

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor Prof. Dr. med. Zwißler

**Untersuchung homo- und heterosegmentaler Soforteffekte der  
Elektrostimulationsakupunktur auf die sensorische Detektion  
und Nozizeption**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:  
Julia Bader, geb. Zehrmann  
aus Günzburg  
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. D. Irnich

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Beate Aeverbeck  
Priv. Doz. Dr. Florian Hoffmann  
Priv. Doz. Dr. Eduard Kraft

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2018

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VII
Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Wissenschaftliche Grundlagen .....</b>	<b>3</b>
2.1. Somatosensorische Sensibilität .....	3
2.1.1. Periphere Anteile des somatosensorischen Systems .....	3
2.1.1.1. Mechanorezeption .....	3
2.1.1.2. Thermorezeption .....	4
2.1.1.3. Nozizeption .....	5
2.1.2. Zentrale Anteile des somatosensorischen Systems .....	5
2.1.2.1. Das Vorderseitenstrangsystem .....	5
2.1.2.2. Das Hinterseitenstrangsystem .....	7
2.1.3. Endogene Schmerzhemmung .....	8
2.1.3.1. Segmentale Hemmung .....	8
2.1.3.2. Deszendierende Hemmung .....	9
2.1.3.3. Diffuse noxious inhibitory control (DNIC) .....	9
2.2. Akupunktur .....	10
2.2.1. Geschichte der Akupunktur .....	10
2.2.2. Konzept der Akupunktur aus Sicht der traditionellen chinesischen Medizin .....	11
2.2.3. Neurophysiologie der Akupunkturanalgesie .....	12
2.2.3.1. Akupunkturpunkt anatomisches Korrelat .....	12
2.2.3.2. Neurotransmitter in der Akupunkturanalgesie .....	12
2.2.3.2.1. Akupunkturinduzierte Endorphinausschüttung .....	13
2.2.3.2.2. Akupunkturinduzierte Monoamine .....	13
2.2.3.3. Zentralnervöse Aktivierung .....	14
2.2.3.4. Segmentale Effekte .....	15
2.2.3.5. Lokale Effekte .....	16
2.2.3.6. Autonomes NS .....	16
2.3. Quantitativ sensorische Testung (QST) .....	17
2.4. Ziel der Arbeit .....	19

<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>21</b>
3.1. Studiendesign.....	21
3.2. Probandenkollektiv .....	22
3.2.1. Einschlusskriterien .....	23
3.2.2. Ausschlusskriterien .....	23
3.3. Rekrutierung.....	23
3.4. Randomisierung .....	23
3.5. Ethik .....	24
3.6. Datenschutz .....	24
3.7. Intervention .....	24
3.7.1. Elektrostimulationsakupunktur (ESA).....	24
3.7.2. Kontrollintervention (KG).....	25
3.8. Quantitativ sensorische Testung (QST).....	26
3.8.1. Thermische Schwellen .....	26
3.8.1.1. Kälteerkennung (CDT).....	27
3.8.1.2. Wärmererkennung (WDT).....	27
3.8.1.3. Thermische Unterschiedsschwelle (TSL) und paradoxe Hitzeempfindung (PHS).....	27
3.8.1.4. Kälteschmerzschwelle (CPT).....	28
3.8.1.5. Hitzeschmerzschwelle (HPT).....	28
3.8.2. Mechanische Detektionsschwelle (MDT) .....	28
3.8.3. Mechanische Schmerzschwelle (MPT) .....	29
3.8.4. Stimulus/Response-Function (MPS) .....	30
3.8.5. Wind-up-Ratio (WUR) .....	31
3.8.6. Detektionsschwelle für Vibration (VDT).....	31
3.8.7. Druckschmerzschwelle (PPT) .....	32
3.9. Biometrie .....	33
3.9.1. Fallzahlschätzung .....	33
3.9.2. Statistische Auswertung.....	34
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
4.1. Probandenkollektiv .....	36
4.2. Baseline-Vergleich .....	37
4.2.1. Geschlechtsspezifische Unterschiede .....	37
4.2.2. Vergleich der Messareale .....	39
4.2.3. Vergleich der Studiengruppen.....	40
4.2.4. Ceilingeffekte .....	40
4.3. Hauptzielparameter: Druckschmerzschwelle (PPT).....	41

4.1. Nebenzielparameter .....	42
4.1.1. Kälteerkennungsschwelle (CDT) .....	45
4.1.2. Wärmedetektionsschwelle (WDT) .....	46
4.1.3. Thermische Unterschiedsschwelle (TSL) .....	46
4.1.4. Paradoxe Hitzeempfindung (PHS) .....	47
4.1.5. Kälteschmerzschwelle (CPT) .....	48
4.1.6. Hitzeschmerzschwelle (HPT) .....	49
4.1.7. Mechanische Detektionsschwelle (MDT) .....	50
4.1.8. Mechanische Schmerzschwelle (MPT) .....	50
4.1.9. Stimulus/Response-Function (MPS) .....	51
4.1.10. Wind-Up-Ratio (WUR).....	52
4.1.11. Vibrationsschwelle (VDT).....	53
4.2. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	54
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>56</b>
5.1. Diskussion der Ergebnisse .....	56
5.1.1. Baselinevergleich.....	56
5.1.1.1. Geschlechtsspezifische Differenzen .....	56
5.1.1.2. Unterschiede zwischen oberer und unterer Extremität.....	57
5.1.2. Segmentaler Effekt der Elektrostimulationsakupunktur (ESA).....	58
5.1.3. Nebenzielparameter.....	60
5.2. Diskussion der Methodik .....	64
5.3. Bedeutung für den klinischen Alltag.....	65
5.4. Schlussfolgerung und Ausblick.....	65
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>67</b>
Literaturverzeichnis.....	69
Geräteverzeichnis .....	85
Anhang .....	86

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign .....	22
Abbildung 2: Elektrostimulationsakupunktur.....	25
Abbildung 3: Thermal Sensory Analyzer II .....	26
Abbildung 4: Mechanische Detektionsschwelle (MDT).....	29
Abbildung 5: Mechanische Schmerzschwelle (MPT).....	30
Abbildung 6: Vibrationsschwelle (VDT).....	32
Abbildung 7: Druckschmerzschwelle (PPT) .....	32
Abbildung 8: Vergleich der PPT .....	42
Abbildung 9: Vergleich der CDT.....	45
Abbildung 10: Vergleich der WDT .....	46
Abbildung 11: Vergleich der TSL .....	47
Abbildung 12: Vergleich der PHS.....	48
Abbildung 13: Vergleich der CPT .....	49
Abbildung 14: Vergleich der HPT .....	49
Abbildung 15: Vergleich der MDT .....	50
Abbildung 16: Vergleich der MPT.....	51
Abbildung 17: Vergleich der MPS .....	52
Abbildung 18: Vergleich der WUR.....	52
Abbildung 19: Vergleich der VDT .....	53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: QST-Parameter .....	17
Tabelle 2: Fallzahlberechnung .....	33
Tabelle 3: Alters- und Geschlechtsverteilung des Probandenkollektivs .....	36
Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Unterschiede im somatosensorischen Profil .....	38
Tabelle 5: Gegenüberstellung des sensorischen Profils der Extremitäten .....	39
Tabelle 6: Übersicht der prä- und postinterventionellen PPT .....	41
Tabelle 7: Übersicht PPT-Veränderungen .....	42
Tabelle 8: Prä- und postinterventionelle Ergebnisse der Nebenzielparameter .....	43
Tabelle 9: Übersicht der Veränderungen der Nebenzielparameter .....	44

## Abkürzungsverzeichnis

ATP .....	Adenosintri-phosphat
bspw. ....	beispielsweise
BR .....	Brush
bzw. ....	beziehungsweise
°C .....	Grad Celsius
ca. ....	Circa
CDT .....	Cold detection threshold (Kälte-detektionsschwelle)
CGRP .....	Calcitonin Gene-Related Peptide
cm .....	Zentimeter
CPT .....	Cold pain threshold (Kälteschmerzschwelle)
CW .....	Cottonwool
DFNS .....	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DNIC .....	Diffuse noxious inhibitory control
ESA .....	Elektrostimulationsakupunktur
EEG .....	Elektroenzephalographie
et al. ....	und andere
fMRT .....	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA .....	Gamma-Aminobuttersäure
Hz .....	Hertz
HPT .....	Heat pain threshold (Hitzeschmerzschwelle)
Hrsg. ....	Herausgeber
IBE .....	Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie Epidemiologie
KG .....	Kontrollgruppe
kg .....	Kilogramm
kPa .....	Kilopascal
M .....	Mittelwert
MA .....	Manuelle Akupunktur
max .....	Maximum
min .....	Minimum
MDT .....	Mechanical detection threshold (mechanische Detektionsschwelle)
Mg .....	Milligramm
mm .....	Millimeter
mN .....	Millinewton
MPS .....	Mechanical pain sensitivity (mechanische Schmerz-sensitivität)
MPT .....	Mechanical pain threshold (mechanische Schmerzschwelle)
msec .....	Millisekunden
n .....	Anzahl



---

NO .....	Stickstoffmonoxid
NIH .....	National Institute of Health
o. V. ....	ohne Verfasser
p .....	Wahrscheinlichkeit
PC .....	Pacini Körperchen
PHS .....	Paradoxical heat sensation (paradoxe Hitzeempfindung)
PPT .....	Pressure pain threshold (Druckschmerzschwelle)
Q1 .....	25%-Quantile
Q3 .....	75%-Quantile
QST .....	Quantitativ sensorische Testung
RA .....	rapidly adapting (schnell adaptierend)
S I .....	primär somatosensorischer Kortex
S II .....	sekundär somatosensorischer Kortex
SA 1 .....	slow adapting typ 1 (langsam adaptierend Typ 1)
SA 2 .....	slow adapting typ 2 (langsam adaptierend Typ 2)
SD .....	Standardabweichung
sec. ....	Sekunde
SPSS .....	Statistical Package for Social Siences
SSEP .....	Somatosensibel evozierte Potentiale
TK .....	Techniker Krankenkasse
TRP .....	transient receptor potential (schnell inaktivierendes Rezeptorpotential)
TSL .....	Thermal sensory limen (thermische Unterschiedschwelle)
NRS .....	Numerische Ratingskala
VDT .....	Vibration detection threshold (Vibrationsschwelle)
WDT .....	Warm detection threshold (Wärmedetektionsschwelle)
WUR .....	Wind-up-Ratio

## **1. Einleitung**

Innerhalb der letzten vier Dekaden kann in Europa ein gesteigertes Interesse sowie eine zunehmende Nachfrage an komplementärmedizinischen Therapien verzeichnet werden (Marstedt 2002). Insbesondere für die Akupunktur, als Teilgebiet der traditionellen chinesischen Medizin, ließ sich in Deutschland im Laufe der vergangenen Jahre der größte Anstieg an Interessenten beobachten (Marstedt 2002), welcher nach wie vor anhält. Während im Jahr 2004 eine Nutzung von insgesamt 9% der Bevölkerung beschrieben wurde (Härtel und Vogler 2004), konstatiert der Gesundheitsmonitor der Bertelsmann Stiftung für das Jahr 2012 bereits eine Nutzung von Akupunktur durch 22 % der Befragten im Rahmen der vergangenen 12 Monate (Linde et al. 2012).

In einer Studie zur Wirksamkeit von Akupunktur bei Rücken-, Knie- und Kopfschmerzen konnte eine Überlegenheit der Akupunktur verglichen mit einer konventionellen Therapie aufgezeigt werden. Basierend hierauf erfolgt seit April 2006, nach Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses, eine Kostenübernahme bei Inanspruchnahme der Akupunktur durch Patienten, die unter chronischen Rücken- und Knieschmerzen leiden als Regelleistung durch die Krankenkassen (o. V. 18.04.2006). Einer Pressemitteilung der Techniker Krankenkasse (TK) zufolge nutzten im Jahr 2011 allein in Baden-Württemberg knapp 11.000 TK-Versicherte Akupunktur bei Knie- und Rückenschmerzen (o. V. 05.11.2012). Vor allem bei Patienten mit chronischen Schmerzen gewann Akupunktur als adjuvante Schmerztherapie zunehmend an Bedeutung.

