

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Veränderung der Hitzeschmerzschwelle durch traditionelle chinesische, Schein-
und Placebo Akupunktur bei experimentell induziertem Schmerz

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Sven Christian Dreyer
aus Duisburg
2007

Dekan: Herr Univ.- Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel

1. Gutachter: Herr Univ.- Prof. Dr. med. J. Peters

2. Gutachterin: Frau Priv.- Doz. Dr. med. M. Schäfers

Tag der mündlichen Prüfung: 03. September 2008

Inhalt

1	Einleitung	- 4 -
	1.1 Akupunktur und Placebo	- 5 -
	1.2 Akupunktur und Schmerz.....	- 7 -
	1.3 Fragestellung	- 8 -
2	Material und Methoden	- 9 -
	2.1 Studienplanung	- 9 -
	2.2 Randomisierung.....	- 15 -
	2.3 Messungen	- 16 -
	2.4 Statistische Methoden und Datenanalyse.....	- 20 -
3	Ergebnisse	- 22 -
4	Diskussion	- 29 -
5	Zusammenfassung	- 35 -
6	Literaturverzeichnis.....	- 36 -
7	Anhang	- 52 -
8	Danksagung.....	- 53 -
9	Lebenslauf	- 54 -

1 Einleitung

Akupunktur wird seit dem 4. – 3. Jahrhundert vor Christus für unterschiedliche Behandlungen eingesetzt (Chernyak, G. V. and Sessler, D. I. 2005; Ernst, E. 2006). Seit dem ersten Bericht eines westlichen Autors über Akupunktur im Jahre 1971 (Reston 1971) besteht auch ein zunehmendes Interesse seitens der westlichen Schulmedizin und es sind viele Hypothesen generiert worden, ob und wie Akupunktur wirkt. Tatsächlich gibt es nur unzureichende Beweise für die medizinische Effektivität Traditioneller Chinesischer Medizin (TCM) - Akupunktur (Diener, H. C., Kronfeld, K. et al. 2006; Huntley, A. L., Coon, J. T. et al. 2004). Die analgetische Wirkung der Akupunktur ist hierbei noch am besten untersucht (Kleinhenz, J. 1995; Richardson, P. H. and Vincent, C. A. 1986), dennoch sind aufgrund uneinheitlicher Methodik (Sood, A., Sood, R. et al. 2005), häufig fehlender Placebokontrolle und widersprüchlicher Ergebnisse keine eindeutigen Schlussfolgerungen möglich (ter Riet, G., Kleijnen, J. et al. 1990). Insbesondere stellt sich die Frage, ob Traditionelle Chinesische Akupunktur zur Analgesie der Akupunktur mit Placebotechniken überlegen ist (Witt, C., Brinkhaus, B. et al. 2005).

Wie in mehreren Studien gezeigt wurde, wird ein Großteil der Wirkung von Akupunktur dem Placeboeffekt zugeschrieben (Seminowicz, D. A. 2006; Paterson, C. and Dieppe, P. 2005; Turner, J. A., Deyo, R. A. et al. 1994; Hrobjartsson, A. and Gotzsche, P. C. 2001; White, P., Lewith, G. et al. 2003). In der Tat bewirkt der Placeboeffekt eine im Mittel circa 30-35 %ige Schmerzreduktion, mit einer individuellen Spanne von 0 bis 100 % (Kong, J., Gollub, R. L. et al. 2006; Huntley, A. L., Coon, J. T. et al. 2004).

In vielen klinischen Studien zeigte sich keine Überlegenheit der TCM-Akupunktur über die jeweilige Kontrolle, nämlich Placebo oder konservative Therapie (Gaw, A. C., Chang, L. W. et al. 1975; Lee, H. and Ernst, E. 2005; Kvorning, N., Christiansson, C. et al. 2003; Berry, H., Fernandes, L. et al. 1980; Godfrey, C. M. and Morgan, P. 1978; Lee, P. K., Anderson, T. W. et al. 1975; Moore, M. E. and Berk, S. N. 1976). Demgegenüber scheinen viele Studien chinesischen Ursprungs die angebliche Wirksamkeit von TCM Akupunktur zu beweisen, jedoch fehlen in diesen meist Kontrollgruppen. Auch die bisher größte multizentrische klinische Studie hat gezeigt, dass Akupunktur bei Rückenschmerzen zwar der konservativen Therapie überlegen ist, aber kein signifikanter Unterschied zwischen der Akupunktur an Scheinakupunkturpunkten (Sham Punkten) und der an Traditionell Chinesischen Akupunkturpunkten nachweisbar ist (Downs, N. M., Kirk, K. et al. 2005; Endres, H. G., Zenz, M. et al. 2005; Diener, H. C., Kronfeld, K. et al. 2006; Endres, H. G. et al. 2007).

Die traditionelle chinesische Akupunktur verlangt, dass zur Akupunktur die Haut penetriert wird und zwar in engem Bezug zu topographischen Punkten (Berman, B. et al. 2003). Diese Akupunkturpunkte, im Chinesischen „Xue“, sind wie Perlen auf einer Schnur auf Meridianen angeordnet. Nach TCM Vorstellung fließt durch diese Meridiane, Chinesisch „Jing“, die Körperenergie, das „Qi“. Auch deshalb ist es aus methodischer Sicht nicht einfach Placeboeffekte auszutesten.

1.1 Akupunktur und Placebo

In der Arzneimittelforschung werden als Placebo dem Verum äußerlich gleichende Träger mit fehlendem Wirkstoff verwendet, um auszuschließen, dass die Wirkung einer Therapie nur auf psychologischen Effekten wie der Erwartungshaltung oder

anderen unspezifischen Mechanismen beruht. In der akupunkturbezogenen Forschung besteht das Problem, dass die meisten bisher angewandten „Placebo“-Methoden eindeutig von der echten Akupunkturtherapie zu unterscheiden sind. (Vincent, C. and Lewith, G. 1995; Resch, K. L. and Ernst, E. 1995; Kubiena, G. 1989).

Es wurden dabei vor allem die folgenden Methoden angewendet:

- Placebopillen (Lundeberg, T. 1984)
- auf die Haut aufgeklebte Nadeln (Jensen, L. B., Melsen, B. et al. 1979)
- über die Haut gestrichene Nadeln (Gallacchi, G., Muller, W. et al. 1981)
- TENS (Jeong, H. J., Hong, S. H. et al. 2003; Lehmann, T. R., Russell, D. W. et al. 1986; Hrobjartsson, A. and Gotzsche, P. C. 2001; Dowson, D. I., Lewith, G. T. et al. 1985) (Verum mit, Placebo ohne Strom)
- Laserakupunktur (Lundeberg, T., Hode, L. et al. 1987; Brockhaus, A. and Elger, C. E. 1990; Macdonald, A. J., Macrae, K. D. et al. 1983) (Verum mit, Placebo ohne Energie)

Allerdings kommen zwei unterschiedliche Techniken der TCM Akupunktur als Kontrolle sehr nahe. Bei der Sham Akupunktur werden die die Haut penetrierende Nadeln nicht an TCM-Punkten platziert (Vincent, C. and Lewith, G. 1995), sondern in circa zwei Zentimetern Abstand zu diesen Punkten. Bei der Placeboakupunktur schließlich wird die Sensation eines Nadelstiches über einem TCM-Punkt ausgelöst, ohne jedoch die Haut tatsächlich zu penetrieren (Streitberger, K. and Kleinhenz, J. 1998; Streitberger, K. and Vickers, A. 2004). In der vorliegenden

randomisierten doppelblinden Studie wurden beide Methoden zum Vergleich mit TCM Akupunktur in einem gekreuzten Design verwendet.

1.2 Akupunktur und Schmerz

In der Tat haben nur wenige Studien den Effekt von Akupunktur auf Schmerz unter kontrollierten Bedingungen getestet (Ernst, E. 2006; Lee, H. and Ernst, E. 2005; Lewith, G. T. and Machin, D. 1983). Des Weiteren haben Experimente mit einem Fokus auf neurophysiologische oder biochemische Mechanismen der Akupunktur (Wu, D. Z. 1990) bisher wenig zum Verständnis beigetragen und werfen weitere Fragen auf (Chapman, C. R., Colpitts, Y. M. et al. 1980). Immerhin wurde nach Akupunktur ein Anstieg von Plasma-Beta-Endorphin Konzentrationen über 24 Stunden berichtet (Langevin, H. M., Churchill, D. L. et al. 2002; Mendelson, G., Selwood, T. S. et al. 1983; Liu, X., Zhu, B. et al. 1986; Richardson, P. H. and Vincent, C. A. 1986; Lewith, G. T. and Machin, D. 1983), ebenso ein signifikanter Anstieg von CD3, CD4, CD8 und natürlichen Killer Zellen im peripheren Blut, allerdings wurden dazu keine Placebovergleiche durchgeführt (Kou, W., Bell, J. D. et al. 2005). Im Gegensatz hierzu wurde berichtet, dass TCM Akupunktur Leukozytenkonzentrationen und CD3 Zellen signifikant stärker absenken kann als eine Sham Akupunktur (Petti, F., Bangrazi, A. et al. 1998). Akupunktur steht also potentiell mit Schmerzabschwächung und zellulären Einflüssen in Zusammenhang (Jeong, H. J., Hong, S. H. et al. 2003; Petti, F., Bangrazi, A. et al. 1998; Jeong, H. J., Kim, B. S. et al. 2002; Zijlstra, F. J., van den Berg-de Lange et al. 2003; Lucas, A., Holtmann, G. et al. 2006), jedoch wurden diese Zusammenhänge kaum kontrolliert und doppelblind getestet.

In der vorliegenden Studie wurde deshalb ein experimentelles Schmerzmodell am Menschen gewählt, um die Notwendigkeit der Akupunktur von TCM Punkten bzw. der Hautpenetration zur Schmerzabschwächung durch Akupunktur zu testen. Im Speziellen wurde untersucht, ob prophylaktisch angewandte TCM Akupunktur experimentell evozierten inflammatorischen Schmerz signifikant besser lindern kann als die Sham- und Placeboakupunktur. Um reproduzierbare Bedingungen zu erreichen, wurden bei gesunden Freiwilligen eine kutane Hitze/Capsaicin Läsion erzeugt, mit der eine primäre und sekundäre Hyperalgesie ausgelöst wurde (Petersen, K. L. and Rowbotham, M. C. 1999).

1.3 Fragestellung

In dieser doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie sollte also untersucht werden, ob Akupunktur zur Behandlung von experimentell induziertem Schmerz besser geeignet ist als Placebo.

Dazu wurden folgende Nullhypothesen getestet:

1. Der analgetische Effekt der TCM-Akupunktur unterscheidet sich nicht von Placeboakupunktur.
2. Der analgetische Effekt der TCM-Akupunktur unterscheidet sich nicht vom Effekt einer kutanen Nadelung abseits der Akupunkturpunkte.
3. Die im Rahmen des Schmerzes zu erwartende, im Vollblut und in Lymphozyten messbare zelluläre Antwort wird durch TCM-Akupunktur nicht spezifisch beeinflusst.

