

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Naturheilkunde und integrative Medizin der Kliniken Essen-Mitte

Der Effekt der Akupunktur auf einen experimentellen Schmerzreiz

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

Vorgelegt von  
Tim Frederik Gabriel  
aus Essen  
2022

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/78600

**URN:** urn:nbn:de:hbz:465-20230706-105125-1

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Gustav J. Dobos  
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Küper

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Mai 2023

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG .....	6
1.1 Die Geschichte der Akupunktur .....	6
1.1.1 Die Entwicklung in China .....	6
1.1.2 Die Entwicklung in Europa .....	8
1.2 Akupunktur im wissenschaftlichen Kontext .....	12
1.2.1 Geschichte der klinischen Forschung .....	12
1.2.2 Geschichte der Grundlagenforschung .....	15
1.3 Der aktuelle Forschungsstand der Akupunktur .....	17
1.3.1 Klinische Forschung .....	17
1.3.2 Grundlagenforschung .....	19
1.4 Der Schmerz .....	21
1.4.1 Grundlagen .....	21
1.4.2 Experimenteller Schmerz .....	24
1.4.3 Ischämieschmerz .....	25
1.4.4 Medikamentöse Analgetika .....	25
1.4.5 Opioide .....	26
1.4.6 Tramadol .....	26
1.4.7 Nicht-Opioide-Analgetika .....	27
1.4.8 Ibuprofen .....	28
1.5 Die Placebo-Antwort .....	28
1.6 Relevanz dieser Studie .....	29

2	MATERIAL UND METHODEN.....	31
2.1	Studienteilnehmer .....	31
2.2	Studiendesign .....	32
2.3	Der Schmerzreiz .....	33
2.4	Das Akupunktur-Schema .....	35
2.5	Nebenwirkungen.....	37
2.6	Statistik.....	37
3	ERGEBNISSE.....	39
3.1	Baseline-Messung .....	39
3.2	Mittlere Schmerzintensität .....	39
3.3	Zeit bis zum Erreichen von NAS = 10 .....	40
3.4	Schmerz-Toleranz-Index.....	42
4	DISKUSSION .....	43
4.1	Studienergebnisse .....	43
4.2	Der Placebo-Effekt.....	43
4.3	Wirkstärke des Ibuprofens .....	44
4.4	Die Opiatwirkung .....	44
4.5	Akupunktur mit Elektrostimulation im Vergleich .....	46
4.6	Unterschiede zwischen Elektroakupunktur, manueller Akupunktur und TENS .....	49
4.7	Folgestudien .....	50
4.8	Klinischer Bezug .....	51

5 ZUSAMMENFASSUNG.....	52
6 LITERATURVERZEICHNIS .....	53
7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	65
8 TABELLENVERZEICHNIS.....	66
9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	67
10 DANKSAGUNG .....	69
11 LEBENSLAUF.....	70

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Die Geschichte der Akupunktur

### 1.1.1 Die Entwicklung in China

Die Akupunktur entstand in China der Legende nach, als ein Soldat nach einer leichten Pfeilverletzung verwundet feststellte, dass nicht nur die Wunde, sondern auch eine Organerkrankung heilte, die ihm schon länger Probleme bereitet hatte.

Wahrscheinlich, aber darüber kann natürlich nur spekuliert werden, begleitet das instinktive Manipulieren von (schmerzhaften) Körperreizpunkten den Menschen schon sehr lange und erfuhr im Verlauf seiner Geschichte eine immer weitere Verfeinerung, sowohl was die Anzahl und Lokalisation der Reizpunkte, als auch die Art des Reizes betrifft. Dafür spricht, dass schon in Gräbern, die 5000 – 6000 Jahre alt sind, Reizwerkzeuge, wie spitze Steine, Bambussplitter und Fischgräten gefunden wurden (Ma, 1992) und auch die Gletscherleiche Ötzi (3340 v. Chr.) Tätowierungen an bestimmten Reizpunkten aufweist (Dorfer et al., 1999).

Die ersten schriftlichen Abhandlungen über Akupunktur und Moxibustion (die Anwendung von Wärme an Reizpunkten) in China entstanden wohl im 3.-1. Jh. v. Chr., was durch die Entdeckung von bis dahin unbekanntem medizinischen Texten u.a. in einer 168 v. Chr. geschlossenen Grabstätte erstmals sicher belegt werden konnte (Harper, 1998). Das älteste überlieferte Grundlagenwerk, der Innere Klassiker des gelben Kaisers, wird zwar einem der Urkaiser zugeschrieben, ist aber ebenfalls erst in dieser Epoche entstanden (Unschuld, 2013).

Bereits dort werden Konzepte, wie Yin/Yang, fünf Elemente, Qi, Akupunktur, etc. erwähnt (Ma, 1992).

Interessant ist, dass auch Hua Tuo, ein legendärer chinesischer Arzt, schon gegen Ende der Han-Dynastie gelebt haben soll. Die ihm zugeschriebenen Hua Tuo-Punkte links und rechts der Wirbelsäule werden heute noch gerne genutzt und legen aufgrund ihrer Lokalisation und Indikation ein Grundverständnis segmentaler Zusammenhänge nahe (Cabioglu and Arslan, 2008).

Ungefähr 500 n. Chr. verfasste Sun Simiao einen wichtigen Text über die Akupunktur, in dem auch die sogenannten "Ashi"-Punkte (loko-regionäre Triggerpunkte) erstmals Erwähnung finden (Jiang and Zhao, 2016).

Eine herausragende Zusammenfassung des Wissens über die traditionelle chinesische Akupunktur bildet das Werk "Die Summe der Aku/Moxa-Therapien", welches 1601 in der Ming-Dynastie (1368 – 1644 n. Chr.) von Yang Jizhou veröffentlicht wurde. Das heute verwendete Meridiankonzept, die 365 Akupunkturpunkte, sowie Indikation und Wirkung der einzelnen Punkte sind dort detailliert beschrieben (White and Ernst, 2004). In der darauffolgenden Qing-Dynastie (1644 – 1911 n. Chr.) fand nur noch wenig Entwicklung in der traditionellen Medizin statt. Gerade das Ansehen von Akupunktur und Moxibustion sank. Der berühmte Akupunkteur Xu Dachun lamentierte 1757, die Akupunktur sei eine verlorene Tradition, obwohl ihr im "Gelben Kaiser" oft der Vorzug vor der Phytotherapie gegeben wird. Das läge daran, dass die Akupunktur schwieriger zu erlernen sein und Schmerz für den Patienten bedeute (Ma, 2000).

Das Jahr 1822 stellt einen weiteren Tiefpunkt dar. Der damalige Herrscher Dao Guang gab das Edikt aus, dass Akupunktur und Moxibustion nicht geeignet seien, den Kaiser zu behandeln und deshalb an der kaiserlichen medizinischen Akademie verboten seien. Die Gründe hierfür sind unbekannt und Gegenstand einiger Spekulationen. Es ist durchaus möglich, dass der bei den Han-Chinesen unbeliebte Mandschu-Herrscher Angst um seine Sicherheit hatte (Ma, 2000), aber auch, dass er auf Anraten einer medizinischen Kommission gehandelt hat (Lehmann, 2013).

Was auch immer der Grund war, das Aufkommen der westlichen Medizin in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts trug ihr Übriges zum Niedergang der traditionellen Heilmethoden bei, die der analytischen Logik der modernen Wissenschaft wenig entgegenzusetzen hatten. Zu Anfang des 20. Jahrhunderts gab es sogar mehrere Versuche, die Akupunktur in China zu verbieten (Ma, 1992).

Erst unter Mao gewann die Akupunktur ab 1950 wieder mehr Ansehen. Dabei mögen nationalistische und pragmatische Gründe eine Rolle gespielt haben. Nach Eigenart der kommunistischen Partei kam es zu einer Umstrukturierung der traditionellen chinesischen Medizin, in der sie in Einklang mit schulmedizinischen und marxistischen Ansichten gebracht wurde. Was dem einen oder anderen widersprach, wurde entfernt (Unschuld, 1991). In dieser heute weltweit gelehrten Form unterscheidet sich die

Akupunktur deutlich von der traditionell überlieferten Form und wird deshalb auch "neue chinesische Akupunktur" genannt (Birch and Kaptchuk, 1999).

Der Name geht auf das Lehrbuch der Akupunktur "New Science of Acupuncture and Moxibustion" zurück, welches 1951 von Zhu Lian veröffentlicht wurde und die Grundlage für die Akupunkturausbildung in China darstellt (Fan, 2011).

### 1.1.2 Die Entwicklung in Europa

Erste Erwähnung fand die Akupunktur im 16. Jahrhundert durch portugiesische Jesuiten. Die ersten ausführlicheren Beschreibungen verfassten zwei Ärzte der "Dutch East India Company", die in Japan arbeiteten. Willen ten Rhine schrieb 1683: *"Akupunktur und Moxibustion sind die zwei primären Interventionen bei den Japanern und Chinesen, um sie von allen Schmerzen zu befreien"*. Sein Nachfolger war Engelbert Kaempfer, der 1712 eine sehr detaillierte und wohlwollende Beobachtung der Akupunktur verfasste, die in mehrere europäische Sprachen übersetzt wurde und eine dementsprechend große Leserschaft hatte (Arnold, 1976).

Auch der große deutsche Chirurg Lorenz Heister erwähnte 1758 in seinem Standardwerk über die Chirurgie die Akupunktur und trug damit weiter zum europäischen Interesse bei (Unschuld, 1997).

Zu diesem Zeitpunkt war die Akupunktur in Europa für die meisten Ärzte nicht mehr, als eine exotische Kuriosität. Allein der Kommentar von Gerard van Swieten, immerhin Schüler von Herman Boerhaave (Boerhaave-Syndrom) und Leibarzt der österreichischen Kaiserin, zeugt von bemerkenswertem Verständnis:

*"Das Nadelstechen der Japaner und das Brennen auf verschiedenen Körperstellen mit der Moxa scheint durch Reizung der Nerven auf anderen Teilen des Körpers liegende Schmerzen und Krämpfe auf eine wunderbare Weise zu lindern.*

*Es wird daher ein wunderbar nützliches Geschäft sein, wenn man die wunderbare Gemeinschaft, welche die Nerven untereinander haben, kennenlernt und zu erforschen sich bemüht, an welchem Punkt solche Nerven sind, durch deren Reizung die übrigen Krämpfungen können gestillt werden.*

*Der Arzt in Asien, der keine Anatomie kennt, hat solche Punkte durch Übungen kennengelernt." (Feucht, 2017a)*



Dieser ersten Phase des kritischen Beügens folgte zu Beginn des 19. Jahrhunderts die zweite Phase der europäischen Akupunkturgeschichte. Es gab erste Bemühungen in Frankreich, die Akupunktur auch zu praktizieren. Louis Berlioz beschrieb in seinen Memoiren den Behandlungsversuch eines "nervösen Fiebers" mit gutem Erfolg (Berlioz, 1816). Da die Patientin danach noch eine Dauertherapie mit Opium und Branntwein erfuhr, würde man nach heutigen Standards wohl eher von mäßigem Erfolg sprechen.

Die damalige europäische Akupunkturpraxis entsprach dabei einem "locus dolendi"-Stechen mit obskuren Werkzeugen und abstrusen Theorien. Das tat der steigenden Popularität der Akupunktur jedoch keinen Abbruch (Feucht, 2017b).

Die erste Akupunkturbehandlung in Deutschland führte Heinrich Sabatier von Michaelis, der spätere Leibarzt des preußischen Königs, 1824 durch. Zuerst behandelte er eine Dame, welche "an einem Rheumatismus der linken oberen Hälfte des Rückens litt." und später auch sich selbst bei einem "Rheumatismus des linken Schenkels" (Arnold, 1976).

Im gleichen Jahr erschien auch das erste deutschsprachige Werk über die Akupunktur, eine Übersetzung von "*A treatise of acupuncture*" des Engländers J. Churchill, welches wiederum in großen Teilen dem Werk von Berlioz entsprach (Feucht, 2017b).

Ein Jahr später lernte Johann von Wiebel, auch ein Leibarzt des preußischen Königs, bei einem Staatsbesuch in der Pariser Praxis von Jean-Baptiste Sarlandière die Akupunktur kennen und brachte begeistert dessen Buch "*Mémoires sur l'électropuncture etc. suivis d'un traité de l'acupuncture*" mit nach Deutschland zurück. Ein erwähnenswertes Buch, weil es zeigt, dass schon in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts die elektrische Stimulation der Akupunkturadeln in Europa angewendet wurde (Feucht, 2017b).

Die anfängliche Euphorie für die Akupunkturbehandlung ebte nach einigen gescheiterten Behandlungsversuchen bis 1845 deutlich ab und geriet schließlich in Vergessenheit (Feucht, 2017b).

Vor dem Hintergrund, dass das Wissen um die zugrundeliegenden Konzepte der Punktauswahl und die praktische Anwendung sehr gering war, ist das nicht weiter verwunderlich.

Dieses änderte sich erst mit der Veröffentlichung "*La Médecine chez les Chinois*" von Captain Dabry de Thiersant. Er war französischer Konsul in China von 1857 – 1871 und schrieb 1863 das erste westliche Lehrbuch über chinesische Medizin und Akupunktur aus authentischen chinesischen Quellen (Unschuld, 1997).

Einige französische Schriften fanden den Weg nach Nordamerika, wo das Interesse aber verhalten blieb. Hauptsächlich befasste sich B. F. Bache (ein Urenkel von Benjamin Franklin) damit und probierte die Akupunkturbehandlung 1825 an Gefangenen des Staatsgefängnisses von Philadelphia aus. Trotz guter Erfolge fand er wenige Nachahmer, so dass auch dort die Akupunktur wieder in Vergessenheit geriet (Kaplan, 1997). Erwähnenswert ist sicher, dass Sir William Osler, einer der Väter der modernen Medizin, die Akupunktur 1892 in seinem Standardwerk "*The Principals and Practices of Medicine*" bei Lumbago empfahl (Kaplan, 1997).

Einen weiteren Aufschwung erlebte die Akupunktur in Europa zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Den größten Anteil daran hatte sicherlich Georges Soulié de Morant, der auch der "Vater der europäischen Akupunktur" genannt wird. Er war ein französischer Diplomat, der längere Zeit in China verbracht hatte und gute Kenntnisse der chinesischen Sprache gehabt haben soll. Ab 1929 schrieb er Artikel und Bücher zu dem Thema, wobei seine fünfbändige Abhandlung "*L'acupuncture Chinoise*", die er ab 1939 veröffentlichte, sicher den größten Einfluss auf die weitere Entwicklung der Akupunktur in Europa gehabt hat (Mezard, 2018). Allerdings sind seine Biographie und seine Fähigkeiten umstritten (Lehmann, 2010).

Auch in Deutschland wuchs das Interesse an der Akupunktur im letzten Jahrhundert wieder. Franz Hubötter kann als Vorreiter der chinesischen Medizin in Deutschland des 20. Jahrhunderts gelten. Er war Arzt sowie Sinologe und verbrachte, mit Unterbrechungen, mehrere Jahrzehnte in China. Neben seiner Arbeit in Missionsspitalern reichte er 1913 seine, zum damaligen Zeitpunkt, einzigartige Habilitationsschrift "*Beiträge zur Kenntnis der chinesischen sowie der tibetisch-mongolischen Pharmakologie*" ein und war ab 1922 außerordentlicher Professor für Medizingeschichte in Berlin. Hubötter verfasste 1929 mit "*Die chinesische Medizin zu Beginn des XX. Jahrhunderts und ihr historischer Entwicklungsgang*." ein deutsches Standardwerk zur chinesischen Medizingeschichte. Er kehrte 1953 nach Deutschland zurück und praktizierte bis zu seinem Tod 1967 als einer der ersten Akupunktur in seiner Praxis in Berlin (Goldmann, 1991). Wegen seiner langen Asienaufenthalte hatte er wenig europäische Schüler und sein Einfluss auf die deutsche Akupunktur blieb beschränkt.

Einer seiner Schüler soll aber Gerhard Bachmann gewesen sein (Kunkel et al., 2004), welcher zusammen mit einigen ärztlichen Kollegen (Erich Stiefvater, Heribert Schmidt,

Georg König u.a.) ein Jahr nach dem wegweisenden "4. internationalen Kongress für Akupunktur" in Paris (1950) die erste deutsche Gesellschaft für Akupunktur gründete (Arnold, 1976). Später wurde sie in "Deutsche Ärztesgesellschaft für Akupunktur (DÄGfA)" umbenannt und ist heute die größte deutsche Akupunkturgesellschaft (Tipl et al., 2010).

Der rege Austausch mit den französischen Kollegen um G. de Morant (P. Ferreyrolles, R. de la Fuye) seit dem Pariser Weltkongress hatte großen Einfluss auf die Anfänge der deutschen Gesellschaft, deren Gründer anfangs noch versuchten, der Akupunktur durch die Kombination mit "etablierteren" Methoden akademischen Halt zu geben. Zum Ausdruck kommt das in den zu dieser Zeit veröffentlichten Lehrbüchern.

Das erste deutsche Lehrbuch "*Die moderne Akupunktur*" (1952) von H. Schmidt ist eine verkürzte Übersetzung von R. de la Fuyes Werk "*Traité d'Acupuncture – la Synthèse de l'Acupuncture et de l'Homéopathie*" von 1947. Wie der Name vermuten lässt, ein Versuch der Kombination von Akupunktur und Homöopathie, die sogar eine eigene Bezeichnung, "Homöosiniatrie" erhielt (DeLaFuye and Schmidt, 1952).

Einen anderen Weg beschritt E. Stiefvater, der 1953 in "*Akupunktur als Neuraltherapie*" versuchte, durch Vergleiche mit der westlichen Neuraltherapie, eine gewisse Bestätigung der Akupunkturwirkung zu finden (Stiefvater, 1953).

G. Bachmann war von einer autoregulativen Wirkung der Akupunktur überzeugt, was im Titel seines 1959 erschienenen Buches "*Die Akupunktur – Eine Ordnungstherapie*" zum Ausdruck kam (Bachmann et al., 1959).

Erst ein Japanaufenthalt H. Schmidts 1954 führte zu einer Umorientierung hin zur reinen Lehre nach chinesisch-japanischen Vorbildern (Arnold, 1976).

Eine enge Zusammenarbeit bestand auch mit Johannes Bischo, der 1954 die österreichische Akupunkturgesellschaft (ÖGA) gründete (Wolkenstein, 2000). Seit 1957 bringen die DÄGfA und die ÖGA die "Deutsche Zeitschrift für Akupunktur (DZA)" gemeinsam heraus. In der DZA wurde auch die französische Ohrakupunktur nach Nogier zum ersten Mal beschrieben (Nogier, 1957).

