

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. Bernhard Hemmer)  
Klinikum rechts der Isar

**Akute Veränderungen im cerebralen  
Opioidsystem durch Elektroakupunktur  
- eine Untersuchung mit der Positronen-  
emissionstomographie (PET)**

Martin Moser

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Dr. Thomas R. Tölle
2. Prof. Dr. Wolfgang Weber

Die Dissertation wurde am 19.12.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.06.2019 angenommen.

# Abkürzungsverzeichnis

|       |  |
|-------|--|
| 5-HT  | Serotonin                              |
| ACC   | Anteriorer cingulärer Cortex           |
| β-End | β-Endorphin                            |
| BS    | Hirnstamm (brain stem)                 |
| CPSP  | Central post stroke pain               |
| DMN   | Default Mode Network                   |
| DHN   | Hinterhörner des Rückenmarks           |
| Dyn   | Dynorphin                              |
| Enk   | Enkephalin                             |
| EA    | Elektroakupunktur                      |
| FDG   | Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose               |
| fMRT  | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| FWHM  | Full width at half maximum             |
| HT    | Hypothalamus                           |
| MPF   | Medialer präfrontaler Cortex           |
| MRT   | Magnetresonanztomographie              |
| MW    | Mittelwert                             |
| NRS   | Numerische Ratingskala                 |
| PAG   | Periaquäduktales Grau                  |
| PCC   | Posteriorer cingulärer Cortex          |
| PET   | Positronenemissionstomographie         |
| rCBF  | Regionaler cerebraler Blutfluss        |
| ROI   | Region of interest                     |
| RVM   | Rostrale ventrale Medulla              |
| SA    | Shamakupunktur                         |
| SD    | Standardabweichung                     |
| SEM   | Standardmessfehler                     |
| TCM   | Traditionelle Chinesische Medizin      |
| VA    | Verumakupunktur                        |
| VM    | Ventrale Medulla                       |
| ZNS   | Zentralnervensystem                    |

# Abbildungsverzeichnis

**Abb. 1.1:** Opioid-vermittelte Signaltransduktion

**Abb. 1.2:** Schmerzbahn

**Abb. 1.3:** Protonenzerfallsgleichung

**Abb. 1.4:** Entstehung der  $\gamma$ -Strahlung

**Abb. 3.1:** Akupunkturnadelstimulator

**Abb. 3.2:** Strukturformel von Diprenorphin

**Abb. 3.3:** Versuchsaufbau des Akupunktorexperiments im PET-Scanner mit rechtsseitiger arterieller Kanülierung und Verwendung des NeuroShields

**Abb. 4.1:** Schmerzhaftigkeit der Akupunktur

**Abb. 4.2:** Affektive Beeinträchtigung durch die Akupunktur (Mittelwerte mit SEM)

**Abb. 4.3:** De-Qi-Sensation (Mittelwerte mit SEM)

**Abb. 4.4:** Farbkodierte Darstellung der Verteilung von Opioidrezeptoren im menschlichen Gehirn eines der Probanden (Intensität: rot > gelb > grün > blau > violett) überlagert auf eine individuelle hochauflösende T1 gewichtete Kernspintomographie (a: transversal, b: sagittal, c: coronar)

**Abb. 4.5:** Gehirnregionen mit verminderter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA (transversale Ansicht der Inselregion)

**Abb. 4.6:** Gehirnregionen mit verminderter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA (coronare Ansicht der Inselregion)

**Abb. 4.7:** Gehirnregionen mit verminderter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA (sagittale Ansicht: Precuneus/PCC)

**Abb. 4.8:** Gehirnregionen mit verminderter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA (coronare Ansicht: Precuneus/PCC)

**Abb. 5.1:** NRS-Werte für die Hitzeschmerzstimulation

**Abb. 5.2:** Vermuteter frequenzabhängiger Wirkmechanismus der Elektroakupunktur, rot: durch 2 Hz vermittelt, blau: durch 100 Hz vermittelt

# Tabellenverzeichnis

**Tab. 4.1:** Schmerzhaftigkeit der EA

**Tab. 4.2:** Affektive Beeinträchtigung durch die Akupunktur

**Tab. 4.3:** De-Qi-Empfindung

**Tab. 4.4:** Gehirnregionen mit verminderter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA (smoothing 10 mm, alle statistischen Maxima signifikant bei  $p \leq 0.001$ )

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Einleitung</b>  | <b>7</b>  |
| 1.1 Schmerz   | 7         |
| 1.1.1 Periphere Nozizeption   | 7         |
| 1.1.2 Zentrale Nozizeption  | 7         |
| 1.1.3 Schmerzhemmsysteme  | 8         |
| 1.2 Akupunktur  | 12        |
| 1.2.1 Definition, Historisches, Traditionelle Chinesische Medizin       | 12        |
| 1.2.2 Neurophysiologische Grundlagen und wissenschaftliche Erkenntnisse | 13        |
| 1.2.2.1 Akupunktur und Opioidsystem                                     | 14        |
| 1.2.2.2 Akupunktur und andere Neurotransmitter                          | 15        |
| 1.2.2.3 Bildgebungsstudien bei Akupunktur                               | 16        |
| 1.2.2.4 Akupunktur und das „Default Mode“ Netzwerk                      | 17        |
| 1.2.3 Klinische Aspekte der Akupunktur                                  | 19        |
| 1.3 Positronenemissionstomographie (PET)                                | 21        |
| 1.3.1 Physikalische Grundlagen und Radiotracer                          | 21        |
| 1.3.2 Fehlerquellen   | 24        |
| 1.3.2.1 Schwächung  | 24        |
| 1.3.2.2 Zufällige Koinzidenz und Streuung                               | 24        |
| <b>2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit</b>                      | <b>25</b> |
| <b>3. Material und Methoden</b>   | <b>26</b> |
| 3.1 Studienteilnehmer   | 26        |
| 3.2 Versuchsablauf  | 27        |
| 3.3 Durchführung der Akupunktur   | 28        |
| 3.3.1 Auswahl der Punkte  | 28        |
| 3.3.2 Akupunkturnadeln und Stimulationsgerät                            | 29        |
| 3.3.3 Praktische Durchführung   | 29        |
| 3.3.4 Parameter der Akupunktur  | 30        |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.4 Durchführung der PET-Scans  | 31        |
| 3.4.1 [ <sup>18</sup> F]Diprenorphin  | 31        |
| 3.4.2 PET-Scanning  | 32        |
| 3.5 Datenauswertung   | 33        |
| 3.5.1 Datenvorbereitung ("preprocessing")   | 33        |
| 3.5.2 Statistische Analyse  | 34        |
| <b>4. Ergebnisse</b>  | <b>35</b> |
| 4.1 Psychophysische Ergebnisse  | 35        |
| 4.1.1 Subjektive Wirksamkeit der Akupunkturbehandlung   | 35        |
| 4.1.2 Sensorische Schmerzbeurteilung und affektive Beurteilung<br>(„unpleasantness“) der Akupunktur           | 35        |
| 4.2 De-Qi-Empfindung  | 38        |
| 4.3 Stimulationsparameter   | 39        |
| 4.4 Akupunktur-induzierte Veränderungen der supraspinalen<br>Opioidrezeptorverfügbarkeit                      | 40        |
| <b>5. Diskussion</b>  | <b>45</b> |
| 5.1 Elektroakupunktur   | 45        |
| 5.2 Eignung von [ <sup>18</sup> F]Diprenorphin-PET zur Untersuchung von<br>Schmerzverarbeitung und Akupunktur | 50        |
| 5.3 Pseudorandomisierung, Verblindung und Erwartungshaltung   | 51        |
| 5.4 Bildgebende Ergebnisse  | 52        |
| 5.5 Das „Default Mode“ Netzwerk und die Inselregion   | 53        |
| 5.6 Hypothalamus (Nucleus arcuatus)   | 53        |
| 5.7 Hirnstamm (Nucleus parabrachialis)  | 54        |
| 5.8 Vergleich mit weiteren Ligandenstudien  | 55        |
| <b>6. Zusammenfassung</b>   | <b>57</b> |
| <b>7. Literaturverzeichnis</b>  | <b>59</b> |

# 1. Einleitung

## 1.1 Schmerz

Die „International Association for the Study of Pain“ (IASP) definiert Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder drohender Gewebeschädigung einhergeht oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“ (Merskey und Bogduk 1994). Dabei kommt zum Ausdruck, dass ein Schmerzerlebnis auch ohne objektivierbare Pathologie auftreten kann. Andererseits wird aber auch die Multidimensionalität des Phänomens Schmerz ersichtlich. So weist die Schmerzwahrnehmung nicht nur ein rein sensorisch-diskriminative Komponente, sondern auch eine motivational-affektive, also eine durch die persönlichen Gefühle geprägte, sowie eine kognitiv-bewertende Komponente auf (Melzack und Wall 1965).

### 1.1.1 Periphere Nozizeption

Am Anfang der Schmerzwahrnehmung stehen die sog. Nozizeptoren, spezialisierte Nervenendigungen, an denen ein bestehender oder drohender Gewebeschaden registriert wird. Diese Nozizeptoren werden durch eine Reihe von chemischen Stimuli wie Prostaglandine, Bradykinin, Histamin, Zytokine, Wasserstoff- und Kaliumionen erregt. Über dünn myelinisierte (mit Leitungsgeschwindigkeiten bis 20 m/s) A $\delta$ - und nicht-myelinisierte (Leitungsgeschwindigkeit ca. 2 m/s) C-Fasern wird die Erregung zum Rückenmark weitergeleitet.

Unter den Nozizeptoren gibt es auch solche, die unter physiologischen Bedingungen nicht durch kurze noxische Reize erregt werden. Sie werden „schlafende Nozizeptoren“ genannt. Erst unter pathologischen Bedingungen, wie durch einen entzündlichen Gewebeschaden, werden diese reagibel (Perl 1996).

### 1.1.2 Zentrale Nozizeption

Nachdem die Erregung zu den Hinterhörnern des Rückenmarks weitergeleitet und dort umgeschaltet wurde, kreuzt die Bahn auf Segmentebene auf die kontralaterale Seite des Rückenmarks. Von dort aus erfolgt die Weiterleitung v.a. durch den Tractus spinothalamicus zum Thalamus und den weiterverarbeitenden Hirnstrukturen.

Frühere anatomische und chirurgisch-invasive Untersuchungen, z.B. durch gezielte Läsion zerebraler Strukturen (Davis et al. 1994, Talbot et al. 1995) oder subkortikale elektrische Stimulation (Lenz et al. 1995), sowie v.a. neuere nicht-invasive bildgeberische Methoden, wie PET (Positronenemissionstomographie) und fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie) haben gezeigt, dass es kein anatomisch streng abgegrenztes Schmerzzentrum gibt (Sprenger et al. 2009). Vielmehr wurde ersichtlich, dass eine Reihe von kortikalen und subkortikalen Strukturen an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind und ein spezifisch aktivierbares zentrales Netzwerk bilden.

Endpunkt der afferenten Signale aus dem Tractus spinothalamicus bilden laterale und mediale Kerngebiete des Thalamus mit anschließender Weiterverarbeitung der Information im somatosensorischen bzw. limbischen System. Hierbei werden das laterale und das mediale Schmerzsystem unterschieden. Wie bereits erwähnt, setzt sich die Schmerzwahrnehmung aus mehreren Komponenten zusammen. So erfolgt im lateralen Schmerzsystem, das von den lateralen Kerngebieten des Thalamus mit deren Projektionen in den primären und sekundären somatosensorischen Kortex (S1, S2) gebildet wird, die sensorisch-diskriminative Verarbeitung, also die Prozessierung objektivierbarer Kriterien des Reizes an sich, seiner Qualität, Intensität und Lokalisation. Im medialen Schmerzsystem hingegen projizieren die medialen thalamischen Kerngebiete in den zingulären und präfrontalen Kortex, womit sich das mediale Schmerzsystem für die motivational-affektive Komponente der Schmerzwahrnehmung verantwortlich zeichnet. Die Inselregion erhält zum einen Afferenzen aus dem lateralen Schmerzsystem, zum anderen projiziert sie aber auch in das limbische System. Somit können dadurch sensorische Reize eine emotionale Tönung erhalten (Tölle et al. 1999).

### **1.1.3 Schmerzhemmsysteme**

Die Schmerzwahrnehmung lässt sich durch verschiedenste Mechanismen beeinflussen. Eines der wichtigsten und wirksamsten Modulationssysteme, durch das diese Wirkung vermittelt wird, ist das körpereigene Opioidsystem.

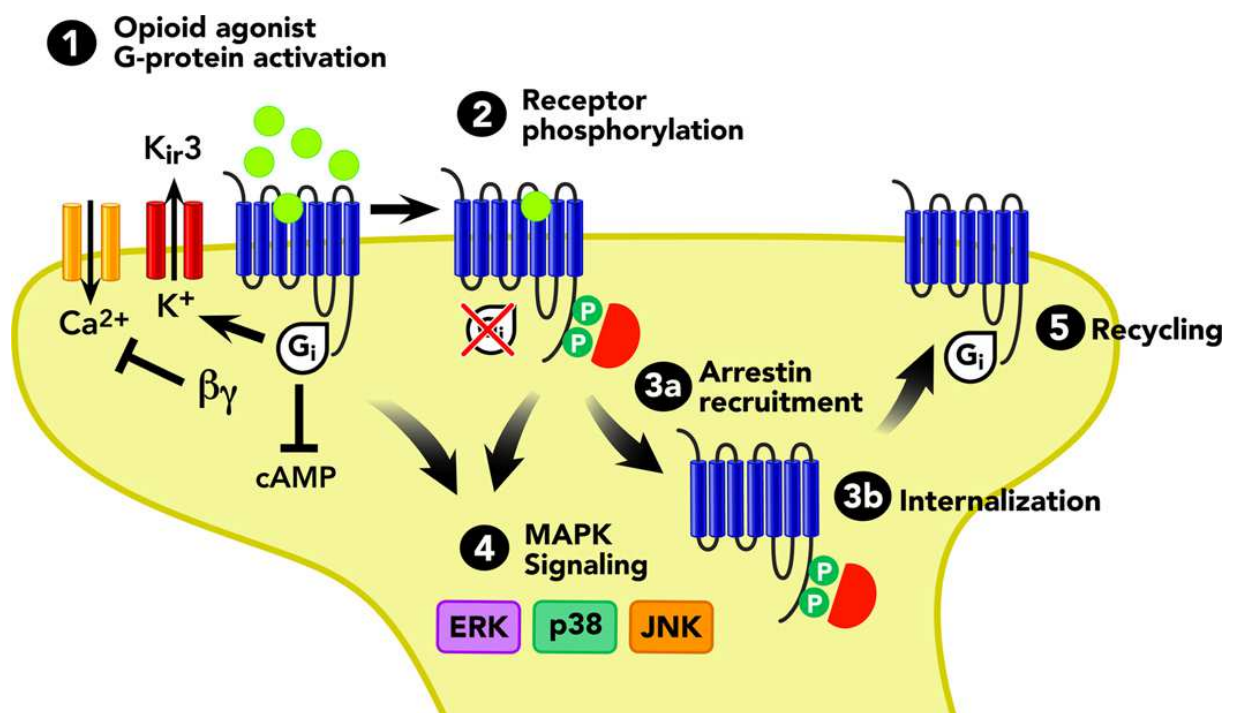
Die Wirkung der Opioide erfolgt über Bindung an sog. Opioidrezeptoren, von denen mindestens 4 Subtypen ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ , ORL) existieren, wobei den  $\mu$ -Rezeptoren die höchste analgetische Potenz zugesprochen wird. Opioidrezeptoren sind nahezu ubiquitär



sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem lokalisiert. Die höchste Dichte an Rezeptoren findet sich im Thalamus, dem periaquäduktalen Grau (PAG), der ventralen Medulla (VM) und den Hinterhörnern des Rückenmarks.

Es handelt sich dabei um G-Protein gekoppelte Rezeptoren, die nach Aktivierung durch Opioidbindung, vor allem prä- aber auch postsynaptisch eine Weiterleitung der Schmerzreize verhindern. Die Wirkungsweise der Opioidrezeptoren ist in Abb. 1.1 schematisch dargestellt.

Abb. 1.1 Opioid-vermittelte Signaltransduktion (aus Al-Hasani und Bruchas 2011)

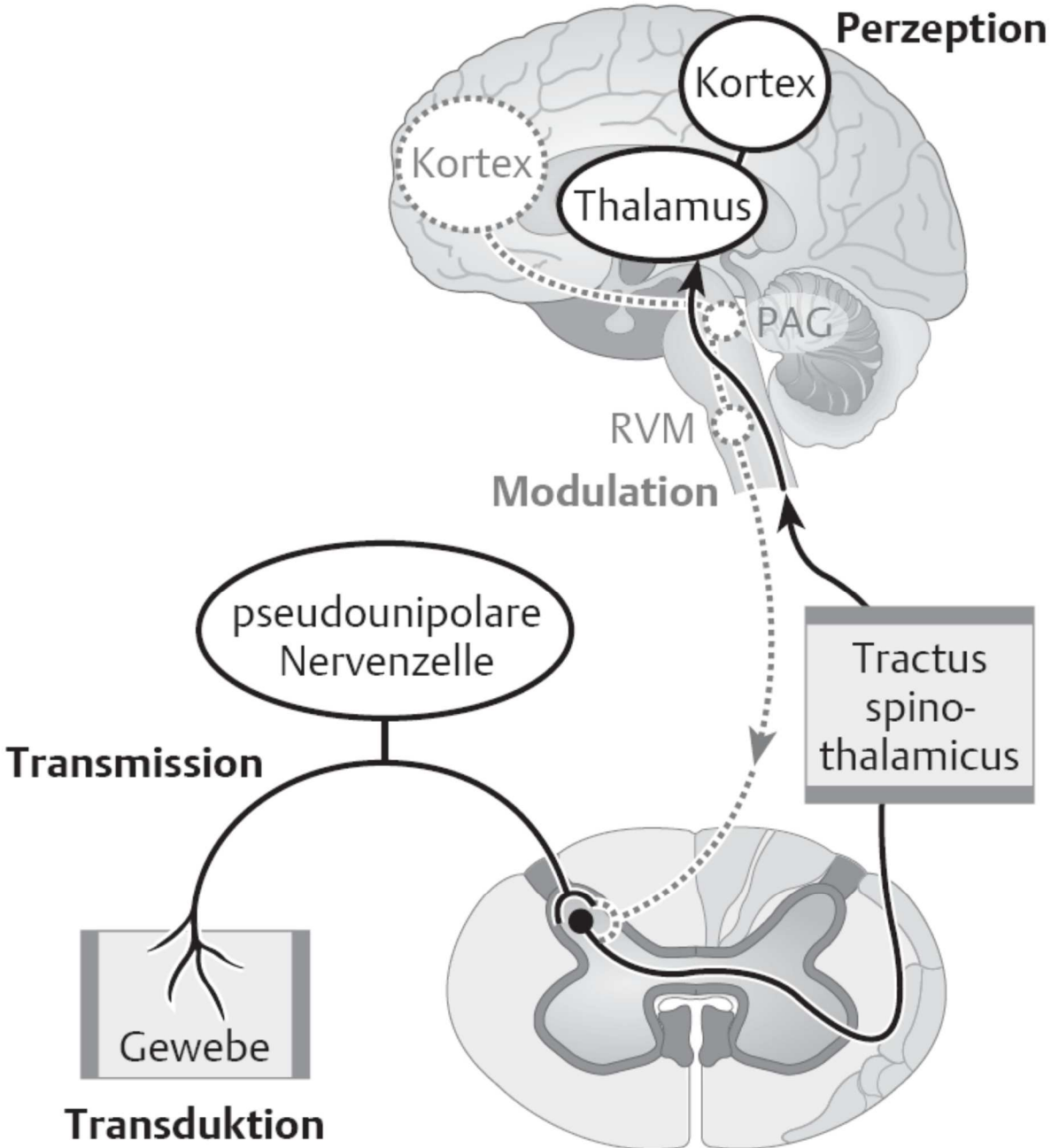


Neben endogenen Opioiden wie Leuk- und Met-Enkephalin, β-Endorphin oder Dynorphin binden auch exogene Opiode wie Morphin an die Opioidrezeptoren und haben analgetische Wirkung.

