

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

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

Benjamin Reichenbach-Klinke

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

2. Univ.-Prof. Dr. A. Konnerth

Die Dissertation wurde am 03.05.07 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.07 angenommen.

Für Steffi

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bedanken bei:

- Herrn Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. T. R. Tölle für die interessante Themenstellung
- Herrn Dr.med. M. Valet für die sehr engagierte und ausgezeichnete Betreuung und sein fortdauerndes Engagement während der Durchführung der Studie und die Hilfestellung beim Erstellen der Dissertation
- der Deutschen Ärztesgesellschaft für Akupunktur e.V. (DÄGfA) für die Unterstützung dieser Arbeit
- den Probanden für die Teilnahme an der Studie
- Herrn Dr.med. M. Hammes für die Betreuung, die wertvollen Tipps bei der Erstellung der Arbeit und das Mitwirken an der Studie
- Herrn Dr. P. Erhard für die technischen Hilfestellungen während der Durchführung der Experimente
- allen Mitarbeitern der neurologischen Klinik, die direkt oder indirekt an der Durchführung der Studie beteiligt waren

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Komponenten der Schmerzverarbeitung

Abb. 2: Schmerzbahnen: ascendierende Weiterleitung und deszendierende Hemmung

Abb. 3: Neuronale Netzwerke der Schmerzverarbeitung: Projektionen ausgehend von medialen und lateralen Thalamuskerngebieten in kortikale Areale

Abb. 4: Neurale Wege im deszendierenden Schmerzhemmsystem der durch Hoch- (100 Hz) und Niederfrequenz- (2 Hz) Elektroakupunktur vermittelten Analgesie

Abb. 5: Wasserstoff-Proton im Magnetfeld

Abb. 6: Gradienten-Echo-Sequenz für die anatomische MRT-Aufnahme

Abb. 7: EPI-Sequenz für die funktionelle MRT-Aufnahme

Abb. 8: BOLD-Effekt

Abb. 9: Burst-Stimulation

Abb. 10: Lokalisation der Akupunkturpunkte für die Elektrostimulation

Abb. 11: Versuchsanordnung

Abb. 12: Paradigma 1: Schmerzhaftes Hitzereizung

Abb. 13: Zerebrale Hitzeschmerzaktivierungen vor Verum-EA und vor Sham-EA

Abb. 14: Aktivierungsmuster während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA

Abb. 15: Aktivierungsmuster während der Hitzeschmerzapplikation nach Sham-EA

Abb. 16: NRS-Werte für die Hitzeschmerzstimulation

Abb. 17: Hirnareale mit Aktivierungsabnahme während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA im Vergleich zu vor Verum-EA

Abb. 18: Hirnareale mit Aktivierungszunahme während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA im Vergleich zu vor Verum-EA

Abb. 19: Aktivierungsmuster während Verum-EA

Abb. 20: Aktivierungsmuster während Sham-EA

Abb. 21: Hirnregionen mit vermehrter Aktivität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA

Abb. 22: Vorversuche: Beurteilung der Intensität und Unangenehmheit des Hitzeschmerzreizes und der Druckschmerzschwelle vor und nach Elektroakupunkturanwendung

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Akupunktur-Bildgebungsstudien mit Placebokondition

Tab. 2: Akupunktur-Bildgebungsstudien ohne Placebokondition

Tab. 3: Hirnregionen mit signifikanten Signalaktivierungen während Hitzeschmerzapplikation vor EA

Tab. 4: Hirnareale mit signifikanter Aktivierung während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA bzw. Sham-EA

Tab. 5: Hirnareale mit signifikant vermehrter Signalintensität während der Hitzeschmerzapplikation nach Anwendung von Sham-EA im Vergleich mit Verum-EA

Tab. 6: Hirnareale mit Aktivierungsabnahme während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA im Vergleich zu vor Verum-EA

Tab. 7: Hirnareale mit Aktivierungszunahme während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA im Vergleich zu vor Verum-EA

Tab. 8: Hirnareale mit Aktivierungszunahme während der Hitzeschmerzapplikation nach Sham-EA im Vergleich zu vor Sham-EA

Tab. 9: Psychophysische Beurteilung der EA (Verum-EA und Sham-EA)

Tab. 10: Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen während Verum-EA

Tab. 11: Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen während Sham-EA

Tab. 12: Hirnregionen mit vermehrter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA

Tab. 13: Hirnregionen mit vermehrter Signalintensität während Sham-EA im Vergleich zu Verum-EA

Tab. 14: Hitzeschmerzempfindung vor bzw. nach Anwendung von Sham-EA

Tab. 15: Hitzeschmerzempfindung vor bzw. nach Anwendung von Verum-EA

Tab. 16: Alter der Probanden (Hitzeschmerz)

Tab. 17: Alter der Probanden (EA)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Physiologie des neuronalen schmerzverarbeitenden Systems | 2 |
| 1.1.1. Der Schmerz als multidimensionales Netzwerk | 2 |
| 1.1.2. Neurophysiologie des nozizeptiven Systems | 3 |
| 1.1.3. Supraspinale schmerzverarbeitende Areale | 6 |
| 1.1.3.1. Thalamus | 6 |
| 1.1.3.2. Laterales Schmerzsystem | 6 |
| 1.1.3.3. Mediales Schmerzsystem | 8 |
| 1.1.4. Körpereigene Systeme zur Schmerzhemmung | 10 |
| 1.1.4.1. Hemmung durch afferente Stimulation auf segmentaler Ebene | 10 |
| 1.1.4.2. Deszendierende Hemmsysteme | 11 |
| 1.2. Akupunktur | 12 |
| 1.2.1. Geschichte der Akupunktur und ihre Integration in die westliche Welt | 12 |
| 1.2.2. Wirkweise der Akupunktur aus traditionell-chinesischer Sicht | 13 |
| 1.2.3. Neurobiologische Erkenntnisse zur Akupunkturanalgesie | 13 |
| 1.2.3.1. Morphologie der Akupunkturpunkte | 13 |
| 1.2.3.2. Wirkungen der Akupunktur auf die Gefäßregulation und das autonome Nervensystem | 14 |
| 1.2.3.3. Neurotransmittersysteme in der Akupunkturanalgesie | 15 |
| A. Endogenes Opioidsystem | 15 |
| B. Serotonerges System | 17 |
| 1.2.3.4. Mechanismen der Schmerzmodulation durch Akupunktur auf Rückenmarksebene | 18 |
| 1.2.3.5. Methodik der bisherigen bildgebenden Akupunkturstudien | 18 |
| 1.2.3.6. Supraspinale Modulation durch Akupunktur | 19 |
| 1.2.3.7. Beeinflussung der Schmerzdimension durch Akupunktur | 22 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1.3. | Ziel der vorliegenden Arbeit | 23 |
| 2. | Material und Methoden | 25 |
| 2.1. | Probandenkollektiv | 25 |
| 2.2. | Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) | 26 |
| 2.2.1. | Physikalische Grundlagen | 26 |
| 2.2.2. | Erzeugung der anatomischen MRT-Aufnahme | 28 |
| 2.2.3. | Erzeugung der fMRT-Aufnahme | 29 |
| 2.2.4. | Biologische Basis der fMRT-Technologie (BOLD-Effekt) | 31 |
| 2.2.5. | Akquisitionsparameter der funktionellen und anatomischen MRT-Bilder | 32 |
| 2.3. | Elektroakupunktur | 33 |
| 2.3.1. | Elektroakupunkturgerät und Akupunkturnadeln | 33 |
| 2.3.2. | Auswahl der Akupunkturpunkte | 34 |
| 2.3.3. | Parameter der Elektrostimulation | 36 |
| 2.4. | Hitzeschmerzstimulation | 37 |
| 2.5. | Versuchsaufbau | 38 |
| 2.6. | Versuchsablauf | 39 |
| 2.6.1. | Gruppeneinteilung der Probanden und zeitlicher Ablauf | 39 |
| 2.6.2. | Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle | 40 |
| 2.6.3. | Paradigma 1: Schmerzhaftes Hitzereizung | 41 |
| 2.6.4. | Paradigma 2: Elektroakupunktur | 42 |
| 2.6.5. | Paradigma 3: Schmerzhaftes Hitzereizung | 43 |
| 2.7. | Bilddatentransformation und statistische Analyse | 43 |
| 2.7.1. | Prozessierung der fMRT-Bilddaten | 43 |
| 2.7.2. | Statistische Analyse | 44 |
| 3. | Ergebnisse | 46 |
| 3.1. | Zerebrale Hitzeschmerzaktivierungen vor Verum-EA und Sham-EA (Paradigma 1) | 46 |
| 3.2. | Zerebrale Hitzeschmerzaktivierungen nach Verum-EA bzw. Sham-EA (Paradigma 3) | 48 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.2.1. | Vergleich Hitzeschmerzaktivierungen nach Verum-EA vs. nach Sham-EA (Paradigma 3) | 50 |
| 3.3. | Subjektive Hitzeschmerzempfindung vor und nach Anwendung der Verum- bzw. Sham-EA | 50 |
| 3.4. | Vergleich der zerebralen Aktivierungsmuster während der Hitzeschmerzapplikation vor EA (Verum bzw. Sham) vs. Hitzeschmerzapplikation nach EA (Verum bzw. Sham) (Paradigma 1 vs. Paradigma 3) | 52 |
| 3.4.1. | Verum-EA: Vergleich zerebrale Hitzeschmerzaktivierungen vor EA vs. nach EA (Paradigma 1 vs. Paradigma 3) | 52 |
| 3.4.2. | Sham-EA: Vergleich zerebrale Hitzeschmerzaktivierungen vor EA vs. nach EA (Paradigma 1 vs. Paradigma 3) | 54 |
| 3.5. | Psychophysische Beurteilung der EA (Verum-EA bzw. Sham-EA) | 55 |
| 3.6. | Aktivierungsmuster während der Elektroakupunktur (Verum-EA bzw. Sham-EA/Paradigma 2) | 55 |
| 3.7. | Vergleich der zerebralen Aktivierungsmuster während Verum-EA vs. während Sham-EA (Verum EA/Paradigma 2 vs. Sham EA/ Paradigma 2) | 57 |
| 4. | Diskussion | 59 |
| 4.1. | Zusammenfassung der Ergebnisse | 59 |
| 4.2. | Methodische Überlegungen | 59 |
| 4.3. | Stärkere Modulation des affektiven im Gegensatz zum sensorischen Schmerzerleben durch Akupunktur | 61 |
| 4.4. | Bildgebende Ergebnisse | 62 |
| 4.4.1. | Perigenualer ACC | 62 |
| 4.4.2. | Orbitofrontaler Cortex | 64 |
| 4.4.3. | PAG | 64 |
| 4.4.4. | Hypothalamus | 65 |
| 4.5. | Vergleich der experimentellen Ergebnisse mit den Resultaten klinischer Akupunkturstudien | 67 |

| | | |
|-----------|-----------------------------|-----------|
| 5. | Zusammenfassung | 70 |
| 6. | Anhang | 72 |
| 6.1. | Vorversuche | 72 |
| 6.2. | Tabellenanhang | 73 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 75 |

1. Einleitung

Schmerzen besitzen als Warn- und Schutzmechanismus eine lebenswichtige Funktion, um die Unversehrtheit des Individuums sicherzustellen. So führt eine schmerzhaft empfundene Sinnesempfindung, wie z.B. das Verbrennen eines Fingers an der heißen Herdplatte, zu einer reflektorischen Abwehrbewegung. Neben dieser objektivierbaren physiologischen Reaktion des Körpers auf Schmerzreize wird das Erleben von Schmerz vor allem durch seine subjektive Komponente bestimmt. Neben affektiv-emotionalen Aspekten spielen auch vergangene individuelle Erfahrungen, sowie soziokulturelle Aspekte eine wichtige Rolle bei der Schmerzverarbeitung. Schmerz ist ein multidimensionales Geschehen, wie die Definition der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP 1979) ausdrückt: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit den Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“

Die Akupunktur ist als fester Bestandteil der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) eine seit über 2000 Jahren angewendete Methode zur Therapie von unterschiedlichsten Erkrankungen. Seit den 70er Jahren findet die Akupunktur in der westlichen Welt zunehmende Verbreitung, insbesondere wegen der schmerzlindernden Eigenschaften. Die Akupunktur wird als komplementäres Verfahren vor allem bei der Therapie chronischer Schmerzen angewandt, wo klassische Schmerzmedikamente entweder nicht ausreichend greifen oder nicht eingesetzt werden können. Allerdings ist bis heute der Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt.

Mit den seit wenigen Jahren zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) besteht nun die Möglichkeit, die Funktionsweise des zentralen Nervensystems (ZNS) in vivo zu untersuchen und Aufschlüsse über die Wirkungsweise bestimmter Therapieformen zu erlangen.

Vorliegende Grundlagen-Arbeit soll mittels eines solchen bildgebenden Verfahrens (fMRT) die Wirkung von Elektroakupunktur auf experimentell ausgelöste Schmerzen bei gesunden Personen untersuchen. Hierbei werden durch Elektroakupunktur aktivierte Strukturen im Gehirn aufgedeckt und deren schmerzlindernde Rolle im Zusammenhang mit der zentralen Schmerzverarbeitung diskutiert.

Die folgenden Kapitel geben einen Überblick über den aktuellen Kenntnisstand zum peripheren und zentralen schmerzverarbeitenden System. Anschließend werden bisherige Forschungsarbeiten zur Wirkungsweise von Akupunktur dargestellt.

1.1. Physiologie des neuronalen schmerzverarbeitenden Systems

1.1.1. Der Schmerz als multidimensionales Netzwerk

Nach heutigem Kenntnisstand ist der Schmerz als ein komplexes multidimensionales Geschehen zu verstehen. Die einzelnen Dimensionen schließen neben einer sensorisch-diskriminativen, einer affektiv-motivationalen und einer motorisch-vegetativen auch eine kognitive Komponente mit ein (s. Abb. 1).

Über periphere Nozizeptoren gelangen Informationen über einen eintreffenden Reiz (Lokalisation, Reizart, -intensität) nach zentral. Diese Schmerzdimension ist die sensorisch-diskriminative Komponente und findet seinen objektivierbaren Ausdruck in der Messung der Intensität des Schmerzreizes auf der visuellen Analog-Skala (VAS) oder der numerischen Rating-Skala (NRS). Die NRS ist ein allgemein etabliertes Messsystem, bei dem der Patient seine Schmerzen in Form von ganzen Zahlen von 0 bis 10 ausdrückt. Den Anfang der Skala markiert die Zahl 0 (kein spürbarer Schmerz). Je größer die Schmerzen sind, desto höher ist der Betrag des Zahlenwertes auf der Skala.

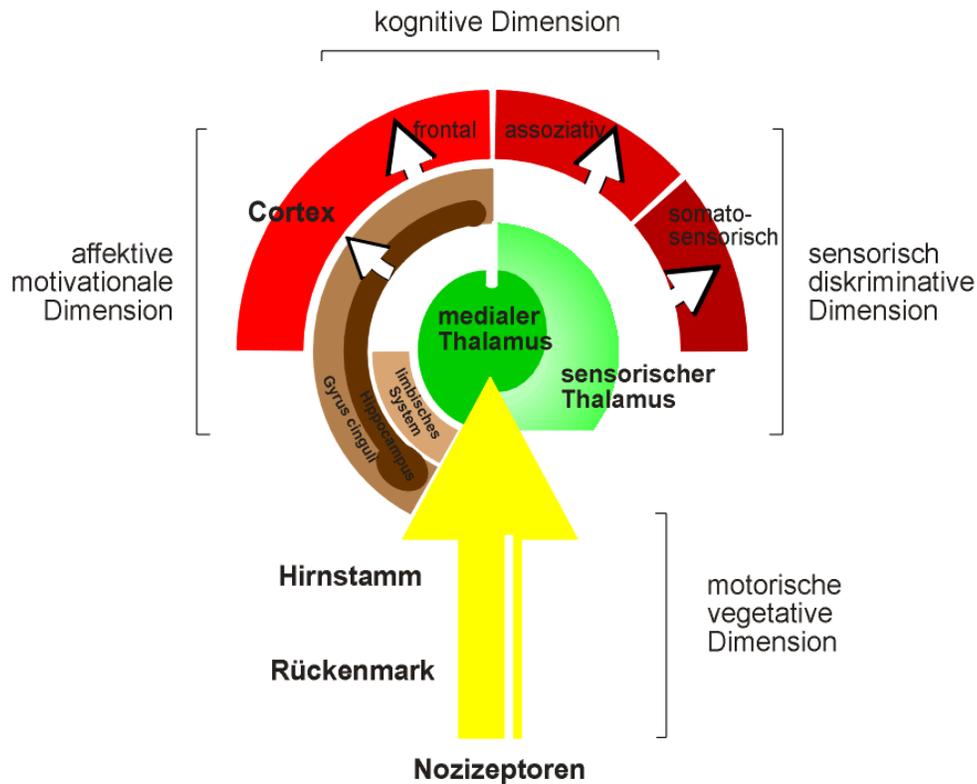
Die affektiv-emotionale Komponente steht für die meist negativen Emotionen, die mit dem subjektiven Empfinden eines Schmerzreizes verbunden sind. Messbar ist diese Komponente als „Unangenehmheit“ des Schmerzreizes auf der NRS.

Sowohl die Unangenehmheit, als auch die Intensität wurde in vorliegender Studie anhand der NRS beurteilt, um Rückschlüsse der Wirkung von Akupunktur auf die verschiedenen Schmerzdimensionen ziehen zu können.

Eine weitere Schmerzdimension ist die motorische, die sich in Form von Schutzreflexen entweder auf spinaler oder auf zentraler Ebene darstellt. Ein Schmerzreiz ist auch verbunden mit einer vegetativen Reaktion. Meist zeigt sich eine Aktivierung des Sympathikus, es kann aber auch eine vasovagale Reaktion bis hin zur Ohnmacht resultieren.

Jeder Schmerzreiz wird kognitiv bewertet im Hinblick auf mögliche Auswirkungen und Schädigungen auf den Organismus. Entscheidend sind hierbei im Gedächtnis gespeicherte Erfahrungen aus der Vergangenheit, die mit der aktuellen Situation verglichen werden. Nicht unerheblich sind in diesem Zusammenhang auch soziokulturelle Aspekte und Erziehung. Ausdruck findet die kognitive Komponente in der psychomotorischen Reaktion des Individuums in Form von Gestik, Mimik und Mitteilung an die Umwelt.

Abb. 1: Komponenten der Schmerzverarbeitung (aus: Tölle et Flor 2006)



1.1.2. Neurophysiologie des nozizeptiven Systems

Wirkt ein thermischer, mechanischer und/oder chemischer Reiz gewebezerstörend oder zumindest potenziell gewebeschädigend, wird er als Noxe bezeichnet. Der Reiz wird von freien Nervenendigungen, sog. Nozizeptoren registriert. Die Aufnahme, Weiterleitung und zentralnervöse Verarbeitung von noxischen Signalen wird Nozizeption genannt. Vom Begriff der Nozizeption muss man den Begriff des Schmerzes unterscheiden. Letzterer ist eine bewusste Wahrnehmung und subjektive Empfindung, welche durch die Erregung von Nozizeptoren und des nozizeptiven Systems entsteht. Doch nicht jede Erregung von Nozizeptoren zieht automatisch Schmerz nach sich. Umgekehrt können auch Schmerzen entstehen, ohne dass Nozizeptoren erregt werden (z.B. Phantomschmerz).

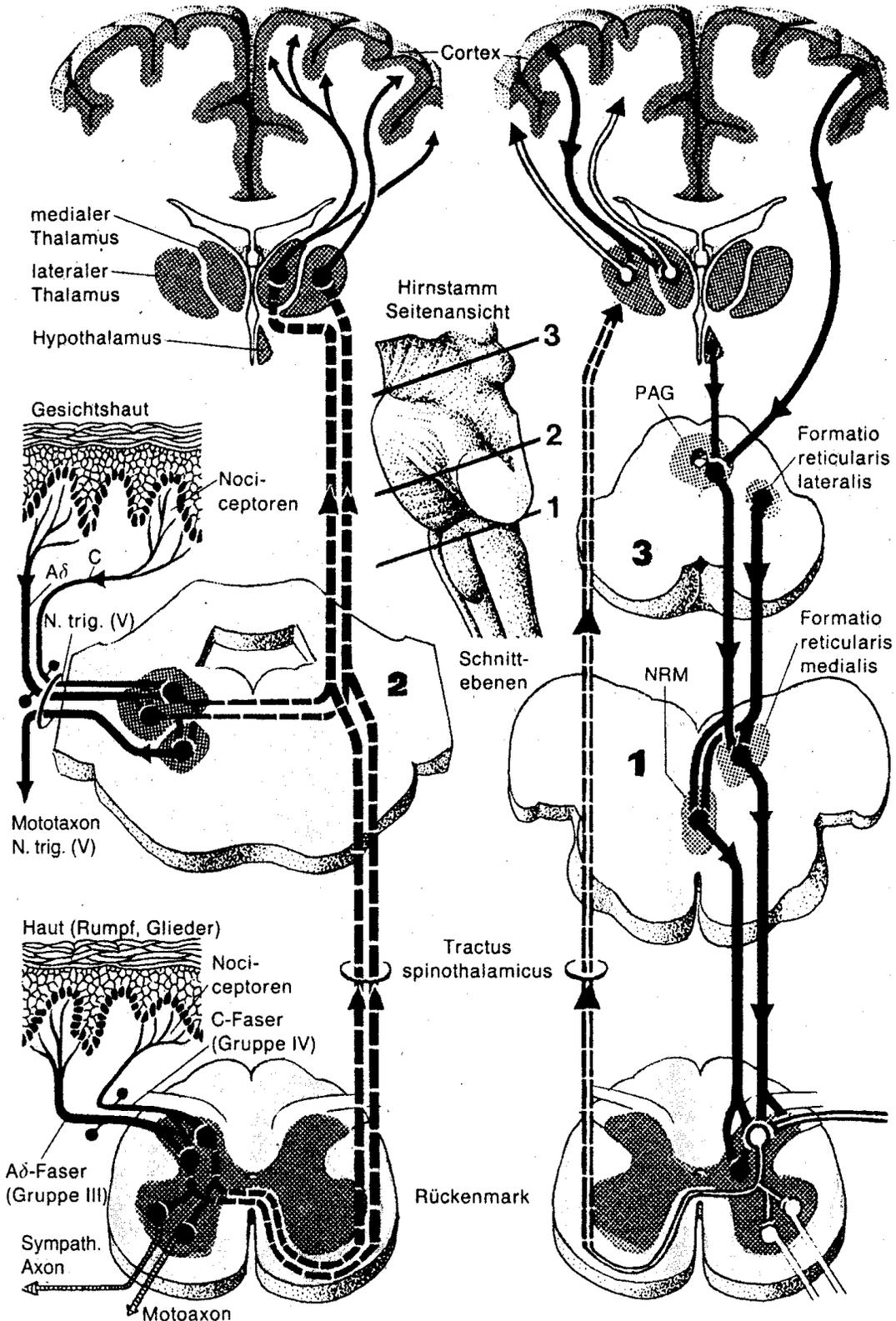
Werden Nozizeptoren durch einen Reiz erregt (in vorliegender Studie ein thermischer Reiz), wird dieser in bioelektrische Aktivität und in Aktionspotentiale umgewandelt. Afferente Nervenfasern (A δ -Fasern bzw. C-Fasern) leiten die elektrischen Impulse weiter an das Rückenmark. A δ -Fasern leiten relativ schnell (ca. 30 m/s) und sind dünn myelinisiert. Sie

vermitteln den gut lokalisierbaren Schmerz (epikritische Qualität). C-Fasern hingegen haben keine Myelinscheide und leiten relativ langsam (0,5 – 2,5 m/s). Reizung dieser Fasern führt zu einem dumpfen, diffusen, brennenden Schmerz (protopathische Qualität).

Die segmental ankommenden Afferenzen aus allen Körperbereichen unterhalb des Kopfes werden im Hinterhorn des Rückenmarks auf ein zweites Neuron umgeschaltet. Hier findet eine Reizmodulation über Interneurone statt. Analog werden Afferenzen aus dem Kopf- und Gesichtsbereich im Hirnstamm umgeschaltet.

Die Fasern des zweiten Neurons auf spinaler Ebene ziehen nach ventral und kreuzen auf gleicher Segmenthöhe zur Gegenseite, um dann im Tractus spinothalamicus nach zentral zum Thalamus zu ascendieren (s. Abb.2, linkes Schaubild). Der Thalamus ist somatotopisch gegliedert und fungiert als eine wichtige Relais-Station, in der sensorische Impulse umgeschaltet werden. Man unterscheidet ein laterales von einem medialen Schmerzsystem. Der Ursprung für diese Nomenklatur ist darin zu finden, dass ein Teil der spinothalamischen Neurone über laterale, und ein Teil über mediale Thalamuskern in höher gelegene zentrale Areale projiziert wird. Das laterale Schmerzsystem vermittelt durch somatotopisch gegliederte Projektion in den somatosensorischen Cortex die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente. Das mediale Schmerzsystem, welches die umgeschalteten nozizeptiven Signale in das limbische System projiziert, kodiert die affektiv-emotionale Komponente des Schmerzes.

Abb.2: Schmerzbahnen: linkes Schema: ascendierende Weiterleitung, s. Kapitel 1.2; rechtes Schema: deszendierende Hemmung, s. Kapitel 1.4.2. (aus: Schmidt 2001)



PAG: Periaquäduktales Grau; NRM: Ncl. raphe magnus;

Schnitt-ebenen: 1: kranialer Rand der unteren Olive; 2: Pons-Mitte; 3: unteres Mesenzephalon

1.1.3. Supraspinale schmerzverarbeitende Areale

Es gibt im Cerebrum kein spezielles anatomisch umschriebenes Gebiet in Form eines „Schmerzzentrums“. Vielmehr existiert ein komplexes Netzwerk unter Beteiligung vieler unterschiedlicher Hirnareale, das noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Die nach heutigem Kenntnisstand in der Schmerzverarbeitung mitwirkenden zerebralen Strukturen werden in den nächsten Kapiteln kurz dargestellt.

1.1.3.1. Thalamus

Der Thalamus stellt als somatotopisch gegliedertes Organ die funktionell wichtigste Umschaltstation vor dem Kortex dar. In der Funktion der nozizeptiven Verarbeitung sind zwei intrathalamische Kerngebiete von Bedeutung. Im ventrobasalen Thalamus liegt der Bereich des lateralen Projektionsareals. Aus diesem Areal werden Informationen zum somatosensorischen Kortex (S1 und S2) weitergeleitet. Die somatotopische Gliederung erlaubt eine genaue Zuordnung der Schmerzlokalisierung im Körper (*Hudson 2000*). Doch auch sämtliche sensorische Informationen (z.B. taktiler Art) werden im lateralen Thalamusgebiet umgeschaltet und weitergeleitet und geben so Aufschlüsse über ihre Lokalisation.

Das zweite für die Nozizeption wichtige intrathalamische Gebiet ist das mediale Kernareal, welches nicht somatotopisch gegliedert ist. Von hier finden unspezifische Projektionen in den Hypothalamus und das limbische System ihren Ausgang, wie Gyrus cinguli, Insel und präfrontaler Kortex. Diese Nervenbahnen dienen v.a. der emotionalen Verarbeitung von Schmerzen.

1.1.3.2. Laterales Schmerzsystem

Lateral gelegene intrathalamische Kerngebiete projizieren in den primären (S1) und den sekundären (S2) somatosensorischen Kortex (s. Abb. 3). Ersterer ist somatotopisch organisiert und erlaubt somit eine genaue sensorische Diskrimination des weitergeleiteten Reizes. Daneben besitzt S1 die Fähigkeit zur Bestimmung der Reizintensität (*Jones et Powell 1970, Amaral 1987*). Kommt es zur Läsion dieser Struktur, resultiert daraus ein Verlust der räumlichen Zuordnung und Intensitätsbestimmung eines eintreffenden Reizes (*Head et Homes 1911*). Gleichzeitig bleibt jedoch die affektive Wahrnehmung - in Gestalt der Unangenehmheit des Schmerzreizes - erhalten, d.h. es kommt zur Dissoziation der sensorisch-diskriminativen von der affektiv-emotionalen Schmerzkomponente (*Ploner et al.*

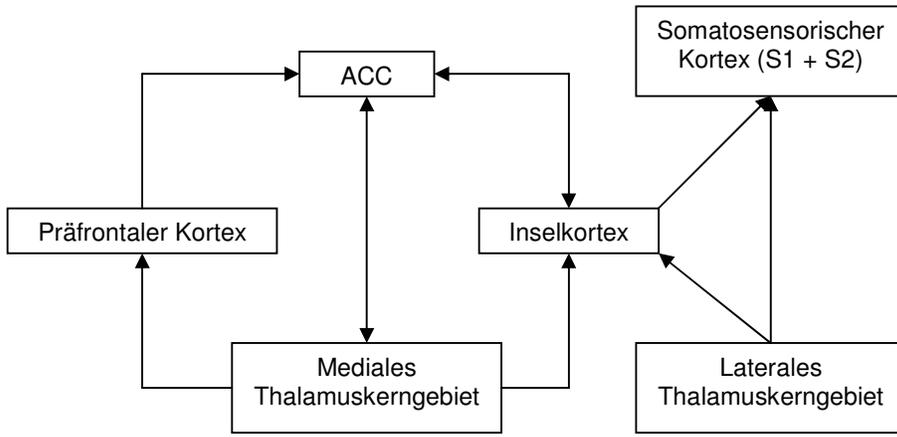
1999). Diese Beobachtung spricht für die Wichtigkeit der Integrität des somatosensorischen Kortex für die sensorische Schmerzverarbeitung.

Bisherige Bildgebungsstudien zum Thema Schmerz ergaben trotz der eindeutigen Nachweise einer Beteiligung von S1 und S2 an der Schmerzverarbeitung eher uneinheitliche Ergebnisse in Bezug auf Aktivierungen bzw. Deaktivierungen dieser Regionen. Möglicherweise ist der Grund hierfür teilweise darin zu suchen, dass die nozizeptiven Reize in den unterschiedlichen Studien in Bezug auf ihre mechanorezeptiven Eigenschaften uneinheitlich waren (*Disbrow et al. 1998*). Es führen auch nicht-schmerzhafte Reize zu Aktivierungen von S1 (*Hsieh et al. 1996*).

Die Funktion von S2 in der Schmerzverarbeitung ist noch nicht eindeutig geklärt. Erste bildgebende Studien weisen auch hier eine somatotopische Gliederung zumindest hinsichtlich ipsi- und contralateraler Seite nach (*Ruben et al. 2001*). Eine Aufgabe des sekundären somatosensorischen Kortex könnte die Verknüpfung und Integration von Informationen aus anderen Sinnesmodalitäten sein (*Jones 1999, Treede et al. 2000*).

Ein weiteres an der sensorisch-diskriminativen Schmerzverarbeitung und –verarbeitung beteiligtes supratherales Areal ist ein Teil des insulären Kortex. Projektionen aus lateralen Thalamuskernen ziehen dorthin, und es bestehen Verbindungen zu S1 und S2 (*Peyron et al. 1999, Yamasaki et al. 2000*). Es existieren Hinweise, dass der hintere Anteil des Inselkortex bei der Kodierung von Temperatureigenschaften eines Reizes eine Rolle spielt (*Apkarian et al. 1999, Craig et al. 2000*).

Abb. 3: Neuronale Netzwerke der Schmerzverarbeitung: Projektionen ausgehend von medialen und lateralen Thalamuskerngebieten in kortikale Areale (modifiziert nach *Wiech et al. 2001*)



Linkes Schema: Kortikale Projektionen und neuronale Vernetzungen ausgehend von medialen Kernarealen des Thalamus mit der Funktion der Kodierung der affektiv-emotionalen Schmerzdimension

Rechtes Schema: Kortikale Projektionen ausgehend von lateralen Kernarealen des Thalamus mit der Funktion der Kodierung der sensorischen Schmerzdimension

ACC: Anteriorer cingulärer Kortex

1.1.3.3. Mediales Schmerzsystem

Das mediale Schmerzsystem ist für die Kodierung der affektiv-motivationalen Schmerzkomponente verantwortlich (s. Abb. 1). Neben den medialen Thalamuskernen sind auch noch Anteile des vorderen insulären Kortex, der cinguläre sowie der präfrontale Kortex integrative Bestandteile dieses Systems.