2 Material und Methoden

2.1 Studienplanung

Das Studienprotokoll wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen gebilligt und alle Probanden erteilten nach entsprechender Information und Risikoaufklärung ihr schriftliches Einverständnis.

Die Studienteilnehmer wurden aus den Reihen der Mitarbeiter und Studenten am Universitätsklinikum Essen durch Aushang rekrutiert und erhielten für die Untersuchungsteilnahme eine finanzielle Kompensation. Zehn gesunde, männliche, akupunkturnaïve Probanden zwischen 25 und 38 Jahren wurden nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung eingeschlossen. Die folgenden Kriterien mussten erfüllt sein:

Einschlusskriterien

- Älter als 18 Jahre
- Nichtraucherstatus

Ausschlusskriterien:

- Analgetikatherapie innerhalb der letzten sieben Tage vor der Untersuchung
- Akupunkturbehandlung in den letzten sechs Monaten
- akute oder chronische Schmerzen
- Hautverletzungen an den Unterarmen
- exzessive sportliche Aktivität am Tag vor der Untersuchung
- Infektionskrankheit
- Leukozytose bzw. pathologische Linksverschiebung im Blutbild

2.1.1 Studienprotokoll

Innerhalb von drei Wochen wurden bei zehn gesunden männlichen Probanden jeweils TCM-Akupunktur, Sham-Akupunktur und Placeboakupunktur in einer randomisierten doppelblinden Studie im Kreuzdesign durchgeführt. Die Akupunktur wurde von einer Ärztin mit B-Diplom der Forschungsgruppe Akupunktur durchgeführt. Die Interaktion mit den Probanden lief bei allen Akupunkturarten nach dem gleichen standardisierten Schema ab. Alle Probanden, sowie der Arzt, der die Blutentnahmen und weiteren Untersuchungen tätigte, waren gegenüber der Art der Akupunktur verblindet. Jede mögliche Reihenfolge der Akupunkturtypen wurde einem Studienteilnehmer randomisiert zugeordnet, so dass jeder Proband innerhalb von drei Wochen alle Akupunkturarten in randomisierter Reihenfolge immer am selben Wochentag und zur selben Tageszeit erhielt.

Jeder der drei Studientage begann mit einer algesiometrischen Testung an den Untersuchungspunkten. Dabei wurden die Probanden aufgefordert, das Schmerzniveau für beide Arme getrennt auf einer Numerischen Rating Skala (NRS) von null bis zehn einzustufen, wobei null komplette Schmerzfreiheit und zehn maximale Schmerzen bedeuteten (Price, D. D., McGrath, P. A. et al. 1983). Nachfolgend wurde bilateral das Areal der sekundären Hyperalgesie mittels von-Frey-Filamenten ausgetestet. Abschließend wurde ein Hitzeschmerz zu jedem Untersuchungszeitpunkt jeweils fünf Mal zur Testung der Schmerzwahrnehmungsschwelle und der Abbruchschmerzschwelle bis zum Erreichen der jeweiligen Schmerzschwelle evoziert („Schmerzschwellentestung“). Im Anschluss daran wurden periphervenöse Katheter in beide Ellenbogenvenen eingelegt. Nach einer 30 minütigen Ruheperiode wurden Blutproben aus jeder der

Venen entnommen und eine weitere algesiometrische Untersuchung wie oben beschrieben durchgeführt. Diese Untersuchungen dienten als Ausgangswert und wurden nach jeder der verschiedenen folgenden Intervention wiederholt.

Nach der Kontrolluntersuchung wurden entweder die TCM-, Sham- oder Placeboakupunkturadeln appliziert und für je 30 Minuten unter Stimulation belassen, um etwaige Effekte eintreten zu lassen. Im Anschluss wurde Schmerz mit Hilfe von einer lokalen Hitze-/Capsaicinapplikation an einem Arm ausgelöst. Zwei 30 minütige Erholungsperioden schlossen das Studienprotokoll ab.

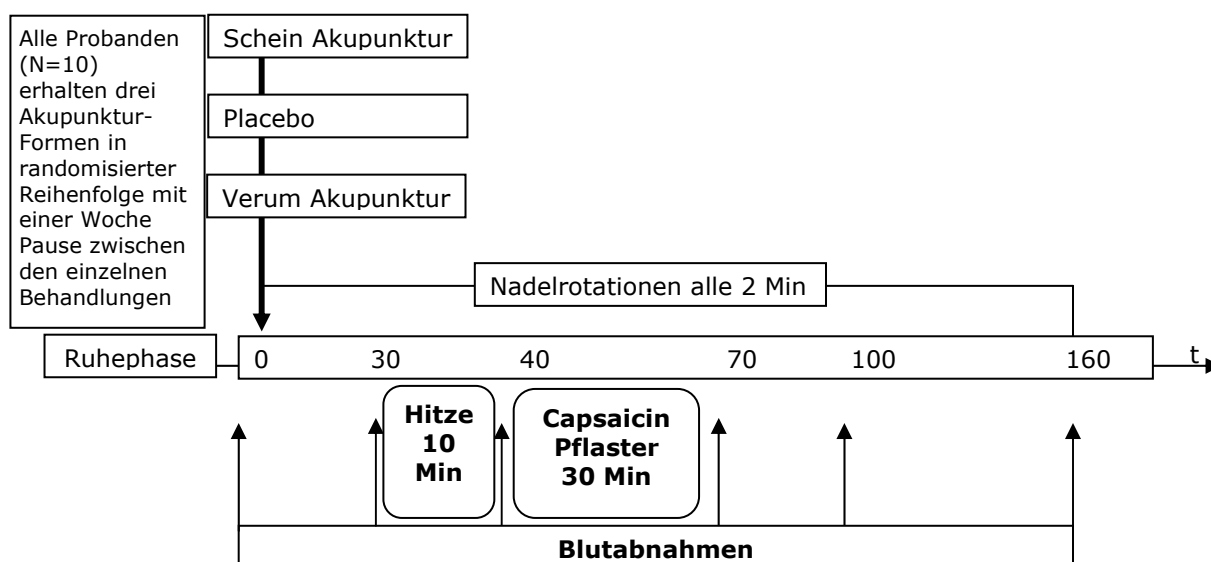


Abb. 1

2.1.2 Akupunkturarten

Drei Akupunkturformen kamen zur Anwendung.

1. „TCM-Akupunktur“, also Akupunktur mit echten Akupunkturadeln an Punkten der traditionellen chinesischen Medizin.

2. „*Sham-Akupunktur*“ mit echten Akupunkturnadeln an Punkten in zwei bis drei Zentimetern Abstand von den Punkten der traditionellen chinesischen Akupunktur.
3. „*Placebo-Akupunktur*“ mit Placebonadeln nach Streitberger (Streitberger, K. and Kleinhenz, J. 1998) an Punkten traditioneller chinesischer Akupunktur.

Bei den Streitberger Placebonadeln handelte es sich um Nadeln, die den „echten“ Nadeln in Form, Farbe, Hersteller und Verpackung gleichen. Der einzige Unterschied besteht in der Fixierung der Nadel in ihrem Schaft. Bei der Placebonadel ist diese Fixierung aufgehoben, so dass sich die Nadel beim „Stechen“ in den Schaft zurückzieht. Um der Nadel dennoch den notwendigen Halt zu geben, wurden vor der Akupunktur O-Ringe mit leicht zu perforierendem Pflaster auf der Haut fixiert, der Verblindung wegen natürlich bei allen Akupunkturformen.

2.1.3 Akupunkturpunkte

Zur TCM-Akupunktur wurden die Punkte Hegu („geschlossenes Tal“, Dickdarm 4), Zusanli („drei Meilen am Fuß“, Magen 36) und Sanyinjiao („Kreuzung der drei Yin“, Milz/Pankreas 6) an beiden Körperseiten aufgesucht.

Der Hegu Punkt gilt als wichtigste analgetische Punkt des Körpers und ist einer der zehn wichtigsten traditionellen chinesischen Akupunkturpunkte des Körpers. Er wird bei adduziertem Daumen am höchsten Punkt des durch den Musculus adductor pollicis entstehenden Muskelwulstes senkrecht ein bis zwei Zentimeter tief in Richtung des Laogong Punktes (Perikard 8) „genadelt“. (Stux, G. et al. 2003; Stux, G. et al. 1995).

Der Zusanli Punkt gilt als einer der effektivsten Akupunkturpunkte mit breitem Wirkspektrum zur Analgesie und bei Neuropathie. Er liegt distal entlang des Magenmeridians, eine Fingerbreite lateral des Unterrandes der Tuberositas tibiae, drei Cun (chinesischer Zoll, entsprechend einer Daumenbreite) unterhalb vom Kniegelenkspalt und wird senkrecht zwei bis drei Zentimeter tief „genadelt“ (Stux, G. et al. 2003; Stux, G. et al. 1995).

Der Sanyinjiao Punkt stärkt als Kreuzungspunkt der drei Yin Meridiane am Unterschenkel nach traditioneller Vorstellung den Magen Meridian und fördert das Fließen von Qi (Energie) und Blut. Er liegt 3 Cun über der höchsten Stelle des Malleolus medialis, dorsal der Tibiahinterkante und wird senkrecht ein bis drei Zentimeter tief „genadelt“ (Stux, G. et al. 2003; Stux, G. et al. 1995).

Die Einstichtiefe ist jeweils abhängig davon, wann der Proband ein „Di qi Gefühl“ angibt, das als Schmerz oder Schwere um die eingestochene Nadel empfunden wird und das der Akupunkteur als „Nadelgreifen“ bzw. zunehmenden Widerstand beim Platzieren der Nadel empfindet. Von anderen Autoren wird es auch als ein Gefühl „wie wenn ein Fisch am Angelhaken anbeißt“ beschrieben (Liu, X., Zhu, B. et al. 1986; Godfrey, C. M. and Morgan, P. 1978). Die Auslösung des „Di qi Gefühls“ soll für den therapeutischen Effekt (Stux, G. 2003; Langevin, H. M., Churchill, D. L. et al. 2001; Cheng, X. 1987; O'Connor, J. et al. 1987; Stux, G. et al. 1995; Denmei, S. 1990; Helms, J. M. 1995; Yang, J. 1601) wichtig sein. Nach Stechen der Nadeln wurde alle zwei Minuten (Molsberger, A. and Hille, E. 1994) manuell durch Rotieren der Nadel stimuliert, da die manuelle Stimulation effektiver als die elektrische Stimulation sein soll (Spoerel, W. E. 1976).

2.1.4 Untersuchungspunkt

Zur Untersuchung der Schmerzempfindlichkeit und Stimulation mit Hitze-/Capsaicin immer am gleichen Ort musste ein Punkt festgelegt werden. Hierbei handelte es sich um den Akupunkturpunkt Wenliu oder auch Dickdarm 7. Dies ist ein so genannter Xi-Cleft-Punkt, ein Vereinigungspunkt, an dem Qi (Energie) und Blutstrom eines Meridians sich treffen. Dickdarm 7 liegt zwischen dem Musculus brachioradialis und dem Musculus extensor carpi radialis longus, auf der Verbindungslinie zwischen Dickdarm 5 (am Handgelenk) und Dickdarm 11 (am Ellenbogen), 1 Cun (chinesischer Zoll, entsprechend einer Daumenbreite) distal der Mitte (Stux, G. 2003).