Bereits 1965 vermuteten Melzack und Wall, im Rahmen ihrer Gate-control-theory (Melzack und Wall 1965), dass absteigenden Bahnen, die in inhibierenden cerebralen Strukturen ihren Ursprung haben, eine große Bedeutung in der Unterdrückung der peripheren Schmerzverarbeitung zukommt. Eine solche Inhibition ist auf allen Ebenen der Schmerzverarbeitung möglich. Die absteigende segmentale Inhibition geht hierbei vor allem vom Hypothalamus, dem zentralen Höhlengrau (PAG) und der

rostralen ventralen Medulla (RVM), hier v.a. den Kerngebieten Nucleus raphe magnus und Nucleus reticularis paragigantocellularis, aus. Opioide aktivieren hier inhibitorische absteigende Neurone, die hauptsächlich an den Hinterhörnern des Rückenmarks und dort in der Substantia gelatinosa enden. Serotonin (5-HT) ist hier vermutlich einer der entscheidenden Transmitter zur Vermittlung des analgetischen Effektes (Basbaum und Fields 1984; Sandkühler 1996). Einen Überblick über die auf- und absteigenden nozizeptiven Bahnen gibt Abb. 1.2.

**Abb. 1.2:** Schmerzbahn (aus Sprenger T., Seifert C., Tölle T.R. Physiologische und pathophysiologische Grundlagen von Schmerz. In: Wippert P., Beckmann J. (Hrsg.) Stress- und Schmerzursachen verstehen. 1. Auflage. Thieme Verlag, 2009)



## 1.2 Akupunktur

### 1.2.1 Definition, Historisches, Traditionelle Chinesische Medizin

Die Akupunktur ist eine sehr alte Therapiemethode, deren Ursprünge bis 10.000 Jahre v. Chr. nach China (Focks et al. 2003) zurückreichen und die im 20. Jahrhundert auch Einzug in die westliche Medizin gehalten hat (Stux et al. 2003). Der Name Akupunktur entstand im 17. Jahrhundert aus den lateinischen Begriffen „acus“ für Nadel und „punctura“ für Stich, was der eigentlichen Durchführung der Akupunktur sehr nahe kommt.

Durch oberflächliches Durchstechen der Haut, nur wenige Millimeter tief im Gesicht, bis zu 1-2 cm tief etwa an Rücken oder Armen, mit dünnen Edelnadeln, sollen sogenannte „Akupunkturpunkte“ stimuliert werden. Diese Punkte liegen, nach Vorstellung der alten Chinesen, auf Meridianen also „Energiebahnen“ auf denen die „Lebensenergie“, das sogenannte „Qi“ fließen soll. Es existieren 12 Hauptmeridiane sowie etliche Nebenmeridiane, die über den gesamten Körper verteilt sind. Die Meridiane haben einen festen Verlauf und sind dabei bestimmten Organen, wie z.B. Dickdarm oder Leber, zugeordnet. Allerdings gibt es keinen festen Zusammenhang zwischen Name und zugehöriger therapeutischer Wirkung, so ist z.B. der Punkt Dickdarm 4, gelegen zwischen 1. und 2. Metakarpalknochen, ein Hauptpunkt für den Gesichts- und Mundbereich (Focks et al. 2003).

Materialien, die früher zur Akupunktur verwendet wurden, reichten von Steinnadeln über Bambussplinter oder Fischgräten bis hin zu Silbernadeln. Neben der Akupunktur stehen auch noch andere Stimulationsverfahren wie die Moxibustion, also die Applikation von Wärme, oder Akupressur, das Ausüben von Druck, zur Verfügung. Auch die Elektrostimulation bzw. Elektroakupunktur, d.h. die pulsierende Applikation von elektrischem Strom an Akupunkturpunkten, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz kommt, ist ein gängiges Verfahren (Stux et al. 2003, Toosizadeh et al. 2015, Choi et al. 2017). Hierbei werden Akupunkturnadeln zunächst wie bei der manuellen Akupunktur eingestochen, dann jedoch mit Elektroden verbunden und dauerstimuliert. Der Vorteil dieser Applikationsart liegt in der Möglichkeit, die Nadel und damit den Akupunkturpunkt längerfristig konstant (z.B. über 20-30 Minuten) und reproduzierbar zu stimulieren. Ferner kann durch die Elektroakupunktur ohne

Gewebeschädigung eine stärkere Stimulationsamplitude erreicht werden (Hammes et al. 2004).

In der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) nimmt die Akupunktur nur eine vergleichsweise kleinere Rolle ein. Andere Therapieverfahren wie chinesische Arzneitherapie und Diätetik, Schröpfen, Qi Gong u.v.a. sollen dabei an dieser Stelle nur ergänzend genannt werden.

### **1.2.2 Neurophysiologische Grundlagen und wissenschaftliche Erkenntnisse**

Mag die traditionelle Vorstellung von Akupunktur dem modernen Mediziner teilweise etwas schamanenhaft oder mystisch erscheinen und so gar nicht in das Bild der high-tech Medizin passen, so haben zahlreiche Studien und intensive Forschung in den letzten Jahrzehnten ihren Teil dazu beigetragen, die Akupunktur zu entmystifizieren und ihr eine Daseinsberechtigung in einer westlich geprägten Gesellschaft zu geben.

Heine konnte an anatomischen Präparaten zeigen, dass Akupunkturpunkte in hohem Maße Perforationen der oberflächlichen Körperfaszie mit durchtretenden Gefäß-Nerven-Bündeln entsprechen. Diese Gefäß-Nerven-Bündel weisen einen Durchmesser von 2-8 mm auf und sind an klassischen Akupunkturpunkten lokalisiert, was auf ein morphologisches Korrelat schließen lassen könnte (Heine 1988).

Durch die Akupunkturnadeln werden zudem in den Muskeln gelegene Rezeptoren gereizt, von denen Erregungsimpulse über Afferenzen der Typen A $\beta$  und A $\delta$  zu den Hinterhörnern des Rückenmarks geleitet werden (Pomeranz und Berman 2003). Von hier aus könnten analgetische Effekte auf verschiedenen Ebenen des ZNS ausgelöst werden.

#### **1.2.2.1 Akupunktur und Opioidsystem**

Dass den Opioiden eine entscheidende Rolle in der Akupunkturanalgesie zukommt, wurde bereits in den 1970er Jahren durch Arbeiten von Pomeranz und Chiu sowie Mayer suggeriert. Sowohl im Tierexperiment (Pomeranz und Chiu 1976) als auch beim Menschen (Mayer et al. 1977) konnte eine Antagonisierbarkeit der Akupunkturanalgesie durch den Opioidantagonisten Naloxon nachgewiesen werden. Auch in einer späteren Arbeit konnte die Wirkung der Akupunktur durch Naloxon

antagonisiert werden (Chao et al. 1999). Messparameter hierbei war, im Gegensatz zum Endorphinspiegel im peripheren Blut wie in den oben genannten Studien, die Blutdrucksenkung durch Elektroakupunktur (EA) nach Bradykininjektion in die Gallenblase von Katzen. Intravenöse Gabe von Naloxon wie auch lokale Injektion in die RVM ergaben eine antagonistische Wirkung, was auch den opioidvermittelten sympathiko-inhibitorischen Effekt von RVM-Neuronen zeigt (Chao et al. 1999).

Im Tierexperiment konnte ferner ein Endorphinanstieg in verschiedenen Arealen des ZNS nach Akupunktur mittels Elektrostimulation nachgewiesen werden. Hierbei wurden Anstiege in folgenden Gebieten berichtet: im PAG (Xie et al. 1983), im Nucleus raphe magnus (Zhang und Ku 1982), im Nucleus caudatus (He et al. 1985), im Thalamus (He et al. 1991), im limbischen System (He 1987) und der Substantia gelatinosa des Rückenmarks (Pomeranz und Cheng 1979; Vacca-Galloway et al. 1985). Guo et al. konnten eine erhöhte c-Fos-Expression als Indikator für neuronale Aktivität in opioidhaltigen Neuronen der RVM und des PAG zeigen (Guo et al. 2004). Li et al. zeigten im Tierexperiment eine deutlich erhöhte Bildung von Enkephalin in den Neuronen der RVM nach repetitiver Stimulation mit EA im Vergleich zur Sham-Stimulation. Dies zeigte sich auch noch zwei Tage nach Abschluss der Akupunkturbehandlung (Li et al. 2012).

Han und Wang untersuchten den Einfluss unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen bei EA auf die Freisetzung verschiedener Opiode in unterschiedlichen schmerzhemmenden Hirnregionen. Sie konnten nachweisen, dass es bei niederfrequenter Stimulation (mit 2 Hz) zu erhöhter Ausschüttung von Enkephalin und  $\beta$ -Endorphin kommt, während bei hochfrequenter Stimulation eine vermehrte Freisetzung von Dynorphin entsteht. Durch Läsion des Nucleus arcuatus des Hypothalamus bei Ratten konnte die Wirkung der niederfrequenten Stimulation aufgehoben werden, durch Läsion des Nucleus parabrachialis im Hirnstamm die Wirkung der hochfrequenten Stimulation (Han und Wang 1992). Das PAG ist das gemeinsame Element dieser beiden absteigenden inhibitorischen Systeme. Durch eine Kombination von hoch- und niederfrequenter Elektrostimulation kann nach dieser Theorie sowohl das hypothalamische Schmerzhemmsystem als auch die vom Hirnstamm ausgehende Inhibition aktiviert werden. Es käme demnach zur synergistischen Ausschüttung von Enkephalin,  $\beta$ -Endorphin und Dynorphin und damit zu einem verstärkten analgetischen Effekt (Han 2003).

Unterstützt wurden diese Annahmen durch Chen und Han, die zeigten, dass der analgetische Effekt der EA bei 2 Hz-Stimulation über  $\mu$ - und  $\delta$ -Rezeptoren vermittelt wird, der analgetische Effekt bei 100 Hz-Stimulation hingegen über  $\kappa$ -Rezeptoren (Chen und Han 1992).

### **1.2.2.2 Akupunktur und andere Neurotransmitter**

Neben dem Opioidsystem scheint auch das serotonerge System ein wichtiger Mediator der Akupunkturanalgesie zu sein. So konnte der antinozizeptive Effekt von Elektroakupunktur im Tierexperiment mittels intrazerebroventrikulärer Applikation von 5-HT imitiert werden, andererseits aber auch durch die Gabe des 5-HT-Syntheseinhibitors p-Chlorophenylalanin abgeschwächt werden (Han und Terenius 1982; Chang et al. 2004). Vor allem der 5-HT<sub>1A</sub>- und der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor scheinen dabei die analgetische Wirkung der Akupunktur zu vermitteln, während es sich beim 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor genau gegensätzlich zu verhalten scheint (Chang et al. 2004).

Bei Ratten, denen zuvor Reserpin zur Auslösung von Schmerzen und depressivem Verhalten injiziert wurde, führte EA mit 100-Hz-Stimulation, nicht jedoch die Stimulation mit 2 oder 50 Hz, zu einer erhöhten Serotoninsynthese im dorsalen Nucleus raphe mit Linderung der zuvor hervorgerufenen Beschwerden. Die Injektion von p-Chlorophenylalanin führte auch in dieser Studie zu einer teilweisen Aufhebung der Akupunkturwirkung (Wu et al. 2017).

### **1.2.2.3 Bildgebungsstudien bei Akupunktur**

Aus den Ergebnissen vieler Bildgebungsstudien erhärtete sich die These, dass analgetisch-wirksame Akupunktur an Punkten wie Di4 oder Ma36 zu einer Veränderung der neuronalen Aktivität vor allem im hypothalamisch-limbischen System führt (Wu et al. 2002).

Sowohl in Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) als auch in Studien mit H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-Positronenemissionstomographie (PET), in denen der regionale cerebrale Blutfluß (rCBF) als Parameter für die regionale cerebrale Aktivität verwendet wurde, zeigte sich Akupunktur-induziert im Vergleich zum Ruhezustand, eine signifikant erhöhte Aktivität im ACC, der Inselregion, im Kleinhirn und dem

frontalen Kortex (Biella et al. 2001; Hsieh et al. 2001) sowie im Hypothalamus (Wu et al. 1999, Hsieh et al. 2001). Dies sind jedoch Areale, die durch ihre Zugehörigkeit zum zentralen schmerzverarbeitenden System, auch durch sensorische Stimuli wie eben Schmerzreize aktiviert werden können.

Umso wichtiger also ist es Verum- und Sham- bzw. Minimalakupunktur zu vergleichen, um die spezifisch durch Verum-Akupunktur aktivierbaren Areale zu evaluieren. Hsieh et al. zeigten, dass eine Aktivierung des Hypothalamus nur durch Verumakupunktur (und nicht durch Sham-Akupunktur) ausgelöst wird und somit, dass der Hypothalamus ein Schlüsselement in der zentralen Verumakupunkturanalgesie sein könnte (Hsieh et al. 2001). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Wu et al. bereits 1999. Die Autoren zeigten, dass es durch analgetisch-wirksame Akupunktur zu einer Aktivierung im Hypothalamus und im N. accumbens kommt (Wu et al. 1999), die durch Minimalakupunktur nicht induzierbar ist. In einer späteren Studie zeigte sich auch eine Aktivierung anderer Hirnregionen wie z.B. dem primären somatosensorischen Kortex mittels Elektroakupunktur (im Vergleich zur manuellen Akupunktur) und eine signifikante Aktivierung des Hypothalamus im Vergleich von Verum-EA und Sham-EA (Wu et al. 2002). Im Bezug auf vorangegangene Studien (Wu et al. 1999, Hui et al. 2000, Biella et al. 2001, Hsieh et al. 2001) sah Wu darin eine signifikante Modulation des hypothalamisch- limbischen Systems durch EA (Wu et al. 2002). Auch tierexperimentell konnten durch Akupunktur vor allem Aktivierungen im limbischen System nachgewiesen werden, wobei Verum-Akupunktur im Vergleich zu einer Sham-Stimulation stärkere Aktivierungen bilateral in der Amygdala auslöste (Lu et al. 2014). Eine neuere Studie zeigte ferner, dass Akupunktur-induzierte Aktivierungsveränderungen im Gehirn auch durch die Auswahl der Akupunkturpunkte beeinflusst werden (Zeng et al. 2015).

Dougherty et al. untersuchten Unterschiede zwischen manueller Verum- und Sham-Akupunktur mittels fMRT und [<sup>11</sup>C]Diprenorphin-PET, also bezüglich regionalem cerebralen Blutfluss und endogener Opioidfreisetzung. In der fMRT zeigten sich unter Verum-Akupunktur im Vergleich zu Sham-Akupunktur Aktivierungen im medialen orbitofrontalen Cortex und Deaktivierungen in der Inselregion und im Hirnstamm. In der PET ergaben sich als Regionen mit reduzierter Opioid-Ligandenbindung bei Verum-Akupunktur im Vergleich zur Sham-Akupunktur die Inselregion, der ACC, der orbitofrontale Cortex und der Thalamus. Die Autoren schlossen daraus, dass der orbitofrontale Cortex, mit möglichen Projektionen zum Hypothalamus und dem PAG,



eine Rolle in der Akupunkturanalgesie durch Modulation absteigender Schmerzbahnen spielt (Dougherty et al. 2008). Kritisch anzumerken ist jedoch, dass bei den Analysen Signifikanzniveaus zugrunde gelegt wurden, welche allgemein bei Studien mit funktioneller Neurobildgebung aufgrund der erheblichen Gefahr von Fehlern 1. Art nicht anerkannt werden ( $p < 0,005$  bei den fMRT Ergebnissen und  $p < 0,05$  bei der Auswertung der PET Studie, jeweils ohne Korrektur für multiple Vergleiche).

#### **1.2.2.4 Akupunktur und das „Default Mode“ Netzwerk**

Es wird angenommen, dass das menschliche Gehirn in eine Vielzahl funktioneller Netzwerke untergliedert ist (Poldrack und Farah 2015). In der Vergangenheit ließen sich dabei zunächst zwei fundamentale, gegensätzliche Ruhenetzwerke identifizieren, in denen es zu Aktivierung bzw. Deaktivierung durch äußere Wahrnehmungen oder bestimmten Tätigkeiten bzw. in Ruhe kommt und die sich über verschiedene («large scale») Regionen des Gehirns erstrecken (Laufs et al. 2003).

Es wurde eine Konnektivität innerhalb dieser Netzwerke und eine Antikorrelation zwischen den beiden Netzwerken festgestellt (Greicius et al. 2003). Innerhalb des task-positiven Netzwerkes kommt es also zu einer Aktivierung durch äußere Reize oder Tätigkeiten und zu einer Deaktivierung in Ruhe, während es sich beim task-negativen Netzwerk genau gegensätzlich verhält (Golland et al. 2008). Letzteres trifft auf das sogenannte Default Mode Network (DMN) zu (Raichle et al. 2001). Es handelt sich dabei um ein Netzwerk, das vor allem in Ruhe aktiv ist - wenn sich das Gehirn sozusagen im „Ruhezustand“ befindet (task-negative network).

In verschiedenen fMRT-Untersuchungen wurden die anatomischen Bestandteile dieses Netzwerkes identifiziert und bestätigt (Raichle et al. 2001, Fox et al. 2005). Hierzu gehören unter anderem: der posteriore cinguläre Cortex (PCC), der mediale präfrontale Cortex (MPF), der Precuneus, der laterale parietale Cortex, der superiore frontale Cortex, der inferiore temporale Cortex, der parahippocampale Gyrus und die Kleinhirntonsillen.

In mehreren fMRT-Studien wurde ein Einfluss von Akupunktur auf das DMN festgestellt. So zeigten Hui et al., dass es unter Akupunktur zu einer signifikanten Deaktivierung bestimmter Anteile des DMN, hierbei v.a. im Bereich des PCC und des MPF, im Vergleich zur alleinigen taktilen Stimulation kam (Hui et al. 2009).

In einer weiteren Studie, die Akupunkturwirkung an Le2, Le3 und Ma44 untersuchte, zeigte sich ebenfalls eine stärkere Deaktivierung des DMN bei Verum- im Vergleich zur Sham-Akupunktur (Fang et al. 2009). Bereits 2005 kamen Napadow und Kollegen zu ähnlichen Ergebnissen. Es wurde manuelle Akupunktur (Ma36) mit taktiler Stimulation verglichen, wobei es nach Akupunktur zu einer Deaktivierung von limbischen und paralimbischen Regionen kam, u.a. PCC, MPF, Amygdala und anteriorer Hippocampus (Napadow et al. 2005).

2012 untersuchten Napadow et al. die Auswirkungen von Verum- im Vergleich zu Shamakupunktur mittels fMRT bei gleichzeitiger Messung autonomer Parameter wie der Herzfrequenz und des Hautwiderstands. Unter Verumakupunktur kam es zu einer stärkeren Absenkung der Herzfrequenz und einer Erhöhung des Hautwiderstands. In der fMRT zeigte sich parallel eine Aktivierung von S2, der vorderen Inselregion und im mittleren cingulären Cortex sowie eine Deaktivierung des DMN (Napadow et al. 2012). Im Rahmen der Regulation von Deaktivierungen des DMN und Aktivierungen task-positiver Netzwerke kommt wohl der vorderen Inselregion die Rolle eines Schaltzentrums zu. Dieser Mechanismus ließ sich in der Insel nur unter Verum- nicht aber unter Shamakupunktur nachweisen (Bai et al. 2009).