Zu neuen Impulsen aus China kam es wegen der angespannten politischen Situation erst wieder zu Anfang der 70er Jahre, als der amerikanische Journalist James Reston in China appendektomiert werden musste und bei seiner Rückkehr in der *New York Times*

begeistert über die postoperative schmerzlindernde Wirkung der Akupunktur berichtete (Reston, 1971).

Dies führte zu einigen Forschungsreisen westlicher Ärzte, die sich besonders für die intraoperative Akupunktur-Analgesie, bei der große Operationen nur unter der analgetischen Wirkung der Nadeln durchgeführt werden, interessierten. Nach positiven Berichten (Dimond, 1971) war die Euphorie im Westen groß, so dass auch dort Eingriffe unter Elektro-Stimulations-Analgesie (ESA) vorgenommen wurden. Es war J. Bischko, der an der Universität in Wien zum ersten Mal eine Tonsillektomie unter der beschriebenen Methode durchführte (Benzer et al., 1972). Auch wenn die Akupunktur-Analgesie sich nicht durchsetzte, war der Grundstein für einen deutsch-chinesischen Austausch gelegt, so dass ab Mitte der 70er Jahre westliche Ärzte Akupunktur in China lernen konnten (König and Wancura-Kampik, 1979) und erste Vorlesungen über Akupunktur an deutschen Universitäten etabliert wurden (Stör et al., 2002).

## 1.2 Akupunktur im wissenschaftlichen Kontext

Die traditionelle chinesische Medizin entwickelte sich in China als Erfahrungsmedizin. Die Konzepte beruhen größtenteils auf langer klinischer Beobachtung von Wirkungen einzelner und komplexerer Interventionen auf den menschlichen Organismus und dem Versuch, bestimmte Muster daraus abzuleiten.

Erst die analytisch geschulten Denker des 19. und 20. Jahrhunderts versuchten, der Akupunktur ein wissenschaftliches Fundament zu geben.

### 1.2.1 Geschichte der klinischen Forschung

Die ersten Fallbeschreibungen zur Akupunktur bei Rheuma, Arthritis und Steifigkeit der Muskeln und Gelenke lieferte Berlioz (Berlioz, 1816). Ihm folgten weitere Fallbeschreibungen aus Europa und den USA.

Im Jahr 1826 findet die Akupunktur im Editorial des britischen *Lancet* erste Erwähnung (Wansbrough, 1826). Die erste größere Fallserie in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlichte Bache im gleichen Jahr im *North American Medical and Surgical Journal*. Darin beschreibt er die Akupunkturbehandlung bei insgesamt 17 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen. Von diesen Patienten heilte er sieben, bei weiteren sieben konnte er eine deutliche Symptomreduktion erzielen und drei Patienten

blieben ohne Effekt. Er folgerte damals schon: "*a proper remedy in almost all diseases, whose prominent symptom is pain.*" (Bache, 1826).

Sonst ging die wissenschaftliche Aufarbeitung des Themas im 19. Jahrhundert nicht über einzelne Fallbeschreibungen hinaus.

Eine Studie sticht wegen ihres Umfangs und der klinischen Relevanz hervor. Im *Lancet* wurde 1893 eine Fallserie von 1000 Patienten mit Ischialgie-Syndrom beschrieben, von denen 100 mit Akupunktur behandelt wurden. Bei Entlassung der akupunktierten Patienten waren 56 geheilt, 32 stark gebessert, 10 gebessert und 2 unverändert. Begeistert schließt der Autor: "*... if every case of sciatica beginning acutely or subacutely were to be treated by absolute rest, together with acupuncture ... I do not think there would be the number of chronic and relapsing cases that one so often sees.*" (Gibson, 1893)

Das Aufkommen der modernen Methoden der Biostatistik in den 1950er Jahren beeinflusste natürlich auch die Akupunkturforschung. Das Wissen um Verzerrungen und der Wunsch, sie zu minimieren, führten zu kontrolliert-randomisierten Studiendesigns (RCT).

Die erste kontrollierte klinische Studie zur Akupunktur wurde 1965 in Japan von Kinoshita veröffentlicht; die erste Randomisierung erfolgte 1970 von Debata (Tsukayama and Yamashita, 2002).

Dass die Pionierarbeit dort geleistet wurde, wird verständlich, wenn man den hohen Entwicklungsstand des Landes und den hohen Stellenwert der Akupunktur in der japanischen Gesellschaft bedenkt. Aus letzterem Grund beschäftigten sich die Forscher dort auch eher mit der Frage nach der geeigneten Methode, als mit der spezifischen Wirkung der Akupunktur und veröffentlichten bis in die 1990er Jahre durchweg positive Ergebnisse (Tsukayama and Yamashita, 2002).

Im weiteren Verlauf hatte wohl die Akupunkturforschung in den USA den größten Effekt auf die weltweite Akzeptanz dieser Methode.

Im Zuge der Publikation der oben erwähnten Akupunktur-Erfahrung des James Reston (Reston, 1971) kam es zu einer ersten Welle der westlichen Akupunkturforschung. Auf dieser Grundlage ist auch der hohe Anteil der Studien, welche sich mit der analgetischen Wirkung der Akupunktur beschäftigen, nachvollziehbar.

1972 erlaubte das National Institute of Health (NIH) die Durchführung von Akupunkturstudien in Nordamerika (Ulett et al., 1998).

Zwei Jahre später klassifizierte die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) die Akupunktur 1973 als "investigational device" (Kaplan, 1997).

Im New England Journal of Medicine (NEJM) wurde 1975 die erste einflussreiche Interventionsstudie (RCT) veröffentlicht (Gaw et al., 1975). Gaw verglich 40 Patienten mit arthrotischen Beschwerden. Die Interventionsgruppe erhielt Akupunktur nach TCM-Konzept ('Verum'-Akupunktur) und die Kontrollgruppe eine Nadelung an nicht-klassischen Punkten ('Sham'-Akupunktur) über einen Zeitraum von elf Wochen. Beide Gruppen besserten sich signifikant, aber es bestand keine Signifikanz zwischen Interventions- und Placebogruppe.

In den 80er Jahren folgten weitere klinische Studien zu verschiedenen Fragestellungen, die dazu beitrugen, die Wirksamkeit der Akupunktur wissenschaftlich zu konsolidieren (Zhuang et al., 2013), wobei anzumerken ist, dass die Aussagekraft der meisten RCT's wegen der geringen Grösse begrenzt war.

Um die Aussagekraft der Studien zu erhöhen, ging man deshalb Anfang der 90er Jahre dazu über, Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten anzufertigen. Gute Beispiele sind die Übersichtsarbeit von ter Riet, der die Daten von 51 RCT's zum Thema "acupuncture and chronic pain" bewertete (Ter Riet et al., 1990) und die Meta-Analyse von Patel und Kollegen, die die Daten von 14 RCT's zum gleichen Thema poolten (Patel et al., 1989).

Wegen der nach heutigen Standards eingeschränkten Qualität der meisten Studien konnten keine eindeutigen Schlüsse aus den ersten Meta-Analysen gezogen werden.

Als dieses Problems deutlich wurde, bemühte man sich um höhere Standards im Studiendesign (Jadad, 1996). Zudem wurde mit dem Entstehen der Cochrane Collaboration die korrekte Methodik zum Erstellen von systematischen Übersichtsarbeiten verfeinert, so dass zum Ende der 90er Jahre die ersten methodisch einwandfreien Arbeiten erschienen (Ezzo et al., 2000).

Im April 1994 fand ein richtungsweisender, vom NIH organisierter, Workshop statt, indem die bisherige Akupunkturforschung leitenden Beamten der FDA präsentiert wurde. Die Ergebnisse veranlassten die FDA dazu, den Nadeln 1996 den Status eines "medical device" zu geben und sie damit als "sicher und wirksam, mit Einschränkungen" (Klasse II) einzustufen (Stux et al., 2008).

Ein weiteres Ereignis mit erheblicher Tragweite markiert die 1997 durchgeführte Konsensus-Konferenz des NIH zum Thema Akupunktur, in der die Wirksamkeit der Akupunktur bei verschiedenen Indikationen bestätigt und weitere Forschung empfohlen wurde (NIH, 1998). Dieses hatte weitreichende politische Konsequenzen. Zum einen wurde die Akupunktur bei bestimmten Indikationen Leistung der amerikanischen Krankenkassen und zum anderen kam es zu einer erheblichen Zunahme der bereitgestellten Forschungsgelder (Stux et al., 2008).

### 1.2.2 Geschichte der Grundlagenforschung

Im Prinzip markiert die oben zitierte Sicht auf die Akupunktur von van Swieten 1755 den Beginn der westlichen Grundlagenforschung (Zhuang et al., 2013). Gegen Ende des 18. Jahrhunderts beschrieb J. C. Rougemont die Akupunktur als eine Form der Gegenreiz-Therapie und könnte damit die physiologische Grundlage der Akupunktur grob erahnt haben (Rougemont, 1798), denn auch einige heutige Forschergruppen gehen von einem Einfluss der Akupunktur auf deszendierende schmerzhemmende Bahnen (DNIC) und damit von einem Gegenreiz aus (Bing et al., 1990).

Im 19. Jahrhundert gab es, ausser teils absurden Gedankenspielen, wenig Entwicklung in Bezug auf vermutete Grundlagen der Akupunkturwirkung (Feucht, 2017a, b).

Die ersten wissenschaftlichen Untersuchungen zu möglichen Akupunkturmechanismen fanden in Japan zu Beginn des 20. Jahrhunderts statt. Dort beschäftigte man sich mit der Wirkung von Akupunktur/Moxibustion auf Blut und das vegetative Nervensystem. In den 50er Jahren begann man sich in Ost und West dafür zu interessieren, Akupunkturpunkte und Meridiane messbar zu machen. So versuchte man mit elektro-dermalen Messinstrumenten, veränderte Hautwiderstände mit Akupunkturpunkten in Einklang zu bringen bzw. alternative Akupunktursysteme zu schaffen. Die bekanntesten Beispiele hierfür sind das "Ryodoraku"-System nach Nakatani und die "Elektroakupunktur nach Voll", welche die elektrodermalen Veränderungen mit homöopathischen Therapien verknüpft. Nach Untersuchungen von Voll entsprechen ca.  $\frac{2}{3}$  der elektro-dermalen Punkte klassischen Akupunkturpunkten. Diese Systeme sind jedoch wissenschaftlich und klinisch umstritten (Birch and Lewith, 2008; Zhuang et al., 2013).

Die 1965 postulierte "gate-control-theory" von Melzack und Wall (s.u.) gab möglichen Erklärungsmodellen der Akupunktur weiteren Aufschwung (Melzack and Wall, 1965).

Erste Studien in China zu Beginn der 70er Jahre zeigten, dass die Akupunkturwirkung durch vorherige Injektion des Lokalanästhetikums Procain geblockt werden kann und dass eine analgetische Wirkung bei hemi- und paraplegischen Patienten nicht auftritt (Han and Terenius, 1982). Dieses legte den Schluss nahe, dass eine afferente Informationsübertragung nötig ist. 1972 fand die Forschergruppe um Han Jisheng in Peking heraus, dass neuromodulatorische Substanzen bei der Akupunkturwirkung eine Rolle spielen. In ihrer wegweisenden Arbeit übertrugen sie den Liquor von (elektro-)akupunktierten Kaninchen auf unbehandelte Kaninchen, woraufhin deren Schmerzschwelle stieg (Han and Terenius, 1982).

Es dauerte nicht lange, bis die Entdeckung der endogenen Opioiden auch die Akupuncturforschung beeinflusste. Nachdem Hughes Substanzen identifizierte, die vom Gehirn ausgeschüttet werden und als starke Agonisten an Opiat-Rezeptoren wirken (Hughes et al., 1975), konnten andere Forschergruppen erhöhte Level dieser Substanzen im Gehirn elektro-akupunktierter Probanden nachweisen (Sjölund et al., 1977) und zeigen, dass die Wirkung der Elektroakupunktur durch den Opiat-Antagonisten Naloxon aufgehoben werden kann (Mayer et al., 1977; Pomeranz and Chiu, 1976).

Ein weiterer wichtiger Schritt zum Verständnis der Akupunkturwirkung war die Erkenntnis, dass sie, ähnlich der Morphinwirkung einem Gewöhnungseffekt unterliegt (Han et al., 1980). In der Folge wurde über eine Down-Regulation von Rezeptoren und eine Ausschüttung von "Anti-Opioiden" als mögliche Ursachen diskutiert. Dieses Anti-Opioid wurde 1983 in Form des Cholezystokinin Oktapeptids (CCK-8) nachgewiesen (Faris et al., 1983). Han konnte im Tierversuch den Gewöhnungseffekt durch eine intraventrikuläre Injektion von CCK-8-Antiserum rückgängig machen (Han et al., 1985). Weitere Forschung zur Ausschüttung endogener Opioiden durch Elektroakupunktur brachte eine weitere Differenzierung bezüglich der Stimulationsfrequenz und ausgeschütteter Substanz. So führt eine Stimulation im niederfrequenten Bereich (~ 2Hz) zu erhöhten Spiegeln von Enkephalin und  $\beta$ -Endorphin im Gehirn während höherfrequente Stimulation (~ 100Hz) zu einer Ausschüttung von Dynorphin im Rückenmark führt (Han and Sun, 1990).

Nachdem schon vorher erhöhte Kortison-Plasmaspiegel nach Elektroakupunktur nachgewiesen werden konnten (Cheng et al., 1980), untersuchten Pan und Kollegen in den 1990er Jahren die Akupunkturwirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-



Nebennieren-Achse (HPA) und konnten im Tierversuch zeigen, dass es nach der Elektroakupunktur und thermischen Reizen zu einer Aktivierung der HPA-Achse kommt, welche unterschiedlich von der Aktivierung durch Stress ist (Pan et al., 1994).

### 1.3 Der aktuelle Forschungsstand der Akupunktur

#### 1.3.1 Klinische Forschung

Nach der NIH Consensus Conference 1997 und der nachfolgenden Gründung des National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) kam es zu einem zweiten Peak in der Akupunkturforschung. Die bereitgestellten jährlichen Forschungsgelder für Akupunktur und komplementäre Heilmethoden in den vereinigten Staaten stiegen sprunghaft an (1998: ~ 20 Mio. \$, 2003: ~ 113 Mio. \$) (NCCIH, 2021). Zudem führte die weitere Entwicklung des Konzepts der evidence-based-medicine (EBM) dazu, dass vermehrt methodisch einwandfreie RCT's publiziert wurden. Gute Beispiele sind die Studien von Berman zum Thema Kniearthrose und von Cherkin, der LWS-Schmerz untersuchte (Berman et al., 2004; Cherkin et al., 2009). Die Studien beobachteten mehr als 500 Patienten über mindestens sechs Monate bei ausreichend häufiger Interventionsfrequenz. Bei beiden Studien zeigte sich eine Überlegenheit der Verum-Akupunktur (VA) gegenüber der Kontrollgruppe.

Deutschland nimmt bezüglich der klinischen Akupunkturforschung eine Sonderstellung ein. Dort wurde im Jahr 2000 das "Modellvorhaben Akupunktur" vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (BÄK) beschlossen, um im Rahmen von Studien Belege für eine Wirksamkeit der Akupunktur zu eruieren und nachfolgend eine Erstattungsfähigkeit zu prüfen. Dieses führte zur Planung der grossen klinischen Akupunkturstudien GERAC (german acupuncture trials), ART (acupuncture randomized trials), ARC (acupuncture in routine care) und ASH (acupuncture safety and health economics). Bei den weltweit grössten GERAC Untersuchungen wurden insgesamt über 3500 Patienten eingeschlossen, die entweder an Kniegelenksarthrosen, Kreuzschmerzen, chronischer Migräne oder chronischen Spannungskopfschmerzen litten. Die Patienten erhielten entweder 'Verum'-Akupunktur, 'Sham'-Akupunktur oder die medizinische Standardbehandlung. Dort konnte in den Bereichen 'Kniegelenksarthrose' und 'Kreuzschmerz' eine Überlegenheit der Akupunktur zur Standardtherapie gefunden

werden (Haake et al., 2007; Scharf et al., 2006). Bei der 'Migräne' war die Wirkung der Akupunktur immerhin genauso ausgeprägt, wie die Wirkung der Standardtherapie (Diener et al., 2006) und bei 'Spannungskopfschmerz' musste der Vergleich mit der Kontrollgruppe abgebrochen werden, da zu viele Patienten eine Prophylaxe mit Amitriptylin (Standardtherapie) ablehnten (Endres et al., 2007).

Auch in den ART-Studien, bei denen ca. 1200 Patienten mit den gleichen Erkrankungen 'Verum'- oder 'Sham'-Akupunktur erhielten bzw. auf eine Behandlung zu einem späteren Zeitpunkt warteten (wait list control), zeigte sich eine klare Überlegenheit der Interventionsgruppe (Brinkhaus et al., 2006; Linde et al., 2005; Melchart et al., 2005; Witt et al., 2005).

Interessanterweise konnte, wie schon bei Gaw (s. S. 9), der Effekt beobachtet werden, dass auch die sogenannte 'Sham'-Akupunktur in ihrer Wirksamkeit der Kontrollgruppe überlegen bzw. so effektiv war, wie die 'Verum'-Akupunktur. Folgend ist das Konzept der 'Sham'-Akupunktur als eine valide Kontrolle sowohl von Klinikern, als auch von Physiologen kritisiert worden (Lund et al., 2009). Dieses führt zum einen zu der Diskussion um eine der grössten Herausforderungen im Studiendesign der Akupunkturforschung, dem Problem der adäquaten Kontrollgruppe. Arbeitet man mit einer Kontrollgruppe, welche die Behandlung erst nach der Studie erhält (wait list control), fällt die Möglichkeit der Verblindung weg. Nutzt man Nadeln, die zwar einen Piecks verursachen, aber die Haut nicht durchdringen (Streitberger and Kleinhenz, 1998) oder punktiert an 'Nicht-Akupunktur-Punkten' triggert man auch eine physiologische Antwort. In systematischen Übersichtsarbeiten zeigt sich, dass Studien mit wartender Kontrollgruppe die klarsten Ergebnisse zeigen. Studien, die Streitberger-Nadeln als Kontrollgruppe nutzen, führen zu gemischten, aber eher positiven Ergebnissen und bei Designs, bei welchen an 'Nicht-Akupunkturpunkten' genadelt wird, zeigt sich am seltensten eine Signifikanz zwischen behandelter und Kontroll-Gruppe (MacPherson et al., 2014; Meng et al., 2011)

Zum anderen bleibt die Frage, ob die Akupunktur nur ein besonders effektives Placebo darstellt, welche in der Veröffentlichung von Langevin ausführlich als ‚Paradox 1‘ diskutiert wird (Langevin et al., 2011).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Möglichkeit besteht, dass 'Verum'- und 'Sham'-Akupunktur äquivalent sind, da die Wirkweise beider auf nicht-spezifischen

Effekten (Erwartungshaltung, Patient-Behandler-Interaktion, usw.) beruht. Eine andere mögliche Erklärung ist, dass Unterschiede bestehen, diese aber in den Studiendesigns nicht ausreichend dargestellt werden können. Zum einen, weil die 'Sham'-Akupunktur nicht inert sein könnte; zum anderen, weil Protokolle für die 'Verum'- und 'Sham'-Akupunktur suboptimal sein könnten (Langevin et al., 2011).