2.1.5 Schmerzmodell

Um einen reproduzierbaren, länger anhaltenden Schmerz zu evozieren, wurde das Hitze/Capsaicin Schmerzmodell nach Petersen (Petersen, K. L. and Rowbotham, M. C. 1999) angewandt. Hierbei wurden am Untersuchungspunkt eines Probandenarmes auf einer Fläche von 25 x 50 Millimetern mittels Thermotestgerät (Senselab[®], Hörby, Schweden) über 10 Minuten eine Temperatur von 45°C appliziert und anschließend auf die selbe Stelle für 30 Minuten 0.15%ige Capsaicin-Salbe aufgetragen. Wie in der Literatur beschrieben (Petersen, K. L. and Rowbotham, M. C. 1999) und zuvor in Pilotuntersuchungen selbst getestet, bewirkte dieses Vorgehen einen noch auszuhaltenden, einige Stunden lang anhaltenden Schmerz mit flächiger Hautrötung. Der kontralaterale Arm des Probanden wurde keinem Schmerzreiz ausgesetzt, jedoch ebenfalls Schmerzschwellenmessungen unterzogen.

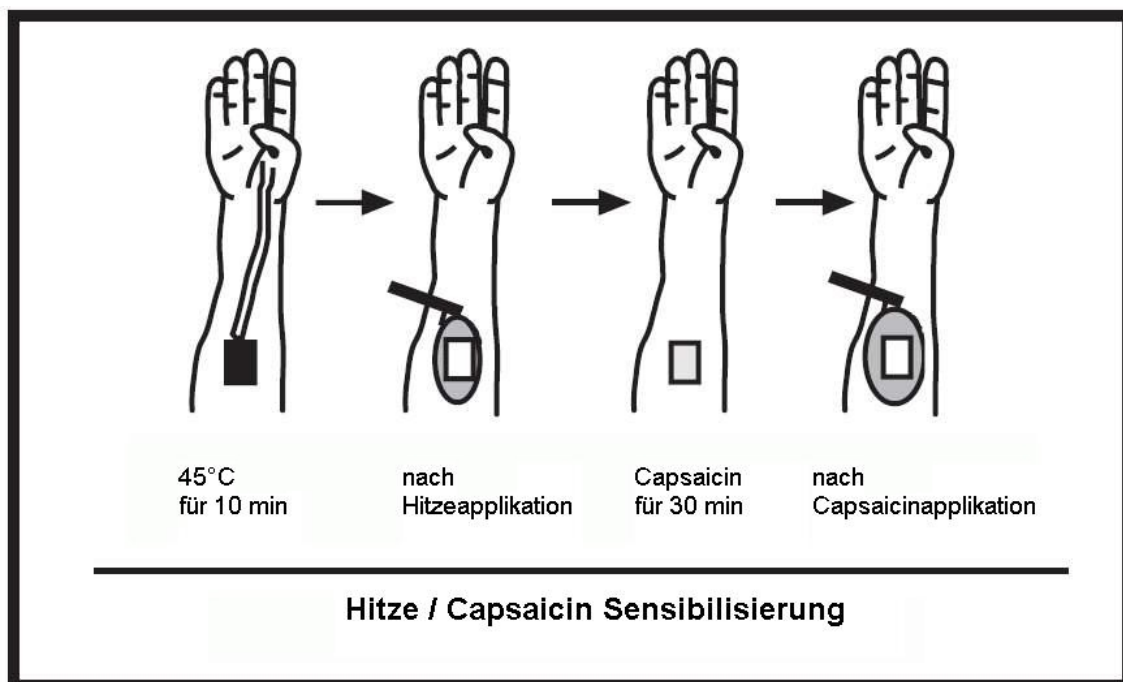


Abb. 2 Zunahme der Allodyniefläche nach Hitze / Capsaicin. Nach (Petersen, K. L. and Rowbotham, M. C. 1999)

2.2 Randomisierung

Die drei unterschiedlichen Akupunkturformen wurden bei jedem Probanden an jeweils selben Wochentag im Abstand einer Woche zur selben Zeit in randomisierter Reihenfolge appliziert. Zur Randomisierung wurden Zufallszahlen bei www.random.org erstellt. Sowohl Probanden als auch Untersucher waren für die gesamte Studiendauer gegenüber der Akupunkturart verblindet.

2.3 Messungen

2.3.1 Hitzeschmerzschwellen

Die Hitzeschmerzschwellen am Hitze-/Capsaicin behandelten Arm, sowie am kontralateralen Arm wurden mittels Thermotestgerät untersucht. Das verwendete Gerät (Senselab MSA Thermotest[®], SOMEDIC, Hörby, Schweden) erzeugt über eine 25 x 50 Millimeter große Thermodenfläche Temperaturen von 10°C bis 52°C in jeweils 0,1°C Schritten, wobei sich die Temperatur mit 1°C s⁻¹ erhöht. Mittels Druckknopf haben die Probanden die Möglichkeit, den Temperaturanstieg zu beenden. Das Gerät speichert die letzte Temperatur und geht dann sofort auf die eingestellte Ausgangstemperatur zurück. Bestimmt wurden die Hitzeschmerzempfindungs- – sowie Hitzeschmerztoleranzschwellen.

2.3.2 Allodynie

Um die experimentell evozierte Allodynie zu quantifizieren wurden von-Frey-Filamente verwendet. Mit diesen nicht verletzenden Filamenten wurde die Fläche der sekundären Hyperalgesie am Untersuchungspunkt der Unterarme vermessen. Hierzu wurde die Haut entlang zweier, die Mitte des Untersuchungspunktes kreuzenden Linien mit von-Frey-Filamenten von peripher nach proximal in ca. 5 Millimeter Intervallen pro Sekunde stimuliert. Die Stimulationen begannen an vier weit außerhalb des potentiellen Hyperalgesiegebietes gelegenen Punkten und wurden in Richtung der Hitze/Capsaicin behandelten Haut fortgesetzt, bis die Probanden eine Gefühlsänderung (Brennen, Taubheit, verstärktes „Pieken“) angaben. Die Grenzen wurden mit einem Filzstift markiert, anschließend die rostro-caudale und

latero-mediale Strecke gemessen und daraus die Fläche der sekundären Hyperalgesie berechnet.

2.3.3 Lymphozytensubpopulationen

Zur Analyse der Lymphozytenuntergruppen zählten wir fluoreszenzaktivierte Lymphozyten im Vollblut mittels Durchflusszytometrie im Fluorescence Activated Cell Sorter (FACS) (FACSCalibur™ Firma Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA). In EDTA Vollblut wurden Erythrozyten lysiert und deren Überreste ausgewaschen. Die verbleibenden Zellen wurden jeweils mit Fluorescein-Isothiocyanat (FITC) und R-Phycoerythrin (RPE) gefärbten Antikörpern unterschiedlicher Cluster of Differentiation (CD) inkubiert und so zweifach markiert. Die an den Farbstoffen hängenden Antikörper dockten an Oberflächenantigene der Lymphozyten an. Die in Lösung befindlichen Zellen wurden dann im FACS durch eine Kapillare gesaugt und passierten einzeln einen Laserstrahl. Abhängig von Größe und Struktur streuen die Zellen das auf sie treffende Licht. Im Vorwärtsstreulicht (Forward Scatter, FSC) wurde die Größe der Zellen, im Seitwärtsstreulicht (Side Scatter, SSC) die Granularität der Zellen ermittelt. Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten konnten so unterschieden werden (Abb. 2).

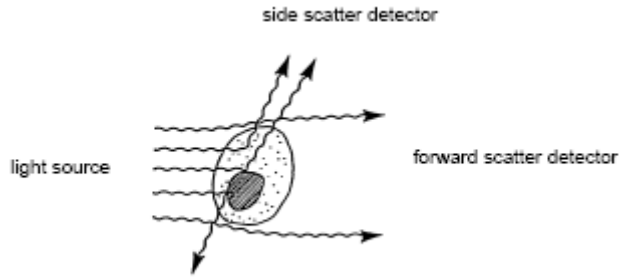


Abb. 3 Laserlicht trifft auf einen Leukozyten und wird durch die Granulation der Zelle als Seitwärtsstreulicht abgelenkt. Durch das Vorwärtsstreulicht wird die Größe der Zelle gemessen.

nach (Adams, D. J. 2005)

Zusätzlich wurden die Farbmarkierungen der Zellen wahrgenommen, wodurch Oberflächenantigene erkennbar waren. Die von uns verwandten Färbungen waren: CD3-FITC, CD20-RPE, CD8-RPE, CD16-RPE und IgG1-FITC/IgG1RPE, letztere als negative Kontrolle.

Die Ausgabe der Messergebnisse durch den FACSCalibur erfolgt in Punktwolken. Zur Interpretation der Ergebnisse wurde die Software WinMDI (Windows Multiple Document Interface für Flow Cytometrie) (Trotter, J. 2000) verwendet.

Im ersten Schritt der Auswertung wurden die Lymphozyten durch ihre Größe und Granularität identifiziert (Abb. 4a) und dann in einem „Gate“ markiert.

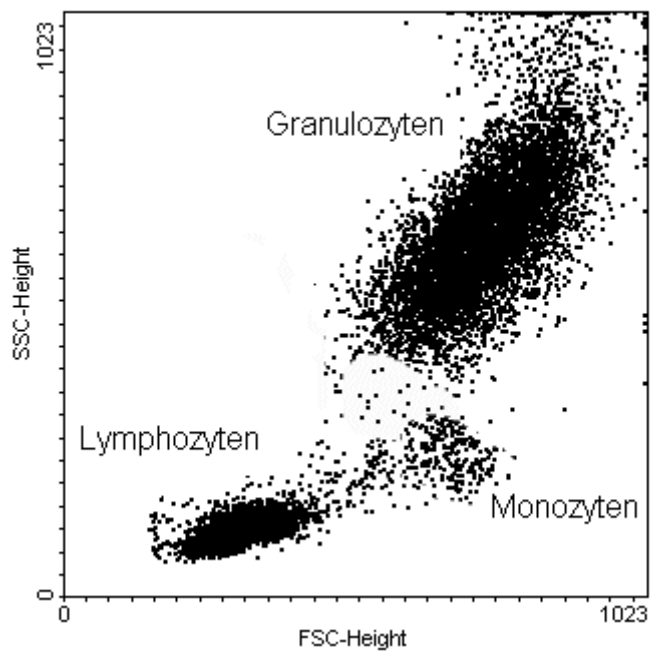


Abb. 4a: Typische Verteilung von Zellen im FACS

Aus den jeweils unterschiedlich gefärbten Lymphozyten konnte anschließend der entsprechende Anteil der Lymphozytenuntergruppen identifiziert und quantifiziert werden (Abb. 4b).