Neben der stärkeren Deaktivierung des DMN unter Verumakupunktur wurde auch eine verstärkte funktionelle Konnektivität zwischen Regionen des DMN und der schmerzverarbeitenden Hirnstrukturen durch Akupunktur gezeigt. So zeigten Zyloney et al. eine signifikant erhöhte Konnektivität zwischen dem PAG, dem PCC und dem Precuneus im Vergleich von Verum- und Shamakupunktur (Zyloney et al. 2010). Auch Dhond und Kollegen zeigten, dass es im Vergleich zwischen Sham- und Verumakupunktur zu einer erhöhten Konnektivität des DMN mit Schmerz- (PAG, ACC), affektiven (Amygdala, ACC) und Gedächtnisregionen (Hippocampus) durch Verumakupunktur kommt und auf diesem Weg möglicherweise die Verarbeitung und Wahrnehmung von Schmerzereignissen reguliert wird (Dhond et al. 2008).

### 1.2.3 Klinische Aspekte zur Akupunktur

In vielen Bereichen der Medizin ist der Einsatz von Akupunktur bereits Routine. Besonders häufig wird die Akupunktur in der Schmerztherapie eingesetzt. Bei dieser Indikation bestehen auch die besten Evidenzen hinsichtlich der Wirksamkeit. Im Allgemeinen ist bei klinischen Studien zur Akupunktur nur eine einseitige Verblindung möglich, da der jeweilige Akupunkteur wissen muss, welche Art der Behandlung er durchzuführen hat.

Mehrere große randomisierte Studien evaluierten die Unterschiede einer Akupunkturbehandlung im Vergleich zu Sham-Akupunktur oder keiner Akupunkturbehandlung bei Patienten mit chronischen Schmerzen.

In einer Studie mit insgesamt 1007 Patient mit chronischen Schmerzen bei Gonarthrose wurde die Wirksamkeit von Verumakupunktur und Shamakupunktur, jeweils in Verbindung mit Physiotherapie und ggf. medikamentöser Therapie, über 6 Wochen mit der alleinigen herkömmlichen Therapie verglichen. Die Patienten erhielten jeweils 10 Akupunkturbehandlungen bzw. hatten 10 Arztbesuche ohne Akupunkturbehandlung über einen Zeitraum von 6 Wochen. Die Evaluation der Beschwerden erfolgte mit einem gängigen Score (WOMAC Score) zur Beurteilung von Hüft- und Kniegelenksarthrose. Nach 26 Wochen zeigte sich eine deutliche Besserung der Beschwerden sowohl in der Verum- als auch der Shamgruppe im Vergleich zur konventionellen Therapie. (Scharf et al. 2006).

In einer großangelegten Cochrane-Übersichtarbeit von Studien (n=12, insgesamt 2349 Teilnehmer), die die Wirksamkeit von Akupunktur bei Spannungskopfschmerzen untersuchten, zeigte sich wiederum eine Überlegenheit der Verum-Akupunktur gegenüber der Sham-Akupunktur bei Patienten mit hochfrequenten bzw. chronischen Spannungskopfschmerzen (Linde et al. 2009).

Ein weiteres aktuelles Cochrane Review des gleichen Erstautors kam zu der Konklusion, dass Akupunktur bei Migräne eine vergleichbare Effektivität wie etablierte pharmakologische Prophylaxemöglichkeiten besitzt und dabei Verumakupunktur (ein wenig) wirksamer als Shamakupunktur ist (Linde et al. 2016).

In einer sehr grossen Studie untersuchten Jena et al. ferner die Wirkung von Akupunktur als Ergänzung zur Routinetherapie auf Patienten, die unter primären Kopfschmerzen litten. Über 3000 Patienten wurden auf eine jeweils etwa gleich große Akupunktur- (plus Routinetherapie) und eine Kontrollgruppe, die keine Akupunktur

aber Routinetherapie erhielt, randomisiert. Nach 3 Monaten zeigte sich eine deutlichere Besserung der Kopfschmerzsymptomatik unter Akupunktur und Routinetherapie als durch die alleinige Routinetherapie (Jena et al. 2008).

Witt et al. evaluierten 2006 den klinischen und ökonomischen Benefit von Akupunktur bei chronischen Rückenschmerzen. Ca. 2500 Patienten wurden auf eine Akupunktur- und eine Kontrollgruppe randomisiert. Dabei zeigte sich nicht nur eine signifikante Besserung der klinischen Symptomatik in der Akupunkturgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, sondern auch ein ökonomischer Vorteil (Witt et al. 2006).

Hammes et al. untersuchten den Einfluss von Akupunktur auf die Schmerzbewertung bei Patienten in verschiedenen Chronifizierungsstadien. Bei 165 untersuchten Patienten, die alle eine Akupunkturtherapie erhielten, wurde die affektive Schmerzbewertung deutlicher als die sensorische Schmerzbewertung beeinflusst, vor allem in höheren Chronifizierungsstadien. Je höher der Chronifizierungsgrad war, desto geringer der Einfluss auf die sensorische Schmerzbewertung. Somit scheinen Patienten mit chronischen Schmerzen, vor allem hinsichtlich der affektiven Schmerzbewertung von Akupunktur zu profitieren (Hammes et al. 2002).

Neben der zunehmenden Evidenz bezüglich der Wirksamkeit, ist ein weiteres Argument für die weite Verbreitung der Akupunktur die geringe Nebenwirkungsrate der Behandlung. Falls Nebenwirkungen auftreten, so handelt es sich meist um kleine Hämatome oder leichte Schmerzen an den Einstichstellen der Nadeln. Sehr selten treten kleine Organverletzungen, z.B. der Lunge, bei Akupunktur im Rücken- oder Brustbereich auf.

### 1.3 Positronenemissionstomographie (PET)

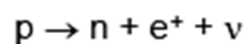
Die Positronenemissionstomographie (PET) ist ein nicht-invasives Schnittbildverfahren, durch das die lokale Aktivitätskonzentration von Positronen-emittierenden Substanzen qualitativ und quantitativ erfasst werden kann.

#### 1.3.1 Physikalische Grundlagen und Radiotracer

Der zu untersuchenden Person werden biologische Substanzen, die mit Positronenstrahlern radioaktiv markiert wurden entweder intravenös oder inhalativ verabreicht. Als Positronenstrahler werden instabile Elemente wie  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  oder  $^{13}\text{N}$  verwendet. Diese werden im Zyklotron synthetisiert. Im Zentrum des Zyklotrons befindet sich eine Ionenquelle, die geladene Teilchen erzeugt. Diese Teilchen werden durch ein Radiofrequenzfeld auf einer Spiralbahn, die durch Magnetfelder vorgegeben wird, beschleunigt und erreichen so einen energiereichen Zustand. Schließlich wird der Ionenstrahl aus dem Magnetfeld heraus auf ein Zielgas gelenkt, wobei die Positronenstrahler entstehen.

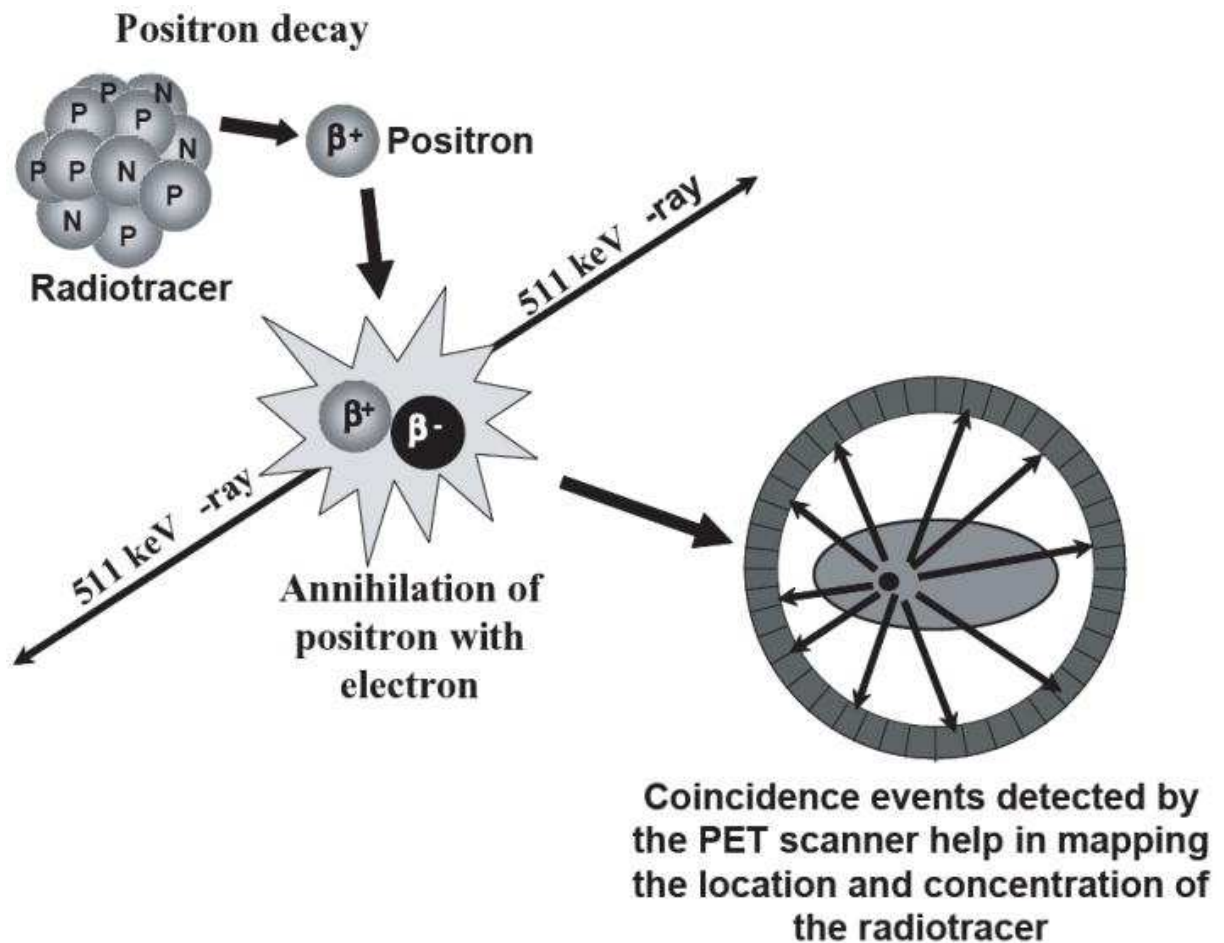
Die Atome gehen durch einen  $\beta$ -Zerfall in einen stabileren Zustand über. Hierbei wird ein Proton, unter Freisetzung eines Positrons und eines Neutrinos, in ein Neutron umgewandelt (siehe Abb. 1.4).

#### Abb. 1.3: Protonenzerfallsgleichung



Da das Neutrino weder Masse noch Ladung aufweist, tritt es mit keinen anderen Elementarteilchen in Wechselwirkung. Das Positron hingegen interagiert durch seine positive Ladung schon nach wenigen Millimetern mit einem Elektron aus der Umgebung. Da es sich dabei um das Antiteilchen des Positrons handelt, werden beide Teilchen vernichtet. Unter Aufrechterhaltung der Energieerhaltung entstehen dabei zwei Photonen als sogenannte Annihilationsstrahlung, also  $\gamma$ -Strahlung, die jeweils eine Energie von 511 keV aufweisen und diametral ( $180^\circ$ ) voneinander freigesetzt werden (siehe Abb. 1.5).

Abb. 1.4 Entstehung der  $\gamma$ -Strahlung (aus: Raddy und Robinson 2010)



Um die Strahlung zu messen, sind im Messgerät ringförmig Strahlungsdetektoren, sog. Kollimatoren, angebracht. Trifft ein Gammaquant auf einen Kollimator, so wird dieser nur registriert sofern innerhalb eines festgelegten Zeitintervalls (10-20 ns), dem Koinzidenzintervall, ebenfalls ein Gammaquant auf dem gegenüberliegenden Detektor registriert wird. Durch die Zeitmessung kann der Ort der Positronenvernichtung auf der Verbindungslinie der Kollimatoren errechnet werden. Die Kollimatoren bestehen aus Wismutgermanat-Szintillationskristallen und einem Photomultiplier, der den elektronischen Impuls erzeugt und verstärkt.

Die Genauigkeit der Ortsbestimmung hängt von der Breite der Detektoren ab. Je kleiner die Detektoren sind, umso höher ist die resultierende Auflösung. Als Maß für die Auflösung der PET-Kamera dient die Halbwertsbreite (FWHM = full width at half

maximum). Dies bedeutet, dass zwei Punkte zwei Halbwertsbreiten von einander entfernt sein müssen, um nachweisbar zu sein. Die Halbwertsbreite von PET-Geräten wie dem für die Messungen in der vorliegenden Arbeit verwendete Siemens CTI ECAT EXACT HR+ Scanner (Knoxville, TN, USA), liegt bei etwa 5 mm (Valk et al. 2003).

### *Radiotracer*

Häufig eingesetzte sogenannte Tracer sind  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  oder Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (FDG), wodurch sowohl Stoffwechselprozesse (FDG) als auch der regionale Blutfluss (Wasser) gemessen werden können.

Zudem können mit bestimmten Tracern die biochemischen Vorgänge an verschiedenen Rezeptoren untersucht werden. Hierfür werden sogenannte Radioliganden eingesetzt, die zumeist Agonisten bzw. Antagonisten an den jeweiligen Rezeptoren darstellen. Beispiele für mögliche zu untersuchende Rezeptoren sind Dopaminrezeptoren (z.B. mittels  $[^{11}\text{C}]\text{Racloprid}$ ,  $\text{D}_2$ -Rezeptorantagonist), Benzodiazepinrezeptoren (z.B. mittels  $[^{11}\text{C}]\text{Flumazenil}$ , GABA-A-Antagonist) oder eben Opioidrezeptoren (siehe unten).

### *Opioidliganden*

Die am häufigsten mit PET eingesetzten Opioidliganden sind  $[^{11}\text{C}]\text{Diprenorphin}$ ,  $[^{11}\text{C}]\text{Carfentanil}$  und  $[^{18}\text{F}]\text{Cyclofoxy}$ , gefolgt von  $[^{18}\text{F}]\text{Diprenorphin}$  und  $[^{11}\text{C}\text{-Me}]\text{Naltrindol}$  (Henriksen und Willoch 2008). Bei Carfentanil handelt es sich um einen  $\mu$ -Opioidrezeptoragonisten, bei Diprenorphin ( $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -), Cyclofoxy ( $\mu$ - und  $\kappa$ -) und Naltrindol ( $\delta$ -) jeweils um Opioidrezeptorantagonisten.

## **1.3.2 Fehlerquellen**

### **1.3.2.1 Schwächung**

Im Rahmen der Messung kommt es zur Abschwächung des Signals durch das Gewebe und Streustrahlung. Daher wird vor der eigentlichen Messung eine Schwächungskorrektur mittels der Transmissions-Aufnahme durchgeführt. Dabei wird eine externe, positronenstrahlende Ringquelle eingesetzt, wobei das eine Gammaquant durch das Gewebe des Patienten/Probanden auf dem Weg zum gegenüberliegenden Detektor abgeschwächt wird und das andere nicht. Zusammen mit einer Leeraufnahme kann dabei der Schwächungsfaktor bestimmt werden.

### **1.3.2.1 Zufällige Koinzidenz und Streuung**

Neben den echten Koinzidenzen werden auch zufällige Koinzidenzen und Streukoinzidenzen registriert. Bei zufälligen Koinzidenzen werden Photonen aus zwei verschiedenen Positronenvernichtungen von demselben Detektorpaar erfasst. Um diesen Einfluss zu verringern, werden die Zufallsinzidenzen durch Koinzidenzschaltkreise gezählt. Von Streukoinzidenz spricht man, wenn einer der beiden Gammaquanten vom Gewebe abgelenkt wird und somit zu einer fehlerhaften Ortung des Signals führt.

Durch abschirmende Bleisepten können diese Fehlerquellen zwar verringert werden, es kommt aber auch zu einer deutlichen Senkung der Zählrate der echten Koinzidenzen. Bei 3D-Aufnahmen wird regelhaft auf die Bleiabschirmung verzichtet und dabei die Streu- und Zufallskoinzidenzen, im Hinblick auf die bis zu sechsmal höhere Zählrate der Vernichtungsereignisse, in Kauf genommen.



## 2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Eine Beteiligung des opioidergen Systems an der analgetischen Wirkung von Akupunktur wird schon lange angenommen und diskutiert. Hierfür spricht unter anderem die Antagonisierbarkeit der Wirkung durch Naloxongabe (siehe Einleitung), Bislang konnte aber *in vivo* beim Menschen eine zerebrale Beteiligung des Opioidsystems an der akuten Elektroakupunkturwirkung noch nicht überzeugend nachgewiesen werden. In dieser Studie sollte nun mittels des non-selektiven Opioidrezeptorantagonisten [<sup>18</sup>F]Diprenorphin (bindet an  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -Rezeptoren) in der PET die Wirkung von Elektroakupunktur auf die endogene Opioidfreisetzung untersucht werden. Entsprechend der Hypothese, dass durch Akupunktur Opioide im Gehirn freigesetzt werden, sollten diese im Experiment nun den Radioliganden kompetitiv verdrängen bzw. zu einer verminderten Bindung des Liganden führen, wodurch es in der PET zu einer Signalminderung in den Bereichen der Opioidausschüttung kommen würde.

Es sollten hierzu freiwillige Probanden zweimalig untersucht werden und dabei einmal Verum-Elektroakupunktur, an analgetisch wirksamen Punkten, und einmal Sham-Elektroakupunktur, an Punkten, die nicht klassischen Akupunkturpunkten entsprechen, jedoch in deren Nähe lokalisiert sind, erhalten. Somit kann der Effekt der beiden unterschiedlichen Stimulationsverfahren auf das Opioidsystem als voxelweiser Vergleich der PET-Daten der beiden Stimulusbedingungen untersucht werden.

In dieser Arbeit sollten konkret folgende Fragen beantwortet werden:

- 1.) werden Opioide durch Verum-Elektroakupunktur im Gehirn stärker ausgeschüttet als durch Sham-Elektroakupunktur?
- 2.) in welchen Hirnregionen werden endogene Opioide durch Verum-Elektroakupunktur ausgeschüttet?

## 3. Material und Methoden

### 3.1 Studienteilnehmer

Für die Durchführung der Studie wurden 10 männliche Probanden rekrutiert, die zwischen 30 und 60 Jahre (Mittelwert:  $42 \pm 10,87$ ) alt waren. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren:

- keine vorherige Akupunkturbehandlung
- das Fehlen von schwerwiegenden neurologischen oder internistischen Vorerkrankungen
- die freiwillige Teilnahme an der Studie und eine schriftliche Einverständniserklärung

Da bei der Versuchsdurchführung eine arterielle Kanülierung der A. radialis notwendig war, wurde bei allen Probanden zunächst, neben Anamneseerhebung und Erläuterung des Studienablaufs, eine ausreichende arterielle Blutversorgung der Hände durch die A. ulnaris sichergestellt. Hierfür wurde der Allen-Test sowie eine dopplersonographische Untersuchung der beiden Arterien im Doppler-Labor der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München (TU München) durchgeführt. Zudem wurden die Probanden nach etwaigen inkorporierten Metallen, wie Implantaten oder Herzschrittmachern, befragt. Dies hätte ein weiteres Ausschlusskriterium dargestellt, da alle Probanden zusätzlich eine cerebrale Kernspintomographie (MRT) erhielten, um eine neuroanatomische Anomalie/Pathologie auszuschließen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der TU München genehmigt. Die Studienteilnehmer wurden, gemäß der Erklärung von Helsinki, mündlich und schriftlich über den Ablauf der Untersuchung und hinsichtlich möglicher gesundheitlicher Risiken aufgeklärt. Es stand den Teilnehmern frei, jederzeit und ohne Angabe von Gründen, ihre Teilnahme an der Studie zu beenden.