Mithilfe der Quantitativen sensorischen Testung (QST), einer vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelten standardisierten Untersuchungsmethode, wird eine Analyse sensorischer Empfindungsschwellen ermöglicht. Erfasst werden mittels QST thermische sowie mechanische Detektions-, Schmerz- und Toleranzschwellen. Die QST liefert durch indirekte Messungen, wie die Ermittlung thermischer Schwellen, ein nicht invasives Verfahren zur Erfassung der Funktion dünner A $\delta$ - sowie unmyelinisierter C-Fasern (Rolke 2009). Die QST findet sowohl als standardisierte Untersuchungsbatterie als auch in der Messung einzelner sensorischer Schwellen Anwendung. Erfasst werden mithilfe der QST thermische Schwellen, wie die Wärme- (WDT) und Kälteerkennungsschwelle (CDT), die Hitze- (HPT) und Kälteschmerzschwelle (CPT), die paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) und die thermische Unterschiedsschwelle sowie mechanische Schwellen, wie die mechanische Schmerzsensitivität (MPS), die mechanische Detektionsschwelle (MDT), die mechanische Schmerzschwelle (MPT), das Wind-up-Ratio (WUR), die Vibrationsschwelle (VDT) und die Druckschmerzschwelle (PPT).

Vor dem Hintergrund der bis heute kontroversen Studienlage zur Akupunkturanalgesie wird in der vorliegenden Grundlagenarbeit die Wirkung von Elektrostimulationsakupunktur (ESA)

mittels Quantitativ sensorischer Testung (QST) bei gesunden Personen untersucht. Als Hauptzielparameter wurde die Druckschmerzschwelle (PPT) gewählt, da diese in hohem Maße mit myofaszialen Schmerzen korreliert (Park et al. 2011, Treede et al. 2002), bei deren Therapie Akupunktur häufig angewandt wird (Manheimer et al. 2010, Trinh et al. 2002, Yuan et al. 1976).

Durch genauere Beschreibung der der Akupunkturanalgesie zugrunde liegenden Mechanismen kann zum einen die Akzeptanz der Akupunktur in der westlichen evidenzbasierten Medizin gesteigert werden, zum anderen können Handlungsempfehlungen zur Optimierung des klinischen Einsatzes erzielt werden.

Im Folgenden werden zunächst Definitionen und Grundlagen des sensorischen Systems sowie ein Abriss der geschichtlichen Entwicklung der Akupunktur und des traditionellen Konzepts dargestellt. Zudem wird ein Überblick über die aktuelle Studienlage zur Analgesie mittels Akupunktur gegeben. Anschließend an die Darstellung des Studiendesigns erfolgt eine Erläuterung und Diskussion der gewonnenen Erkenntnisse unter besonderer Fokussierung auf die daraus resultierenden Konsequenzen hinsichtlich der klinischen Anwendung der Elektrostimulationsakupunktur (ESA).

## **2. Wissenschaftliche Grundlagen**

### **2.1. Somatosensorische Sensibilität**

Das somatosensorische System ermöglicht es, durch verschiedene Rezeptoren zahlreiche Modalitäten und Submodalitäten wie Druck und Berührung (Tastsinn), Schmerz (Nozizeption) sowie Wärme und Kälte (Temperatursinn) bewusst wahrzunehmen (Fitzpatrick 2004). Es dient somit der Eigenwahrnehmung des Menschen in seiner Umwelt und hält darüber hinaus den Wachzustand des Gehirns aufrecht. Im Folgenden werden die peripheren sowie zentralen Anteile des somatosensorischen Systems dargestellt, deren grundlegender Aufbau zum Verständnis der gewonnenen Ergebnisse im weiteren Verlauf der Arbeit von Bedeutung ist.

#### **2.1.1. Periphere Anteile des somatosensorischen Systems**

Im nachstehenden Kapitel erfolgt eine Beschreibung der peripheren Anteile des somatosensorischen Systems, welche die Detektion und sensorische Empfindung ermöglichen. Hierzu zählen die Mechanorezeptoren, die Thermorezeptoren sowie die Nozizeptoren (Fitzpatrick 2004).

##### **2.1.1.1. Mechanorezeption**

Mechanorezeptoren der Haut vermitteln die Qualitäten Druck, Berührung und Vibration (Treede 2011).

In der unbehaarten Haut können vier Arten von Mechanorezeptoren unterschieden werden, die langsam adaptierenden Merkel-Tastzellen (SA 1) und Ruffini-Körperchen (SA 2) sowie die schnell adaptierenden Meissner-Körperchen (RA) und Vater-Pacini-Körperchen (PC). Hinsichtlich ihrer Morphologie, ihrer Lage, der Adaptationsgeschwindigkeit sowie der Größe der rezeptiven Felder ist eine Differenzierung möglich (Johnson et al. 2000, Alzheimer 2008, Treede 2011). In der behaarten Haut fehlen die Meissner-Körperchen, ihre Funktion wird dort durch Rezeptoren des Haarfollikels übernommen (Alzheimer 2008). Sämtliche dieser Mechanorezeptoren leiten die detektierten Empfindungen mittels myelinisierter A $\beta$ -Fasern nach zentral (Fitzpatrick 2004).

In der basalen Epidermis liegen die Merkel-Tastzellen. Durch ihre kleinen rezeptiven Felder ermöglichen sie eine hohe räumliche Auflösung. Sie reagieren insbesondere auf vertikalen punktuellen Druck (Johnson et al. 2000, Halata et al. 2003, Alzheimer 2008, Treede 2011). Mit ihren fingerförmigen Fortsätzen bilden diese großen hellen Zellen synapsenähnliche Verbindungen mit myelinisierten A $\beta$ -Nervenfasern (Halata et al. 2003, Fitzpatrick 2004).

Tief in der Dermis liegen die ebenfalls zu den langsam adaptierenden Mechanorezeptoren zählenden Ruffini-Zellen (SA 2) (Alzheimer 2008, Treede 2011). Ihre Längsachse verläuft parallel zu den Dehnungslinien der Haut, sodass sie vorwiegend eine laterale Zugspannung detektieren (Chambers et al. 1972, Alzheimer 2008). Die rezeptiven Felder der Ruffini-Zellen sind verhältnismäßig groß (Johnson et al. 2000, Alzheimer 2008, Treede 2011). Der Ruffini-Körper besteht aus einer dünnen Kapsel, die einen flüssigkeitsgefüllten Hohlraum umhüllt, in welchem sich terminale Nerven befinden. An den beiden Polen sind kollagene Fasern vorhanden, welche mit den Fasern der Kapsel fest verbunden sind, sodass eine Dehnung des umliegenden Gewebes zu einer Aktivierung der Rezeptoren führt (Chambers et al. 1972).

Zu den schnell adaptierenden RA-Rezeptoren gehören die Meissnerzellen, die in der apikalen Dermis der unbehaarten Haut liegen und dort dem Registrieren bewegter Reize dienen. Sie tragen dadurch zur Steuerung der Griffkraft bei. Ihre rezeptiven Felder sind klein und bestehen aus einer fibrösen Kapsel, die von meanderlinienförmig verlaufenden Nervenfasern durchzogen wird (Johnson et al. 2000, Alzheimer 2008, Treede 2011). Nach Verlassen der Kapsel zieht die Nervenfasern als myelinisierte A $\beta$ -Faser nach zentral (Cauna und Ross 1960, Fitzpatrick 2004).

Zur Detektion von Beschleunigung und Vibration dienen die schnell adaptierenden Pacini-Körperchen (PC-Rezeptoren). Sie antworten auf Schwingungen mit Frequenzen zwischen 20 und 1000 Hz (Bolanowski und Zwislocki 1984). Die Pacini-Körperchen bestehen aus konzentrisch um ein markloses Axon angeordneten Lamellen aus kollagenem Gewebe, welche durch flüssigkeitsgefüllte Zwischenräume getrennt sind (Pease und Quilliam 1957, Alzheimer 2008). Sie liegen in der Subcutis und weisen große rezeptive Felder auf (Johnson et al. 2000, Alzheimer 2008, Treede 2011).

#### **2.1.1.2. Thermorezeption**

Die in der Haut befindlichen Thermorezeptoren vermitteln den Temperatursinn unserer Haut und können in Warm- und Kaltrezeptoren unterteilt werden. Die Rezeptoren bestehen aus sogenannten TRP-Ionenkanälen, die an freien Nervenendigungen liegen und deren Struktur von der Umgebungstemperatur abhängt (Voets et al. 2004). Kaltrezeptoren haben ein Aktivitätsmaximum zwischen 20°C und 30°C, bei Temperaturen über 40°C oder unter 17°C können sie nicht mehr detektieren. Es kann beobachtet werden, dass bei sehr hohen Temperaturen im noxischen Bereich Kaltfasern zum Teil wieder aktiviert werden können. Dieses Phänomen wird als paradoxe Kälteempfindung bezeichnet (Schepers und Ringkamp 2009). Kaltrezeptoren finden sich zu einem Drittel auf myelinisierten A $\delta$ -Fasern und zu zwei Drittel auf unmyelinisierten C-Fasern (Klinke et al. 2003).

Warmrezeptoren zeigen eine Spontanaktivität bei Temperaturen über 30°C, die bei einem Absinken der Temperatur schwindet (Schepers und Ringkamp 2009). Ihre Impulse werden ausschließlich über C-Fasern ins spinale Hinterhorn weitergeleitet (Klinke et al. 2003).

### **2.1.1.3. Nozizeption**

Sowohl mechanische, thermische als auch chemische Reize sind in der Lage, Schmerz auszulösen. Nozizeptoren, in der Peripherie lokalisierte Rezeptoren für schmerzhafte Reize, müssen aufgrund dessen ein weites Spektrum an Modalitäten detektieren können (Sherrington 1906). Es existieren polymodale Nozizeptoren, die unterschiedliche Stimulusqualitäten detektieren sowie unimodale Nozizeptoren, welche lediglich auf einen spezifischen Reiz reagieren (Meyer et al. 2006). Morphologisch ist ein Nozizeptor die Endigung eines peripheren Neurons, die verschiedene Rezeptoren trägt und dessen Zellkörper im Spinalganglion liegt (Meyer et al. 2006). Liegt ein adäquater Stimulus vor, so wird dieser am Rezeptor in ein Sensorpotenzial umgewandelt. Dieses löst wiederum ein Aktionspotenzial aus (Dubin und Patapoutian 2010). Bei der Registrierung einer Noxe können langsam leitende unmyelinisierte C-Fasern (< 2 m/s) und schnell leitende myelinisierte A $\delta$ -Fasern (> 2 m/s) mit jeweils einer Vielzahl zugehöriger Subtypen unterschieden werden (Meyer et al. 2006).

Basierend auf dieser zweigliedrigen Fortleitung eines schmerzhaften Reizes über A $\delta$ - sowie C-Fasern löst ein einzelner Stimulus zwei Schmerzempfindungen aus (Gad 1892, Bishop et al. 1958, Price et al. 1977). A $\delta$ -Fasern vermitteln den schnell einsetzenden und gut lokalisierbaren ersten Schmerz. Demgegenüber wird der zweite dumpfe, langanhaltende Schmerz über C-Fasern vermittelt (Bishop et al. 1958, Price et al. 1977). Die Information aus beiden Fasersystemen wird über das spinale Hinterhorn ins zentrale Nervensystem weitergeleitet (Dostrovsky und Craig 2006).

## **2.1.2. Zentrale Anteile des somatosensorischen Systems**

Über das Vorder- sowie das Hinterseitenstrangsystem erfolgt auf spinaler Ebene die Weiterleitung zu kortikalen Zentren, welche an der Verarbeitung sensorischer Reize beteiligt sind. Im Folgenden wird eine schematische Darstellung dieser zentralen Anteile des somatosensorischen Systems aufgezeigt.

### **2.1.2.1. Das Vorderseitenstrangsystem**

Über den Vorderseitenstrang erfolgt die Leitung der protopathischen Sensibilität bestehend aus dem groben Druck- und Tastempfinden sowie der Temperatur- und Schmerzwahrnehmung (Trepel 2003). Die graue Substanz des Rückenmarks kann in zehn

Laminae unterteilt werden, wobei das Hinterhorn die Laminae I bis IV umfasst (Rexed 1952). Hier erfolgt zum einen die Verschaltung der protopathischen Afferenz aus Körperbereichen unterhalb des Kopfes auf ein zweites nach zentral aufsteigendes Neuron. Zum anderen erfolgt auch eine Veränderung der Information sowie eine Weitergabe an Systeme des Rückenmarks, wie beispielsweise motorische Neurone und hemmende Interneurone (Willis und Westlund 1997).