Der insuläre Kortex erhält neben Fasern aus lateralen Thalamuskernanteilen auch Projektionen aus medialen Kerngebieten des Thalamus (s. Abb. 3). Es bestehen neuronale Verbindungen der anterioren Insel zu Strukturen des limbischen Systems, beispielsweise des ACC oder der Amygdala (*Hudson 2000*). Dies lässt auf eine Beteiligung des vorderen insulären Kortex an der affektiven Schmerzverarbeitung schließen. Durch die neuronale Verknüpfung mit der Amygdala ist der Inselkortex an der Steuerung einer durch Angstgefühl herbeigeführten Vermeidungsreaktion beteiligt (*Gabriel 1993*).

Der anteriore cinguläre Kortex (ACC) ist eine sehr wichtige Struktur in der Verarbeitung von nozizeptiven Reizen. In experimentellen Bildgebungsstudien sind in hoher Übereinstimmung Aktivierungen im Bereich des ACC im Zusammenhang mit Schmerzstimulation zu beobachten. Dieses Hirnareal besitzt eine komplexe Funktionsvielfalt, die in der Beteiligung an der Prozessierung multidimensionaler Informationsinhalte emotionaler, sensorischer, motorischer und kognitiver Art deutlich wird. Durchtrennung cingulärer und präfrontaler Bahnen resultiert bei chronischen Schmerzpatienten in einer Dissoziation der affektiv-emotionalen Schmerzbewertung von der sensorischen Wahrnehmung: Es kommt zu einer Reduktion der Schmerzunangenehmheit, wobei die Schmerzintensität unbeeinflusst bleibt (*Foltz et White 1962, Ballantine et al. 1975, Bouckoms 1994*).

Nozizeptive Afferenzen erhält der ACC aus den medialen Kerngruppen des Thalamus (*Vogt et al. 1987*). Der ACC unterhält neuronale Verknüpfungen mit dem orbitofrontalen Kortex, der Amygdala und dem periaquäduktalen Grau (PAG) und ist damit integrativer Bestandteil des medialen Schmerzsystems (*Devinsky et al. 1995*). Diese Verbindungen sprechen für eine Beteiligung an der Schmerzprozessierung auf affektiv-emotionaler Ebene (*Tölle et al. 1999, Rainville et al. 1997*).

Die Verarbeitung von Schmerz erfolgt innerhalb des ACC funktionell und topographisch getrennt, sodass eine weitere Unterteilung in eine Affekt codierende (Brodmann Area [BA] 24, 25, 33) und eine kognitiv bewertende Subeinheit (BA 24', 32') sinnvoll ist (*Devinsky et al. 1995*).

Der mittlere Anteil des ACC scheint in der kognitiven Bewertung von Schmerzen involviert zu sein (*Derbyshire et al. 1998*). Auch die selektive Aufmerksamkeitsrichtung (BA 32) auf einen Stimulus gehört zu den Funktionen dieses Areals (*Peyron et al. 1999*).

Tölle et al. konnten eine positive Korrelation der Unangenehmheit des Schmerzerlebens (experimenteller tonischer Hitzeschmerzreiz) mit einer Aktivierung des posterioren Anteils des ACC nachweisen (*Tölle et al. 1999*). Im Gegensatz dazu sieht die Arbeitsgruppe um *Vogt et al.* eine Assoziation des perigenualen Anteils des ACC mit affektiver Schmerzverarbeitung in Form einer „leidenden“ Komponente des Schmerzerlebens (*Vogt et al. 1996*). Funktionell ist der perigenuale Anteil des ACC auch in die Schmerzhemmung eingebunden (*Bantick et al. 2002, Valet et al. 2004*). Deszendierende Bahnen mit hemmendem Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung nehmen im ACC ihren Ursprung und gelangen über mediale Thalamusgebiete zum PAG (*Van Horssen et al. 1993*).

Als anatomisch sehr großes und funktionell heterogenes Gebiet ist der präfrontale Kortex ein weiterer Bestandteil des komplexen Netzwerks zur Verarbeitung und Modulation von Schmerz. Aufgrund seiner multidirektionalen Konnektivität zu anderen Hirnregionen und seiner anatomischen Größe lässt sich die Funktion des präfrontalen Kortex nur

eingeschränkt bestimmen. In Bezug auf die Schmerzwahrnehmung und –verarbeitung können einige wesentliche Funktionen hervorgehoben werden.

Die kognitive Bewertung des Schmerzerlebens mit daraus resultierenden Bewältigungsstrategien findet im Zusammenspiel mit dem ACC statt (*Paulson et al. 1998, Jones et Derbyshire 1997*). Als wichtige Funktion ist hier die Aufmerksamkeitskontrolle zu nennen, die in diesen Hirnarealen vermutet wird (*Derbyshire et al. 1998*). In Bezug auf Schmerzen entspricht dies z. B. der Aufmerksamkeitszuwendung zum Schmerzreiz (*Ingvar 1999*).

Unilaterale Läsionen im Frontalkortex resultieren in einer erhöhten Schmerzschwelle bei Reizung auf der kontralateralen Körperhälfte, dies spricht für eine veränderte sensorisch-diskriminative Schmerzwahrnehmung (*Daum et al. 1995*).

Dem präfrontalen Kortex wird auch eine gewisse Rolle in der affektiv-emotionalen Schmerzverarbeitung zugesprochen. In einer PET-Studie konnten *Adler et al.* eine vermehrte Aktivierung im Bereich des präfrontalen Kortex nach Gabe von Fentanyl, einem hochpotenten Opioidagonisten, beobachten (*Adler et al. 1997*). Die Autoren schließen daraus auf eine regulative Funktion des präfrontalen Kortex in der negativ-affektiven Schmerzbewertung, die unter Einfluss von Fentanyl erniedrigt ist.

1.1.4. Körpereigene Systeme zur Schmerzhemmung

1.1.4.1. Hemmung durch afferente Stimulation auf segmentaler Ebene

Afferenzen, die nicht-nozizeptive Reize leiten (A- β -Fasern), können über eine Aktivierung von inhibitorischen Interneuronen auf spinaler Ebene zu einer segmentalen Hemmung von nozizeptiven Reizen führen (*Sandkühler 2001*). Als praktisches Beispiel sei hier das Phänomen erwähnt, dass z.B. Reiben (= nicht-nozizeptiver Reiz) über ein schmerzendes Körperareal zur Schmerzlinderung führt.

Daneben kann über Schmerz leitende A- δ -Fasern eine Hemmung der nozizeptiven Übertragung stattfinden. Grundlage dafür bildet die Beobachtung, dass die im Rahmen von Chronifizierungsprozessen bei Schmerzpatienten veränderte Neuroplastizität durch Reizung der A- δ -Fasern teilweise rückgängig gemacht werden kann (*Liu et al 1998*). Es handelt sich wohl am ehesten um eine Langzeithemmung durch neuroplastische Veränderungen im Bereich des Hinterhorns (*Liu et al 1998*).

1.1.4.2. Deszendierende Hemmsysteme

Über deszendierende inhibitorisch wirkende Bahnen ausgehend von supraspinalen Zentren kann im Hinterhorn eine Abschwächung der Schmerzwahrnehmung hervorgerufen werden (s. Abb. 2, rechtes Schema).

Eine essenzielle Rolle in der Vermittlung der schmerzhemmenden Wirkung spielen die endogenen Opioide. Nach einem nozizeptiven Stimulus kommt es zur Freisetzung von β -Endorphinen im Ncl. arcuatus des Hypothalamus (*Zangen et al. 1998*: Messung in vivo mittels Mikrodialyse im Tierexperiment). Es bestehen β -endorphinerge neuronale Verbindungen zwischen Ncl. arcuatus und PAG. Beide Strukturen sind in die deszendierende Schmerzhemmung eingebunden (*Yu et Han 1989*; s. Abb. 2, rechtes Schema).

Das PAG ist eine wichtige supraspinale Struktur in der körpereigenen Antinozizeption. Nach elektrischer Stimulation des PAG im Tierversuch resultiert eine vollständige Analgesie (*Reynolds 1969, Akil et al. 1976, Hosobuchi et al. 1977, Boivie et Meyerson 1982*). Dieses Areal ist besonders reich an Opioidrezeptoren (*Willloch et al. 1999*). Durch Injektion von Naloxon, einem spezifischen Opiatantagonisten, kann die durch Elektrostimulation des PAG hervorgerufene analgetische Wirkung aufgehoben werden (*Akil et al. 1976, Hosobuchi et al. 1977*). Die Mikroinjektion von Morphin in das PAG bewirkt eine Analgesie (*Yaksh et al. 1988*), was die Bedeutung von Opioiden im Schmerzhemmsystem verdeutlicht.

Nach *Tölle et al.* korreliert die Aktivierung des PAG mit dem Ausmaß der subjektiv wahrgenommenen Intensität des Schmerzreizes (*Tölle et al. 1999*). Zudem scheint das PAG in der Modulation von Schmerzen im Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsleistung eine Rolle zu spielen. So zeigte sich während Ablenkung und gleichzeitiger Applikation eines Schmerzreizes vermehrte Aktivität im Bereich des PAG (*Tracey et al. 2002, Valet et al. 2004*). Im Gegensatz dazu fanden andere Arbeitsgruppen eine Aktivierung bei Schmerzreizen, die in ihrem Ausmaß für die Probanden nicht abschätzbar (*Hsieh et al. 1999*) oder mit extremer Angst (z.B. Todesangst bei Angina pectoris) verknüpft waren (*Rosen et al. 1994*).

Im Zusammenhang mit der deszendierenden Schmerzhemmung spielen offensichtlich noch weitere Kerngebiete des Hirnstammes, wie die rostrale ventromediale Medulla (RVM) eine wichtige Rolle. Eine elektrische Reizung des Nucleus raphe magnus bzw. des Nucleus paragigantocellularis in der RVM (s. Abb. 2, rechtes Schema) resultiert in einer Analgesie (*Boivie et Meyerson 1982*). Zudem besteht ein enger Synergismus in der Vermittlung von Morphin-induzierter Analgesie zwischen PAG und RVM. *Urban* und *Smith* konnten dies mittels intrakranieller Mikroinjektionen von Morphin im Tierexperiment nachweisen (*Urban et Smith 1994*). Bestätigung finden diese Ergebnisse in einer anderen Studie, in der Morphin-

Mikroinjektionen in sub-analgetischer Dosis jeweils in das PAG und die RVM vorgenommen wurden. Hierbei zeigte sich keinerlei analgetische Wirkung. Wurde jedoch in beide Hirnstrukturen gleichzeitig Morphin in sub-analgetischer Dosierung injiziert, so resultierte eine Analgesie (*Rossi et al. 1993*).

1.2. Akupunktur

1.2.1. Geschichte der Akupunktur und ihre Integration in die westliche Welt

Die Ursprünge der Akupunktur sind nicht eindeutig datierbar. Eine erste umfassende schriftliche Niederlegung, in der die Akupunktur bereits relativ systematisiert dargestellt wird, stellt das Buch *Huang Di Nei Jing* dar. Diese Schrift, die in der heute überlieferten Form Texte aus der Zeit von 500 v.Chr. bis 600 n.Chr. kompiliert, ist eine Sammlung von Dialogen zwischen dem „Gelben Kaiser“ (*Huang Di*) und verschiedenen Gesprächspartnern.

Bis ins 19. Jahrhundert entwickelte sich die traditionelle chinesische Medizin (TCM) und mit ihr die Akupunktur ohne bedeutenden Einfluss von außen in China weiter. Erst nach den Opiumkriegen (1840-42) gelangten westliche Einflüsse nach China, woraufhin die traditionellen Methoden stark in Frage gestellt und als Kennzeichen einer unterlegenen Kultur bzw. als Aberglaube angesehen wurden.

Unter Mao Tse Tung erlebte die traditionelle chinesische Medizin einen neuen Aufschwung. Im Jahre 1951 wurde das erste Forschungsinstitut für Akupunktur in Peking gegründet, in den folgenden Jahren entstanden mehrere Hospitäler, die nach den Heilmethoden der TCM arbeiteten. Am Ende der Kulturrevolution (frühe 70er Jahre) entstand nach der Öffnung Chinas unter westlichen Ärzten ein Interesse an der Akupunktur, hervorgerufen durch teils spektakuläre Fallberichte von Operationen an wachen Patienten unter Akupunkturanalgesie. Erste Studien zur analgetischen Wirksamkeit der Akupunktur wurden in den 70er Jahren durchgeführt.

Nach jahrelanger Forschung auf dem Gebiet der Akupunktur konnte eine Wirksamkeit dieses Verfahrens neben schmerzlindernden Effekten v.a. bei chronischen Schmerzen auch für andere Indikationen festgestellt werden. So wurde in den USA durch die NIH (National Institutes of Health) nach einer Konsensuskonferenz 1997 festgehalten, dass Akupunktur eindeutige Wirksamkeit in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (postoperativ, nach Chemotherapie, in der Schwangerschaft) und bei postoperativen Zahnschmerzen aufweist. Ferner wurde die Akupunktur als adjuvante oder alternative Methode anerkannt bei der

Behandlung von z.B. Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Fibromyalgie oder Suchterkrankungen.

Inzwischen wird die Akupunktur in vielen Ländern, die sich primär an der modernen naturwissenschaftlichen Medizin orientieren, als Behandlungsmethode für viele chronische Krankheiten angewandt. Derzeit wird in Deutschland in mehr als 40000 Arztpraxen Akupunktur regelmäßig ausgeübt (*Stux 2003*).

Bevor in den folgenden Kapiteln der aktuelle Kenntnisstand aus der westlichen Grundlagenforschung dargestellt wird, soll zunächst die Akupunktur aus traditionell-chinesischer Sichtweise beleuchtet werden.

1.2.2. Wirkweise der Akupunktur aus traditionell-chinesischer Sicht

Die traditionelle chinesische Medizin und mit ihr die Akupunktur basieren auf der Grundlage eines Wissens, das über mehrere Tausend Jahre gesammelt und von Generation zu Generation weitergereicht wurde. Die Definition von Krankheit in der TCM unterscheidet sich erheblich von der westlich-schulmedizinischen Ansicht. Die Grundlage bildet das gegensätzliche Paar *Yin* und *Yang*. Harmonie oder Gesundheit bedeutet vereinfacht ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen den beiden Polen, die in ständigem Fluss sind und ein dynamisches Gleichgewicht bilden. Nach Auffassung der TCM resultiert jegliches Leiden, also auch Schmerzen, aus Disharmonie im Wechselspiel zwischen *Yin* und *Yang*.

Krankheit bedeutet auch eine Störung im harmonischen Fließen der Lebensenergie *Qi*. *Qi* durchströmt den Menschen in sog. *Leitbahnen*, die den gesamten Körper durchziehen.

Die Leitbahnen können von außen, d.h. von der Hautoberfläche aus an definierten Punkten (*Akupunkturpunkten*) beeinflusst werden. Durch Einstechen von dünnen Nadeln in die Akupunkturpunkte kann eine Harmonisierung des *Qi*, und damit Heilung erreicht werden.

Dieses System mutet aus westlicher Sicht mystisch an, da es nicht wie die Schulmedizin auf empirischen Untersuchungen basiert, sondern auf Beobachtungen und naturalistischen Darstellungen von Krankheit und ihrer Manifestation über Jahrhunderte hinweg.

1.2.3. Neurobiologische Erkenntnisse zur Akupunkturanalgesie

1.2.3.1. Morphologie der Akupunkturpunkte

Ein eindeutiges anatomisches Korrelat der Meridiane wurde bisher nicht gefunden. Es lässt sich kein morphologisches Korrelat beschreiben, das allen Akupunkturpunkten gemeinsam ist, doch haben makroskopische und mikroskopische Untersuchungen von klassischen Akupunkturpunkten gezeigt, dass diese in hohem Maße Ähnlichkeiten in ihrer Struktur

aufweisen. Die meisten Akupunkturpunkte befinden sich in unmittelbarer Nähe von Blutgefäßen, Gelenkkapseln, Sehnen, Periost und Nervengewebe (*Zhou et al. 1979, Pan et al. 1986, Wang et al. 1985, Jian et al. 1960*). *H. Heine* konnte eine hohe Korrelation von Akupunkturinsertionsstellen mit Durchtrittsstellen von kutanen Gefäßnervenbündeln durch die oberflächliche Körperfazie feststellen (*Heine 1988, 2004*). So stimmt die Lokalisation von über 80 % der 361 klassischen Akupunkturpunkte mit Perforationsstellen der oberflächlichen Körperfazie überein (*Heine 1988*). Laut *H.C. Dung* zeichnen sich Akupunkturpunkte durch Areale mit besonders hoher Innervationsdichte aus. Nach seinen Untersuchungen haben sie allerdings keine morphologische Gemeinsamkeit (*Dung et al. 1984*).

1.2.3.2. Wirkungen der Akupunktur auf die Gefäßregulation und das autonome Nervensystem

Bei Stimulation von Akupunkturpunkten, die mit dem visuellen System assoziiert sind, konnte mittels transkranieller Dopplersonographie eine Perfusionssteigerung der A. cerebri posterior gemessen werden (*Litscher et al. 2004*). Eine veränderte kardiovaskuläre Reflexantwort im Sinne einer sympathikotonen Reaktion konnten *Lin et al.* an Ratten unter Elektroakupunktur feststellen (*Lin et al. 1998, 2000*). *Bäcker et al.* zeichneten unter manueller Akupunktur im Humanexperiment Änderungen des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz auf (*Bäcker et al. 2002*). Diese Beobachtungen könnten für eine Beteiligung des autonomen Nervensystems an der Akupunkturwirkung sprechen. *Ernst* und *Lee* beobachteten mittels Haut-Thermographiemessung eine generalisierte Körpererwärmung während Elektroakupunktur (EA) (*Ernst et Lee 1985, 1986*). Diese Resultate könnten indirekte Hinweise auf eine Beteiligung des autonomen Nervensystems im Sinne einer funktionellen Sympathikolyse geben.

Allgemein beobachtete Effekte während einer Akupunkturbehandlung wie Schweißneigung, Relaxation und Wärmegefühl lassen ebenfalls auf eine Beteiligung des autonomen Nervensystems schließen (*Irnich et Beyer 2002*). Auch die Wirksamkeit in der Behandlung von Erkrankungen des autonomen Nervensystems wie CRPS (*Fialka et al. 1993*) oder Morbus Raynaud (*Appiah et al. 1997*) unterstützen diese Hypothese, doch müssen weitere Studien noch Klarheit schaffen. Vor allem die unterschiedliche Rolle des sympathischen und parasympathischen Nervensystems in der Schmerzverarbeitung bedarf noch weiterer Forschungsanstrengungen.

1.2.3.3. Neurotransmittersysteme in der Akupunkturanalgesie

A. Endogenes Opioidsystem

Erste Studien, die eine Beteiligung des opioidergen Systems an der Akupunkturwirkung implizierten, entstanden in den 70er Jahren.

Im Tierexperiment zeigten *Pomeranz* und *Chiu*, dass die analgetische Wirkung der Akupunktur durch Naloxon blockiert werden kann, und schlossen daraufhin auf eine Beteiligung von Endorphinen an dem schmerzlindernden Effekt der Akupunktur (*Pomeranz et al. 1976*). In einer Doppelblindstudie konnten *Mayer et al.* bereits ein Jahr später die Antagonisierbarkeit der analgetischen Akupunkturwirkung durch Naloxon am Menschen nachweisen (*Mayer et al. 1977*). In zahlreichen nachfolgenden Studien konnte die Naloxonblockierung der schmerzlindernden Akupunkturreffekte reproduziert werden (z.B. *Jiang et al. 1978, Cheng et Pomeranz 1979, Ha et al. 1981*).

Eine Erhöhung der Opioid-Konzentration nach einer Elektroakupunkturbehandlung konnte im Liquor cerebrospinalis (*Sjolund et al. 1977; Ho et Wen 1989*) nachgewiesen werden. *Malizia et al.* stellten eine Erhöhung der Endorphinkonzentration im peripheren Blut nach Elektroakupunktur (EA) fest (*Malizia et al. 1979*).

Ebenfalls für eine Beteiligung des opioidergen Systems an der Akupunkturanalgesie sprechen Versuche, in denen eine erhöhte Endorphinkonzentration in Hirnarealen, die eine wichtige Rolle in der Schmerzverarbeitung spielen, gemessen wurde. So konnten *Xie et al.* tierexperimentell nach Mikroinjektion von Antiserum gegen β -Endorphin in das PAG eine signifikante Reduktion des analgetischen Effekts durch EA nachweisen (*Xie et al. 1983*). Nach Endorphinmessungen in bestimmten Hirnregionen nach EA schlossen *Pert et al.* auf eine Aktivierung des opioidergen Systems im zentralen Nervensystem (sowohl im Gehirn, als auch im Rückenmark) durch Akupunktur (*Pert et al. 1981*). Ähnliche Schlussfolgerungen zogen *Zhou et al.* (1981) nach Mikroinjektion von Naloxon in bestimmte Hirnareale (PAG, Amygdala, Ncl. Accumbens).

Insgesamt liegen mit der großen Anzahl an Studien (v.a. tierexperimentell) viele Hinweise für die Beteiligung und die große Bedeutung des endogenen opioidergen Systems für die analgetische Wirkung der Akupunktur vor (*Irnich et Beyer 2002*).

Aa. Elektroakupunktur (EA): Frequenzspezifische Opioidfreisetzung

Cheng und *Pomeranz* (1979) stellten fest, dass der analgetische Effekt nach Anwendung niederfrequenter (4 Hz) EA an Mäusen durch niedrige Dosen von Naloxon antagonisierbar ist. Als Korrelat des analgetischen Effektes wurde die Latenzzeit nach Setzen eines

schmerzhaften Reizes bis zu einer Lautäußerung der Maus verwendet. Die Naloxongabe zeigte nach Anwendung von hochfrequenter EA (200 Hz) keine Wirkung (*Cheng et Pomeranz 1979*). Auch die analgetischen Effekte durch hochfrequente Elektroakupunktur (100 Hz) haben sich in einer späteren Studie als Naloxon-reversibel erwiesen (*Han et al. 1986*), doch waren hierfür höhere Naloxondosen notwendig.

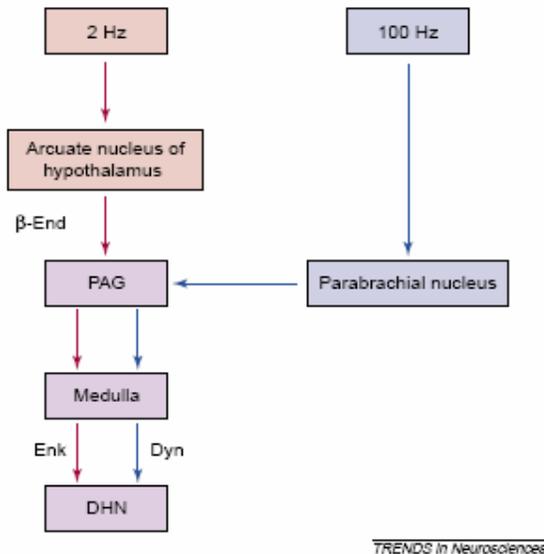
Die Arbeitsgruppe um *Chen* injizierte im Tierexperiment intracerebroventrikulär selektive Opioid-Rezeptor-Antagonisten (μ , δ , κ) nach Anwendung von EA (*Chen et al. 1996*). Der spezifische μ - bzw. δ -Rezeptor-Antagonist (CTAP bzw. Naltrindol) blockierte fast vollständig den analgetischen Effekt durch niederfrequente EA (2 Hz). Im Gegenzug reduzierte die Gabe von *Nor-Binaltorphimin*, einem spezifischen κ -Rezeptor-Antagonist, den antinozizeptiven Effekt lediglich der hochfrequenten EA (100 Hz) (*Chen et al. 1996*). Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass EA je nach Stimulationsfrequenz seine analgetischen Effekte über unterschiedliche Opioidrezeptoren vermittelt.

Fei et al. führten tierexperimentell direkte Messungen von endogenen Opioidkonzentrationen (Dynorphin, Enkephalin) im spinalen Subarachnoidalraum mittels Radioimmunassay nach EA durch (*Fei et al. 1987*). Nach niederfrequenter EA (2 Hz) zeigte sich ein Anstieg von Enkephalin. Die Konzentration von Dynorphin war nach hochfrequenter EA erhöht (*Fei et al. 1987*).

Die Beteiligung von Endorphin an der Vermittlung der analgetischen Effekte durch niederfrequente EA konnte in einer Reihe von Tierexperimenten nachgewiesen werden: Nach intrathekaler (*Han et al. 1999*) bzw. intracerebroventrikulärer (*Huang et al. 2000*) Injektion eines Endorphin-Rezeptor-Antagonisten zeigte sich eine Abschwächung der analgetischen Effekte durch niederfrequente EA. Auch nach direkter Injektion von β -Endorphin-Antiserum in das PAG konnte der schmerzhemmende Effekt durch niederfrequente EA abgeschwächt werden (*He et Han 1990*).

Eine Beteiligung des deszendierenden Schmerzhemmsystems an den analgetischen Effekten durch EA mit unterschiedlichen Frequenzen konnte die Arbeitsgruppe um *Han* durch eine Reihe von Experimenten beleuchten (*Han et al. 1992*). Die tierexperimentelle Läsion des Hypothalamus (Ncl. arcuatus) hob den analgetischen Effekt durch Niederfrequenz-Elektroakupunktur auf, hatte aber keinen Einfluss auf die schmerzlindernden Effekte durch hochfrequente Elektroakupunktur. Demgegenüber zeigte sich nach Läsion des Ncl. parabrachialis im Hirnstamm nur eine Beeinträchtigung der durch hochfrequente Elektroakupunktur verursachten antinozizeptiven Effekte. Durch eine Läsion des PAG konnte der analgetische Effekt wiederum bei beiden Frequenzen aufgehoben werden. In untenstehender Abbildung sind diese Erkenntnisse anschaulich zusammengefasst (s. Abb. 4).

Abb. 4: Neurale Wege im deszendierenden Schmerzhemmsystem der durch Hoch- (100 Hz; blau) und Niederfrequenz- (2 Hz; rot) Elektroakupunktur vermittelten Analgesie (aus: Han JS 2003)



Abk.: β-End: β-Endorphin; Enk: Enkephalin; Dyn: Dynorphin;
 PAG: Periaquäduktales Grau; DHN: spinale Hinterhornneurone

Aus oben genanntem folgt, dass man, um eine optimale Analgesie durch Elektroakupunktur zu erreichen, eine Hochfrequenz- mit einer Niederfrequenzstimulation kombinieren sollte (Han 2003). Damit werden nicht nur unterschiedliche endogene Opiode freigesetzt, sondern auch verschiedene Ebenen des Schmerzhemmsystems aktiviert.

Neben dem opioidergen System, welches zweifelsfrei das wichtigste (und am besten untersuchte) Transmittersystem in der Akupunkturanalgesie ist, spielt wohl auch das serotonerge System in der Vermittlung von Analgesie eine gewisse Rolle.

B. Serotonerges System

Es existieren einige wenige tierexperimentelle Studien, die Hinweise auf eine Aktivierung des serotonergen Systems durch Akupunktur liefern. Han et al. konnten im Liquor einen erhöhten Umsatz von 5-Hydroxytryptophan (5-HT), einer Vorstufe von Serotonin, während Akupunktur feststellen (Han et al. 1979). Bei erhöhter 5-HT-Konzentration im Liquor war auch der analgetische Effekt durch Akupunktur bei Ratten (gemessen anhand von Fluchtbewegungen) verstärkt (Han et al. 1979, Cheng et Pomeranz 1981). Umgekehrt resultiert eine Abschwächung der Akupunkturanalgesie nach Erniedrigung der 5-HT-Konzentration im Liquor (Han et al. 1979) bzw. nach systemischer pharmakologischer Serotonin-

Synthesehemmung (*Cheng et Pomeranz 1981*). Die analgetische Wirkung von hochfrequenter EA (100-200 Hz), nicht aber von niederfrequenter EA (2-4 Hz), konnte nach Injektion eines Serotonin-Synthese-Inhibitors partiell antagonisiert werden (*Cheng et Pomeranz 1979*). Dies spricht für eine frequenzspezifische Beteiligung des serotonergen Systems an der Vermittlung der analgetischen Wirkung von Elektroakupunktur.

1.2.3.4. Mechanismen der Schmerzmodulation durch Akupunktur auf Rückenmarksebene

Eine segmentale nozizeptive Hemmung kann über Interneurone auf Rückenmarksebene erfolgen. Ein schmerzhafter Reiz kann über eine gleichzeitige Erregung von A- β -Fasern des gleichen Segments (z.B. durch Reiben der Haut) abgeschwächt werden (*Sandkühler 2001*), so dass Elektroakupunktur zum Teil durch Erregung der A- β -Fasern über Interneurone schmerzlindernd wirken (*Lu 1983*). Zusätzlich wird eine schmerzlindernde Modulation der Akupunktur durch Mitstimulation von A- δ -Fasern diskutiert. *Okada et al.* konnten in einer tierexperimentellen Akupunkturstudie durch partielle Blockierung von nozizeptiven Nervenfasern mittels Capsaicin eine Aktivierung von A- δ -Fasern durch Akupunktur nachweisen (*Okada et al. 1996*). Über A- δ -Fasern wird vermutlich auch das charakteristische Gefühl von Schwere (*DeQi*), das üblicherweise mit der Insertion einer Akupunkturnadel einhergeht, vermittelt (*Wang et al. 1985*).

Wie bereits erwähnt, können auch von zentral über descendierende Bahnen an den Synapsen der Hinterhornneurone nozizeptive Reize abgeschwächt werden. Die Aktivierung der descendierenden Hemmsysteme spielt eine maßgebliche Rolle in der Akupunktur (*Takehige et al. 1992, Pomeranz 1996, Cao 2002*). Ein anderes absteigendes Schmerzhemmsystem, welches in der akupunkturvermittelten Analgesie zumindest als Kurzeffekt ebenfalls eine Rolle spielen dürfte, ist die erstmals von *Le Bars et al.* (1979) beschriebene „Diffuse noxious inhibitory control“ (DNIC) (*Bing et al. 1990*).

1.2.3.5. Methodik der bisherigen bildgebenden Akupunkturstudien

In den letzten Jahren hat es die Entwicklung von funktionellen bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) ermöglicht, in Echtzeit Erkenntnisse über die Aktivierung bzw. Deaktivierung von Hirnarealen zu gewinnen. Inzwischen existiert eine wachsende Anzahl an Bildgebungsstudien, die sich mit dem Zusammenhang von Akupunktur und den damit verbundenen Aktivierungsmustern im Hirn befassen. Die Studien weisen jedoch sehr unterschiedliche methodische Ansätze im Hinblick auf die Verwendung

von Akupunkturparametern auf, sodass sie nur eingeschränkt miteinander verglichen werden können. So gibt es Studien, in denen eine elektrische Reizung des Gewebes durch inserierte Akupunkturnadeln erfolgt (Elektroakupunktur). Andere verwenden entweder eine manuelle Stimulation des Akupunkturpunktes über die inserierte Nadel (manuelle Akupunktur) durch hoch- oder niederfrequente Rotation der Nadel zwischen Daumen und Zeigefinger oder nehmen lediglich eine Nadelinsertion ohne anschließende Nadelrotation vor (vgl. Tab. 1).