Die sich aus den korrespondierenden Cluster of Differentiation ergebenden relevanten Lymphozytenfraktion entschlüsseln sich dabei wie folgt:

- CD3 positive und CD8 negative Zellen entsprechen *T-Helfer Zellen*,
- CD3 positiv und CD8 positiv gefärbte Zellen entsprechen *zytotoxischen T-Zellen*,
- CD3 negative und CD20 positive Zellen entsprechen *B-Zellen*,
- CD3 negative und CD16 positive Zellen entsprechen CD56 Zellen und damit *natürlichen Killerzellen (NK-Zellen)*.

Da die gemessenen Werte jeweils nur den Prozentanteil der Lymphozytensubpopulationen angeben, wurden zusätzlich zu jedem Messzeitpunkt Differentialblutbilder bestimmt (Zentrallabor, Universitätsklinikum Essen), um durch Bezug auf die Gesamtlymphozytenzahl auf absolute Zellzahlen zu kommen.

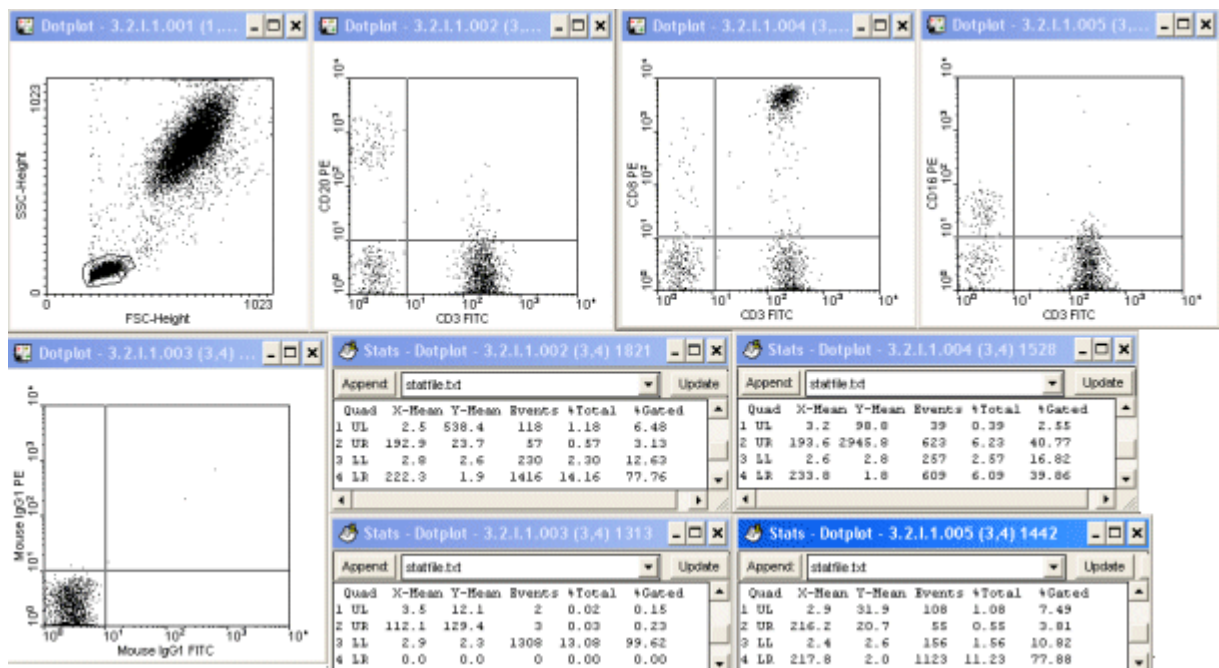


Abb. 4b: Auswertung in Win MDI 2.8: von oben links nach unten recht: Region of Interest: Lymphozyten; Verteilung bei Färbung mit CD3-FITC und CD20-PE, Verteilung bei Färbung mit CD3-FITC und CD8-PE; Verteilung bei Färbung mit CD3-FITC und CD16-PE, negative Kontrolle mit Maus IgG1, die tabellarischen Ergebnisse nach Quadranten zur Auswertung

2.4 Statistische Methoden und Datenanalyse

Das Hauptaugenmerk der Studie lag auf der Untersuchung der Hitzeschmerzschwelle. Basierend auf einer früheren Studie (Brockhaus, A. and Elger, C. E. 1990) erwarteten wir für die Hitzeschmerzschwellen nach Akupunktur

einen 35%igen Unterschied im Vergleich zur Ausgangsmessung mit einer Standardabweichung von 35%. Auf Basis dieser Daten errechneten wir, dass zehn Probanden nötig sein würden, um mit einer Power von 80% einen signifikanten Effekt (alpha Fehler $p=0,05$) von TCM-Akupunktur im Vergleich zum Placebo detektieren zu können.

Die Datensammlung erfolgte in Tabellen des Programms Microsoft® Excel 2000 für Windows (Microsoft, Redmond, USA). Zur statistischen Auswertung erfolgte die Portierung nach SPSS® für Microsoft® Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) in der Version 13. Die graphische Aufarbeitung der Daten erfolgte mit dem Programm GraphPad Prism in der Version 3.0.

Die Literaturrecherche erfolgte mit Referencemanager in der Version 10 (Thomson ISI ResearchSoft, Stamford, USA).

Die Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) dargestellt. Mit dem Shapiro-Wilk Test wurde auf Normalverteilung getestet. Nachdem die Normalverteilung nachgewiesen war, führten wir in einem allgemeinen linearen Modell eine Varianzanalyse für wiederholte Messungen durch. Dabei wurde die Hypothese geprüft, dass sich die Effekte von TCM-Akupunktur nicht von denen der Sham- und Placebo-Akupunktur unterscheiden. Die statistische Signifikanz wurde bei einem alpha Fehler p von kleiner 0,05 festgelegt.

3 Ergebnisse

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Schmerzwahrnehmungsschwellen und Abbruchschmerzschwellen zwischen den Gruppen (Abb. 5 A+B). Die Wahrnehmungsschwellen für Schmerzen betragen für TCM- $46,9\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ (SEM), für Sham- $47,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,4$ und für Placeboakupunktur $46,8\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,4$. Die Abbruchschwellen lagen bei $49,3\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,4$, $49,4\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,4$ beziehungsweise $49,1\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5$.

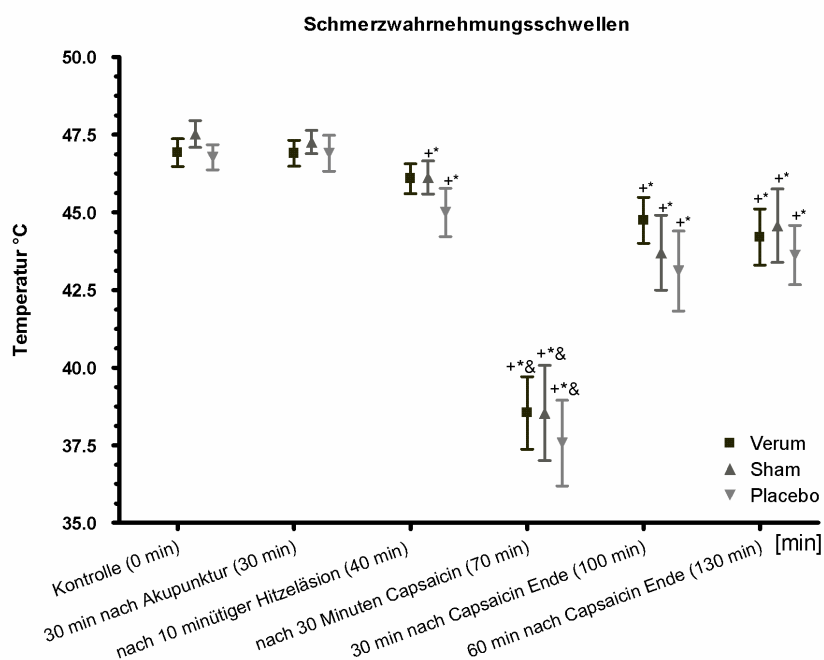


Abb. 5 A Darstellung der Schmerzwahrnehmungsschwellen über die Zeit für die drei unterschiedlichen Akupunkturarten. Mediane \pm SEM . Signifikante Unterschiede zeigten sich nur innerhalb der Gruppen und zwar im Vergleich zur Kontrolle (+ $p < 0.05$ im Vergleich zur Kontrolle), zum Zeitpunkt „30 min nach Akupunktur“ (* $p < 0.05$ verglichen mit Akupunktur) und zum Zeitpunkt „nach 10 minütiger Hitzeläsion“ (& $p < 0.01$ verglichen mit Hitzeläsion)

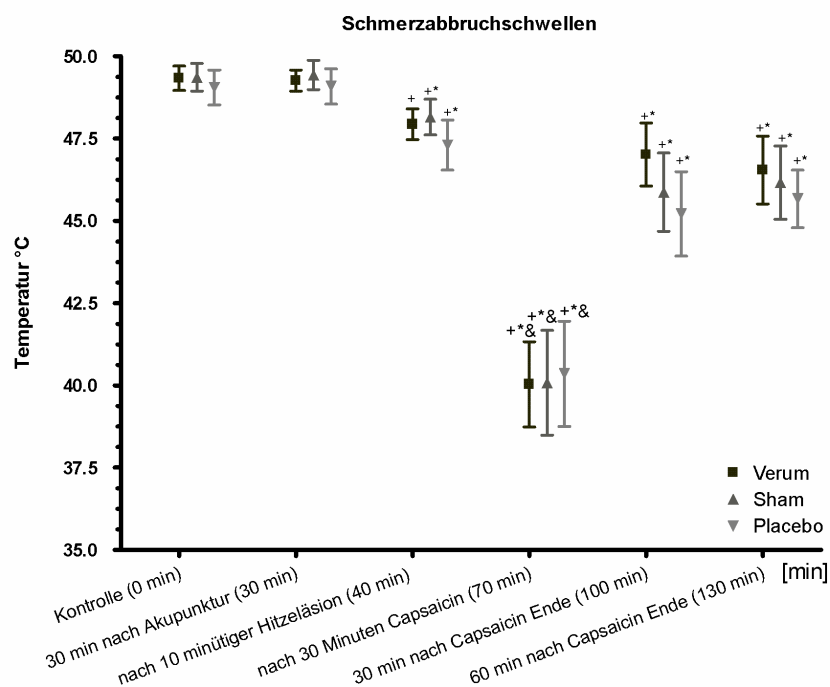


Abb. 5 B Veränderung der Schmerzabbruchsschwellen über die Zeit für die drei unterschiedlichen Akupunkturarten. Mediane \pm SEM. Signifikante Unterschiede zeigten sich nur innerhalb der Gruppen und zwar im Vergleich zur Kontrolle ($+p < 0.05$ verglichen mit der Kontrolle), zum Zeitpunkt „30 min nach Akupunktur“ ($*p < 0.05$ verglichen mit Akupunktur) und zum Zeitpunkt „nach 10 minütiger Hitzeeläsion“ ($\&p < 0.01$ verglichen mit Hitzeeläsion)

Nach halbstündiger Applikation von Akupunktur ohne weitere Behandlung der Haut zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Messvariablen, weder innerhalb einer Akupunkturgruppe noch zwischen den Gruppen. Die mittleren Schmerzscores unter Kontrollbedingungen und nach 30 Minuten Akupunktur betragen für TCM und Sham Akupunktur jeweils 0,1, für die Placeboakupunktur 0,3.