Auf spinaler Ebene ziehen die Axone des zweiten Neurons nach ventral und kreuzen in der Commissura alba des gleichen Segments zum kontralateralen Vorderhorn. Anschließend ascendiert ein Teil der Fasern, welche somatotop angeordnet sind und keine weitere Verschaltung aufweisen, im Vorderseitenstrang als Tractus spinothalamicus nach zentral zum Thalamus. Ein anderer Teil zieht als Tractus spinoreticularis, nach Verschaltung in verschiedenen Zwischenstationen, wie der Medulla oblongata und der Formation reticularis, ebenfalls zum Thalamus. Als Tractus spinomesencephalicus endet ein Teil der aufsteigenden Fasern im Mesencephalon (Willis und Westlund 1997).

Die Fasern des Nervus Trigeminus und andere nozizeptive Afferenzen aus dem Gesichtsbereich werden im Nucleus spinalis nervi trigemini auf das zweite Neuron verschaltet, dessen Axone in der Medulla oblongata zur Gegenseite kreuzen und sich dem Tractus spinothalamicus anschließen.

Somatotop angeordnet werden die Afferenzen des Tractus spinothalamicus in verschiedenen lateralen und medialen Thalamuskernen umgeschaltet. Der ventrale posteriore Kern, welcher wiederum in einen medialen, einen lateralen sowie einen inferioren Anteil gegliedert werden kann, stellt an dieser Stelle wohl die bedeutendste Umschaltstation nozizeptiver Signale auf dem Weg in höher gelegene zentrale Areale dar (Dostrovsky und Craig 2006).

Eine Projektion erfolgt in den primären und den sekundären somatosensorischen Kortex, den anterioren cingulären Kortex (Vacca-Galloway et al. 1985) sowie den Inselkortex (Schnitzler und Ploner 2000).

Der primäre sensorische Kortex ermöglicht eine sensorische Diskrimination des Schmerzes sowie eine Wahrnehmung der Schmerzintensität. Bei Läsionen im Areal S1 kommt es zum Verlust der räumlichen Zuordnung sowie der Diskrimination einer Reizintensität bei erhaltener affektiv-emotionaler Komponente des Schmerzes (Head und Holmes 1911, Ploner et al. 1999).

Auch der insuläre Kortex ist an der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung beteiligt. Dem hinteren Anteil des Inselkortexes, welcher seine Afferenzen aus dem lateralen Anteil des Thalamus erhält, wird eine Rolle in der Kodierung thermischer Reize zugeschrieben (Craig et al. 2000). Es existieren Hinweise darauf, dass der vordere insuläre Kortex an der affektiven Schmerzverarbeitung beteiligt ist. Demzufolge projizieren mediale Kerngebiete des Thalamus

in den anterioren insulären Kortex, der Verbindungen mit weiteren an der Schmerzverarbeitung und -wahrnehmung beteiligten Arealen, wie dem limbischen System, besitzt (Hudson 2000).

Der anteriore cinguläre Kortex erhält nozizeptive Projektionen aus dem medialen Thalamus (Vogt et al. 1987). Seine neuronalen Verbindungen mit dem periaquäduktalen Grau, dem orbitofrontalen Kortex sowie der Amygdala sprechen dafür, dass der anteriore cinguläre Kortex auf affektiv-emotionaler Ebene ins Schmerzgeschehen involviert ist (Rainville et al. 1997).

*Folz* und *White* konnten zeigen, dass durch eine Cingulotomie das unangenehme Erleben des Schmerzes bei konstanter Schmerzintensität reduziert werden kann (Foltz und White 1962).

### **2.1.2.2. Das Hinterseitenstrangsystem**

Die Aktionspotenziale der Mechanorezeptoren, welche entsprechende Informationen der epikritischen Sensibilität bezüglich der Lokalisation und Qualität einer Berührung sowie über die Lage und Stellung der Extremitäten kodieren, treten ebenfalls am Hinterhorn des Rückenmarks ins zentrale Nervensystem ein. Sie erreichen ohne Verschaltung über den ipsilateralen spinalen Hinterstrang das lemniskale System und das Gehirn.

Die Fasern des ersten Neurons ziehen über die Spinalganglien somatotop angeordnet ins zentrale Nervensystem. Die Hinterstrangbahn setzt sich aus zwei Bahnen zusammen, dem Fasciculus gracilis, welcher Afferenzen der unteren Extremität enthält sowie ab dem oberen Thorakalsegment dem Fasciculus cuneatus, der Impulse aus der oberen Extremität nach zentral weiterleitet. Die Fasern des medial verlaufenden Fasciculus gracilis erreichen in der Medulla oblongata den Nucleus gracilis, wo sie auf das zweite Neuron verschaltet werden, wohingegen die Verschaltung der Afferenzen des weiter lateral verlaufenden Fasciculus cuneatus im Nucleus cuneatus auf das zweite Neuron erfolgt. Die Axone des zweiten Neurons kreuzen ventromedial auf die kontralaterale Seite und ziehen anschließend als Lemniscus medialis weiter nach rostral. Im Nucleus ventralis posterior des Thalamus werden die Afferenzen auf das dritte Neuron weitergeleitet, dessen Fasern im primären somatosensorischen Kortex (S I), der im Gyrus postcentralis lokalisiert ist, enden. Ihre somatotopische Anordnung entspricht dem sogenannten Homunculus. Die verschiedenen Körperteile sind nicht proportional verteilt, Hände und Gesicht nehmen einen im Vergleich zum Brustkorb überproportional großen Anteil des somatosensorischen Kortex in Anspruch. Dieser Aspekt ist darin begründet, dass durch ihre besondere Bedeutung für den Menschen eine höhere Rezeptordichte in diesen Arealen vorliegt.

Aus dem primären somatosensorischen Kortex werden Informationen an übergeordnete kortikale Areale wie den sekundär somatosensorischen Kortex (S II) weitergeleitet (Fitzpatrick 2004).



### 2.1.3. Endogene Schmerzhemmung

Der Körper verfügt über Mechanismen, die die Nozizeption und damit die Schmerzempfindung modulieren. Dieses System der endogenen Schmerzhemmung besteht aus deszendierenden Fasern und interneuronalen Signalwegen, die auf verschiedenen Ebenen auf die Schmerzleitung Einfluss nehmen (Sandkühler 2005). Im Folgenden werden die bedeutendsten Systeme in Form der segmentalen und der deszendierenden Hemmung sowie der Diffuse noxious inhibitory control (DNIC) dargestellt.

#### 2.1.3.1. Segmentale Hemmung

Bereits 1965 beschrieben *Melzack* und *Wall* in ihrer Gate-Control-Theorie eine Schmerzhemmung auf spinaler Ebene. Dieser Effekt basiert auf einer simultanen Aktivierung von A $\beta$ -Afferenzen. *Melzack* und *Wall* postulierten, dass durch eine Aktivierung von A $\beta$ -Afferenzen mittels Stimulation inhibitorischer Interneurone im selben Segment eine Abschwächung des nozizeptiven Stimulus erfolgt (Melzack und Wall 1965). Im Alltag lässt sich dieses Phänomen beispielsweise in Form einer Reduktion der Schmerzen durch Druck oder Reiben eines schmerzenden Areals, beispielsweise nach einer Prellung, beobachten. Auch wenn diese Theorie in verschiedenen Punkten als widerlegt und überholt gilt (Geissner 1990), beschreibt sie grundlegend einen essenziellen Mechanismus.

Diskutiert werden aktuell zwei segmentale Mechanismen der Schmerzhemmung. Zum einen eine mittels A $\beta$ -Faser-Stimulation getriggerte Aktivierung GABAerger inhibitorischer Interneurone in der Substantia gelatinosa des spinalen Hinterhorns, welche die Weiterleitung nozizeptiver Reize vermittelt durch A $\delta$ - sowie C-Fasern desselben Segments hemmen (Duggan und Foong 1985, Melin et al. 2013). Dieser Mechanismus wird mittels nicht schmerzhafter Stimuli über die Dauer der Stimulation erzielt (Sandkühler 1996).

Darüber hinaus wird eine Abnahme der synaptischen Kapazität primär afferenter Nerven mittels einer A $\delta$ -Faser-Aktivierung, ausgelöst durch moderate schmerzhaft stimuli, beschrieben. Dieser Mechanismus scheint unabhängig von GABA zu sein. Glutamat führt zu einem moderaten zytosolischen Calciumanstieg und somit zu einer Aktivierung von Proteinphosphatasen. Hieraus resultiert schließlich eine Dephosphorylierung synaptischer Proteine, die zu einer homo- bis hin zu einer heterosynaptischen Langzeitdepression und somit einer anhaltenden reduzierten Weiterleitung schmerzhafter Stimuli führt (Chen und Sandkühler 2000, Randic et al. 1993, Sandkühler et al. 1997).

### 2.1.3.2. Deszendierende Hemmung

Das deszendierende schmerzhemmende System entspringt supraspinalen Zentren und moduliert die Schmerzleitung im spinalen Hinterhorn (Basbaum und Fields 1984).

Bereits 1969 konnte *Reynolds* im Tierversuch zeigen, dass nach elektrischer Stimulation des periaquäduktalen Graus eine Analgesie erzielt werden kann (Reynolds 1969). Dieser Schmerzhemmung scheinen endogene Opioide zugrunde zu liegen, da sie durch Injektion des spezifischen Opiatantagonisten Naloxon aufgehoben wird (Hosobuchi et al. 1977). Ein ähnlicher Effekt konnte auch bei Patienten mit chronischen Schmerzen beobachtet werden (Boivie und Meyerson 1982).

Ebenso konnte ein analgetischer Effekt bei Stimulation der rostralen ventromedialen Medulla gezeigt werden (Fields et al. 1991). Diese Beobachtung legt eine Beteiligung der Kerne der rostralen ventromedialen Medulla an der deszendierenden Schmerzhemmung nahe. Der analgetische Effekt basiert unter anderem auf einer erhöhten Ausschüttung von Serotonin in den Liquor. Durch die intrathekale Gabe eines nichtselektiven Serotonin-Antagonisten konnte eine Aufhebung der Schmerzhemmung beobachtet werden (Fields et al. 2006).

### 2.1.3.3. Diffuse noxious inhibitory control (DNIC)

Als Diffuse noxious inhibitory control (DNIC) wird ein Mechanismus der endogenen Schmerzhemmung, der erstmals 1979 von *Le Bars* beschrieben wurde, bezeichnet (Le Bars 2002). In einer elektrophysiologischen Untersuchung an Ratten konnte er eine Inhibierung nozizeptiver Signale durch die vorausgehende Applikation eines hetrosegmentalen nozizeptiven Reizes zeigen. Zugrunde liegt diesem Phänomen eine reflektorische Inhibition sogenannter spinaler oder trigeminaler wide dynamic range-Neurone, ausgelöst durch schmerzhaft stimuli über die Medulla oblongata, wodurch der nozizeptive Input anderer Körperareale reduziert wird. Ein Ausbleiben der wide dynamic range-Neuronen-Inhibition im Folgeexperiment an zervikal spinalisierten Ratten weist auf die Bedeutung supraspinaler Strukturen am beschriebenen Mechanismus hin. Die Intensität und Länge dieses „Counterirritation Effects“ korreliert dabei mit der Stärke des noxischen Stimulus (Le Bars 2002). Unklar ist bislang, welche Neurotransmitter eine zentrale Rolle hierbei spielen. Diskutiert wird jedoch eine Beteiligung des serotonergen Systems sowie opioiden Peptide (Sprenger et al. 2011).

## 2.2. Akupunktur

Akupunktur stellt eine zentrale Behandlungsmethode der traditionellen chinesischen Medizin dar und erfreut sich in Europa einer zunehmenden Beliebtheit, insbesondere zur Therapie chronischer Schmerzen (Stux et al. 2003). Im Folgenden werden zunächst die geschichtliche Entwicklung der Akupunktur sowie das theoretische Konzept basierend auf der traditionellen chinesischen Medizin dargestellt. Anschließend werden auf Basis aktueller Studien neurobiologische Mechanismen, welchen eine Beteiligung an der akupunkturvermittelten Analgesie zugesprochen wird, aufgezeigt.

### 2.2.1. Geschichte der Akupunktur

Eine exakte Datierung des Ursprungs der Akupunktur kann nicht getroffen werden. Basierend auf bisherigen Forschungsergebnissen ist anzunehmen, dass sich das System der Akupunktur im ersten bis zweiten Jahrhundert vor Christus in China entwickelte (Stux et al. 2003).