Ein weiteres methodisches Problem sind die heterogenen Kontrollkonditionen: Es existieren einige Studien ohne Placebokontrolle (*Zhang et al. 2004, Kong et al. 2002, Chiu et al. 2001, Yin et al. 2003*; Zusammenfassung s. Tab. 2). Aber auch unter den sogenannten Placebo-kontrollierten Studien gibt es gravierende Unterschiede: Teilweise wird eine sog. Minimalakupunktur angewandt, d.h. die Akupunkturnadel wird nur sehr oberflächlich über dem Akupunkturpunkt inseriert (*Biella et al. 2001, Hsieh et al. 2001, Wu et al. 1999, Zhang et al. 2003*). Eine andere Kontrollkondition ist die sog. Sham-Akupunktur. Hierbei werden Akupunkturnadeln in Punkte inseriert, die keinem klassischen Akupunkturpunkt entsprechen und nicht auf einer Leitbahn liegen. Vor allem bei der Anwendung der Elektroakupunktur hat sich diese Art von Kontrollkondition durchgesetzt (*Wu et al. 2002, Zhang et al. 2003a, Yan et al. 2005, Chiu et al. 2003*).

1.2.3.6. Supraspinale Modulation durch Akupunktur

Es gibt Hinweise darauf, dass bestimmte Akupunkturpunkte mit spezifischen Hirnarealen korrelieren. *Cho et al.* zeigten in einer Sham-kontrollierten fMRT-Studie spezifische Hirnaktivierungen im Bereich des Okzipitallappens bei Akupunktur von Punkten am Fuß, die Einfluss auf das visuelle System haben sollen (*Cho et al. 1998*). Eine andere Arbeitsgruppe bestätigte eine Modulation des visuellen Cortex nach Akupunktur von Visus-assoziierten Punkten (*Li et al. 2003*).

Dass Akupunktur analgetische Effekte zeigt, ist neben klinischen Studien unter anderem aus einer neurophysiologischen Studie ersichtlich, die sich des Verfahrens der somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP) bediente. Es handelt sich um eine Doppel-Blind-Studie, in der anästhesierte Personen elektrischen Schmerzreizen vor und nach Applikation von Elektroakupunktur ausgesetzt waren. Während der Schmerzreizapplikation wurden somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) abgeleitet. Die Spätamplituden der SEP waren signifikant niedriger nach Anwendung von Elektroakupunktur. Die Autoren schließen daraus auf einen analgetischen Effekt der Akupunktur (*Meissner et al. 2004*).

Von besonderer Relevanz ist in diesem Zusammenhang die Frage, inwieweit Akupunktur Schmerz-assoziierte zerebrale Strukturen in ihrer Aktivierung moduliert. Es gibt inzwischen eine wachsende Zahl an Bildgebungsstudien, die sich diesem Thema widmen. Veränderte

Aktivierungsmuster von zerebralen Strukturen, die nachweislich in die Schmerzverarbeitung involviert sind, sind in diesen Bildgebungsstudien in teilweise hoher Übereinstimmung zu beobachten (u.a. Anteriorer Cingulärer Cortex [ACC], Inselkortex, Cerebellum, primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex). Einen Überblick über beobachtete Aktivierungen und Deaktivierungen in bisherigen Studien bieten die untenstehenden Tabellen (Tab. 1 und 2).

Mehrfach ergaben sich Modulationen in Aktivierungen von Strukturen des medialen Schmerzsystems, wie dem ACC, dem Inselkortex (*Biella et al. 2001, Hsieh et al. 2001, Zhang et al. 2003, Napadow et al. 2005*) und dem Hypothalamus (*Hsieh et al. 2001, Wu et al. 1999, 2002, Chiu et al. 2003*). Im Bereich des ACC fanden sich jedoch auch Deaktivierungen (*Hui et al. 2000, Wu et al. 1999, 2002*). Durch Akupunktur hervorgerufene Modulationen von Hirnstrukturen des limbischen Systems im Sinne von Deaktivierungen (im Gegensatz zur Kontrollkondition) fanden sich in der Amygdala und im Hippocampus (*Hui et al. 2000, Wu et al. 1999, Zhang et al. 2003*). Aktivierungsänderungen in Hirnstrukturen, die in der affektiv-emotionalen Schmerzverarbeitung involviert sind, finden sich in relativ hoher Übereinstimmung in den in untenstehenden Tabellen aufgeführten Studien. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass durch Akupunktur eine Modulation v.a. des affektiv-emotionalen Schmerzerlebens stattfindet.

Durch die fehlende Integration eines Analgesieparameters in die Methodik der meisten bisherigen Studien zu diesem Thema sind Aussagen zu einem modulierenden Eingreifen der Akupunktur in die Schmerzverarbeitung jedoch nicht sicher möglich. Es könnte sich hierbei auch, zumindest teilweise, um die zerebrale Repräsentation eines mechanischen Reizes durch die Insertion der Akupunkturnadel handeln.

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit lag lediglich eine einzige veröffentlichte Akupunktur-Bildgebungsstudie mit zusätzlicher Evaluation eines Analgesieparameters in Form eines experimentellen Schmerzreizes vor (Kälteschmerzreiz: *Zhang et al. 2003a*). Es handelt sich bei den in ihrer Aktivierung veränderten schmerzverarbeitenden Hirnarealen in dieser Studie um Strukturen, die an der Prozessierung der affektiven Schmerzkomponente beteiligt sind (u.a. präfrontaler Kortex), aber auch um Teile des die sensorisch-diskriminative Dimension des Schmerzes verarbeitenden Systems (primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex).

Tab. 1: Akupunktur-Bildgebungsstudien mit Placebokondition

| | Biella et al. 2001 | Hsieh et al. 2001 | Hui et al. 2000 | Wu et al. 1999 | Wu et al. 2002 | Zhang et al. 2003 | Zhang et al. 2003a | Chiu et al. 2003 | Yan et al. 2005 | Napadow et al. 2005 | Liu et al. 2004 | Fang et al. 2004 |
|------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------|--------------------|----------------------|-----------------|---------------------|-----------------|------------------|
| Modulierte Hirnareale | | | | | | | | | | | | |
| ACC | (+) | (+) | (-) | (-) | (-) | (-) (+)** | (-) (+)* | | (-) [Le 3] | (+) | | |
| IC | (+) | (+) | (-) | | (+) | | | | | (+) | | |
| Cerebellum | (+) | (+) | | | | | | | (+) | | | (+) |
| Hypothalamus | | (+) | (-) | (+) | (+) | | | (+) | | | | |
| Amygdala | | | (-) | (-) | | (-) (100 Hz) | | | | (-) | | |
| Ncl. Accumbens | | | (-) | (+) | | (+) (100 Hz) | | | | | | |
| Hippocampus | | | (-) | (-) | | (-) | | | | (-) | | |
| S I | | | (+) | (+) | (+) | (+) | (-) | (+) [Gb 24] | | | (+) | |
| S II | | | (+) | | | (+) | (+) | (+) [Gb 24] | | | (+) | (+) |
| Thalamus | | | | | | (+) (100 Hz) | | | | | | (+) |
| PAG | | | | | | | | (+) [Di 4] | | | (+) | |
| Pons | | | | | | (+) (100 Hz) | | (+) [Di 4] | | (+) (2 Hz) | | |
| Motorcortex | | | | | | (+) | | | | | | |
| PFC | | | | | (+) | | (+) | | | (-) | | |
| FC | (+) | | | | | | | | (-) [Le 3] | | | (+) |
| MFC | | | | | | | | | (-) | | | |
| Temporallappen | | | (-) | | | (+) (2 Hz) | | | (+) | | | |
| Basalganglien | | | (-) | | | | | | | | | |
| LPI (BA 40) | | | | | | (+) (100 Hz) | | | (-) | | | |
| Mittelhirn | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | |
| Placebokondition | Min.Aku | Min.Aku | taktile Stim. | Min.Aku | Sham-EA | Min.EA | Sham-EA | Min.Aku; Sham-EA; MA | Sham-MA | taktile Stim. | Sham-MA | Sham-MA |
| Verumkondition | MA | MA | MA | MA | EA | EA 100 Hz/2 Hz | EA | EA | MA | MA/EA 2 Hz/100 Hz | MA | MA |

Tab. 2: Akupunktur-Bildgebungsstudien ohne Placebokondition

| | <i>Chiu et al. 2001</i> | <i>Yin et al. 2003</i> | <i>Zhang et al. 2004</i> | <i>Kong et al. 2002</i> |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Modulierte Hirnareale | | | | |
| IC | (+) [Gb 34] | | (+) | (+) |
| Cerebellum | | (+) | (+) | |
| Hypothalamus | (+) [Gb 34] | (+) | | |
| Amygdala | | | (-) | |
| Hippocampus | (+) [Ma 36] | | (-) [a] | |
| PCC | | | | (-) [MA] |
| S I | | | (+) | (+) [EA] |
| S II | | (+) | (+) | (+) [EA] |
| Thalamus | | | (+) | |
| Orbitofrontaler Cortex | | | (+) [a] | |
| Motorcortex | (+) [Gb 34] | | (-) [b] | |
| Prämotorcortex | | | (-) [b] | |
| Temporallappen | | (+) | (+) | (-) [MA] |
| Basalganglien | | (+) | (+) | (+) |
| LPI (BA 40) | | | (+) | (+) [EA] |
| Akupunkturart | EA Ma36/Gb34 | MA | [a] Ma36+Mi6 [b] Gb34+BI57 | EA/MA |

Legende Tab. 1 und 2: Angegeben sind Aktivierungen (+) bzw. Deaktivierungen (-) der jeweiligen Hirnareale während der Akupunktur Anwendung. Bei Anwendung von Elektroakupunktur mit unterschiedlichen Frequenzen sind diese in Klammern in den jeweiligen Spalten angegeben (2 bzw. 100 Hz). Waren Änderungen im zerebralen Aktivierungsmuster nur bei Akupunktur eines bestimmten klassischen Akupunkturpunktes nachweisbar, ist dieser in Klammern in der jeweiligen Spalte angegeben (z.B. Le 3).

Placebokondition: „Min. Aku“ beschreibt die Insertion einer Akupunkturnadel lediglich oberflächlich über einem Akupunkturpunkt (minimale Akupunktur). Unter taktile Stimulation („taktile Stim.“) versteht man die taktile Reizung der Hautoberfläche ohne Nadelinsertion. Bei der *Sham*-Akupunktur werden Akupunkturadeln in Hautpunkte inseriert, die nicht auf den klassischen Leitbahnen liegen. Manuelle Akupunktur (MA) beschreibt die Insertion einer Akupunkturadel in einen klassischen Akupunkturpunkt mit manueller Reizung der Nadel (im Gegensatz zur elektrischen Nadelstimulation bei Elektroakupunktur – EA).

Abk. Tab. 1 und 2: ACC: Anteriorer cingulärer Cortex; IC: Insulärer Cortex; PCC: Posteriorer cingulärer Cortex; SI/SII: Primärer/sekundärer somatosensorischer Cortex; LPI: Lobus parietalis inferior; PAG: Periaquäduktales Grau; PFC: Präfrontaler Cortex; FC: Frontaler Cortex; MFC: Medialer frontaler Cortex; BA: Brodmann Area

Di4, Gb24, Le3, Gb34, Ma36, Mi6, BI57: Klassische Akupunkturpunkte; diese liegen auf sog. Leitbahnen (Di, Gb etc.) und sind nummeriert.

Tab. 1: *(+): rostraler ACC (BA 32/24); (-): kaudaler ACC (BA 24)

**(+): kaudaler ACC (BA 24); (-): rostraler ACC (BA 32/24)

1.2.3.7. Beeinflussung der Schmerzdimension durch Akupunktur

Eine ausgeprägtere Unterdrückung der emotionalen Schmerz Wahrnehmung im Vergleich zur sensorischen Komponente zeigte sich nach Akupunktur in einem experimentellen

Untersuchungsansatz von *Yang et al.* mit experimentell induziertem Schmerz durch elektrische Reizung (*Yang et al. 1989*). In einer Studie an chronischen Schmerzpatienten mit degenerativem HWS-Syndrom zeigte sich eine deutlichere Reduktion der affektiven Schmerzbewertung im Vergleich zur sensorischen Komponente nach Anwendung von Akupunktur (*Lundeberg et al. 1991*). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen *Hammes et al.* in einer Untersuchung von Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen. Mit steigendem Chronifizierungsgrad zeigte sich eine stärkere Beeinflussung der affektiven im Gegensatz zur sensorischen Schmerzbewertung durch Akupunktur (*Hammes et al. 2002*). In einer anderen Studie mit Migränepatienten veränderte sich die Schmerzintensität durch Akupunktur nur unwesentlich, jedoch kam es zu einer deutlichen Reduktion der Dauer, Schwere und Anzahl der Migräneattacken und der Begleitsymptome (*Lenhard et al. 1983*). Insgesamt spricht die Studienlage dafür, dass durch Akupunktur im Hinblick auf die Beeinflussung der Schmerzdimensionen wohl die affektiv-emotionale Komponente des Schmerzerlebens am stärksten moduliert wird. Unterstützung findet diese These in beobachteten zerebralen Aktivierungen durch Akupunktur in verschiedenen bildgebenden Studien (u.a. *Biella et al. 2001, Hsieh et al. 2001, Zhang et al. 2003, Napadow et al. 2005, Wu et al. 1999, 2002*).

1.3. Ziel der vorliegenden Arbeit

Trotz einer inzwischen beachtlichen Anzahl von placebo-kontrollierten klinischen Studien und Arbeiten zur Grundlagenforschung zur schmerzlindernden Wirksamkeit von Akupunktur sind die modulatorischen Effekte auf die zentralnervösen Verarbeitungsprozesse von Schmerzen nur unzureichend untersucht.

Die vorliegende einfach verblindete pseudorandomisierte Grundlagenarbeit soll die Auswirkung einer kombinierten Hoch- (100Hz) und Niederfrequenz (2Hz) Verum-Elektroakupunktur im Vergleich zu Sham-Elektroakupunktur bei 16 gesunden akupunktur-naiven männlichen Probanden auf die Wahrnehmung von Schmerzreizen und die sensorische und affektive Bewertung akuter Schmerzereignisse unter Verwendung der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) untersuchen.

Die fMRT ist ein bildgebendes Verfahren, das durch die Messung des unterschiedlichen Oxygenierungs-/Desoxygenierungsgrades des Hirnparenchyms in vivo Aussagen über eine gesteigerte neuronale Aktivität erlaubt.

Es wird erwartet, dass die Verum-Elektroakupunktur mehr noch als die Sham-Elektroakupunktur zu einer Minderung der Aktivierung in denjenigen Hirnstrukturen führt, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind. Korrespondierend äußert sich dies in einer

verminderten Schmerzempfindung für experimentell ausgelöste Schmerzreize. Insbesondere wird erwartet, dass das affektive Erleben der Schmerzen in höherem Maß beeinflusst wird als das sensorische Erleben.

Zudem wird erwartet, dass die Verum-Elektroakupunktur im Vergleich zu Sham-Elektroakupunktur bestimmte kortikale (präfrontaler und anteriorer cingulärer Cortex) und im Hirnstamm gelegene Strukturen (periaquaeductales Grau und Hypothalamus) aktiviert, die schmerzmodulatorisch wirksam sind.

2. Material und Methoden

2.1. Probandenkollektiv

An vorliegender Studie nahmen 16 gesunde männliche Probanden ohne internistische, neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen freiwillig teil. Die Untersuchungen fanden in den Räumen der Neurologischen Klinik der Technischen Universität München (TU München) statt. Das Alter der Probanden lag zwischen 22 und 34 Jahren ($27,7 \pm 3,0$ Jahre; Durchschnittsalter \pm Standardabweichung). Der Gesamtzeitraum für die Untersuchungen betrug sechs Monate. Eine Genehmigung von Seiten der Ethikkommission der TU München zur Durchführung der Versuche lag vor Beginn der Studie vor.

Über mögliche gesundheitliche Risiken (Hautrötung an der Stelle der thermischen Schmerzreizung) bzw. vegetative Nebenwirkungen durch die Elektroakupunktur (vermehrtes Schwitzen, kardiozirkulatorische Nebenwirkungen) und die Notwendigkeit, die thermische Reizung bis an die Schmerzgrenze durchzuführen, wurden die Probanden vor Versuchsbeginn mündlich und schriftlich aufgeklärt. Es stand den Probanden zu jedem Zeitpunkt frei, das Experiment ohne Angabe von Gründen abubrechen.

Eine Voraussetzung zur Teilnahme war, dass der Proband sich weder vorher mit Akupunktur beschäftigt, noch sich einer Akupunkturbehandlung unterzogen hatte. Aufgrund des starken magnetischen Feldes des Kernspintomographiegerätes wurden Versuchspersonen mit inkorporiertem magnetischem Material (z.B. Metallsplitter, -prothesen, -implantate) oder implantiertem Herzschrittmacher von der Teilnahme ausgeschlossen. Ebenso waren aus Sicherheitsgründen an Klaustrophobie Leidende aufgrund der beengenden Verhältnisse in dem Kernspintomographen von den Untersuchungen ausgeschlossen. Frauen waren von der Studie ausgenommen, da sich sonst Probleme in der Vergleichbarkeit der Testresultate ergeben hätten: Frauen besitzen ein anderes Schmerzempfinden als Männer (*Sun LS 1998*). Zudem wurde nachgewiesen, dass im Verlauf des Menstruationszyklus Schwankungen im Schmerzempfinden auftreten (*Hellstrom et al. 2000*). Das Mindestalter zur Versuchsteilnahme betrug 18 Jahre, das Höchstalter wurde auf 65 Jahre festgesetzt.

Der Versuchsablauf wurde jedem Teilnehmer detailliert erläutert. Dabei wurde bewusst verschwiegen, dass einmal eine Elektroakupunktur an klassischen Akupunkturpunkten durchgeführt würde, und als Vergleichskondition eine Elektroakupunktur an Körperstellen, die nicht als Akupunkturpunkte bekannt sind. Den Probanden wurde lediglich mitgeteilt, dass eine Elektroakupunktur mit variierenden Parametern angewendet werden würde. Auf diese Weise sollte eine Verfälschung der Ergebnisse vermieden werden.

Die Versuchsteilnehmer standen unter ständiger optischer Kontrolle durch den Versuchsleiter (Beobachtung durch ein Glasfenster, das den Kontrollraum vom MRT-Untersuchungsraum trennt, sowie zusätzliche Videoüberwachung). Ferner war jeder Proband dazu angehalten, bei Anzeichen von Unwohlsein eine Handglocke zu betätigen und damit den laufenden Versuch abubrechen. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurden die Versuchsteilnehmer aufgefordert, während der Messungen entspannt und ruhig zu liegen, die Augen geschlossen zu halten, nicht zu schlucken und ruhig zu atmen.

2.2. Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)

2.2.1. Physikalische Grundlagen

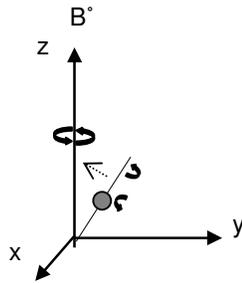
Mit der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) ist es möglich, aktivierte Hirnregionen sichtbar zu machen. Dieses nicht-invasive Verfahren nutzt das Prinzip der Schwingungsfähigkeit der Wasserstoffatome zur Bildgebung. Ein Wasserstoffatom besteht aus einem Proton und einem Elektron. Das Proton besitzt aufgrund seiner ungeraden Kernladungszahl einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin. Durch diese Rotation um die eigene Achse verhält sich das Proton wie ein magnetischer Dipol. Wird nun ein äußeres Magnetfeld B^0 angelegt, kommt es zur Interaktion zwischen diesem und dem eigenen Magnetfeld der Protonen. Es ändert sich die Rotationsachse der Protonen in Richtung des Magnetfeldes B^0 (z-Richtung, s. Abb. 5). Dabei vollziehen die Protonen, ähnlich wie ein Kreisel, Ausweichbewegungen, die man Präzessionsbewegungen nennt. Diese haben eine charakteristische Frequenz, die als Larmorfrequenz bezeichnet wird. Sie verhält sich proportional zur Stärke des angelegten Magnetfeldes. Die Präzessionsfrequenz kann mit Hilfe der *Larmorgleichung* berechnet werden:

$$\omega^0 = \gamma \times B^0$$

ω^0 : Larmorfrequenz in Megahertz [MHz]

γ : sog. gyromagnetisches Verhältnis – eine Konstante, die für jedes Element einen bestimmten Wert besitzt; für Protonen beträgt dieser Wert $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$

B^0 : Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T]

Abb. 5: Wasserstoff-Proton im Magnetfeld

Vereinfacht ausgedrückt basiert die Entstehung eines MRT-Bildes auf der Messung der Signaländerung durch Protonen, deren Spin in die Ausgangslage zurückkehrt und auf kurzfristigen Lageveränderungen der Protonenausrichtung. Je nach Gewebeart sind diese Signaländerungen unterschiedlich. Zur Informationsgewinnung über die Gewebebeschaffenheit wird ein Hochfrequenzimpuls (Alpha-Puls) eingespeist, nachdem sich die Protonen entlang des Magnetfeldes B^0 ausgerichtet haben. Dieser bewirkt eine Auslenkung der Protonen um bis zu 90° zur z-Achse. Der Auslenkungswinkel wird durch die Dauer und die Amplitude dieses Impulses bestimmt. Da jedes Drehmoment danach strebt, seine Rotationsachse wieder in die Ausgangslage zu bringen, kippen die Protonenspins nach Beenden des Alpha-Pulses allmählich wieder in z-Richtung (Relaxation). Hierbei spielen zwei voneinander unabhängige und parallel ablaufende Vorgänge eine Rolle: Spin-Spin- und Spin-Gitter-Wechselwirkung (T2- und T1-Relaxation).

Durch das Zurückkippen der Spins baut sich der Summenmagnetisierungsvektor entlang der z-Richtung langsam wieder auf. Dieser Vorgang beschreibt die longitudinale (T1-) Relaxation. Die angeregten Spins geben dabei Energie an Molekülgitter in der Umgebung ab, weshalb dieser Vorgang auch Spin-Gitter-Wechselwirkung genannt wird. Die Dauer dieses Vorgangs ist abhängig von der Stärke des angelegten Magnetfeldes B^0 und der Bewegungsenergie der umliegenden Moleküle und Wasserstoffprotonen. Bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla beträgt die Dauer eine halbe bis mehrere Sekunden.

Die transversale (T2-) Relaxation ist diejenige Zeitkonstante, welche die Abnahme der Projektion des Summenmagnetisierungsvektors auf der xy-Ebene beschreibt. Die Energieübertragung erfolgt hierbei zwischen benachbarten Protonen. Folglich ist diese Zeitkonstante vor allem abhängig von der Protonendichte im zu messenden Gewebe. Die Dauer der transversalen Relaxation ist kürzer als die der longitudinalen Relaxation und bewegt sich bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla im Bereich von etwa 100 ms.

Je nach Wahl der Repetitionszeit TR und der Echozeit TE kann ein T1- oder ein T2-gewichtetes MRT-Bild errechnet werden. TR bezeichnet die Zeit zwischen zwei Anregungen derselben Schicht. Bei einer kurzen TR bzw. bei kurzer TE (Zeitspanne zwischen Anregung

und Messung des Signals) stellt sich ein MRT-Bild T1-gewichtet dar. Wird umgekehrt TE bzw. TR lang gewählt, so erhält man T2-gewichtete MRT-Bilder.

Die zu untersuchende Person verursacht Inhomogenitäten entlang des Magnetfeldes B_0 , insbesondere an Grenzflächen (Gewebe/Luft, Gewebe/Knochen). Dies führt zu einer Beschleunigung des Signalzerfalls, der durch die Zeitkonstante T_2^* charakterisiert ist.

2.2.2. Erzeugung der anatomischen MRT-Aufnahme

Es gibt für T1- oder T2-gewichtete Bilder verschiedene Verfahren der Echoerzeugung. Die wichtigsten sind die *Spin-Echo-Pulssequenz*, die *Inversion-Recovery-Sequenz* und die *Gradientenecho-Sequenz*. Auf letztere soll näher eingegangen werden, da diese Anregungssequenz für die anatomischen T1-Aufnahmen in vorliegender Studie Anwendung gefunden hat.

Zur exakten anatomischen Zuordnung von gemessenen Signaländerungen im MRT-Bild muss eine Ortskodierung im dreidimensionalen Raum vorgenommen werden. Durch den Einsatz von zusätzlichen Magnetspulen (*Gradienten* oder *Gradientenspulen*) in einer bestimmten Ebene wird entlang der eingesetzten Ebene (x , y , z) ein Gefälle in der Magnetfeldstärke produziert.

Gleichzeitig mit der Aussendung des α -Pulses wird ein Gradient entlang der z -Richtung eingespeist. Hierdurch entsteht ein Gefälle in der Präzessionsfrequenz der Protonen. Die Protonen können anhand ihrer charakteristischen Larmorfrequenz einer bestimmten Schicht zugeordnet werden (Schichtkodiergradient, s. Abb. 6). Durch den Einsatz von zwei weiteren Gradienten (Phasenkodiergradient in y -Richtung, Frequenzkodiergradient in x -Richtung) ist jedes Voxel (Bildpunkt im dreidimensionalen Raum) eindeutig in seiner räumlichen Lage charakterisiert. Die Gradienten werden zeitlich nacheinander geschaltet (s. Abb. 6). Der Phasenkodiergradient wird, ausgehend von einem negativen Maximum, schrittweise um einen definierten Wert erhöht. Dadurch entsteht eine Phasenverschiebung der Spins von benachbarten Protonen. Der Einsatz eines dritten Gradienten in x -Richtung bewirkt, dass die Protonenspins anhand ihrer Schwingungsfrequenz räumlich zugeordnet werden können.

Der Frequenzkodiergradient (s. Abb. 6) wird zunächst mit negativer Polarität geschaltet, woraufhin eine Dephasierung der Protonenspins erreicht wird. Nach Umschalten des Gradienten auf positive Polarität wird die Dephasierung wieder rückgängig gemacht und es kommt durch *Rephasierung* zur Echoerzeugung (s. Abb. 6).

Das soeben geschilderte Verfahren eignet sich aufgrund der hohen Bildauflösung sehr gut zur Gewinnung von anatomischen Schnittbildern. In vorliegender Studie wurden hochauflösende T1-Aufnahmen der Gehirne der Versuchsteilnehmer angefertigt. Diese sind

notwendig, um strukturelle Defekte im Gehirn auszuschließen. Außerdem erlaubt erst eine Überlagerung der funktionellen MRT-Aufnahmen auf die T1-Aufnahmen eine eindeutige anatomische Zuordnung der neuronalen Aktivitäten, da die fMRT-Bilder eine zu geringe Bildauflösung besitzen. Der Zeitaufwand der T1-Aufnahmen beträgt jedoch mehrere Minuten. In der funktionellen Bildgebung sind zur Darstellung physiologischer Prozesse, wie z.B. neuronale Aktivierungen, sprich Durchblutungsänderungen im Gehirn, wesentlich schnellere Akquisitionszeiten im Bereich von Sekunden erforderlich. Es existieren mehrere Methoden zur Bilderzeugung in der fMRT, unter anderem die EPI (Echo Planar Imaging)-Technik, die in vorliegender Studie angewendet wurde.

2.2.3. Erzeugung der fMRT-Aufnahme

Bei der EPI-Technik, die ursprünglich von Mansfield eingeführt wurde (*Mansfield 1977*), handelt es sich um ein sogenanntes „one-shot“-Verfahren. Dabei wird der k-Raum¹ nicht wie in oben beschriebenem Verfahren der Gradientenecho-Sequenz Zeile für Zeile ausgelesen, sondern es wird mit einem einzigen α -Puls eine ganze Schicht akquiriert. Realisiert wird dies durch wechselnde Polung des Frequenzkodiergradienten (x-Richtung) und pulsförmiges Einschleichen des phasenkodierenden Gradienten (y-Richtung). Auf diese Weise wird eine ganze Reihe von Echos erzeugt, der Echozug (s. Abb. 7).

Die EPI-Technik ermöglicht die Aufnahme eines menschlichen Gehirnes in etwa 2,5 bis 3 s, allerdings geht die schnelle Akquisition auf Kosten der Auflösung, so dass eine genaue anatomische Zuordnung der neuronalen Aktivität nur durch Überlagerung auf die anatomische T1-Aufnahme gelingt.

¹ Die akquirierten Messdaten liegen zunächst digitalisiert in Form einer grafischen Matrix vor, dem sogenannten k-Raum. Nachdem dieser k-Raum ausgelesen wird, werden die Signale anschließend einer *Fourier-Transformation* durch den *Array-Prozessor* des MRT-Gerätes unterzogen.

Abb. 6: Gradienten-Echo-Sequenz für die anatomische MRT-Aufnahme (modifiziert nach Weishaupt et al. 2001)

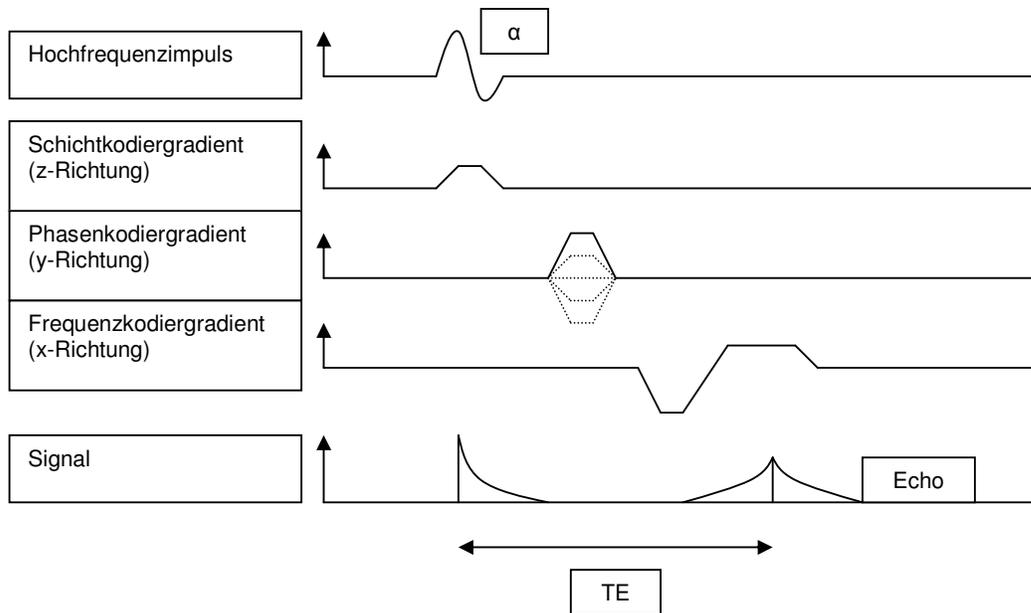
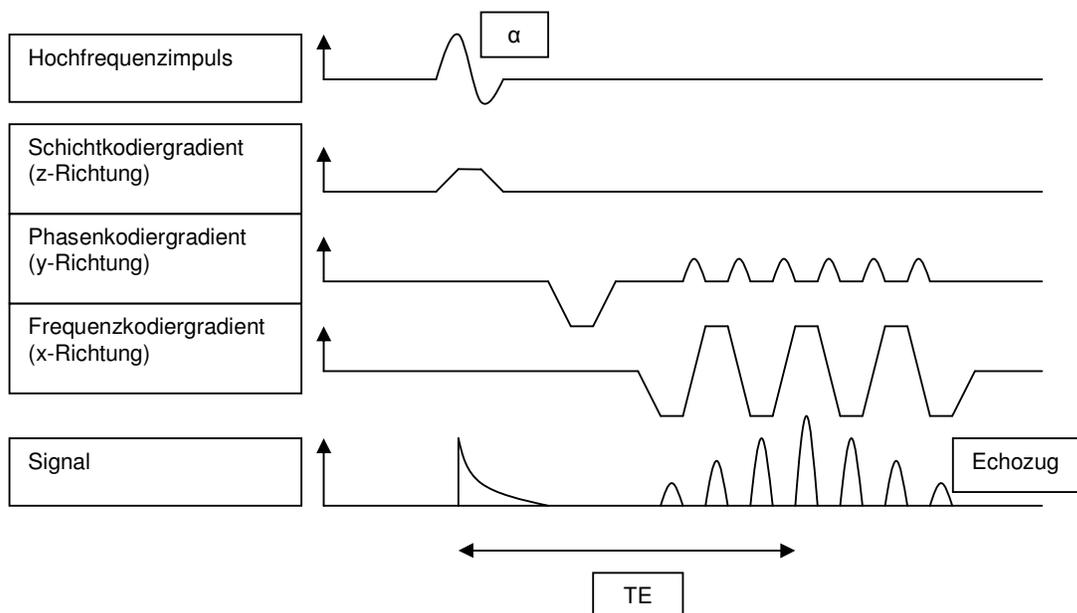


Abb. 7: EPI-Sequenz für die funktionelle MRT-Aufnahme (modifiziert nach Weishaupt et al. 2001)



2.2.4. Biologische Basis der fMRT-Technologie (BOLD-Effekt)

Die Bildgebung in der funktionellen Kernspintomographie basiert auf Suszeptibilitätsänderungen in neuronal aktivierten Hirnarealen, die durch Variation in der Durchblutung hervorgerufen werden. Durch die erhöhte neuronale Aktivität in bestimmten Gebieten kommt es zu einer Zunahme der Sauerstoffausschöpfung im Gewebe und unmittelbar zur reaktiven Erweiterung des Kapillarnetzes, wodurch das entsprechende Areal vermehrt durchblutet wird. Es kommt also zu einer Steigerung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) und zu einer Zunahme des regionalen zerebralen Blutvolumens (rCBV; s. Abb. 8). Die vermehrte Heranführung von oxygeniertem Hämoglobin (Hb) übersteigt den Sauerstoffbedarf im neuronal aktiven Gebiet, sodass der Anstieg der Sauerstoffausschöpfung im aktiven Gewebe in Relation zu rCBF und rCBV geringer ausfällt (*Fox et al. 1986*). Dieses Phänomen nennt man Luxusperfusion.