In einer der letzten grossen Meta-Analyse von Vickers, bei der die Rohdaten von knapp 21.000 Patienten aus 39 grossen RCT's gepoolt wurden, konnte eine klare Wirksamkeit der Akupunktur bei verschiedenen chronischen Schmerzzuständen gezeigt werden. Und auch ein Unterschied zwischen 'Verum'- und 'Sham'-Akupunktur scheint klein, aber vorhanden zu sein (Vickers et al., 2018). Zudem konnten MacPherson und Kollegen zeigen, dass der Effekt der Akupunktur über den Beobachtungszeitraum nur wenig nachlässt (MacPherson et al., 2017). Anhand der Rohdatensätze von Vickers wurde zudem untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Patientenmerkmalen und Akupunkturwirkung besteht. Dort konnte aber nur ein moderater Zusammenhang zwischen der Intensität des Schmerzes vor Behandlungsbeginn und einer besseren Akupunkturwirkung gesehen werden (Witt et al., 2019).

### 1.3.2 Grundlagenforschung

Die Grundlagenforschung zu den vermuteten Akupunkturwirkungen erstreckt sich auf verschiedene Teilbereiche.

Zum einen wird versucht, mithilfe der neuen Möglichkeiten der funktionellen Bildgebung, Veränderungen im zentralen Nervensystem (ZNS) nach (Elektro-) Akupunkturbehandlungen darzustellen. Hervorzuheben sind in diesem Bereich die Arbeiten von Vitaly Napadow und Yumi Maeda, welche in einer Abfolge von Studien an Patienten mit Karpaltunnelsyndrom (CTS) zeigen konnten, dass es in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) zu messbaren Veränderungen im sensorischen Kortex nach Verum-Akupunktur kommt und auch die periphere Nervenleitgeschwindigkeit erhöht ist, während dieses in der Sham-Kontrolle nicht nachweisbar ist (Maeda et al., 2017). Und obwohl es zu Beginn der Messung keine signifikanten Unterschiede bezüglich der subjektiven Symptomverbesserung zwischen Verum- und Sham-Gruppe gab, zeigte sich in der 3-Monats-Kontrolle eine klare Überlegenheit der Verum-Akupunktur.

Chassot und Kollegen untersuchten den Effekt der Elektroakupunktur auf Patienten mit Spannungs-Kopfschmerz und fanden erhöhte Serum-Level von brain-derived neurotrophic factor (BDNF) nach Verum-Akupunktur (Chassot et al., 2015), was die Ergebnisse von Maeda (Veränderungen im sensorischen Kortex) stützt.

Einen weiteren Unterschied zwischen Verum- und Sham-Akupunktur im zentralen Nervensystem konnte Richard Harris nachweisen, als er bei Fibromyalgiepatienten das  $\mu$ -Opiat-Rezeptor (MOR) Bindungspotential mittels radioaktiv markiertem Carfentanil in der Positronen-Emissionstomographie (PET) darstellte und einen Anstieg des Potentials in vielen schmerzverarbeitenden Regionen alleinig nach Verum-Akupunktur ermittelte (Harris et al., 2009).

Auf Rückenmarksebene scheint die Elektroakupunktur eine segmental begrenzte Erhöhung der Schmerzschwelle für Druckschmerz im genadelten Segment hervorzurufen, was für einen segmentalen Hemmechanismus auf Rückenmarksebene spricht (Baeumler et al., 2015).

Neben der angenommenen, zentral-vermittelten Aktivierung hemmender absteigender Schmerzbahnen und der segmental-vermittelten analgetischen Wirkung der Akupunktur scheint es auch eine direkte Wirkung von Akupunkturadeln auf das umliegende Bindegewebe zu geben. So führt die Nadelrotation zu einer lokalen Ausschüttung verschiedener Adenosinverbindungen, welche über den Adenosin-A1-Rezeptor analgetische Wirkung entfalten (Goldman et al., 2010). Zudem kommt es nach Rotation zu einer Verwindung des umliegenden faszialen Gewebes, welches gedehnt wird und zu einem "remodelling" des Zytoskeletts führt. Die Wirkung scheint nicht lokal begrenzt zu sein und könnte sich über Faszienzüge ausbreiten (Langevin et al., 2006). Für diese Theorie spricht, dass sich viele Meridiane der traditionellen chinesischen Akupunktur auf longitudinalen Faszienzügen befinden (Langevin and Yandow, 2002).

Auch eine Wirkung auf das vegetative Nervensystem konnte im Tiermodell nach Elektroakupunktur nachgewiesen werden. So führt eine Stimulation des N. Ischiadicus vagus-vermittelt zu einem Dopaminausstoß, welcher über D1-Rezeptoren die Zytokinbildung hemmt und damit das systemische Inflammationslevel reduziert (Torres-Rosas et al., 2014).

## 1.4 Der Schmerz

### 1.4.1 Grundlagen

Schmerz wird nach der International Association for the Study of Pain (IASP) definiert als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (Loeser and Treede, 2008).

Nozizeption ist der Prozess, bei dem ein tatsächlich oder potentiell schädlicher Stimulus aus der Peripherie über das Rückenmark zu verschiedenen Bereichen des zentralen und autonomen Nervensystems weitergeleitet wird.

Der erste Schritt besteht also in der Übersetzung eines peripheren Reizes in ein Aktionspotential über spezifische Rezeptoren (Nozizeptoren). Mittlerweile sind verschiedene Subtypen von Nozizeptoren bekannt, die von unterschiedlichen Reizqualitäten aktiviert werden. So werden thermische Reize oft über TRPV1-3 und TREK1, mechanische Reize über MDEL7 und TREK1 und chemische Reize über ASIC vermittelt (Dinakar and Stillman, 2016). Überschwellige Reizung dieser Nozizeptoren führt zu einem Aktionspotential und damit zum Nervenimpuls an freien Nervenendigungen von Schmerzfasern, welche die Information zum Hinterhorn des Rückenmarks leiten, wo sie weiterverschaltet werden. Ob ein Reiz gross genug ist, um ein Aktionspotential zu generieren, hängt nicht nur von der Intensität, sondern auch von dem Zustand des umliegenden Gewebes ab. So führen Stoffwechselprodukte entzündlicher Reaktionen und andere biomolekulare Substanzen wie Lactat, Kalium, Bradykinin, Prostaglandin, Serotonin und andere zu einer Erregung oder Sensibilisierung der Nozizeptoren (D'Mello and Dickenson, 2008). Zudem kommt es am Nozizeptor selbst zu einer Ausschüttung von Substanz P, CGRP und anderen sensibilisierenden Substanzen ("neurogenic inflammation") (Dinakar and Stillman, 2016).

Noradrenerge sympathische Efferenzen verstärken die Schmerzempfindung über eine Stimulierung zur Freisetzung neuroaktiver Mediatoren und über eine direkte Wirkung auf Nozizeptoren, welche vermehrt adrenerge  $\alpha$ 1-Rezeptoren exprimieren können (Jänig et al., 1996).

Der Schmerzreiz wird von zwei verschiedenen Fasertypen weitergeleitet, den A $\delta$ - und den C-Fasern.

Die A $\delta$ -Fasern sind schwach myelinisiert und leiten, nach Aktivierung über Thermo- und Mechanorezeptoren, einen hellen, scharfen und gut lokalisierbaren Oberflächenschmerz weiter, der dafür sorgt, dass wir beispielsweise die Hand von der Herdplatte nehmen (Standl et al., 2010).

Den überwiegenden Anteil der peripheren Schmerzafferenzen bilden jedoch die C-Fasern. Diese sind nicht myelinisiert und langsam (1 m/s) leitend. Sie besitzen polymodale Rezeptoren und vermitteln einen dumpfen Tiefen- oder viszeralen Schmerz, der schlechter lokalisierbar ist und auch nach Beendigung des Schmerzreizes anhält (Garland, 2012).

Die primär afferenten Schmerzfasern, deren Neurone im Spinalganglion liegen, enden in Lamina I, II, IV und VI des Hinterhorns, wo sie auf das zweite Neuron verschaltet werden. Hauptsächlicher Transmitter ist Glutamat, gerade bei chronisch schmerzhaften Prozessen kommen jedoch auch die sekundären Transmitter Substanz P und CGRP vor. Diese führen zu einer Sensibilisierung der nozizeptiven Neurone im Rückenmark und zu einer Aktivierung glutamaterger NMDA-Rezeptoren. Sie sind Teil zentraler Sensibilisierungsvorgänge bei chronischen Schmerzen (D'Mello and Dickenson, 2008).

Die zweiten Neurone unterscheiden sich in ihrer Funktion. Zum einen existieren nozizeptor-spezifische Neurone (NS), welche ausschliesslich von Schmerzfasern erregt werden, zum anderen kommen wide-dynamic-range-Neurone (WDR) vor, welche auch nicht-schmerzhafte Reize aus der Haut weiterleiten. Da die WDR-Neurone auch von niedrigschwelligen Mechanorezeptoren erregt werden, können sie feinere Intensitätsunterschiede registrieren und vermitteln eher die sensorisch-diskriminatorischen Schmerz Aspekte während die NS-Neurone die affektiv-vegetativen Aspekte vermitteln (Sufka and Price, 2002).

Nach der Verschaltung kreuzen die Axone des zweiten Neurons in der Commissura anterior alba auf die kontralaterale Seite, um dann im Vorderseitenstrang innerhalb grosser Fasersysteme aufzusteigen (Standl et al., 2010).

Der Tractus spinothalamicus wird als wichtigste ascendierende Schmerzbahn angesehen. Seine Fasern ziehen durch die Medulla oblongata, die Pons und das Mesenzephalon bevor sie in medialen und ventroposterioren Kernen des Thalamus weiterverschaltet werden (Standl et al., 2010).

Man unterteilt den Tractus spinothalamicus in zwei funktionell unterschiedliche Faserstränge. Ein Teil besteht hauptsächlich aus NS-Neuronen und zieht zu intralaminären und medialen Kerngruppen des Thalamus. Da sie phylogenetisch älter sind, wird der Teil als Tractus paläospinothalamicus bezeichnet und ist wahrscheinlich Teil eines diffusen Systems zur Vigilanzerhöhung mit stark affektiver Komponente (Willis and Westlund, 1997). Zum anderen bilden Fasern, die zu 80% von WDR-Neuronen stammen, den Tractus neospinothalamicus. Sie projizieren auf laterale Thalamuskern, sind somatotop gegliedert und werden zum somatosensorischen Kortex weiterverschaltet, wo Schmerzreize identifiziert und lokalisiert werden (Standl et al., 2010).

Neben dem Tractus spinothalamicus existieren weitere Fasersysteme, welche in der Formatio reticularis, im Mesencephalon und im limbischen System enden. Sie sind an der Vermittlung affektiver Schmerz Aspekte beteiligt und sorgen für eine Steigerung des Vigilanzniveaus und die Aktivierung vegetativer Funktionen (Standl et al., 2010).

Der Thalamus ist die wichtigste zentrale Umschaltstation für sensorische Afferenzen aus dem Organismus. Er selektiert, welche Informationen zum Kortex weitergeleitet werden und damit das Bewusstsein erreichen, aber projiziert auch in zahlreiche subkortikale Regionen, wie Amygdala, Hypothalamus, periaquäduktales Grau (PAG) und die Basalganglien. Besonders der anteriore Gyrus cinguli und die Inselregion werden bei Nozizeptorstimulation aktiviert und sind mit der subjektiven Schmerzerfahrung verknüpft (Tracey and Mantyh, 2007).

Die synaptischen Verschaltungen der Nozizeption unterliegen einigen Möglichkeiten der Modulation. So können hemmende Interneurone in Lamina II die Weiterleitung von Schmerzimpulsen auf Segmentebene beeinträchtigen. Nach der Gate-Control-Theorie von Melzack und Wall werden diese Interneurone von A $\beta$ -Fasern (Berührung und Druckempfinden) aktiviert und von Schmerzfasern gehemmt. Sie üben damit modulierenden Einfluss auf WDR-Neurone in Lamina IV-VI aus (Melzack and Wall, 1965). Einige Aspekte der Gate-Control-Theorie sind wissenschaftlich umstritten, aber dazu in der Lage klinische Phänomene zu erklären, die vorher nicht verständlich waren (Rosenow et al., 2005).

Ausserdem kann es zu einer Schmerzmodulation aus weit verzweigten, absteigenden Bahnsystemen kommen, die ihren Ursprung in supraspinalen Zentren haben (Basbaum

and Fields, 1984). Die Ursprungsneurone liegen im PAG und werden durch Afferenzen aus dem limbischen System, dem Hypothalamus und dem präfrontalen Kortex aktiviert. Sie projizieren zum noradrenergen Locus coeruleus und zum serotonineren Nucleus raphe magnus (Tracey, 2008). Eine elektrische Stimulation oder die Freisetzung von Endorphinen (z.B. Dynorphin, Enkephalin,  $\beta$ -Endorphin) im PAG führt zu einer ausgeprägten Analgesie (Basbaum and Fields, 1984; Reynolds, 1969).

Von der Medulla oblongata ziehen die serotonergen und noradrenergen Fasern über den Vorderseitenstrang nach kaudal und hemmen direkt nozizeptive Hinterhornneurone in allen Segmenten (Garland, 2012). Zudem können sie auch hemmende Interneurone aktivieren, was zu einer endorphin-vermittelten (a.e. Enkephalin) indirekten Hemmung der Hinterhornneurone führt (Basbaum and Fields, 1984).

Die Schmerzerfahrung wiederum geht über die schiere Nozizeption weit hinaus, sondern ist eher biopsychosozialer Natur. Schmerz lenkt die Aufmerksamkeit eines Individuums zu dem Ort der Empfindung, führt zu einer kognitiven Beurteilung der Empfindung und sorgt für eine Kaskade an psychophysiologischen, kognitiven und emotionalen Prozessen, welche die Schmerzwahrnehmung modulieren (Garland, 2012).

#### 1.4.2 Experimenteller Schmerz

Da Schmerz das wahrscheinlich häufigste Symptom im klinischen Alltag darstellt und eine weitere Differenzierung sowohl für die Diagnosestellung als auch für die korrekte Behandlung eine wichtige Rolle spielt, hat sich im Bereich der Schmerzforschung eine grosse Anzahl verschiedener experimenteller Schmerzreize etabliert, um die unterschiedlichen Formen klinischen Schmerzes möglichst genau im Experiment darstellen zu können. Die Aktivierung verschiedener Nozizeptoren, verschiedener Gewebe und unterschiedlicher Signalwege mit dezidierten Methoden ist besonders bei der Entwicklung analgetisch wirksamer Medikamente gewünscht, um den Erfolg grosser klinischer Studien besser vorhersagen zu können und Ressourcen zu sparen (Lötsch et al., 2014).

Man kann experimentelle Schmerzreize Art der Reizung und Ort des Reizes einteilen. So existieren Möglichkeiten der exogenen thermischen, mechanischen, elektrischen und chemischen Reizung von Haut, Muskulatur und inneren Organen.



Die Muskulatur kann aber auch endogen durch Schaffung einer anaeroben Stoffwechsellage gereizt werden. Zum einen durch schwere, ungewohnte Belastungen und zum anderen durch eine induzierte Ischämie (Staahl and Drewes, 2004).

#### 1.4.3 Ischämieschmerz

Der induzierte Ischämieschmerz mittels Druckerhöhung um eine Extremität weit über das Niveau des arteriellen Blutdrucks hinaus (Tourniquet-Technik) ist ein klassisches Verfahren der experimentellen Schmerzforschung, welches von Smith und Kollegen in den 1960er Jahren entwickelt wurde (Smith et al., 1966; Smith et al., 1968) und mittlerweile zu einem Standardverfahren zur Simulation eines tiefen Gewebes Schmerzes geworden ist (Staahl and Drewes, 2004).

Da die Tourniquet-Technik auch regelhaft in der Extremitätenchirurgie verwendet wird, um durch eine Drosselung des Blutflusses verbesserte Operationsbedingungen zu schaffen, sind die Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Methode gut untersucht (Sharma and Salhotra, 2012).

Pathophysiologisch kommt es zu einer Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen, was zu einem Mangel an ATP und konsekutiv zu einem Versagen der Natrium-Kalium-ATPase führt. Die Folge ist ein zelluläres Ödem und die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale, welche die Zellmembran schädigen und zu einer extrazellulären Azidose führen, die durch Lactatbildung aus anaerober Glykolyse noch verstärkt wird. Die extrazelluläre Azidose bewirkt eine Aktivierung der oben genannten AcidSensingIonChannels-Rezeptoren auf A $\delta$ - und C-Fasern und damit die Schmerzwahrnehmung (Romanelli et al., 2020).

#### 1.4.4 Medikamentöse Analgetika

Zur Behandlung akuter Schmerzen werden zwei grosse Gruppen medikamentöser Analgetika eingesetzt; die Opioid- und die Nicht-Opioid-Analgetika. Nach dem Stufenschema der WHO können diese Grundpfeiler der medikamentösen Schmerztherapie bei Bedarf mit verschiedenen Adjuvantien, wie Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Muskelrelaxanzien kombiniert werden (WHO, 1986).

Während die Nicht-Opioid-Analgetika durch eine Hemmung der Prostaglandinsynthese vorwiegend in der Peripherie ihre Wirkung entfalten, binden die Opioide an spezielle

Rezeptoren im zentralen Nervensystem. Da aber beide Substanzgruppen periphere und zentrale Wirkanteile haben, ist die frühere Einteilung in zentrale und periphere Analgetika obsolet (Striebel, 2002).

#### 1.4.5 Opioide

Als Opioide werden Substanzen zusammengefasst, die entweder aus natürlich vorkommenden Alkaloiden des Schlafmohns bestehen, vom Körper selbst produziert oder synthetisch hergestellt werden (Standl et al., 2010).

Anhand ihrer Wirkung an den verschiedenen Opioidrezeptoren ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ) unterteilt man sie in reine Agonisten, partielle Agonisten/Antagonisten und reine Antagonisten. Zudem unterteilt man die Agonisten in schwache und starke Opioide, entsprechend ihrer intrinsischen Aktivität am Rezeptor (Standl et al., 2010).