Es wird vermutet, dass es eine multilineare Entwicklung hin zur Akupunktur, wie wir sie heute kennen, gab. Funde angeschliffener Steine aus dem Neolithikum (Jungsteinzeit), die sogenannten „Bianshi“, legen die Vermutung nahe, dass eine Form der Akupunktur bereits zu dieser Zeit praktiziert wurde (Ma 1992). Es konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, ob die „Bianshi“ nicht vielmehr als chirurgisches Instrument zur Entlastung von Abszessen oder zur Durchführung von Aderlässen genutzt wurden oder tatsächlich einer Art von Akupunkturbehandlung dienten (White und Ernst 2004).

Aufzeichnungen aus China, die Akupunktur und Moxibustion erwähnen, datieren auf das 3. Jahrhundert vor Christus (Unschuld 1997). Eine systematische Darstellung der Akupunktur findet sich in Huang Di Nei Jing, einer Sammlung von medizinischem Wissen in Form von Dialogen zwischen dem Gelben Kaiser und verschiedenen Gesprächspartnern (Ni 1995). Auch Bronzestatuen aus dem 15. Jahrhundert nach Christus zeigen bereits die heute verwendeten Akupunkturpunkte (White und Ernst 2004). Darüber hinaus entstand während der Ming Dynastie (1368 – 1644) „Das große Compendium der Akupunktur und Moxibustion“. Dieses enthält die Grundlagen der modernen Akupunktur. 365 Akupunkturpunkte werden darin beschrieben, über die auf den Fluss des Qi Einfluss genommen werden kann (White und Ernst 2004).

Zwischen dem 17. und dem 19. Jahrhundert nach Christus sank das Interesse an Akupunktur in China zunehmend (Ma 1992). Erst in den 1950er bis 1970er Jahren erfuhr die Akupunktur durch die chinesische Regierung, welche die Ausarbeitung einer an moderne naturwissenschaftliche Erkenntnisse angepassten Form der historischen chinesischen

Medizin in Auftrag gab, neuen Aufschwung. Dieses Konstrukt wurde fortan als „Traditionelle Chinesische Medizin“ bekannt (Unschuld 1997).

Der Bericht des amerikanischen Journalisten James Reston über eine wirksame Akupunkturanalgesie in der New York Times im Jahre 1971 verschaffte der Akupunktur einen steigenden Grad an Popularität und Beliebtheit in der westlichen Welt (Reston 1971). Daraufhin erfolgten erste Studien zur Wirksamkeit der Akupunktur.

Ausgehend von diesen Studien wurde 1997 in einer Konsensuskonferenz des National Institute of Health (NIH) der USA die Wirksamkeit der Akupunktur zur Therapie einer Vielzahl von Indikationen, wie Nausea und Erbrechen, als wissenschaftlich belegt anerkannt (o. V. 1998). Darüber hinaus veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2003 eine Liste mit 28 Indikationen, für die eine Wirksamkeit der Akupunktur angenommen werden konnte. Hierin wurden, neben chronischen Schmerzen und Übelkeit, auch kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die Hypertonie und psychiatrische Krankheitsbilder, aufgeführt (WHO 2003). Die Wirksamkeit, insbesondere im Bereich chronischer Schmerzen, konnte metaanalytisch belegt werden (Vickers et al. 2012).

Mittlerweile hat sich die Akupunktur in zahlreichen westlichen Ländern, unter anderem in Deutschland, die primär evidenzbasierte Medizin anwenden, als gängige Behandlungsmethode unterschiedlichster Erkrankungen, vor allem jedoch in der Schmerztherapie, etabliert. Demzufolge bieten heute mehr als 40.000 Ärzte deutschlandweit Akupunktur in ihren Praxen an (Stux et al. 2003).

### **2.2.2. Konzept der Akupunktur aus Sicht der traditionellen chinesischen Medizin**

Akupunktur ist aus der Perspektive der traditionellen chinesischen Medizin eingebunden in ein komplexes Theoriensystem zu betrachten, aus welchem sich Ansätze des therapeutischen Vorgehens ableiten lassen. Im Gegensatz zum evidenzbasierten Vorgehen der westlichen Medizin, in dem eine Diagnostik und Therapie basierend auf objektivier- und quantifizierbaren Untersuchungen erfolgt, geht die traditionelle chinesische Medizin davon aus, dass die Betrachtung und Reflexion von Symptomen und Sinneswahrnehmungen ausreicht, um Krankheitsprozesse zu erfassen und zu verstehen.

Die traditionelle chinesische Medizin basiert auf mehreren Konzepten, wobei die Theorie von Yin und Yang, die Lehre der fünf Wandlungsphasen sowie das Konzept des Qi grundlegend sind. Das Qi steht für eine fließende Lebensenergie, welche nach traditionellen Vorstellungen durch das Wechselspiel der gegensätzlichen Kräfte Yin und Yang, die getrennt voneinander nicht existieren können, beeinflusst wird und in einem geordneten System aus Leitbahnen, sogenannten Meridianen, durch den Körper fließt. Aus Sicht der traditionellen chinesischen Medizin sind Störungen im Fließen des Qi ursächlich für das Entstehen von Erkrankungen und

Missempfindungen. Es wird angenommen, dass an Akupunkturpunkten der Fluss des Qi von außen reguliert werden kann, sodass Blockaden gelöst werden können und ein krankhaftes Qi abgeleitet beziehungsweise gekräftigt werden kann.

Im Rahmen der Akupunkturbehandlung können beim Setzen der Akupunkturnadeln Gefühle wie Schwere, Druck, Wärme, Kribbeln oder Fließen auftreten. Diese als De-qi-Empfindungen bezeichneten Wahrnehmungen werden auf Veränderungen des Qi zurückgeführt. Es wird postuliert, dass diese Empfindung mit der Wirksamkeit der Akupunkturbehandlung korreliert (Kaptchuk 2002, Stux et al. 2003).

### **2.2.3. Neurophysiologie der Akupunkturalgesie**

Im Folgenden werden basierend auf systematischen Übersichten zu neurobiologischen Mechanismen der Akupunkturalgesie sowie auf aktuellen experimentellen Studien lokale und systemische Effekte der Akupunktur aufgezeigt.

#### **2.2.3.1. Akupunkturpunkt anatomisches Korrelat**

Ein anatomisches Korrelat für die 361 Akupunkturpunkte wurde bisher nicht eindeutig identifiziert. Es existieren hierzu mehrere Theorien. 1997 postulierte der Anatom *Hartmut Heine* eine Korrelation von Akupunkturpunkten mit Durchtrittsstellen von Gefäßnervbündeln durch die Oberflächenfaszie (Heine 1988).

Eine Übereinstimmung von 71% der klassischen Akupunkturpunkte mit myofaszialen Triggerpunkten, die in der Schmerztherapie bekannt waren, konnten *Melzack et al.* konstatieren (Melzack et al. 1977). Diese Annahme wurde zwar 2003 von *Birch* infrage gestellt (Birch 2003). Im Jahr 2008 wurde allerdings von *Dorsher* bestätigt, dass 95% der Akupunkturpunkte mit Triggerpunkten korrespondieren (Dorsher 2008).

Kontrovers diskutiert wird, ob der Hautwiderstand an Akupunkturpunkten niedriger ist als an der umgebenden Haut (Ahn et al. 2008). *Kramer et al.* fanden 2009 heraus, dass Akupunkturpunkte teilweise einen höheren, teilweise einen niedrigeren Hautwiderstand haben im Vergleich zu umgebenden Areale (Kramer et al. 2009).

#### **2.2.3.2. Neurotransmitter in der Akupunkturalgesie**

Eine Beteiligung verschiedener Neurotransmitter an der Akupunkturalgesie ist Zentrum aktueller Studien und wird im Folgenden aufgezeigt.

### 2.2.3.2.1. Akupunkturinduzierte Endorphinausschüttung

Durch den Einsatz des Opioidrezeptorantagonisten Naloxon konnte in den 1970er Jahren erstmals indirekt eine Beteiligung endogener Opioide an der analgetischen Wirkung der Akupunktur sowohl im Tier (Pomeranz und Chiu 1976) als auch im Mensch (Mayer et al. 1977) nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse konnten durch zahlreiche weitere Studien untermauert werden (Cheng und Pomeranz 1979, Ha et al. 1981, Huang et al. 2002).

Im peripheren Blut konnten *Malizia et al.* einen durch Elektrostimulationsakupunktur (ESA) ausgelösten Anstieg der Endorphinkonzentration nachweisen (Malizia et al. 1979, Bossut et al. 1983).

*Cheng* und *Pomeranz* konnten zeigen, dass im Gegensatz zu hochfrequenter Elektrostimulationsakupunktur (ESA) (100 Hz) bei niederfrequenter ESA (4 Hz) geringere Dosen an Naloxon ausreichen, um den analgetischen Effekt zu antagonisieren (Cheng und Pomeranz 1979).

*Cheng et al.* zeigten im Tierversuch, dass die Akupunkturanalgesie durch niederfrequente Elektrostimulationsakupunktur (ESA) vorwiegend über die selektive Blockade von  $\mu$ - und  $\delta$ -Rezeptoren antagonisiert werden kann, wohingegen bei hochfrequenter ESA eine spezifische Blockade des  $\kappa$ -Rezeptors zu einer Aufhebung der Analgesie führt (Chen und Han 1992). Dies ist bedingt durch die frequenzabhängige Ausschüttung der verschiedenen an der Akupunkturanalgesie beteiligten endogenen Opioide wie Enkephaline, Endomorphine, Dynorphin und  $\beta$ -Endorphin (Han et al. 1999, Huang et al. 2002). Während niederfrequenter ESA eine Beeinflussung der Endomorphine-, Enkephaline- und  $\beta$ -Endorphinkonzentration zugeschrieben wird, kann die Dynorphinausschüttung nur durch hochfrequente Stimulation getriggert werden (Han et al. 1999). Es liegt daher nahe, dass durch eine Kombination aus hoch- und niederfrequenter Elektrostimulationsakupunktur (ESA) der größtmögliche analgetische Effekt erreicht werden kann (Han 2003).

Der Nachweis eines durch Elektrostimulationsakupunktur (ESA) induzierten Anstiegs des Endorphingehalts schmerzverarbeitender Zentren im Gehirn spricht ebenfalls für eine Bedeutung endogener Opioide an der schmerzhemmenden Wirkung der Akupunktur (Pert et al. 1981, Zhou et al. 1981, Xie et al. 1983, He et al. 1985). Auch im Liquor wurden nach ESA erhöhte Konzentrationen endogener Opioide gefunden (Pert et al. 1981, Ho und Wen 1989).

### 2.2.3.2.2. Akupunkturinduzierte Monoamine

Hinweise für eine Beteiligung nichtopioider Neurotransmitter an der Akupunkturanalgesie konnten im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen gefunden werden. Eine zentrale Rolle spielen hier die Monoamine Noradrenalin und Serotonin.

Eine Beteiligung serotonerger Mechanismen konnten *Kim et al.* und *Beak et al.* experimentell belegen. *Kim et al.* konnten im Tierexperiment einen analgetischen Effekt der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) auf eine experimentell induzierte Hyperalgesie finden, welcher durch intrathekale Applikation selektiver Inhibitoren von Serotoninrezeptoren reduziert werden konnte (Baek et al. 2005, Kim et al. 2005). Darüber hinaus konnte eine erhöhte Konzentration von Serotonin im Liquor von Ratten nach Akupunkturstimulation nachgewiesen werden (Yoshimoto et al. 2006).

*Zhang et al.* konnten ebenfalls eine gesteigerte spinale Serotoninausschüttung im Tierexperiment zeigen, die über 5-HT<sub>1A</sub> Rezeptoren vermittelt, hemmend auf eine experimentell verursachte Hyperalgesie wirkte (Zhang et al. 2011).

Die Unterdrückung des akupunkturinduzierten analgetischen Effekts mittels des  $\alpha$ 2-Noradrenalinantagonisten im Tierexperiment an Ratten legt eine Beteiligung von Noradrenalin an der Akupunkturanalgesie nahe (Kim et al. 2005). *Murotani et al.* konnten einen Einfluss der ESA auf die Ausschüttung von Histamin, Dopamin sowie Noradrenalin im periaquäduktalen Grau zeigen und schrieben ihr eine analgetische Wirkung zu (Murotani et al. 2010).

### 2.2.3.3. Zentralnervöse Aktivierung

Objektive Ergebnisse einer zerebralen Aktivierung konnten durch funktionell bildgebende Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und elektrophysiologischen Verfahren, wie der Elektroenzephalographie (EEG) und den Somatosensibel evozierten Potenzialen (SSEP) generiert werden.

Die Daten bezüglich der Beeinflussung der EEG-Aktivität beim Menschen sind widersprüchlich. Während *Rosted et al.* keine Veränderung der EEG-Aktivität durch Akupunktur nachweisen konnten (Rosted et al. 2001), beobachteten *Chen et al.* eine deutliche Veränderung in den frontalen Ableitungen des EEGs (Chen et al. 2006).