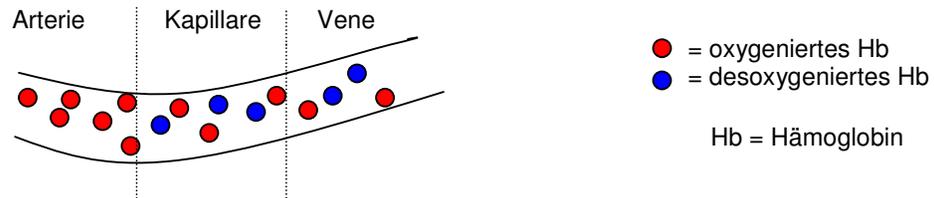
Die Folge ist, dass im aktivierten Areal im Vergleich zum nicht aktivierten Areal im Verhältnis mehr oxygeniertes als desoxygeniertes Hämoglobin zur Verfügung steht (s. Abb. 8). Dadurch, dass diese beiden Zustände des Hämoglobins sich magnetisch unterschiedlich verhalten, kommt es zu messbaren Suszeptibilitätsänderungen im aktivierten Hirnareal, die in einem veränderten MRT-Bildkontrast resultieren. Dieser Effekt wird als *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD-) Effekt bezeichnet und wurde erstmals von Ogawa beschrieben (*Ogawa et al. 1990*).

Das desoxygenierte Hämoglobin verhält sich paramagnetisch und fungiert in der fMRT-Technologie als intrinsisches Kontrastmittel, sodass auf ein exogenes Kontrastmittel verzichtet werden kann. Weil der desoxygenierte Anteil des Hämoglobins in aktiven Arealen im Verhältnis geringer ist, kommt es zu einer Verlängerung der T2*-Zeit. Damit verbunden ist eine signalintensivere Darstellung in Gebieten mit vermehrter Durchblutung im Gegensatz zu normal perfundierten Arealen (positiver BOLD-Effekt, s. Abb. 8).

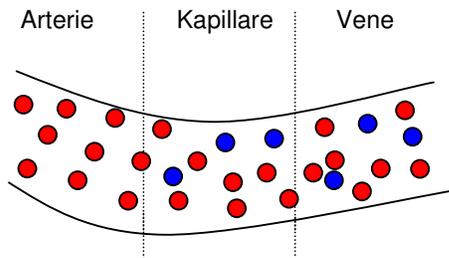
Die zu messenden Suszeptibilitätsunterschiede sind insgesamt sehr gering (3-5% bei 1,5 Tesla) und müssen durch geeignete Datenaufbereitung und statistische Analyse herausgearbeitet werden. Außerdem müssen passende Paradigmen ausgewählt werden, z.B. mit mehrfachen Wiederholungen der Konditionen und Wahl einer sinnvollen Ruhekondition. Eine solche Ruhekondition ergibt ein sogenanntes BOLD-Basissignal und wird in Relation zu dem gemessenen Signal während der Aktivierung (z.B. Reizpräsentation im Versuch) gesetzt. Daraus kann ein positiver oder ein negativer BOLD-Signalausschlag resultieren. Ein positiver Signalausschlag entspricht einer erhöhten neuronalen Grundaktivität. Dies konnte durch gleichzeitige Anwendung von fMRT und elektrophysiologischen Messungen an der Zelle nachgewiesen werden (*Logothetis et al. 2001*).

Abb. 8: BOLD-Effekt

Basaler Blutfluss



Luxusperfusion bei neuronaler Aktivierung



- Steigerung von rCBF und rCBV
- Relative Abnahme desoxygeniertes Hb gegenüber oxygeniertem Hb
- Verlängerung der T2*-Zeit
- Erhöhung der Intensität des MRT-Signals
- → **Positiver BOLD-Effekt**

2.2.5. Akquisitionsparameter der funktionellen und anatomischen MRT- Bilder

Die Aufzeichnung der fMRT-Bilder des Gehirns erfolgte durch einen 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen des Typs „Symphony“ der Firma Siemens. Um funktionelle Bilder erzeugen zu können, ist das Gerät mit einem Magnetfeldgradientensystem des Typs „Quantum Gradienten“ ausgestattet. Es wurde eine handelsübliche Kopfspule verwendet. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurde der Kopf des Probanden seitlich fixiert und mit Polstern abgestützt.

Zu Beginn der funktionellen Messung wurde zur Minimierung von Inhomogenitäten des Magnetfeldes eine Feinabstimmung (*Shim*) der Magneten vorgenommen. Es wurden je nach Paradigmenwahl (siehe unten) pro Messdurchlauf zwischen 200 und 220 MRT-Bilder angefertigt. Für die EPI-Sequenz betrug die Repetitionszeit TR 2,51 s bei einer Echozeit TE von 50 ms und einem *flip angle* von 90°. Messtechnisch bedingt wurden die ersten fünf Bilder (entspricht 12,5 s) jeder fMRT-Messung aufgrund magnetischer Sättigungseffekte im Gewebe verworfen. Die Dauer der Messung betrug in Abhängigkeit von der Wahl des

Paradigmas (siehe unten) zwischen 8,5 min und 10 min. Das Gehirn wurde in 28 Schichten mit einer Schichtdicke von 5 mm und einer Bildmatrix von 64 x 64 Bildpunkten erfasst. Die Größe eines dreidimensionalen Bildelements (Voxel) betrug 3 x 3 x 5 mm. Die Größe des untersuchten Bildausschnittes (Field of view; FOV) wurde auf 230 mm festgelegt.

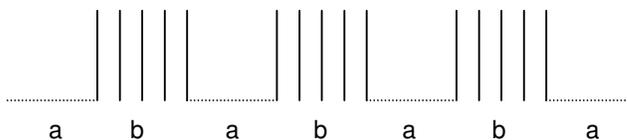
Als anatomische Referenz wurde eine hochauflösende, isotrope T1-gewichtete Aufnahme (Gradientenechosequenz) pro Proband angefertigt. Die Matrix dieser T1-Aufnahmen in sagittaler Schichtführung betrug 256 x 256 Bildpunkte mit 80 Schichten bei einer Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm (MP-Rage-Sequenz).

2.3. Elektroakupunktur

2.3.1. Elektroakupunkturgerät und Akupunkturnadeln

Zur Elektrostimulation wurde ein „Electronic Acupunctoscope“ (Typ WQ-6F, Dong Hua Electronic Instrument Factory, Beijing, China) verwendet. Dieses Gerät bietet die Möglichkeit, die Frequenz und die Amplitude der zu applizierenden Reize einzustellen. Die Stimulation erfolgte in der vorliegenden Studie als *Burst*-Stimulation (s. Abb. 9). In einem festgelegten Intervall wechseln sich Phasen mit Elektrostimulation und solche ohne Stimulation ab. Die Applikation der Elektrostimulationsreize erfolgt nicht kontinuierlich, sondern „staccato“-ähnlich mit einer voreingestellten Frequenz. In vorliegender Studie waren die Stimulationsfrequenzen auf 2 Hz bzw. 100 Hz festgelegt (Näheres hierzu s. Kapitel 2.3.3).

Abb. 9: Burst-Stimulation



b: Elektrostimulation

a: Intervall ohne Elektrostimulation

Es wurden handelsübliche Akupunkturnadeln der Firma Seirin™ verwendet (Soft needle; size no. 8; 0,3 x 30 mm). Voraussetzung für die Wahl dieser Nadeln war ihre Unempfindlichkeit gegenüber magnetischen Feldern. Die verwendeten Nadeln lösen keine Artefakte im MRT-Bild aus und werden durch das starke Magnetfeld des Kernspintomographen nicht in ihrer Position verändert.

Als Masse-Elektroden wurden mehrfach anwendbare selbstklebende Elektroden angebracht (Elektroden zur elektrischen Stimulation von Muskeln und Nerven für TENS-Geräte, schwamedico™, Ehringshausen). Diese schwach magnetischen Elektroden wurden in der Nähe der inserierten Akupunkturnadeln im Abstand von etwa 8 – 10 cm platziert.

2.3.2. Auswahl der Akupunkturpunkte

Zur Elektrostimulation wurden vier Akupunkturpunkte ausgewählt, wobei je ein Nadelungspunkt jeweils einer Extremität zugeteilt wurde (s. Abb. 10): Der Punkt Hegu (Di 4), der Punkt Quchi (Di 11), der Punkt Zusanli (Ma 36) und der Punkt Sanyinjiao (Mi 6). Alle diese Punkte vermitteln bei Nadelinsertion ein starkes „DeQi-Gefühl“. Dies ist ein charakteristisches Empfinden, das mit dem Einstechen der Akupunkturnadel einhergeht. Es wird zum Teil als Taubheitsgefühl, Druck, dumpfer Schmerz, Schweregefühl, zum Teil als Hitze- oder Kältesensation beschrieben und ist ein Zeichen für eine richtig durchgeführte Akupunktur (*Pomeranz 1999*).

Der Akupunkturpunkt Di 4 ist einer der wichtigsten analgetischen Punkte in der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) und kommt auch in vielen tier- und humanexperimentellen Studien zum Thema der Akupunkturanalgesie zur Anwendung (z.B. *Wu et al. 1999, Liu et al. 2000, Hsieh et al. 2001, Hui et al. 2000, Fukunaga et al. 2000, Kong et al. 2002, Brockhaus et Elger 1990*). Der Punkt Di 4 ist auf der Hälfte der Winkelhalbierenden zwischen Os Metacarpale I und II lokalisiert (s. Abb. 10).

Der Punkt Di 11 befindet sich bei um 90° gebeugtem Arm zwischen dem lateralen Ende der Ellenbeugenfalte und dem Epicondylus lateralis humeri (s. Abb. 10). Dieser Punkt wurde gewählt, weil er neben analgetischen Effekten (*Farber et al. 1997*) ein deutliches DeQi-Gefühl vermittelt. Zudem ist so eine anatomische Symmetrie in der Lokalisation der Akupunkturpunkte gegeben (an oberer und unterer Extremität jeweils ein proximaler und ein distaler Punkt, vgl. Abb. 10).

Der Akupunkturpunkt Ma 36 ist ebenfalls ein sehr bedeutender analgetischer Punkt in der TCM und findet Anwendung in vielen Studien zur Akupunkturanalgesie (u.a. *Biella et al. 2001, Chen et al. 1992 und 1996, Wu et al. 1999, Zhang et al. 2003, Meissner et al. 2004, Huang et al. 2000*). Dieser Punkt befindet sich auf Höhe des Unterrandes der Tuberositas Tibiae, ein Cun² lateral der Tibiakante im Musculus tibialis anterior.

Auch der Akupunkturpunkt Mi 6 ist ein häufig angewendeter Punkt in Studien zur Akupunkturanalgesie (z.B. *Chen et al. 1992 und 1996, Huang et al. 2000, Zhang et al. 2003, Meissner et al. 2004*). Er befindet sich an der medialen Seite des Unterschenkels, drei Cun

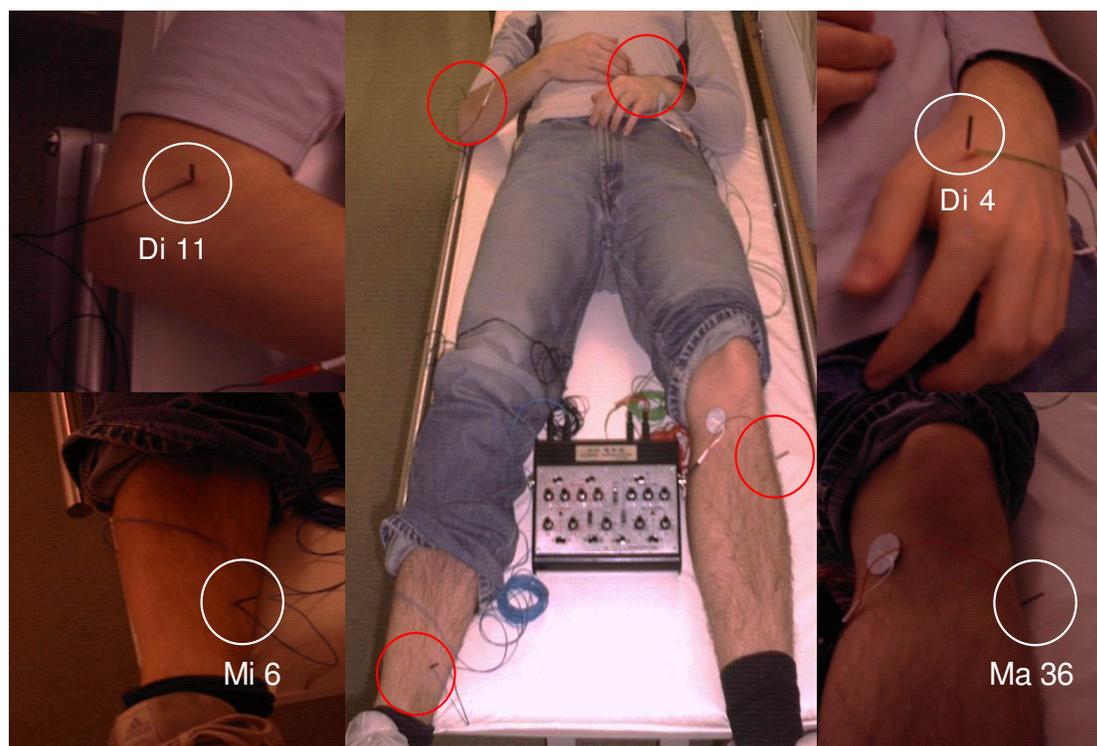
² Cun = relatives Körpermaß in der TCM, entspricht der Breite des distalen Daumengliedes der zu akupunktierenden Person

oberhalb der höchsten seitlichen Erhebung des Malleolus medialis am Tibiahinterrand (s. Abb. 10).

Das Ziel der Studie war es, den nachhaltigen Effekt von Elektroakupunktur auf Hitze vermittelte Schmerzen mittels fMRT darzustellen, wobei eine Verum-Kondition gegenüber einer Kontrollkondition verglichen wurde, die als Pseudo-Placebo diente. Es wurde hierzu eine Elektroakupunktur an „Nicht-Akupunkturpunkten“ (sog. Sham-Elektroakupunktur) mit exakt denselben Stimulationsparametern wie bei der Verum-Elektroakupunktur durchgeführt. Auf diese Weise konnte eine Verblindung der Probanden im Hinblick auf die Anwendung von Verum- oder Sham-Akupunktur gewährleistet werden, da die Probanden subjektiv nicht zwischen beiden Verfahren unterscheiden konnten.

Bei der Sham-Akupunktur wurden Punkte in der unmittelbaren Nähe der tatsächlichen Akupunkturpunkte mit wechselnder Lokalisation, jedoch alle im Umkreis von ca. 1-2 cm, und nicht im Verlauf einer bekannten Leitbahn (*Meridian*), gewählt. Die Insertion der Akupunkturnadeln erfolgte in gleicher Weise und mit derselben Einstichtiefe wie bei der Nadelung der echten Akupunkturpunkte. Durch den Umstand, dass die Insertionsstelle der Akupunkturnadel als einziger Parameter bei der Sham-Elektroakupunktur im Gegensatz zur Verum-Elektroakupunktur verändert wurde, konnten beide Verfahren gut miteinander verglichen werden.

Abb. 10: Lokalisation der Akupunkturpunkte für die Elektrostimulation



Zu den einzelnen Akupunkturpunkten (Di11, Di4, Mi6, Ma36) siehe Erklärung im Text

2.3.3. Parameter der Elektrostimulation

Die Elektrostimulation erfolgte an allen vier inserierten Akupunkturnadeln gleichzeitig. Zwei unterschiedliche Frequenzmuster fanden Anwendung: eine Hochfrequenzstimulation von 100 Hz und eine niederfrequente Stimulation von 2 Hz. Die Stimulationsfrequenzen wurden nach den Vorgaben von J. S. Han (1993) gewählt. Elektroakupunktur aktiviert im Tiermodell je nach Frequenzmuster unterschiedliche anatomische Hirnregionen. So verursacht eine niederfrequente Stimulation von 2 Hz Aktivierungen im Nucleus arcuatus des Hypothalamus. Eine hochfrequente Elektrostimulation von 100 Hz aktiviert das Gebiet des Nucleus parabrachialis (Han JS 2003). Ferner wird die Elektroakupunktur-Analgesie je nach Frequenzwahl über unterschiedliche endogene Opioidpeptide und -rezeptoren vermittelt. Eine 100-Hz-Stimulation bewirkt eine Dynorphin-vermittelte Analgesie über κ -Rezeptoren, wohingegen eine 2-Hz-Elektrostimulation andere Neurotransmitter freisetzt (β -Endorphine, Enkephaline und Endomorphine) und an μ - und δ -Rezeptoren antinozizeptive Wirkung entfaltet (Chen et al. 1994, Han JS 2003). In vorliegender Studie wurden beide Frequenzmuster miteinander kombiniert, um eine optimale analgetische Wirkung zu erzielen.

Das jeweilige Frequenzmuster wurde punktspezifisch angewandt, das heißt, die Akupunkturpunkte Di 4 und Ma 36 wurden ebenso wie die korrespondierenden Sham-Akupunkturpunkte immer mit 2 Hz stimuliert. Demgegenüber erfuhren die Akupunkturpunkte Di 11 und Mi 6 und entsprechende Sham-Akupunkturpunkte stets eine hochfrequente Stimulation von 100 Hz. Aus dem Probandenkollektiv wurden durch Pseudorandomisierung zwei Gruppen zu jeweils acht Teilnehmern gebildet. Die eine Gruppe wurde einer Elektrostimulation mit einer Frequenz von 100 Hz an der rechten Körperhälfte, die andere einer hochfrequenten Stimulation der linken Körperhälfte unterzogen (zur differenzierten Gruppen-/ Subgruppeneinteilung siehe Kap. 2.6.1.). Durch die Pseudorandomisierung sind gleich verteilte Bedingungen gewährleistet (z.B. halbe Probandengruppe Kondition 1; halbe Probandengruppe Kondition 2), wohingegen bei einer Randomisierung die Verteilung zufällig ist (z.B. $\frac{3}{8}$ der Probanden Kondition 1; $\frac{5}{8}$ der Probanden Kondition 2). Wäre man in vorliegender Studie randomisiert vorgegangen, wäre das Untersuchungsdesign bezüglich der Gruppen nicht ausgeglichen. Es hätten dann so viele Probanden untersucht werden müssen, bis kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mehr bestanden hätte. Aus ethischen Gründen war ein solches Vorgehen nicht vertretbar.

Die Intensität der Elektrostimulationsreize war variabel und wurde individuell so eingestellt, dass die Schmerzschwelle gerade erreicht, jedoch nicht überschritten wurde.

Sämtliche Stimulationsparameter sowie die Akupunkturpunkte wurden auf ihre analgetische Wirksamkeit in Vorversuchen anhand von NRS-Ratings überprüft (s. Anhang Kap. 6.1.).

2.4. Hitzeschmerzstimulation

Um die akupunkturvermittelte Analgesie zu überprüfen, wurden schmerzhafte Hitzereize angewandt. Diese haben den entscheidenden Vorteil, dass sie durch eine exakte Kontrolle der Temperatur in hohem Grade reproduzierbar und objektivierbar sind im Gegensatz zu beispielsweise Druckschmerzreizen. Als Stimulationsgerät der Hitzereize wurde das „Thermo-Sensory-Analyzer 2001 System“ (TSA-2001) der Firma MEDOC™ (Israel) eingesetzt.³ Die Hitzeplatte des Gerätes arbeitet nach dem so genannten „Peltier-Effekt“ (benannt nach J.C.A. Peltier, 1785-1845). Hierbei wird die Temperaturdifferenz zweier unterschiedlich beschaffener, eng aneinander liegender Metallflächen genutzt. Es kommt nach Herstellen einer Kontaktstelle (z.B. in Form einer Verlötung) zwischen beiden Flächen zu einem elektrischen Stromfluss. Werden diese Metallflächen nun an eine Stromquelle angeschlossen, kommt es zur Erwärmung der einen und zu einer Abkühlung der anderen

³ Vgl. Valet et al. 2004

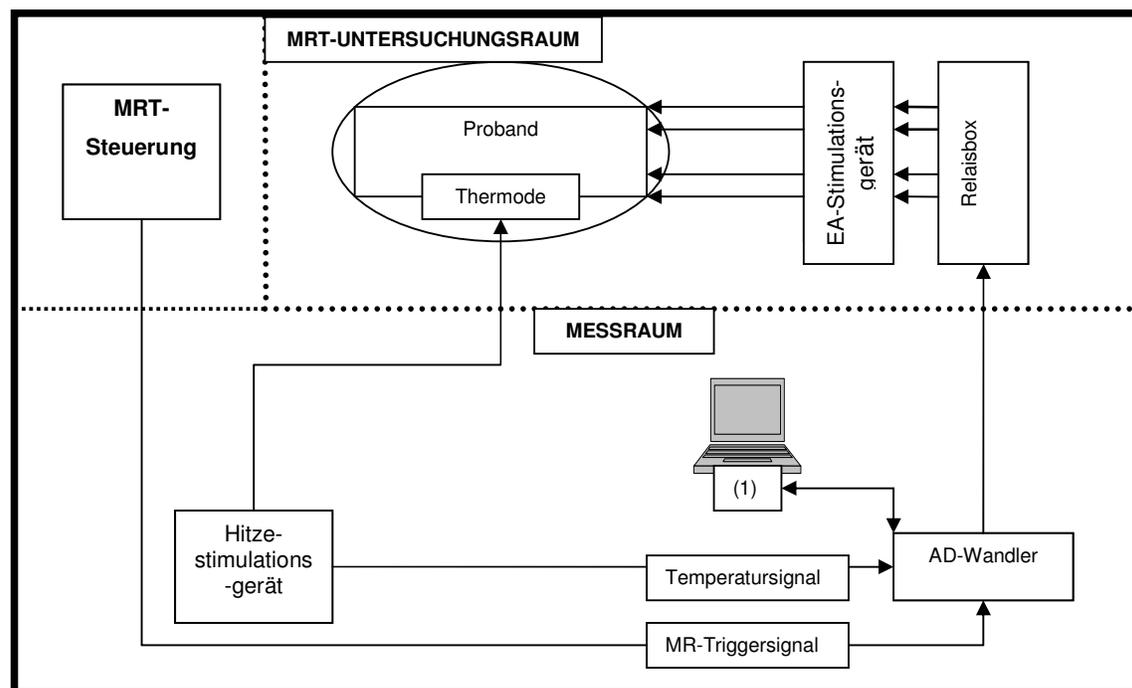
Metalloberfläche. Durch Variieren der Stromstärke kann die Temperatur der Metalle innerhalb bestimmter Grenzen bewegt werden.

Die Umsetzung des Peltier-Effektes erfolgt beim Hitzestimulationsgerät durch eine 3 x 3 cm große Thermode. In dieser befindet sich ein Temperatursensor, der die aktuelle Temperatur misst. Als Kühlsystem dient ein in die Thermode integrierter Wasserkreislauf, um die Temperatur auf dem gewünschten Niveau stabil zu halten. Zur Vermeidung thermischer Hautschäden war die maximal zu erreichende Thermodentemperatur auf 48 °C limitiert.

Durch ein spezielles Softwareprogramm (WINTSA Version 3.0; Herstellersoftware) erfolgte die Steuerung des Temperaturverlaufs während der Untersuchungen über einen handelsüblichen PC.

2.5. Versuchsaufbau

Abb. 11: Versuchsanordnung



(1) PC zur Aufzeichnung von MRT-Signal, Temperatursignal und Steuerung der Relaisbox
Erklärung siehe Text

Der Proband, das Elektroakupunktur-Stimulationsgerät (EA-Stimulationsgerät) und die Relaisbox⁴ befinden sich innerhalb des magnetisch abgeschirmten Untersuchungsraumes (Prinzip eines Faraday-Käfigs). Alle anderen Geräte befinden sich außerhalb des Magnetfeldes des Kernspintomographen in einem Messraum (s. Abb. 11). Zwischen beiden Räumen besteht eine Verbindung über zwei magnetisch abgeschirmte Leitungen. Das Hitzestimulationsgerät sendet die Temperaturreize zu einer Thermode am Probanden, und gleichzeitig an einen Analog-Digital-Wandler (AD-Wandler). Die analogen Temperatursignale und die digitalen Triggersignale des MRT-Gerätes werden in Mikrovolt umgewandelt und in Echtzeit durch einen Steuerungs-PC aufgezeichnet. Durch ein spezielles Softwareprogramm (Spike 4.02) ist es möglich, gleichzeitig über eine Relaisbox das EA-Stimulationsgerät in definierten Zeitintervallen während der laufenden Messungen ein- und auszuschalten.

2.6. Versuchsablauf

2.6.1. Gruppeneinteilung der Probanden und zeitlicher Ablauf

Die Versuche wurden bei jedem Probanden an zwei Terminen in einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Woche durchgeführt. Die Gesamtdauer eines Untersuchungsdurchlaufes betrug jeweils ca. 80 Minuten. Der Ablauf war an beiden Terminen identisch. Aus dem Probandenkollektiv wurden zwei gleich große Gruppen zu jeweils acht Personen zufällig gebildet. Die eine Gruppe wurde beim ersten Termin einer Verum-Elektroakupunktur an vier verschiedenen Akupunkturpunkten unterzogen (Gruppe V). Beim zweiten Termin erfolgte bei diesen Probanden eine Sham-Akupunktur. Bei Teilnehmern aus der zweiten Gruppe wurde umgekehrt verfahren, das heißt, es wurde zuerst eine Sham-Elektroakupunktur, und dann eine Verum-Elektroakupunktur durchgeführt (Gruppe P). Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden für die Elektroakupunktur an den beiden Untersuchungsterminen intraindividuell die gleichen Stimulationsparameter verwendet.

Hinsichtlich des angewendeten Frequenzmusters der Elektroakupunkturstimulation (vgl. 2.3.3.) wurden pseudorandomisiert Subgruppen gebildet. Aus Gruppe V erhielt die eine Hälfte der Probanden (vier Personen) eine hochfrequente Stimulation auf der rechten Körperhälfte (Subgruppe RHF) und die anderen vier Probanden wurden an der linken Körperhälfte hochfrequenzstimuliert (Subgruppe LHF). Auf der jeweils anderen Körperhälfte

⁴ Die Relaisbox wurde in Zusammenarbeit mit Dr. P. Erhard, Physiker, Neurologische Klinik und Poliklinik, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, konstruiert.

insetierte Akupunktornadeln erfuhren eine niederfrequente Elektrostimulation. Aus Gruppe P gehöreten ebenfalls jeweils vier Probanden der Subgruppe RHF bzw. der Subgruppe LHF an. Bei der Auswertung der fMRT-Daten wurden sämtliche Bilder der Subgruppe LHF gespiegelt, um die Vergleichbarkeit herzustellen.

2.6.2. Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle

Da im Schmerzempfinden erhebliche interindividuelle Schwankungen bestehen, ist es wichtig, die individuelle Schmerzschwelle eines jeden Versuchsteilnehmers vorab zu bestimmen. Würde man eine Hitzestimulation mit vorher festgelegter Temperatur wählen, könnte dies bei einem Probanden zu erheblichen Schmerzen führen, während ein anderer Teilnehmer diesen Reiz als nicht schmerzhaft empfindet.

Zur Bestimmung der Schmerzschwelle wurde die Thermode des Hitzestimulationsgerätes auf der Innenseite des rechten Unterarmes des Probanden in der Mitte zwischen Handgelenk und Ellenbogengelenk appliziert. Diese Stelle wurde vermessen, um sicherzugehen, dass beim zweiten Termin die Thermode an exakt der gleichen Position platziert wird.

Die individuelle Schmerztemperatur wurde durch schrittweises Erhöhen der Thermodentemperatur ausgehend von 41°C bis maximal 48°C bestimmt. Die Ausgangstemperatur von 41°C wurde 20 Sekunden lang gehalten, dann erfolgte ein Wechsel auf eine Basistemperatur von 35°C ebenfalls mit einer Dauer von 20 Sekunden. Die Thermodentemperatur wurde nun in Schritten von 0,5 °C erhöht, jeweils mit einer Dauer von 20 Sekunden, wobei zwischen den Temperaturerhöhungen auf die Basistemperatur von 35°C gewechselt wurde, um Hautschäden zu vermeiden. Außerdem erfolgte zur Vorbeugung von Hautschäden die Hitzereizapplikation oszillierend zwischen der jeweilig aktuellen Temperatur und 1°C darüber mit einer Frequenz von 0,5 Hz. Sobald auf diese Weise die Schmerzschwelle erreicht war, wurde die entsprechende Temperatur dokumentiert und bei allen Versuchsreihen für den jeweiligen Probanden angewandt.

Es bestehen geringe intraindividuelle Schwankungen in der Schmerzschwellentemperatur, wenn sie an unterschiedlichen Tagen bestimmt wird (*Meh et al 1994*). Damit die ermittelten Daten des ersten mit denen des zweiten Untersuchungstages vergleichbar bleiben, wurde am zweiten Untersuchungstag auf eine erneute Bestimmung der individuellen Schmerztemperatur verzichtet und der ermittelte Temperaturwert der Schmerzschwelle aus dem ersten Untersuchungstag angewandt.

2.6.3. Paradigma 1: Schmerzhaft Hitzereizung

Für die Hitzeschmerzstimulation wurde ein so genanntes „Blockdesign“ gewählt. Das bedeutet, es werden eine oder mehrere definierte Bedingungen mit einer Neutralbedingung verglichen. Diese werden im Verlauf der Untersuchung mehrfach über einen gewissen Zeitraum präsentiert.

