius, L., Hokfelt, T., and Goldstein, M. (1983). High levels of neuropeptide Y in peripheral noradrenergic neurons in various mammals including man. *Neurosci. Lett.* 42, 167–172. doi: 10.1016/0304-3940(83)90401-9

Maixner, W., Fillingim, R., Sigurdsson, A., Kincaid, S., and Silva, S. (1998). Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: evidence for altered temporal summation of pain. *Pain* 76, 71–81. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00028-1

Mannion, R. J., Costigan, M., Decosterd, I., Amaya, F., Ma, Q. P., Holstege, J. C., et al. (1999). Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96, 9385–9390. doi: 10.1073/pnas.96.16.9385

Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., Guenot, M., and Mauguiere, F. (2009). Somatotopic organization of pain responses to direct

electrical stimulation of the human insular cortex. *Pain* 146, 99–104. doi: 10.1016/j.pain.2009.07.014

McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 840, 33–44. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x

McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol. Rev.* 87, 873–904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006

McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., et al. (2015a). Mechanisms of stress in the brain. *Nat. Neurosci.* 18, 1353–1363. doi: 10.1038/nn.4086

McEwen, B. S., Gray, J., and Nasca, C. (2015b). Recognizing resilience: learning from the effects of stress on the brain. *Neurobiol. Stress* 1, 1–11. doi: 10.1016/j.ynstr.2014.09.001

McGlone, F., Wessberg, J., and Olausson, H. (2014). Discriminative and affective touch: sensing and feeling. *Neuron* 82, 737–755. doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.001

Meeus, M., Nijs, J., Van De Wauwer, N., Toeback, L., and Truijen, S. (2008). Diffuse noxious inhibitory control is delayed in chronic fatigue syndrome: an experimental study. *Pain* 139, 439–448. doi: 10.1016/j.pain.2008.05.018

Meeus, M., Vervisch, S., De Clerck, L. S., Moorkens, G., Hans, G., and Nijs, J. (2012). Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* 41, 556–567. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.08.001

Meltzer, K. R., and Standley, P. R. (2007). Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 107, 527–536.

Melzack, R.,Coderre, T. J., Katz, J., and Vaccarino, A. L. (2001). Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 933, 157–174. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb05822.x

Mertz, H., Fullerton, S., Naliboff, B., and Mayer, E. A. (1998). Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 42, 814–822. doi: 10.1136/gut.42.6.814

Michal, M., Reuchlein, B., Adler, J., Reiner, I., Beutel, M. E., Vogele, C., et al. (2014). Striking discrepancy of anomalous body experiences with normal interoceptive accuracy in depersonalization-derealization disorder. *PLoS ONE* 9:e89823. doi: 10.1371/journal.pone.0089823

Mirams, L., Poliakoff, E., Brown, R. J., and Lloyd, D. M. (2012). Interoceptive and exteroceptive attention have opposite effects on subsequent somatosensory perceptual decision making. *Q. J. Exp. Psychol. (Hove).* 65, 926–938. doi: 10.1080/17470218.2011.636823

Nagi, S. S., Rubin, T. K., Chelvanayagam, D. K., Macefield, V. G., and Mahns, D. A. (2011). Allodynia mediated by C-tactile afferents in human hairy skin. *J. Physiol. (Lond).* 589, 4065–4075. doi: 10.1113/jphysiol.2011.211326

Naqvi, N. H., and Bechara, A. (2010). The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain Struct. Funct.* 214, 435–450. doi: 10.1007/s00429-010-0268-7

Neugebauer, V., and Li, W. (2003). Differential sensitization of amygdala neurons to afferent inputs in a model of arthritic pain. *J. Neurophysiol.* 89, 716–727. doi: 10.1152/jn.00799.2002

Neumann, S., Doubell, T. P., Leslie, T., and Woolf, C. J. (1996). Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature* 384, 360–364. doi: 10.1038/384360a0

Nijs, J., Torres-Cueco, R., Van Wilgen, C. P., Girbes, E. L., Struyf, F., Roussel, N., et al. (2014). Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Phys.* 17, 447–457.