Um eine möglichst homogene Studienpopulation zu erreichen, wurden Teilnehmer weiblichen Geschlechts nicht berücksichtigt, da Frauen einerseits andere Schmerzschwellen als Männer aufweisen (Rolke et al. 2006) und zudem die Schmerzwahrnehmung und die Opioidrezeptordichte während des Menstruationszyklus Schwankungen unterliegt (Hellström et al. 2000). Ferner

unterscheiden sich Männer und Frauen im Metabolismus des verwendeten opioidergen Liganden (Henriksen et al. 2006).

### **3.2 Versuchsablauf**

Die Versuche wurden in den Räumen der Nuklearmedizinischen Klinik der TU München durchgeführt. Die Probanden wurden an zwei verschiedenen Terminen, die im Mittel 91,7 Tage auseinanderlagen, mittels PET untersucht. Dabei erhielten sie an einem Termin Verumakupunktur (VA) und am anderen Shamakupunktur (SA). Die Probanden erhielten die Information, dass zwei verschiedene Stimulationsarten verglichen werden sollten. Die eine Hälfte der Teilnehmer erhielt am ersten Termin VA, die andere Hälfte am zweiten. Somit liegt ein einseitig verblindetes, pseudo-randomisiertes Studiendesign vor.

Vor der Durchführung der eigentlichen Untersuchung wurde eine Urinprobe der Studienteilnehmer zur Screening-Untersuchung in das Toxikologische Labor der II. Medizinischen Klinik der TU München geschickt, um den Gebrauch von Cannabinoiden, Opioiden, Amphetaminen, Cocain und Alkohol auszuschließen.

Der Ablauf der Untersuchung am PET-Untersuchungstag gliederte sich wie folgt:

- aktuelle Anamnese, Urinprobe, anschließend Lagerung im PET-Gerät
- arterielle Kanülierung der rechten A. radialis
- linksseitiger venöser Verweilkatheter
- Beginn der Elektroakupunktur
- Befragung nach De-Qi-Sensation nach Einbringung jeder Nadel
- NRS-Rating bezüglich der affektiven Schmerzwahrnehmung durch die Akupunktur
- 10-minütiger Transmissionsscan zur Schwächungskorrektur
- 25 Minuten nach Akupunkturbeginn: Injektion des Tracers
- 30 Minuten nach Akupunkturbeginn: Ende der Akupunktur
- 120-minütiger PET-Scan nach Injektion
- nach Ende des Scans Entfernung der Kanülen und Anlegen eines Druckverbands am rechten Handgelenk

### 3.3 Durchführung der Akupunktur

#### 3.3.1 Auswahl der Punkte

Zur Durchführung der Akupunktur wurden 4 Akupunkturpunkte ausgewählt. Bei diesen Punkten handelte es sich um „Hegu“ (=Dickdarm 4 (Di4)), „Quchi“ (=Dickdarm 11 (Di11)), „Zusanli“ (=Magen 36 (Ma36)) und „Sanyinjiao“ (=Milz 6 (Mi6)). Di4 und Ma36 wurden auf der linken, Di11 und Mi6 auf der rechten Körperhälfte akupunktiert.

Bei allen ausgewählten Punkten handelt es sich nach Lehre der klassischen Akupunktur um sehr wichtige Punkte (Focks et al. 2003).

Di4 liegt zwischen dem ersten und zweiten Metakarpalknochen und ist ein wichtiger analgetischer Punkt, der schon in vielen Studien zur Akupunkturanalgesie Verwendung gefunden hat (Wu et al. 1999, Hui et al. 2000, Hsieh et al. 2001, Shokrani et al. 2014).

Ein ebenfalls bedeutender analgetisch wirksamer Punkt ist Ma36. Er ist einen Querfinger lateral der Tibiavorderkante in Höhe des Unterrandes der Tuberositas tibiae lokalisiert. In zahlreichen Studien (Wu et al. 1999, Biella et al. 2000, Zhang et al. 2003, Chang et al. 2004) wurde seine Bedeutung zur analgetischen Wirkung von Akupunktur untersucht.

Mi6 wird bei vielfältigen Scherzphänomenen in der klinischen Arbeit mit Akupunktur eingesetzt (Focks et al. 2003) und seine Wirksamkeit ist auch schon in Studien untersucht worden (Zhang et al. 2003 und 2004). Er ist vier Querfinger über der höchsten Stelle des Malleolus medialis an der Hinterkante der Tibia gelegen.

Indikationen zur Akupunktur von Di11 sind ebenfalls unterschiedliche Arten von Schmerzen (Che-Yi et al. 2005). Bei 90° angewinkeltem Ellenbogen ist er am lateralen Ellenbogenfaltenende aufzufinden.

Die vier Punkte wurden zum einen wegen ihrer analgetischen Wirkung, aber auch aufgrund ihrer Lokalisation und guten Zugänglichkeit im PET-Scanner ausgesucht. So wurde je eine Extremität, einmal proximal (Di11 bzw. Ma36) und einmal distal (Di4 bzw. Mi6) akupunktiert, um dafür zu sorgen, die Akupunktur möglichst homogen zu gestalten, damit der Proband seine Aufmerksamkeit nicht auf eine Stelle fokussiert und das ZNS Signalinput aus verschiedenen Körperregionen erhält.

Die Sham-Akupunkturpunkte befanden sich in unmittelbarer Nähe der Verum-Akupunkturpunkte (ca. 1-2 cm entfernt, jedoch nicht auf einem Meridian), so dass die

akupunkturaiven Probanden keinen Unterschied in der Lokalisation ausmachen konnten.

### 3.3.2 Akupunkturnadeln und Stimulationsgerät

Für die Akupunktur wurden Stahlnadeln der Firma asiamed™ (0,25x40mm) benutzt, zur Elektrostimulation der Nadelstimulator AS Super 4 der Firma schwa-medico™ GmbH, Ehringshausen.

**Abb. 3.1:** Akupunkturnadelstimulator



Als Stimulationsparameter können an dem Gerät sowohl Frequenz als auch Amplitude für jeden Kanal einzeln eingestellt werden.

Als Masseelektroden wurden mehrfach verwendbare Selbstklebeelektroden (ebenfalls schwa-medico™ GmbH, Ehringshausen) verwendet. Diese wurden in der Nähe (ca. 8-10 cm) der Insertionsstelle platziert. Jeder Kanal verfügte über zwei Ausgänge, der eine wurde mit der Nadel, der andere mit der Elektrode verbunden.

### 3.3.3 Praktische Durchführung

Die Akupunktur wurde an beiden Terminen und allen Probanden von einem erfahrenen Akupunkteur durchgeführt. Wie schon oben erwähnt, erhielt die eine Hälfte der Probanden, entsprechend einer vorab erstellten und nur dem Akupunkteur bekannten Pseudorandomisierungsliste, am ersten PET-Termin VA, die andere Hälfte am zweiten PET-Termin.

Zunächst wurden die genannten Punkte nacheinander akupunktiert, anschließend die Nadeln mit dem Stimulationsgerät verbunden und mit der Elektrostimulation begonnen.

Bei jeder Nadelinsertion wurde der Proband nach dem Vorhandensein der sog. „De-Qi-Sensation“ befragt (ja/nein). De-Qi ist ein Maß dafür, ob der Akupunkturpunkt auch wirklich durch die Nadel stimuliert wurde und damit ein traditionelles Maß für die Wirksamkeit der Akupunktur. Falls De-Qi erreicht wird, verspürt der Proband/Patient nach Einstich und Drehung der Nadel ein elektrisierendes Gefühl, das sich nach klassischer Akupunkturlehre auch im Meridianverlauf ausbreiten kann.

Die Probanden wurden zudem an beiden Messtagen zur Beurteilung der Schmerzhaftigkeit und affektiven Beurteilung der Akupunktur aufgefordert. Die Versuchspersonen sollten beides auf einer Skala von 0 bis 10 bewerten (numerische Ratingskala, NRS), wobei 10 die jeweils maximale Ausprägung der Empfindung bzw. 0 keinerlei Schmerz oder affektive Beeinträchtigung darstellt.

### **3.3.4 Parameter der Akupunktur**

Die Eindringtiefe der Nadeln war bei VA und SA identisch und lag je nach Lokalisation des Akupunkturpunktes und Gewicht des Probanden bei ca. 2 cm.

Die Amplitude, also Stärke der Elektrostimulation wurde bei jedem Probanden individuell an jedem einzelnen Punkt bis kurz unterhalb der persönlichen Schmerzschwelle gesteigert und dann bis zum Ende der Akupunktur belassen. Somit sollte ein möglichst starker Stimulus erzeugt werden, ohne jedoch durch die Stimulation selbst Schmerzen hervorzurufen.

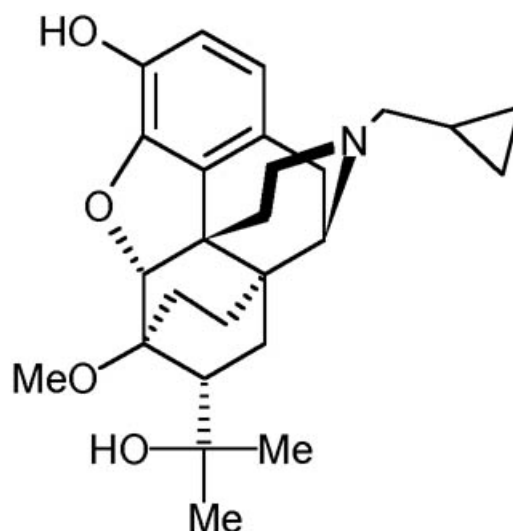
Desweiteren wurden zur Stimulation zwei verschiedene Frequenzen gewählt. So wurden Di4 und Ma36 jeweils mit einer Frequenz von 2 Hz stimuliert, Di11 und Mi6 jeweils mit 100 Hz. Im Tierexperiment konnten Han und Wang zeigen, dass durch Stimulation mit verschiedenen Frequenzen verschiedene endogene Opiode freigesetzt werden, die wiederum an verschiedenen Rezeptoren binden (Han und Wang 1992).

### 3.4 Durchführung der PET-Scans

#### 3.4.1 [<sup>18</sup>F]Diprenorphin

Diprenorphin (siehe Abb. 3.2) ist ein non-selektiver Opioidrezeptorantagonist, der an  $\mu$ -,  $\kappa$ - und  $\delta$ -Rezeptoren bindet.

**Abb. 3.2:** Strukturformel von Diprenorphin (aus: [diprenorphine.com/diprenorphine.jpg](http://diprenorphine.com/diprenorphine.jpg), Stand 18.08.2011)



Als <sup>18</sup>F markierter Radiotracer, zeichnet sich [<sup>18</sup>F]Diprenorphin durch eine lange Halbwertszeit ( $t_{1/2} = 110$  min) aus, so dass längere Scans und flexiblere Studiendesigns möglich sind. Die genauen Syntheseschritte von [<sup>18</sup>F]Diprenorphin wurden andernorts beschrieben (Wester et al. 2000).

#### 3.4.2 PET-Scanning

Zur Durchführung der PET-Scans wurde ein Siemens CTI ECAT EXACT HR+ Scanner (Knoxville, TN, USA) verwendet. Das Gerät lief im 3D-Modus mit zurückgezogenen Bleisepten. Um die Anzahl der zufälligen Messereignisse zu verringern, wurde der Kopf der Probanden in einem sog. „neck-shield“ (NeuroShield, Scanwell Systems, Lavigne, St. Montreal, Kanada) gelagert. Dabei handelt es sich um eine C-förmige

Bleiabschirmung, die die Streustrahlung aus dem restlichen Körper minimiert (siehe Abb. 3.3).

**Abb. 3.3:** Versuchsaufbau des Akupunktorexperiments im PET-Scanner mit rechtsseitiger arterieller Kanülierung und Verwendung des NeuroShields.



Der Scanner hatte ein Bildfeld ("field of view") von 15,5 cm. Zur Schwächungskorrektur wurde vor dem eigentlichen Scan ein 10-minütiger Transmissionscan durchgeführt, dabei wurden die Probanden aufgefordert, ruhig liegen zu bleiben und die Augen geschlossen zu halten. Auch während der Messung sollten sich die Probanden möglichst wenig bewegen, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Aus diesem Grund wurde auf eine bequeme Lagerung der Studienteilnehmer vor Beginn der Akupunktur und Messung besonderer Wert gelegt.

Nach Abnahme einer ersten arteriellen Blutprobe, erfolgte die Injektion des Tracers (2,5 mCi) als einmalige venöse Bolusgabe. Zum gleichen Zeitpunkt wurde die Messung gestartet.



In früheren Studien (Spilker et al. 2004, Boecker et al. 2005) wurde gezeigt, dass die Messung mindestens 90 min andauern muss, um das Verteilungsvolumen des  $^{18}\text{F}$ -Diprenorphin adäquat bestimmen zu können. In der vorliegenden Studie wurde ein Messzeitraum von jeweils 120 min gewählt. Die Länge der einzelnen Frames betrug 12 x 10 s, 3 x 20 s, 7 x 1 min, 4 x 2 min und 20 x 5 min, wodurch sich eine Gesamtzahl von 46 Frames ergab.

Arterielle Blutentnahmen erfolgten in den ersten beiden Minuten so zahlreich wie möglich, bis Minute 17 alle 2 ½ min, ab Minute 20 dann alle 5 min. Aus den daraus gewonnenen Aktivitätsmessungen wurde die für die spätere Datenauswertung mit absoluter Quantifizierung (siehe dort) verwendete arterielle Input-Funktion als Aktivitäts-Zeit-Funktion der Tracerkonzentration berechnet (Wester et al. 2000). Nach 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min sowie 120 min wurden separate venöse Blutproben zur Metabolitenbestimmung entnommen. Somit konnte die Input-Funktion mittels der arteriellen Metabolitenkonzentration korrigiert werden (Spilker et al. 2004).

### **3.5 Datenauswertung**

#### **3.5.1 Datenvorbereitung ("preprocessing")**

Um die gemessenen PET-Daten einer statistischen Analyse unterziehen zu können, mussten die Daten zunächst im sog. „preprocessing“ für die Analyse vorbereitet werden. Über verschiedene Zwischenschritte werden dabei Bewegungsartefakte und anatomische Unterschiede zwischen den Probanden ausgeglichen und v.a. die faktisch am Rezeptor gebundenen Anteile des Tracers ermittelt (absolute Quantifizierung). Die dafür verwendeten Programme waren PMOD (PMOD Technologies Ltd., Zürich, Schweiz) und Statistical parametric mapping (SPM5) (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, U.K.).

Zur Reduzierung des Einflusses von Bewegung auf die regionale Auswertung, wurden die Datensätze jeweils an einem Frame mit hohem Signal-Rausch-Verhältnis neu ausgerichtet (= „realignment“) und erneut in Schichten zerteilt (= „resliced“).

Mittels der stereotaktischen Normalisierung wurden die anatomischen Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden ausgeglichen. Dabei werden die anatomischen Strukturen der jeweiligen Probanden durch Verformung (lineare und nicht-lineare

Transformation) einem ligandenspezifischen Standardgehirn angepasst. Somit wird sichergestellt, dass bei der späteren statistischen Auswertung auch wirklich die jeweils korrespondierenden anatomischen Strukturen miteinander verglichen werden.

Wie schon unter 3.4.2 erwähnt, lässt sich das Verteilungsvolumen des Tracers aus der metabolitenkorrigierten arteriellen Input-Funktion berechnen. Die absolute Quantifizierung wurde mittels eines datengetriebenen Algorithmus (DEPICT-Software) durchgeführt (Gunn et al. 2002).

In einem anschließenden Verarbeitungsschritt wurden die Daten geglättet (= „spatial smoothing“), um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Die räumliche Glättung wurde mit 10 mm FWHM mittels eines isotropen Gauss'schen Kerns vorgenommen.

### **3.5.2 Statistische Analyse**

Nach Durchführung der absoluten Quantifizierung wurden im Rahmen der voxelweisen statistischen Analyse die parametrischen Bilder der Verum- bzw. Sham-Kondition der Probanden mittels eines gepaarten t-Tests (paired t-test) verglichen. Unterschiede im globalen Verteilungsvolumen zwischen den beiden Scans wurden durch proportionale Skalierung ausgeglichen. Der gepaarte t-Test wurde mittels SPM5 durchgeführt.

Angesichts der genannten Vorarbeiten wurde die statistische Analyse auf vordefinierte Hirnregionen beschränkt, um mögliche Fehler 1. Art zu reduzieren. Als „regions of interest“ wurde dabei folgende Areale definiert: Hirnstamm, Hypothalamus, Amygdala und Insula. Ferner wurden Veränderungen in den zum „default mode network“ (DMN) gehörigen Hirnarealen untersucht. Hierzu wurde eine DMN-Maske verwendet, die im Rahmen einer vorhergehenden resting state fMRI-Studie zum DMN erstellt wurde (Riedl et al. 2011). In den genannten Regionen wurde eine statistische Signifikanzschwelle von  $p \leq 0,001$  unkorrigiert für multiple Vergleiche verwendet. Ferner sollten Areale mit Voxeln (Cluster), welche das eben genannte Kriterium erfüllten, zudem mindestens 5 benachbarte Voxel umfassen, um als signifikant akzeptiert zu werden.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Psychophysische Ergebnisse**

#### **4.1.1 Subjektive Wirksamkeit der Akupunkturbehandlung**

Die Probanden wurden befragt, welches der beiden Verfahren sie für das wirksamere hielten. Drei Probanden hielten die Sham-EA für das Wirksamere, vier die Verum-EA und drei konnten keinen Unterschied in der subjektiven Wirksamkeit feststellen. Im Chi-Quadrat-Test zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Art der Akupunkturbehandlung und der subjektiven Einschätzung der Probanden bezüglich deren Wirksamkeit ( $p=0,87$ ). Die Probanden können somit hinsichtlich der Art der jeweilige Akupunkturbehandlung als effektiv verblindet angesehen werden.

#### **4.1.2 Sensorische Schmerzbeurteilung und affektive Beurteilung („unpleasantness“) der Akupunktur**

Vor Injektion des Tracers wurden die Probanden aufgefordert, die Schmerzhaftigkeit (Intensität) der Akupunktur bzw. die affektive Beeinträchtigung durch die Akupunktur auf eine Skala von 0 bis 10 zu bewerten. Hierbei ergab sich für die Verum-EA ein durchschnittlicher Wert von 2,6 bzw. 5,1 ( $SD=2,17$  bzw. 1,91) und für die Sham-EA ein durchschnittlicher Wert von 1,75 bzw. 4 ( $SD=1,37$  bzw. 2,05). Sowohl die Unterschiede in der Schmerzbewertung als auch in der affektiven Bewertung der Akupunktur waren statistisch nicht signifikant (gepaarter t-Test;  $p=0,27$  bzw. 0,17).

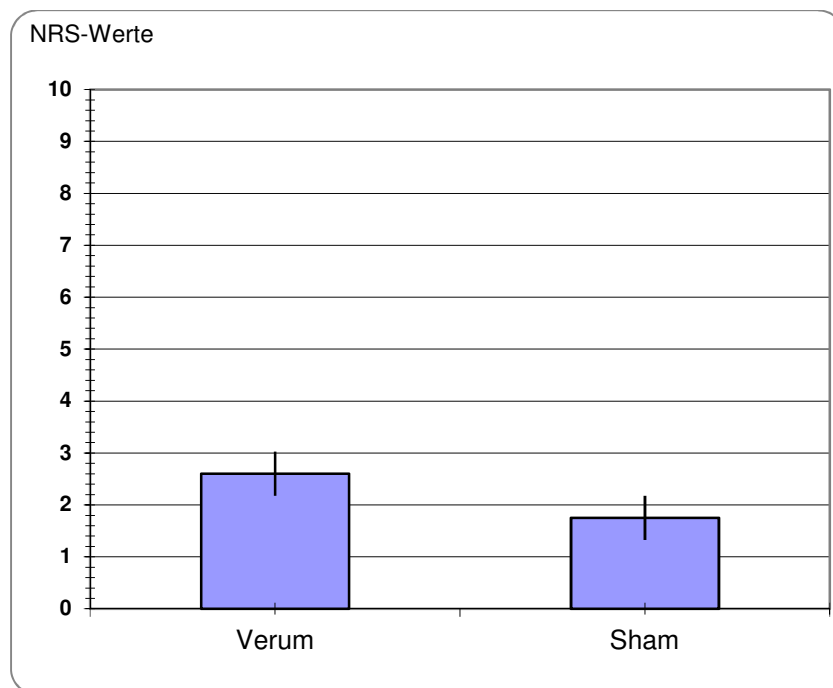
Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse zeigen die Abb. 4.1 und 4.2 sowie die Tab. 4.1 und 4.2.