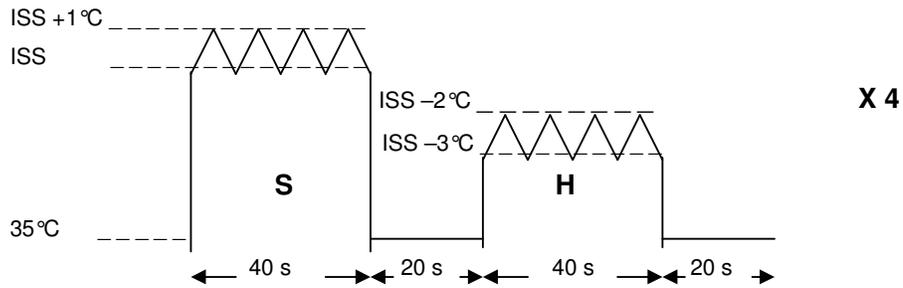
Ausgehend von der zuvor bestimmten individuellen Schmerzschwellentemperatur wurde ein schmerzhafter Reiz mit einer Dauer von 40 Sekunden 1°C über der Schmerzschwelle appliziert (Kondition S, s. Abb. 12) abwechselnd mit einem nicht schmerzhaften Reiz ebenfalls mit einer Dauer von 40 Sekunden 3°C unterhalb der Schmerzschwellentemperatur (Kondition H, s. Abb. 12). Zwischen diesen Konditionen wurde eine Neutraltemperatur von 35°C über 20 Sekunden angewandt. Die Applikation der Neutraltemperatur löst eine bestimmte neuronale Grundaktivität aus, die als BOLD Basissignal dient, um die Aktivierungseffekte oben genannter Konditionen dagegen differenzieren zu können. Die abwechselnde Applikation der oben dargestellten Temperaturreize erfolgte viermal hintereinander (s. Abb. 12).

Entsprechend den Vorgaben von Lautenbacher (*Lautenbacher et al. 1995*) oszillierte der schmerzhaft Temperaturstimulus zwischen der Schmerzschwelle und 1°C darüber mit einer Frequenz von 0,5 Hz.

Während dieses Untersuchungsdurchlaufes, dessen Gesamtdauer etwa zehn Minuten betrug, wurden fMRT-Aufnahmen angefertigt. Ein Messdurchlauf (jeweils viermal Kondition S bzw. H und neunmal die Neutralkondition abwechselnd präsentiert) umfasste 220 Bilder (EPI-Sequenz), wobei eine Kondition von 40 Sekunden Dauer mit 16 Bildern aufgezeichnet wurde.

Nach Beendigung dieser Messreihe wurden die Probanden dazu aufgefordert, zum einen die „Unangenehmheit“ und zum anderen die „Intensität“ der erlebten schmerzhaften Reize auf einer numerischen Rating-Skala (NRS) von 0-10 zu beurteilen, wobei ein Mittelwert aus den vier applizierten Reizen gebildet wurde. Hierbei ist die Intensität Ausdruck der „objektiven“ Komponente, und die Unangenehmheit symbolisiert das affektive Erleben des Schmerzreizes. Um die beiden Schmerzqualitäten besser nachvollziehen zu können, wurde den Probanden als Gleichnis das Beispiel eines leisen hochfrequenten Tones vor Augen geführt. Von Seiten der Lautstärke ist dieser Ton objektiv gesehen nicht sehr laut (intensiv), jedoch kann er aufgrund seiner hohen Frequenz trotzdem als unangenehm empfunden werden.

Abb. 12: Paradigma 1: Schmerzhaft Hitzereizung



ISS = Individuelle Schmerzschwelle; S = Schmerzhafter Reiz; H = Nicht schmerzhafter Hitzereiz

2.6.4. Paradigma 2: Elektroakupunktur

Vor Beginn der Elektroakupunktur wurden die Akupunkturnadeln durch den zertifizierten Akupunkteur und DÄGfA-Dozenten Dr. M. Hammes (Neurologische Klinik TU München) an den entsprechenden Insertionsstellen am Probanden platziert. Dabei war es ein entscheidendes Kriterium, dass bei Nadelinsertion in klassische Akupunkturpunkte das für eine Akupunktur charakteristische „DeQi-Gefühl“ ausgelöst wurde. Bei der Platzierung der Nadeln in „Nicht-Akupunkturpunkte“ wurde ebenfalls darauf geachtet, ein „DeQi-Gefühl“ bei den Probanden hervorzurufen.

Die Elektrostimulation erfolgte nach dem Prinzip des „Blockdesigns“ (s. Paradigma 1). Zwischen den Reizen mit einer Dauer von 30 Sekunden lag jeweils eine Ruhebedingung ohne Elektroakupunktur bei belassenen Akupunkturnadeln mit einer Dauer von ebenfalls 30 Sekunden. Die Elektroakupunktur wurde nach den Empfehlungen von *Liu et al.* (2000) über eine Gesamtzeit von 30 Minuten appliziert.

Während der Elektrostimulation erfolgte eine fMRT-Messung mit einer Dauer von ca. 8,5 Minuten, wobei eine Kondition von 30 Sekunden Dauer 12 Bildern entsprach. Die gesamte Messreihe (8 Konditionen mit Elektroakupunktur und 9 Ruhebedingungen) beinhaltete 200 Bilder.

Danach wurden die Akupunkturnadeln entfernt und der Proband musste die „Unangenehmheit“ der Elektroakupunktur auf einer NRS-Skala von 0-10 beurteilen, ebenso die Frage nach der Schmerzhaftigkeit der elektrischen Reizung (Frage: schmerzhaft ja/nein).

2.6.5. Paradigma 3: Schmerzhaft Hitzereizung

Anschließend wurde analog zu Paradigma 1 (s.o.) eine Hitzeschmerzreizung mit exakt den gleichen Parametern wie beim ersten Paradigma ausgeführt.

2.7. Bilddatentransformation und statistische Analyse

2.7.1. Prozessierung der fMRT- Bilddaten

Sämtliche für die Aufbereitung der fMRT-Datensätze notwendigen Rechenoperationen wurden auf einem Computer mit Intel-Prozessor und Linux-Betriebssystem vorgenommen, nachdem die Daten von dem MRT-Computer über ein hausinternes Netzwerk auf diesen transferiert wurden.

Die Datenauswertung besteht im Wesentlichen aus drei Schritten, die alle mittels der Analysesoftware *SPM 2 (Statistical parametric mapping; Wellcome Department of Cognitive Neuroscience, London, UK)* ausgeführt wurden.

Mit einem Interpolationsverfahren können Kopfbewegungen, die während der Datenakquisition aufgetreten sind, nachträglich ausgeglichen werden. Bei diesem Korrekturvorgang, dem *Realignment (Friston et al. 1995, 1996, Cox et Jesmanowicz 1999, Eddy et al. 1996)*, werden sämtliche Bilder eines Datensatzes (*Run*) auf das erste Bild des jeweiligen Datensatzes angeglichen. Erreicht wird die Anpassung durch Rotation und Translation entlang der Achsen.

Limitiert ist der Korrekturalgorithmus des *Realignments* auf geringe Kopfbewegungen von bis zu 4 mm. Bei Bewegungen darüber hinaus wird empfohlen, den gesamten Datensatz zu verwerfen, jedoch war dies in vorliegender Studie bei keinem Probanden notwendig.

Um eine interindividuelle Gruppenanalyse durchführen zu können, aber auch um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten, müssen die Bilddaten in einem zweiten Schritt standardisiert werden. Bei diesem Vorgang, der auch als Normalisierung bezeichnet wird, werden die Bilddaten in einen anatomischen Referenzraum, der vom *Montreal Neurological Institute (MNI)*⁵ definiert wurde, projiziert. So wird eine Vergleichbarkeit der Hirnschnittbilder interindividuell erreicht.

Die Umrechnung der funktionellen EPI-Bilder auf den Referenzraum geschah mittels trilinearere Interpolation. Die resultierende Voxelgröße betrug 3 x 3 x 3 mm.

⁵ Der anatomische Referenzraum ist ein in Anlehnung an den Atlas von Talairach und Tournoux normiertes Hirnmodell, das anhand von 152 Probanden berechnet wurde (*Mazziotta et al. 1995*)

Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurden schließlich die Aufnahmeserien durch Einsatz eines dreidimensionalen Gauß-Kernel-Filters ($6 \times 6 \times 6$ mm FWHM⁶) geglättet. Dieses Verfahren ist in SPM2 durch das *Smoothing* beschrieben.

2.7.2. Statistische Analyse

Die prozessierten Bilddaten werden in SPM2 mehreren rechenintensiven Schritten der statistischen Analyse unterzogen.

Mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells (*General linear model*) werden die Daten voxelweise einem standardisierten statistischen Test unterzogen (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/notes02/overview/Stats.htm>, Kapitel 4), üblicherweise dem t-Test. Die resultierenden statistischen Parameter sind die Grundlage zur Erstellung der *statistical parametric map*, eine Art „Hirnkarte“, in der die Aktivierungen entsprechend ihrer statistischen Signifikanz eingezeichnet sind.

Im *General linear model* werden mittels Korrelationskoeffizienten beobachtete Signaländerungen mit den *Boxcar-Stimulus-Funktionen* in der Designmatrix in Relation gesetzt. Die Designmatrix beinhaltet die Paradigma-Abläufe der Studie. Der Matrix lag in vorliegender Arbeit das so genannte „Epoch-related Blockdesign“ zugrunde. Es wird hierbei eine definierte Bedingung zu einer Neutralbedingung in Relation gesetzt, und es resultiert eine Signalantwort, die einer Rechteckfunktion gleicht (*Boxcar*). Die Latenz der hämodynamischen Antwort (entspricht in etwa 2 – 6 s, vgl. *Kwong et al. 1992*) macht es erforderlich, durch multiple lineare Regressoren die Verzögerung für jedes einzelne Voxel zu analysieren. Das Resultat ist eine *delayed boxcar function*.

Da die beobachteten Signaländerungen in den fMRT-Bildern nicht nur örtlich, sondern auch zeitlich in gegenseitiger Abhängigkeit stehen, müssen die Bilddaten nach der Theorie der *Gaussian random fields* (*Worsley et al. 1992, 1996; Friston et al. 1995*) aufgearbeitet werden. Darunter versteht man ein statistisches Verfahren, ähnlich der sonst üblichen *Bonferroni-Korrektur*, mit dem Unterschied, dass es für zeitlich abhängige Daten gültig ist.

Dazu gibt es von statistischer Seite zwei unterschiedliche Verfahren: einmal die sogenannte FWE (*Family wise error*) und ein zweites Verfahren, bezeichnet als FDR (*False discovery rate; Genovese et al. 2002*).

Um eine Gruppenanalyse durchzuführen, müssen Aussagen getroffen werden können, ob eine beobachtete Signaländerung signifikant ist in Relation zu ihrer Variabilität. Neben der *first level analysis* erfordert dies den Einsatz eines erweiterten statistischen Verfahrens, der *second level analysis* oder auch *random effects analysis* (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/notes02/overview/Stats.htm>, Kapitel 7).

⁶ Full Width at Half Maximum: Breite der Gauß'schen Verteilungskurve auf Höhe der Hälfte des Kurvenmaximums

Für einige wenige Hirnstrukturen, wie periaquaeduktales Grau und Hypothalamus, wurde eine *region of interest* Analyse durchgeführt, da aufgrund von vorangegangenen Bildgebungsstudien (*Hsieh et al. 2001, Chiu et al. 2003, Liu et al. 2004*) eine Aktivierung mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen war. Diese *regions of interest (ROI)* wurden a priori definiert und mit $p < 0,05$ für multiple Vergleiche korrigiert.

3. Ergebnisse

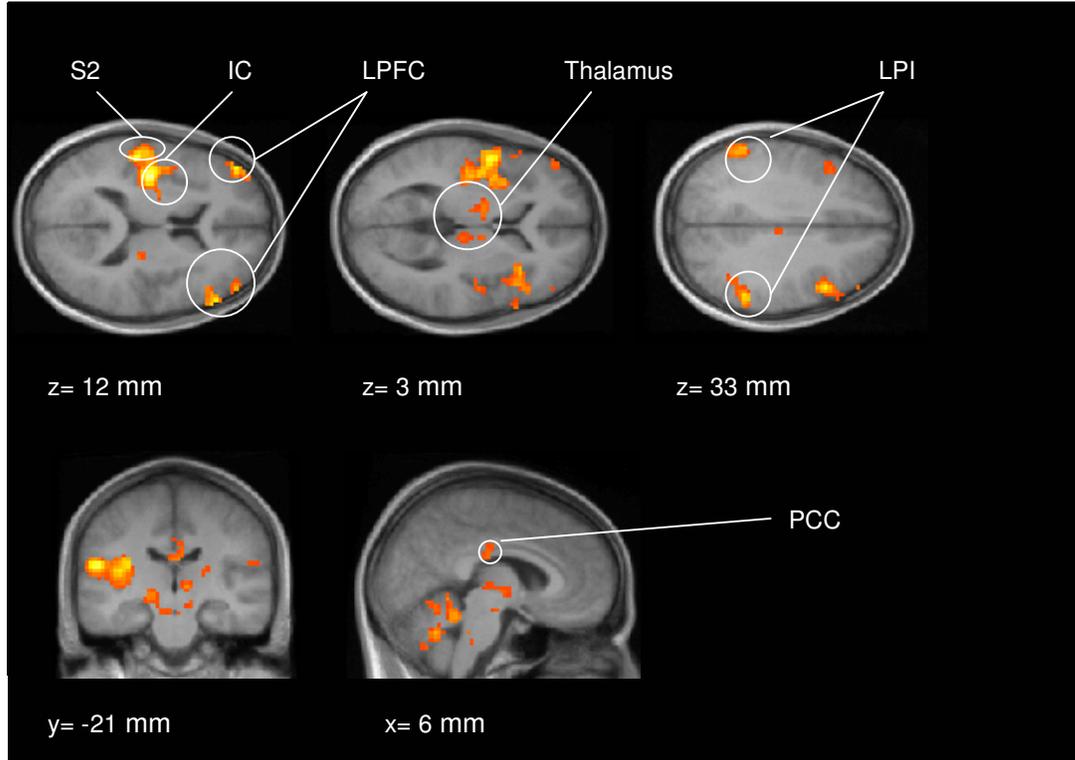
3.1. Zerebrale Hitzeschmerzaktivierungen vor Verum-EA und Sham-EA (Paradigma 1)

Von der Auswertung der Signalaktivierungen während der Hitzeschmerzreizung mussten die fMRT-Datensätze von drei Probanden ausgeschlossen werden, da in drei Fällen das Hitzestimulationsgerät während der Messung ausgefallen war. Somit konnten nur die Datensätze von 13 Probanden ausgewertet werden ($27,8 \pm 3,26$; Durchschnittsalter \pm Standardabweichung). Im Anschluss an die Hitzeschmerzstimulation erhielten alle 13 Probanden an jeweils unterschiedlichen Untersuchungstagen einmal Verum-EA und einmal Sham-EA.

Die Hirnaktivierungsmuster der Probanden während der Hitzeschmerzreizung vor Elektroakupunktur zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug darauf, ob anschließend eine Verum-EA oder eine Sham-EA folgte (korrigiert mit $p < 0,001$).

Die Gesamtdaten der Aktivierungen während der Hitzeschmerzreizung sowohl vor der Verum-EA, als auch vor der Sham-EA wurden zusammengefasst („Pooling“) und ein repräsentatives Aktivierungsbild mit farblicher Codierung berechnet (s. Abb. 13). In Tab. 3 sind die signifikant aktivierten Hirnareale während der Hitzeschmerzreizung vor Elektroakupunktur (EA) zusammengefasst. Es werden hier nach „Regions of interest“ (ROI) Teile des Gehirns, die nachweislich in das schmerzverarbeitende System involviert sind, aufgeführt.

Abb. 13: Zerebrale Hitzeschmerzaktivierungen vor Verum-EA und vor Sham-EA
(Signalintensität nach Farbcodierung gelb > rot, $p < 0,001$)



Tab. 3: Hirnregionen mit signifikanten Signalaktivierungen während Hitzeschmerzapplikation vor EA (Verum-EA und Sham-EA, $p < 0,05$; FDR-korrigiert)

| Anatomische Region | Koordinaten (x, y, z) | T-Wert |
|-----------------------|--------------------------|--------|
| Post. IC links | -39 -15 12 | 8,03 |
| Ant./mittl. IC links | -39 12 -6 | 6,28 |
| Ant./mittl. IC rechts | 48 24 -3 | 6,32 |
| S2 links | -54 -24 15 | 8,3 |
| PCC | 0 -24 36 | 3,17 |
| LPFC rechts | 48 48 12 | 4,69 |
| LPFC links | -45 48 12 | 6,13 |
| MFC links | -42 18 39 | 4,09 |
| MFC rechts | 48 15 33 | 6,04 |
| LPI (BA 40) links | -57 -51 33 | 4,77 |
| LPI (BA 40) rechts | 48 -45 42 | 7,14 |
| Thalamus links | -6 -9 -6 | 4,27 |
| Thalamus rechts | 9 -21 0 | 4,35 |
| Mittelhirn | -3 -18 -18 | 3,91 |
| Cerebellum | 0 -48 -18 | 5,36 |

Die Tabelle beinhaltet die Aktivitätsmaxima der schmerzaktivierten Region (MNI Koordinaten).
Abk.: IC = Inselcortex; PCC = Posteriorer Cingulärer Cortex; LPFC = Lateraler präfrontaler Cortex;
MFC = Mediofrontaler Cortex; LPI = Lobus parietalis inferior; S2 = sekundärer somatosensorischer
Cortex; BA = Brodman Area; ant = anterior; post = posterior

3.2. Zerebrale Hitzeschmerzaktivierungen nach Verum-EA bzw. Sham-EA (Paradigma 3)

Die Hirnaktivierungsmuster während der Hitzeschmerzreizung nach Anwendung von Verum-EA einerseits und nach Sham-EA andererseits zeigen hohe Übereinstimmungen (s. Tab. 4). Signifikant aktivierte Hirnareale sowohl nach Verum-, als auch nach Sham-EA sind hierbei der beidseitige anteriore Teil des Insulären Cortex, der linke posteriore Anteil des Insulären Cortex, der mediale Thalamus beidseits, LPFC beidseitig, Lobus parietalis inferior links und der MFC. Allerdings weisen der posteriore Thalamus beidseits, der PCC, das Cerebellum und der LPI rechts nach Verum-EA eine signifikante Signalaktivierung auf, während nach Sham-EA diese Regionen nicht aktiviert sind. Repräsentative Übersichtsbilder für das Aktivierungsmuster nach Verum-EA sind der Abbildung 14 zu entnehmen (Sham-EA s. Abb. 15).

**Abb. 14: Aktivierungsmuster während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA
(Signalintensität nach Farbcodierung gelb > rot, $p < 0,001$)**

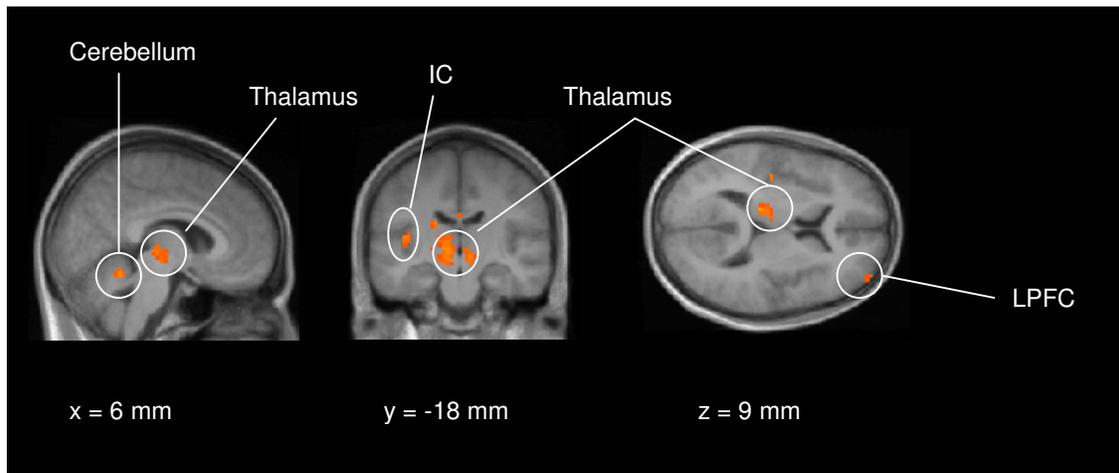
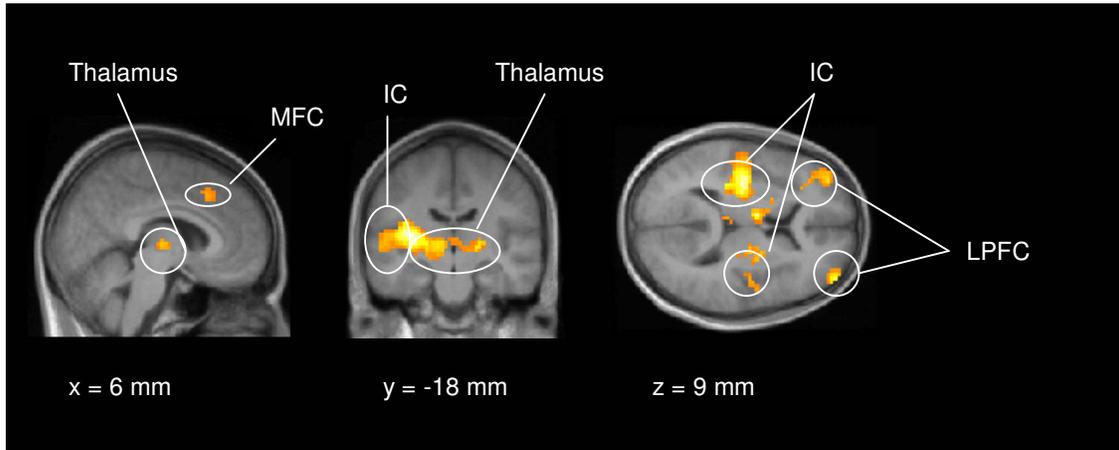


Abb. 15: Aktivierungsmuster während der Hitzeschmerzapplikation nach Sham-EA
(Signalintensität nach Farbcodierung gelb > rot, $p < 0,001$)



Tab. 4: Hirnareale mit signifikanter Aktivierung während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA bzw. Sham-EA ($p < 0,05$; FDR-korrigiert)

| Anatomische Region | Hitzeschmerzaktivierungen nach Verum-EA | | Hitzeschmerzaktivierungen nach Sham-EA | |
|-----------------------|---|--------|--|--------|
| | Koordinaten (x, y, z) | T-Wert | Koordinaten (x, y, z) | T-Wert |
| Ant. IC rechts | 36 18 -3 | 8,24 | 42 12 -9 | 7,82 |
| Ant. IC links | -30 18 -15 | 6,23 | -36 12 3 | 5,54 |
| LPFC rechts | 39 57 12 | 4,11 | 42 57 9 | 6,66 |
| LPFC links | -27 57 24 | 6,84 | -39 57 15 | 6,68 |
| Med. Thalamus rechts | 12 -3 6 | 4,21 | 6 -12 3 | 5,04 |
| Med. Thalamus links | -9 -9 6 | 3,91 | -12 -12 0 | 9,04 |
| Post. Thalamus rechts | 6 -24 0 | 4,69 | | |
| Post. Thalamus links | -15 -24 6 | 6,33 | | |
| Post. IC links | -42 -18 9 | 4,63 | -33 -18 9 | 8,78 |
| LPI rechts | 48 -48 45 | 6,74 | | |
| LPI links | -42 -57 45 | 5,02 | -57 -54 36 | 6,47 |
| PCC | 0 -24 24 | 4,20 | | |
| MFC | 3 33 45 | 4,44 | 9 21 45 | 4,81 |
| Cerebellum | 3 -51 -21 | 5,90 | | |
| Mittl. FC | | | -51 21 30 | 6,29 |

Die Tabelle beinhaltet die Aktivitätsmaxima der schmerzaktivierten Region (MNI Koordinaten).
 Abk.: IC = Inselcortex; PCC = Posteriorer Cingulärer Cortex; LPFC = Lateraler präfrontaler Cortex;
 MFC = Mediofrontaler Cortex; Mittl. FC = Mittlerer Frontaler Cortex; LPI = Lobus parietalis inferior;
 ant = anterior; med = medial; post = posterior

3.2.1. Vergleich der zerebralen Hitzeschmerzaktivierungen nach Sham-EA vs. nach Verum-EA (Paradigma 3)

Nach Applikation von Sham-EA zeigte sich eine signifikant höhere zerebrale Aktivierung als nach Verum-EA ($p < 0,001$). Zu den Hirnarealen mit erhöhter Signalintensität zählten der beidseitige sekundäre somatosensorische Cortex, der Insuläre Cortex (mittlerer Teil beidseits, anteriorer und posteriorer Anteil linksseitig), der linksseitige Bereich des LPFC und der MFC (s. Tab. 5). Ferner zeigten der ACC und der PCC vermehrte Aktivierung im Vergleich zu Verum-EA.

Im Umkehrschluss waren keine Hirnareale mit einer stärkeren Aktivierung nach Anwendung von Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA feststellbar ($p < 0,001$).

Zusammenfassend sieht man nach Applikation von Sham-EA während der anschließenden Hitzeschmerzreizung eine signifikant höhere Signalaktivierung als nach Anwendung von Verum-EA.

Tab. 5: Hirnareale mit signifikant vermehrter Signalintensität während der Hitzeschmerzapplikation nach Anwendung von Sham-EA im Vergleich mit Verum-EA ($p < 0,05$; FDR-korrigiert)

| Anatomische Region | Koordinaten (x, y, z) | T-Wert |
|----------------------|-----------------------|--------|
| ACC | -6 6 39 | 4,66 |
| ACC | -12 33 27 | 3,97 |
| PCC | -12 -33 36 | 4,03 |
| MFC (BA 6) | -6 15 51 | 6,02 |
| LPFC links | -48 33 18 | 4,47 |
| Anteriorer IC links | -33 30 9 | 4,34 |
| Mittlerer IC rechts | 42 9 12 | 6,84 |
| Mittlerer IC links | -36 6 3 | 4,61 |
| Posteriorer IC links | -42 -27 9 | 6,61 |
| S2 links | -54 -39 12 | 6,02 |
| S2 rechts | 39 -27 15 | 4,06 |

Die Tabelle beinhaltet die Aktivitätsmaxima der schmerzaktivierten Region (MNI Koordinaten).
 Abk.: IC = Inselcortex; PCC = Posteriorer Cingulärer Cortex; ACC = Anteriorer Cingulärer Cortex;
 MFC = Mediofrontaler Cortex; LPFC = Lateraler präfrontaler Cortex; S2 = Sekundärer Somatosensorischer Cortex

3.3. Subjektive Hitzeschmerzempfindung vor und nach Anwendung der Verum- bzw. Sham-EA

Die 13 Probanden wurden gebeten, jeweils die „Intensität“ und die „Unangenehmheit“ des Hitzeschmerzreizes zu beurteilen, und zwar einmal vor und einmal nach Anwendung der

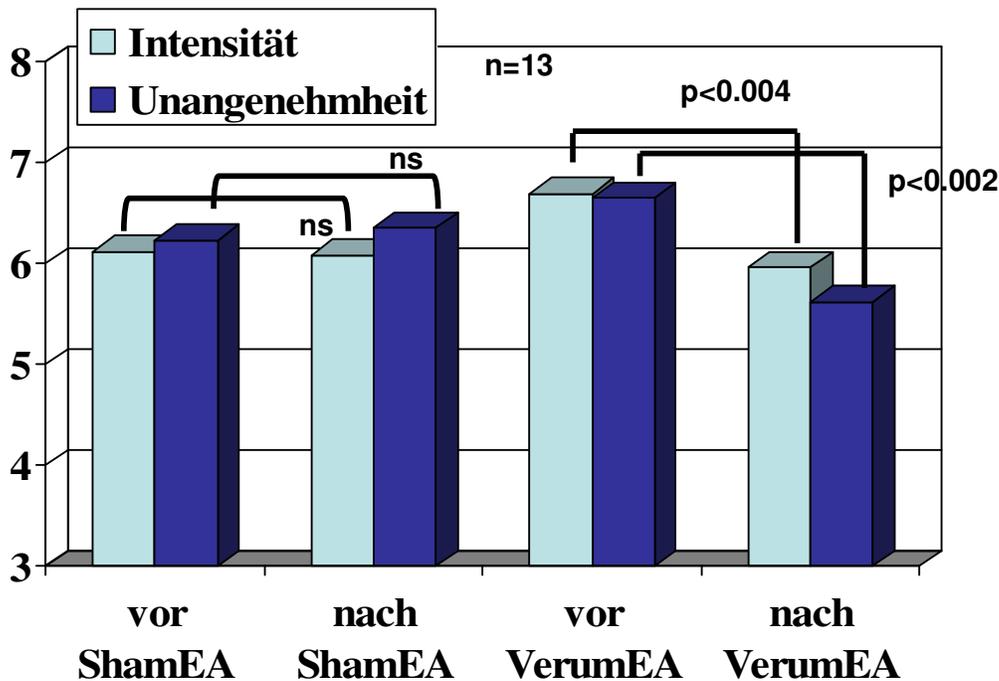
Elektroakupunktur. Hierzu wurde die in der Schmerztherapie etablierte *Numerische Rating Skala* (NRS) angewandt.

Im Vergleich der subjektiven Hitzeschmerzbeurteilung vor und nach Sham-Akupunktur zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Der Schmerzreiz wurde nach Sham-EA im Mittel mit unveränderter Intensität wahrgenommen (mittlerer NRS-Wert der Intensität vor Sham-EA: $6,1 \pm 1,6$ Standardabweichung (SD); nach Sham-EA: $6,1 \pm 1,9$ SD), der mittlere NRS-Wert der Schmerzunangenehmheit nahm nach Sham-EA-Anwendung im Vergleich zu vorher leicht zu (Unangenehmheit vor Sham-EA $6,2 \pm 1,6$ SD; nach Sham-EA $6,4 \pm 1,7$ SD; nicht signifikant).

Die Anwendung von Verum-EA führte dagegen zu einer signifikant verminderten Schmerzintensität um 10,9% (Intensität vor Verum-EA: $6,7 \pm 1,4$ SD; nach Verum-EA: $6,0 \pm 1,6$ SD; $p=0,004$, einfach gepaarter t-Test). In Bezug auf die Schmerzunangenehmheit zeigte sich eine noch deutlichere signifikante Abnahme um durchschnittlich 15,5% (Unangenehmheit vor Verum-EA: $6,7 \pm 1,4$ SD; nach Verum-EA: $5,6 \pm 1,8$; $p=0,002$, einfach gepaarter t-Test). Insgesamt lassen diese Ergebnisse den Schluss zu, dass durch Anwendung von Verum-EA die Schmerzempfindung im Hinblick auf die Intensität und mehr noch auf die Unangenehmheit signifikant reduziert wurde. Eine grafische Veranschaulichung bietet hierzu untenstehendes Diagramm (Abb. 16).

Im Vergleich zwischen den EA-Modalitäten (Sham-/Verum-EA) ergaben sich vor EA-Anwendung keine signifikanten Unterschiede bezüglich der NRS-Werte für die Schmerzintensität (Intensität vor Sham-EA: $6,1 \pm 1,6$ SD; vor Verum-EA: $6,7 \pm 1,4$ SD; $p=0,07$; nicht signifikant). Nach EA-Anwendung bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied (Intensität nach Sham-EA: $6,1 \pm 1,9$ SD; nach Verum-EA: $6,0 \pm 1,6$ SD, $p=0,06$; nicht signifikant). Ebenso verhielt es sich bezüglich der Schmerzunangenehmheit vor Sham-EA im Vergleich zu vor Verum-EA (Unangenehmheit vor Sham-EA: $6,2 \pm 1,6$ SD; vor Verum-EA: $6,7 \pm 1,4$ SD, p nicht signifikant), genauso wie nach EA-Anwendung (Unangenehmheit nach Sham-EA: $6,4 \pm 1,7$ SD; nach Verum-EA: $5,6 \pm 1,8$ SD; p nicht signifikant).