Neben ihrer guten analgetischen Wirksamkeit verbindet die Opioide ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum. Sie haben antitussive Eigenschaften über eine zentrale Hemmung des Hustenreflexes, führen zu einer spastischen Darmparalyse mit Obstipation und können wegen der hohen  $\mu$ -Rezeptordichte in der Medulla oblongata eine Atemdepression und Übelkeit hervorrufen. Sie bergen aufgrund ihrer euphorisierenden und sedierenden Wirkung ein gewisses Abhängigkeitspotential (Standl et al., 2010).

Wegen der Relevanz für diese Studie soll hier im Folgenden nur beispielhaft auf die Substanz Tramadol eingegangen werden.

#### 1.4.6 Tramadol

Die chemische Substanz 2-(dimethyl-amino)-methyl-1-(3'-methoxyphenyl)-cyclohexanolhydrochlorid wurde 1962 von dem Pharmaunternehmen Grünenthal GmbH entdeckt und synthetisiert. Sie erreichte den deutschen Markt 1977 unter dem Namen Tramadol (Subedi et al., 2019).

Das Tramadol besteht aus zwei Enantiomeren, dem (+)-Tramadol und dem (-)-Tramadol. Es wird in der Leber rasch in seine aktive Wirkform O-Desmethyl-Tramadol metabolisiert. Aufgrund genetischer Polymorphismen des CYP2D6-Isoenzym kann man "poor metabolizer", bei denen es zu einer reduzierten Wirkung des Tramadols kommt, von "extensive metabolizers" unterscheiden (Standl et al., 2010). Bei oraler Aufnahme hat Tramadol eine Bioverfügbarkeit von 70%. Nach der Metabolisierung in der Leber

erreicht es das Blutplasma, wo es seine Spitzenspiegel nach 1,2 (Tropfen) beziehungsweise 1,6 – 1,9 (Kapseln) Stunden erreicht (Grond and Sablotzki, 2004) und eine Halbwertszeit von 6,5 – 7,5 Stunden hat. Danach wird Tramadol zu 30% in seiner unveränderten Form und zu 60% in metabolisierter Form über die Nieren ausgeschieden (Subedi et al., 2019).

Die beiden Enantiomere haben verschiedene Wirkungen auf den Organismus. So wirkt das (+)-O-Desmethyl-Tramadol als schwacher  $\mu$ -Agonist und hemmt die Serotonin-Wiederaufnahme während (-)-O-Desmethyl-Tramadol die Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmt. Tramadol entfaltet seine analgetische Potenz also neben der schwachen Wirkung auf den Opioid-Rezeptor (0,05-fache Wirkung von Morphin) auch über einen Einfluss auf schmerzhemmende absteigende Bahnen (Standl et al., 2010).

Die komplementären Eigenschaften der Enantiomere sorgen für eine gute Wirksamkeit des Razemats ohne die unerwünschten Nebenwirkungen der Opiode mit starker Wirkung auf den  $\mu$ -Rezeptor. Da auch das Suchtpotential gering ausgeprägt ist, unterliegt Tramadol nicht der Betäubungsmittelverordnung (Standl et al., 2010).

#### 1.4.7 Nicht-Opioid-Analgetika

Man unterscheidet in dieser Substanzgruppe anhand ihres pKa-Wertes saure von nicht-sauren antipyretischen Substanzen. Sie wirken analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch in unterschiedlichen Ausprägungen (Striebel, 2002).

Allen Substanzen gemeinsam ist die Hemmung der Cyclooxygenase; einem Enzym, welches die Umwandlung der bei Gewebeverletzung entstehenden Arachidonsäure zu Prostaglandin ( $\text{PGG}_2$ ) katalysiert. Aus dem  $\text{PGG}_2$  entstehen neben Thromboxan und Prostazyklin auch das Prostaglandin E ( $\text{PGE}_2$ ), welches Nozizeptoren sensibilisiert und die Schmerzschwelle senkt (Standl et al., 2010).

Die sauren antipyretischen Analgetika (NSAID) zeichnen sich durch einen niedrigen pKa-Wert (zwischen 3,5 und 5) und eine hohe Plasmaproteinbindung aus. Da es in entzündetem Gewebe zu einem Kapillarleck mit Austritt von Plasmaproteinen in ein saures Milieu kommt, steigt die Konzentration von nicht-ionisierten NSAID vor allem dort an und führt zu Entzündungs- und Schmerzhemmung in diesem Gebiet (Camu and Vanlersberghe, 2002).

Wegen ihrer geringeren Plasmaproteinbindung und des höheren pKa-Wertes reichern sich nicht-saure antipyretische Analgetika nicht so stark in entzündetem Gewebe an, sondern verteilen sich homogen im Organismus und können die Blut-Hirn-Schranke gut passieren. Das erklärt die geringere antiphlogistische und höhere antipyretische Wirkung im Vergleich zu den NSAID's (Rosenow et al., 2005).

#### 1.4.8 Ibuprofen

Ibuprofen ist das meist gebräuchteste und am häufigsten verschriebene NSAID. Es war der erste Vertreter von Propionsäurederivaten und kam 1969 als bessere Alternative zum Aspirin auf den Markt. Obwohl es das günstigste Nebenwirkungsspektrum der sauren Analgetika besitzt, werden Magenbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen häufig beobachtet (Bushra and Aslam, 2010).

Es wird oral gut resorbiert und erreicht seinen Spitzenspiegel im Plasma nach 1-2 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal (Rosenow et al., 2005).

Wegen seines relativ hohen pKa-Wertes von 5,3 ist die antiphlogistische Wirkung anderen NSAID unterlegen, aber es wirkt gut analgetisch und antipyretisch. Ibuprofen wird hauptsächlich zur Behandlung milder bis moderater Schmerzen entzündlicher Genese angewendet (Bushra and Aslam, 2010).

#### 1.5 Die Placebo-Antwort

Die Grundlagen der individuellen Placebo-Antwort wurden seit der Entdeckung, dass der Placebo-Effekt durch den Opiat-Antagonisten Naloxon blockiert werden kann, ausführlich untersucht (Levine et al., 1978). In experimentellen Untersuchungen zur Schmerztoleranz zeigten Benedetti und Kollegen, dass sowohl Konditionierung, als auch die Erwartungshaltung den analgetischen Effekt von Placebos beeinflussen. Sie konnten den durch die Erwartungshaltung vermittelten Anteil der Placebo-Antwort mit Naloxon vollständig blockieren (Benedetti, 1996). Deshalb ist anzunehmen, dass dieser Teil der Placebo-Antwort über das endogene Opiat-System vermittelt wird (Petrovic et al., 2002; Zubieta et al., 2005). Neuere Übersichtsarbeiten bestätigen den Einfluss der Erwartungshaltung auf den Placebo-Effekt; besonders bei Schmerzstudien (Bingel, 2020).

Interessanterweise können Placebo-Effekte, die nicht erwartungs-vermittelt sind, komplett durch den Cannaboid-Rezeptor Antagonisten Rimonabant blockiert werden (Benedetti et al., 2011), so dass auch das Endocannaboid-System eine wichtige Rolle bei der Placebo-Antwort zu spielen scheint. Konditionierende Suggestionstechniken zur Linderung eines experimentellen Ischämieschmerzes (SETT) führten zu einer Ko-Aktivierung des Opioid- und Cannaboid-System und zu einer konsekutiven Schmerzlinderung (Benedetti et al., 2013).

Zudem legen Studien nahe, dass auch Veränderungen der Cyclooxygenase-Aktivität und des Dopamin-Ausstoßes eine Rolle spielen (Frisaldi et al., 2020).

Die Akupunktur Analgesie ist dem erwartungs-abhängigen Placebo-Effekt insofern ähnlich, als dass sie ebenfalls durch Naloxon blockiert werden kann (Mayer, 2000). Es kann also davon ausgegangen werden, dass der erwartungs-abhängigen Placebo-Analgesie die gleichen Mechanismen zugrunde liegen, wie einigen Aspekten der Akupunktur-Analgesie (Mayer, 2000; Stux et al.).

Die Frage der klinischen Relevanz ist Gegenstand fortdauernder Diskussion. In einem grossen Cochrane-Review zu dem Thema konnten die Autoren in den meisten Studien keinen relevanten Placebo-Effekt nachweisen, wobei sie einschränkend sagen, dass Studien, die den Placebo-Effekt bei Schmerz und Übelkeit untersuchen einer grossen Variabilität unterliegen und die vom Patienten berichteten Effekte bei einem Teil der Studien nicht klar vom "reporting bias" getrennt werden können (Hróbjartsson and Gøtzsche, 2010).

In der letzten Dekade scheint es jedoch zu einer Steigerung der Placebo-Wirkung gekommen zu sein (Tuttle et al., 2015), was die Produzenten neuer Schmerzmedikamente vor grössere Probleme stellt (Enck et al., 2013). Auch scheint eine weitere Differenzierung der Placebo-Intervention von Bedeutung zu sein. So legen einige Studien nahe, dass interventionelle Placebo-Verfahren wie Sham-Akupunktur oder Sham-Operationen einen grösseren klinischen Effekt haben, als Placebo-Pillen (Chae et al., 2018; Meissner et al., 2013).

## 1.6 Relevanz dieser Studie

Während es in der Grundlagenforschung, wie oben beschrieben, eine zügig anwachsende Studienlage zu den physiologischen Mechanismen der schmerzlindernden Aspekte der

Akupunktur gibt und die Ergebnisse grosser RCTs ad extenso diskutiert werden, besteht ein Informationsmangel bezüglich der Effektivität der Akupunktur im direkten Vergleich mit gut etablierten analgetischen Medikamenten. Des Weiteren gibt es wenige, gut etablierte, experimentelle Schmerzmodelle, um die möglichen analgetischen Effekte der Akupunktur unter standardisierten, nicht-klinischen Bedingungen beim Menschen zu untersuchen.

Deshalb war es ein Ziel dieser Studie, eine Standardprozedur der experimentellen Placebo-Forschung, die Tourniquet-Technik zur Auslösung von Ischämieschmerz, als experimentelles Schmerzmodell für die Akupunktur zu etablieren. Wenn die Akupunkturanalgesie einen starken Placebo-Aspekt besitzt, sollte die Tourniquet-Technik (SETT: submaximum effort tourniquet technique) ein sensibles und valides Werkzeug sein, um die schmerzlindernden Effekte der Akupunktur darzustellen (Amanzio and Benedetti, 1999; Benedetti, 1996; Smith et al., 1966).

Der Effektivität der Akupunktur wurde mit der Effektivität des Opioids Tramadol in klinisch üblicher Dosierung verglichen. Da Opioide die stärksten Schmerzmittel im klinischen Setting darstellen, definierten wir Tramadol als Goldstandard.

Um mögliche periphere analgetische Effekte der Akupunktur zu prüfen, wurde auch ein nicht-steroidales Analgetikum (NSAID) in den Versuchsaufbau einbezogen.

Alle Versuchsbedingungen wurden gegen eine Placebo-Pille und eine interventionslose Kontrollgruppe getestet.

Die Rationale hinter dem Versuchsaufbau bestand nicht darin, "Verum"-Akupunktur gegen andere Akupunktur-Formen ("Sham", "Minimal", etc.) zu testen, sondern den hypoalgetischen Effekt der Akupunktur unter Laborbedingungen mit der Effektivität von etablierten medikamentösen Verfahren der Schmerztherapie zu vergleichen. Statt chronischer Schmerzpatienten wurden junge, gesunde und schmerzfreie Probanden untersucht, um mögliche Effekte, die in Zusammenhang mit neuronalen Veränderungen bei einer chronischen Schmerzerkrankung ("Schmerzgedächtnis") stehen, zu vermeiden. Wir postulierten, dass wenn die Akupunktur eine effektive analgetische Behandlung darstellt, anzunehmen ist, dass sie in ihrer Effektivität mit NSAID's und Opiaten vergleichbar ist.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studienteilnehmer

Nach einem positiven Votum der Ethikkommission rekrutierten wir 124 junge, gesunde Probanden, deren Durchschnittsalter  $24,44 \pm 4,46$  Jahre betrug. 62,4% der Probanden waren weiblich und 37,6% männlich (Tabelle 1). Die Studienteilnehmer waren frei von Schmerzen und hatten keinerlei Erfahrung mit der Tourniquet-Technik oder der Akupunktur.

Behandlung	Verhältnis			
	n	Alter	SA	f/m
Kontrolle	25	27,4	5,2	15:10
Placebo-Pille	25	25,0	3,8	16:9
Ibuprofen	25	24,4	4,0	17:8
Tramadol	24	26,2	4,6	16:8
EA	25	24,3	4,2	14:11

**Tabelle 1: Durchschnittsalter (Standardabweichung (SA)) der Studienteilnehmer Verhältnis von weiblichen (f) zu männlichen (m) Teilnehmern**

Vor der Teilnahme an der Studie wurde kontrolliert, ob Ausschlusskriterien vorlagen. Diese waren:

- Periphere Gefässanomalien
- Hypo-/Hypertension
- Chronisches Schmerzsyndrom
- Periphere Neuropathien
- Dauermedikation
- Alkohol-/Drogen-Abusus

Nach einer ausführlichen Erklärung des Versuchsaufbaus unterschrieben die Probanden eine standardisierte Einwilligungserklärung. Es wurde betont, dass der Proband den Versuch jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen kann. Die Daten eines Teilnehmers, welcher der Tramadol-Gruppe zugeordnet wurde, mussten verworfen werden, da er nach der Einnahme des Medikamentes über Schwindelgefühle klagte.

## 2.2 Studiendesign

Alle Testpersonen nahmen an zwei Sitzungen teil. Bei dem ersten Termin wurde nur der experimentelle Schmerzreiz (SETT) gesetzt und eine Baseline-Messung durchgeführt. Die Probanden wurden gebeten, einen zweiten Termin wahrzunehmen, der mindestens 48 Stunden später stattfinden musste.

Bei diesem Termin wurden die Teilnehmer zufällig einer der folgenden fünf Gruppen zugeteilt:

- Akupunktur mit Elektrostimulation (EA)
- Opiat (Tramadol 50 mg)
- Nicht-steroidales Antiphlogistikum (Ibuprofen 400 mg)
- Placebo-Gruppe
- Kontrollgruppe

Die blockweise Randomisierung erfolgte mittels einer angelegten Excel-Tabelle.

Zur doppelten Verblindung wurden die Medikamente in unserer Klinik-Apotheke in einem blickdichten Umschlag verpackt und mit einer Chiffre-Nummer versehen, so dass weder Untersucher noch Proband eine Zuordnung möglich war. Die Dechiffrierung erfolgte erst im Rahmen der Auswertung nach Beendigung der Studie. Die Medikation wurde eine Stunde vor Versuchsbeginn verabreicht. Nach Beginn des experimentellen Schmerzreizes wurden die Probanden gebeten, die Intensität der Schmerzen auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz) einzustufen. Diese Schmerzeinstufung entspricht der numerischen Analogskala (NAS), welche von Konsensus Gruppen für die klinische Forschung empfohlen wird (Dworkin et al., 2005). Zudem wurden die Teilnehmer vor dem Beginn der zweiten Sitzung zu ihren Erwartungen bezüglich der Wirksamkeit der erhaltenen Intervention im Vergleich zu der



Baseline-Messung befragt und der erwartete Effekt auf zwei Skalen (- 5 bis + 5, wobei 0 der Baseline-Messung entspricht) notiert. Die erste Skala bezog sich dabei auf die relative Veränderung der Dauer des Experimentes bis zum Abbruch, die zweite Skala bezog sich auf die erwartete Veränderung der Schmerzintensität im Vergleich zur ersten Messung.

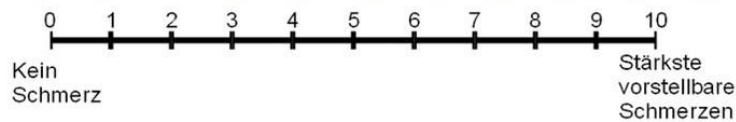
### 2.3 Der Schmerzreiz

Der experimentelle Ischämieschmerz, ausgelöst durch die Tourniquet-Technik (SETT), wurde nach dem Standardprotokoll der Placebo-Forschung durchgeführt (Amanzio and Benedetti, 1999; Benedetti, 1996; Smith et al., 1966; Smith et al., 1968), in welchem der Versuch zum Zeitpunkt des Auftretens von unerträglichen Schmerzen endet.

Zuerst wurden die Probanden gebeten, sich 20 min auf einer Liege in Rückenlage zu entspannen. Danach wurden sie aufgefordert, den nicht-dominanten Arm bis zur Schulter frei zu machen. Eine Blutdruckmanschette (welche man auch zur Blutdruckmessung nach Riva-Rocci verwendet) wurde so platziert, dass noch ca. fünf Zentimeter Platz bis zur Ellenbeuge blieben. Danach sollten sie den gestreckten Arm 90° zur Decke anheben, um die im Arm zirkulierende Blutmenge zu reduzieren. Nach 30 s wurde die Blutdruckmanschette schnell auf 250 mmHg aufgepumpt, die Probanden senkten den Arm und betätigten zwölfmal eine Fingerhantel; zur weiteren Standardisierung in einem 2 s/2 s-Intervall.



- Anlegen der Manschette an den nicht-dominanten Oberarm
- Aufpumpen der Manschette auf 250 mmHg
- 12-maliges Betätigen des Grippers mit maximaler Griffkraft
- Bewertung des Ischämieschmerzes auf der NAS (0-10) alle 3 Minuten
- Abbruch bei NAS 10 oder 30 min



**Abbildung 1: Versuchsablauf zur Erzeugung und Messung des Schmerzreizes: Positionierung der Blutdruckmanschette und anschließende Übungen mit der Fingerhantel. Der Proband benennt in den nächsten maximal 30 Minuten sein Schmerzempfinden auf der Analogskala.**

Nun wurden die Probanden in drei-minütigem Abstand zu ihrem Schmerzlevel auf der NAS in dem ischämischen Arm befragt. Der erste Messzeitpunkt wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem der nicht-dominante, nach Betätigung der Fingerhantel, wieder gestreckt neben dem Probanden zum Liegen kam. Im Vergleich zu den meisten anderen SETT-Untersuchungen wurde ein relativ kurzes Zeitlimit von max. 30 min bestimmt; der Versuch endete nach 30 min oder nach der Angabe "10" auf der NAS. Danach wurde die Luft in einem Zeitraum von zwei Minuten aus der Blutdruckmanschette gelassen. Zum Abschluss wurde der Arm auf Traumata inspiziert, welche während der Studie nicht auftraten.