Die Forschungsgruppe um *Zhang* kommt zu dem Schluss, dass ein Zusammenhang zwischen der EEG-Veränderung durch ESA und deren schmerzhemmender Wirkung besteht. Beobachtet werden konnte eine negative Korrelation zwischen nach der Stimulation zugefügten Schmerzen und der relativen Dichte von Theta-Wellen während der Stimulation (Zhang et al. 2003).

*Cho et al.* konnten im Rahmen einer Sham-kontrollierten fMRT-Studie Einflüsse der Akupunktur auf die cerebrale Aktivität zeigen (Cho et al. 1998). Nach Nadelung von Punkten, die einen Einfluss auf das visuelle System haben sollen, konnte eine Aktivitätssteigerung des visuellen Kortex beobachtet werden. *Li et al.* konnten eine Aktivierung im Bereich des Okzipitallappens durch Akupunktur bestätigen (Li et al. 2003).

*Meissner et al.* konnten 2004 den analgetischen Effekt der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) durch die Ableitung somatosensorisch evozierter Potenziale (SSEP) darstellen. Eine elektrische Noxe wurde sowohl vor als auch nach ESA appliziert. Zeitgleich wurden die somatosensorisch evozierten Potenziale abgeleitet. Die dabei beobachtbare erniedrigte Spätamplitude nach ESA spricht für eine analgetische Wirkung der ESA (*Meissner et al.* 2004).

In unterschiedlichen bildgebenden Studien konnte eine Deaktivierung schmerzverarbeitender zerebraler Strukturen wie dem anterioren cingulären Kortex, dem Cerebellum, dem Inselkortex sowie dem somatosensorischen Kortex dargestellt werden (*Biella et al.* 2001, *Napadow et al.* 2005, *Huang et al.* 2012).

Es liegen Studien vor, die eine akupunkturinduzierte Aktivitätsveränderung limbischer Strukturen aufzeigen (*Hui et al.* 2000, *Wu et al.* 2002, *Zhang et al.* 2003). Aktivitätsänderungen des limbischen Systems lassen vermuten, dass Akupunktur Einfluss auf das affektiv-emotionale Schmerzerleben hat (*Wu et al.* 1999).

Kontrovers diskutiert wird, ob der von *Le Bars* beschriebene Mechanismus der DNIC eine Rolle bei der akupunkturvermittelten Analgesie spielt (*Bing et al.* 1990, *Schliessbach et al.* 2012, *Tobbackx et al.* 2013).

#### **2.2.3.4. Segmentale Effekte**

Die Verarbeitung eines noxischen Reizes in nozizeptiven Rückenmarkszellen des Hinterhorns kann sowohl segmental durch antinozizeptive Interneurone als auch durch deszendierende Bahnen des Nervensystems aktiv gehemmt werden (*Melzack und Wall* 1965, *Sandkühler* 1996).

Es wird beschrieben, dass ein schmerzhafter Reiz über eine simultane Erregung von A $\beta$ -Fasern, welche hemmende Zwischenneurone aktivieren, im gleichen Segment abgeschwächt werden kann (*Melzack und Wall* 1965). *Sandkühler* beschreibt darüber hinausgehend eine Senkung der Schmerzweiterleitung durch Stimulation von A $\delta$ -Fasern (*Sandkühler* 1996).

Der Nachweis einer akupunkturvermittelten Aktivierung von A $\delta$ -Fasern gelang *Okada et al.* durch eine partielle Blockierung nozizeptiver Afferenzen mittels Capsaicin im Tierversuch (*Okada et al.* 1996). Auch *Liu et al.* konnten beobachten, dass eine langfristige Hemmung der Schmerzverarbeitung durch eine elektrische Stimulation von A $\delta$ -Fasern erreicht werden kann (*Liu et al.* 1998). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2015 beschreibt eine vorwiegend segmental vermittelte Steigerung der Druckschmerzschwelle durch Elektrostimulationsakupunktur (*Baeumler et al.* 2015).



Daneben wird eine Beteiligung schmerzhemmender deszendierender Bahnen, ausgehend von zerebralen Bereichen wie dem Hypothalamus, dem Nucleus Raphe sowie dem periaquäduktalen Grau, angenommen (Pomeranz 1996).

#### **2.2.3.5. Lokale Effekte**

Über segmentale sowie zentralnervöse Mechanismen hinaus wird der lokalen Freisetzung von Neuromodulatoren im Akupunkturareal eine analgetische Wirkung zugesprochen. So konnten *Goldman et al.* in einer prospektiv randomisierten Studie zeigen, dass Akupunktur zu einer vermehrten Freisetzung von Adenosintriphosphat (ATP) in die extrazelluläre Matrix und somit zu einer Hemmung von A1-Rezeptoren sensorischer Afferenzen führt. Diese Hemmung bewirkt eine Blockade der Schmerzweiterleitung (Goldman et al. 2010). Darüber hinaus existieren Hinweise auf einen Anstieg des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und der Substanz P in der Peripherie durch Akupunktur, welchen eine Rolle bei der lokalen Akupunkturanalgesie zugeschrieben wird (Kashiba und Ueda 1991).

Auch eine Wirkung der Akupunktur auf die lokale Mikrozirkulation wird in einigen Studien untersucht. Diskutiert wird, dass Akupunktur sowohl durch sympathisch vermittelte segmentale Reflexe (Knardahl et al. 1998, Kimura et al. 2006) als auch durch die Ausschüttung, an der Akupunkturanalgesie beteiligter, vasoaktiver Neuropeptide wie CGRP und Substanz P (Loaiza et al. 2002b, Zijlstra et al. 2003) und durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) aus dem Endothel (Loaiza et al. 2002a), die mikrovaskuläre Perfussion beeinflusst. *Raud et al.* konnten nachweisen, dass dem proinflammatorischen Neuropeptid CGRP in niedrigen Konzentrationen eine antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben werden kann (Raud et al. 1991).

#### **2.2.3.6. Autonomes NS**

Durch verschiedene Methoden wie Blutdruckmessungen, Thermographie, Mikroneurographie, Dopplersonographie sowie der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse konnten indirekte Hinweise auf eine durch Elektrostimulationsakupunktur hervorgerufene Beeinflussung des autonomen Nervensystems gefunden werden (Ernst und Lee 1986, Li et al. 1998, Lin und Fu 2000, Tjen et al. 2003, Litscher et al. 2004, Zhou et al. 2005).

Darüber hinaus legen allgemeine, während einer Akupunktur beobachtbare Effekte wie vermehrtes Schwitzen, Entspannung sowie Wärmegefühl eine Beteiligung des autonomen Nervensystems nahe (Irnich und Beyer 2002). Die Bedeutung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems an der Verarbeitung nozizeptiver Reize ist Gegenstand aktueller Forschungen.

## 2.3. Quantitativ sensorische Testung (QST)

Die Quantitativ sensorische Testung (QST) bezeichnet ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll, mit dessen Hilfe sensorische Empfindungen thermischer, mechanischer, elektrischer bis hin zu chemischer Reize quantifiziert werden. Ausdruck findet dies in sogenannten Empfindungsschwellen, wobei Detektions-, Schmerz- oder Toleranzschwellen unterschieden werden. Als psychophysische Messmethode ist die QST von der Mitarbeit sowie der Reaktionszeit der untersuchten Person abhängig (Rolke et al. 2006a, Rolke et al. 2006b, Mücke et al. 2014).

Vor dem Hintergrund, dass sich die Funktion dünner A $\delta$ - sowie unmyelinisierter C-Fasern, anders als die Funktion dicker myelinisierter Nervenfasern, nicht direkt mittels elektrophysiologischer Tests bestimmen lässt, sondern nur mittels indirekter Messungen, beispielsweise durch die Bestimmung thermischer Schwellen, stellt die QST eine klinisch anwendbare, nicht invasive Möglichkeit zu deren Untersuchung dar (Rolke 2009).

Tabelle 1: QST-Parameter

QST-Parameter	Dimension	Messinstrument	Afferenzen
<b>Thermische Schwellen:</b>		Thermo Sensory Analyzer II, MEDOC	C-, A $\delta$ -Fasern
Kaltschwelle (CDT)	C °		
Warmschwelle (WDT)	C °		
Thermische Unterschiedsschwelle (TSL)	C °		
Kälteschmerzschwelle (CPT)	C °		
Hitzeschmerzschwelle (HPT)	C °		
Paradoxe Hitzeempfindung (PHS)	x/3x		
<b>Mechanische Schwellen:</b>			
Druckschmerzschwelle (PPT)	kPa	Druckalgometer	C-, A $\delta$ -Fasern
Mechanische Schmerzschwelle (MPT)	mN	Nadelstimulatoren	A $\delta$ -, C-Fasern
S-R-Funktion/Allodynie (MPS)	VAS 0-100	Nadelstimulatoren / Q-tip / CW / BR	A $\delta$ -, C-, A $\beta$ -Fasern
Wind-up Phänomen (WUR)	VAS ratio	Nadelstimulatoren	A $\delta$ -, C-Fasern
Mechanische Detektionsschwelle (MDT)	mN	vonFrey Filamente	A $\beta$ -Fasern
Vibrationsschwelle (VDT)	x/8	64 Hz-Stimmgabel	A $\beta$ -Fasern

CW: Cottonwool; QT: Q-tip; BR: Brush

Mittels eines computergesteuerten Verfahrens werden, wie in Tabelle 1 aufgezeigt, Wärme- (WDT) und Kälteempfindungsschwellen (CDT) sowie die Kälte- (CPT) und Hitzeschmerzschwelle (HPT) bestimmt. Die in 2.1.1.2 beschriebene spezifische Zuordnung der Weiterleitung thermischer Stimuli zu anatomischen Strukturen erlaubt über die Detektion thermischer Schwellen Rückschlüsse auf die Funktion von A $\delta$ - und C-Fasern (Shy et al. 2003). Die paradoxe Hitzeempfindung (PHS) lässt sich mithilfe der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) ermitteln und kann Hinweis für eine gestörte Funktion von A $\delta$ -Fasern sein (Rolke et al. 2006a, Mücke et al. 2014).

Weitere Hinweise über die Funktion von C- und A $\delta$ -Fasern lassen sich aus der mechanischen Schmerzschwelle (MPS), dem Wind-up-Ratio (WUR) sowie der Druckschmerzschwelle (PPT) gewinnen. Zusätzlich kann die Funktion myelinisierter A $\beta$ -Fasern mittels mechanischer Stimuli wie der Ermittlung der mechanischen Detektionsschwelle (MDT) sowie der Vibrationsschwelle (VDT) erfasst werden (Rolke et al. 2006a, Mücke et al. 2014).

Darüber hinaus kann eine gesteigerte Sensibilität im Sinne einer Hyperalgesie, Hypästhesie oder Allodynie aus den ermittelten Ergebnissen abgelesen werden (Rolke et al. 2006a, Mücke et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Druckschmerzschwelle (PPT) als Hauptzielparameter gewählt, da in der Literatur hierfür eine hohe Korrelation mit dem klinischen Zustand bei Erkrankungen mit myofaszialen Schmerzen (Park et al. 2011, Treede et al. 2002), für welche Akupunktur häufig angewandt wird (Manheimer et al. 2010, Trinh et al. 2004, Yuan et al. 1976), beschrieben ist. Zahlreiche Studien zur Akupunktur bei Schmerzpatienten konnten einen Zusammenhang der PPT mit Schmerzen zeigen (Deluze et al. 1992, Fernandez-Carnero et al. 2010, Harris et al. 2006, He et al. 2004, Irnich et al. 2001, Irnich et al. 2003, Karst et al. 2000, Xue et al. 2004). Auch bei gesunden Probanden wurde wiederholt ein Anstieg der PPT nach Akupunktur gezeigt (Barlas et al. 2006, Schliessbach et al. 2012, Schliessbach et al. 2011).