**Tab. 4.1:** Schmerzhaftigkeit der EA

| Schmerz |            |      |
|---------|------------|------|
| n       | Verum      | Sham |
| 1       | 4          | 3    |
| 2       | 3          | 2    |
| 3       | 0          | 0    |
| 4       | 4          | 2    |
| 5       | 4          | 2    |
| 6       | 4          | 4    |
| 7       | 6          | 0    |
| 8       | 1          | 2    |
| 9       | 0          | 0    |
| 10      | 0          | 2,5  |
| MW      | 2,6        | 1,75 |
| SD      | 2,17       | 1,36 |
| SEM     | 0,68       | 0,43 |
| t-Test  | p=0,265005 |      |

(Werte auf NRS, rating vor Injektion, n = Versuchsperson, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler)

**Abb. 4.1:** Schmerzhaftigkeit der Akupunktur (Mittelwerte mit SEM)

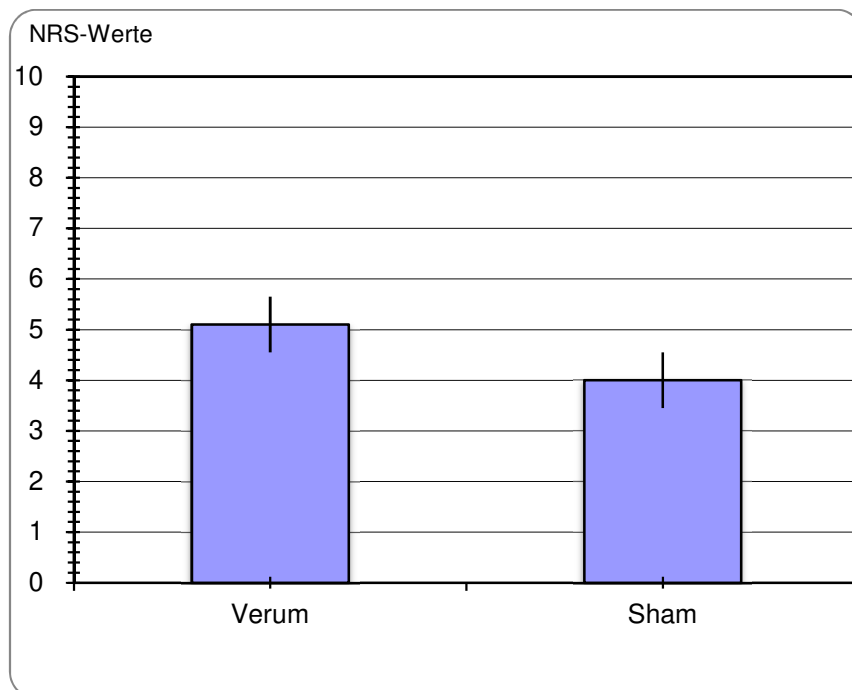


**Tab. 4.2:** Affektive Beeinträchtigung durch die Akupunktur

| Affektive Beeinträchtigung |            |      |
|----------------------------|------------|------|
| n                          | Verum      | Sham |
| 1                          | 5          | 4    |
| 2                          | 1          | 1    |
| 3                          | 7          | 4    |
| 4                          | 5          | 8    |
| 5                          | 6          | 4    |
| 6                          | 8          | 5    |
| 7                          | 6          | 2    |
| 8                          | 4          | 4    |
| 9                          | 4          | 6    |
| 10                         | 5          | 2    |
| MW                         | 5,1        | 4    |
| SD                         | 1,91       | 2,05 |
| SEM                        | 0,60       | 0,65 |
| t-Test                     | p=0,169816 |      |

(Werte auf NRS, rating vor Injektion, n = Versuchsperson, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler)

**Abb. 4.2:** Affektive Beeinträchtigung durch die Akupunktur (Mittelwerte mit SEM)



## 4.2 De-Qi-Empfindung

Die Probanden wurden sowohl zu Beginn der Verum-EA als auch zu Beginn der Sham-EA jeweils nach Nadelinsertion befragt, ob sie eine sogenannte De-Qi-Sensation verspüren, d.h. ob nach Einstich und Drehung der Nadel ein elektrisierendes Gefühl (siehe auch in „Durchführung der Akupunktur“) aufgetreten ist.

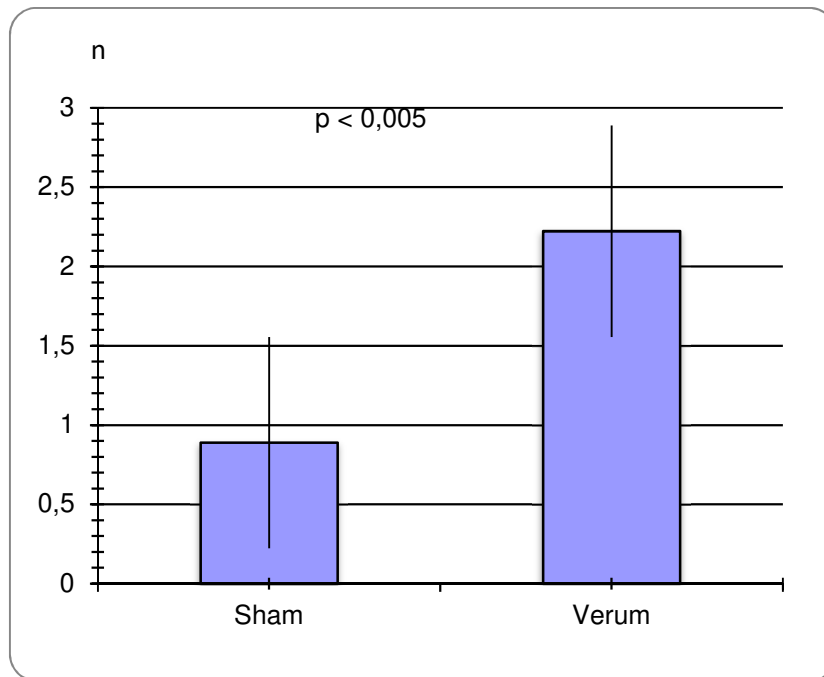
Unter Verum-EA wurden an durchschnittlich 2,2 der Akupunkturpunkte De-Qi Wahrnehmungen ausgelöst (SD=1,14), während dies unter Sham-EA nur an durchschnittlich 0,9 der Akupunkturpunkte ausgelöst wurde (SD=0,74). Der Unterschied in der Anzahl der ausgelösten De-Qi-Sensationen war statistisch signifikant ( $p < 0,005$ ). Keiner der Probanden erlebte unter Sham-EA mehr De-Qi-Sensationen als unter Verum-EA.

**Tab. 4.3:** De-Qi-Empfindung

| De-Qi  |             |       |
|--------|-------------|-------|
| n      | Verum*      | Sham* |
| 1      | 1           | 0     |
| 2      | 2           | 0     |
| 3      | 0           | 0     |
| 4      | 4           | 1     |
| 5      | 3           | 1     |
| 6      | 2           | 1     |
| 7      | 3           | 2     |
| 8      | 3           | 1     |
| 9      | 2           | 2     |
| 10     | 2           | 1     |
| MW     | 2,20        | 0,90  |
| SD     | 1,14        | 0,74  |
| SEM    | 0,36        | 0,23  |
| t-Test | p=0,0018958 |       |

(\* = Zahlenwert gibt an, an wie vielen Punkten De-Qi aufgetreten ist, n = Versuchsperson, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, SEM = Standardfehler)

**Abb. 4.3:** De-Qi-Sensation (Mittelwerte mit SEM)



(n = Anzahl der ausgelösten De-Qi-Sensation)

### 4.3 Stimulationsparameter

Die einzelnen Versuchsteilnehmer wurden an jeder Nadel bis kurz unterhalb der individuellen Schmerzschwelle stimuliert. Die durchschnittliche Stromstärke unter Verum-EA betrug 4,85 mA (SD=3,25) und unter Sham-EA 4,96 mA (SD=3,02). Zwischen Verum-EA und Sham-EA bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Stimulationsintensität (gepaarter t-Test;  $p=0,85$ ).

#### 4.4 Akupunktur-induzierte Veränderungen der supraspinalen Opioidrezeptor-verfügbarkeit

In Abb. 4.4 ist repräsentativ die Verteilung von Opioidrezeptoren im Gehirn eines der Studienprobanden, gemessen mittels [<sup>18</sup>F]Diprenorphin-PET, dargestellt.

Die [<sup>18</sup>F]Diprenorphin-PET-Untersuchung zeigte nach Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA eine verminderte Anzahl von verfügbaren Rezeptoren in der rechtsseitigen Inselregion (Z=3,16, Clustergrösse in der vordefinierten ROI: 32 Voxel, Koordinaten des Maximums (x/y/z): 40/24/-4), im linksseitigen PCC (Z=3,29, Clustergrösse in der vordefinierten ROI: 5 Voxel, Koordinaten des Maximums (x/y/z): -4/-14/-46) bzw. Precuneus/PCC (Z-Wert: 3,44 bzw. 3,07, Clustergrösse in der vordefinierten ROI: 26 bzw. 23 Voxel, Koordinaten der Maxima (x/y/z): -14/-34/-48, -10/-56/28) und im Precuneus beidseits (Z-Wert: 3,47 bzw. 3,26, Clustergrösse in der vordefinierten ROI: 11 bzw. 18 Voxel, Koordinaten der Maxima (x/y/z): -14/-80/34, 16/-58/44).

Im Bereich der Brücke (Koordinaten des Maximums (x/y/z) 2/-24/-24, Z-Wert: 2,03), des PAG (Koordinaten des Maximums (x/y/z) 2/-30/-14, Z-Wert: 1,8) und des Mittelhirns (Koordinaten des Maximums (x/y/z) 10/-22/-10, Z-Wert: 2,68) zeigten sich Trends, das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht.

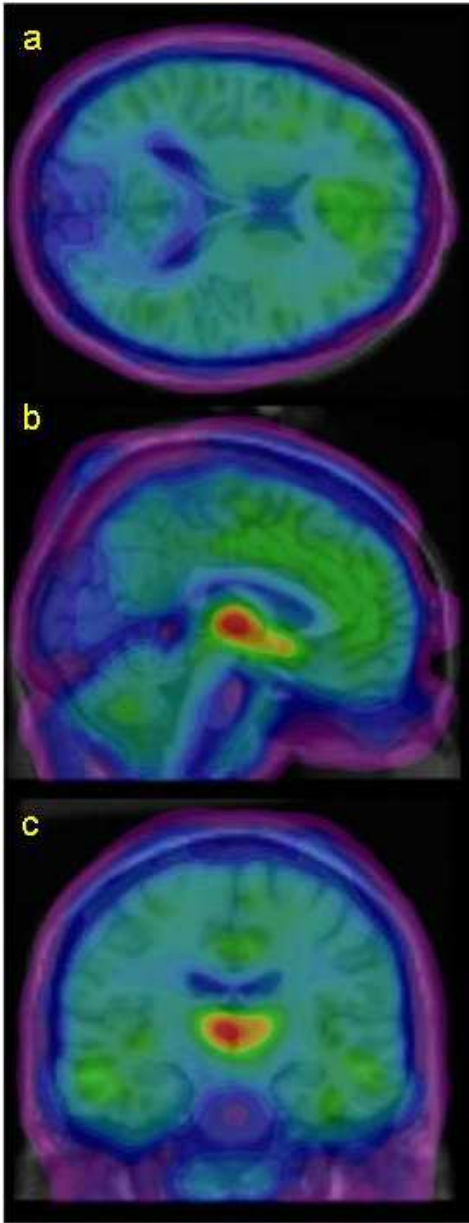
Die Lage der signifikanten Cluster in der Inselregion sowie im Precuneus und PCC, sind in den Abbildungen 4.5, 4.6, 4.7 und 4.8 dargestellt. Eine Übersicht der Statistik findet sich in Tab. 4.4.



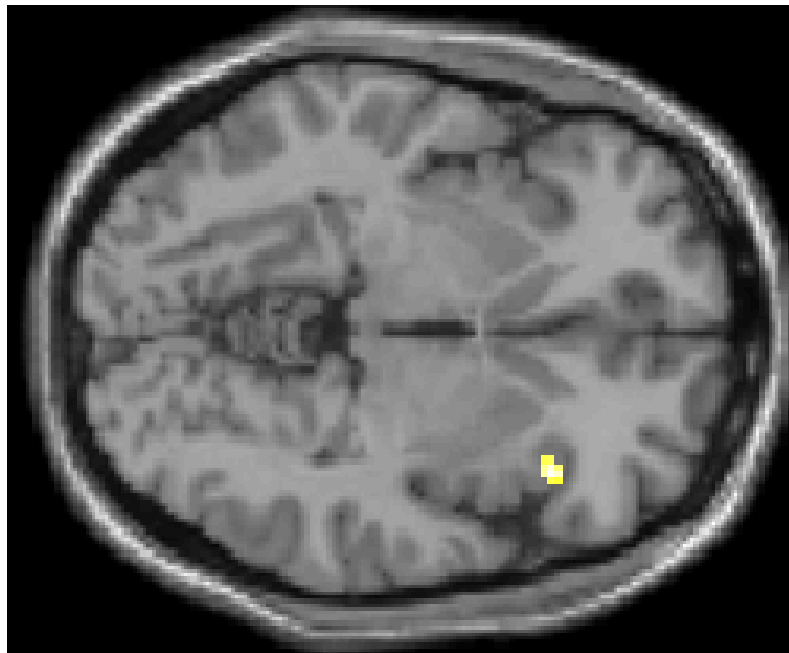
**Tab. 4.4:** Gehirnregionen mit verminderter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA (smoothing 10 mm, alle statistischen Maxima signifikant bei  $p \leq 0.001$ )

| Anatomisches Gebiet | Koordinate<br>(x / y / z) | Clustergröße | Z-Wert |
|---------------------|---------------------------|--------------|--------|
| Precuneus           | -14 / -80 / 34            | 11           | 3,47   |
|                     | 16 / -58 / 44             | 18           | 3,26   |
| Precuneus/PCC       | -14 / -34 / 48            | 26           | 3,44   |
|                     | -10 / -56 / 28            | 23           | 3,07   |
| PCC                 | -4 / -14 / 46             | 5            | 3,29   |
| Insula              | 40 / 24 / -4              | 32           | 3,16   |

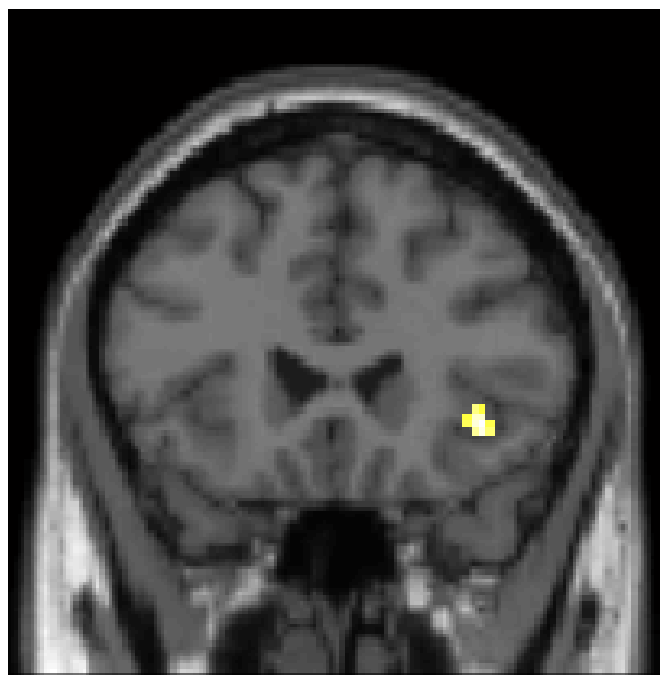
**Abb. 4.4:** Farbkodierte Darstellung der Verteilung von Opioidrezeptoren im menschlichen Gehirn eines der Probanden (Intensität: rot > gelb > grün > blau > violett) überlagert auf eine individuelle hochauflösende T1-gewichtete Kernspintomographie (a: transversal, b: sagittal, c: coronar)



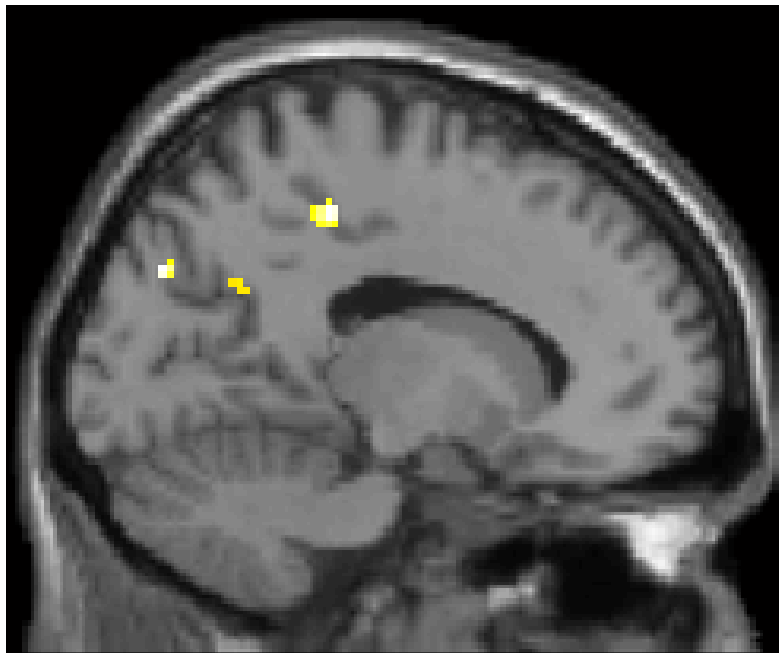
**Abb. 4.5:** Gehirnregionen mit verminderter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA (transversale Ansicht der Inselregion)



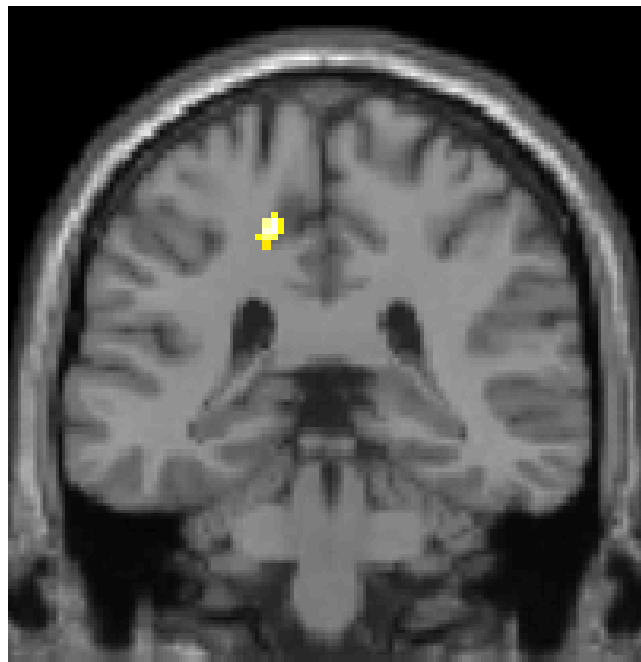
**Abb. 4.6:** Gehirnregionen mit verminderter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA (coronare Ansicht der Inselregion)



**Abb. 4.7:** Gehirnregionen mit verminderter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA (sagittale Ansicht: Precuneus/PCC)



**Abb. 4.8:** Gehirnregionen mit verminderter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA (coronare Ansicht: Precuneus/PCC)



## 5. Diskussion

Gemäß der Fragestellung sollte im Rahmen dieser Studie untersucht werden, inwiefern sich Verum-EA und Sham-EA in ihrer Wirkung auf das cerebrale Opioidsystem unterscheiden.