Nijs, J., Van Houdenhove, B., and Oostendorp, R. A. (2010). Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man. Ther.* 15, 135–141. doi: 10.1016/j.math.2009.12.001

N Sanchis, M., Lluch, E., Nijs, J., Struyf, F., and Kangasperko, M. (2015). The role of central sensitization in shoulder pain: a systematic literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* 44, 710–716. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014. 11.002

Parabucki, A., and Netser, S. (2014). Origin of palatability coding in medial prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 34, 4121–4122. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0362- 14.2014

Park, S. J., Zhang, S., Chiang, C. Y., Hu, J. W., Dostrovsky, J. O., and Sessle, B. J. (2006). 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.* 1112, 134–145. doi: 10.1016/j.brainres.2006.06.115

Paulus, M. P., and Stein, M. B. (2010). Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct. Funct.* 214, 451–463. doi: 10.1007/s00429-010-0258-9

Peng, J. M., Xu, L. S., Zhu, Q., Gong, S., Yu, X. M., Guo, S. Y., et al. (2011). Enhanced NMDA receptor NR1 phosphorylation and neuronal activity in the arcuate nucleus of hypothalamus following peripheral inflammation. *Acta Pharmacol. Sin.* 32, 160–166. doi: 10.1038/aps.2010.190

Perini, I., Olausson, H., and Morrison, I. (2015). Seeking pleasant touch: neural correlates of behavioral preferences for skin stroking. *Front. Behav. Neurosci.* 9:8. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00008

Petersen, S., Von Leupoldt, A., and Van Den Bergh, O. (2015). Interoception and the uneasiness of the mind: affect as perceptual style. *Front. Psychol.* 6:1408. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01408

Pollatos, O., Kurz, A. L., Albrecht, J., Schreder, T., Kleemann, A. M., Schopf, V., et al. (2008). Reduced perception of bodily

signals in anorexia nervosa. *Eat. Behav.* 9, 381–388. doi: 10.1016/j.eatbeh.2008.02.001

Porreca, F., Ossipov, M. H., and Gebhart, G. F. (2002). Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci.* 25, 319–325. doi: 10.1016/S0166-2236(02)02157-4

Prechtl, J. C., and Powley, T. L. (1990). The fiber composition of the abdominal vagus of the rat. *Anat. Embryol.* 181, 101–115. doi: 10.1007/BF00198950

Purcell, W. M., and Atterwill, C. K. (1995). Mast cells in neuroimmune function: neurotoxicological and neuropharmacological perspectives. *Neurochem. Res.* 20, 521–532. doi: 10.1007/BF01694534

Qiu, S., Zhang, M., Liu, Y., Guo, Y., Zhao, H., Song, Q., et al. (2014). GluA1 phosphorylation contributes to postsynaptic amplification of neuropathic pain in the insular cortex. *J. Neurosci.* 34, 13505–13515. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1431-14.2014

Ruffini, N., D'alessandro, G., Mariani, N., Pollastrelli, A., Cardinali, L., and Cerritelli, F. (2015). 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.* 9:272. doi: 10.3389/fnins.2015.00272

Sandkuhler, J. (2007). Understanding LTP in pain pathways. *Mol. Pain* 3, 9. doi: 10.1186/1744-8069-3-9

Sandkuhler, J. (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol. Rev.* 89, 707–758. doi: 10.1152/physrev.00025.2008

Sankowski, R., Mader, S., and Valdes-Ferrer, S. I. (2015). Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front. Cell. Neurosci.* 9:28. doi: 10.3389/fncel.2015.00028

Schaefer, M., Egloff, B., and Witthoft, M. (2012). Is interoceptive awareness really altered in somatoform disorders? Testing competing theories with two paradigms of heartbeat perception. *J. Abnorm. Psychol.* 121, 719–724. doi: 10.1037/a0028509

Schander, A., Downey, H. F., and Hodge, L. M. (2012). Lymphatic pump manipulation mobilizes inflammatory mediators into lymphatic circulation. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 237, 58–63. doi: 10.1258/ebm.2011.011220

Schander, A., Padro, D., King, H. H., Downey, H. F., and Hodge, L. M. (2013). Lymphatic pump treatment repeatedly enhances the lymphatic and immune systems. *Lymphat. Res. Biol.* 11, 219–226. doi: 10.1089/lrb.2012.0021

Schmidt, A. J., Gierlings, R. E., and Peters, M. L. (1989). Environmental and interoceptive influences on chronic low back pain behavior. *Pain* 38, 137–143. doi: 10.1016/0304-3959(89)90231-5

Sedeno, L., Couto, B., Melloni, M., Canales-Johnson, A., Yoris, A., Baez, S., et al. (2014). How do you feel when you can't feel your body? Interoception, functional connectivity and emotional processing in depersonalization-derealization disorder. *PLoS ONE* 9:e98769. doi: 10.1371/journal.pone.0098769

Sherrington, C. S. (1906). *The Integrative Action of the Nervous System*. Cambridge: Cambridge University Press.