Diese Reproduzierbarkeit ist für die Akupunkturwirkung auf andere Schwellen nicht gegeben. Demzufolge existieren für thermische Schmerzschwellen trotz einer Vielzahl an Studien weiterhin keine eindeutigen Ergebnisse. Auch hinsichtlich des Effekts der Akupunktur auf mechanische und thermische Detektionsschwellen ist die Studienlage bislang eher unzureichend (Baeumler et al. 2014). *Lang et al.* konnte mithilfe der bilateralen QST eine Wirkung der Akupunktur auf das sensorische Profil nachweisen (Lang et al. 2010). Neben Studien, die den Effekt auf lediglich eine sensorische Empfindungsschwelle bewerteten, existieren nur wenige Forschungsergebnisse, die einen Zusammenhang verschiedener Messareale mit dem jeweils genadelten Areal aufzeigen. Mehrheitlich wird eine Kombination lokaler, spinaler und supraspinaler Mechanismen der Akupunkturwirkung beschrieben. Limitiert ist die zusammenfassende Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse vorwiegend durch kaum standardisierte Messareale, uneinheitliche Akupunkturregime sowie unzureichend standardisierte Messmethoden (Barlas et al. 2006, Itoh et al. 2011, Leung et al. 2005, Leung et al. 2008, Zaslowski et al. 2003, Srbely et al. 2010).

Mittels der Bewertung veränderter sensorischer Empfindungsschwellen an verschiedenen Körperarealen lassen sich Rückschlüsse auf pathophysiologische Zusammenhänge sowie die hieran beteiligte Strukturen ziehen (Arendt-Nielsen und Yarnitsky 2009, Backonja et al. 2013, Courtney et al. 2010, Maier et al. 2010, Pfau et al. 2012).

Die QST scheint daher ein geeignetes Instrument zu sein, um mittels gezielter Wahl der Messareale zwischen peripheren, spinalen und supraspinalen Wirkmechanismen der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) differenzieren zu können.

## 2.4. Ziel der Arbeit

Ziel der vorgestellten Arbeit ist es, zwischen spinalen und supraspinalen Wirkmechanismen der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) zu differenzieren. Die vorliegende randomisierte, kontrollierte einfach verblindete Studie untersucht hierzu die Veränderung thermischer und mechanischer Schmerz- und Detektionsschwellen an der oberen und unteren Extremität beider Körperseiten nach Elektrostimulationsakupunkturbehandlung am linken Bein mit kombinierter Frequenz (2/100 Hz) mittels einer standardisierten QST-Batterie.

Die Hypothese, welche in dieser Arbeit überprüft werden soll, lautet:

Elektrostimulationsakupunktur (ESA) verändert sensorische Empfindungsschwellen, im Besonderen die Druckschmerzschwelle (PPT), welche als Hauptzielparameter der Studie festgelegt wurde.

Hierzu wurden folgende Nullhypothesen aufgestellt:

1. Die Änderung der Druckschmerzschwelle (PPT) nach einer Elektrostimulationsakupunktur (ESA) ist gleich der Änderung der Druckschmerzschwelle (PPT) nach einer 30-minütigen Ruhepause (KG).
2. Es bestehen keine Unterschiede zwischen der Druckschmerzschwelle nach einer Elektrostimulationsakupunktur (ESA) im Vergleich zu vor Elektrostimulationsakupunktur (ESA).
3. Die Änderung der als Nebenzielparameter mittels QST getesteten Parameter, der Kälte- (CDT) sowie Wärmedetektionsschwelle (WDT), der Kälte- (CPT) und Hitzeschmerzschwelle (HPT), der mechanischen Detektions- (MDT) sowie Schmerzschwelle (MPT), der Vibrationsschwelle (VDT), des Wind-up-Ratio (WUR), der Stimulus/Respons-Function (MPS) sowie der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) und der paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) nach einer Elektrostimulationsakupunktur (ESA) ist gleich der Änderung nach einer 30-minütigen Ruhepause (KG).
4. Es bestehen keine Unterschiede zwischen der Kälte- (CDT) sowie Wärmedetektionsschwelle (WDT), der Kälte- (CPT) und Hitzeschmerzschwelle (HPT), der mechanischen Detektions- (MDT) sowie Schmerzschwelle (MPT), der Vibrationsschwelle (VDT), des Wind-up-Ratio (WUR), der Stimulus/Response-Function (MPS) sowie der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) und der

paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) nach einer Elektrostimulationsakupunktur (ESA) im Vergleich zu vor Elektrostimulationsakupunktur (ESA).

### **3. Material und Methoden**

Die in diesem Zusammenhang vorgestellte Arbeit ist Teil einer mehrarmigen Studie, die sich neben den Effekten der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) auch mit den Effekten der manuellen Akupunktur (MA) auf das sensorische Profil befasste.

#### **3.1. Studiendesign**

Bei der Studie handelte es sich um eine randomisiert, kontrollierte einfach verblindete Untersuchung. Es wurden insgesamt 74 Probanden rekrutiert, welche in drei Studiengruppen, bestehend aus einer Kontrollgruppe (KG) sowie zwei Interventionsgruppen (ESA sowie MA) mit je zwei Studienarmen (I und II), unterteilt wurden. Zwei Probanden konnten aus Zeitgründen den zweiten Untersuchungstermin nicht wahrnehmen und wurden daher von der folgenden Analyse ausgeschlossen. In der vorliegenden Arbeit werden die Daten von 49 Probanden der Gruppen KG I und II sowie der Gruppen ESA I und II, die in Abbildung 1 dargestellt sind, betrachtet. Nach eingehender Aufklärung über den Untersuchungsablauf sowie mündlicher als auch schriftlicher Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie wurden die Probanden zu zwei Untersuchungsterminen einbestellt. Hierbei wurde eine Wash-out-Phase von sieben Tagen zwischen den Terminen eingehalten. Darüber hinaus fanden beide Untersuchungen zur selben Tageszeit statt, um zirkadiane Unterschiede des sensorischen Empfindens ausschließen zu können.

An beiden Terminen erhielt der Proband eine Intervention entsprechend seiner Gruppenzugehörigkeit. Vor und nach dieser Intervention wurde der Proband einer standardisierten QST unterzogen (Rolke et al. 2006b). QST-Messung und Akupunktur erfolgten im selben Raum. Es wurde auf eine stabile Raumtemperatur sowie eine ruhige Atmosphäre geachtet. An den oberen Extremitäten erfolgte die Messung median des Musculus deltoideus im Segment C5, an den unteren Extremitäten median des Musculus tibialis anterior im Segment L4. Bei Probanden im Studienarm I (ESA I, KG I) erfolgte die QST-Messung am ersten Termin an den oberen Extremitäten, während sie am zweiten Termin an den unteren Extremitäten durchgeführt wurde. Bei den Probanden des zweiten Studienarms (ESA II, KG II) erfolgte die Messung zunächst an den unteren Extremitäten und erst am zweiten Termin an den oberen Extremitäten. Die Untersucher waren hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit der Probanden verblindet.

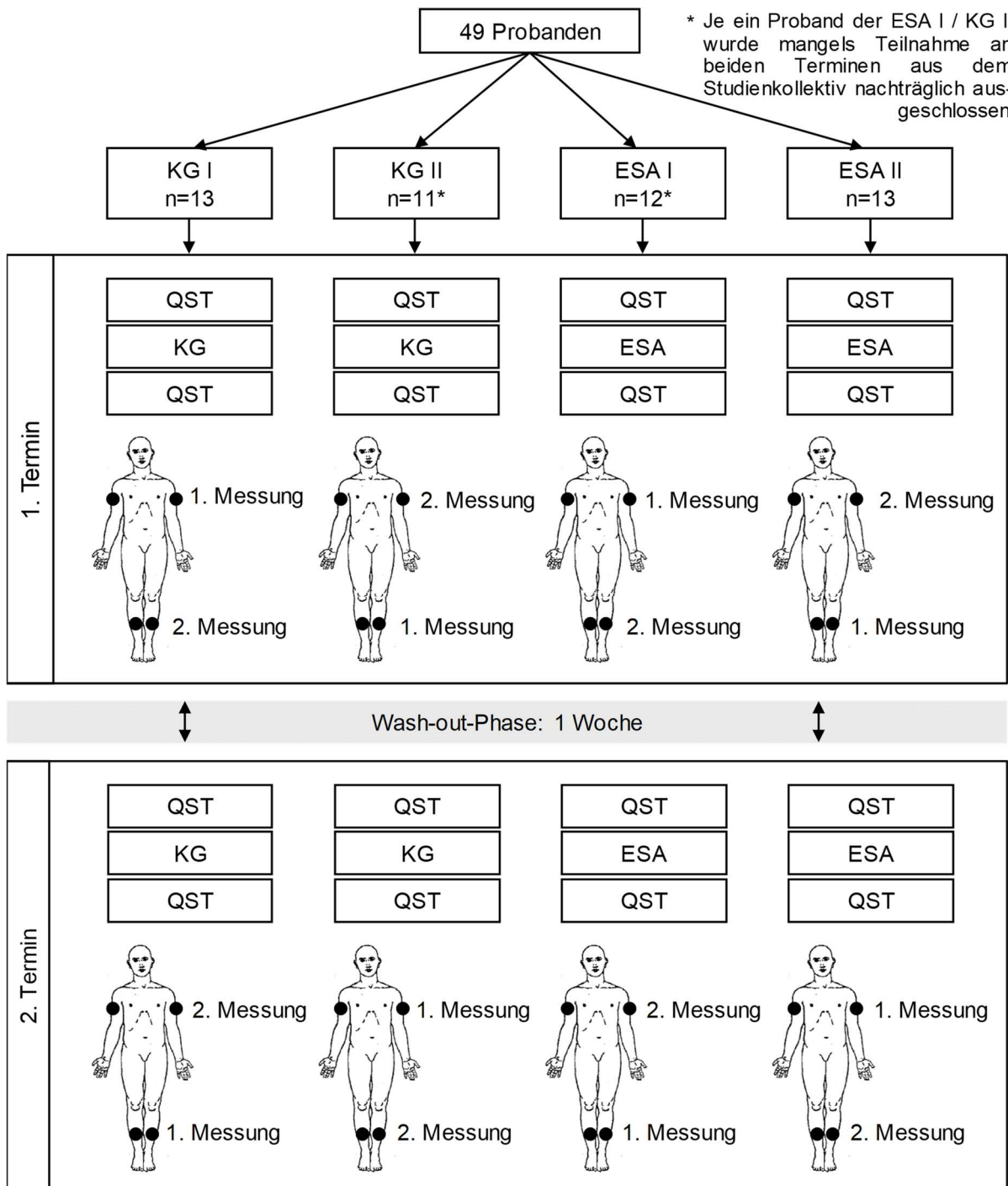


Abbildung 1: Studiendesign

QST: Quantitativ Sensorische Testung; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

### 3.2. Probandenkollektiv

Bei Auswahl der Probanden wurden die im Folgenden aufgezeigten Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt.

### **3.2.1. Einschlusskriterien**

- Alter zwischen 18 und 40 Jahren
- Gute Kenntnisse der deutschen Sprache
- Freiwillige Teilnahme
- Unterzeichnung der Einverständniserklärung

### **3.2.2. Ausschlusskriterien**

- Manifeste Erkrankungen bzw. Krankheitssymptome
- Bestehende Medikation (mit Ausnahme von Contraceptiva) oder Begleittherapie inklusive pflanzlicher Präparate
- Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln
- Akupunkturbehandlung innerhalb der letzten vier Wochen vor Studienbeginn
- Unzureichende Contraception oder bestehende Schwangerschaft

## **3.3. Rekrutierung**

Die Rekrutierung wurde im Zeitraum von September 2010 bis Mai 2012 im privaten Umfeld des Studienpersonals betrieben.

## **3.4. Randomisierung**

Die Randomisierung erfolgte extern mittels der Software RANDOULETTE, welche durch das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München bereitgestellt wurde. Dieses Vorgehen ermöglichte eine zentrale Randomisierung der Probanden. Durch Blockrandomisierung wird die zufällige Zuweisung eines Probanden zur jeweiligen Studiengruppe sowie einem der beiden Studienarme verwirklicht.

Gespeichert wurden hierfür die Patienten-ID, das Geschlecht und das Geburtsjahr.

Die Randomisierung erfolgte durch eine Mitarbeiterin der Interdisziplinären Schmerzambulanz, die weder in die Intervention noch in die QST-Messung involviert war.



### **3.5. Ethik**

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (aktualisierte Version, Seoul 2008) durchgeführt und vonseiten der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München genehmigt (Projekt-Nr. 267-10). Es ergaben sich keine ethisch-rechtlichen Probleme aus dem Design der Studie, weil nur gesunde Freiwillige als Probanden eingeschlossen wurden, welche vor Beginn der Studie ausführlich über die verwendeten Methoden und das Studiendesign informiert wurden. Darüber hinaus wurde eine Probandenversicherung über eine Versicherungssumme von € 500.000 pro Proband abgeschlossen (HDI-Gerling Industrie Versicherung AG Probanden-Versicherung Nr.: 39 130537 03026).