Nach Hitzeexposition zeigten alle Individuen einen signifikanten Anstieg der Schmerzen in der Numerischen Schmerz Skala (NRS) (Tab. 1), allerdings ohne signifikante Unterschiede zwischen den Akupunkturgruppen. Es fanden sich Mittelwerte für TCM von 5,3, für Sham von 5,9 und für Placebo von 5,6 Punkte. Nach Zugabe von Capsaicin nahmen die Scores für TCM und Sham marginal

weiter ab. Dem entsprechend lag die Schmerzempfindung nach der Hitze/Capsaicin Verabreichung weit über der eines noch vergleichsweise komfortablen Schmerzniveaus (also über NRS 3).

	Kontrolle	30 min nach Akupunktur	Nach Hitzeläsion	nach 30 min Capsaicin	30 min nach Entfernung von Capsaicin	60 min nach Entfernung von Capsaicin
Hitze/Capsaicin behandelter Arm						
TCM Akupunktur	0.1±0.1	0.1±0.1	5.3±0.5 ⁺	4.7±0.4 ⁺	0.7±0.3 ⁺	0.3±0.2 ⁺
Sham Akupunktur	0.1±0.1	0.1±0.1	5.9±0.6 ⁺	4.7±0.5 ⁺	1.0±0.3 ⁺	0.2±0.1 ⁺
Placebo Akupunktur	0.3±0.2	0.3±0.2	5.6±0.5 ⁺	5.5±0.7 ⁺	1.0±0.4 ⁺	0.3±0.2 ⁺
Contralateraler (unbehandelter) Arm						
TCM Akupunktur	0.1±0.1	0±0	0±0	0±0	0.1±0.1	0±0
Sham Akupunktur	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
Placebo Akupunktur	0.3±0.2	0.3±0.2	0.2±0.1	0.3±0.2	0.3±0.2	0.2±0.1

Tab. 1: NRS Werte. Der Schmerz nimmt im Vergleich zur Kontrolle durch die Hitze- und Capsaicinapplikation signifikant zu ($+p<0.05$ im Vergleich zur Kontrolle), es finden sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Akupunkturgruppen.

Zehn Minuten nach Hitzeapplikation lagen die Schmerzwahrnehmungsschwellen in der Sham- und Placeboakupunkturgruppe signifikant unter denen der Kontrollen, es zeigte sich weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen den Akupunkturgruppen (TCM: $41,1^{\circ}\text{C}\pm 0,5$; Sham: $46,1^{\circ}\text{C}\pm 0,5$; Placebo: $45^{\circ}\text{C}\pm 0,8$). Die Abbruchschmerzschwellen lagen für alle Akupunkturgruppen in gleichem Maße signifikant unter den Kontrollwerten (TCM: $48^{\circ}\text{C} \pm 0,5$; Sham: $48,2^{\circ}\text{C} \pm 0,6$; Placebo: $47,3^{\circ}\text{C} \pm 0,8$). Nach der weiteren Behandlung mit Capsaicin fielen die Werte für die Schmerzwahrnehmungs- (TCM: $38,5^{\circ}\text{C} \pm 1,2$; Sham: $38,5^{\circ}\text{C} \pm 1,5$; Placebo: $37,6^{\circ}\text{C} \pm 1,4$) und die Schmerzabbruchsschwellen ($40^{\circ}\text{C} \pm 1,3$; $40,1^{\circ}\text{C} \pm 1,6$; bzw. $40,4^{\circ}\text{C} \pm 1,6$) für alle Akupunkturgruppen weiter signifikant ab. Ebenso

nahm die Fläche der sekundären Hyperalgesie nach der Hitze-/Capsaicinbehandlung im Vergleich zur Kontrolle signifikant zu (Abb. 5 A+B). Alle Probanden zeigten 30 Minuten nach der Entfernung von Capsaicin in den Hitzeschwellenprüfungen und den Hyperalgesieflächen eine signifikante Erholung, jedoch erneut ohne Unterschied zwischen den Gruppen.

	Kontrolle	nach 30 min Hitze/Capsaicin	30 min nach Capsaicin Entfernung	60 min nach Capsaicin Entfernung
TCM Akupunktur [cm²]	0	51.7 ± 6.9 ⁺	21.7 ± 4.7 ^{+\$}	5.8 ± 2.0 ^{+\$}
Sham Akupunktur [cm²]	0	50.9 ± 5.6 ⁺	14.7 ± 2.5 ^{+\$}	4.8 ± 2.5 ^{\$}
Placebo Akupunktur [cm²]	0	55.2 ± 8.5 ⁺	31.1 ± 5.8 ^{+\$}	7.4 ± 3.2 ^{+\$}

Tab. 2 Fläche der Areale sekundärer Hyperalgesie. Signifikante Unterschiede ergeben sich nur über die Zeit. Mittelwerte ± SEM.

(+p<0.05 verglichen mit Kontrolle) (\$p<0.05 verglichen mit Hitze/Capsaicin).

Am Arm ohne Hitze-/Capsaicinbehandlung zeigten sich während des gesamten Versuches keine Veränderungen der Schmerzschwellen und des Hyperalgesieareales oder des Schmerzcores, und zwar weder über die Zeit, noch im Hinblick auf Unterschiede zwischen den Akupunkturgruppen (Abb. 6 A+B).

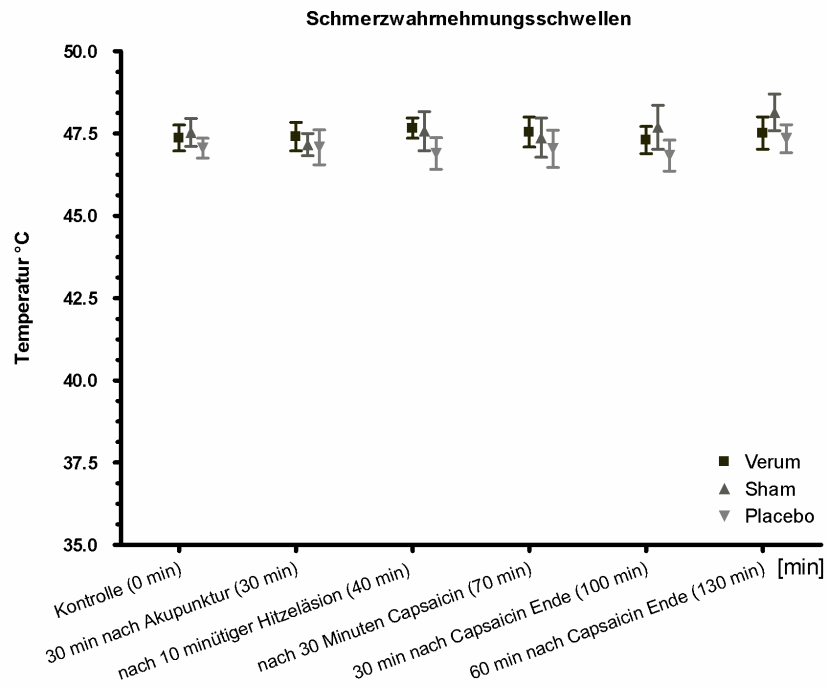


Abb 6 A Veränderung der Schmerzwahrnehmungsschwelle über die Zeit für die drei unterschiedlichen Akupunkturarten am nicht behandelten Arm. Mediane \pm SEM

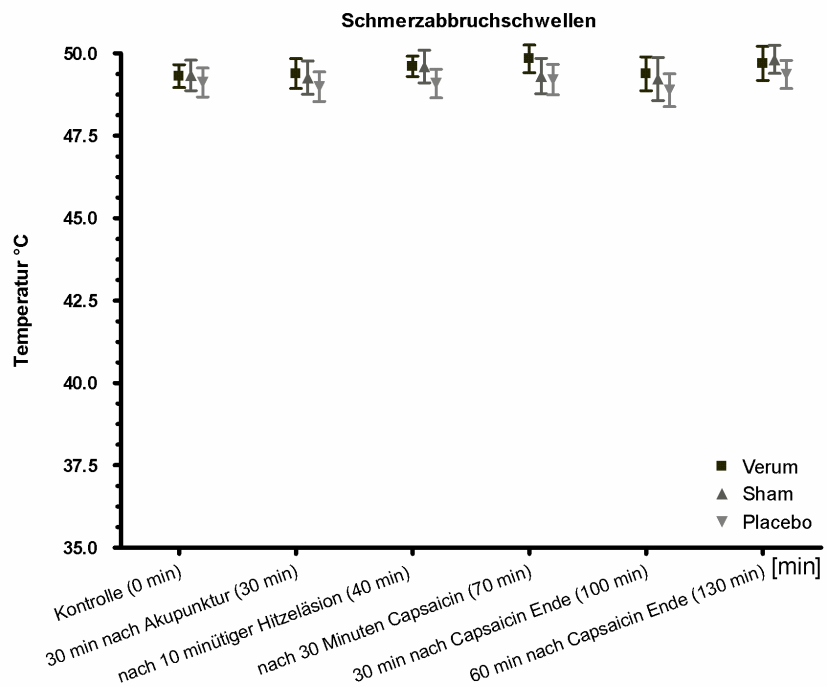


Abb 6 B Veränderung der Schmerzabbruchsschwelle über die Zeit für die drei unterschiedlichen Akupunkturarten am nicht behandelten Arm. Mediane \pm SEM

Bei der Analyse der absoluten Zellzahlen in den verschiedenen Leukozytenuntergruppen zeigten sich einige Schwankungen über die Zeit, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Akupunkturgruppen. Auch der Vergleich der Zellkonzentrationen aus regionalvenösem Blut der beiden unterschiedlich behandelten Arme erbrachte keine signifikanten Unterschiede (Tab. 3 a+b).