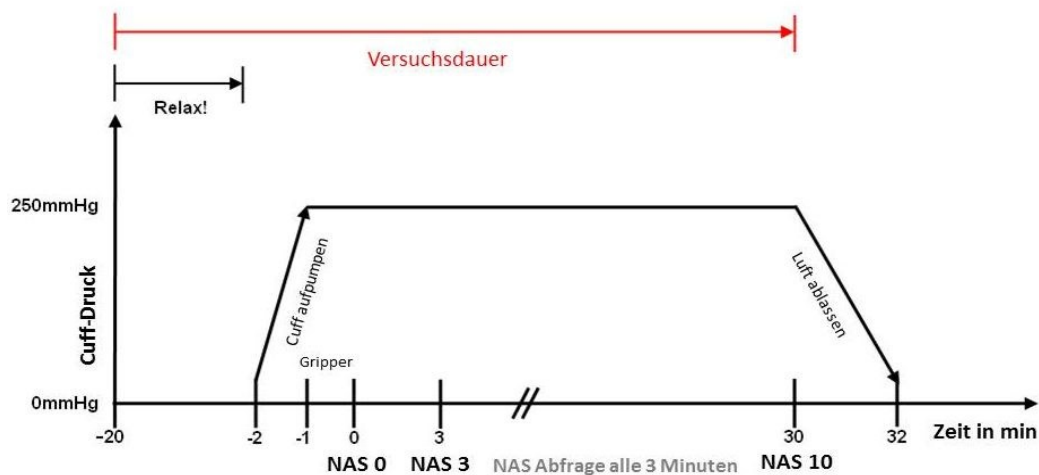


Abbildung 2: Der Versuchsablauf zur Erzeugung und Messung des Schmerzreizes in schematischer Darstellung.

## 2.4 Das Akupunktur-Schema

Die Art der Akupunktur, welche im folgenden Absatz beschrieben wird, war das Ergebnis umfangreicher, vorhergehender Untersuchungen, um die effektivste Methode in Zusammenhang mit einem experimentell induzierten Ischämieschmerz zu finden.

Diese waren nötig, da die klassische Akupunktur als rein klinische Therapiemethode, verständlicherweise, keine maßgeschneiderten Handlungsanweisungen für konstruierte Situationen bereithält. Es zeigte sich im Selbstversuch, dass die Nadelung der kontralateralen Punkte "Dickdarm 4" und "Dickdarm 10" mit einer dauerhaften Elektrostimulation wahrscheinlich dazu in der Lage war, den Ischämieschmerz signifikant zu senken.

Nach senkrechter Nadelung dieser Punkte (Di4, Di10) mit Edelnadeln der Größe 0,25 x 25 mm und einer Einstichtiefe von 1 – 2 cm, erfolgte eine Stimulation der Nadeln durch Rotation im und gegen den Uhrzeigersinn mit einer Amplitude von 180 – 360° bis zur Auslösung eines "de qi"-Gefühls, welches die Effektivität der Akupunktur wahrscheinlich erhöht (Xu et al., 2013). Das "de qi"-Gefühl wurde den Patienten als "dumpf", "schwer", "heiß" oder "wund" beschrieben.



Abbildung 3: Positionierung der Akupunkturnadeln und elektrische Stimulation.

Anschließend wurde mit der Elektrostimulation begonnen, und zwar 20 min vor und während der gesamten Ischämiezeit.

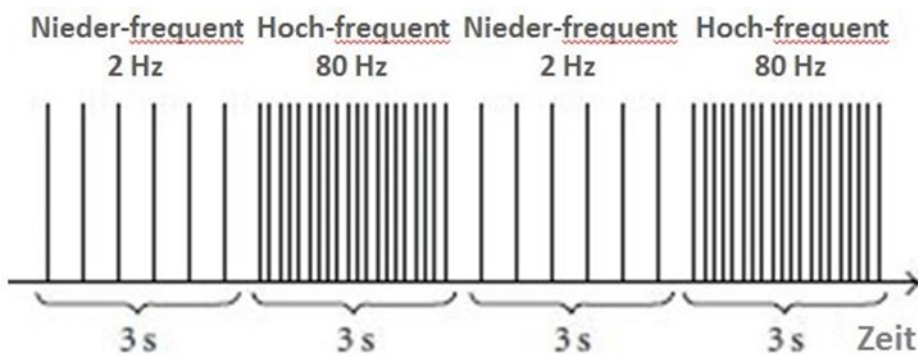


Abbildung 4: Abfolge der Elektrostimulation – Wechsel zwischen nieder- und hochfrequent - der Akupunkturnadeln.

Stimuliert wurde mit alternierenden Frequenzen; einem niederfrequenten Impuls von 2 Hz mit einer Impulsbreite von 210  $\mu$ s, unterbrochen von einem höherfrequenten Impuls von 80 Hz mit einer Impulsbreite von 180  $\mu$ s. Der Rechteckpuls wechselte im 3 s-Takt. Die Intensität der Stimulation (mA) wurde an die Probanden angepasst und sollte knapp unterhalb der Schmerzschwelle liegen. Im weiteren Verlauf wird der Einfachheit halber der Begriff "Elektroakupunktur" gewählt, welcher aber nicht mit der Elektroakupunktur nach Voll (s. S. 10) verwechselt werden darf.

Die Akupunktur wurde nur von lizenzierten Therapeuten (mindestens A-Diplom) durchgeführt, die an der Datensammlung und Analyse nicht beteiligt waren.

## 2.5 Nebenwirkungen

Ein Proband berichtete über Übelkeit nach der Einnahme von Tramadol, welches eine der häufigsten Nebenwirkungen (> 10 %) von Tramadol ist. Bei allen Teilnehmern der Tramadol-Gruppe erfolgte nach der Testung eine Sicherheitsaufklärung, in der über fehlende Verkehrs- und Geschäftsfähigkeit informiert wurde.

## 2.6 Statistik

Die Datensätze wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet. Die post-interventionelle Messung wurde als abhängige Variable, die Intervention als between-subject-Faktor und die zugehörigen Werte der Baseline-Messung als Kovariate definiert. Als post-hoc-Test diente der  $\alpha$ -korrigierte Tukey-Kramer (Tukey, 1953) Test.

Die Erwartungshaltung vor der zweiten Testung wurde initial als Kovariate in allen ANCOVA mit einbezogen, erreichte aber nie statistische Relevanz. Deshalb wurde sie in der Berechnung der endgültigen Analysen nicht berücksichtigt.

Es stellte sich heraus, dass der abhängige Wert für die "Zeit bis zum Auftreten des stärksten vorstellbaren Schmerzes" (NAS = 10) durch einen starken Ceiling-Effekt wegen des Untersuchungsendes bei 30 min verzerrt wurde und eine Unterscheidung der Gruppen häufig nicht möglich war, so dass die ursprünglich angedachte ANCOVA ungeeignet zu sein schien. Also wurde der Datensatz post-hoc dichotomisiert und einer logistischen Regressionsanalyse unterzogen. Der sog. Wald-Test wurde genutzt, um abzuschätzen, ob ein unabhängiger Messparameter einen signifikanten Effekt auf ein generalisiertes

Regressionsmodell hat (Liao, 2004; Wald, 1943). Dabei zeigte sich, dass "Zeit bis zum Auftreten des stärksten vorstellbaren Schmerzes" eine relevante Variable war, der wir mit der Definition einer neuen Variablen "Schmerz-Toleranz-Index" Rechnung trug.

Der Schmerz-Toleranz-Index ist ein dimensionsloser Wert, der das Verhältnis der Länge der Untersuchung zum NAS-Wert bei Abbruch ausdrückt. Theoretisch kann der Wert zwischen 3 (NAS = 10 nach 30 Min) und 30 (NAS = 1 nach 30 Min) variieren. Eine hohe Schmerztoleranz wird durch einen hohen Schmerz-Toleranz-Index ausgedrückt.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Baseline-Messung

Wie der Tabelle 2 zu entnehmen ist, waren keine Unterschiede der Variablen Länge, Intensität und Schmerz-Toleranz-Index in der Baseline Messung zwischen den Gruppen vorhanden (einfache ANCOVA).

	SETT Dauer [min]		Mittleres Schmerzlevel (NAS)		Schmerz/Toleranz-Index [SETT Dauer/NAS bei Abbruch]	
	Baseline	Behandlung	Baseline	Behandlung	Baseline	Behandlung
	Kontrolle (n=25)	19,44 ± 6,5	20,32 ± 6,2	7,34 ± 1,3	7,08 ± 1,6	2,13 ± 1,1
Placebo (=25)	20,76 ± 9,1	22,16 ± 7,8	6,97 ± 2,0	6,51 ± 2,0	2,49 ± 1,5	2,83 ± 1,8
Ibuprofen (n=25)	21,56 ± 8,0	23,68 ± 6,8	6,79 ± 2,0	6,28 ± 1,8	2,28 ± 1,0	2,63 ± 1,1
Tramadol (n=24)	19,17 ± 8,0	23,25 ± 6,8	7,24 ± 2,0	6,19 ± 2,1	2,25 ± 1,4	3,10 ± 2,1
EA (n=25)	19,68 ± 8,0	22,96 ± 8,1	7,56 ± 1,2	6,27 ± 2,1	2,09 ± 1,0	2,95 ± 1,9

**Tabelle 2: Übersicht der erzielten Werte (Mittelwert und Standardabweichung) der Versuchsgruppen nach den Baseline- und eigentlichen Versuchs-Erhebungen**

#### 3.2 Mittlere Schmerzintensität

Die größte Verringerung der Schmerzintensität zeigte sich bei den Probanden, die Tramadol oder Elektroakupunktur erhalten hatten. Dort ergab die einfache ANCOVA signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ( $F = 4,588$ ,  $df = 4,123$ ,  $p = 0,002$ ) und

in der post-hoc Testung differierte sowohl die Elektroakupunktur ( $p = 0.0051$ ), als auch die Tramadol-Gabe ( $p = 0.0299$ ) signifikant von der Kontrollgruppe (Tabelle 2 und Abbildung 5).

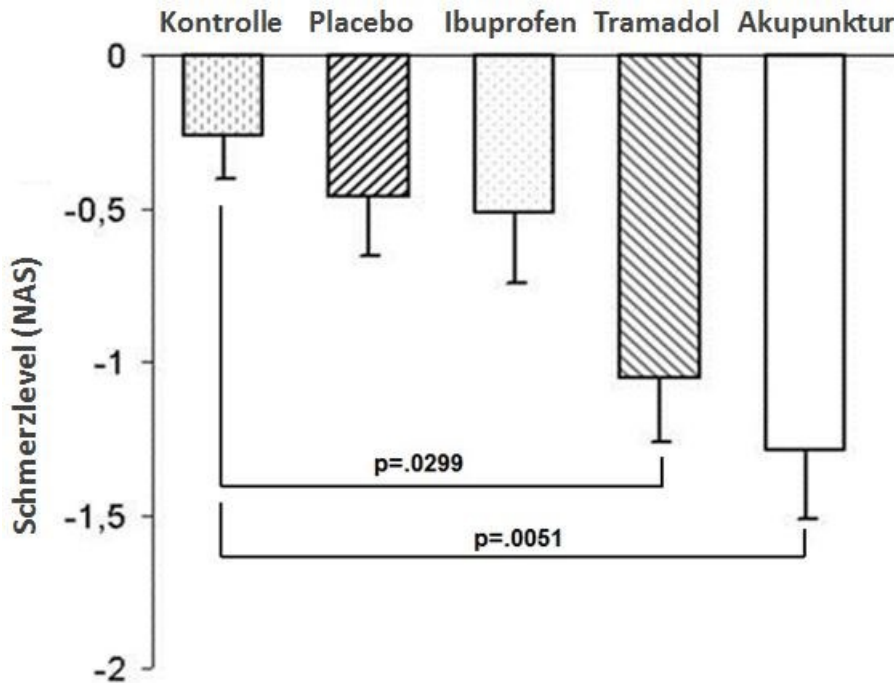


Abbildung 5: Veränderung des Schmerzempfindens der Versuchsgruppen während der Versuchs-Behandlungsphase.

### 3.3 Zeit bis zum Erreichen von NAS = 10

Wegen des konservativ gewählten Zeitlimits von 30 min, wurde es von 31 Probanden während der Baseline-Messung erreicht. Das führte zu einer hohen Zahl von gleichen Werten zwischen Baseline- und zweiter Testung und war statistisch nicht verwertbar (Tabelle 2).

Weil dieser starke Ceiling-Effekt den wirklichen Interventions-Effekt abschwächte, wurde der Datensatz bezüglich des Erreichens von 30 Min aufgeteilt und eine angepasste logistische Regressionsanalyse post-hoc nach Wald (an Stelle einer ANCOVA) durchgeführt. Der Datensatz der Baseline-Messung wurde als zusätzliche (binäre) Prädiktor-Variable analysiert.



In diesem Modell wurden zwei unabhängige Variablen definiert. Zum einen "Baseline", i.e. der Proband hat 30 min der Baseline-Messung toleriert. Dieser Prädiktor hat damit binären Charakter (ja/nein).

Die zweite unabhängige Variable war "Intervention", wobei die fünf verschiedenen Interventionen als Ebenen (level) gehandhabt wurden. Die Zielvariable war die Zahl der Probanden, die das Zeitlimit erreichten.

Bei der Auswertung zeigte sich ein Effekt der Variable "Baseline" mit Wald  $\chi^2 = 33,9165$ ,  $df = 1$ ,  $p \leq 0,0001$  und ein allgemeiner Interventions-Effekt mit Wald  $\chi^2 = 10,8183$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0,0287$ . Dies bedeutet, dass die Tatsache, ob der Proband das Zeitlimit in der ersten Messung erreicht hat, der stärkste Prädiktor dafür war, ob der Proband das Zeitlimit bei der zweiten Messung erreichen würde. Aber auch die Intervention spielt eine signifikante Rolle, da bei der zweiten Messung zehn Probanden mehr das Zeitlimit erreichten. Es mussten zumindest einige Interventionen einen relevanten Effekt haben.

Um die Wirkung der verschiedenen Interventionen weiter aufzuklären, wurde die angepasste Odds-Ratio berechnet (Tabelle 3).

<b>Odds Ratio Schätzungen</b>			
<b>Effekt</b>	<b>Punktschätzungen</b>	<b>95% Wald - Konfidenzintervall</b>	
<b>30 min Baseline</b>	0.011	0.003	0.051
<b>Kontrolle vs. EA</b>	0.076	0.011	0.542
<b>Placebo vs. EA</b>	0.062	0.009	0.438
<b>Ibuprofen vs. EA</b>	0.127	0.021	0.766
<b>Tramadol vs. EA</b>	0.305	0.065	1.436

**Tabelle 3: Ermittlung der Unterschiede zwischen den Probanden, die das Zeitlimit (30 Minuten) erreicht haben.**

Signifikant mehr Probanden erreichten das Zeitlimit in der Elektroakupunktur-Gruppe verglichen mit der Kontroll-Gruppe, Placebo-Gruppe und Ibuprofen-Gruppe. Nur im Vergleich zur Tramadol-Gruppe zeigte sich kein relevanter Unterschied.

### 3.4 Schmerz-Toleranz-Index

Obwohl das Erreichen des Zeitlimits im logistischen Regressionsmodell analysiert wurde, war auch die Schmerzstärke bei Erreichen des Zeitlimits eine wichtige Information. Deshalb wurde der Schmerz-Toleranz-Index, definiert als SETT-Dauer / NAS-Wert bei Abbruch, berechnet. In Abbildung 6 sind die Unterschiede zwischen den beiden Testungen für alle Gruppen dargestellt. Wieder zeigte sich in den Elektroakupunktur- und Tramadol-Gruppen der größte Effekt. Die einfache Varianzanalyse ergab einen allgemeinen Interventionseffekt ( $F = 3,241$ ,  $df = 4,123$ ,  $p = 0,015$ ). In der post-hoc Analyse kam heraus, dass sowohl die Elektroakupunktur-Gruppe ( $p = 0,043$ ), als auch die Tramadol-Gruppe ( $p = 0,047$ ) signifikant von der Kontrollgruppe abwichen. Zwischen der Elektroakupunktur und der Tramadol-Gruppe gab es keinen Unterschied (Abbildung 6).

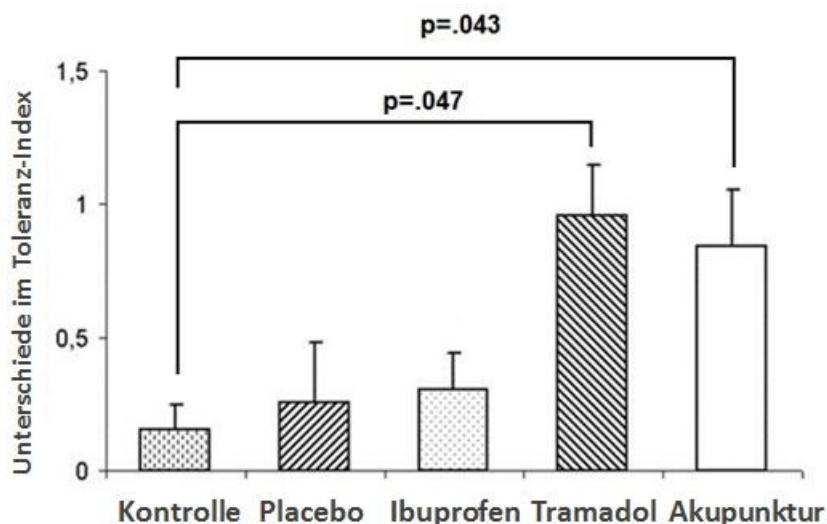


Abbildung 6: Veränderung des Schmerztoleranz-Index der Versuchsgruppen während der Versuchs-Behandlungsphase.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Studienergebnisse

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Elektroakupunktur und das Opiat Tramadol, als Einmaldosis oral verabreicht, ähnlich effektiv die Schmerztoleranz beim experimentellen Ischämieschmerz (SETT) erhöhen. Der Effekt war in allen drei abhängigen Variablen:

- Subjektive Schmerzempfindung
- Zeit bis zum Abbruch
- Schmerz-Toleranz-Index

konsistent.

Man kann daraus schließen, dass einerseits ein Standard-Paradigma der experimentellen Placebo-Forschung, SETT, ein valides und sensitives Werkzeug für die experimentelle Untersuchung von analgetischen Akupunkturreffekten ist und andererseits, dass sowohl die Elektroakupunktur, als auch das Opiat Tramadol einen experimentellen Ischämieschmerz effektiv reduzieren während Ibuprofen und die Placebo-Pille keinen Effekt gezeigt haben.