### **3.6. Datenschutz**

Die Daten wurden mithilfe einer fortlaufenden Patientenidentifikationsnummer verschlüsselt. Bei dieser Pseudonymisierung wurden die geltenden datenschutzrechtlichen Bestimmungen exakt berücksichtigt. Es erfolgte eine strikte Trennung der Identifikationsdatei der Studienteilnehmer von der Informationsdatei entsprechend etablierter Standards. Ausschließlich der Studienleiter sowie ein von ihm beauftragter Vertreter hatten Zugang zur Identifikationsdatei.

### **3.7. Intervention**

Entsprechend der Zuteilung des Probanden zur jeweiligen Interventionsgruppe (ESA oder KG) erfolgte eine der beiden im Folgenden aufgezeigten Interventionen.

#### **3.7.1. Elektrostimulationsakupunktur (ESA)**

Die Akupunktur erfolgte ausschließlich durch drei weibliche und zwei männliche erfahrene ärztliche Akupunkteure (mindestens A-Diplom) der Interdisziplinären Schmerzambulanz des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Akupunktiert wurde, wie in Abbildung 2 gezeigt, an den Punkten Milz 6, Milz 9 sowie an den Punkten Magen 36 und Gallenblase 39 des linken Beins. Der Punkt Milz 6 ist auf der medialen Seite des Unterschenkels dorsal der Tibiakante 3 Cun proximal des Malleolus medialis, im Dermatome L4 / L5 lokalisiert. In einer Vertiefung unterhalb und dorsal des medialen Kondylus der Tibia befindet sich der Punkt Milz 9 im Dermatome L3/L4. Eine Handbreite unterhalb des Kniegelenks sowie eine Mittelfingerbreite lateral der Tibiavorderkante im Bereich des unteren Randes der Tuberositas tibiae liegt im Dermatome L5 der Akupunkturpunkt Magen 36. Der Akupunkturpunkt Gallenblase 39 ist eine Handbreite oberhalb des Malleolus lateralis im Bereich

der Vorderkante der Fibula am Periost im Dermatome S1 lokalisiert (Peukert et al. 2005, Putz und Pabst 2000). Diese Punkte wurden ausgewählt, da ihnen eine analgetische Wirkung zugesprochen wird (Lin et al. 1981, Lin et al. 2002, Wu et al. 2009, Tillu et al. 2001, Sun und Feng 2007), welche durch *Lang et al.* bestätigt werden konnte (Lang et al. 2010).

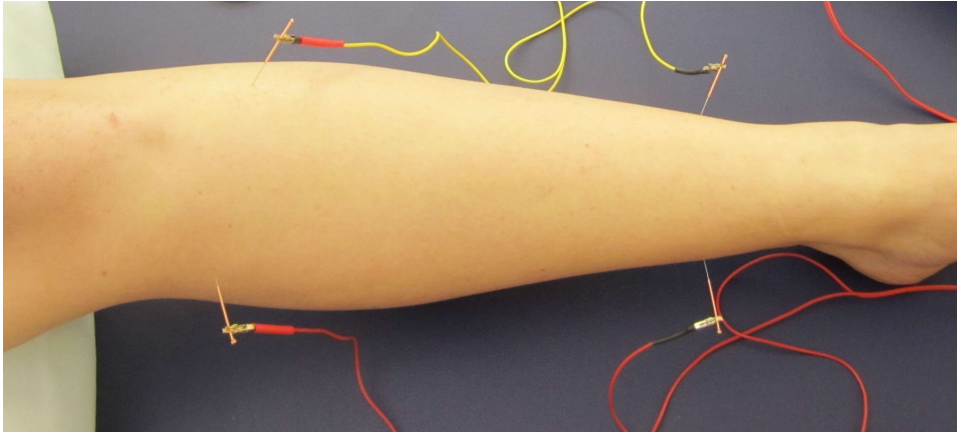


Abbildung 2: Elektrostimulationsakupunktur

ESA an den Punkten Milz 6, Milz 9, Magen 36 und Gallenblase 39

Die Nadelung erfolgte am liegenden Probanden. Während der 30-minütigen Nadelzeit wurde auf eine ruhige Atmosphäre sowie eine gleichbleibende Raumtemperatur geachtet. Die Akupunkturnadel wurde mit einer Stichtiefe von 5 mm appliziert.

Zur elektrischen Stimulation wurde ein Stimulationsgerät (AS Super 4, Schwa-Medico, Ehringhausen, Deutschland) über Klammern an die Akupunkturnadeln angeschlossen. Über diese Klammern wurde Strom wechselnder Frequenz 2/100 Hz (jede Frequenz für drei Sekunden, Pulsdauer 60 Millisekunden) über eine Dauer von 30 Minuten appliziert. Dieser Impuls wurde schrittweise gesteigert, sodass der Proband angab, einen deutlichen Reiz ohne schmerzhaft Komponente wahrzunehmen. Im Falle einer Reduktion der Empfindung wurde die Stimulationsintensität während der Behandlung gesteigert.

### 3.7.2. Kontrollintervention (KG)

Als Kontrollintervention erfolgte bei den Probanden der Kontrollgruppe (KG) eine 30-minütige Ruhephase. Die Probanden lagen während dieser Ruhephase auf einer Liege, im selben Raum, in dem auch die Akupunktur durchgeführt wurde. Dabei wurden eine ruhige, stille Raumtemperatur sowie eine konstante Raumtemperatur sichergestellt. Die Therapeuten verließen während dieser Ruhephase den Raum.

### 3.8. Quantitativ sensorische Testung (QST)

Die Quantitativ sensorische Testung (QST) diente der Erfassung 13 mechanischer und thermischer Schmerz- und Detektionsschwellen. Die Durchführung erfolgte, wie im Folgenden dargestellt, gemäß einer standardisierten Handlungsanweisung, welche vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelt wurde (Rolke et al. 2006b). Hierbei können die Levels- und die Limits-Methode unterschieden werden. Während bei der Limits-Methode der erste detektierte Reiz bei ansteigender Reizintensität als Detektions- oder Schmerzschwelle bezeichnet wird, erfolgt bei der Levels-Methode eine wiederholte Testung ober- und unterhalb der Empfindungsschwelle (Mücke et al. 2014). Die Messung wurde an definierten Messarealen durchgeführt an der oberen Extremität median des Musculus deltoideus im Segment C5 und an der unteren Extremität median des Musculus tibialis anterior im Segment L4.

#### 3.8.1. Thermische Schwellen

Zunächst wurde das Temperaturempfinden mithilfe der Limits-Methode (Mücke et al. 2014) getestet. Hierunter fielen die Detektionsschwellen für kalte (CDT) und warme (WDT) Reize, die thermische Unterschiedsschwelle (TSL), das Auftreten paradoxer Hitzeempfindungen (PHS) sowie die Bestimmung der Kälte- (CPT) und Hitzeschmerzschwelle (HPT).

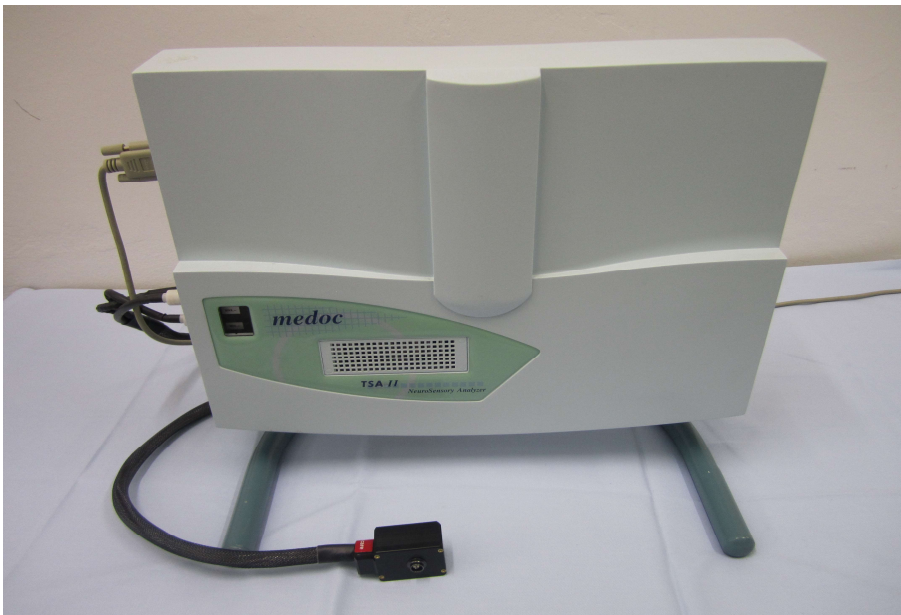


Abbildung 3: Thermal Sensory Analyzer II

Medoc, Ramatishai, Israel

Zur Erfassung der thermischen Schwellen wurde der Thermal Sensory Analyzer II (TSA II, Medoc, Ramatalshai, Israel), ein computergestütztes Gerät, siehe Abbildung 3,

herangezogen. Die Stimulation erfolgte über eine 30 x 30 mm große Thermode mit einem Peltier-Element, die durch ein breites Gummiband auf dem Messareal fixiert wurde (Abbildung 3).

Die Basistemperatur der Thermode betrug zu Beginn jeder Messung stets 32°C. Ausgehend von dieser Temperatur erfolgte mit einer Geschwindigkeit von 1°C/sec eine kontinuierliche Temperaturzunahme oder -abnahme. Diese Reizung wurde sofort unterbrochen, wenn der Proband angab, die entsprechende Empfindung zu spüren. Zur Vermeidung von Verletzungen lagen die Cut-off-Temperaturen bei 0°C beziehungsweise 50°C.

#### **3.8.1.1. Kälteerkennung (CDT)**

Die Kältschwelle entspricht der Temperatur, bei der der Proband erstmalig eine Veränderung der Basistemperatur in Richtung kühler wahrnimmt. Der Proband wurde vorab instruiert, umgehend mit „Jetzt“ zu antworten, sobald er diese Veränderung spüre, woraufhin der Temperaturstimulus vom Studienpersonal gestoppt wurde. Der Computer zeichnete die entsprechende Temperatur auf und leitete daraufhin eine Rückkehr zur Ausgangstemperatur von 32°C ein. Diese Messung wurde dreimal wiederholt. Aus den drei Messwerten wurde der Mittelwert errechnet.

#### **3.8.1.2. Wärmedetektion (WDT)**

Als Wärmedetektionsschwelle bezeichnet man die Temperatur, ab der der Proband zum ersten Mal eine Veränderung der Ausgangstemperatur hin zu wärmeren Temperaturen empfindet. Der Proband wurde angewiesen, sofort mit „Jetzt“ zu antworten, wenn er eine Veränderung hin zu wärmeren Temperaturen spüre. Auch hier wurde die Messung umgehend nach der Antwort des Probanden gestoppt. Der Computer zeichnete die entsprechende Temperatur auf und veranlasste daraufhin erneut eine Abkühlung zur Ausgangstemperatur von 32°C. Auch diese Messung wurde dreimal durchgeführt, um anschließend einen Mittelwert aus den Messergebnissen bilden zu können.

#### **3.8.1.3. Thermische Unterschiedsschwelle (TSL) und paradoxe Hitzeempfindung (PHS)**

Die thermische Unterschiedsschwelle (TSL) entspricht dem Temperaturbereich, in dem der Proband einen Wechsel der Temperatur in Richtung wärmer oder kälter wahrnimmt. Die paradoxe Hitzeempfindung (PHS) kennzeichnet sich dadurch, dass der Proband ein Abkühlen der Haut als warm angibt.

Dem Probanden wurde erklärt, dass er sofort mit „warm“ beziehungsweise „kalt“ antworten solle, sobald er eine entsprechende Veränderung der Temperatur fühle. Die Signaleingabe

hatte eine Induktion des Temperaturwechsels zur Folge. Diese Temperaturveränderungen folgten insgesamt sechsmal aufeinander.

Wurde vom Probanden ein Abkühlen der Thermode als Warm empfunden, so wurde dies vom Studienpersonal als paradoxe Hitzeempfindung vermerkt.

#### **3.8.1.4. Kälteschmerzschwelle (CPT)**

Die Kälteschmerzschwelle (CPT) entspricht der Schwelle, ab der zusätzlich zur Kältewahrnehmung eine Schmerzempfindung, wie Stechen, wahrgenommen wird. Vorab wurde dem Probanden erklärt, dass er, sobald die Qualität der Empfindung Kälte sich hin zu Stechen oder Schmerz verändere, mit „Jetzt“ antworten solle. Daraufhin wurde die Messung sofort gestoppt. Nach Rückkehr zur Ausgangstemperatur von 32°C startete eine weitere Messung. Aus den Ergebnissen der drei Messungen wurde ein Mittelwert gebildet.