Tab 3a		Kontrolle	30 min nach Akupunktur	nach Hitzeläsion	nach 30 min Capsaicin	30 min nach Capsaicin Entfernung	60 min nach Capsaicin Entfernung
B-Zellen [μl^{-1}]	TCM Akupunktur	134±13	143±20	153±13	168±15	178±18	162±14
	Sham Akupunktur	144±18	162±17	135±22	174±18	189±19	176±16
	Placebo Akupunktur	148±19	158±25	166±22	159±16	197±21	199±25
Zytotoxische T-Zellen [μl^{-1}]	TCM Akupunktur	533±44	539±48	543±37	607±57	601±55	602±50
	Sham Akupunktur	505±55	514±43	540±48	541±51	560±51	581±56
	Placebo Akupunktur	560±41	580±48	603±52	580±44	632±53	629±52
T-Helfer-Zellen [μl^{-1}]	TCM Akupunktur	765±105	757±86	753±72	794±74	832±73	838±83
	Sham Akupunktur	743±109	755±83	750±89	759±80	802±86	808±82
	Placebo Akupunktur	766±107	714±87	748±81	777±84	811±77	883±105
NK Zellen [μl^{-1}]	TCM Akupunktur	190±56	197±45	209±47	220±41	238±54	254±62
	Sham Akupunktur	158±42	174±32	196±34	170±25	179±39	217±51
	Placebo Akupunktur	145±32	197±48	218±46	194±38	211±43	216±45

Tab. 3a: Zellzahlen der Leukozytenuntergruppen im Blut des Hitze/Capsaicin behandelten Armes

Tab 3b		Kontrolle	30 min nach Akupunktur	nach Hitzeläsion	nach 30 min Capsaicin	30 min nach Capsaicin Entfernung	60 min nach Capsaicin Entfernung
B-Zellen [μl^{-1}]	TCM Akupunktur	137±13	140±16	148±12	155±14	164±14	169±15
	Sham Akupunktur	153±21	150±20	147±17	157±17	164±15	178±19
	Placebo Akupunktur	149±18	165±20	159±16	157±20	167±17	176±17
Zytotoxische T-Zellen [μl^{-1}]	TCM Akupunktur	554±45	525±44	569±45	563±70	598±54	621±61
	Sham Akupunktur	522±59	497±43	508±47	554±53	572±53	569±52
	Placebo Akupunktur	585±54	611±48	599±51	603±48	627±55	649±51
T-Helfer-Zellen [μl^{-1}]	TCM Akupunktur	774±85	742±83	789±85	769±74	793±66	817±74
	Sham Akupunktur	784±104	736±90	737±83	776±79	787±74	810±77
	Placebo Akupunktur	764±92	753±83	723±82	767±83	800±65	842±75
NK Zellen [μl^{-1}]	TCM Akupunktur	205±64	191±42	217±53	230±47	243±60	240±50
	Sham Akupunktur	178±41	192±37	191±35	213±41	196±35	235±46
	Placebo Akupunktur	160±35	203±46	162±32	201±40	202±38	214±46

Tab. 3b: Zellzahlen der Leukozytenuntergruppen im Blut des unbehandelten Armes

4 Diskussion

In dieser Studie hatte Traditionelle Chinesische Akupunktur vor und während Evozierung inflammatorischer Schmerzen keinen signifikanten Effekt auf Schmerzwahrnehmung, Hitzeschmerzschwellen oder im Blut zirkulierende Lymphozytenuntergruppen. Die bei TCM Akupunktur gemessenen Werte unterscheiden sich nicht signifikant von denen bei Placebo- bzw. Sham-Akupunktur.

Die Befürworter Traditioneller Chinesischer Medizin heben die Notwendigkeit der Hautpenetration und die Nutzung spezieller topographischer Bezugspunkte für die Ausführung und den Effekt von Akupunktur hervor (Berman, B. et al. 2003), da nach TCM Lehre die Körperenergie, das Qi, durch Meridiane entlang dieser Bezugspunkte fließt (Stux, G. 2003). Es ist allerdings anzunehmen, dass der Einstich der Nadel in die Haut und Suggestibilität Mechanismen der analgetischen Wirkung von Akupunktur und Placebo sind (Ghia, J. N., Mao, W. et al. 1976; Kleinhenz, J. 1995; Chu, J. 2002). Es ist daher entscheidend, diese beiden Faktoren zu kontrollieren, um aufzuklären, ob TCM Akupunktur über andere Mechanismen als den Placeboeffekt wirkt (Bonta, I. L. 2002; Brockhaus, A. and Elger, C. E. 1990; Ernst, M. and Lee, M. H. 1987; Downs, N. M., Kirk, K. et al. 2005; Ernst, E. 2004; Paterson, C. and Dieppe, P. 2005; Ezzo, J., Berman, B. et al. 2000; Lee, H. and Ernst, E. 2005; Streitberger, K. and Vickers, A. 2004; Stener-Victorin, E., Cummings, M. et al. 2005; Sood, A., Sood, R. et al. 2005; Wohrl, S. and Hemmer, W. 2001; Diener, H. C., Kronfeld, K. et al. 2006; Ernst, E. 2006; Kingery, W. S. 1997; Seminowicz, D. A. 2006; Kong, J., Gollub, R. L. et al. 2006; Huntley, A. L., Coon, J. T. et al. 2004; Hrobjartsson, A. and Gotzsche, P.

C. 2001; Turner, J. A., Deyo, R. A. et al. 1994; Ghia, J. N., Mao, W. et al. 1976; Lewith, G. T. and Machin, D. 1983).

Um den Einfluss der Hautpenetration in Abhängigkeit von Meridianen zu kontrollieren, wurden im Vergleich zur TCM Akupunktur Nadeln in derselben Technik, jedoch in einigem Abstand zu TCM Punkten eingestochen (Vincent, C. and Lewith, G. 1995). Um den Faktor Suggestibilität zu kontrollieren, verbunden mit der potentiellen Erwartung eines Probanden durch einen Nadelstich schmerzfreier zu werden, haben wir darüber hinaus an TCM Punkten Nadeln ohne Penetration der Haut angewandt (Streitberger, K. and Vickers, A. 2004).

Da das Geschlecht einen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben kann, wurde unsere Studie zur Kontrolle der Variable Geschlecht nur an männlichen Probanden durchgeführt.

Die meisten Studien, die bisher zu dieser Thematik durchgeführt wurden, haben die Veränderung von Schmerzen bei chronisch schmerzkranken Patienten, die bekannter Maßen eine große Bandbreite an Schmerzerleben zeigen, oder bei komplett schmerzfreien gesunden Probanden untersucht (Lee, H. and Ernst, E. 2005; Lewith, G. T. and Machin, D. 1983). Im ersten Fall liegen keine kontrollierten Bedingungen vor, im zweiten Fall ist die Nähe zum echten Schmerzerleben nicht gut abgebildet. In der Tat sind kontrollierte randomisierte doppelblinde Studien zur Akupunktur rar (Ernst, E. 2006). In diesen Studien wurde zumeist nur die Veränderung der Ruheschmerzschwellen untersucht. Von experimentell evoziertem Schmerz kann man in diesem Zusammenhang nicht sprechen, da hier Untersuchung der Schmerzniveaus und die Evozierung derselben zusammenfallen. Kontrollierte Laborbedingungen sind also notwendig, auch um die bei Schmerzpatienten üblichen Nebeneffekte wie sekundären

Krankheitsgewinn auszuschließen. Um einen reproduzierbaren inflammatorischen Schmerz zu erreichen, haben wir das Hitze-/Capsaicin-Schmerzmodell angewandt (Petersen, K. L. and Rowbotham, M. C. 1999). Unsere Daten zeigen erwartungsgemäß, dass Hitze-/Capsaicin-Sensibilisierung eine primäre und sekundäre Hyperalgesie verursacht. Schmerz- und Toleranzschwelle für Hitzeschmerz fielen nach Capsaicinapplikation hochsignifikant ab, ebenso nahm die Fläche der sekundären Hyperalgesie zu.

Dass auch 30 Minuten nach Akupunkturbeginn keine der angewandten Akupunkturmethoden zu einer Anhebung der Schmerzschwellen führte, stimmt mit den Ergebnissen von Downs et al. überein, die in einem Modell mit Hitzeschmerzaustestung keinen Unterschied zwischen TCM und Sham-Akupunktur fanden (Downs, N. M., Kirk, K. et al. 2005). Im Gegensatz zu dieser Studie haben wir ein Schmerzmodell mit anhaltendem Schmerz gewählt. Zudem waren nicht nur die Probanden, sondern auch der Untersucher gegenüber der Art der Akupunktur verblindet. Selbst nach signifikanter Erhöhung des Schmerzniveaus und Vergrößerung der Fläche sekundärer Hyperalgesie durch Hitze-/Capsaicin fanden sich weder relevante noch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Akupunkturgruppen im Hinblick auf Schmerzschwellen, Schmerzempfindung, Fläche sekundärer Hyperalgesie oder Zahl zirkulierender Leukozytenpopulationen.

Demnach macht es keinen Unterschied, ob eine Akupunkturnadel die Haut penetriert oder an welcher Stelle sie, TCM konform oder nicht, gesetzt wird.

Keine der Akupunkturarten hatte auch einen Effekt auf die Variablen, die am zum Hitze/Capsaicin sensibilisierten, kontralateralen Arm gemessen wurden. Es lässt sich somit auch kein spezifischer zentraler analgetischer Effekt der Akupunktur

zeigen. Ein fehlender Effekt auf Schmerzen wurde auch von Barlas et al. beschrieben, die die Wirkung von TCM Akupunktur in einer einfach geblindeten Studie mit durch Ischämie induziertem Schmerz testen (Barlas, P., Lowe, A. S. et al. 2000).

Die absoluten Zahlen im Blut zirkulierender Leukozytenuntergruppen schwankten zum Teil nicht unerheblich, jedoch ohne dass sich, wie auch schon bei der Schmerzskala und den Schmerzschwellen, ein Unterschied zwischen den Gruppen hätte zeigen lassen. Petti et al. fanden nach Akupunktur von Probanden mit unterschiedlichen Schmerzarten einen Anstieg von CD3⁺, CD4⁺ und CD8⁺ Zellen sowie natürlichen Killerzellen (NK), hier wurde allerdings keine Placebointervention durchgeführt (Petti, F., Bangrazi, A. et al. 1998). Im Gegensatz dazu fanden Kou et al. einen Rückgang der absoluten Leukozytenzahl und Leukozytenuntergruppen inklusive der CD3⁺ Zellen, hierbei war der Effekt signifikant höher bei der TCM Anwendung im Vergleich zum Placebo.

Unser Ergebnis, dass Art und Ort der Akupunktur offenbar unbedeutend für den Akupunkturreffekt sind, wird auch von klinischen Studien unterstützt (Kou, W., Bell, J. D. et al. 2005). In einer großen randomisierten kontrollierten Studie an Patienten mit Osteoarthritis wurde jüngst gezeigt, dass die Langzeiteffekte von TCM Akupunktur nicht besser als die von Sham-Akupunktur sind (Witt, C., Brinkhaus, B. et al. 2005). Gestützt wird diese Feststellung durch eine Studie aus dem Jahr 1975, bei der ebenfalls TCM und Sham-Akupunktur bei Osteoarthritis verglichen wurde (Gaw, A. C., Chang, L. W. et al. 1975).

Die größte deutsche Akupunkturstudie (Gerac) zeigt, ebenso wie unsere Studie, bestenfalls die Gleichwertigkeit von TCM- und Sham-Akupunktur. Bei der Untersuchung von Schmerzen der Lendenwirbelsäule waren beide

Akupunkturarten der konservativen Therapie überlegen (Haake, M., Muller, H. H. et al. 2007). Die Untersuchung aus derselben Reihe zum Einsatz von Akupunktur bei Migräne konnte weder einen Unterschied zwischen den Akupunkturarten noch eine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie zeigen (Diener, H. C., Kronfeld, K. et al. 2006).