### 4.2 Der Placebo-Effekt

Bezüglich der Wirkstärke von inerten Placebo-Interventionen, bestätigen unsere Ergebnisse im Prinzip die Cochrane-Analyse von Hróbjartsson und Gotzsche, welche keinen klaren Anhalt für eine klinische Relevanz von Placebo-Wirkungen gefunden haben, sondern selbst bei Studien, die sich mit dem Einfluss von Placebo-Effekten bei Schmerzzuständen beschäftigen, nur einen sehr inkonsistenten Effekt beschreiben, der häufig von Verzerrungseffekten überlagert ist (Hróbjartsson and Gøtzsche, 2010). Auch eine neuere Meta-Analyse kommt zu dem Schluss, dass der Grad des Placebo-Effekts zu einem grossen Teil von der Erwartungshaltung bestimmt wird (Bingel, 2020; Vase et al., 2015), welche bei unserer Studie keine statistische Relevanz erreichte.

Zudem haben einige Untersuchungen gezeigt, dass der Placebo-Effekt bei experimentellen Schmerzreizen an gesunden Probanden niedriger ist, als in klinischen Settings (Damien et al., 2018).

#### 4.3 Wirkstärke des Ibuprofens

Der geringe analgetische Effekt von NSAID auf einen experimentellen Schmerzreiz überrascht wenig. Es scheint zwar bisher keine weiteren Untersuchungen zur Wirkung von Ibuprofen auf einen experimentell induzierten Ischämieschmerz zu geben, aber auch Versuche, einen experimentellen Kälteschmerz mit Ibuprofen zu lindern, scheiterten (Jones et al., 1988). Die Wirksamkeit des Ibuprofens auf elektrische Reize kann zwar mittels der Messung somato-sensorisch evozierter Potentiale gemessen, aber nicht mithilfe subjektiver Messinstrumente (NRS) dargestellt werden (Staahl et al., 2009b). Unter klinischen Bedingungen entfaltet Ibuprofen eine gute Wirksamkeit (Rainsford, 2009).

Die Überlegenheit der Elektroakupunktur gegenüber NSAID konnte auch im klinischen Setting bestätigt werden. So untersuchten Toroski und Kollegen den Effekt von Elektroakupunktur und NSAID auf chronische Rückenschmerzen. Sie fanden eine klare Überlegenheit der Elektroakupunktur bei gleichzeitig höherer Kosteneffektivität (Toroski et al., 2018).

Einschränkend muss man anmerken, dass Ibuprofen seine volle Wirksamkeit in einigen Studien erst nach mehreren Stunden erreicht hat (Walker et al., 1993) - möglicherweise, weil die Blockade der Arachidonsäure-Kaskade mehr Zeit benötigt (Camu and Vanlersberghe, 2002). Aber auch in der Studie von Jones und Kollegen, die die Ibuprofenwirkung über einen längeren Zeitraum beobachtet haben, konnte nach drei Stunden kein signifikanter Effekt des Ibuprofens auf einen Kältereiz nachgewiesen werden (Jones et al., 1988).

#### 4.4 Die Opiatwirkung

Tramadol zeigte in unserer Studie eine signifikante hypoalgetische Wirkung. In einer Übersichtsarbeit von Staahl und Kollegen wird nur eine weitere Studie gelistet, die den Tramadol-Effekt auf einen Tourniquet-Schmerz untersucht hat (Staahl et al., 2009a). Die Studie von Loram (Loram et al., 2005) fand keine Wirkung des Tramadols auf eine

induzierte Ischämie, wobei die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar sind. Loram wandte nicht das klassische SETT-Modell an, sondern ließ ihre Probanden nach Anlegen des Tourniquets Muttern auf Schrauben drehen. Sie maß die Zeit bis zum Abbruch und die Distanz, welche die Mutter zurückgelegt hat. Beide Werte veränderten sich nach Tramadol-Einnahme nicht signifikant. Die Abbruchzeiten lagen im Bereich von vier Minuten und lassen auf eine Intensivierung des Schmerzes durch die Muskelarbeit schließen. Die Reizintensität könnte das Potential der Tramadol-Wirkung zügig überstiegen und zu einer Unschärfe der Messergebnisse geführt haben. Besonders, weil die Dosierung des Tramadols mit 50 mg relativ konservativ gewählt und der Einnahmezeitpunkt nicht mit der Belastung synchronisiert war, sondern klinischen Standards entsprach (3 x täglich). Wegen der fehlenden Synchronisierung der Tramadol-Einnahme könnten Plasmaspiegel zum Testzeitpunkt suboptimal gewesen sein.

Die schmerzlindernde Wirkung des Tramadols auf einen Ischämieschmerz wurde noch in einer weiteren Studie untersucht. In einer Arbeit von Mildh und Kollegen wurde acht Probanden ein Tourniquet angelegt und die Schmerzintensität mittels VAS nach zwei Minuten abgefragt. Danach wurde das Tourniquet beendet und die Probanden erhielten einen hochdosierten intravenösen Tramadol-Bolus (150 mg), gefolgt von einer dreistündigen Infusion von 250 mg Tramadol. Zu definierten Zeitpunkten wurde die Schmerzintensität nach zweiminütiger Tourniquet-Ischämie abgefragt. In der Studie zeigte das Tramadol einen signifikanten hypoalgetischen Effekt schon nach der initialen Bolus-Injektion (Mildh et al., 1999). Der moderate Schmerzreiz und die hohe Tramadol-Dosis machen die Ergebnisse gut erklärbar.

Auch in anderen Studien, die den Effekt auf experimentelle Schmerzreize untersuchten, zeigte das Tramadol eine signifikante Wirkung (Stahl et al., 2009a). Bemerkenswert ist, dass bei den Studien, die eine Signifikanz des Tramadols zeigten, deutlich höhere Dosierungen verwendet wurden, als in unserer Untersuchung (Stahl et al., 2009a). Möglicherweise hätte eine höhere Dosierung des Tramadols die Wirkung in unserer Studie also noch verstärkt. Zudem bleibt zu erwähnen, dass Tramadol seinen Spitzenspiegel im Blutplasma erst nach 1,6 – 1,9 Stunden erreicht (Grond and Sablotzki, 2004), so dass eine Latenz von 2 – 3 Stunden zwischen oraler Einnahme und Untersuchung robustere Effekte zeigen könnte.

#### 4.5 Akupunktur mit Elektrostimulation im Vergleich

Die Wirkung der Elektroakupunktur auf den experimentellen Ischämieschmerz ist signifikant. Wenn man bedenkt, dass viele gebräuchliche Analgetika, deren Wirkung in klinischen Studien gut belegt ist, bei experimentellen Schmerzparadigmen keine Wirkung zeigen (Stahl et al., 2009a, b), ist der Effekt der Elektroakupunktur als klinisch relevant einzuordnen.

In einer ähnlich gelagerten Studie, in der die Wirkung der Elektroakupunktur auf einen experimentellen Druckschmerz untersucht wurde, konnte Barlas einen klaren hypoalgetischen Effekt der Elektroakupunktur nach einem Stimulationsschema, welches dem in unserer Studie ähnelt, zeigen. Der hypoalgetische Effekt, den wir in unserer Studie sahen, entspricht dem Effekt, den Barlas beschreibt (Barlas et al., 2006).

In einer vorhergehenden Untersuchung nutzte Barlas ein Ischämieschmerz-Paradigma (SETT) und verglich Verum- und Sham-Akupunktur Konzepte. Auch dort konnte eine analgetische Wirksamkeit für alle Interventionen gezeigt werden. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Barlas et al., 2000).

Dieser Effekt, der weiter oben bereits für grosse klinische Studien beschrieben wurde, tritt auch in der experimentellen Akupunkturforschung regelhaft auf (Juel et al., 2016).

Bereits 1983 konnten Lewith und Machin (LeWITH and Machin, 1983) zeigen, dass die Reizung von Nicht-Akupunkturpunkten in einer Schmerzreduktion bei 50% der Patienten resultierte während die Verum-Akupunktur mit einer Schmerzreduktion bei 60% der Patienten einherging. Deshalb könnte der von Barlas durchgeführte Versuch nicht zu signifikanten Ergebnissen geführt haben. Diese mögliche Erklärung ist auch gut auf die großen klinischen Akupunkturstudien (Brinkhaus et al., 2006; Linde et al., 2005; Melchart et al., 2005; Witt et al., 2005) anwendbar.

Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass auch die Sham-Akupunktur eine Intervention darstellt. Im Gegensatz zu Placebo-Pillen ruft die Sham-Nadelung eine Aktivierung des somatosensorischen Systems hervor und die Probanden erwarten signifikant häufiger, eine Verum-Intervention zu erhalten. Der taktile Reiz lässt sich bei keinem Sham-Konzept vermeiden und aus physiologischer Sicht ist die Validität als Kontrollgruppe fraglich, weil sie nicht inert ist (Chae et al., 2018).

Einen weiteren Erklärungsansatz für die inkonsistenten Effektstärken der Sham-Gruppen könnten auch segment-anatomische Zusammenhänge liefern. In einer kürzlich

veröffentlichten Arbeit von Thomas Ots wurde untersucht, ob die Nähe der gewählten Sham-Punkte zum Dermatome der Verum-Gruppe einen Einfluss auf die Effektivität der Sham-Akupunktur hat. Dort konnte ein klarer Zusammenhang gezeigt werden. Je mehr segmentale Überlappung es zwischen den Punkten der Verum-Akupunktur und den gewählten Sham-Punkten gab, desto ausgeprägter war der Effekt der Sham-Akupunktur (Ots et al., 2020). Die Ergebnisse stützen die These einer bedeutenden Akupunkturwirkung über segmentale Hemmechanismen.

Akzeptiert man, dass die Sham-Kontrollgruppe eigentlich eine aktive Intervention darstellt, deren Effektstärke mit dem Grad der segmentalen Überlappung korreliert, können die Ergebnisse einfach erklärt werden. Unter diesem Gesichtspunkt sollten vorhergehende Versuche, die eine Schmerzreduktion unter experimentellen Bedingungen mit Verum- oder Sham-Akupunktur erreichten und keinen signifikanten Unterschied gefunden haben, neu evaluiert werden.

Wenn man sich beispielhaft die Placebo-Gruppen von Barlas unter dem Gesichtspunkt des Grades der segmentalen Überlappung näher anschaut, fällt auf, dass beide Placebo-Kontrollen einen sehr hohen Grad aufweisen. In einer Gruppe erhielten die Probanden Minimal-Akupunktur an den gleichen Akupunkturpunkten (100% Überlappung), wie in der Verum-Gruppe. In der zweiten Gruppe wurden vier Punkte mittig auf dem inneren proximalen Unterarm gewählt, der zur Hälfte aus dem Dermatome C6 und zur anderen Hälfte aus Th1 versorgt wird. In der ersten Verum-Gruppe lagen  $\frac{3}{4}$  der Punkte (Di4, P6, Lu5) im Bereich des Dermatoms C6 und  $\frac{1}{4}$  der Punkte (He3) im Bereich von Th1, was auch einer vollständigen Überlappung entspricht.

Zudem muss auch die Definition von 'Minimal-Akupunktur' in der Studie hinterfragt werden. In dem Fall wurden normale Akupunkturnadeln bis unter die Haut gestochen und sogar, nach einem 'mock-protocol', leicht stimuliert, so dass von einem gewissen Grad der Gewebereizung ausgegangen werden kann. Wenn man sich die oben beschriebene Forschung zur lokalen Wirkung von Akupunktur-Nadelung von Langevin, Goldman und anderen vor Augen führt, wird klar, dass die Placebo-Kontrollen von Barlas aus mehreren Gründen nicht dem inerten Ideal der Placebo-Forschung entsprechen.

Die Studienergebnisse von Ots werfen zudem die Frage auf, ob die Stimulation von Akupunkturpunkten innerhalb aller Armsegmente die analgetischen Effekte der Akupunktur noch verstärken könnte. In unserer Untersuchung stimulierten wir mittels der

Punkte Di4 und Di10 nur das Nervensegment C6. Eine Hinzunahme von beispielsweise 3E5 (C7), He7 (C8) und He3 (Th1) oder P7 an der Grenzfläche von C6, C7 und C8 sowie 3E13 an der Grenzfläche von C5, C6 und Th1 könnte die analgetische Wirkung der Elektroakupunktur noch verstärken.

Die Relevanz segmentaler Hemmechanismen für die analgetische Wirkung der Akupunktur auf einen experimentellen Schmerzreiz legen auch die Ergebnisse einer wegweisenden Arbeit von Bäumlner und Kollegen nahe (Baeumler et al., 2015). In ihrem gut durchdachten Studiendesign konnten sie klar zeigen, dass es zu einer Erhöhung der Druckschmerzschwelle im genadelten Segment kommt, während heterosegmentale QST-Messungen unverändert blieben. Dieses legt den Schluss nahe, dass andere postulierte analgetische Akupunkturmechanismen, wie die zentrale Ausschüttung endogener Opiode (Han, 2004) und die Aktivierung schmerzhemmender Bahnen (Bing et al., 1990) unter experimentellen Bedingungen nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Es wird vermutet, dass zwei spinalen Mechanismen zentrale Bedeutung zukommt. Zum einen führt die Elektroakupunktur zu einer Aktivierung druck- und vibrationssensibler A $\beta$ -Fasern, welche ihrerseits die hemmenden Interneurone auf Segmentebene aktivieren und so die Schmerzweiterleitung unterdrücken. Inwieweit dieser Mechanismus für eine analgetische Wirkung über die Dauer der Stimulation hinaus verantwortlich ist, bleibt unklar. Denn zum anderen führt die moderate Reizung von A $\delta$ -Fasern zu Veränderungen an AMPA-Rezeptoren der primär afferenten Neurone und zu einer lang anhaltenden Abschwächung der Reizweiterleitung (Sandkühler, 2000).

Ein analgetischer Effekt auf die kontralaterale Seite war zwar vorhanden, aber schwach ausgeprägt. Zur Erklärung immer wieder auftretender kontralateraler Effekte existieren verschiedene Modelle. Sowohl auf Segmentebene kreuzende afferente Fasern, als auch commissural kreuzende Interneurone sind im Hinterhorn nachgewiesen worden (Comer et al., 2015).

In Bezug auf unser Studiendesign ergeben sich daraus weitere interessante Fragestellungen.

Nach den Untersuchungen von Han führt eine niederfrequente Stimulation zur Ausschüttung von Enkephalin und  $\beta$ -Endorphin im Gehirn während höherfrequente Stimulation zu einer Ausschüttung von Dynorphin im Rückenmark (Han and Sun, 1990) führt. Wenn der analgetische Effekt der Elektroakupunktur in erster Linie auf



segmentalen Mechanismen beruht, sollte eine durchgehend hochfrequente Stimulation einen stärkeren analgetischen Effekt auf einen experimentellen Schmerzreiz haben.

Zudem sollte ein ipsilaterales Akupunkturprotokoll zu einer ausgeprägteren Schmerzhemmung führen, was in den Voruntersuchungen zu unserer Studie jedoch nicht der Fall war. Am ehesten scheint die ischämische Situation im Arm eine suffiziente A $\beta$ -Aktivierung zu verhindern und der Ischämiereiz die moderate A $\delta$ -Aktivierung zu überlagern.

Umso bemerkenswerter bleibt, dass schon die kontralaterale Stimulation in unserem Studiendesign zu einer signifikanten Hypalgesie geführt hat.

#### 4.6 Unterschiede zwischen Elektroakupunktur, manueller Akupunktur und TENS

Die Vergleichbarkeit der Elektroakupunktur mit manuellen Akupunkturkonzepten ist Gegenstand einiger Untersuchungen.

Häufig wird der Standpunkt vertreten, dass beiden Akupunkturmodalitäten die gleichen Wirkmechanismen zugrunde liegen und die Elektrostimulation nur eine intensiviertere Form der manuellen Nadelstimulation darstellt (Langevin et al., 2015).

Während die hoch- oder niederfrequente Elektrostimulation typischerweise über die gesamte Dauer der Behandlung appliziert wird, geschieht die tonisierende oder sedierende manuelle Stimulationstechnik jedoch nur intermittierend für einige Sekunden. Wenn man die beiden Verfahren miteinander vergleichen möchte, müsste in einem ersten Schritt der Störfaktor "Dauer" angeglichen werden. Adäquate Studiendesigns sind jedoch rar (Langevin et al., 2015).

Im Tierversuch aktivieren sowohl manuelle, als auch Elektroakupunktur alle vier verschiedenen afferenten Nervenfasern (A $\alpha$ , A $\beta$ , A $\delta$  und C). Von einem physiologischen Standpunkt aus sollte sich der Effekt von elektrischem Strom und manueller Nadelrotation auf das umliegende Gewebe jedoch deutlich unterscheiden. Leider ist bisher nicht geklärt, in welchem Maße die Aktivierung sensorischer Nervenfasern, die Modulation der Faszie und die, bei der Elektroakupunktur auftretenden, Muskelkontraktionen zum Akupunkturreffekt beitragen (Langevin et al., 2015).

Aus Untersuchungen im funktionellen MRT weiß man, dass beide Akupunkturverfahren zur Aktivierung multipler Hirnregionen führen. Im Unterschied zur manuellen Stimulation führt die elektrische Stimulation zu einer stärkeren Aktivierung des primären

somatosensiblen Kortex, während die klassische Akupunktur eher eine Deaktivierung limbischer Strukturen bewirkt (Langevin et al., 2015).

In vergleichenden Untersuchungen auf experimentelle Schmerzreize zeigte sich grösstenteils ein ausgeprägter analgetischer Effekt bei der Elektroakupunktur, welcher sein Maximum sogar erst Stunden nach der Nadelentfernung erreicht (Langevin et al., 2015).

Auch in einigen klinischen Studien wird die Überlegenheit der Elektroakupunktur bei Schmerzzuständen bestätigt. Die Studienlage ist jedoch zu dünn, um zu verallgemeinerbaren Schlüssen zu kommen. Es existiert nur eine Übersichtsarbeit, die einen direkten Vergleich von manueller und Elektroakupunktur bei Knie-Arthrose anstellt. Auch dort konnte ein überlegener Effekt der Elektroakupunktur gesehen werden (Langevin et al., 2015).

Möchte man die Elektroakupunktur mit anderen Elektrostimulationsverfahren, wie der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS), vergleichen, kommt man zu inkonsistenten Ergebnissen. Einerseits scheint TENS im klinischen Setting genauso wirksam, wie die Elektroakupunktur zu sein (Ulett et al., 1998), andererseits zeigen ältere Studien, dass TENS nicht dazu in der Lage ist, einen Tourniquet Schmerz signifikant zu senken (Rosenblatt and Hetherington, 1981). In einer Übersichtsarbeit wird ein klarer Zusammenhang zwischen der Intensität der TENS und ihrer Wirkung auf experimentelle Schmerzreize postuliert (Claydon et al., 2011), so dass eine intensive TENS in ihrer Wirkstärke auf einen Ischämieschmerz mit der Elektroakupunktur vergleichbar sein könnte.