Abb. 16: NRS-Werte für die Hitzeschmerzstimulation



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 |

3.4. Vergleich der zerebralen Aktivierungsmuster während der Hitzeschmerzapplikation vor EA (Verum bzw. Sham) vs. Hitzeschmerzapplikation nach EA (Verum bzw. Sham) (Paradigma 1 vs. Paradigma 3)

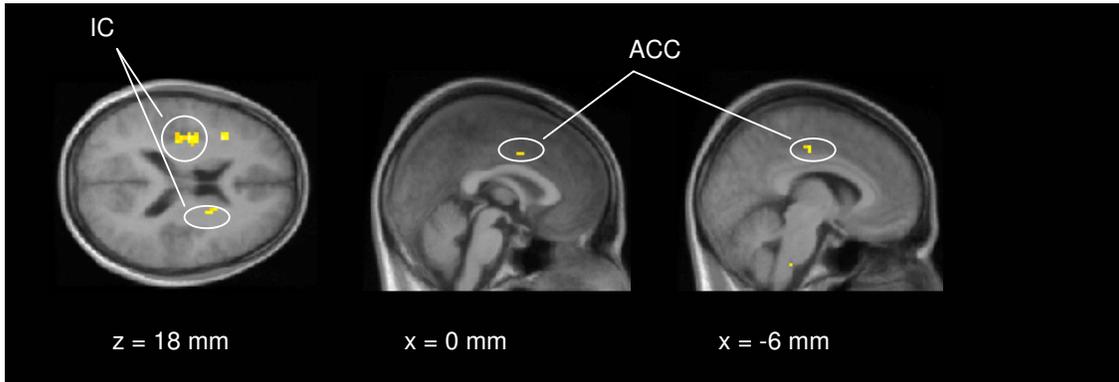
3.4.1. Verum-EA: Vergleich zerebrale Hitzeschmerzaktivierungen vor EA vs. nach EA (Paradigma 1 vs. Paradigma 3)

Nach Anwendung von Verum-EA zeigten sich während der anschließenden Hitzeschmerzapplikation (Paradigma 3) Unterschiede im Aktivierungsbild im Vergleich zum Hirnaktivierungsmuster in Paradigma 1. Eine signifikante Aktivierungsabnahme nach Applikation von Verum-EA zeigte der Inselcortex (anteriorer Teil beidseitig, posteriorer Teil linksseitig) und der mittlere Bereich des linksseitigen ACC (s. Tab. 6 und Abb. 17).

Demgegenüber nahm die Aktivierung im perigenualen Anteil des ACC zu. Ferner waren neben Teilen des Thalamus (anterior beidseits, posterior linksseitig) der linksseitige

Mediofrontalcortex, der rechtsseitige Orbitofrontalcortex und der mittlere Anteil des Frontalcortex in beiden Hemisphären in ihrer Aktivierung gesteigert (s. Tab. 7 und Abb. 18).

Abb. 17: Hirnareale mit Aktivierungsabnahme während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA im Vergleich zu vor Verum-EA (Signalintensität nach Farbcodierung gelb > rot, $p < 0,001$)

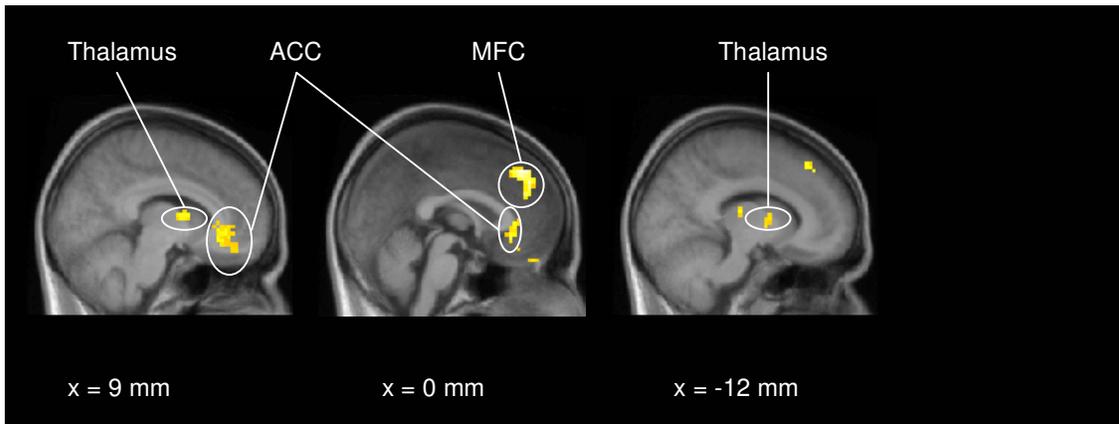


Tab. 6: Hirnareale mit Aktivierungsabnahme während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA im Vergleich zu vor Verum-EA ($p < 0,05$; FDR-korrigiert)

| Anatomische Region | Koordinaten (x, y, z) | T-Wert |
|--------------------|-----------------------|--------|
| ACC links | -18 -16 37 | 4,21 |
| Post. IC links | -36 -19 20 | 3,65 |
| Ant. IC links | -36 15 16 | 4,29 |
| Ant. IC rechts | 39 15 8 | 5,27 |

Die Tabelle beinhaltet die Aktivitätsmaxima der schmerzaktivierten Region (MNI Koordinaten).
 Abk.: IC = Inselcortex; ACC = Anteriorer Cingulärer Cortex; ant = anterior; post = posterior

Abb. 18: Hirnareale mit Aktivierungszunahme während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA im Vergleich zu vor Verum-EA (Signalintensität nach Farbcodierung gelb > rot, $p < 0,001$)



Tab. 7: Hirnareale mit Aktivierungszunahme während der Hitzeschmerzapplikation nach Verum-EA im Vergleich zu vor Verum-EA ($p < 0,05$; FDR-korrigiert)

| Anatomische Region | Koordinaten (x, y, z) | T-Wert |
|------------------------|-----------------------|--------|
| Perigenuales ACC links | -6 36 6 | 4,87 |
| MFC links | 0 39 45 | 5,30 |
| OFC rechts | 6 30 -12 | 3,85 |
| Mittl. FC rechts | 15 42 -15 | 3,69 |
| Mittl. FC links | -21 39 -12 | 4,37 |
| Post. Thalamus links | -12 -20 12 | 3,67 |
| Ant. Thalamus rechts | 12 -3 6 | 3,93 |
| Ant. Thalamus links | -12 3 6 | 3,30 |

Die Tabelle beinhaltet die Aktivitätsmaxima der schmerzaktivierten Region (MNI Koordinaten).
 Abk.: IC = Inselcortex; ACC = Anteriorer Cingulärer Cortex; OFC = Orbitofrontaler Cortex; MFC = Mediofrontaler Cortex; Mittl. FC = Mittlerer Frontaler Cortex; post = posterior; ant = anterior

3.4.2. Sham-EA: Vergleich zerebrale Hitzeschmerzaktivierungen vor EA vs. nach EA (Paradigma 1 vs. Paradigma 3)

Nach Applikation von Sham-EA waren die Hitzeschmerzaktivierungen im Vergleich zu vorher in Anteilen des ACC, des rechtsseitigen posterioren Inselcortex und im Gebiet des inferioren FC linksseitig in ihrer Signalintensität signifikant erhöht (keine Abbildung, s. Tab. 7). Zudem zeigten sich vermehrte Aktivierungen im Bereich des LPFC.

Im Gegensatz dazu konnten keine Hirnareale gefunden werden, die eine signifikante Aktivierungsabnahme aufwiesen ($p < 0,001$).

Tab. 8: Hirnareale mit Aktivierungszunahme während der Hitzeschmerzapplikation nach Sham-EA im Vergleich zu vor Sham-EA ($p < 0,05$; FDR-korrigiert)

| Anatomische Region | Koordinaten (x, y, z) | T-Wert |
|-----------------------------------|-----------------------|--------|
| ACC | 6 21 39 | 3,62 |
| ACC | 12 18 -9 | 4,01 |
| LPFC/Mittl. FC (BA 11) links | -39 45 -12 | 4,23 |
| LPFC/Mittl. FC (BA 46) links | -45 36 23 | 4,97 |
| LPFC/Superiorer FC (BA 10) rechts | 24 36 15 | 3,65 |
| Posteriorer IC rechts | 39 -36 18 | 5,68 |
| Inferiorer FC (BA 47) links | -21 15 -21 | 5,49 |

Die Tabelle beinhaltet die Aktivitätsmaxima der schmerzaktivierten Region (MNI Koordinaten).
 Abk.: IC = Inselcortex; ACC = Anteriorer Cingulärer Cortex; LPFC = Lateraler präfrontaler Cortex; FC = Frontaler Cortex; BA = Brodman Area

3.5. Psychophysische Beurteilung der EA (Verum-EA bzw. Sham-EA)

Die Probanden (n=16) wurden aufgefordert, die Unangenehmheit des DeQi-Gefühls während der Applikation der EA (jeweils getrennt für Sham-EA und Verum-EA) anhand der NRS zu beurteilen. Der durchschnittliche NRS-Wert der Verum-EA betrug 4,7. Die Unangenehmheit der Sham-EA wurde mit einem durchschnittlichen NRS-Wert von 5,1 angegeben (s. Tab. 9). Der Unterschied zwischen Verum-EA und Sham-EA war nicht signifikant.

Die Verum-EA wurde von zwei Probanden als schmerzhaft empfunden, während der Applikation von Sham-EA gaben vier Probanden Schmerzen an. Hierbei gab es keinen signifikanten Unterschied.

Tab. 9: Psychophysische Beurteilung der EA (Verum-EA und Sham-EA)

| n=16 Proband | Verum-EA | | Sham-EA | |
|-----------------|----------|---------|----------|---------|
| | NRS DeQi | Schmerz | NRS DeQi | Schmerz |
| 1 | 1 | n | 8 | j |
| 2 | 7,5 | n | 7 | j |
| 3 | 5 | n | 7 | n |
| 4 | 2 | n | 3,5 | n |
| 5 | 4 | n | 5 | n |
| 6 | 3 | n | 2,5 | n |
| 7 | 5 | n | 5 | n |
| 8 | 4,5 | j | 5,5 | j |
| 9 | 5 | n | 7 | n |
| 10 | 5 | j | 2 | n |
| 11 | 7 | n | 6,5 | n |
| 12 | 5 | n | 7 | j |
| 13 | 5 | n | 3 | n |
| 14 | 7 | n | 4 | n |
| 15 | 4 | n | 3 | n |
| 16 | 5 | n | 5 | n |
| Mittelwert | 4,7 | 14n/2j | 5,1 | 12n/4j |

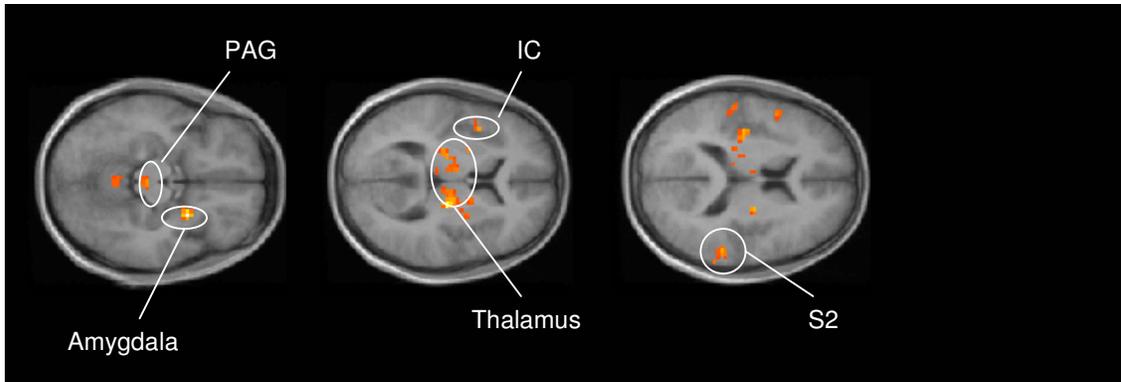
Beurteilt wurde: 1. Schmerzhaftigkeit ja/nein (j/n); 2. NRS-Wert der Unangenehmheit des DeQi-Gefühls an den Punkten mit inserierter Akupunkturnadel unter Elektrostimulation

3.6. Aktivierungsmuster während der Elektroakupunktur (Verum-EA bzw. Sham-EA/Paradigma 2)

Im Gegensatz zur Hitzeschmerzstimulation konnten diesmal alle Datensätze der 16 Probanden verwertet werden ($27,7 \pm 3,0$; Durchschnittsalter \pm Standardabweichung). Signifikante Aktivierungen fanden sich während der Verum-EA in Hirnregionen, die mit dem medialen Schmerzsystem assoziiert sind (medialer Thalamus, PAG, Amygdala; vgl. Tab. 10

und Abb. 19). Aber auch im rechtsseitigen sekundären somatosensorischen Cortex S2 und im mittleren und posterioren linksseitigen insulären Cortex fanden sich signifikante Signalaktivierungen (s. Tab. 10).

Abb. 19: Aktivierungsmuster während Verum-EA (Signalintensität nach Farbcodierung gelb > rot, $p < 0,001$)



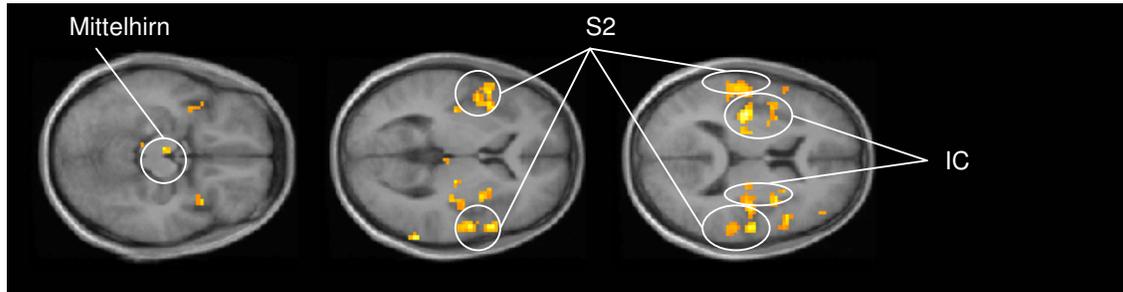
Tab. 10: Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen während Verum-EA ($p < 0,05$; FDR-korrigiert)

| Anatomische Region | Koordinaten (x, y, z) | T-Wert |
|----------------------|-----------------------|--------|
| PAG | 3 -27 -12 | 3,72 |
| Med. Thalamus rechts | 18 -18 6 | 5,94 |
| Med. Thalamus links | -21 -21 0 | 4,66 |
| Amygdala rechts | 27 6 -15 | 7,64 |
| Mittlerer IC links | -42 9 6 | 3,69 |
| Posteriorer IC links | -39 -18 15 | 4,01 |
| S2 rechts | 52 -34 16 | 3,89 |

Die Tabelle beinhaltet die Aktivitätsmaxima jeder aufgeführten Region (MNI Koordinaten). PAG = Periaquäduktales Grau; IC = Insulärer Cortex; S2 = sekundärer somatosensorischer Cortex; med = medial

Während der Anwendung von Sham-EA fanden sich im Vergleich mit Verum-EA teilweise andere Hirnregionen aktiviert. So waren beidseitig der S2, der mittlere und der posteriore Anteil des Inselcortex beidseits und der rechtsseitige LPFC aktiviert. Ferner waren Aktivierungen im Cerebellum und im Mittelhirn zu sehen (s. Tab. 11 und Abb. 20).

Abb. 20: Aktivierungsmuster während Sham-EA (Signalintensität nach Farbcodierung gelb > rot, $p < 0,001$)



Tab. 11: Hirnregionen mit signifikanten Aktivierungen während Sham-EA ($p < 0,05$; FDR-korrigiert)

| Anatomische Region | Koordinaten (x, y, z) | T-Wert |
|-----------------------|-----------------------|--------|
| S2 rechts | 57 -33 15 | 4,59 |
| S2 links | -57 -24 15 | 4,34 |
| Posteriorer IC links | -36 -18 22 | 5,7 |
| Posteriorer IC rechts | 39 -15 12 | 3,87 |
| Mittlerer IC links | -39 12 3 | 3,77 |
| Mittlerer IC rechts | 36 6 9 | 3,97 |
| Mittelhirn | -6 -18 -15 | 4,05 |
| LPFC rechts | 39 42 -3 | 3,84 |
| Cerebellum | -3 -66 -27 | 4,38 |

Die Tabelle beinhaltet die Aktivitätsmaxima jeder aufgeführten Region (MNI Koordinaten). IC = Inselcortex; LPFC = Lateraler Präfrontaler Cortex; S2 = sekundärer somatosensorischer Cortex

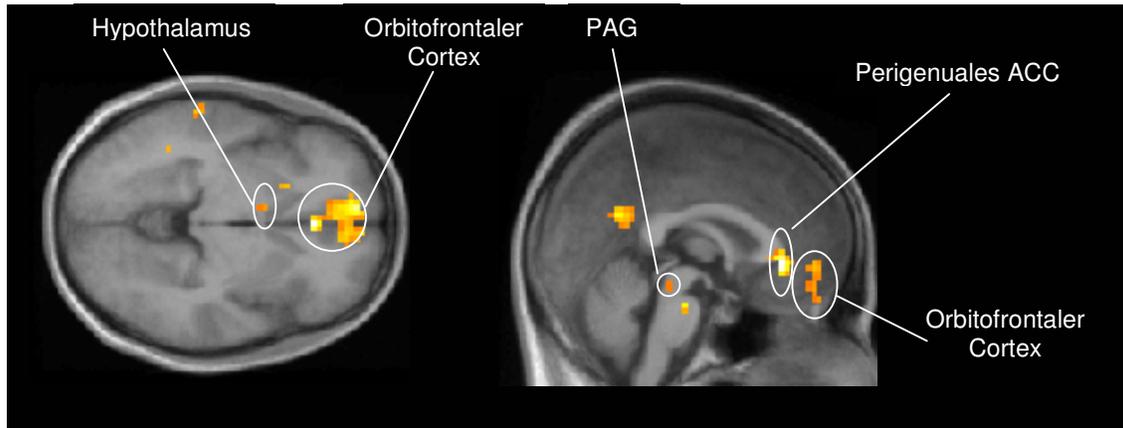
3.7. Vergleich der zerebralen Aktivierungsmuster während Verum-EA vs. während Sham-EA (Verum-EA/Paradigma 2 vs. Sham-EA/Paradigma 2)

Im direkten Vergleich der Hirnaktivierungsmuster von Verum-EA gegenüber Sham-EA zeigten sich deutliche Unterschiede. Während der Applikation von Verum-EA waren vorwiegend Hirnareale, die dem medialen Schmerzsystem zugehörig sind, mehr aktiviert als während der Anwendung von Sham-EA. Es zeigten sich signifikant vermehrte Aktivierungen im PAG, Thalamus beidseitig, orbitofrontalen Cortex und im perigenualen Anteil des ACC (Verum-EA > Sham-EA, vgl. Abb. 21 und Tab. 12). Ferner war eine nicht-signifikante vermehrte Aktivierung im Bereich des Hypothalamus festzustellen ($p=0,006$, s. Tab. 12). Während der Applikation von Sham-EA war lediglich eine vermehrte Aktivierung des rechtsseitigen Mediofrontalen Cortex (MFC) zu beobachten (Sham-EA > Verum-EA, s. Tab. 13).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei der Anwendung von EA an klassischen Akupunkturpunkten ein anderes Hirnaktivierungsmuster resultiert wie bei der Applikation von

EA an Sham-Punkten. Während der Anwendung von Verum-EA sind Hirnareale vermehrt aktiv, die an der Kodierung der emotional-affektiven Komponente des Schmerzerlebens beteiligt sind.

Abb. 21: Hirnregionen mit vermehrter Aktivität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA (Signalintensität nach Farbcodierung gelb > rot, $p < 0,001$)



Tab. 12: Hirnregionen mit vermehrter Signalintensität während Verum-EA im Vergleich zu Sham-EA

| Anatomische Region | Koordinaten (x, y, z) | T-Wert | korr. P-Wert |
|------------------------------|-----------------------|--------|--------------|
| Perigenuales ACC | 0 33 -3 | 5,99 | <0,001 |
| Orbitofrontaler Cortex links | -9 57 -3 | 3,89 | <0,001 |
| Thalamus rechts | 12 -15 9 | 4,24 | <0,001 |
| Thalamus links | -6 -12 12 | 4,74 | <0,001 |
| PAG | -3 -27 -18 | 3,95 | <0,001 |
| LPI rechts | 48 -51 27 | 3,81 | <0,001 |
| Hypothalamus | -9 6 -6 | 2,86 | 0,006 n.s. |
| S1 rechts | 48 -18 51 | 3,54 | 0,001 |

Die Tabelle beinhaltet die Aktivitätsmaxima jeder aufgeführten Region (MNI Koordinaten).
 Abk.: ACC = Anteriorer Cingulärer Cortex; PAG = Periaquäduktales Grau; S1= primärer somatosensorischer Cortex; LPI = Lobus parietalis inferior, n.s.= nicht signifikant

Tab. 13: Hirnregionen mit vermehrter Signalintensität während Sham-EA im Vergleich zu Verum-EA

| Anatomische Region | Koordinaten (x, y, z) | T-Wert | korr. P-Wert |
|--------------------|-----------------------|--------|--------------|
| MFC rechts (BA 10) | 36 36 37 | 4,05 | <0,001 |

Die Tabelle beinhaltet die Aktivitätsmaxima jeder aufgeführten Region (MNI Koordinaten).
 MFC = Mediofrontaler Cortex

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Mit der vorliegenden fMRT-Studie wurden pseudorandomisiert, einfach verblindet und placebokontrolliert die schmerzmodulierenden Eigenschaften der Elektroakupunktur (EA) auf die zentrale Schmerzverarbeitung⁷ bei gesunden Probanden untersucht. Als Kontrollkondition kam Sham-Elektroakupunktur (Sham-EA) zur Anwendung. Durch die Applikation von Verum-EA reduzierte sich sowohl die affektive als auch die sensorische Schmerzwahrnehmung. Die Beeinflussung der affektiven Komponente stand dabei deutlich im Vordergrund. Während einer Hitzeschmerzreizung nach Verum-EA fand sich eine verminderte Aktivierung von schmerzprozessierenden Hirnregionen. Nach Sham-EA hingegen konnte kein signifikanter Einfluss auf die psychophysische Schmerzbeurteilung nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich keine Veränderung in der zentralen Schmerzverarbeitung.

Während der Applikation von Verum-EA war im Vergleich zur Sham-EA eine vermehrte Aktivierung des perigenualen Anteils des ACC, des orbitofrontalen Cortex, des PAG und des Hypothalamus zu beobachten. Ergebnisse bisheriger Bildgebungsstudien zur Schmerzverarbeitung legen für diese Regionen schmerzmodulierende Eigenschaften nahe.

4.2. Methodische Überlegungen

In den meisten der bis dato veröffentlichten funktionellen Bildgebungsstudien zur Akupunktur wurden die Aktivierungseffekte einer Nadelung an sich untersucht (vgl. Kapitel 1.2.3.6, Einleitung). Die hierbei beobachteten Aktivierungen ereigneten sich in Hirnregionen, die in die zentrale Schmerzverarbeitung involviert sind (vgl. Tab. 1 und 2, siehe Einleitung). Infolgedessen wurde argumentiert, dass die antinozizeptiven Effekte der Akupunktur auf einer Aktivierung und damit auf einer Modulation bestimmter schmerzverarbeitender Strukturen beruhen. Allerdings wurden bei den meisten bildgebenden Untersuchungen (Ausnahme: *Zhang et al. 2003a*) keine Analgesieparameter erhoben. So bleibt unklar, ob die Nadelung letztlich zu einer Schmerzlinderung geführt hätte. Damit besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass die beobachteten Aktivierungen lediglich Schmerzaktivierungen durch die Akupunkturnadelung repräsentieren und nicht mit einer antinozizeptiven Modulation des Schmerzsystems in Zusammenhang stehen. Ziel der vorliegenden Studie war es hingegen,

⁷ hier: experimenteller Hitzeschmerz

die schmerzlindernde Wirkung der Elektroakupunktur objektivierbar anhand des zerebralen Schmerzaktivierungsmusters zu prüfen. Daher wurde eine Schmerzstimulation vor und nach Akupunkturanwendung in das Studiendesign integriert. Daran konnte die schmerzlindernde Wirkung von Verum-Akupunktur im Vergleich zur Sham-Akupunktur überprüft werden. Die akupunkturnaiven Probanden waren hinsichtlich Verum- oder Sham-Akupunktur geblendet, was die Aussagekraft der Studie erhöht.

Unter den bisher veröffentlichten Akupunktur-Bildgebungsstudien besteht kein Konsens bezüglich der Wahl der Kontrollkondition (vgl. Tab. 1, Einleitung). Zum Teil sind die Studien nicht placebokontrolliert (vgl. Tab. 2, Einleitung). Die Heterogenität der Placebokonditionen spiegelt die Tatsache wider, dass bisher keine eindeutig verlässliche Placebokontrolle in der Akupunktur anerkannt ist. In vorliegender Studie wurde die Placebokondition dahingehend optimiert, dass sich Verum- und Kontrollkondition in lediglich einem einzigen Parameter - der Lage des Insertionspunktes - unterschieden. Zur weiteren Optimierung war der Insertionspunkt der Akupunkturnadel in der Kontrollkondition (Sham-Akupunktur) jeweils einem korrespondierenden Verumpunkt zugeordnet und lag in dessen relativer Nähe. Somit war eine ideale Vergleichbarkeit durch Lage des Verum- und Shampunktes im gleichen Körpersegment gewährleistet. Die Akupunkturnadeln sowohl in Verum- als auch in Sham-Akupunktur hatten die gleiche Eindringtiefe und wurden stets von der gleichen Person, einem DÄGfA-zertifizierten Akupunkteur und Ausbilder, inseriert. Zudem waren die Stimulationsparameter der Elektroakupunktur in Verum- und Kontrollkondition intraindividuell identisch. Andere Studien berücksichtigten diese Aspekte teilweise nicht: Die Eindringtiefe der Nadeln hatte in der Verum- im Vergleich zur Kontrollkondition variiert (*Biella et al. 2001, Wu et al. 1999, 2002*). Außerdem waren unterschiedliche Stimulationsparameter (*Zhang et al. 2003a*) angewendet worden. In manchen Studien hatte man die Akupunkturnadeln manuell stimuliert (z.B. durch Drehen der Nadel in eine bestimmte Richtung und in einer bestimmten Geschwindigkeit; *Hsieh et al. 2001, Liu et al. 2004, Fang et al. 2004*). Damit verliert eine Messung ihre Objektivität, da die manuelle Nadelreizung in Abhängigkeit von der jeweiligen Person, die die Stimulation durchführt, stattfindet.

Ein weiterer wichtiger Punkt bei der Studienkonzeption war die Wahl des Stimulationsmusters der Elektroakupunktur. Messungen während der Anwendung von EA an Ratten haben ergeben, dass bei alternierender Applikation von niederfrequenter EA (2 Hz) und hochfrequenter EA (100 Hz) die Konzentrationen von Dynorphin und Endomorphin im Liquor signifikant erhöht sind (*Wang et al. 2002, Chen et al. 1994*). Bei simultaner Anwendung von nieder- und hochfrequenter EA waren die gemessenen Konzentrationen weniger stark erhöht. Daraus folgt, dass man, um einen optimalen analgetischen Effekt zu

erzielen, ein alternierendes Stimulationsmuster (niederfrequent/hochfrequent mit gleichem Zeitintervall) wählen sollte (*Wang et al. 2002*). Da dieses Vorgehen technisch sehr aufwändig ist und mittels der verwendeten Geräte in vorliegender Studie nicht realisierbar war, wurde auf die simultane Elektrostimulation zurückgegriffen. Auch diese Stimulationsart erwies sich als hoch effektiv, wie die Ergebnisse der Vorversuche und der vorliegenden Studie für die Verum-EA zeigten. Die Probanden berichteten von einer signifikant verminderten Hitzeschmerzempfindung ausschließlich nach Verum-EA (s. Kapitel 3.3 im Ergebnisteil).

4.3. Stärkere Modulation des affektiven im Gegensatz zum sensorischen Schmerzerleben durch Akupunktur

Die vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Beurteilung des Hitzeschmerzes vor und nach Akupunktur weisen darauf hin, dass Elektroakupunktur modulierend auf das Schmerzerleben einwirkt. Nach Anwendung von Verum-EA war eine signifikante Abnahme in der Beurteilung der Schmerz-Unangenehmheit⁸ einerseits und der Schmerz-Intensität² andererseits zu beobachten. Die NRS-Werte in Bezug auf die Intensität des Hitzereizes nahmen nach Verum-EA im Durchschnitt um 10,9 % ab. Bezüglich der Unangenehmheit war sogar eine noch markantere Abnahme um 15,5 % zu verzeichnen (s. Kapitel 3.3). Demgegenüber waren nach Anwendung von Sham-EA keine signifikanten Unterschiede im Schmerzerleben festzustellen.

Zhang et al. (2003a) untersuchten in einer experimentellen placebokontrollierten (*Mock-EA*⁹) fMRT-Studie die Modulation des Schmerzerlebens durch EA. Im Unterschied zu vorliegender Studie erzeugten die Autoren einen Kälteschmerzreiz. Es wurde ebenfalls Elektroakupunktur angewandt, die ausschließlich niederfrequent (2 Hz) an zwei Akupunkturpunkten am linken Unterschenkel (Ma36, Mi6) durchgeführt wurde. In Bezug auf die Schmerzbeurteilung durch die Probanden wurden ähnliche Ergebnisse erzielt wie in vorliegender Studie: Der Kälteschmerz wurde nach Anwendung von Verum-EA als signifikant weniger unangenehm und intensiv beurteilt als vor der EA-Anwendung. Jedoch war der Einfluss auf die affektive Komponente wesentlich geringer ausgeprägt als in vorliegender Studie.

Yang et al. zeigten in einer humanexperimentellen Arbeit nach manueller Akupunktur eine deutliche Reduktion der affektiven Beurteilung eines elektrisch induzierten Schmerzreizes (*Yang et al. 1989*). Im Gegensatz dazu war die sensorische Wahrnehmung kaum beeinträchtigt.

⁸ Die Unangenehmheit eines Schmerzreizes ist im Allgemeinen ein Korrelat der affektiven Bewertung des Schmerzes. Im Gegensatz dazu entspricht die Intensitätsbeurteilung dem sensorischen Erleben.

⁹ Mock-EA bezeichnet eine Kontrollkondition, bei der die Akupunkturpunkte identisch mit denjenigen in der Verum-Kondition sind. Allerdings werden die inserierten Nadeln weniger intensiv elektrisch stimuliert.

Hammes et al. wiesen in einer Beobachtungsstudie an chronischen Schmerzpatienten einen Effekt durch Akupunktur sowohl auf das sensorische als auch auf das affektive Schmerzerleben nach. Allerdings nahm der Einfluss auf die sensorische Schmerzbewertung bei steigendem Chronifizierungsgrad ab (*Hammes et al. 2002*). Die affektive Schmerzkomponente in Form der Unangenehmheit des Schmerzreizes wurde in stärkerem Maß beeinflusst als die sensorische Dimension.

Zusammenfassend lässt sich aus den oben genannten Ergebnissen folgern, dass Akupunktur mit hoher Wahrscheinlichkeit überwiegend die affektiv-emotionale Komponente der Schmerzverarbeitung modifiziert.

4.4. Bildgebende Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass durch Elektroakupunktur zerebrale Strukturen aktiviert werden, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind und über schmerzmodulierende Eigenschaften verfügen. Im Folgenden soll die Bedeutung einer Aktivierung dieser Strukturen (perigenualer ACC, orbitofrontaler Cortex, PAG und Hypothalamus) im Zusammenhang mit Akupunktur diskutiert werden.

4.4.1. Perigenualer ACC

Unter der Verum-EA-Applikation zeigte der perigenuale Anteil des ACC im Vergleich zur Kontrollkondition (Sham-EA) eine verstärkte Aktivierung. Auch die Hitzeschmerzreizung nach Verum-EA führte im Vergleich zu vorher zu einer verstärkten Aktivität dieser Struktur.