In unserer Studie hat sich auch die Placebo-Akupunktur mit Streitbergernadeln der TCM-Akupunktur als ebenbürtig erwiesen, so dass auch die Notwendigkeit der Hautpenetration bei der Akupunktur zweifelhaft ist. Es stellt sich somit die generelle Frage, ob überhaupt irgendeine Art von Akupunktur einem beliebigen anderen Placebo überlegen ist. Jüngste Studien zeigen, dass eine Placeboakupunktur allein bereits eine signifikante Reduktion der Schmerzwahrnehmung bewirken kann, die sogar mittels funktioneller Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie sichtbar zu machen ist (Kong, J., Gollub, R. L. et al. 2006; Kong, J., Fufa, D. T. et al. 2005). Es verwundert also nicht, dass Akupunktur wirksam sein kann. Indes bleibt die Frage, ob TCM Akupunktur notwendigerweise die beste Wahl ist.

Weitere Untersuchungen stützen unsere These, dass Akupunktur keinen relevanten spezifischen Effekt hat. In einer Übersicht von 19 kontrollierten randomisierten Studien (Lee, H. and Ernst, E. 2005) zum Vergleich von TCM Akupunktur mit verschiedenen Placebointerventionen haben Lee und Ernst geschlossen, dass es keinen Beleg für die Verwendung von Akupunktur als sinnvolle Ergänzung zur Standardanästhesie bei chirurgischen Eingriffen gibt.

Ohne die Möglichkeit unspezifischer Akupunkturreffekte ausschließen zu wollen, zeigen unsere Daten sicher, dass die Effektivität von TCM Akupunktur nicht die von Placebo überschreitet.

Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob TCM Akupunktur im Vergleich zu Placebo- und Sham-Akupunktur wirkungsvoller in der Abschwächung inflammatorischer Schmerzen ist. Es fand sich jedoch kein Unterschied zwischen den Akupunkturarten bezüglich der Schmerzwahrnehmung, der Schmerzschwellen oder der absoluten Zahl von Leukozytenuntergruppen im peripheren Blut. Demnach verändert Traditionelle Chinesische Akupunktur, vor und während eines Schmerzereignisses angewandt, die Toleranz für Hitze/Capsaicin induzierten inflammatorischen Schmerz nicht effektiver als Sham- oder Placebo-Akupunktur.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Akupunktur wird seit Jahrhunderten zur Schmerztherapie verwendet, dennoch ist nicht geklärt, ob die Wirkung über den Placeboeffekt hinausgeht. Vor allem die Verwendung spezieller Akupunkturpunkte ist zu hinterfragen.

Methoden: Um auszutesten, wie sich die Effekte von unterschiedlichen Akupunkturarten auf Schmerzschwellenprüfungen bei experimentell evoziertem inflammatorischen Schmerz auswirken, haben wir in einer kontrollierten, prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studie im cross-over Design TCM-, Sham- und Placebo-Akupunktur bei zehn gesunden Probanden an drei Studientagen im wöchentlichen Abstand ausgetestet. Nach Akupunktur wurden Schmerzen mit Hilfe eines etablierten Hitze/Capsaicin Schmerzmodells an einem Arm experimentell evoziert. TCM Akupunktur wurde nach den Vorschriften der TCM, Placebo Akupunktur mit sich nur scheinbar in den Schaft retrahierenden Nadeln und Sham Akupunktur in zwei Zentimeter Abstand zum TCM Punkt gestochen. Wir erfassten die Fläche der sekundären Hyperalgesie, die numerische Schmerzskala, die Zahl im peripheren Blut zirkulierender Lymphozytenuntergruppen, sowie die Wahrnehmungs- und die Toleranzschwellen für Hitzeschmerz.

Ergebnisse: Das Schmerzmodell führte zu einer signifikanten Reduktion der Schmerzschwellen und Zunahme der Fläche sekundärer Hyperalgesie. Zwischen den Akupunkturarten fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass TCM Akupunktur die Toleranz für Hitze/Capsaicin induzierten inflammatorischen Schmerz nicht effektiver als Sham- oder Placebo-Akupunktur verändert.

6 Literaturverzeichnis

1. Adams, D. J. 19-2-2005 Online-Publikation:
[http://www.med.umich.edu/flowcytometry/InitialTraining/lessons/lesson1/
index.htm](http://www.med.umich.edu/flowcytometry/InitialTraining/lessons/lesson1/index.htm)

2. Barlas, P., Lowe, A. S., Walsh, D. M., Baxter, G. D., and Allen, J. M. (2000):
Effect of acupuncture upon experimentally induced ischemic pain: a sham-
controlled single-blind study.
Clin. J. Pain 16, 255-264

3. Berman, B. und Pomeranz, B. (2003):
Scientific Basis of Acupuncture.
Berlin: Springer

4. Berry, H., Fernandes, L., Bloom, B., Clark, R. J., and Hamilton, E. B.
(1980):
Clinical study comparing acupuncture, physiotherapy, injection and oral
anti-inflammatory therapy in shoulder-cuff lesions.
Curr. Med Res. Opin. 7, 121-126

5. Bonta, I. L. (2002):
Acupuncture beyond the endorphin concept?
Med. Hypotheses 58, 221-224

6. Brockhaus, A. Elger, C. E. (1990):
Hypalgesic efficacy of acupuncture on experimental pain in man.
Comparison of laser acupuncture and needle acupuncture.
Pain 43, 181-185

7. Chapman, C. R., Colpitts, Y. M., Benedetti, C., Kitaeff, R., and Gehrig, J. D.
(1980):
Evoked potential assessment of acupunctural analgesia: attempted reversal
with naloxone.
Pain 9, 183-197

8. Cheng, X. (1987):
Chinese Acupuncture and Moxibustion.
Peking: Foreign Language Press

9. Chernyak, G. V. Sessler, D. I. (2005):
Perioperative acupuncture and related techniques.
Anesthesiology 102, 1031-1049

10. Chu, J. (2002):
The local mechanism of acupuncture.
Zhonghua Yi. Xue. Za Zhi. (Taipei) 65, 299-302

11. Denmei, S. (1990):
Introduction to meridian therapy: classical Japanese Acupuncture.
Seattle: Eastland Press

12. Diener, H. C., Kronfeld, K., Boewing, G., Lungenhausen, M., Maier, C., Molsberger, A., Tegenthoff, M., Trampisch, H. J., Zenz, M., and Meinert, R. (2006):
Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial.
Lancet Neurol. 5, 310-316

13. Downs, N. M., Kirk, K., and MacSween, A. (2005):
The effect of real and sham acupuncture on thermal sensation and thermal pain thresholds.
Arch. Phys. Med. Rehabil. 86, 1252-1257

14. Dowson, D. I., Lewith, G. T., and Machin, D. (1985):
The effects of acupuncture versus placebo in the treatment of headache.
Pain 21, 35-42

15. Endres, H. G., Victor, N., Haak, M., Witte, S., Streitberger, K., und Zenz, M. (2007):
Akupunktur bei chronischen Knie- und Rückenschmerzen.
Deutsches Ärzteblatt 104 123-130

16. Endres, H. G., Zenz, M., Schaub, C., Molsberger, A., Haake, M., Streitberger, K., Skipka, G., and Maier, C. (2005):
German Acupuncture Trials (gerac) address problems of methodology associated with acupuncture studies.
Schmerz. 19, 201-210

17. Ernst, E. (2004):
Acupuncture: who is missing the point?
Pain 109, 203-204

18. Ernst, E. (2006):
Acupuncture--a critical analysis.
J. Intern. Med. 259, 125-137

19. Ernst, M.Lee, M. H. (1987):
Influence of naloxone on electro-acupuncture analgesia using an
experimental dental pain test. Review of possible mechanisms of action.
Acupunct. Electrother. Res. 12, 5-22

20. Ezzo, J., Berman, B., Hadhazy, V. A., Jadad, A. R., Lao, L., and Singh, B.
B. (2000):
Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A systematic
review.
Pain 86, 217-225

21. Gallacchi, G., Muller, W., Plattner, G. R., and Schnorrenberger, C. C.
(1981):
Acupuncture and laser treatment in cervical and lumbar syndrome.
Schweiz. Med Wochenschr. 111, 1360-1366

22. Gaw, A. C., Chang, L. W., and Shaw, L.-C. (1975):
Efficacy of acupuncture on osteoarthritic pain. A controlled, double-blind study.
N. Engl. J. Med. 293, 375-378

23. Ghia, J. N., Mao, W., Toomey, T. C., and Gregg, J. M. (1976):
Acupuncture and chronic pain mechanisms.
Pain 2, 285-299

24. Godfrey, C. M. Morgan, P. (1978):
A controlled trial of the theory of acupuncture in musculoskeletal pain.
J. Rheumatol. 5, 121-124

25. Haake, M., Muller, H. H., Schade-Brittinger, C., Basler, H. D., Schafer, H., Maier, C., Endres, H. G., Trampisch, H. J., and Molsberger, A. (2007):
German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups.
Arch. Intern. Med 167, 1892-1898

26. Helms, J. M. (1995):
Acupuncture Energetics-A Clinical Approach for Physicians.
Berkeley: Medical Acupunktüre Publishers

27. Hrobjartsson, A. Gotzsche, P. C. (2001):
Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment.
N. Engl. J. Med 344, 1594-1602

28. Huntley, A. L., Coon, J. T., and Ernst, E. (2004):
Complementary and alternative medicine for labor pain: a systematic review.
Am. J. Obstet. Gynecol. 191, 36-44

29. Jensen, L. B., Melsen, B., and Jensen, S. B. (1979):
Effect of acupuncture on headache measured by reduction in number of attacks and use of drugs.
Scand. J. Dent. Res. 87, 373-380

30. Jeong, H. J., Hong, S. H., Nam, Y. C., Yang, H. S., Lyu, Y. S., Baek, S. H., Lee, H. J., and Kim, H. M. (2003):
The effect of acupuncture on proinflammatory cytokine production in patients with chronic headache: a preliminary report.
Am. J. Chin Med. 31, 945-954

31. Jeong, H. J., Kim, B. S., Oh, J. G., Kim, K. S., and Kim, H. M. (2002):
Regulatory effect of cytokine production in asthma patients by SOOJI CHIM (Koryo Hand Acupuncture Therapy).
Immunopharmacol. Immunotoxicol. 24, 265-274

32. Kingery, W. S. (1997):
A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes.
Pain 73, 123-139
33. Kleinhenz, J. (1995):
Acupuncture mechanisms, indications and effectiveness according to recent western literature.
Am. J. Acupuncture 23, 211-218
34. Kong, J., Fufa, D. T., Gerber, A. J., Rosman, I. S., Vangel, M. G., Gracely, R. H., and Gollub, R. L. (2005):
Psychophysical outcomes from a randomized pilot study of manual, electro, and sham acupuncture treatment on experimentally induced thermal pain.
J. Pain 6, 55-64
35. Kong, J., Gollub, R. L., Rosman, I. S., Webb, J. M., Vangel, M. G., Kirsch, I., and Kaptchuk, T. J. (2006):
Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging.
J. Neurosci. 26, 381-388