Hierbei zeigten sich Signalminderungen im Sinne einer vermehrten Opioidfreisetzung im Bereich der rechtsseitigen Inselregion, im Precuneus beidseits und im linksseitigen PCC unter Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA.

In der psychophysischen Schmerzbeurteilung sowie in der Beurteilung der affektiven Beeinträchtigung durch die Akupunktur ergab sich kein signifikanter Unterschied.

In verschiedenen Arbeiten (Hui et al. 2005, Zhao 2008) wurde die Rolle der „De-Qi-Sensation“ in der Akupunkturanalgesie diskutiert. Hierbei soll das Auslösen von De-Qi-Sensationen einen entscheidenden Parameter für die Wirksamkeit von analgetisch-wirksamer Akupunktur darstellen. Daher wurden die Probanden nach Insertion jeder einzelnen Nadel hinsichtlich des „De-Qi-Gefühls“ befragt. Hier zeigte sich, dass unter Verum-EA signifikant mehr De-Qi-Sensationen als unter Sham-EA ausgelöst wurden. Dies könnte als indirekter Indikator für die Wirksamkeit der Verum-EA gedeutet werden und somit auch einen Beitrag zur Erklärung der bildgebenden Ergebnisse liefern. Da De-Qi-Sensationen, als ein Parameter für die Wirksamkeit der Akupunkturbehandlung angesehen werden, war ein Überwiegen der De-Qi-Sensationen in der Verumkondition jedoch von vorneherein anzunehmen.

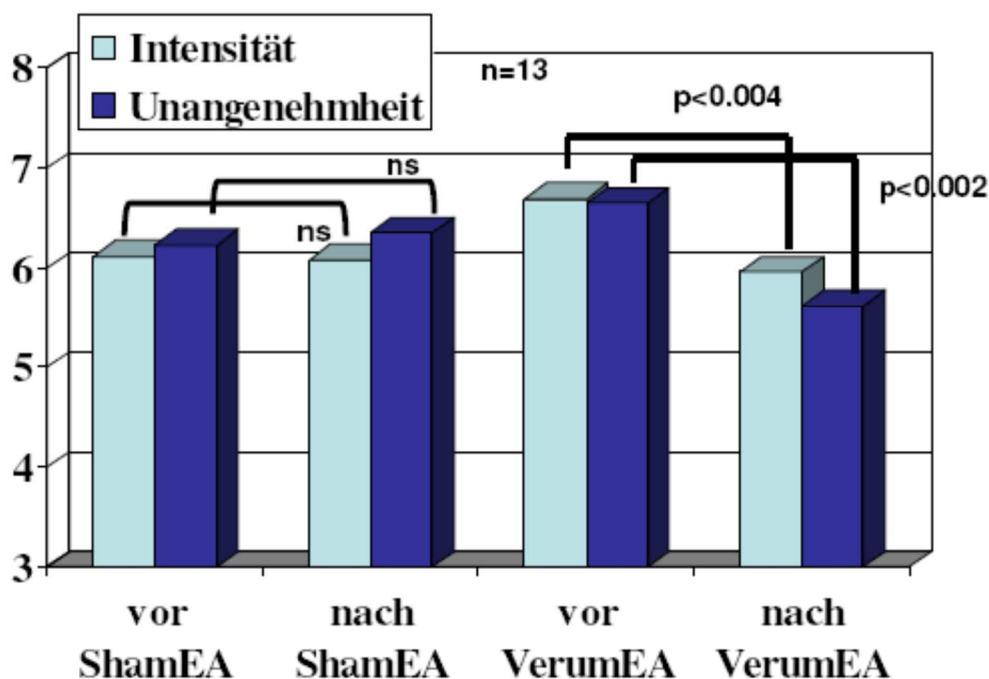
### 5.1 Elektroakupunktur

Die Elektroakupunktur wurde als Stimulationsverfahren für diese Untersuchung ausgewählt, da sie ein gut zu standardisierendes Verfahren darstellt, in dem über einen langen Zeitraum mit gleichbleibender Intensität stimuliert werden kann.

In der vorliegenden Arbeit zur Opioidrezeptorverfügbarkeit nach Akupunktur wurde keine Schmerzstimulation durchgeführt, da diese die Verfügbarkeit der Opioidrezeptoren massgeblich verändert hätte (Sprenger et al. 2006, Zubieta et al. 2001). In einer vorhergehenden Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass das verwendete Stimulationsparadigma in der Lage ist, die Schmerzwahrnehmung subjektiv sowie objektiv – wie mittels fMRT Daten gezeigt – modulieren kann (Hammes et al. 2004, Reichbach-Klinke 2007). Bei Hitzeschmerzstimulation, jeweils vor und

nach Akupunktur, kam es dabei mit dem gleichen Elektroakupunkturparadigma zu einer Abnahme der individuellen Schmerzbeurteilung auf einer numerischen Ratingskala nach Verum-EA. Demgegenüber blieben die Ratings nach Sham-EA praktisch unverändert (siehe dazu auch Abb. 5.1). Somit ist anzunehmen, dass der in der vorliegenden PET-Untersuchung beobachtete Unterschied der Opioidrezeptorverfügbarkeit zwischen Verum- und Shamakupunktur einen klinischen relevanten Wirksamkeitsunterschied widerspiegelt.

**Abb. 5.1:** NRS-Werte für die Hitzeschmerzstimulation vor und nach Elektroakupunktur (aus: Reichenbach-Klinke 2007)



Mittlere NRS-Werte:

|               | Intensität | Unangenehmheit |
|---------------|------------|----------------|
| Vor Sham-EA   | 6,1        | 6,2            |
| Nach Sham-EA  | 6,1        | 6,4            |
| Vor Verum-EA  | 6,7        | 6,7            |
| Nach Verum-EA | 6,0        | 5,6            |

Im Vergleich zu manueller Akupunktur zeigte sich unter Elektroakupunktur in einer früheren fMRT-Studie eine signifikante Aktivitätserhöhung in zahlreichen Gehirnarealen, was als Zeichen einer verstärkten generellen Gehirnaktivierung durch Elektroakupunktur zu deuten sein könnte (Napadow et al. 2005). Neben der

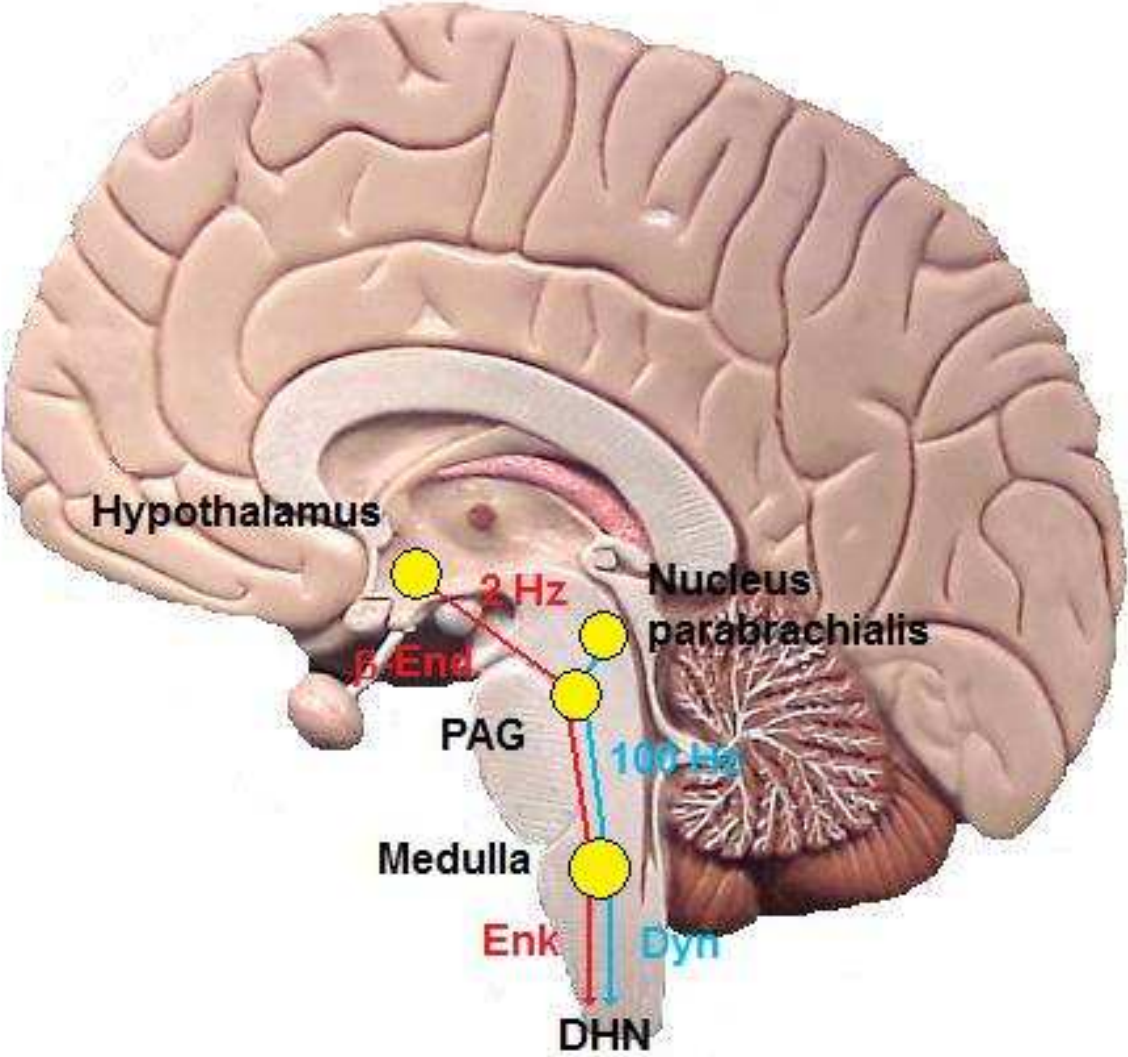
analgetischen Wirkung konnte im Tierexperiment auch ein antihyperalgetischer Effekt durch Elektroakupunktur nachgewiesen werden (Lao et al. 2004).

Im Rahmen der Elektroakupunktur können verschiedene Stimulationsfrequenzen eingesetzt werden, die nach derzeitigem Stand der Forschung einen entscheidenden Einfluss auf die selektive Aktivierung verschiedener Gehirnregionen sowie Freisetzung verschiedenartiger endogener Opiode haben.

So kommt es im Tierexperiment bei Stimulation mit 2 Hz zu einer Freisetzung von Enkephalin und  $\beta$ -Endorphin, die an  $\mu$ - und  $\delta$ -Rezeptoren binden. Bei 100 Hz hingegen kommt es zur Freisetzung von Dynorphin, welches überwiegend an  $\kappa$ -Rezeptoren bindet (Chen und Han 1992, Han 2003). Zunächst konnten Chen und Han zeigen, dass durch intrathekale Injektion des  $\mu$ -Rezeptoragonisten Ohmefentanyl bei Ratten, und auch durch DPDP-Enkephalin, einen  $\delta$ -Rezeptoragonisten, die Versuchstiere eine Toleranz auf die Wirkung von Elektroakupunktur mit niederfrequenter Stimulation mit 2 Hz zeigten, während sich nach Injektion eines  $\kappa$ -Agonisten eine Toleranz auf die Effekte der Stimulation bei 100 Hz darstellte (Chen und Han 1992). Später konnte dann Han mit Hilfe spezifischer Antikörper gegen Enkephalin,  $\beta$ -Endorphin und Dynorphin, die ebenfalls intrathekal appliziert wurden, zeigen, dass eben diese Neuropeptide eine wichtige Rolle in der Akupunkturanalgesie spielen mit frequenzabhängiger Freisetzung (Han 2003). Im Rahmen derselben Untersuchungen konnte Han zeigen, dass eine Stimulation mit 100 Hz zu einer Aktivierung des Nucleus parabrachialis führt, während bei 2 Hz der Nucleus arcuatus des Hypothalamus vermehrt aktiviert wurde (Han 2003). Nach der *in vivo* Läsion des Nucleus parabrachialis bei Ratten waren nur noch die Effekte der Stimulation mit 2 Hz messbar, wohingegen nach der Läsion des Nucleus arcuatus nur noch die Effekte der Stimulation mit 100 Hz nachweisbar waren.

Hieraus ergibt sich ein Modell bei dem durch verschiedene Stimulationsfrequenzen der Hypothalamus und Nucleus parabrachialis synergistisch als Mediatoren der Akupunkturanalgesie angesehen werden. Als gemeinsamer Wirkpunkt dieser beiden absteigenden Systeme stellt sich das PAG dar, mit weiterreichender Wirkung über die Medulla auf die Hinterhörner des Rückenmarks. Eine zusammenfassende Darstellung dieses potentiellen Wirkmodells zeigt Abb. 5.2.

**Abb. 5.2:** Vermuteter frequenzabhängiger Wirkmechanims der Elektroakupunktur, rot: durch 2 Hz vermittelt, blau: durch 100 Hz vermittelt (modifizierte Darstellung nach Han 2003, Gehirnvorlage aus: [www.gwc.maricopa.edu](http://www.gwc.maricopa.edu), Stand 18.08.2011)





Da es sich bei dem von uns verwendeten Tracer [<sup>18</sup>F]Diprenorphin um einen non-selektiven Rezeptorantagonisten handelt, der sowohl an  $\mu$ ,  $\delta$  und  $\kappa$ -Rezeptoren bindet, ergibt sich aus dem Stimulationsparadigma mit Kombination niedriger (2 Hz) und hoher (100 Hz) Stimulationsfrequenzen die Möglichkeit, in einem Versuchsaufbau Effekte auf alle drei opioidergen Rezeptortypen zu erfassen. Die Wirkorte der Akupunktur im Gehirn können so identifiziert werden. Gleichzeitig muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass durch die Versuchsanordnung keine Unterscheidung selektiver Mechanismen der niedrigfrequenten versus hochfrequenten Stimulation möglich ist. Obwohl die Stimulationsintensität unterhalb der Schmerzgrenze eingestellt wurde, beurteilten die Probanden die Schmerzhaftigkeit der Akupunktur durchschnittlich mit 2,6 von 10 unter Verum-EA und 1,75 von 10 unter Sham-EA. Somit war im Rahmen der Akupunktur in beiden Konditionen ein geringer Schmerzreiz vorhanden. Die Schmerzhaftigkeit unterschied sich zwischen Verum-EA und Sham-EA jedoch nicht signifikant. Der fehlende Unterschied bezüglich Schmerzhaftigkeit zwischen den Stimulationskonditionen trug dazu bei, dass hierdurch die Verblindung der Probanden nicht gefährdet wurde. Zudem führt selbstverständlich jeder Schmerzreiz selbst zur Aktivierung des cerebralen Schmerznetzwerks, und eine signifikant stärkere Schmerzhaftigkeit eines der beiden Verfahren hätte somit zu einer erhöhten schmerzbedingten Opioidfreisetzung und damit Verfälschung der Messergebnisse führen können. Da jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p=0,27$ ) in der Schmerzhaftigkeit der beiden Verfahren bestand, lässt sich daraus der Unterschied der Bildgebungsergebnisse nicht erklären.

Auch die Stromstärke, mit der die Elektrostimulation der Akupunkturnadeln durchgeführt wird, stellt einen möglichen Faktor dar, der Auswirkung auf die cerebrale Verfügbarkeit von Opioidrezeptoren haben könnte. Die durchschnittliche Stromstärke, mit der die Probanden jeweils stimuliert wurden, zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Verum- und Shamkondition.

## 5.2 Eignung von [<sup>18</sup>F]Diprenorphin-PET zur Untersuchung von Schmerzverarbeitung und Akupunktur

In früheren Studien zur Untersuchung des opioidergen Systems wurde überwiegend [<sup>11</sup>C]Diprenorphin verwendet, dessen Einsatz jedoch durch seine kurze Halbwertszeit ( $t_{1/2} = 20,4$  min) limitiert ist. Durch die kurze Halbwertszeit von <sup>11</sup>C ergibt sich eine abgeschwächte Signalintensität am Ende des Scans mit daraus resultierendem ungünstigem Signal zu Rausch-Verhältnis. Ferner ist je Radiotracer-Synthese bei [<sup>11</sup>C]Diprenorphin nur eine Untersuchung möglich. Daher wurden vorab Anstrengungen unternommen, einen <sup>18</sup>F markierten Radiotracer zu entwickeln. <sup>18</sup>F zeichnet sich durch eine wesentlich längere Halbwertszeit ( $t_{1/2} = 110$  min) aus. Entsprechend konnten Wester et al. zeigen, dass [<sup>18</sup>F]Diprenorphin einen geeigneten Tracer zur Untersuchung des opioidergen Systems darstellt, der es erlaubt längere und flexiblere Scans durchzuführen (Wester et al. 2000).

Die Art der verwendeten absoluten Quantifizierung wurde in der Vergangenheit für den verwendeten Tracer systematisch evaluiert und zeigte dabei weniger variable Ergebnisse als alternative Methoden mit Verwendung einer Referenzregion (Spilker et al. 2004). Insbesondere scheinen die datengetriebenen Methoden im Fall von Diprenorphin sensitiver zum Nachweis von Veränderungen der Verfügbarkeit freier Opioidrezeptoren (Hammers et al. 2007).

Sowohl [<sup>18</sup>F]Diprenorphin als auch [<sup>11</sup>C]Diprenorphin haben sich in der Vergangenheit als geeignet erwiesen, um lang- und kurzfristige Veränderungen in der cerebralen Opioidrezeptorverfügbarkeit nachzuweisen. Maarrawi et al. etwa untersuchten solche Veränderungen bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen (Maarrawi et al. 2007). Hierbei wurden Patienten, die entweder an peripheren neuropathischen Schmerzen oder zentralen Schmerzen nach Schlaganfall (CPSP) litten, mittels [<sup>11</sup>C]Diprenorphin untersucht. Es zeigte sich in der Gruppe mit peripheren Schmerzen eine beidseitig, symmetrische Abnahme der cerebralen Opioidrezeptorverfügbarkeit, während es in der CPSP-Gruppe zu einer einseitig dominierenden Abnahme der cerebralen Opioidrezeptorverfügbarkeit kam, jeweils kontralateral zur Seite des Schmerzgeschehens.

Kurzfristige Veränderungen wurden unter anderem nach Hitzeschmerzstimulation (Sprenger et al. 2006), körperlicher Ertüchtigung (Boecker et al. 2008) und Auslösung positiver Gefühle (Koepp et al. 2009) untersucht. Sprenger et al. untersuchten das

Bindungsverhalten von [<sup>18</sup>F]Diprenorphin bei gesunden Probanden nach Hitzeschmerzstimulation. Dabei zeigte sich eine verminderte cerebrale Opioidrezeptorverfügbarkeit in limbischen und paralimbischen Gehirnarealen, u.a. im rostralen ACC und der Insel. Ebenfalls mittels [<sup>18</sup>F]Diprenorphin untersuchten Boecker und Kollegen die cerebrale Opioidrezeptorverfügbarkeit bei Probanden nach körperlichem Ausdauertraining. Hierbei kam es zu signifikanten Abnahmen der Ligandenbindung im präfrontalen Kortex sowie in limbischen und paralimbischen Gehirnarealen. Koeppe et al. evaluierten das Bindungsverhalten von [<sup>11</sup>C]Diprenorphin bei Probanden, die in einen positiven Gefühlszustand versetzt wurden. Im Vergleich zum Neutralzustand ergab sich eine verminderte cerebrale Opioidrezeptorverfügbarkeit im Bereich des Hippocampus.