Ähnliche Ergebnisse finden sich bei *Zhang et al.*, die in der anschließenden schmerzhaften Kältereizung nach Verum-EA ebenfalls eine Zunahme der Aktivierung im rostralen ACC feststellten (*Zhang et al. 2003a*). Insgesamt sind Aktivierungsänderungen im Bereich des ACC während einer Akupunkturanwendung relativ häufig beobachtet worden, sofern es sich um placebokontrollierte Studien handelte (s. Tab. 1, Einleitung). In Studien ohne Kontrollkondition fand sich der ACC nie unter den Hirnarealen mit veränderter Aktivierung (s. Tab. 2, Einleitung).

Eine Beteiligung des ACC an der Schmerzverarbeitung ist vielfach in funktionellen Bildgebungsstudien nachgewiesen worden (*Peyron et al. 2000, Apkarian et al. 2005*). Es existieren ausreichend Indizien dafür, dass der ACC eine wichtige Rolle in der affektiven Schmerzverarbeitung spielt. Durch seine neuronalen Verknüpfungen mit Strukturen des limbischen Systems ist dieses Areal Bestandteil des medialen Schmerzsystems (*Devinsky et al. 1995*). Trotz seiner relativ klar umrissenen Anatomie kann der ACC nicht als eine

funktionelle Einheit betrachtet werden, so dass eine Unterteilung in Subareale notwendig ist (Vogt et al. 1996, Peyron et al. 2000). Eines dieser Subareale ist der perigenuale Anteil, der dem rostralen ACC entspricht. Aktivierungen im Bereich des perigenualen ACC könnten im Hinblick auf die affektiv-emotionale Schmerzbewertung als Korrelat einer „Leidenskomponente“ gesehen werden (Vogt et al. 1996). In einer experimentellen Bildgebungsstudie an gesunden Probanden korrelierte die Unangenehmheitsempfindung eines schmerzhaften Hitzereizes mit einer erhöhten Signalintensität im perigenualen ACC (Vogt et al. 1996). Im Gegensatz dazu fand die Arbeitsgruppe um Rainville et al. keine Korrelation von Schmerzunangenehmheit und Signaländerungen im perigenualen ACC (Rainville et al. 1997). Stattdessen zeigte sich eine Korrelation zwischen affektiver Schmerzreaktion und einer Aktivierungserhöhung im mittleren Anteil des ACC. Auch Tölle et al. wiesen eine positive Korrelation der Unangenehmheit eines Schmerzreizes mit einer vermehrten Signalintensität in weiter posterior gelegenen Anteilen des ACC nach (Tölle et al. 1999). Aktivierungsänderungen im perigenualen ACC zeigten sich in einer PET-Studie unabhängig von der affektiven Schmerzreaktion (autonome und subjektive Messwerte) (Svensson et al. 1997). Bei Applikation eines tonischen Hitzeschmerzreizes war dort die Aktivierung erhöht, bei Anwendung eines phasischen Reizes mit vergleichbarer affektiver Schmerzbeurteilung erniedrigt (Svensson et al. 1997).

Der perigenuale Anteil des ACC ist, wie aus obigen Ausführungen hervorgeht, wahrscheinlich Teil eines neuronalen Netzwerkes, das an der Modulation der affektiv-emotionalen Schmerzkomponente beteiligt ist. Da nach der Anwendung von Verum-EA eine deutliche Reduktion des affektiven Schmerzempfindens resultiert, könnte die veränderte Aktivierung im perigenualen ACC ein Korrelat dieser Modulation sein.

Andere Funktionen des perigenualen ACC werden mit einer Erwartungshaltung oder der Erzeugung unsicherer Gefühle bei Erhalt von Schmerzen oder schmerzähnlichen Sensationen verknüpft. So wurden dort Aktivierungen bei Ankündigung eines Schmerzreizes festgestellt, die im Sinne einer Erwartungshaltung gedeutet werden (Hsieh et al. 1999, Ploghaus et al. 1999, Murtha et al. 1996). Ebenfalls zeigten sich unterschiedliche Aktivierungsmuster des perigenualen ACC abhängig davon, ob ein Schmerzreiz durch den Probanden selbst oder extern appliziert wird (Mohr et al. 2005). Es ist davon auszugehen, dass in vorliegender Studie diese Effekte durch die genaue Erläuterung des Studienablaufs klein gehalten wurden. Würde ein solcher Effekt eine Rolle spielen, müsste eine Aktivierung bei Verum- und Sham-EA auftreten. In vorliegender Studie war jedoch lediglich unter Verum-EA eine Aktivierung im perigenualen ACC zu beobachten. Aus dem gleichen Grund ist auch nicht davon auszugehen, dass die Aktivierungserhöhungen im ACC aus einer Stress- oder Angstreaktion der Probanden resultieren, wie die Arbeitsgruppe um Rauch et al. beobachten

konnte: Sie wiesen eine vermehrte Aktivierung im perigenualen ACC bei Phobie (*Rauch et al. 1995*) und bei posttraumatischem Stress (*Rauch et al. 1996*) nach.

4.4.2. Orbitofrontaler Cortex

Während Verum-EA zeigte sich eine relative Mehraktivierung des orbitofrontalen Cortex (OFC) im Vergleich zu Sham-EA. In bisherigen Akupunktur-Bildgebungsstudien spielt der OFC keine oder eine sehr untergeordnete Rolle (vgl. Tab. 1 und 2, Einleitung). Lediglich eine nicht-placebo-kontrollierte fMRT-Studie zeigt während der Anwendung von Verum-EA eine vermehrte Aktivierung im Bereich des OFC (*Zhang et al. 2004*). Der OFC, welcher modulierend in das affektive Schmerzerleben eingreift, könnte an der Vermittlung von analgetischen Wirkungen durch Akupunktur dennoch eine wichtige Rolle spielen.

So weist dieses Areal eine relativ hohe Opioidrezeptordichte auf (*Willoch et al. 1999*). Durch die Verwendung eines radioaktiv markierten Opioidrezeptorliganden gelang während einer Hitzeschmerzreizung der direkte Nachweis einer endogenen Opioidausschüttung im OFC (*Sprenger et al. 2006*). Diese wurde als Versuch einer endogen vermittelten Schmerzkontrolle gewertet. Die exogene Gabe eines hochpotenten μ -selektiven Opiats zur Analgesie bewirkt in dieser Region eine starke Aktivierungszunahme (*Wagner et al. 2001*). Unter Opiatanalgesie und gleichzeitiger Schmerzreizung ist parallel zu einem Signalanstieg im OFC auch im Bereich des PAG eine Aktivierungszunahme zu beobachten (*Petrovic et al. 2002*).

Studien zu attentional beeinflusster Schmerzwahrnehmung bieten interessante Erkenntnisse hinsichtlich eines schmerzmodulierenden Netzwerkes mit Beteiligung des OFC. Während Ablenkung und gleichzeitiger Schmerzreizung ist das Schmerzempfinden vermindert und es zeigen sich erhöhte Signalaktivierungen im Bereich des OFC und perigenualen ACC (*Petrovic et al. 2000, Bantick et al. 2002, Valet et al. 2004*). Dies könnte dafür sprechen, dass eine funktionelle Einheit bestehend aus OFC und perigenualen ACC eine inhibitorische Kontrolle auf die Schmerzwahrnehmung ausübt. Denkbar wäre dies beispielsweise über eine deszendierende Hemmung oder eine Einflussnahme auf affektive Schmerzsignale in Verbindung mit dem limbischen System. In Bezug auf die deszendierende Schmerzhemmung konnte ein Zusammenhang im Sinne einer funktionellen Konnektivität zwischen OFC und PAG nachgewiesen werden (*Valet et al. 2004*).

4.4.3. PAG

In vorliegender Studie war eine Aktivierungszunahme im Bereich des PAG während der Applikation von Verum-EA, nicht aber während Sham-EA zu beobachten.

Das PAG ist eine Struktur im Hirnstamm, welche essentiell an der deszendierenden Schmerzhemmung beteiligt ist. Ebenfalls spielen Kerngebiete der rostralen ventromedialen Medulla (RVM), die mit dem PAG in enger anatomischer Beziehung stehen, eine wichtige Rolle an der körpereigenen Schmerzhemmung. Der Beweis für die Schmerzhemmung konnte durch elektrische Stimulation des PAG erbracht werden, welche eine Analgesie zur Folge hatte (*Reynolds 1969, Akil et al. 1976, Hosobuchi et al. 1977, Boivie and Meyerson 1982*). Diese war reversibel nach Gabe von Naloxon, sodass eine wesentliche Beteiligung körpereigener Opioide an der Vermittlung von Analgesie diskutiert wurde (*Akil et al. 1976, Hosobuchi et al. 1977*). Der Gegenteil mit Mikroinjektionen von Morphin in das PAG, wodurch sich eine Schmerzhemmung auslösen ließ, bestätigt diese Hypothese (*Yaksh et al. 1988*).

Im Hinblick auf funktionelle Bildgebungsuntersuchungen konnten mehrere placebokontrollierte Akupunkturstudien eine Aktivierung des PAG nachweisen. *Liu et al.* konnten eine Zunahme der Aktivierung im Bereich des PAG während manueller Akupunktur (im Gegensatz zu Sham-Akupunktur) feststellen (*Liu et al. 2004*). Die Applikation von Verum-EA hatte in einer placebokontrollierten tierexperimentellen Studie von *Chiu et al.* ebenfalls eine Aktivierungszunahme des PAG zur Folge (*Chiu et al. 2003*). Möglicherweise sprechen diese Ergebnisse für eine Aktivierung der körpereigenen Schmerzhemmung durch Akupunktur.

Eine vermehrte Signalintensität im Bereich des PAG zeigte sich außerdem während Schmerzreizung und gleichzeitiger Ablenkung (*Tracey et al. 2002, Valet et al. 2004*). Funktionelle Konnektivitätsanalysen konnten eine Interaktion zwischen PAG und OFC finden. Beide Areale zeigten eine vermehrte Aktivierung bei gleichzeitig verminderter sensorischer und affektiver Schmerzwahrnehmung.

Die in vorliegender Studie nachgewiesenen Aktivierungszunahmen beider Strukturen lassen den Schluss zu, dass der schmerzlindernde Effekt der Elektroakupunktur durch Aktivierung dieser modulatorisch wirkenden Regionen hervorgerufen werden könnte.

4.4.4. Hypothalamus

In vorliegender Studie zeigt sich eine Aktivierungszunahme im Bereich des Hypothalamus während der Applikation von Verum-EA, die allerdings nicht signifikant ist. Dennoch soll diese Struktur näher diskutiert werden, weil tier- und humanexperimentelle Studien eine zentrale Beteiligung an den analgetischen Effekten durch Akupunktur diskutieren (*Han et al. 2003*).

In tierexperimentellen Untersuchungen beobachteten *Wang et al.* (1990) ein Aufheben der Akupunkturanalgesie (durch niederfrequente Elektroakupunktur von 2 Hz) nach chemischer und chirurgischer Läsion des Hypothalamus nahe des Ncl. Arcuatus. *Yu* und *Han* konnten

bei Hasen endorphinerg vermittelte schmerzhemmende Verbindungen ausgehend vom Ncl. accumbens über den Ncl. arcuatus des Hypothalamus in das PAG nachweisen (Yu et Han 1989). Im Zusammenhang mit Akupunktur stellten Chiu et al. an Ratten vermehrte neuronale Aktivierungen im Bereich des Hypothalamus, der Raphe-Kerne des Hirnstamms und des PAG fest (Chiu et al. 2003).

Auch am Menschen wurden in mehreren Bildgebungsstudien signifikante Aktivierungsänderungen im Bereich des Hypothalamus im Zusammenhang mit Akupunktur beobachtet (Wu et al. 1999, 2002, Hui et al. 2000, Hsieh et al. 2001, Chiu et al. 2001, 2003, Yin et al. 2003). Aufgrund dieser Ergebnisse kommen einige Autoren zu dem Schluss, dass die Aktivierung des Hypothalamus ein wichtiges neuroanatomisches Korrelat für die antinozizeptiven Effekte der Akupunktur ist (Wu et al. 1999, 2002, Hsieh et al. 2001). Demgegenüber beobachteten Hui et al. (2000) eine Aktivierungsabnahme im Bereich des Hypothalamus und anderen dem limbischen System zugehörigen Hirnarealen (u.a. Amygdala, Hippocampus) während EA-Stimulation an Probanden. Biella et al. (2001) konnten eine vermehrte Aktivierung des Hypothalamus lediglich in der Kontrollkondition - oberflächliche Insertion einer Akupunkturnadel in neben klassischen Akupunkturpunkten lokalisierten Hautarealen - nachweisen.

Die variierenden Studienergebnisse lassen keine eindeutigen Schlüsse zu, ob die Aktivierungsänderungen im Bereich des Hypothalamus im Zusammenhang mit den analgetischen Effekten durch Akupunktur stehen. Zum einen besteht nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studien untereinander, da unterschiedliche Kontrollkonditionen verwendet wurden. Zum anderen wurde in den aufgeführten Studien nicht der Zusammenhang von Akupunktur und Analgesie explizit herausgearbeitet. Die bis dato einzige Studie (Zhang et al. 2003a), die einen experimentellen Schmerzreiz in das Studiendesign integrierte, zeigte keine Aktivierung im Hypothalamus (Zhang et al. 2003a).

Unabhängig von Akupunktur wurde eine Beteiligung des Hypothalamus bei Angstreaktionen nachgewiesen. So wurden Aktivierungen dieser Region bei stark bedrohlichen Reizen, wie z.B. das Auslösen eines Angina pectoris Anfalls beobachtet (Bernard et Besson 1990, Giesler 1995, Rosen et al. 1994). Auch wird eine Korrelation mit der Unangenehmheit eines Schmerzreizes berichtet (Kulkarni et al. 2005). Folglich ist der Hypothalamus wahrscheinlich als Teil des medialen Schmerzsystems an der Kodierung der affektiv-emotionalen Schmerzkomponente mitbeteiligt. Da Akupunktur die affektive Dimension des Schmerzerlebens am stärksten moduliert (Yang et al. 1989, Lundeberg et al. 1991, Hammes et al. 2002), könnten Änderungen der Aktivierung in Hirnarealen des limbischen Systems wie z.B. Hypothalamus ein Korrelat dieser Modulation sein.

4.5. Verminderte cortikale Aktivierung während der Schmerzreizung nach Verum-EA

Unter der Hitzeschmerzstimulation nach Verum-EA waren auch teilweise Hirnareale des schmerzverarbeitenden Systems aktivierungsgemindert, was nach Sham-EA nicht beobachtet wurde. Vermindert aktiviert waren der Inselcortex (anteriorer Teil beidseitig, posteriorer Teil linksseitig) und der mittlere Bereich des ACC.

In der Akupunkturstudie von *Zhang et al.* wurden bei anschließender Applikation von Kälteschmerz (*Zhang et al. 2003a*) ebenfalls vermindert aktivierte Hirnareale (Mittelhirn, Pons, Cerebellum und kaudaler ACC) nach Verum-EA festgestellt, allerdings sind diese nicht deckungsgleich mit denjenigen in der vorliegenden Studie. Eine mögliche Ursache für die Diskrepanz der Ergebnisse sind mit hoher Wahrscheinlichkeit methodische Gründe, die durch die Anwendung unterschiedlicher Reizmodalitäten und Reizdauer bedingt sind.

Der Inselcortex (IC) ist mit seinem anterioren und posterioren Anteil wichtiger Bestandteil des medialen und lateralen Schmerzsystems. Der IC ist ein an der sensorisch-diskriminativen Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung beteiligtes Areal und erhält neuronale Projektionen aus lateralen Thalamuskernen, ferner bestehen Verbindungen zu S1 und S2 (*Peyron et al. 1999, Yamasaki et al. 2000*). Es existieren Hinweise, dass der hintere Anteil des Inselcortex bei der Kodierung von Temperatureigenschaften eines Reizes eine Rolle spielt (*Apkarian et al. 1999, Craig et al. 2000*), wohingegen der anteriore IC sehr wahrscheinlich an der affektiven Schmerzverarbeitung beteiligt ist (*Coghill et al. 1999, Peyron et al. 1999*). Unterstützt wird dies durch den Nachweis neuroanatomischer Verbindungen des vorderen IC zu Strukturen des limbischen Systems, beispielsweise des ACC oder der Amygdala (*Hudson 2000*). Die verminderte Aktivierung des IC in vorliegender Arbeit ist am ehesten als Ausdruck einer verminderten affektiven und sensorischen Verarbeitung des Schmerzreizes zu sehen.

Neben Anteilen des IC war auch der mittlere ACC aktivitätsgemindert. Der mittlere Anteil des ACC scheint in der kognitiven Bewertung von Schmerzen involviert zu sein (*Derbyshire et al. 1998, Peyron et al. 1999*) und zeigt in vielen Studien eine Aktivierung im Zusammenhang mit Schmerz. *Rainville et al.* stellten fest, dass eine Aktivierung des mittleren ACC (in geringerem Maß auch des perigenualen ACC) mit der affektiven Schmerzbeurteilung in Form der Unangenehmheit des Reizes korreliert (*Rainville et al. 1997*). Demgegenüber beobachteten *Tölle et al.* eine positive Korrelation der Unangenehmheit eines Schmerzreizes mit dem cerebralen Blutfluss in kaudalen Anteilen des ACC (*Tölle et al. 1999*). *Zhang et al.* stellten nach Verum-EA eine Aktivierungsabnahme im kaudalen ACC fest (2003a). Eine aktuelle Arbeit zeigt nach erfolgreicher tiefer Hirnstimulation des Hypothalamus bei Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen eine Aktivierungsabnahme des posterioren ACC (*May et al. 2006*). Insgesamt könnte die Deaktivierung im mittleren ACC ein Korrelat der

verminderten Schmerzwahrnehmung sein. Ob dies in Zusammenhang v.a. mit der geringeren affektiven Schmerzbeurteilung steht oder Ausdruck einer veränderten kognitiven Einschätzung des Schmerzreizes ist, geht letztlich aus den Ergebnissen nicht hervor.

4.6. Vergleich der experimentellen Ergebnisse mit den Resultaten klinischer Akupunkturstudien

Die Wirksamkeit von Akupunktur bei chronischem Schmerz konnte bereits durch kleinere klinische Arbeiten belegt werden (*Pomeranz 1999*). Hierbei konnte gezeigt werden, dass die schmerzlindernde Wirkung über die einer Placebowirkung hinausgeht. Kürzlich publizierte, in Deutschland durchgeführte, große randomisierte Multicenterstudien belegen ebenfalls eine hemmende Wirkung von Akupunktur auf die Schmerzwahrnehmung. Es handelt sich um die umfangreichsten Multicenterstudien, die bis dato zum Thema Akupunktur durchgeführt worden sind. Im Folgenden sollen kurz die Ergebnisse dargestellt und in Zusammenschau mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit diskutiert werden.

Untersucht wurde die Akupunkturwirkung bei Migräne, Spannungskopfschmerzen, chronischen Rücken- und Knieschmerzen. In den ART-Studien (*Acupuncture Randomized Trials*) wurde randomisiert eine Akupunktur an klassischen Akupunkturpunkten nach TCM-Kriterien (Verum-Akupunktur) mit einer Minimal-Akupunktur (oberflächliche Nadelinsertion an Nicht-Akupunkturpunkten) und einer Warteliste (keine Therapie) verglichen. In allen genannten Studien zeigte sich eine signifikante Zustandsverbesserung der akupunktierten Patienten gegenüber der Vergleichsgruppe, die keine Akupunktur erhielt (Warteliste). Allerdings ergab sich bezüglich des Therapieerfolgs bei chronischen Rückenschmerzen (*Brinkhaus et al. 2006*), Migräne (*Linde et al. 2005*) und Spannungskopfschmerzen (*Melchart et al. 2005*) kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Minimal-Akupunktur. In der Studie von *Witt et al.* erwies sich bei osteoarthritischen Knieschmerzen acht Wochen nach Behandlungsbeginn die Verum-Akupunktur gegenüber der Minimal-Akupunktur signifikant in ihrer Wirksamkeit überlegen (*Witt et al. 2005*). Allerdings relativierte sich der Unterschied ein Jahr nach Therapiebeginn und war nicht mehr signifikant.

Neben den ART-Studien, die von deutschen Ersatzkassen organisiert waren, wurden parallel die sog. GERAC-Studien (*German Acupuncture Trials*) durchgeführt, die von gesetzlichen Krankenkassen unter Führung des AOK-Bundesverbandes finanziert wurden. Hier untersuchte man analog zu den ART-Studien die Wirksamkeit von Akupunktur bei chronischen Schmerzen (Migräne, Gonarthrose; Rückenschmerz: Ergebnisse noch nicht veröffentlicht). Bei der Behandlung der Migräne erwies sich die Akupunktur als Methode zur Reduktion der Migränetage ebenso wirksam wie eine medikamentöse Standardtherapie zur

Migräneprophylaxe (*Diener et al. 2006*). Auch bei der Behandlung chronischer Gonarthroseschmerzen zeigte sich die Akupunktur gegenüber der konservativen Therapie signifikant überlegen (*Witte et al. 2005*). Zwischen Sham- und Verum-Akupunktur war in beiden genannten Studien kein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg feststellbar.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sowohl in den ART- als auch in den GERAC-Studien eine signifikante Besserung der Schmerzen durch Akupunktur gegenüber einer medikamentösen Standardtherapie festgestellt wurde. Allerdings zeigt sich bei der Betrachtung der Ein-Jahres-Ergebnisse kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Sham-Akupunktur mehr. Eine Ursache dürfte die Teilnahme vieler Akupunkteure mit unterschiedlicher Akupunkturausbildung und -erfahrung sein. Dadurch ist eine relativ große Variationsbreite in der Qualität der Akupunktur anzunehmen. Von Bedeutung ist auch die Wahl der Shampunkte. In den klinischen Studien waren die Shampunkte zwar nach bestimmten Kriterien ausgewählt, u. a. nicht auf einer Leitbahn im Sinne der TCM liegend, allerdings waren sie nicht wie in vorliegender Studie einem korrespondierenden Verumpunkt zugeordnet. Es wurde also eine Akupunktur an klassischen Akupunkturpunkten verglichen mit einer „Akupunktur“ an Punkten, deren Lokalisation in den meisten Studien nicht genauer spezifiziert wurde. Es besteht Klärungsbedarf hinsichtlich der einheitlichen Definition einer Sham-Akupunktur als Kontrollkondition zur Verum-Akupunktur. Diese Problematik spiegelt sich in den unterschiedlichen Ansätzen in den zahlreichen Studien zum Thema Akupunktur wider.

Im Gegensatz zu den klinischen Studien konnte in der vorliegenden experimentellen Arbeit ein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Sham-Akupunktur herausgearbeitet werden. Dieser Unterschied dürfte methodische Gründe haben, da sämtliche Nadelinsertionen durch ein und denselben Akupunkteur vorgenommen und gesunde Probanden untersucht wurden. Zudem wurde Elektroakupunktur mit standardisierbaren Parametern angewandt. Damit konnte eine optimale Vergleichbarkeit der beiden Akupunkturmodalitäten (Verum vs. Sham) erzielt werden, so dass sich hierdurch der signifikante Unterschied erklären dürfte.

5. Zusammenfassung

Es existiert bis dato eine Vielzahl kleinerer klinischer Studien zur Wirksamkeit der Akupunktur bei akuten und chronischen Schmerzen. Nachdem nun große Multicenter-Studien mit der Untersuchung mehrerer tausend Schmerzpatienten positive Resultate erbrachten (Verum- und Sham-Akupunktur besser als konventionelle Schmerztherapie), führte dies dazu, dass die Krankenkassen in Deutschland für bestimmte Indikationen (chronische Knie- oder Rückenschmerzen) die Akupunktur in ihren Leistungskatalog aufnahmen. Allerdings gibt es bisher nur wenige experimentelle Arbeiten, die die physiologische Wirkweise von Akupunktur auf Schmerz untersucht haben.

Mit dem Ziel, die Neurophysiologie der Akupunktur vermittelten antinozizeptiven Effekte besser zu verstehen, wurde eine experimentelle pseudorandomisierte, einfach verblindete und placebokontrollierte Grundlagenstudie mit Hilfe von funktioneller Kernspintomographie durchgeführt. Zur besseren methodischen Standardisierbarkeit wurde hierbei Elektroakupunktur angewandt. Die Nadelinsertion an den Akupunkturpunkten erfolgte durch einen in Akupunktur sehr erfahrenen zertifizierten Ausbilder der Deutschen Ärztesgesellschaft für Akupunktur e.V. (DÄGfA). 16 akupunkturnaive Probanden wurden während 30 Minuten gleichzeitig hochfrequent mit 100Hz an den Punkten Di11 und Mi6 und niederfrequent mit 2Hz an Di4 und Ma36 stimuliert. Vor und nach der Elektroakupunktur erfolgte jeweils eine ca. 10-minütige Hitzeschmerzstimulation, bei der psychophysische Parameter wie Intensität und Unangenehmheit der Schmerzempfindung geprüft wurden. Als Placebokondition kam Sham-Elektroakupunktur (Sham-EA) zur Anwendung (Shampunkte ca. 1-2 cm in unmittelbarer Nähe zu den Verum-Akupunkturpunkten und nicht im Verlauf einer bekannten Leitbahn liegend).

Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Elektroakupunktur an Verum-Punkten eine signifikante Verminderung der Schmerzempfindung zur Folge hat, sowohl auf sensorischer aber noch ausgeprägter auf affektiver Ebene. Dieses Ergebnis deckt sich mit Beobachtungen anderer Studien zur Wirkweise von Akupunktur. Darüber hinaus konnte nur für die Applikation von Verum-EA eine Aktivierung des descendierenden Schmerzhemmsystems gefunden werden, mit signifikant erhöhten Aktivierungen von PAG, Thalamus, orbitofrontalem Cortex und perigenualen Anteilen des ACC.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass die Durchführung einer Elektroakupunktur an Verumpunkten im Gegensatz zu Shampunkten modulierend in die zentrale Schmerzverarbeitung von akut experimentell induzierten Schmerzen eingreift und die affektive Schmerzwahrnehmung beeinflusst. Im Gegensatz zu den Multicenterstudien konnte gezeigt werden, dass eine unterschiedliche Wirksamkeit von Verum- und Sham-

Akupunktur existiert, woraus sich die Notwendigkeit einer korrekt durchgeführten Akupunktur ergibt. Aufgrund des methodischen Ansatzes dieser Studie (gesunde Probanden und akut experimentell induzierter Schmerz) dürfen die Ergebnisse nicht ohne weiteres zur Erklärung der schmerzlindernden Wirkungsweise von Akupunktur bei chronischen Schmerzen herangezogen werden, hier müssen weitere Studien folgen. Jedoch bietet schon jetzt die Akupunktur bei chronischen Schmerzen in Kombination mit anderen klassischen therapeutischen Verfahren eine wirksame Ergänzung, die mit sehr wenigen Nebenwirkungen verbunden ist.

6. Anhang

6.1. Vorversuche

Vor Studienstart wurden Versuchsreihen mit unterschiedlichen elektrischen Stimulationsparametern an den Akupunkturpunkten Mi6, Ma 36, Di 4 und Di 11 durchgeführt, um eine optimale Hypalgesie- bzw. Analgesiewirkung zu erzielen. Bei insgesamt acht freiwilligen Akupunktur-naiven Probanden, welche nicht an der eigentlichen Studie teilnahmen, wurde die Schmerzschwelle mit einem manuellen Druckalgesiometer durch Druck auf die rechte Tibiakante (1 cm² Druckoberfläche) in ungefähr der Tibiamitte vor und nach Elektroakupunktur (EA) gemessen. Es ergab sich hierbei eine signifikante Erhöhung der Druckschmerzschwelle ($p < 0,006$, s. Abb. 22). Zudem erhielten die gleichen Probanden in einer weiteren Versuchsreihe an einem anderen Tag eine Hitzeschmerzreizung am rechten Unterarm mit ähnlichem Ablauf wie während der fMRT-Messung. Hierbei zeigte sich nach Durchführung der EA eine signifikante Abnahme sowohl der Intensität ($p < 0,002$), als auch der Unangenehmheit des Hitzeschmerzreizes ($p < 0,001$, s. Abb. 22).