36. Kou, W., Bell, J. D., Gareus, I., Pacheco-Lopez, G., Goebel, M. U., Spahn, G., Stratmann, M., Janssen, O. E., Schedlowski, M., and Dobos, G. J. (2005):
Repeated acupuncture treatment affects leukocyte circulation in healthy young male subjects: a randomized single-blind two-period crossover study. *Brain Behav. Immun.* 19, 318-324
37. Kubiena, G. (1989):
Considerations of the placebo problem in acupuncture. Reflections on usefulness, ethical justification, standardization and differentiated use of placebos in acupuncture.
Wien. Klin. Wochenschr. 101, 362-367
38. Kvorning, N., Christiansson, C., Beskow, A., Bratt, O., and Akeson, J. (2003):
Acupuncture fails to reduce but increases anaesthetic gas required to prevent movement in response to surgical incision.
Acta Anaesthesiol. Scand. 47, 818-822
39. Langevin, H. M., Churchill, D. L., and Cipolla, M. J. (2001):
Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture.
FASEB J. 15, 2275-2282

40. Langevin, H. M., Churchill, D. L., Wu, J., Badger, G. J., Yandow, J. A., Fox, J. R., and Krag, M. H. (2002):
Evidence of connective tissue involvement in acupuncture.
FASEB J. 16, 872-874

41. Lee, H. Ernst, E. (2005):
Acupuncture analgesia during surgery: a systematic review.
Pain 114, 511-517

42. Lee, P. K., Anderson, T. W., Modell, J. H., and Saga, S. A. (1975):
Treatment of chronic pain with acupuncture.
JAMA 232, 1133-1135

43. Lehmann, T. R., Russell, D. W., Spratt, K. F., Colby, H., Liu, Y. K., Fairchild, M. L., and Christensen, S. (1986):
Efficacy of electroacupuncture and TENS in the rehabilitation of chronic low back pain patients.
Pain 26, 277-290

44. Lewith, G. T. Machin, D. (1983):
On the evaluation of the clinical effects of acupuncture.
Pain 16, 111-127

45. Liu, X., Zhu, B., and Zhang, S. X. (1986):
Relationship between electroacupuncture analgesia and descending pain
inhibitory mechanism of nucleus raphe magnus.
Pain 24, 383-396
46. Lucas, A., Holtmann, G., Gerken, G., Pietsch, A., Braun-Lang, U., Gilani,
K., Strassburger, K., Gesing, S., Janssen, O. E., Kavelaars, A., Heijnen, C.
J., Schedlowski, M., and Elsenbruch, S. (2006):
Visceral pain and public speaking stress: neuroendocrine and immune cell
responses in healthy subjects.
Brain Behav. Immun. 20, 49-56
47. Lundeberg, T. (1984):
A comparative study of the pain alleviating effect of vibratory stimulation,
transcutaneous electrical nerve stimulation, electroacupuncture and
placebo.
Am. J. Chin Med 12, 72-79
48. Lundeberg, T., Hode, L., and Zhou, J. (1987):
A comparative study of the pain-relieving effect of laser treatment and
acupuncture.
Acta Physiol Scand. 131, 161-162
49. Macdonald, A. J., Macrae, K. D., Master, B. R., and Rubin, A. P. (1983):
Superficial acupuncture in the relief of chronic low back pain.
Ann. R. Coll. Surg. Engl. 65, 44-46

50. Mendelson, G., Selwood, T. S., Kranz, H., Loh, T. S., Kidson, M. A., and Scott, D. S. (1983):
Acupuncture treatment of chronic back pain. A double-blind placebo-controlled trial.
Am. J. Med 74, 49-55

51. Molsberger, A.Hille, E. (1994):
The analgesic effect of acupuncture in chronic tennis elbow pain.
Br. J. Rheumatol. 33, 1162-1165

52. Moore, M. E.Berk, S. N. (1976):
Acupuncture for chronic shoulder pain. An experimental study with attention to the role of placebo and hypnotic susceptibility.
Ann. Intern. Med 84, 381-384

53. O'Connor, J. und Bensky, D. (1987):
Acupuncture. A comprehensive Text.
Seattle: Eastland Press

54. Paterson, C.Dieppe, P. (2005):
Characteristic and incidental (placebo) effects in complex interventions such as acupuncture.
BMJ 330, 1202-1205

55. Petersen, K. L. Rowbotham, M. C. (1999):
A new human experimental pain model: the heat/capsaicin sensitization model.
Neuroreport 10, 1511-1516

56. Petti, F., Bangrazi, A., Liguori, A., Reale, G., and Ippoliti, F. (1998):
Effects of acupuncture on immune response related to opioid-like peptides.
J. Tradit. Chin Med. 18, 55-63

57. Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A., and Buckingham, B. (1983):
The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain.
Pain 17, 45-56

58. Resch, K. L. Ernst, E. (1995):
Proving the effectiveness of complementary therapy. Analysis of the literature exemplified by acupuncture.
Fortschr. Med 113, 49-53

59. Reston (1971):
Now, let me tell you about my appendectomy in Peking.
NewYork Times (26.06.1971)

60. Richardson, P. H. Vincent, C. A. (1986):
Acupuncture for the treatment of pain: a review of evaluative research.
Pain 24, 15-40

61. Seminowicz, D. A. (2006):
Believe in your placebo.
J. Neurosci. 26, 4453-4454

62. Sood, A., Sood, R., Bauer, B. A., and Ebbert, J. O. (2005):
Cochrane systematic reviews in acupuncture: methodological diversity in
database searching.
J. Altern. Complement Med. 11, 719-722

63. Spoerel, W. E. (1976):
Acupuncture analgesia in China
Anaesthesist 25, 197-203

64. Stener-Victorin, E., Cummings, M., and Lundeberg, T. (2005):
Comment on: Acupuncture analgesia during surgery: a systematic review
by Hyangsook Lee and Edzard Ernst, Pain 114 (2005) 511-517.
Pain 117, 237-238

65. Streitberger, K.Kleinhenz, J. (1998):
Introducing a placebo needle into acupuncture research.
Lancet 352, 364-365

66. Streitberger, K.Vickers, A. (2004):
Placebo in acupuncture trials.
Pain 109, 195-199

67. Stux, G. (2003):
Background and Theory of Traditional Chinese Medicine.
Berlin: Springer-Verl. s. bes. S. 87-121
68. Stux, G. und Pomeranz, B. (1995):
Basics of Acupuncture.
Berlin: Springer-Verl.
69. Stux, G., Stiller, N., Berman, B., und Pomeranz, B. (2003):
Akupunktur- Lehrbuch und Atlas.
Berlin: Springer-Verl.
70. ter Riet, G., Kleijnen, J., and Knipschild, P. (1990):
Acupuncture and chronic pain: a criteria-based meta-analysis.
J. Clin. Epidemiol. 43, 1191-1199
71. Trotter, J. (19-1-2000):
Software: WinMDI Version 2.8, build #13
Online: <http://facs.scripps.edu/>
72. Turner, J. A., Deyo, R. A., Loeser, J. D., Von Korff, M., and Fordyce, W. E.
(1994):
The importance of placebo effects in pain treatment and research.
JAMA 271, 1609-1614

73. Vincent, C. Lewith, G. (1995):
Placebo controls for acupuncture studies.
J. R. Soc. Med. 88, 199-202
74. White, P., Lewith, G., Hopwood, V., and Prescott, P. (2003):
The placebo needle, is it a valid and convincing placebo for use in
acupuncture trials? A randomised, single-blind, cross-over pilot trial.
Pain 106, 401-409
75. Witt, C., Brinkhaus, B., Jena, S., Linde, K., Streng, A., Wagenpfeil, S.,
Hummelsberger, J., Walther, H. U., Melchart, D., and Willich, S. N. (2005):
Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial.
Lancet 366, 136-143
76. Wohrl, S. Hemmer, W. (2001):
Placebos and pain management.
Lancet 358, 1101-1102
77. Wu, D. Z. (1990):
Acupuncture and neurophysiology.
Clin. Neurol. Neurosurg. 92, 13-25
78. Yang, J. (1601):
The Golden needle and other Odes of traditional Acupuncture.
Edinburgh: Churchill Livingstone

79. Zijlstra, F. J., van den Berg-de Lange, Huygen, F. J., and Klein, J. (2003):

Anti-inflammatory actions of acupuncture.

Mediators. Inflamm. 12, 59-69

7 Anhang

Allgemeine Abkürzungen

Abb.	Abbildung
CD	Cluster of Differentiation
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorter
NRS	Numerische Rating Skala
SEM	Standard Error of the mean
Tab.	Tabelle
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation

Abkürzungen für Akupunkturpunkte

Dickdarm	Large Intestine	LI	大肠经 手阳明
Magen	Stomach	St	胃经 足阳明
Milz-Pankreas	Spleen	Sp	脾经 足太阴
Perikard	Pericardium	P	心包经 手厥阴
Sanjiao, (dreiteiliger Erwärmer)	Sanjiao	SJ	三焦经 手少阳

8 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Peters für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, seine nie endende Diskussionsbereitschaft und fachlichen Ratschläge.

Bei Frau Dr. med. Ute Tallen und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Eikermann möchte ich mich für die Unterstützung und den persönlichen Einsatz in allen Phasen dieser Arbeit bedanken.

Aus der Abteilung für Medizinische Psychologie danke ich Herrn Professor Manfred Schedlowski für die Bereitstellung des FACSCalibur und Frau Dipl.-Biol. Ayscha Lucas, Frau Dr. rer. medic. Marion Göbel, sowie Herrn Dr. med. Kou Wei für ihre Unterstützung und freundliche Atmosphäre.

Frau Ursula Brecklinghaus, Frau Bärbel Hermann, Herrn Dr. med. Peter Brendt, Herrn Dr. med. Stephan Sixt und Herrn Dr. med. Gunther Riest aus unserem Labor danke ich für Ihre endlose Hilfsbereitschaft und die allzeitige Unterstützung. Ihr seid die Besten!

Von Herzen danke ich meinen Eltern Gunhild und Eberhard Dreyer und meiner kleinen Schwester Svaantje, die mich immer liebevoll unterstützen.

Vor allem danke ich meiner geliebten Ehefrau Dr. med. Joy Schwartz, ohne die ich so oft beinahe verzweifelt wäre und ohne deren Rat diese Arbeit nicht gelungen wäre.

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name:	Sven Christian Dreyer
Wohnort:	Düsseldorf-Kaiserswerth
Geburtsdatum:	21.02.1975
Geburtsort:	Duisburg
Familienstand:	verheiratet

Schulbildung:

1981 – 1985	Grundschule, Duisburg
1985 – 1994	Städtisches Landfermann-Gymnasium Duisburg
1991	Hurstpierpoint College, West-Sussex, England
	Abschlüsse: 1 A-Level, 5 GCSEs
1994	Abitur

Hochschulbildung:

1994 – 2000	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
8/1996	Ärztliche Vorprüfung
8/1997	Erstes Staatsexamen
3/2000	Zweites Staatsexamen
5/2001	Drittes Staatsexamen
3/2000 - 5/2001	Praktisches Jahr im Hospital zum Heiligen Geist, Kempen (Lehrkrankenhaus der Universität D-dorf)

Beruflicher Werdegang:

7/2001 bis 8/2003	Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie im Florence Nightingale Krankenhaus der Kaiserswerther Diakonie, Düsseldorf
9/2003 bis 6/2007	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikum Essen
7/2007 bis dato	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikum Düsseldorf