Eine weitere Studie untersuchte Akupunktur-induzierte Veränderungen der Opioidrezeptorverfügbarkeit mittels [<sup>11</sup>C]Diprenorphin (Dougherty et al. 2008). Diese wird unter 5.8. diskutiert.

### **5.3 Pseudorandomisierung, Verblindung und Erwartungshaltung**

In der vorliegenden Arbeit wurden Probanden zweimalig an unterschiedlichen Untersuchungstagen mittels PET untersucht. Eine der beiden Untersuchungen erfolgte bei Verumelektroakupunktur und eine bei Sham-Akupunktur. Die Reihenfolge der Untersuchungen wurde pseudorandomisiert festgelegt. Diese Pseudorandomisierung war notwendig, da aufgrund der relativ geringen Probandenzahl (n=10) eine echte Randomisierung möglicherweise zu unterschiedlichen Gruppengrößen geführt hätte und so Sequenzeffekte denkbar gewesen wären.

Die Probanden wurden nicht nur zur Schmerzhaftigkeit und affektiven Beeinträchtigung der Akupunktur befragt, um eine unterschiedliche Schmerzintensität eines der beiden Verfahren auszuschliessen (s.o.), sondern auch dahingehend welches der beiden Verfahren sie für das wirksamere hielten.

Pariante et al. zeigten, dass die Erwartung an die Wirksamkeit einer Akupunktur auch einen Einfluss auf das cerebrale Opioidsystem hat (Pariante et al. 2005), so dass der Verblindung der Studienteilnehmer hinsichtlich der Wirksamkeit eine entscheidende Rolle in unserer Studie zukommt. Die Probanden konnten subjektiv keinen Unterschied in der angenommenen Wirksamkeit der beiden Verfahren ausmachen und

ebenfalls nicht korrekt zuordnen, ob es sich um Verum oder Sham-Akupunktur handelte, so dass die Unterschiede in der Bildgebung nicht durch unterschiedliche Erwartungen an die Wirksamkeit erklärt werden können.

#### **5.4 Bildgebende Ergebnisse**

In zahlreichen Studien (siehe auch 1.2.2.3 und 1.2.2.4) zeigte sich der modulierende Einfluss analgetisch-wirksamer Akupunktur auf Regionen des cerebralen Schmerznetzwerks. Dabei zeigte sich sowohl ein Einfluss der Akupunktur auf Anteile der affektiven Schmerzverarbeitung, also etwa den ACC oder dorsolateralen, präfrontalen Kortex, als auch auf die sensorische Schmerzverarbeitung, z.B. mit Beeinflussung des primären und sekundären somatosensorischen Kortex. Bezüglich der Wirksamkeit der Akupunktur muss jedoch angenommen werden, dass spezifische und unspezifische Effekte zusammenwirken.

Im Rahmen unspezifischer Effekte der Akupunktur spielt nach heutigem Verständnis die Aktivierung von Gehirnregionen wie dem ACC und dem präfrontalen Kortex eine wichtige Rolle (Biella et al. 2001, Hui et al. 2000, Wu et al. 1999). Neben der Verumakupunktur werden diese Regionen in ähnlicher Weise auch durch Sham-Akupunktur moduliert, die Effekte sind somit vermutlich unspezifisch. Über die Akupunktur hinaus können diese Hirnregionen im Rahmen vielfältiger therapeutischer Interventionen eine kortikale Top-down Kontrolle der Schmerzverarbeitung ausüben. So scheinen diese Regionen neben der Akupunktur auch in die analgetischen Wirkmechanismen von exogen zugeführten Opioiden, aber auch nicht-medikamentösen Interventionen wie Hypnose, Ablenkung und Ausdauertraining involviert zu sein (Kupers et al. 2005, Rutter et al. 2009, Boecker et al. 2008).

Demgegenüber sind Effekte im DMN (Dhond et al. 2008, Fang et al. 2009, Hui et al. 2009, Napadow et al. 2005 und 2012, Zyloney et al. 2010), Hypothalamus (Han 2003, Hsieh et al. 2001, Napadow et al. 2007, Wu et al. 2002), der Amygdala (Napadow et al. 2007), der Inselregion (Pariante et al. 2005) und dem Hirnstamm (Han 2003, Lee und Beitz 1993) möglicherweise stärker ausgeprägt im Rahmen der Verumakupunktur und damit spezifischer. Hierfür sprechen auch die in dieser Arbeit vorgelegten Daten. Auch wenn oftmals Opioide als entscheidender Mediator der Akupunkturanalgesie diskutiert wurden, basierte diese Annahme bislang überwiegend auf tierexperimentellen Daten.

Die Signalmindierungen im Bereich des linksseitigen PCC, des Precuneus und der rechtsseitigen Inselregion unter Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA sind am ehesten als verminderte Opioidrezeptorverfügbarkeit aufgrund einer erhöhten Freisetzung endogener Opiode, die mit dem Tracer um den Rezeptor kompetitiv konkurrieren zu deuten. Demnach stellt die Freisetzung von Opioiden im PCC, im Precuneus und in der Insel einen akupunkturspezifischen Effekt dar.

### **5.5 Das „Default Mode“ Netzwerk und die Inselregion**

Wie bereits in 1.2.2.4 ausführlich dargestellt, handelt es sich beim DMN um ein funktionelles Netzwerk, das vor allem in Ruhe aktiv ist (task-negative network).

In verschiedenen früheren fMRT-Untersuchungen wurde der (Verum-) akupunkturspezifische Effekt auf das DMN dargestellt.

Es wurde zum einen eine Deaktivierung des DMN durch Akupunktur (Hui et al. 2009, Napadow et al. 2012) und zum anderen eine erhöhte Konnektivität des DMN (PCC und Precuneus) mit dem PAG (Zyloney et al. 2010) sowie auch weiteren Schmerz-, affektiven und Gedächtnisregionen (Dhond et al. 2008) gezeigt.

Neben der alleinigen Aktivierung der Inselregion durch Verumakupunktur (Pariente et al. 2005, Napadow et al. 2012), scheint der Inselregion auch die Funktion einer Art Schaltzentrum im Rahmen der Regulation zwischen DMN und task-positiven Netzwerken als weiterer (Verum-)akupunkturspezifischer Effekt zuzukommen (Bai et al. 2009).

Die vorliegenden Daten müssen als Opioidfreisetzung in Schlüsselregionen des DMN gewertet werden und unterstützen somit die Rolle des DMN und auch der Inselregion im Rahmen der spezifischen Wirkung von Verumakupunktur.

### **5.6 Hypothalamus (Nucleus arcuatus)**

Der Hypothalamus ist eine zentrale Schaltstelle im Rahmen der absteigenden Schmerzmodulation. Der laterale Hypothalamus weist Efferenzen zu serotonergen Neuronen der RVM auf, die auf die Hinterhörner des Rückenmarks projizieren, wodurch der Hypothalamus schmerzmodulierende Effekte hervorrufen kann (Holden et al. 2005). Zudem erhält der Hypothalamus Afferenzen von der Amygdala und moduliert so die affektive Komponente der Schmerzwahrnehmung.

Leider ließen sich in der hier vorliegenden Untersuchung keine Veränderungen im Hypothalamus nachweisen. Dies könnte ein falsch-negatives Ergebnis darstellen, da die räumliche Auflösung des PET limitiert ist und der Hypothalamus kleinste Kerngebiete beinhaltet.

In der Vergangenheit war gezeigt worden, dass der Hypothalamus und spezifisch der Nucleus arcuatus des Hypothalamus zahlreiche  $\beta$ -Endorphin-produzierende Neurone (Mezey et al. 1985), die mit langen Axonen zum PAG und der RVM projizieren (Takeshige et al. 1992) beinhaltet. Wie schon unter 1.2.2.1 erläutert, sind die  $\beta$ -Endorphine wohl entscheidend an der Wirkung von analgetisch wirksamer Akupunktur beteiligt.

Es zeigte sich zudem sowohl in früheren fMRT- als auch in PET-Studien eine erhöhte Aktivierung unter Verumakupunktur im Vergleich zu Shamakupunktur (Han 2003, Hsieh et al. 2001, Napadow et al. 2007, Wu et al. 1999 und 2002).

Han konnte zeigen, dass durch Läsion des Nucleus arcuatus die analgetische Wirkung von niederfrequenter EA aufgehoben wird, dieser dementsprechend für die Vermittlung dieser Komponente der EA verantwortlich zeichnet (Han 2003).

Guo et al. zeigten, dass es durch EA zur vermehrten Expression von c-Fos, einem Marker neuronaler Aktivierung, in den Nervenzellen des Nucleus arcuatus kommt (Guo et al. 2007).

## **5.7 Hirnstamm**

Im Hirnstamm konnten keine Regionen mit signifikant verminderter Opioidrezeptorverfügbarkeit detektiert werden, allerdings zeigten sich in drei Arealen gewisse Trends. Diese könnten Veränderungen im periaquäduktalen Grau und im Nucleus parabrachialis widerspiegeln, welches ein Kerngebiet mit hoher Opioidrezeptordichte (Xia und Haddad 1991) und zudem Teil der aufsteigenden Schmerzbahnen mit Afferenzen von Lamina I Neuronen der Hinterhörner des Rückenmarks darstellt (Ding et al. 1995, Hunt und Mantyh 2001). Han zufolge ist der Nucleus parabrachialis der Mediator der analgetischen Wirkung von hochfrequenter EA. Durch Läsion des Nucleus parabrachialis konnte die Wirkung von hochfrequenter EA aufgehoben werden (Han 2003). Lee und Beitz konnten auch eine erhöhte c-Fos-

Expression im Nucleus parabrachialis (aber auch in anderen Kerngebieten des Hirnstamms) durch EA nachweisen (Lee und Beitz 1993).

Demnach wird sich auch in Zukunft noch zeigen müssen, wenn Verfahren mit besserer Ortsauflösung vorhanden sind, ob und welche Hirnstammkerne genau an der Akupunkturanalgesie beteiligt sind.

## 5.8 Vergleich mit weiteren Ligandenstudien

Wie auch schon unter 1.2.2.3 erwähnt, wurden bereits in einer vorausgegangenen Studie von Dougherty et al. mittels [<sup>11</sup>C]Diprenorphin-PET Unterschiede von Verum- und Shamakupunktur hinsichtlich der cerebralen Opioidrezeptorverfügbarkeit untersucht. Hierbei zeigten sich als Regionen mit verminderter Signalintensität unter Verumakupunktur der orbitofrontale Kortex, der ACC, die Inselregion und der Thalamus (Dougherty et al. 2008).

Jedoch wurde in dieser Studie keine Elektroakupunktur, sondern manuelle Akupunktur an nur einem Akupunkturpunkt (Di4) verwendet, wodurch es zu einer verminderten cerebralen Aktivierung gekommen sein könnte (siehe auch *Methodische Überlegungen*). Zudem wurden in der Kontrollgruppe Streitberger-Akupunkturnadeln verwendet, die die Haut nicht penetrieren. Somit ließen sich die Ergebnisse von Dougherty und Kollegen dadurch erklären, dass es durch die Einbringung der Nadeln zur Aktivierung von A $\delta$ -Fasern kam und dass hierbei lediglich die unspezifischen Effekte der Akupunktur durch Aktivierung des unspezifischen Schmerzhemmsystems, also Auslösung von analgetischen Effekten durch den Schmerzreiz der Akupunktur an sich, untersucht wurden.

Es erfolgte auch kein intraindividueller Vergleich der Probanden. So erhielten in diesem Fall 6 Probanden Verumakupunktur und 6 Probanden Shamakupunktur, während in der vorliegenden Untersuchung alle Probanden sowohl Sham- als auch Verumakupunktur erhielten, so dass eine gepaarte statistische Testung möglich war. Darüber hinaus zeigten die Untersuchungen von Dougherty et al. relativ niedrige Z-Werte (Dougherty et al. 2008) und auch das Signifikanzniveau für die Analyse lag in einem Bereich ( $p < 0,05$ ), der im Allgemeinen bei funktioneller Neurobildgebung aufgrund der Gefahr von Fehlern 1. Art nicht anerkannt ist.

2009 wurde in einer weiteren PET-Studie mit [<sup>11</sup>C]Carfentanil als Tracer ( $\mu$ -Agonist), Verum- und Shamakupunktur miteinander verglichen (Harris et al. 2009). Es wurden

hierbei weibliche Patienten mit Fibromyalgie untersucht. Es wurde wiederum keine Elektroakupunktur verwendet. Die Patientinnen erhielten entweder Verum- oder Shamakupunktur mit insgesamt 9 Sitzungen. Ein PET-Scan wurde jeweils nach der ersten und der letzten Sitzung durchgeführt. In der Verumgruppe zeigte sich nach der ersten Akupunkturbehandlung eine erhöhte Opioidrezeptorverfügbarkeit im Bereich des PCC, der Insel, des Nucleus caudatus, des Thalamus und der Amygdala. In der abschließenden PET-Untersuchung zeigte sich eine erhöhte Opioidrezeptorverfügbarkeit in nur noch einem Teil dieser Hirnregionen (PCC, Insel und Amygdala). In der Shamgruppe ließ sich keine erhöhte Opioidrezeptorverfügbarkeit nachweisen. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass bei chronischen Schmerzpatienten, die möglicherweise bereits als Ausgangsbefund eine veränderte Opioidrezeptordichte besitzen, die Hochregulation von Opioidrezeptoren möglicherweise eine bedeutendere Rolle in der Vermittlung der Akupunkturwirkung zukommt als einer akuten Ausschüttung von Opioiden wie sie in der hier vorliegenden Studie beobachtet wurde. Weibliche Probanden wurden aufgrund der unter 3.1 genannten Gründe in der vorliegenden Arbeit von der Teilnahme ausgeschlossen.



## 6. Zusammenfassung

In zahlreichen klinischen Studien wurde bereits die analgetische Wirksamkeit von Akupunktur nachgewiesen. Im Tierexperiment wurde gezeigt, dass dabei den Opioiden eine große Bedeutung in der Vermittlung der analgetischen Wirkung zukommt.

Bisher wurden hauptsächlich fMRT-Untersuchungen durchgeführt, in denen die Aktivierungen von bestimmten Hirnarealen durch Akupunktur nachgewiesen wurde.

Ob Opioide an der Akupunkturanalgesie beteiligt sind, und wenn ja, in welchen Hirnarealen diese freigesetzt werden, sollte in dieser Arbeit untersucht werden; hierbei sollten insbesondere auch die spezifischen Effekte von Akupunktur, d.h. Verum-versus Sham-Akupunktur verglichen werden.

Es wurden insgesamt 10 gesunde, akupunkturnaive Probanden mittels [<sup>18</sup>F]Diprenorphin-PET untersucht. Es handelte sich um ein einseitig verblindetes, pseudorandomisiertes Studiendesign, bei dem die Probanden jeweils einmal während Verum- und einmal während Sham-Akupunktur untersucht wurden.

Die Nadelinsertion an insgesamt jeweils 4 Akupunkturpunkten wurde durch einen erfahrenen Akupunkteur durchgeführt. Zur Erhöhung der Stimulusintensität kam Elektroakupunktur zum Einsatz. Da in früheren Untersuchungen eine frequenzabhängige Ausschüttung von verschiedenen Opioiden nachgewiesen wurde, erfolgte linksseitig eine niederfrequente Stimulation mit 2 Hz an den Punkten Di4 und Ma36 und rechtsseitig eine hochfrequente mit 100 Hz an Mi6 und Di11.

Während der Shamkondition (=Placebokondition) erfolgte die Stimulation an den entsprechenden Shampunkten, die ca. 1-2 cm von den Verumpunkten entfernt lagen. 25 Minuten nach Beginn der Akupunktur erfolgte die Injektion des Tracers [<sup>18</sup>F]Diprenorphin. Dabei handelt es sich um einen non-selektiven Opioidantagonisten, der durch körpereigene Opioide kompetitiv verdrängt wird. Somit war in Regionen mit erhöhter Opioidfreisetzung eine Abnahme der Signalintensität zu erwarten.

Den Ergebnissen früherer Bildgebungsstudien zufolge wurden das DMN, der Hypothalamus, die Amygdala, die Inselregion und der Hirnstamm als Kandidatenregionen mit potentiell spezifischer (Verum-)Akupunkturwirkung angesehen. Daher wurden diese Regionen als „regions of interest“ in die statistische Analyse mitaufgenommen.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Sham-Akupunktur im Bereich des PCC, des Precuneus und der Inselregion im Sinne einer Signalminderung

unter Verum-Akupunktur in diesen Bereichen. Diese Signalminde- rung wurde als erhöhte Opioidfreisetzung interpretiert.

Somit scheint dem DMN und der Inselregion im Rahmen der Akupunkturanalgesie eine wichtige Rolle zuzukommen. Inwieweit andere kleinere Kerngruppen, insbesondere im Hypothalamus und im Hirnstamm an der Akupunkturanalgesie beteiligt sind, ließ sich aufgrund der relativ geringen Ortsauflösung der PET nicht darstellen.

## 7. Literaturverzeichnis

Al-Hasani, R., Bruchas, M. R.

Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior.  
*Anesthesiology* 115 (2011) 1363-1381

Bai, L., Qin, W., Tian, J., Dong, M., Pan, X., Chen, P., Dai, J., Yang, W., Liu, Y.  
Acupuncture modulates spontaneous activities in the anticorrelated resting brain networks.

*Brain Res* 1279 (2009) 37-49

Basbaum, A.I., Fields, H.L.

Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry.

*Annu. Rev. Neurosci.* 7 (1984) 309–338

Biella, G., Sotgiu, M.L., Pellegata, G., Paulesu, E., Castiglioni, I., Fazio, F.  
Acupuncture produces central activations in pain regions.

*NeuroImage* 14 (2001) 60-66

Boecker, H., Sprenger, T., Henriksen, G., Tölle, T.R., Spilker, M.E.

Optimal duration of PET studies with <sup>18</sup>F-fluorethyl-diprenorphine.

*J. Nucl. Med.* 46 (2005) 2092-2096

Boecker, H., Sprenger, T., Spilker, M.E., Henriksen, G., Koppenhöfer, M., Wagner, K.J., Valet, M., Berthele, A., Tölle, T.R.

The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain.

*Cereb. Cortex* 18 (2008) 2523-2531

Chang, F.C., Tsai, H.Y., Yu, M.C., Yi, P.L., Lin, J.G.

The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on Zusanli (ST36) acupoints.