Shyu, B. C., and Vogt, B. A. (2009). Short-term synaptic plasticity in the nociceptive thalamic-anterior cingulate pathway. *Mol. Pain*. 5:51. doi: 10.1186/1744-8069-5-51

Simone, D. A., Sorkin, L. S., Oh, U., Chung, J. M., Owens, C., Lamotte, R. H., et al. (1991). Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J. Neurophysiol.* 66, 228–246.

Sterling, M., Jull, G., Vicenzino, B., and Kenardy, J. (2003). Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. *Pain* 104, 509–517. doi: 10.1016/S0304-3959(03)00078-2

Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., and Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain* 79, 105–111. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00184-5

Uno, K., Katagiri, H., Yamada, T., Ishigaki, Y., Ogihara, T., Imai, J., et al. (2006). Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312, 1656–1659. doi: 10.1126/science.1126010

Ursin, H. (2014). Brain sensitization to external and internal stimuli. *Psychoneuroendocrinology* 42, 134–145. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.008

van den Bosch, I., Dalenberg, J. R., Renken, R., Van Langeveld, A. W., Smeets, P. A., Griffioen-Roose, S., et al. (2014). To like or not to like: neural substrates of subjective flavor preferences. *Behav. Brain Res.* 269, 128–137. doi: 10.1016/j.bbr.2014.04.010

Verne, G. N., and Price, D. D. (2002). Irritable bowel syndrome as a common precipitant of central sensitization. *Curr. Rheumatol. Rep.* 4, 322–328. doi: 10.1007/s11926-002-0041-x

Vierck, C. J. Jr. (2006). Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain* 124, 242–263. doi: 10.1016/j.pain.2006.06.001

Wald, J., and Taylor, S. (2008). 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.* 37, 90–100. doi: 10.1080/16506070801969054

Walkowski, S., Singh, M., Puertas, J., Pate, M., Goodrum, K., and Benencia, F. (2014). Osteopathic manipulative therapy induces early plasma cytokine release and mobilization of a population of blood dendritic cells. *PLoS ONE* 9:e90132. doi: 10.1371/journal.pone.0090132a

Wang, H., Xie, Y. F., Chiang, C. Y., Dostrovsky, J. O., and Sessle, B. J. (2013). Central alpha-adrenoceptors contribute to mustard oil-induced central sensitization in the rat medullary dorsal horn. *Neuroscience* 236, 244–252. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.016

Warne, J. P., Foster, M. T., Horneman, H. F., Pecoraro, N. C., Ginsberg, A. B., Akana, S. F., et al. (2007). Afferent signalling through the common hepatic branch of the vagus inhibits voluntary lard intake and modifies plasma metabolite levels in rats. *J. Physiol. (Lond)*. 583, 455–467. doi: 10.1113/jphysiol.2007.135996

Watkins, L. R., Milligan, E. D., and Maier, S. F. (2001). Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci.* 24, 450–455. doi: 10.1016/S0166-2236(00)01854-3

Wei, F., and Zhuo, M. (2001). Potentiation of sensory responses in the anterior cingulate cortex following digit amputation in the anaesthetised rat. *J. Physiol. (Lond)*. 532, 823–833. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0823e.x

Willis, W. D. (2002). Long-term potentiation in spinothalamic neurons. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 40, 202–214. doi: 10.1016/S0165-0173(02)00202-3

Woodbury, C. J., Ritter, A. M., and Koerber, H. R. (2001). Central anatomy of individual rapidly adapting low-threshold mechanoreceptors innervating the “hairy” skin of newborn mice: early maturation of hair follicle afferents. *J. Comp. Neurol.* 436, 304–323. doi: 10.1002/cne.1069

Woolf, C. J. (1993). The pathophysiology of peripheral neuropathic pain—abnormal peripheral input and abnormal central processing. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* 58, 125–130. doi: 10.1007/978-3-7091-9297-9_29

Woolf, C., and Wiesenfeld-Hallin, Z. (1986). Substance P and calcitonin gene-related peptide synergistically modulate the gain of the nociceptive flexor withdrawal reflex in the rat. *Neurosci. Lett.* 66, 226–230. doi: 10.1016/0304-3940(86)90195-3

Xanthos, D. N., and Sandkühler, J. (2014). Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat. Rev. Neurosci.* 15, 43–53. doi: 10.1038/nrn3617

Allegati

- [Figura 1](#)
- [Tabella 1](#)



Copyright © 2016 D'Alessandro, Cerritelli and Cortelli. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.