#### 4.7 Folgestudien

In unserer Studie hat sich herausgestellt, dass SETT, also ein experimenteller Ischämieschmerz, ein sensitives und valides Instrument ist, um die analgetische Akupunkturwirkung zu untersuchen. Dieses wird von zwei Folgestudien (Choi et al., 2011a; Choi et al., 2011b), die einen analgetischen Effekt bei SETT im direkten Vergleich zur absteigenden Schmerzhemmung durch Meditation gezeigt haben, bestätigt. Einer der Gründe, warum sich die SETT als gut geeignetes Instrument zur Untersuchung der analgetischen Effekte der Akupunktur herausgestellt hat, könnte ihre Opiat-Sensitivität sein (Smith et al., 1966; Smith et al., 1968). Beispielsweise können verschiedene Typen

von Opiat-Antagonisten die analgetische Wirkung der Akupunktur blockieren. Zudem ist eine Kreuz-Toleranz zwischen Akupunktur-Analgesie und Morphin-Analgesie vorhanden (Stux et al.). Unzählige andere Studien legen den Schluss nahe, dass die analgetische Akupunkturwirkung klar mit dem endogenen Opiatsystem zusammenhängt (Han, 2004).

#### 4.8 Klinischer Bezug

Einschränkend muss man sagen, dass sowohl der Versuchsaufbau als auch die Art der Akupunktur im Vergleich zum klinischen Rahmen der Schmerzbehandlung mittels Akupunktur konstruierte Bedingungen darstellen. Trotzdem hat eine Schmerzreduktion von 30 – 50% im experimentellen Setting durchaus klinische Relevanz (Turner and Turk, 2008). In Tabelle 5 kann man die durchschnittliche prozentuale Änderung von Schmerzbeurteilung und Schmerztoleranz sehen. Die größten Veränderungen für beide Werte traten in der Akupunktur- und in der Tramadol-Gruppe auf, wobei nur die Veränderung in der Schmerztoleranz im Bereich der klinischen Signifikanz liegt. Des Weiteren ist die Streuung beträchtlich, was zumindest zum Teil am konservativen Zeitlimit von 30 Min und dem damit verbundenen ceiling-Effekt liegt, der den hohen Anteil an gleichen Werten in der baseline- und zweiten Messung verursacht hat. Aber auch die Streubreite der Schmerztoleranz in der Ibuprofen- und Placebo-Gruppe ist beachtlich. Wahrscheinlich war die Stärke der Placebo-Antwort in den Gruppen sehr heterogen. Trotz aller Einschränkungen kann man die Wirkung von Tramadol und Elektroakupunktur als klinisch relevant erachten, besonders vor dem Hintergrund, dass das SETT-Paradigma einen sehr unangenehmen Schmerzreiz darstellt.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse die Ergebnisse von Barlas et al. bestätigen, die einen analgetischen Effekt der Elektroakupunktur für einen experimentellen Schmerzreiz nachgewiesen haben. Darüber hinaus war die Effektstärke der Akupunktur vergleichbar mit der Effektstärke des oral verabreichten Opiats Tramadol. Vor dem Hintergrund der Diskussion, ob klinische Akupunkturerfekte nicht nur durch eine starke Placebo-Antwort vermittelt sind, ist die ähnliche Effektstärke der Elektroakupunktur und dem Goldstandard Opiat auf den experimentellen Ischämieschmerz bemerkenswert. Nochmal hervorzuheben ist, dass, selbst wenn der Akupunkturerfekt nur auf einem bloßen Placebo-Effekt beruht, die beschriebenen Akupunkturerfekte in dieser Studie mit den Effekten einer klinisch etablierten pharmakologischen Schmerzbehandlung vergleichbar sind.

Gerade vor dem Hintergrund der amerikanischen "opioid crisis" und dem zunehmenden Unwillen vieler Patienten, auf eine dauerhafte medikamentöse Therapie mit Opiaten angewiesen zu sein, haben nicht-medikamentöse Behandlungsalternativen in der Schmerzmedizin an Bedeutung gewonnen. Wir konnten in dieser experimentellen Grundlagenarbeit zeigen, warum die Akupunktur mit Elektrostimulation ein solider Baustein einer integrativen Schmerztherapie sein kann.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Amanzio, M., and Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J Neurosci* *19*, 484-494.
2. Arnold, H.-J. (1976). *Die Geschichte der Akupunktur in Deutschland* (Stuttgart: Haug-Verlag).
3. Bache, F. (1826). Cases Illustrative of the Remedial Effects of Acupuncture. *The North American Medical and Surgical Journal* (1826-1831) *1*, 311.
4. Bachmann, G., Hübötter, F., and von Leitner, R. (1959). *Die Akupunktur-eine Ordnungstherapie: Textband* (Stuttgart: Haug-Verlag).
5. Baeumler, P.I., Fleckenstein, J., Benedikt, F., Bader, J., and Irnich, D. (2015). Acupuncture-induced changes of pressure pain threshold are mediated by segmental inhibition—a randomized controlled trial. *Pain* *156*, 2245-2255.
6. 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.
7. Barlas, P., Ting, S.L., Chesterton, L.S., Jones, P.W., and Sim, J. (2006). Effects of intensity of electroacupuncture upon experimental pain in healthy human volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* *122*, 81-89.
8. Basbaum, A.I., and Fields, H.L. (1984). Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* *7*, 309-338.
9. Benedetti, F. (1996). The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain* *64*, 535-543.
10. Benedetti, F., Amanzio, M., Rosato, R., and Blanchard, C. (2011). Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat med* *17*, 1228-1230.
11. Benedetti, F., Thoen, W., Blanchard, C., Viggetti, S., and Arduino, C. (2013). Pain as a reward: changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opioid and cannabinoid systems. *PAIN®* *154*, 361-367.
12. Benzer, H., Bischko, J., Kropelj, H., Pauser, G., Baum, M., and Thoma, H. (1972). Akupunktur-Analgesie (Vorläufige Mitteilung über die Anwendungsmöglichkeiten der Akupunktur im Rahmen der Anaesthesiologie). *Der Anästhesist* *21*, 452-455.
13. Berlioz, L.-V.-J. (1816). *Mémoires sur les maladies chroniques, les évacuations sanguines et l'acupuncture* (Paris: Chez Croullebois).

14. Berman, B.M., Lao, L., Langenberg, P., Lee, W.L., Gilpin, A.M., and Hochberg, M.C. (2004). Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* *141*, 901-910.
15. Bing, Z., Villanueva, L., and Le Bars, D. (1990). Acupuncture and diffuse noxious inhibitory controls: naloxone-reversible depression of activities of trigeminal convergent neurons. *Neuroscience* *37*, 809-818.
16. Bingel, U. (2020). Placebo 2.0: the impact of expectations on analgesic treatment outcome. *Pain* *161*, S48-S56.
17. Birch, S., and Kaptchuk, T. (1999). History, nature and current practice of acupuncture: an East Asian perspective. *Acupuncture: a scientific appraisal*. (Oxford: Butterworth Heinemann), pp. 11-30.
18. Birch, S., and Lewith, G. (2008). Acupuncture research: The story so far. In *Acupuncture research* (Amsterdam: Elsevier), pp. 15-35.
19. Brinkhaus, B., Witt, C.M., Jena, S., Linde, K., Streng, A., Wagenpfeil, S., Irnich, D., Walther, H.U., Melchart, D., and Willich, S.N. (2006). Acupuncture in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* *166*, 450-457.
20. Bushra, R., and Aslam, N. (2010). An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman M J* *25*, 155.
21. Cabioglu, M.T., and Arslan, G. (2008). Neurophysiologic basis of Back-Shu and Huatuo-Jiaji points. *Am J Chin Med* *36*, 473-479.
22. Camu, F., and Vanlersberghe, C. (2002). Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* *16*, 475-488.
23. Chae, Y., Lee, Y.S., and Enck, P. (2018). How placebo needles differ from placebo pills? *Front Psychiatry* *9*, 243.
24. Chassot, M., Dussan-Sarria, J.A., Sehn, F.C., Deitos, A., de Souza, A., Vercelino, R., Torres, I.L., Fregni, F., and Caumo, W. (2015). Electroacupuncture analgesia is associated with increased serum brain-derived neurotrophic factor in chronic tension-type headache: a randomized, sham controlled, crossover trial. *BMC Complement Med Ther* *15*, 1-10.
25. Cheng, R., McKibbin, L., Roy, B., and Pomeranz, B. (1980). Electroacupuncture elevates blood cortisol levels in naive horses; sham treatment has no effect. *Int J Neurosci* *10*, 95-97.
26. Cherkin, D.C., Sherman, K.J., Avins, A.L., Erro, J.H., Ichikawa, L., Barlow, W.E., Delaney, K., Hawkes, R., Hamilton, L., and Pressman, A. (2009). A randomized trial

comparing acupuncture, simulated acupuncture, and usual care for chronic low back pain. *Arch Intern Med* 169, 858-866.

27. Choi, K.E., Musial, F., Amthor, N., Rampp, T., Saha, F.J., Michalsen, A., and Dobos, G.J. (2011a). Isolated and combined effects of electroacupuncture and meditation in reducing experimentally induced ischemic pain: a pilot study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011:950795.

28. Choi, K.E., Rampp, T., Saha, F.J., Dobos, G.J., and Musial, F. (2011b). Pain modulation by meditation and electroacupuncture in experimental submaximum effort tourniquet technique (SETT). *Explore (NY)* 7, 239-245.

29. Claydon, L.S., Chesterton, L.S., Barlas, P., and Sim, J. (2011). Dose-specific effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimental pain: a systematic review. *Clin J Pain* 27, 635-647.

30. Comer, J.D., Pan, F.C., Willet, S.G., Haldipur, P., Millen, K.J., Wright, C.V., and Kaltschmidt, J.A. (2015). Sensory and spinal inhibitory dorsal midline crossing is independent of Robo3. *Front Neural Circuits* 9, 36.

31. Compton, W.M., Valentino, R.J., and DuPont, R.L. (2021). Polysubstance use in the US opioid crisis. *Molecular Psychiatry* 26, 41-50.

32. D'Mello, R., and Dickenson, A.H. (2008). Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth* 101, 8-16.

33. Damien, J., Colloca, L., Bellei-Rodriguez, C.-É., and Marchand, S. (2018). Pain modulation: from conditioned pain modulation to placebo and nocebo effects in experimental and clinical pain. *Int Rev Neurobiol* 139, 255-296.

34. DeLaFuye, R., and Schmidt, H. (1952). *Die moderne Akupunktur: Theorie und Praxis* (Stuttgart: Hippokrates-Verlag).

35. 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.

36. Dimond, E.G. (1971). Acupuncture anesthesia: Western medicine and Chinese traditional medicine. *JAMA* 218, 1558-1563.

37. Dinakar, P., and Stillman, A.M. (2016). Pathogenesis of pain. Paper presented at: Seminars in pediatric neurology (Amsterdam: Elsevier).

38. Dorfer, L., Moser, M., Bahr, F., Spindler, K., Egarter-Vigl, E., Giullen, S., Dohr, G., and Kenner, T. (1999). A medical report from the stone age? *Lancet* 354, 1023-1025.

39. Dworkin, R.H., Turk, D.C., Farrar, J.T., Haythornthwaite, J.A., Jensen, M.P., Katz, N.P., Kerns, R.D., Stucki, G., Allen, R.R., Bellamy, N., Carr, D.B., Chandler, J., Cowan, P., Dionne, R., Galer, B.S., Hertz, S., Jadad, A.R., Kramer, L.D., Manning, D.C., Martin, S., McCormick, C.G., McDermott, M.P., McGrath, P., Quessy, S., Rappaport, B.A., Robbins, W., Robinson, J.P., Rothman, M., Royal, M.A., Simon, L., Stauffer, J.W., Stein, W., Tollett, J., Wernicke, J., and Witter, J. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 113, 9-19.
40. Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., and Rief, W. (2013). The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov* 12, 191-204.
41. Endres, H.G., Böwing, G., Diener, H.-C., Lange, S., Maier, C., Molsberger, A., Zenz, M., Vickers, A.J., and Tegenthoff, M. (2007). Acupuncture for tension-type headache: a multicentre, sham-controlled, patient-and observer-blinded, randomised trial. *J Headache Pain* 8, 306.
42. 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.
43. Fan, K.W. (2011). Discussion on Scientification of Acupuncture in Hong Kong in 1950s: With Special Reference to Zhu Lian's *The New Acupuncture*. *Asian Culture and History* 3, 2.
44. Faris, P.L., Komisaruk, B.R., Watkins, L.R., and Mayer, D.J. (1983). Evidence for the neuropeptide cholecystinin as an antagonist of opiate analgesia. *Science* 219, 310-312.
45. Feucht, G. (2017a). Streifzug durch die Geschichte der Akupunktur in Deutschland. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 60, 6-8.
46. Feucht, G. (2017b). Streifzug durch die Geschichte der Akupunktur in Deutschland—Teil 2. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 60, 6-9.
47. Frisaldi, E., Shaibani, A., and Benedetti, F. (2020). Understanding the mechanisms of placebo and nocebo effects. *Swiss Med Wkly*, 150: w20340.
48. Garland, E.L. (2012). Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 39, 561-571.
49. 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.
50. Gibson, E.V. (1893). *An Analysis of One Thousand Cases of Primary Sciatica, with Special Reference to the Treatment of One Hundred Cases by Acupuncture*. *The Lancet* 141, 860-861.



51. Goldman, N., Chen, M., Fujita, T., Xu, Q., Peng, W., Liu, W., Jensen, T.K., Pei, Y., Wang, F., and Han, X. (2010). Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nature neuroscience* 13, 883-888.
52. Goldmann, H.-R. (1991). Franz Hübotter (1881-1967): ein Berliner Arzt zwischen Ost und West. Inauguraldissertation. (Berlin, Freie Universität).
53. Grond, S., and Sablotzki, A. (2004). Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical pharmacokinetics* 43, 879-923.
54. Haake, M., Müller, H.-H., Schade-Brittinger, C., Basler, H.D., Schäfer, 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.
55. Han, C., Tang, J., Huang, B., Liang, X., and Zhang, N. (1980). Acupuncture tolerance in rats: anti-opiate substrates implicated. In *Endogenous and Exogenous Opiate Agonists and Antagonists* (Stuttgart: Elsevier), pp. 205-208.
56. Han, J.-S. (2004). Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 361, 258-261.
57. Han, J.-S., Ding, X.-Z., and Fan, S.-G. (1985). Is cholecystokinin octapeptide (CCK-8) a candidate for endogenous antiopioid substrates? *Neuropeptides* 5, 399-402.
58. Han, J., and Sun, S. (1990). Differential release of enkephalin and dynorphin by low and high frequency electroacupuncture in the central nervous system. *Acupunct Sci Int J* 1, 19-27.
59. Han, J.S., and Terenius, L. (1982). Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 22, 193-220.
60. Harper, D. (1998). *Early Chinese Medical Literature: The Mawangdui Medical Manuscripts* (London: Kegan Paul International).
61. Harris, R.E., Zubieta, J.-K., Scott, D.J., Napadow, V., Gracely, R.H., and Clauw, D.J. (2009). Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on  $\mu$ -opioid receptors (MORs). *Neuroimage* 47, 1077-1085.
62. Hróbjartsson, A., and Gøtzsche, P.C. (2010). Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1):CD003974.
63. Hughes, J., Smith, T., Kosterlitz, H., Fothergill, L.A., Morgan, B., and Morris, H. (1975). Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258, 577.
64. Jadad, A. (1996). Blind assessment of the quality of trial reports. *Controlled Clin Trials* 17, 1-12.

65. Jänig, W., Levine, J., and Michaelis, M. (1996). Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Prog Brain Res* 113, 161-184.
66. Jiang, S., and Zhao, J.-S. (2016). The historical source of “Trigger Points”: Classical ashi points. *World J Acupunct Moxibustion* 26, 11-14.
67. Jones, S., McQuay, H., Moore, R., and Hand, C. (1988). Morphine and ibuprofen compared using the cold pressor test. *Pain* 34, 117-122.
68. Juel, J., Liguori, S., Liguori, A., Valeriani, M., Graversen, C., Olesen, S.S., and Drewes, A.M. (2016). A new method for sham-controlled acupuncture in experimental visceral pain—a randomized, single-blinded study. *Pain Practice* 16, 669-679.
69. Kaplan, G. (1997). A brief history of acupuncture's journey to the West. *J Altern Complement Med* 3, s-5-s-10.
70. König, G., and Wancura-Kampik, I. (1979). *Praxis und Theorie der neuen chinesischen Akupunktur. Band 1. Konstitutionslehre; Krankheitslehre; Bewegungsaparrat* (Wien: Maudrich).
71. Kunkel, C., Nauta, J., Sterckx, P., and Zhu, Y.-P. (2004). The Way Forward for Chinese Medicine: The Progress Of Chinese Medicine In Some Countries In Europe: Belgium, Germany & Holland (Milton Park: Routledge), pp. 231-260.
72. Langevin, H.M., Bouffard, N.A., Badger, G.J., Churchill, D.L., and Howe, A.K. (2006). Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: Evidence for a mechanotransduction-based mechanism. *J Cell Physiol* 207, 767-774.
73. Langevin, H.M., Schnyer, R., MacPherson, H., Davis, R., Harris, R.E., Napadow, V., Wayne, P.M., Milley, R.J., Lao, L., and Stener-Victorin, E. (2015). Manual and electrical needle stimulation in acupuncture research: pitfalls and challenges of heterogeneity. *J Altern Complement Med* 21, 113-128.
74. Langevin, H.M., Wayne, P.M., Macpherson, H., Schnyer, R., Milley, R.M., Napadow, V., Lao, L., Park, J., Harris, R.E., Cohen, M., Sherman, K.J., Haramati, A., and Hammerschlag, R. (2011). Paradoxes in acupuncture research: strategies for moving forward. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011:180805.
75. Langevin, H.M., and Yandow, J.A. (2002). Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. *Anat Rec (Hoboken)* 269, 257-265.
76. Lehmann, H. (2010). Akupunktur im Westen: Am Anfang war ein Scharlatan. *Dtsch Arztebl* 107, 30.
77. Lehmann, H. (2013). Acupuncture in ancient China: how important was it really? *J Integr Med* 11, 45-53.