*J. Biomed. Sci.* 11 (2004) 179-185

Chao, D.M., Shen, L.L., Tjen-A-Looi S., Pitsillides, K.F., Li, P., Longhurst J.C.  
Naloxone reverses inhibitory effect of electroacupuncture on sympathetic  
cardiovascular reflex responses.  
Am. J. Physiol. 276 (1999) 2127-2134

Che-Yi, C., Wen, C.Y., Min-Tsung, K., Chiu-Ching, H.  
Acupuncture in haemodialysis patients at the Quchi (LI11) acupoint for refractory  
uraemic pruritus.  
Nephrol. Dial. Transplant. 20 (2005) 1912-1915

Chen, X.H., Han J.S.  
Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by  
different types of opioid receptors: another cross-tolerance study.  
Behav. Brain Res. 47 (1992) 143-149

Choi, K.H., Kwon, O.S., Cho, S.J., Lee, S., Kang, S.Y., Ryu, Y.H.  
Change in the p300 index – a pilot randomized controlled trial of low-frequency  
electrical stimulation of acupuncture points in middle-aged men and women.  
BMC Complement Altern Med 17 (2017) 246

Davis, K.D., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Dostrovsky, J.O.  
Altered pain and temperature perception following cingulotomy and capsulotomy in a  
patient with schizoaffective disorder.  
Pain 59 (1994) 189–199

Dhond, R.P., Yeh, C., Park, K., Kettner, N., Napadow, V.  
Acupuncture modulates resting state connectivity in default and sensorimotor brain  
networks.  
Pain 136 (2008) 407-418

Ding, Y.Q., Takada, M., Shigemoto, R., Mizumo, N.  
Spinoparabrachial tract neurons showing substance P receptor-like immunoreactivity  
in the lumbar spinal cord of the rat.  
Brain Res. 674 (1995) 336-340

Dougherty, D.D., Kong, J., Webb, M., Bonab, A.A., Fischman, A.J., Gollub, R.L.  
A combined [11C]diprenorphine PET study and fMRI study of acupuncture analgesia.  
Behav. Brain Res. 193 (2008) 63-68

Fang, J., Jin, Z., Wang, Y., Li, K., Kong, J., Nixon, E.E., Zeng, Y., Ren, Y., Tong, H.,  
Wang, Y., Wang, P., Hui., K.K.  
The salient characteristics of the central effects of acupuncture needling: limbic-  
paralimbic-neocortical network modulation.  
Human Brain Mapp. 30 (2009) 1196-1206

Focks, C., Hillenbrand, N.  
Leitfaden Chinesische Medizin, Urban & Fischer Verlag München Jena, 2003

Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E.  
The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional  
networks.  
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 107 (2005) 9673-9678

Golland, Y., Golland, P., Bentin, S., Malach, R.  
Data-driven clustering reveals a fundamental subdivision of the human cortex in two  
global systems.  
Neuropsychologia 46 (2008) 540-553

Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V.  
Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode  
hypothesis.  
Proc Natl Acad Sci U S A 100 (2003) 253-258

Gunn, R.N., Gunn, S.R., Turkheimer, F.E., Aston, J.A.D., Cunningham, V.J.  
Positron emission tomography compartmental models: a basis pursuit strategy for  
kinetic modeling.  
J. Cereb. Blood Flow Metab. 22 (2002) 1425-1439

Guo, Z.L., Longhurst, J.C.

Expression of c-Fos in arcuate nucleus induced by electroacupuncture: relations to neurons containing opioids and glutamate.

Brain Res. 1166 (2007) 65-76

Guo, Z.L., Moazzami, A.R., Longhurst, J.C.

Electroacupuncture induces c-Fos expression in the rostral ventrolateral medulla and periaqueductal gray in cats: relation to opioid containing neurons.

Brain Research 1030 (2004) 103-115

Hammers, A., Asselin, M.C., Turkheimer, F.E., Hinz, R., Osman, S., Hotton, G., Brooks, D.J., Duncan, J.S., Koeppe, M.J.

Balancing bias, reliability, noise properties and the need for parametric maps in quantitative ligand PET: [(11)C]diprenorphine test-retest data.

Neuroimage 38 (2007) 82-94

Hammes, M., Flatau, B., Bäcker, M., Ehringer, S., Conrad, B., Tölle, T.R.

Wirkung der Akupunktur auf die affektive und sensorische Schmerzbewertung: Untersuchung bei Patienten in unterschiedlichen Chronifizierungsstadien.

Schmerz 16 (2002) 103-113

Hammes, M., Valet, M., Reichenbach-Klinke, B., Sprenger, T., Erhard, P., Röttinger, M., Tölle, T.R.

Pain relief of electroacupuncture corresponds with hypothalamic and periaqueductal gray activation - a single-blind placebo controlled fMRI study.

ICMART 2004 - 11th World Congress on Medical Acupuncture 2004:41.

Han, J.S., Terenius, L.

Neurochemical basis of acupuncture analgesia.

Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22 (1982) 193-220

Han, J.S., Wang, Q.

Mobilization of specific neuropeptides by peripheral stimulation of identified frequencies.

News Physiolog. Sci. 7 (1992) 176-180

Han, J.S.

Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies.

Trends in Neurosci. 26 (2003) 17-22

Harris, R.E., Zubieta, J.K., Scott, D.J., Napadow, V., Gracely, R.H., Clauw, D.J.

Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on mu-opioid receptors (MORs).

Neuroimage 47 (2009) 1077-1085

He, L.F.

Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia.

Pain 31 (1987) 99–121

He, L.F., Dong, W.Q., Wang, M.Z.

Effects of iontophoretic etorphine and naloxone, and electroacupuncture on nociceptive responses from thalamic neurones in rabbits.

Pain 1 (1991) 89–95

He, L.F., Lu, R.L., Zhuang S.Y., Zhang, X.G., Pan X.P.

Possible involvement of opioid peptides of caudate nucleus in acupuncture analgesia.

Pain 1 (1985) 83–93

Heine, H.

Akupunkturtherapie – Perforation der oberflächlichen Körperfaszie durch kutane Gefäß-/Nervenbündel.

Therapeutikon 4 (1988) 238-244

Hellström, B., Lundberg, A.

Pain perception to the cold pressor test during the menstrual cycle in relation to estrogen levels and a comparison with men.

Integr. Physiol. Behav. Sci. 35 (2000) 132-141

Henriksen, G., Spilker, M.E., Sprenger, T., Hauser, A.I., Platzer, S., Boecker, H., Tölle, T.R., Schwaiger, M., Wester, H.J.

Gender dependent rate of metabolism of the opioid receptor-PET ligand [18F]fluoroethyldiprenorphine.

Nuklearmedizin 45 (2006) 197-200

Henriksen, G., Willoch, F.

Imaging of opioid receptors in the central nervous system.

Brain 131 (2008) 1171-1196

Holden, J.E., Farah, E.N., Jeong, Y.

Stimulation of the lateral hypothalamus produces antinociception mediated by 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors in the rat spinal cord dorsal horn.

Neuroscience 135 (2005) 1255-68

Hsieh, J.C., Tu, C.H., Chen, F.P., Chen, M.C., Yeh, T.C., Cheng, H.C., Wu, Y.T., Liu, R.S., Ho, L.T.

Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: a positron emission tomography study.

Neurosci. Lett. 307 (2001) 105-108

Hui, K.K., Liu, J., Makris, N., Gollub, R.L., Chen, A.J., Moore, C.I., Kennedy, D.N., Rosen, B.R., Kwong, K.K.

Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects.

Hum. Brain Mapp. 9 (2000) 13-25



Hui, K.K., Liu, J., Marina, O., Napadow, V., Haselgrove, C., Kwong, K.K., Kennedy, D.N., Makris, N.

The integrated response of the human cerebro-cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at ST 36 as evidenced by fMRI.

Neuroimage 27 (2005) 479-496

Hui, K.K., Marina, O., Claunch, J.D., Nixon, J.D., Fang, J., Liu, J., Li, M., Napadow, V., Makris, N., Chan, S.T., Kwong, K.K., Rosen, B.R.

Acupuncture mobilizes the brain's default mode and its anti-correlated network in healthy subjects.

Brain Res 1287 (2009) 84-103

Hunt, S.P., Mantyh, P.W.

The molecular dynamics of pain control.

Nat. Rev. Neurosci. 2 (2001) 83-91

Jena, S., Witt, C.M., Brinkhaus, B., Wegscheider, K., Willich, S.N.

Acupuncture in patients with headache.

Cephalalgia 28 (2008) 969-979

Koepp, M.J., Hammers, A., Lawrence, A.D., Asselin, M.C., Grasby, P.M., Bench, C.J.

Evidence of endogenous opioid release in the amygdala during positive emotion.

Neuroimage 44 (2009) 252-256

Kupers, R., Faymonville, M.E., Laureys, S.

The cognitive modulation of pain: hypnosis and placebo-induced analgesia.

Prog. Brain Res. 150 (2005) 251-269

Lao, L., Zhang, R.X., Zhang, G., Wang, X., Berman, B.M., Ren, K.

A parametric study of electroacupuncture on persistent hyperalgesia and Fos protein expression in rats.

Brain Res. 1020 (2004) 18-29.

Laufs, H., Krakow, K., Sterzer, P., Eger, E., Beyerle, A., Salek-Haddadi, A., Kleinschmidt, A.

Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest.

Proc Natl Acad Sci U S A. 100 (2003) 11053-11058

Lee, J.H., Beitz, A.J.

The distribution of brain-stem and spinal cord nuclei associated with different frequencies of electroacupuncture analgesia.

Pain 52 (1993) 11-28

Lenz, F.A., Gracely, R.H., Romanoski, A.J., Hope, E.J., Rowland, L.H., Dougherty, P.M.

Stimulation in the human somatosensory thalamus can reproduce both the affective and sensory dimensions of previously experienced pain.

Nat. Med. 1 (1995) 910–913

Li, M., Tjen-A-Looi, S.C., Guo, Z.L., Longhurst, J.C.

Repetitive electroacupuncture causes prolonged increased met-enkephalin expression in the rVLM of conscious rats.

Auton Neurosci 170 (2012) 30-35

Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Manheimer, E., Vickers, A., White, A.R.

Acupuncture for tension-type headache.

Cochrane Database Syst Rev. 1 (2009)

Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Fei, Y., Mehring, M., Vertosick, E.A., Vickers, A., White, A.R.

Acupuncture for the prevention of episodic migraine.

Cochrane Database Syst Rev 28 (2016)

Lu, Y., Huang, Y., Tang, C., Shan B., Cui, S., Yang, J., Chen, J., Lin, R., Xiao, H., Qu, S., Lai, X.

Brain areas involved in the acupuncture treatment of AD model rats: a PET study.  
BMC Complement Altern Med 14 (2014) 178

Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., Laurent, B., Garcia-Larrea, L.

Differential brain opioid receptor availability in central and peripheral neuropathic pain.

Pain 127 (2007) 183-194

Mayer, D.J., Price, D.D., Rafii A.

Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone.  
Brain Res. 2 (1977) 368–372

Melzack, R., Wall, P.D.

Pain mechanisms: a new theory.

Science 150 (1965) 971-979

Merskey, H., Bogduk, N.

Classification of Chronic Pain, 2<sup>nd</sup> ed., IASP Task Force on Taxonomy.

IASP Press, Seattle, 1994

Mezey, E., Kiss, J.Z., Mueller, G.P., Eskay, R., O'Donohue, T.L., Palkovits, M.

Distribution of the pro-opiomelanocortin derived peptides, adrenocorticotrope hormone, alpha-melanocyte-stimulating hormone and beta-endorphin (ACTH, alpha-MSH, beta-END) in the rat hypothalamus.

Brain Res. 328 (1985) 341-347

Napadow, V., Kettner, N., Liu, J., Li, M., Kwong, K.K., Vangel, M., Makris, N., Audette, J, Hui, K.K.

Hypothalamus and amygdala response to acupuncture stimuli in Carpal Tunnel Syndrome.

Pain 130 (2007) 254-266

Napadow, V., Lee, J., Kim, J., Cina, S., Maeda, Y., Barbieri, R., Harris, R.E., Kettner, N., Park, K.

Brain correlates of phasic autonomic response to acupuncture stimulation: An event-related fMRI study.

Hum Brain Mapp (2012) Early View (online version)

Napadow, V., Makris, N., Liu, J., Kettner, N.W., Kwong, K.K., Hui, K.K.

Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI.

Human Brain Mapp. 24 (2005) 193-205

Pariante, J., White, P., Frackowiak, R.S., Lewith, G.

Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture.

Neuroimage 25 (2005) 1161-1167

Perl, E.R.

Cutaneous polymodal receptors: characteristics and plasticity.

Prog. Brain Res. 113 (1996) 21-37

Poldrack, R.A., Farah, M.J.

Progress and challenges in probing the human brain.

Nature 526 (2015) 371-379

Pomeranz, B., Berman, B.

Scientific Basis of Acupuncture

In: Stux, G., Berman, B., Pomeranz, B.

Basics of Acupuncture, 5. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo, 2003

Pomeranz, B., Cheng, R.

Suppression of noxious response in single neurons of cat spinal cord by electroacupuncture and the reversal by opiate antagonist naloxone.

Exp. Neurol. 64 (1979) 327-331

Pomeranz, B., Chiu, D.

Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated.

Life Sci. 11 (1976) 1757–1762

Raddy, S., Robinson, M.

ImmunoPET in cancer models.

Semi Nucl Med 40 (2010) 182-189

Raichle, M. E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L.

A default mode of brain function.

Proc Natl Acad Sci U S A 98 (2001) 676-682

Reichenbach-Klinke, B.

Modulation der zerebralen Schmerzverarbeitung durch Elektroakupunktur – eine Untersuchung mit der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT).

Dissertation, Technische Universität München, Fakultät für Medizin, 2007, 1-85

Riedl, V., Valet, M., Wöller, A., Sorg, C., Vogel, D., Sprenger, T., Boecker, H., Wohlschläger, A.M., Tölle, T.R.

Repeated pain induces adaptations of intrinsic brain activity to reflect past and predict future pain.

Neuroimage 57 (2011) 206-13.

Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T.R., Treede, R.D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötefür, I.C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M., Wasserka, B.

Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values.

Pain 123 (2006) 231-243

Rutter, C.E., Dahlquist, L.M., Weiss, K.E.  
Sustained efficacy of virtual reality distraction.  
J. Pain. 10 (2009) 391-397

Sandkühler, J.  
The organization and function of endogenous antinociceptive systems.  
Prog. Neurobiol. 50 (1996) 49-81

Scharf, H.P., Mansmann, U., Streitberger, K., Witte, S., Krämer, J., Maier, C.,  
Trampisch, H.J., Victor, N.  
Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial.  
Ann Intern Med 145 (2006) 12-20

Shokrani, O., Saghaei, M., Ashrafi, F., Sadeghi, A.  
Electrical stimulation of acupuncture points for analgesia during bone marrow  
aspiration and biopsy: A randomized double-blind placebo-controlled trial.  
Adv Biomed Res 3 (2014) 125

Spilker, M.E., Sprenger, T., Valet, M., Henriksen, G., Wagner, K., Wester, H.-J.,  
Tölle, T.R., Boecker, H.  
Quantification of [<sup>18</sup>F]diprenorphine kinetics in the human brain with compartmental  
and non-compartmental modeling approaches.  
NeuroImage 22 (2004) 1523-1533

Sprenger, T., Seifert, C., Tölle, T.R.  
Physiologische und pathophysiologische Grundlagen von Schmerz.  
In: Wippert, P. (Hrsg.) Stress- und Schmerzursachen verstehen. 1. Auflage. Thieme  
Verlag, 2009

Sprenger, T., Valet, M., Boecker, H., Henriksen, G., Spilker, M.E., Willloch, F.,  
Wagner, K.J., Wester, H.J., Tölle, T.R.  
Opioidergic activation in the medial pain system after heat pain.  
Pain 122 (2006) 63-67

Stux, G., Berman, B., Pomeranz, B.

Basics of Acupuncture, 5.Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo, 2003

Takehige, C., Sato, T., Mera, T., Hisamitsu, T., Fang, J.

Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia.

Brain Res. Bull. 29 (1992) 617-34

Talbot, J.D., Villemure, J.-G., Bushnell, M.C., Duncan, G.H.

Evaluation of pain perception after anterior capsulotomy: a case report.

Somatosens. Mot. Res. 12 (1995) 115–126

Tölle, T.R., Kaufmann, T., Siessmeier, T., Lautenbacher, S., Berthele, A., Munz, F., Zieglgänsberger, W., Willoch, F., Schwaiger, M., Conrad, B., Bartenstein, P.

Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis.

Ann. Neurol. 45 (1999) 40-47

Toosizadeh, N., Lei, H., Schwenk, M., Sherman, S.J., Esternberg, E., Mohler, J., Najafi, B.

Does integrative medicine enhance balance in aging adults? – Proof of concept for benefit of electro-acupuncture therapy in Parkinson´s disease.

Gerontology 61 (2015) 3-14

Vacca-Galloway, L.L., Naftchi, N.E., Arakawa, K., Guan, X.M., Ai, M.K.

Alterations of immunoreactive substance P and enkephalins in rat spinal cord after electroacupuncture.

Peptides 6 (1985) 177–188

Valk, P., Bailey, D.L., Townsend, D.W., Maisey, M.N.

Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice, 1. Auflage, Springer Verlag London, 2003

Wester, H.-J., Willoch, F., Tölle, T.R., Munz, F., Herz, M., Oye, I., Schadrack, J., Schwaiger, M., Bartenstein, P.

6-O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-6-O-desmethyldiprenorphine ([<sup>18</sup>F]DPN): synthesis, biologic evaluation, and comparison with [<sup>11</sup>C]DPN in humans.

J. Nucl. Med. 41 (2000) 1279-1286

Witt, C.M., Jena, S., Selim, D., Brinkhaus, B., Reinhold, T., Wruck, K., Liecker, B., Linde, K., Wegscheider, K., Willich, S.N.

Pragmatic randomized trial evaluating the clinical and economic effectiveness of acupuncture for chronic low back pain.

Am. J. Epidemiol. 164 (2006) 487-496

Wu, M.T., Hsieh, J.C., Xiong, J., Yang, C.F., Pan, H.B., Chen, Y.C.I., Tsai, G., Rosen, B.R., Kwong, K.K.

Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain-preliminary experience.

Radiology 212 (1999) 133-141

Wu, M.T., Sheen, J.M., Chuang, K.H., Yang, P., Chin, S.L., Tsai, C.Y., Chen, C.J., Liao, J.R., Lai, P.H., Chu, K.A., Pan, H.B., Yang, C.F.

Neuronal specificity of acupuncture response: a fMRI study with electroacupuncture.

NeuroImage 16 (2002) 1028-1037

Wu, Y.Y., Jiang, Y.L., He, X.F., Zhao, X.Y., Shao, X.M., Sun, J., Shen, Z., Shou, S.Y., Wei, J.J., Ye, J.Y., Yan, S.S., Fang, J.Q.

5-HT in the dorsal raphe nucleus is involved in the effects of 100-Hz-electroacupuncture on the pain-depression dyad in rats.

Exp Ther Med 14 (2017) 107-114

Xia, Y., Haddad, G.G.

Ontogeny and distribution of opioid receptors in the rat brainstem.

Brain Res. 549 (1991) 181-193



Xie, G.X., Han, J.S., Holtt, V.

Electroacupuncture analgesia blocked by microinjection of anti-beta-endorphin antiserum into periaqueductal gray of the rabbit.

Int. J. Neurosci. 18 (1983) 287–291

Zeng, F., Lan, L., Tang, Y., Liu, M., Liu, X., Song, W., Li, Y., Qin, W., Sun, J., Yu, S., Gao, X., Tian, J., Liang, F.

Cerebral responses to puncturing at different acupoints for treating meal-related functional dyspepsia.

Neurogastroenterol Motil 4 (2015) 559-568

Zhang, W.T., Jin, Z., Cui, G.H., Zhang, K.L., Zhang, L., Zeng, Y.W., Luo, F., Chen, A.C.N., Han, J.S.

Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low vs. high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects: a functional magnetic resonance imaging study.

Brain Res. 982 (2003) 168-178

Zhang, W.T., Jin, Z., Luo, F., Zhang, L., Zeng, Y.W., Han, J.S.

Evidence from brain imaging with fMRI supporting functional specificity of acupoints in humans.

Neurosci. Lett. 354 (2004) 50-53

Zhang, X.B., Ku, Y.H.

Effects of electroacupuncture and stimulation of nucleus periventricularis and arcuatus hypothalami on unit discharge of nucleus raphe magnus.

Acta Physiol. Sin. 34 (1982) 476–482

Zhao, Z.Q.

Neural mechanism underlying acupuncture analgesia.

Prog. Neurobiol. 85 (2008) 355-375

Zubieta, J.K., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, Y., Kilbourn, M.R., Jewett, D.M., Meyer, C.R., Koeppe, R.A., Stohler, C.S.

Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain.  
Science 293 (2001) 311-315

Zyloney, C.E., Jensen, K., Polich, G., Loiotile, R.E., Cheetham, A., LaViolette, P.S., Tu, P., Kaptchuk, T.J., Gollub, R.L., Kong, J.

Imaging the functional connectivity of the Periaqueductal Gray during genuine and sham electroacupuncture treatment.

Mol Pain 6 (2010) 80-91