Abb. 22: Vorversuche: Beurteilung der Intensität und Unangenehmheit des Hitzeschmerzreizes und der Druckschmerzschwelle vor und nach Elektroakupunkturanwendung

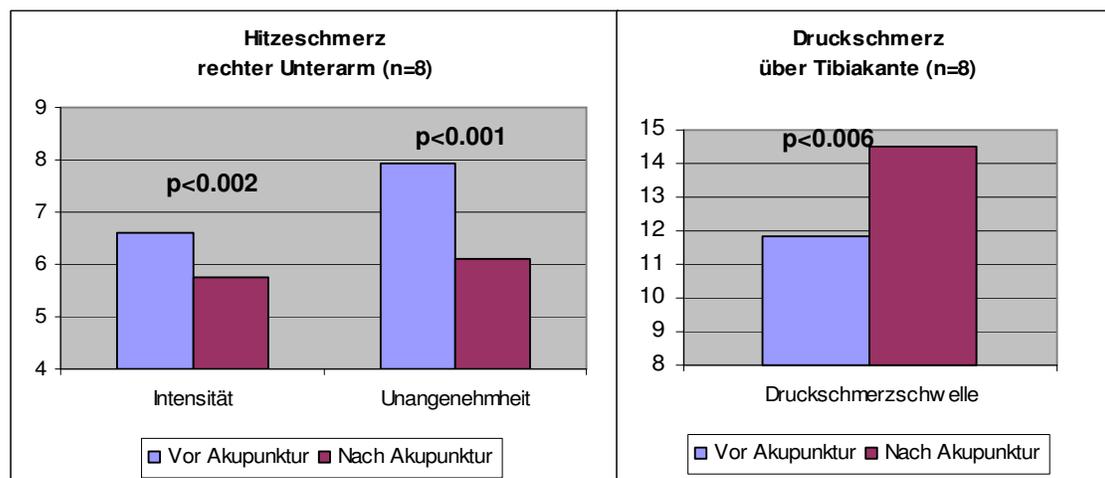


Abb.: Linkes Diagramm: Y-Achse: Hitzeschmerzbeurteilung anhand von NRS-Ratings (0-10), Skalierung NRS 4-9

Rechtes Diagramm: Y-Achse: Druckschmerzschwelle, Skalierung 8-15 kg

6.2. Tabellenanhang

Tab. 14: Hitzeschmerzempfindung vor bzw. nach Anwendung von Sham-EA

| n=13 | Sham | | | |
|------------|----------------|---------|--------------------|---------|
| | NRS Intensität | | NRS Unangenehmheit | |
| Proband | vor EA | nach EA | vor EA | nach EA |
| 1 | 7 | 7 | 5 | 7 |
| 2 | 7,5 | 8 | 5,5 | 7 |
| 3 | 7 | 6 | 8,5 | 7,5 |
| 4 | 5 | 3 | 5 | 4 |
| 5 | 5 | 5 | 8 | 8 |
| 6 | 6 | 6 | 7 | 7 |
| 7 | 5 | 4 | 6 | 6 |
| 8 | 4 | 4,5 | 5 | 5,5 |
| 9 | 8 | 8,5 | 6 | 6,5 |
| 10 | 4 | 4 | 3 | 2 |
| 11 | 5 | 6 | 8 | 7 |
| 12 | 9 | 9 | 8 | 7 |
| 13 | 7 | 8 | 6 | 8 |
| Mittelwert | 6,12 | 6,08 | 6,23 | 6,35 |
| t-Test | 0,44 | | 0,36 | |

Tab. 15: Hitzeschmerzempfindung vor bzw. nach Anwendung von Verum-EA

| n=13 | Verum | | | |
|------------|----------------|---------|--------------------|---------|
| | NRS Intensität | | NRS Unangenehmheit | |
| Proband | vor EA | nach EA | vor EA | nach EA |
| 1 | 7,5 | 5 | 8 | 6 |
| 2 | 8 | 8 | 8 | 7 |
| 3 | 8 | 7 | 7 | 7 |
| 4 | 4 | 3 | 3 | 2 |
| 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 6 | 6 | 6 | 6 | 5 |
| 7 | 6 | 4 | 7 | 5 |
| 8 | 5,5 | 4,5 | 6,5 | 5 |
| 9 | 8 | 8 | 7 | 4 |
| 10 | 8 | 7 | 6 | 4 |
| 11 | 6 | 6 | 7 | 7 |
| 12 | 8 | 8 | 8 | 9 |
| 13 | 7 | 6 | 8 | 7 |
| Mittelwert | 6,69 | 5,96 | 6,65 | 5,62 |
| t-Test | 0,004 | | 0,002 | |

Abk.: NRS: Numerische Ratingskala; EA: Elektroakupunktur

Tab. 16: Alter der Probanden (Hitzeschmerz)

| Proband | Alter |
|---------|-------|
| 1 | 28 |
| 2 | 32 |
| 3 | 29 |
| 4 | 29 |
| 5 | 28 |
| 6 | 28 |
| 7 | 22 |
| 8 | 34 |
| 9 | 30 |
| 10 | 23 |
| 11 | 26 |
| 12 | 27 |
| 13 | 26 |
| a | 27,8 |
| b | 3,06 |

Tab. 17: Alter der Probanden (EA)

| Proband | Alter |
|---------|-------|
| 1 | 28 |
| 2 | 32 |
| 3 | 29 |
| 4 | 29 |
| 5 | 28 |
| 6 | 28 |
| 7 | 22 |
| 8 | 34 |
| 9 | 30 |
| 10 | 23 |
| 11 | 26 |
| 12 | 27 |
| 13 | 26 |
| 14 | 28 |
| 15 | 27 |
| 16 | 26 |
| a | 27,7 |
| b | 2,96 |

Abk. (Tab. 16 und 17): a: Mittelwert, b: Standardabweichung

7. Literaturverzeichnis

Adler LJ, Gyulai FE, Diehl DJ, Mintun MA, Winter PM, Firestone LL: Regional Brain Activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by Positron Emission Tomography. *Anesth Analg* 1997; 84 (1): 120-6

Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC: Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 1976; 191 (4230): 961-2

Amaral DG: Memory: anatomical organization of candidate brain regions. *Handbook of Physiology; The nervous system. Vol V. Higher functions of the brain, Part 1.* Plum F; Bethesda, Amer Physiol Soc 1987: 211-94

Apkarian AV, Darbar A, Krauss BR, Gelnar PA, Szeverenyi NM: Differentiating cortical areas related to pain perception from stimulus identification: temporal analysis of fMRI activity. *J Neurophysiol* 1999; 81 (6): 2956-63

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK: Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; Aug; 9 (4): 463-84

Appiah R, Hiller S, Caspary L, Alexander K, Creutzig A: Treatment of primary Raynaud's syndrome with traditional Chinese acupuncture. *J Intern Med* 1997; 2: 119-24

Bäcker M, Hammes MG, Valet M, Deppe M, Conrad B, Tölle TR, Dobos G: Different modes of manual acupuncture stimulation differentially modulate cerebral blood flow velocity, arterial blood pressure and heart rate in human subjects. *Neuroscience Letters* 2002; 333: 203-6

Ballantine HT, Levy BS, Dagi T, Giriunas IB: Cingulotomy for psychiatric illness: report of 13 years' experience. In: Sweet WH, Obrador S, Martin-Rodrigues JG (eds): *Neurosurgical treatment in psychiatry pain and epilepsy.* Univ Park Press, Baltimore 1975: 333-53

Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I: Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 2002; Feb; 125 (Pt. 2): 310-9

Bernard JF, Besson JM: The spino(trigemino)pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol* 1990; Mar; 63 (3): 473-90

Bester H, Menendez L, Besson JM, Bernard JF: Spino(trigemino)parabrachiohypothalamic pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol* 1995; Feb; 73 (2): 568-85

Biella G, Sotgiu ML, Pellegata G, Paulesu E, Castiglioni I, Fazio F: Acupuncture produces central activations in pain regions. *Neuroimage* 2001; 14: 60-6

Bing Z, Villanueva L, Le Bars D: Acupuncture and diffuse noxious inhibitory controls: naloxone-reversible depression of activities of trigeminal convergent neurons. *Neuroscience* 1990; 37: 809-18

Boivie J, Meyerson BA: A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation. *Pain* 1982; 13 (2): 113-26

Bouckoms AJ: Limbic surgery for pain. In: *Textbook of pain.* Wall PD, Melzack R. Edinburgh, Churchill Livingstone 1994: 1171-87

Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, Kendrick AD, Davis TL, Jiang A, Cohen MS, Stern CE, Belliveau JW, Baer L, O'Sullivan RL, Savage CR, Jenike MA, Rosen BR: Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 595-606

Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, Linde K, Streng A, Wagenpfeil S, Irnich D, Walther HU, Melchart D, Willich SN: Acupuncture in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Inter Med* 2006 Feb 27; 166 (4): 450-7

Brockhaus A, Elger CE: Hypalgesic efficacy of acupuncture on experimental pain in man. Comparison of laser acupuncture and needle acupuncture. *Pain* 1990; 43: 181-5

Cao X: Scientific bases of acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res* 2002; 27 (1): 1-14

Chen XH, Han JS: Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors: another cross-tolerance study. *Behav Brain Res* 1992; 47: 143-9

Chen XH, Guo SF, Chang CG, Han JS: Optimal conditions for eliciting maximal electroacupuncture analgesia with dense and disperse mode stimulation. *Am J Acupunct* 1994; 22: 47-53

Chen XH, Geller EB, Adler MW: Electrical stimulation at traditional acupuncture sites in periphery produces brain opioid-receptor-mediated antinociception in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1996; 277:654-660

Cheng R, Pomeranz B: Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms: Endorphin and non-endorphin systems. *Life Sciences* 1979; 25: 1957-62

Cheng RS, Pomeranz B: Monoaminergic mechanism of electroacupuncture analgesia. *Brain Res* 1981 Jun; 215 (1-2): 77-92

Chiu JH, Cheng HC, Tai CH, Hsieh JC, Yeh TC, Cheng H, Lin JG, Ho LT: Electroacupuncture-induced neural activation detected by using manganese-enhanced functional magnetic resonance imaging in rabbits. *Am J Vet Res* 2001; Feb; 62 (2): 178-82

Chiu JH, Chung MS, Cheng HC, Hsieh JC, Yeh TC, Chang CY, Kuo WY, Cheng H, Ho LT: Different central manifestations in response to electroacupuncture at analgesic and nonanalgesic acupoints in rats: a manganese-enhanced functional magnetic resonance imaging study. *Can J Vet Res* 2003; May; 67 (2): 94-101

Cho ZH, Chung SC, Jones JP, Parks HJ, Lee HJ, Wong EK, Min BI: New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using fMRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 2670-3

Coghill RC, Sang CN, Maisog JMA, Iadarola MJ: Pain intensity within the human brain: a bilateral distributed mechanism. *J Neurophysiol* 1999; 82: 1934-43

Cox RW, Jesmanowicz A: Real-time 3D image registration for functional MRI. *Magn Res Med* 1999 Dec; 42 (6): 1014-8

Craig AD, Chen K, Bandy D, Reiman EM: Thermosensory activation of insular cortex. *Nat Neurosci* 2000; 3 (2): 184-90

Daum I, Braun C, Riesch G, Miltner W, Ackermann H, Schugens M, Birbaumer N: Pain-related cerebral potentials in patients with frontal or parietal lobe lesions. *Neurosci Lett* 1995; 197: 137-40

Derbyshire SW, Vogt BA, Jones AKP: Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex. *Exp Brain Res* 1998; 118 (1): 52-60

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118 (Pt 1): 279-306

Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, Tegenthoff M, Trampisch HJ, Zenz M, Meinert R: Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicenter randomized controlled clinical trial. GERAC Migraine Study Group. *Lancet Neurol* 2006 Apr; 5 (4): 310-6

Disbrow E, Buonocore M, Antognini J, Carstens E, Rowley HA: Somatosensory cortex: a comparison of the response to noxious thermal, mechanical and electrical stimuli using functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Map* 1998; 6 (3): 150-9

Dung HC: Anatomical features contributing to the formation of acupuncture points. *Am J Acupunct* 1984; 12: 139-43

Eddy WF, Fitzgerald M, Noll DC: Improved image registration by using Fourier interpolation. *Magn Reson Med* 1996 Dec; 36 (6): 923-31

Ernst M, Lee MHM: Sympathetic vasomotor changes induced by manual and electrical acupuncture of the Hoku point visualized by thermography. *Pain* 1985; 1: 25-33

Ernst M, Lee MHM: Sympathetic effects of manual and electrical acupuncture of the Tsusanli Knee Point: Comparison with the Hoku Hand Point sympathetic effects. *Experimental Neurology* 1986; 94: 1-10

Fang JL, Krings T, Weidemann J, Meister IG, Thron A: Functional MRI in healthy subjects during acupuncture: different effects of needle rotation in real and false acupoints. *Neuroradiology* 2004; May; 46 (5): 359-62

Farber PL, Tachibana A, Campiglia HM: Increased pain threshold following electroacupuncture: analgesia is induced mainly in meridian acupuncture points. *Acupunct Electrother Res* 1997; 22 (2): 109-17

Fei H, Xie GX, Han JS: Low and high frequency electroacupuncture stimulation release [Met-5] enkephalin and dynorphin A in rat spinal cord. *Sci Bull China* 1987; 32: 1496-1501

Fialka V, Resch KL, Ritter DD, Alacamlioglu Y, Chen O, Leitha T, Kluger R, Ernst E: Acupuncture for reflex sympathetic dystrophy. *Arch Intern Med* 1993; 5: 661-5

Foltz EL, White LE: Pain "relief" by frontal cingulumotomy. *J Neurosurg* 1962; 19: 89-100

Fox PT, Raichle ME: Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 Feb; 83 (4): 1140-4

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 189-210

- Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R: Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Res Med* 1996 Mar; 35 (3): 346-55
- Fukunaga M, Someya Y, Tanaka C, Ebisu T, Umeda M, Watanabe Y, Aoki I, Hattori N, Inoue N, Itoi S, Naruse S: Brain activation under electro-acupuncture stimulation using fMRI. *Neuroimage Human Brain Mapping 2000 Meeting*, Poster No. 862
- Gabriel M: Discriminative avoidance learning: a model system. In: Vogt BA, Gabriel M (eds.): *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: a comprehensive treatise*. M. Boston, Birkhauser 1993
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T: Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002 Apr; 15 (4): 870-8
- Giesler GJ: The spino-hypothalamic tract. In: *Forebrain areas involved in pain processing*. Besson JM, Guildbaud G, Ollat H (Eds.). Paris 1995: Eurotext, 49-62
- Ha H, Tan EC, Fukunaga H, Osamu A: Naloxone reversal of acupuncture analgesia in the monkey. *Exp Neurol* 1981; 73: 298-303
- Hammes MG, Flatau B, Bäcker M, Ehinger S, Conrad B, Tölle TR: Wirkung der Akupunktur auf die affektive und sensorische Schmerzbewertung. *Schmerz* 2002; 16: 103-13
- Han CS, Chou PH, Lu CC, Lu LH, Yang TH, Jen MF: The role of central 5-hydroxytryptamine in acupuncture analgesia. *Sci Sin* 1979 Jan; 22 (1): 91-104
- Han JS, Ding XZ, Fan SG: Frequency as the cardinal determinant for electroacupuncture analgesia to be reversed by opioid antagonists. *Acta Physiol Sinica* 1986; 38: 475-82
- Han JS, Wang Q: Mobilization of specific neuropeptides by peripheral stimulation of identified frequencies. *News Physiol Sci* 1992; 7: 176-80
- Han JS: Acupuncture and stimulation-produced analgesia. In: *Handbook of Experimental Pharmacology (Vol 104/II, opioids II)* (Herz, A., ed.): pp 105-125, Springer 1993
- Han JS: Acupuncture: Neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends in Neuroscience* 2003; 26: 17-22
- Han Z, Jiang Y-H, Wan Y, Wang Y, Chang J-K, Han JS: Endomorphin-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat. *Neuroscience Letters* 1999; 274: 75-8
- He CM, Han JS: Attenuation of low- rather high-frequency electro-acupuncture analgesia following microinjection of β -endorphin antiserum into the periaqueductal gray in rats. *Acupunct Sci Int J* 1990; 1: 94-9
- Head H, Homes G: Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 1911; 34: 102-254
- Heine H: Akupunkturtherapie – Perforationen der oberflächlichen Körperfaszie durch kutane Gefäß-Nervenbündel. *Therapeutikon* 1988; 4: 238-44
- Heine H: Periphere Schmerzverarbeitung an Gelenken durch Akupunktur – Bedeutung des Parasympathikus. *Dt. Ztschr. F. Akup.* 2004, 47 (3): 15-23
- Hellstrom B, Lundberg U: 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* 2000 Apr-Jun; 35 (2): 132-41

- Ho WK, Wen HL: Opioid-like activity in the cerebrospinal fluid of pain patients treated by electroacupuncture. *Neuropharmacology* 1989 Sep; 28 (9): 961-6
- Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R: Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 1977; 197 (4299): 183-6
- Hsieh JC, Hannerz J, Ingvar M: Right-lateralised central processing for pain of nitroglycerin-induced cluster headache. *Pain* 1996; 67 (1): 59-68
- Hsieh J-C, Stone-Elander S, Ingvar M: Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: A positron emission tomography study. *Neuroscience Letters* 1999; 262: 61-4
- Hsieh J-C, Tu CH, Chen FP, Chen MC, Yeh TC, Cheng HC, Wu YT, Liu RS, Ho LT: Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: A positron emission tomography study. *Neuroscience Letters* 2001; 307 (2): 105-8
- Huang C, Wang Y, Chang J-K, Han J-S: Endomorphin and μ -opioid receptors in mouse brain mediate the analgesic effect induced by 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture stimulation. *Neuroscience Letters* 2000; 294: 159-62
- Hudson AJ: Pain perception and response: central nervous system mechanisms. *Can J Neurol Sci* 2000; 27 (1): 2-16
- Hui KKS, Liu J, Makris N, Gollub RL, Chen AJW, Moore CI, Kennedy DN, Rosen BR, Kwong K: Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: Evidence from fMRI studies in normal subjects. *Human Brain Mapping* 2000; 9: 13-25
- Ingvar M: Pain and functional imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354 (1387): 1347-58
- Irnich D, Beyer A : Neurobiologische Grundlagen der Akupunkturanalgesie. *Schmerz* 2002; 16: 93-102
- Jian KZ, Li D, Wang D, Liu FG, Hu SH, Lu ML: Anatomical observation on the relation of acupoints for propagation of 12 meridians with the body structures. *Acta Coll Trad Med Sin Shanghai* 1960; 1: 57-85
- Jiang ZY, Ye Q, Shen YT, Zhu FX, Tang SQ, Liang NJ, Zeng XC: Effects of naloxone on experimental acupuncture analgesia evaluated by sensory decision theory. *Acta Zool Sin* 1978; 24: 1-10
- Jones AKP, Derbyshire SWG: Reduced cortical responses to noxious heat in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56 (10): 601-7
- Jones AKP: The contribution of functional imaging techniques to our understanding of rheumatic pain. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25 (1): 123-52
- Jones EG, Powell TPS: An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 1970; 93: 793-820
- Kong J, Ma L, Gollub RL, Wie J, Yang X, Li D, Weng X, Jia F, Wang C, Li F, Li R, Zhuang D: A pilot study of functional resonance imaging of the brain during manual and

electroacupuncture stimulation of acupuncture point (LI-4 Hegu) in normal subjects reveals differential brain activation between methods. *J Altern Complement Med* 2002; 8 (4): 411-9

Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Youell P, Watson A, Derbyshire SW, Frackowiak RS, Friston KJ, Jones AK: Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci* 2005; Jun; 21 (11): 3133-42

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskopf RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R et al.: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 (12): 5675-9

Lautenbacher S, Roscher S, Strian F: Tonic pain evoked by pulsating heat: temporal summation mechanisms and perceptual qualities. *Somatosens Mot Res* 1995; 12 (1): 59 –70

Le Bars D, Dickinson AH, Besson JM: Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): II. Lack of effect on non-convergent neurons, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 1979; 6: 305-27

Lenhard L, Waite PM: Acupuncture in the prophylactic treatment of migraine headaches: pilot study. *NZ Med J* 1983; 738: 663-6

Li G, Cheung RT, Ma QY, Yang ES: Visual cortical activations on fMRI upon stimulation of the vision-implicated acupoints. *Neuroreport* 2003; Apr 15; 14 (5): 669-73

Lin TB, Fu TC, Chen CF, Lin YJ, Chien CT: Low and high frequency electroacupuncture at Hoku elicits a distinct mechanism to activate sympathetic nervous system in anaesthetized rats. *Neurosci Lett* 1998; 247: 155-8

Lin TB, Fu TC: Effect of electroacupuncture on blood pressure and adrenal nerve activity in anaesthetized rats. *Neurosci Lett* 2000; 285: 37-40

Linde K, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt CM, Hammes M, Irnich D, Hummelsberger J, Willich SN, Melchart D: Treatment in a randomized multicenter trial of acupuncture for migraine (ART migraine). *Forsch Komplementärmed* 2006 Apr; 13 (2): 101-8; Epub 2006 Apr 19

Litscher G, Rachbauer D, Ropele S, Wang L, Schikora D, Fazekas F, Ebner F: Acupuncture using laser needles modulates brain function: first evidence from functional transcranial Doppler sonography and functional magnetic resonance imaging. *Lasers Med Sci* 2004; 19 (1): 6-11

Liu W-C, Hung D-L, Kalnin A, Holodny A, Komisaruk B: Brain activation of acupuncture induced analgesia. *Neuroimage Human Brain Mapping 2000 Meeting*; Poster No.: 710

Liu WC, Feldman SC, Cook DB, Hung DL, Xu T, Kalnin AJ, Komisaruk BR: fMRI study of acupuncture-induced periaqueductal gray activity in humans. *Neuroreport* 2004; Aug 26; 15 (12): 1937-40

Liu XG, Morton CR, Azkue JJ, Zimmermann M, Sandkuhler J: Long-term depression of c-fibre-evoked spinal field potentials by stimulation of primary afferent A delta-fibres in the adult rat. *Eur J Neurosci* 1998; Oct; 10 (10): 3069-75

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A: Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001 Jul 12; 412 (6843): 150-7

- Lu GW: Characteristics of afferent fiber innervation on acupuncture points zusanli. *Am J Physiol* 1983; Oct; 245 (4): R606-12
- Lundeberg T, Eriksson SV, Lundeberg S, Thomas M: Effect of acupuncture and naloxone in patients with osteoarthritis pain. A sham acupuncture controlled study. *Pain Clinic* 1991; 4/3: 155-61
- Malizia E, Andreucci G, Paolucci D, Crescenzi F, Fabbri A, Fraioli F: Electroacupuncture and peripheral beta-endorphin and ACTH levels. *Lancet* 1979 Sep 8; 2 (8141): 535-6
- Mansfield P: Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys* 1977; C (10): 55-8
- May A, Leone M, Boecker H, Sprenger T, Juergens T, Bussone G, Toelle TR: Hypothalamic deep brain stimulation in Positron Emission Tomography. *J Neurosci* 2006; 26 (13): 3589-93
- Mayer DJ, Price DD, Rafii A: Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res.* 1977 Feb; 121 (2): 368-72
- Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J: A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 1995; 2 (2): 89-101
- Meissner W, Weiss T, Trippe RH, Hecht H, Krapp C, Miltner WH: Acupuncture decreases somatosensory evoked potential amplitudes to noxious stimuli in anesthetized volunteers. *Anesth Analg* 2004; 98: 141-7
- Meh D, Denislic M: Quantitative assessment of thermal and pain sensitivity. *J Neurol Sci* 1994 Dec 20; 127 (2): 164-9
- Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, Pfaffenrath V, Hammes M, Hummelsberger J, Irnich D, Weidenhammer W, Willich SN, Linde K: Acupuncture in patients with tension-type headache, randomized controlled trial. *BMJ* 2005; 331: 376-82
- Mohr C, Binkofski F, Erdmann C, Buchel C, Helmchen C: The anterior cingulate cortex contains distinct areas dissociating external from self-administered painful stimulation: a parametric fMRI study. *Pain* 2005; Apr; 114 (3): 347-57
- Murtha S, Chertkow H, Beauregard M, Dixon R, Evans A: Anticipation causes increased blood flow to the anterior cingulate cortex. *Hum Brain Map* 1996; 4: 103-12
- Napadow V, Makris N, Liu J, Kettner NW, Kwong KK, Hui KK: Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI. *Hum Brain Mapp* 2005; Mar; 24 (3): 193-205
- NIH Consensus Statement: Acupuncture. 1997 Nov 3-5; 15 (5): 1-34
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 Dec; 87 (24): 9868-72
- Okada K, Oshima M, Kawakita K: Examination of the afferent fiber responsible for the suppression of jaw-opening reflex in heat, cold, and manual acupuncture stimulation in rats. *Brain Res* 1996; Nov 18; 740 (1-2): 201-7

Pan C, Zhao A: Morphological study of sensations produced by needling different points. In: Research on acupuncture moxibustion and acupuncture anesthesia. Ed. Zhang Xiang Fong. Science Press, Beijing, Springer Verlag Berlin 1986: 597-617

Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL: Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. Pain 1998; 76 (1-2): 223-9

Pert A, Dionne R, Ng L, Bragin E, Moody TW, Pert CB: Alterations in rat central nervous system endorphins following transauricular electroacupuncture. Brain Res 1981 Nov 9; 224 (1): 83-93

Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-Elander S, Ingvar M: Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. Pain 2000; 85 (1-2): 19-30

Petrovic P, Ingvar M: Imaging cognitive modulation of pain processing. Pain 2002; 95 (1-2): 1-5

Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, Mauguiere F, Michel D, Laurent B: Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. Brain 1999; 122 (Pt.9): 1765-80

Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L: Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. Neurophysiol Clin 2000; 30: 263-88

Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN: Dissociating pain from its anticipation in the human brain. Science 1999; 284: 1979-81

Ploner M, Freund HJ, Schnitzler A: Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion. Pain 1999; 81 (1-2): 211-4

Pomeranz B, Chiu D: Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. Life Sci 1976 Dec 1; 19 (11): 1757-62

Pomeranz B: Scientific research into acupuncture for the relief of pain. J Altern Complement Med 1996. 2 (1): 53-60

Pomeranz B: Wissenschaftliche Grundlagen der Akupunktur. Aus: Stux G, Stiller N, Pomeranz B: Akupunktur- Lehrbuch und Atlas. Springer Verlag 1999: 5-55

Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC: Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science 1997; 277: 968-71

Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Miguel EC, Baer L, Breiter HC, Fischman AJ, Manzo PA, Moretti C, Jenike MA: A Positron Emission Tomographic study of simple phobic symptom provocation. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 20-8

Rauch SL, Van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, Fischman AJ, Jenike MA, Pitman RK: A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using Positron Emission Tomography and script-driven imagery. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 380-7

Reynolds DV: Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science 1969; 164 (878): 444-5

Rosen SD, Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS, Davies GJ, Jones T, Camici PG: Central nervous pathways mediating angina pectoris. *Lancet* 1994; 344 (8916): 147-50

Rossi GC, Pasternak GW, Bodnar RJ: Synergistic brainstem interactions for morphine analgesia. *Brain Res* 1993; Oct 8; 624 (1-2): 171-80
Ruben J, Schwiemann J, Deuchert M, Meyer R, Krause T, Curio G, Villringer K, Kurth R, Villringer, A. Somatotopic organization of human secondary somatosensory cortex. *Cereb Cortex*. 2001 May;11(5):463-73.

Sandkühler J: Schmerzgedächtnis: Entstehung, Vermeidung und Löschung. *Dt Ärzteblatt* 2001; 98: (41)A: 2725-2730

Schmidt RF: Physiologische und pathophysiologische Aspekte der Nozizeption und des Schmerzes. In: Wörz R: Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie. Urban und Fischer 2001; 1-52

Sjolund B, Terenius L, Eriksson M: Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electroacupuncture. *Acta Physiol Scand* 1977 Jul; 100 (3): 382-4

Sprenger T, Valet M, Boecker H, Henriksen G, Spilker ME, Willloch F, Wagner KJ, Wester HJ, Tölle TR: Opioidergic activation in the medial pain system after heat pain. *Pain* 2006 May; 122 (1-2): 63-7. Epub 2006 Mar 9.

Stux G: Wissenschaftliche Grundlagen der Akupunktur. In: Akupunktur - Einführung. 6. Auflage; Springer Verlag Berlin 2003

Sun LS: Gender differences in pain sensitivity and responses to analgesia. *J Gend Specif Med* 1998 Sep; 1 (1): 28-30

Svensson P, Johannsen P, Jensen TS, Arend-Nielsen L, Nielsen J, Stodkilde-Jorgensen H: A cerebral representation of graded painful phasic and tonic heat in humans: a positron emission tomography stimuli. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, Eds. Proceedings of the 8th World Congress on Pain. Progress in pain research and management, Vol. 8; Seattle; IASP Press 1997: 867-78

Takehige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J: Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res Bull* 1992; Nov; 29 (5): 617-34

Tölle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Ziegglängsberger W, Willloch 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 analysis. *Annals of Neurology* 1999; Vol. 45, No. 1: 40-7

Tölle TR, Flor H: Schmerz. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G (Hrsg.): Neurobiologie psychischer Störungen. Springer Verlag Heidelberg 2006.

Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM: Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 2002; 22 (7): 2748-52

Treede R, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD, Lenz FA: Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain* 2000; 87 (2): 113-9

Urban MO, Smith DJ: Nuclei within the rostral ventromedial medulla mediating morphine antinociception from the periaqueductal gray. *Brain Res* 1994; Jul 25; 652 (1): 9-16

Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willloch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P, Tölle TR: Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain – a fMRI analysis. *Pain* 2004; Jun; 109 (3): 399-403

Van Horssen GW, Morecraft RJ, Vogt BA: Connections of the monkey cingulate cortex. In: Vogt BA, Gabriel M (eds): *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: a comprehensive handbook*. Boston, MA; Birkhäuser 1993: 249-84

Vogt BA, Pandya DN, Rosene DL: Cingulate cortex of the rhesus monkey. I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 1987; 262: 256-89

Vogt BA, Derbyshire S, Jones AK: Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. *Eur J Neurosci* 1996; 8 (7): 1461-73

Wagner KJ, Willloch F, Kochs EF, Siessmeier T, Tölle TR, Schwaiger M, Bartenstein P: Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanyl infusion in humans: a positron emission tomography study. *Anesthesiology* 2001; 94 (5): 732-9

Wang KM, Yao SM, Xian YL, Hou ZU: A study on the receptive field of acupoints and the relationship between characteristics of needling sensation and groups of afferent fibres. *Xian Medical College, Physiol. Res. Lab., Xian, Peoples Rep. Of China, Sci Sinica* 1985; 28:963-72

Wang Q, Mao L, Han J: The arcuate nucleus of hypothalamus mediates low but not high frequency electroacupuncture in rats. *Brain Res* 1990; 513: 60-6

Wang Y, Zhang Y, Wang W, Cao Y, Han JS: New evidence for synergistic analgesia produced by endomorphin and dynorphin. *Chin J Pain Med* 2002; 8: 118-9

Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Verlag 2001

Wiech K, Preißl H, Birbaumer N: Neuronale Netzwerke und Schmerzverarbeitung. *Ergebnisse bildgebender Verfahren. Anaesthesist* 2001; 50: 2-12

Willloch F, Tölle TR, Wester HJ, Munz F, Petzold A, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P: Central pain after pontine infarction is associated with changes in opioid receptor binding: a PET study with ¹¹C-diprenorphine. *Am J Neuroradiol* 1999; 20 (4): 686-90

Witt C, Brinkhaus B, Jena S, Linde K, Streng A, Wagenpfeil S, Hummelsberger J, Walther HU, Melchart D, Willich SN: Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *Lancet* 2005 Jul 9-15; 366 (9480): 136-43

Witte S, Scharf HP, Mansmann U, Streitberger K, Klose C, Knauer C, Krämer J, Victor N: Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur bei gonarthrosebedingten chronischen Schmerzen: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie. *Forschungsberichte der Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg Nr. 51, Dez 2005*

Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P: A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992 Nov; 12 (6): 900-18

Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC: A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping* 1996; 4: 58-73

Wu MT, Hsieh JC, Xiong J, Yang CF, Pan HB, Chen YC, Tsai G, Rosen BR, Kwong KK: Central nervous pathway for acupuncture stimulation: Localization of processing with fMRI of the brain – preliminary experience. *Radiology* 1999; 212 (1): 133-41

Wu MT, Sheen JM, Chuang KH, Yang P, Chin SL, Tsai CY, Chen CJ, Liao JR, Lai PH, Chu KA, Pan HB, Yang CF: Neuronal specificity of acupuncture response: A fMRI study with electroacupuncture. *Neuroimage* 2002; 16 (4): 1028-37

Xie GX, Han JS, Hollt V: Electroacupuncture analgesia blocked by microinjection of anti-beta-endorphin antiserum into periaqueductal gray of the rabbit. *Int J Neurosci* 1983; 18 (3-4): 287-91

Yaksh TL, Al-Rhodhan NR, Jensen TS: Sites of action of opiates in production of analgesia. *Prog Brain Res* 1988; 77: 371-94

Yamasaki H, Kakigi R, Watanabe S, Hoshiyama M: Effects of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation. *Brain Res Cogn Brain Res* 2000; 9 (2): 165-75

Yan B, Li K, Xu J, Wang W, Li K, Liu H, Shan B, Tang X: Acupoint-specific fMRI patterns in human brain. *Neurosci Lett* 2005; May 2

Yang ZL, Cai TW, Wu JL: Acupuncture and emotion: the influence of acupuncture anaesthesia on the sensory and emotional components of pain. *J Gen Psychol* 1989; 116 (3): 247-58

Yin L, Jin X, Qiao W, Sun J, Shi X, Tian J, Yin D, Yao S, Shao M, Zeng H, Shan B, Tang Y, Zhu K: PET imaging of brain function while puncturing the acupoint ST36. *Chin Med J (Engl.)* 2003; Dec; 116 (12): 1836-9

Yu LC, Han JS: Involvement of arcuate nucleus of hypothalamus in the descending pathway from nucleus accumbens to periaqueductal grey subserving an antinociceptive effect. *Int J Neurosci* 1989; Sep; 48 (1-2): 71-8

Zangen A, Herzberg U, Vogel Z, Yadid G: Nociceptive stimulus induces release of endogenous beta-endorphin in the rat brain. *Neuroscience* 1998; Aug; 85 (3): 659-62

Zhang W-T, Jin Z, Cui G-H, Zhang K-L, Zhang L, Zeng Y-W, Luo F, Chen ACN, Han J-S: Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low vs. high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects: A fMRI study. *Brain Research* 2003; 982: 168-78

Zhang WT, Jin Z, Huang J, Zhang L, Zeng YW, Luo F, Chen AC, Han JS: Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI. *Neuroreport* 2003; Aug 26; 14 (12): 1591-6 (a)

Zhang WT, Jin Z, Luo F, Zhang L, Zeng YW, Han JS: Evidence from brain imaging with fMRI supporting function specificity of acupoints in humans. *Neurosci Lett* 2004; Jan 2; 354 (1): 50-3

Zhou PH, Qian PD, Huang DK, Gu HY, Wang HR: A study of the relationships between the points of the channels and peripheral nerves. *National Symposia of Acupuncture and Moxibustion and Acupuncture Anesthesia (NSAA)*; Beijing 1979: 302

Zhou ZF, Du MY, Wu WY, Jiang Y, Han JS: Effect of intracerebral microinjection of naloxone on acupuncture- and morphine-analgesia in the rabbit. *Sci Sin* 1981 Aug; 24 (8): 1166-78