78. Levine, J., Gordon, N., and Fields, H. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 312, 654-657.
79. Lewith, G.T., and Machin, D. (1983). On the evaluation of the clinical effects of acupuncture. *Pain* 16, 111-127.
80. Liao, T.F. (2004). Comparing social groups: Wald statistics for testing equality among multiple logit models. *Int J Comp Sociol* 45, 3-16.
81. Linde, K., Streng, A., Jurgens, S., Hoppe, A., Brinkhaus, B., Witt, C., Wagenpfeil, S., Pfaffenrath, V., Hammes, M.G., Weidenhammer, W., Willich, S.N., and Melchart, D. (2005). Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *JAMA* 293, 2118-2125.
82. Loeser, J.D., and Treede, R.-D. (2008). The Kyoto protocol of IASP basic pain Terminology☆. *Pain* 137, 473-477.
83. Loram, L., Mitchell, D., and Fuller, A. (2005). Rofecoxib and tramadol do not attenuate delayed-onset muscle soreness or ischaemic pain in human volunteers. *Can J Physiol Pharmacol* 83, 1137-1145.
84. Lötsch, J., Oertel, B.G., and Utsch, A. (2014). Human models of pain for the prediction of clinical analgesia. *PAIN®* 155.
85. Lund, I., Naslund, J., and Lundeberg, T. (2009). Minimal acupuncture is not a valid placebo control in randomised controlled trials of acupuncture: a physiologist's perspective. *Chin Med* 4, 1.
86. Ma, K.W. (1992). The roots and development of Chinese acupuncture: from prehistory to early 20th century. *Acupunct Med* 10, 92-99.
87. Ma, K.W. (2000). Acupuncture: its place in the history of Chinese medicine. *Acupunct Med* 18, 88-99.
88. MacPherson, H., Vertosick, E., Foster, N., Lewith, G., Linde, K., Sherman, K., Witt, C., and Vickers, A. (2017). The persistence of the effects of acupuncture after a course of treatment: a meta-analysis of patients with chronic pain. *Pain* 158, 784.
89. MacPherson, H., Vertosick, E., Lewith, G., Linde, K., Sherman, K.J., Witt, C.M., Vickers, A.J., and Collaboration, A.T. (2014). Influence of control group on effect size in trials of acupuncture for chronic pain: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *PloS one* 9, e93739.
90. Maeda, Y., Kim, H., Kettner, N., Kim, J., Cina, S., Malatesta, C., Gerber, J., McManus, C., Ong-Sutherland, R., and Mezzacappa, P. (2017). Rewiring the primary somatosensory cortex in carpal tunnel syndrome with acupuncture. *Brain* 140, 914-927.

91. Mayer, D.J. (2000). Biological mechanisms of acupuncture. *Prog Brain Res* 122, 457-477.
92. Mayer, D.J., Price, D.D., and Rafii, A. (1977). Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain research* 121, 368-372.
93. Meissner, K., Fässler, M., Rücker, G., Kleijnen, J., Hróbjartsson, A., Schneider, A., Antes, G., and Linde, K. (2013). Differential effectiveness of placebo treatments: a systematic review of migraine prophylaxis. *JAMA Intern Med* 173, 1941-1951.
94. Melchart, D., Streng, A., Hoppe, A., Brinkhaus, B., Witt, C., Wagenpfeil, S., Pfaffenrath, V., Hammes, M., Hummelsberger, J., Irnich, D., Weidenhammer, W., Willich, S.N., and Linde, K. (2005). Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *BMJ* 331, 376-382.
95. Melzack, R., and Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150, 971-979.
96. Meng, X., Xu, S., and Lao, L. (2011). Clinical acupuncture research in the West. *Front Med* 5, 134.
97. Mezard, M. (2018). Brief history of Chinese medicine in France. *Chinese Medicine and Culture* 1, 103.
98. Mildh, L.H., Leino, K.A., and Kirvelä, O.A. (1999). Effects of tramadol and meperidine on respiration, plasma catecholamine concentrations, and hemodynamics. *J Clin Anesth* 11, 310-316.
99. NCCIH (2021). NCCIH Funding: Appropriations History (<https://www.nccih.nih.gov/about/budget/nccih-funding-appropriations-history>: [www.nccih.nih.gov](https://www.nccih.nih.gov)). Abrufdatum: 24.02.2021
100. NIH (1998). NIH consensus conference. Acupuncture. *JAMA* 280, 1518-1524.
101. Nogier, P. (1957). Über die Akupunktur der Ohrmuschel. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 6, 25-33.
102. Ots, T., Kandirian, A., Szilagyi, I., DiGiacomo, S.M., and Sandner-Kiesling, A. (2020). The selection of dermatomes for sham (placebo) acupuncture points is relevant for the outcome of acupuncture studies: a systematic review of sham (placebo)-controlled randomized acupuncture trials. *Acupunct Med* 38, 211-226.
103. Pan, B., Castro-Lopes, J., and Coimbra, A. (1994). C-fos expression in the hypothalamo-pituitary system induced by electroacupuncture or noxious stimulation. *Neuroreport* 5, 1649-1652.
104. Patel, M., Gutzwiller, F., Paccaud, F., and Marazzi, A. (1989). A meta-analysis of acupuncture for chronic pain. *Int J Epidemiol* 18, 900-906.

105. Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K.M., and Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science* *295*, 1737-1740.
106. Pomeranz, B., and Chiu, D. (1976). Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. *Life sciences* *19*, 1757-1762.
107. Rainsford, K. (2009). Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* *17*, 275-342.
108. Reston, J. (1971). Now, about my operation in Peking. *New York Times* *1*.
109. Reynolds, D.V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* *164*, 444-445.
110. Romanelli, M.R., Thayer, J.A., and Neumeister, M.W. (2020). Ischemic Pain. *Clin Plast Surg* *47*, 261-265.
111. Rosenblatt, R.M., and Hetherington, A. (1981). Failure of transcutaneous electrical stimulation to alleviate experimental tourniquet pain. *Anesth Analg* *60*, 720-722.
112. Rosenow, D., Tronnier, V., and Göbel, H. (2005). *Neurogener schmerz: management von diagnostik und therapie* (Berlin: Springer-Verlag).
113. Rougemont, J.C. (1798). *Versuch über die Zugmittel in der Heilkunde* (Frankfurt: Philipp Heinrich Guilhauman).
114. Sandkühler, J. (2000). Lang-lasting analgesia following TENS and acupuncture: spinal mechanisms beyond gate control. Paper presented at: Proceedings of the 9th World Congress on Pain (Seattle: IASP Press).
115. Scharf, H.-P., Mansmann, U., Streitberger, K., Witte, S., Krämer, J., Maier, C., Trampisch, H.-J., and Victor, N. (2006). Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial. *Ann Intern Med* *145*, 12-20.
116. Sharma, J.P., and Salhotra, R. (2012). Tourniquets in orthopedic surgery. *Indian J Orthop* *46*, 377-383.
117. Sjölund, B., Terenius, L., and Eriksson, M. (1977). Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. *Acta Physiol Scand* *100*, 382-384.
118. Smith, G.M., Egbert, L.D., Markowitz, R.A., Mosteller, F., and Beecher, H.K. (1966). An experimental pain method sensitive to morphine in man: the submaximum effort tourniquet technique. *J Pharmacol Exp Ther* *154*, 324-332.
119. Smith, G.M., Lowenstein, E., Hubbard, J.H., and Beecher, H.K. (1968). Experimental pain produced by the submaximum effort tourniquet technique: further evidence of validity. *J Pharmacol Exp Ther* *163*, 468-474.

120. Staahl, C., and Drewes, A.M. (2004). Experimental human pain models: a review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 95, 97-111.
121. Staahl, C., Olesen, A.E., Andresen, T., Arendt-Nielsen, L., and Drewes, A.M. (2009a). Assessing analgesic actions of opioids by experimental pain models in healthy volunteers—an updated review. *Br J Clin Pharmacol* 68, 149-168.
122. Staahl, C., Olesen, A.E., Andresen, T., Arendt-Nielsen, L., and Drewes, A.M. (2009b). Assessing efficacy of non-opioid analgesics in experimental pain models in healthy volunteers: an updated review. *Br J Clin Pharmacol* 68, 322-341.
123. Standl, T., am Esch, J.S., Treede, R.-D., Schäfer, M., and Bardenheuer, H.J. (2010). *Schmerztherapie: Akutschmerz-Chronischer Schmerz-Palliativmedizin* (New York: Georg Thieme Verlag).
124. Stiefvater, E.W. (1953). *Akupunktur als Neuraltherapie: ein Lehrbuch* (Stuttgart: Haug-Verlag).
125. Stör, W., Irnich, D., and Rüdinger, H. (2002). Akupunkturausbildung heute-Stand und Standards. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 4, 311-317.
126. Streitberger, K., and Kleinhenz, J. (1998). Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 352, 364-365.
127. Striebel, H.W. (2002). *Therapie chronischer Schmerzen: ein praktischer Leitfaden; mit 16 Tabellen* (Stuttgart: Schattauer Verlag).
128. Stux, G., Berman, B., and Pomeranz, B. (2003). *Basics of acupuncture*. (Berlin: Springer-Verlag).
129. Stux, G., Stiller, N., Berman, B., and Pomeranz, B. (2008). *Akupunktur: Lehrbuch und Atlas* (Berlin: Springer-Verlag).
130. Subedi, M., Bajaj, S., Kumar, M.S., and Mayur, Y. (2019). An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother* 111, 443-451.
131. Sufka, K.J., and Price, D.D. (2002). Gate control theory reconsidered. *Brain and Mind* 3, 277-290.
132. Ter Riet, G., Kleunen, J., and Knipschild, P. (1990). Acupuncture and chronic pain: a criteria-based meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 43, 1191-1199.
133. Tiplt, A., Bäumler, P., and Irnich, D. (2010). *Akupunktur und Schmerz—eine Historie in 3 Teilen: Teil 2: Der Weg der Akupunktur in die moderne Schmerztherapie*. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 53, 22-28.

134. Toroski, M., Nikfar, S., Mojahedian, M.M., and Ayati, M.H. (2018). Comparison of the cost-utility analysis of electroacupuncture and nonsteroidal antiinflammatory drugs in the treatment of chronic low back pain. *J Acupunct Meridian Stud* 11, 62-66.
135. Torres-Rosas, R., Yehia, G., Peña, G., Mishra, P., del Rocio Thompson-Bonilla, M., Moreno-Eutimio, M.A., Arriaga-Pizano, L.A., Isibasi, A., and Ulloa, L. (2014). Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture. *Nature medicine* 20, 291-295.
136. Tracey, I. (2008). Imaging pain. *Br J Anaesth* 101, 32-39.
137. Tracey, I., and Mantyh, P.W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 55, 377-391.
138. Tsukayama, H., and Yamashita, H. (2002). Systematic review of clinical trials on acupuncture in the Japanese literature. *Clinical acupuncture and oriental medicine* 3, 105-113.
139. Tukey, J. (1953). Multiple comparisons. *J Am Stat Assoc* 48, 624-625.
140. Turner, J.A., and Turk, D.C. (2008). The significance of clinical significance. *Pain* 137, 467-468.
141. Tuttle, A.H., Tohyama, S., Ramsay, T., Kimmelman, J., Schweinhardt, P., Bennett, G.J., and Mogil, J.S. (2015). Increasing placebo responses over time in US clinical trials of neuropathic pain. *Pain* 156, 2616-2626.
142. Ulett, G.A., Han, S., and Han, J.S. (1998). Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. *Biol Psychiatry* 44, 129-138.
143. Unschuld, P.U. (1997). *Chinesische Medizin* (München: CH Beck).
144. Unschuld, P.U. (2013). *Antike Klassiker der Chinesischen Medizin* (Berlin: Cygnus-Verlag).
145. Vase, L., Vollert, J., Finnerup, N.B., Miao, X., Atkinson, G., Marshall, S., Nemeth, R., Lange, B., Liss, C., and Price, D.D. (2015). Predictors of the placebo analgesia response in randomized controlled trials of chronic pain: a meta-analysis of the individual data from nine industrially sponsored trials. *Pain* 156, 1795-1802.
146. Vickers, A.J., Vertosick, E.A., Lewith, G., MacPherson, H., Foster, N.E., Sherman, K.J., Irnich, D., Witt, C.M., Linde, K., and Collaboration, A.T. (2018). Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain* 19, 455-474.
147. Wald, A. (1943). Tests of statistical hypotheses concerning several parameters when the number of observations is large. *Trans Am Math Soc* 54, 426-482.

148. Walker, J.S., Arroyo, J.F., Nguyen, T., and Day, R.O. (1993). Analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in experimental pain in humans. *Br J Clin Pharmacol* 36, 417.
149. Wansbrough, T. (1826). Acupuncture. *Lancet* 30, 846-848.
150. White, A., and Ernst, E. (2004). A brief history of acupuncture. *Rheumatology* 43, 662-663.
151. WHO (1986). Cancer pain relief (Genf: World Health Organization).
152. Willis, W., and Westlund, K. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 14, 2-31.
153. 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.
154. Witt, C.M., Vertosick, E.A., Foster, N.E., Lewith, G., Linde, K., MacPherson, H., Sherman, K.J., and Vickers, A.J. (2019). The Effect of Patient Characteristics on Acupuncture Treatment Outcomes. *Clin J Pain* 35, 428-434.
155. Wolkenstein, E. (2000). Interview mit Prof. Dr Johannes Bischo Die Entwicklung der Akupunktur in Österreich. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 2, 129-130.
156. Xu, S.B., Huang, B., Zhang, C.Y., Du, P., Yuan, Q., Bi, G.J., Zhang, G.B., Xie, M.J., Luo, X., Huang, G.Y., and Wang, W. (2013). Effectiveness of strengthened stimulation during acupuncture for the treatment of Bell palsy: a randomized controlled trial. *CMAJ* 185, 473-479.
157. Zhuang, Y., Xing, J.-j., Li, J., Zeng, B.-Y., and Liang, F.-r. (2013). History of acupuncture research. In *International review of neurobiology* (Amsterdam: Elsevier), pp. 1-23.
158. Zubieta, J.K., Bueller, J.A., Jackson, L.R., Scott, D.J., Xu, Y., Koeppe, R.A., Nichols, T.E., and Stohler, C.S. (2005). Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. *J Neurosci* 25, 7754-7762.



## 7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Versuchsablauf zur Erzeugung und Messung des Schmerzreizes: Positionierung der Blutdruckmanschette und anschließende Übungen mit der Fingerhantel. Der Proband benennt in den nächsten maximal 30 Minuten sein Schmerzempfinden auf der Analogskala.....	34
Abbildung 2: Der Versuchsablauf zur Erzeugung und Messung des Schmerzreizes in schematischer Darstellung.....	35
Abbildung 3: Positionierung der Akupunkturnadeln und elektrische Stimulation. ....	36
Abbildung 4: Abfolge der Elektrostimulation – Wechsel zwischen nieder- und hochfrequent - der Akupunkturnadeln.....	36
Abbildung 5: Veränderung des Schmerzempfindens der Versuchsgruppen während der Versuchs- Behandlungsphase.....	40
Abbildung 6: Veränderung des Schmerztoleranz-Index der Versuchsgruppen während der Versuchs- Behandlungsphase.....	42

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Durchschnittsalter (Standardabweichung (SA)) der Studienteilnehmer Verhältnis von weiblichen (f) zu männlichen (m) Teilnehmern .....	31
Tabelle 2: Übersicht der erzielten Werte (Mittelwert und Standardabweichung) der Versuchsgruppen nach den Baseline- und eigentlichen Versuchs-Erhebungen.....	39
Tabelle 3: Ermittlung der Unterschiede zwischen den Probanden, die das Zeitlimit (30 Minuten) erreicht haben.....	41

## 9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3E	Dreifacher-Erwärmer-Meridian
ANCOVA	analysis of covariance
ARC	acupuncture in routine care
ART	acupuncture randomized trials
ASH	acupuncture safety and health economics
ASIC	acid sensing ion channel
ATP	Adenosintriphosphat
BÄK	Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
CCK-8	Cholezystokinin-Oktapeptid
CGRP	calcitonin gene-related peptide, calcitonin gene-related peptide
CTS	carpaltunnelsyndrome
CYP	Cytochrom P450
DÄGfA	Deutsche Ärztesgesellschaft für Akupunktur
Di	Dickdarm-Meridian
DNIC	Diffuse noxious inhibitory controls
DZA	Deutsche Zeitschrift für Akupunktur
EA	Elektroakupunktur
EBM	Evidence-Based Medicine
ESA	Elektro-Stimulations-Analgesie
FDA	Food and Drug Administration
fMRI	functional magnetic resonance imaging
GERAC	german acupuncture trials
He	Herz-Meridian
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
IASP	International Association for the Study of Pain
Lu	Lungen-Meridian
LWS	Lendenwirbelsäule
MOR	$\mu$ -Opiat-Rezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCAM	National Center for Complementary and Alternative Medicine
NCCIH	National Center for Complementary and Integrative Health
NIH	National Institute of Health, National Institute of Health
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	numeric rating scale
NS	nociceptor-specific
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
ÖGA	Österreichische Gesellschaft für Akupunktur
PAG	Periaquäduktales Grau
PET	Positronen-Emissionstomographie
PG	Prostaglandin
QST	Quantitative Sensorische Testung
RCT	Randomized controlled trial

SA.....	<i>Standardabweichung</i>
SETT.....	<i>submaximum effort tourniquet technique</i>
TCM.....	<i>Traditionelle chinesische Medizin</i>
TREK.....	<i>TWIK-1-related K channels</i>
TRPV.....	<i>Transient receptor potential vanilloid</i>
VA.....	<i>Verum-Akupunktur</i>
VAS.....	<i>Visuelle Analogskala</i>
WDR.....	<i>wide dynamic range</i>
WHO.....	<i>World Health Organisation</i>
ZNS.....	<i>Zentrales Nervensystem</i>

## 10 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Gustav Dobos, ohne den ich den Faden für diese Doktorarbeit nicht wieder aufgenommen hätte und der mich durch sein Lebenswerk für die Naturheilkunde begeistert hat; sowohl als steter Voranbringer der integrativen Medizin in Deutschland, als auch als erfahrener Kliniker mit einem authentischen Interesse, den Patienten in seiner Gesamtheit zu erfassen und ihm zu helfen.

Auch bei Prof. Dr. Frauke Musial bedanke ich mich für die Hilfe bei der Aufstellung des Studiendesigns, der Planung der praktischen Umsetzung und der Auswertung der Datensätze.

Zudem danke ich dem gesamten Team der Naturheilkunde an den Kliniken Essen-Mitte, das von der Motivation getragen wird, einen positiven Einfluss auf die Gesundheit und das Wohlbefinden ihrer Patienten zu nehmen. Insbesondere gilt mein Dank Dr. Marc Werner für die Motivationshilfe und Petra Klose für die intensive Unterstützung mit Rat und Tat.

Ich danke meiner Frau Maya dafür, dass sie mich bei meiner Arbeit immer liebevoll unterstützt und mein Fehlen in anderen Bereichen klaglos kompensiert hat.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die es mir mit Fleiß und Hingabe ermöglicht haben, meinen bisherigen Lebensweg zu gehen. Ohne sie wäre diese Arbeit sicher nicht entstanden.

## 11 LEBENSLAUF

"Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht  
enthalten."