#### **3.8.1.5. Hitzeschmerzschwelle (HPT)**

Als Hitzeschmerzschwelle (HPT) wird die Temperatur bezeichnet, bei der der Proband über das Wärmeempfinden hinaus Schmerz wahrnimmt. Der Proband wurde aufgefordert, sofort mit „Jetzt“ zu antworten, sobald zur Wahrnehmung der Wärme eine Schmerzqualität, wie Brennen, hinzukäme. Die Messung wurde dann umgehend vom Studienpersonal gestoppt, sodass der Computer erneut eine Rückkehr zur Ausgangstemperatur von 32°C veranlasste und die Messung erneut startete. Aus drei Messwerten wurde ein Mittelwert errechnet.

#### **3.8.2. Mechanische Detektionsschwelle (MDT)**

Die mechanische Detektionsschwelle (MDT) gibt Aufschluss darüber, welche Stimulusintensität nötig ist, damit der Proband eine Berührung wahrnimmt. Um diese zu ermitteln, wurde ein Set standardisierter von Frey-Haare (MARSTOCKnervtest, Marburg, Deutschland) verwendet. Es handelt sich hier um Glasfaserfilamente mit standardisierter Beschaffenheit sowie Unempfindlichkeit gegenüber Temperaturveränderungen und Feuchtigkeit. Aufgesetzt wurden die Filamente stets senkrecht zur Fläche des Messareals, wie in Abbildung 4 dargestellt. Hier wurde darauf geachtet, dass die Faser gerade begann sich durchzubiegen. Das Set der von Frey-Filamente bestand aus Fasern folgender Intensität: 0,25 mN, 0,5mN, 1 mN, 2 mN, 4 mN, 8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN, 256 mN.

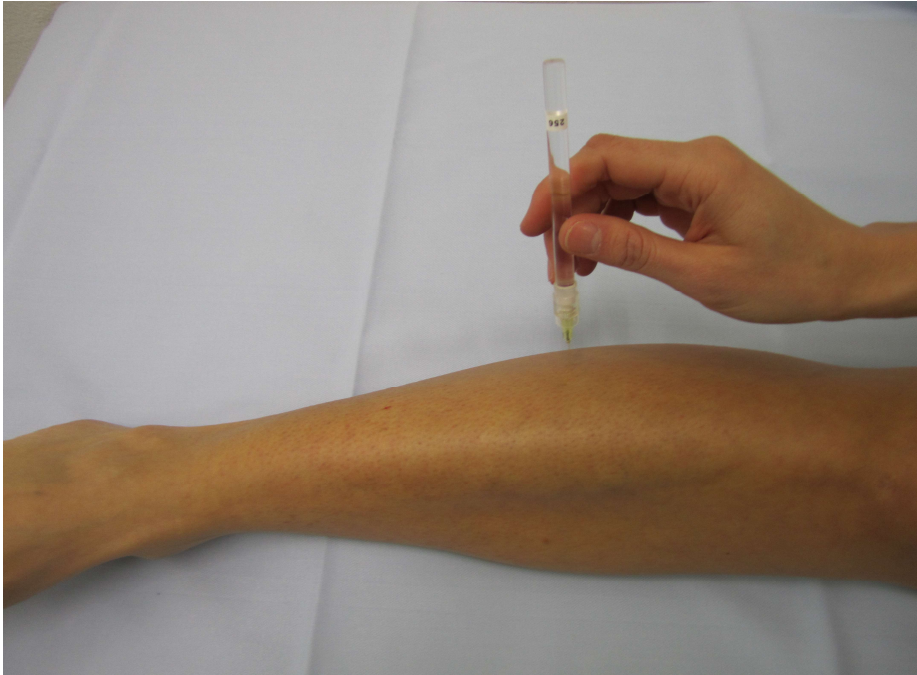


Abbildung 4: Mechanische Detektionsschwelle (MDT)

Bestimmung mittels von Frey-Filament, MARSTOCKnervtest, Marburg Deutschland

Vor Versuchsbeginn wurde der Proband dazu aufgefordert, die Augen zu schließen und mit „Ja“ zu antworten, sobald er im Messareal eine Berührung wahrnehme.

Daraufhin wurde zunächst mit einer Intensität von 16mN stimuliert. Im Weiteren wurde die Intensität so lange reduziert, bis der Proband keine Berührung mehr wahrnahm. Diese Intensität entsprach dem ersten Schwellenwert. Ausgehend von dieser Schwelle wurde die Intensität gesteigert, bis der Proband erneut eine Berührung spürte. Diese Kraft markierte den zweiten Schwellenwert. Anschließend wurde die Intensität wieder gesenkt (Levels-Methode). Dieser Ablauf wurde fünfmal wiederholt. Das geometrische Mittel der fünf ersten und fünf zweiten Schwellenwerte repräsentiert die MDT.

### 3.8.3. Mechanische Schmerzschwelle (MPT)

Die mechanische Schmerzschwelle (MPT) entspricht der Intensität eines Nadelreizes, ab der eine stechende Qualität im Gegensatz zu einer stumpfen Sensation vom Probanden wahrgenommen wird. Zur Erfassung diente ein Set aus sieben Nadelreizstimulatoren, sogenannten *Pin Prick-Stimulatoren* (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Deutschland). Diese Nadelreizstimulatoren sind in verschiedene standardisierte Stimulusintensitäten von 8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN, 256 mN, 512 mN gestaffelt und besitzen einen Durchmesser von 0,2 mm. Die Stimulusintensität des Nadelreizstimulators ist durch das Gewicht der in einem Führungszylinder frei beweglichen Nadel normiert. Beim Aufbringen des Reizes wurde darauf



geachtet, dass lediglich die stumpfe Nadel die Haut berührte, jedoch nicht der Führungszylinder des Stimulators (Abbildung 5).

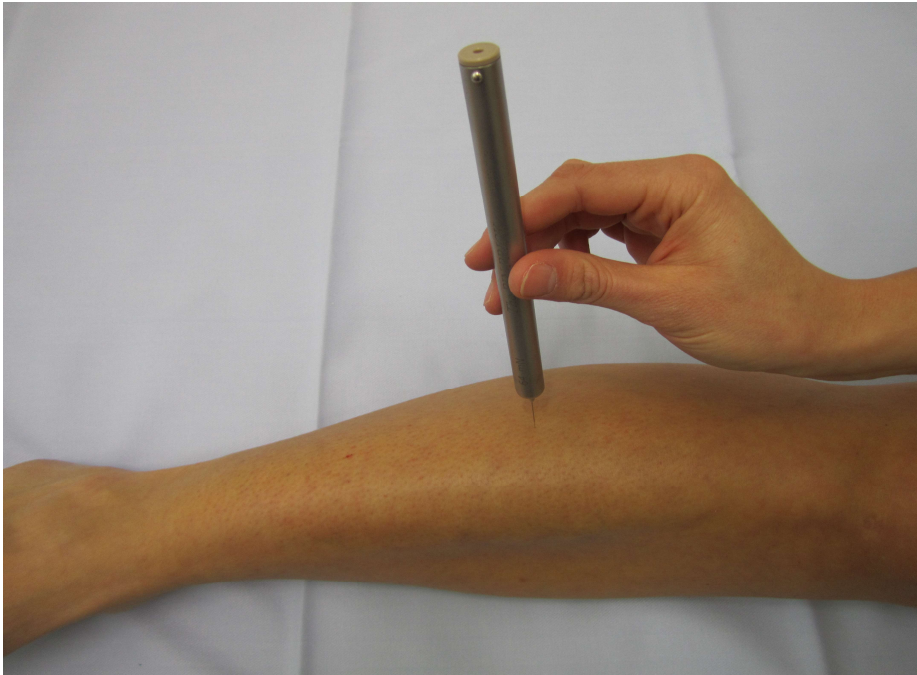


Abbildung 5: Mechanische Schmerzschwelle (MPT)

Bestimmung mittels Pin-Prick Stimulator, MRC Systems GmbH, Heidelberg, Deutschland

Mittels der Levels-Methode (Mücke et al. 2014) wurde die mechanische Schmerzschwelle als geometrischer Mittelwert aus fünf überschwelligen und fünf unterschwelligen Werten bestimmt. Zu Beginn der Messung wurde dem Probanden erklärt, dass er bei einer stechenden Berührung mit „Ja“, bei einer Berührung ohne zusätzliches Stechen mit „Nein“ antworten solle. Zunächst wurde eine Kraft von 8 mN appliziert, gefolgt von der nächst höheren Intensität, bis der Proband angab, ein Stechen wahrzunehmen. Diese Intensität galt als erster Schwellenwert (überschwelliger Wert). Ausgehend von diesem Wert wurde die nächst kleinere Intensität appliziert, bis der Proband kein Stechen mehr spürte. Diese Intensität galt als der zweite Schwellenwert (unterschwelliger Wert). Insgesamt wurden nach diesem Prinzip fünf überschwellige und fünf unterschwellige Werte ermittelt.

#### **3.8.4. Stimulus/Response-Function (MPS)**

Die Stimulus/Response-Function (MPS) gibt Aufschluss darüber, wie intensiv der Proband Schmerz auf statisch mechanische Reize hin empfindet. Hingegen wird als Allodynie ein Schmerzempfinden auf eigentlich nicht schmerzhaft Reize beschrieben. Die Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität sowie der dynamisch mechanischen Allodynie bei bewegten Reizen erfolgte mit demselben Nadelreizstimulatorset wie die Messung der mechanischen Schmerzschwelle. Zusätzlich wurde zur Erfassung der dynamischen

mechanischen Allodynie ein Set bestehend aus einem Wattebausch zum Aufbringen einer Kraft von ca. 3 mN, einem Q-tip zum Aufbringen einer Kraft von ca. 100 mN und einem weichen Pinsel, um eine Kraft zwischen 200 und 400 mN zu applizieren, herangezogen. Aufgebracht wurden diese Stimulatoren in einer einzelnen streichenden Bewegung über die Haut. Die Nadelreizstimulatoren wurden wie bei der Testung der MPT, siehe Kapitel 3.6.3, senkrecht auf die Haut aufgebracht. Es wurde auch hier darauf geachtet, dass der Führungszylinder keinen Kontakt zur Haut hat.

Mithilfe einer numerischen Ratingskala (NRS; 0-100) sollte der Proband die Schmerzintensität des Reizes bewerten. 0 bedeutet hierbei, dass ein Reiz als Berührung ohne schmerzhaft Komponente wahrgenommen wird. Der Wert 100 steht in dieser Skala für den maximal vorstellbaren Schmerz. Insgesamt erfolgte pro Messareal eine Serie von 50 Reizen randomisierter Intensität. Jede Reizstärke wurde fünfmal appliziert.

### **3.8.5. Wind-up-Ratio (WUR)**

Als Wind-up-Ratio (WUR) bezeichnet man den Quotienten der Schmerzintensität eines einzelnen Nadelstimulus und der Schmerzstärke einer Serie von zehn Nadelreizen. Die Reizung erfolgte mit einem standardisierten Pinprick der Stärke 256 mN in einem 1cm<sup>2</sup> großen Messareal. Die Frequenz des zehnfachen Nadelreizes betrug 1/sec. Der Proband wurde jeweils nach dem einfachen Nadelreiz und nach der Serie von zehn Nadelreizen dazu aufgefordert, den Schmerz auf einer visuellen Analogskala (NRS; 0-100) zu bewerten. Dieser Ablauf wurde fünfmal wiederholt, um aus den gewonnenen fünf Quotienten den geometrischen Mittelwert zu bilden.

### **3.8.6. Detektionsschwelle für Vibration (VDT)**

Die Vibrationsschwelle (VDT) kennzeichnet die Schwelle, ab der der Proband keine Vibration mehr wahrnimmt. Um sie zu erfassen, wurde eine Rydel-Seiffert-Stimmgabel mit einer maximalen Frequenz von 64 Hz und die 8/8 Skala verwendet.

Die angeschlagene Stimmgabel wurde, wie in Abbildung 6 exemplarisch für die rechte untere Extremität gezeigt, dreimal über dem Messareal platziert und der Patient wurde gefragt, ob er die Vibration wahrnimmt. Im Folgenden wurde der Proband instruiert mit „Jetzt“ zu antworten, sobald er keine Vibration mehr spüre. Aus den Ergebnissen der drei Messungen wurde der Mittelwert errechnet.



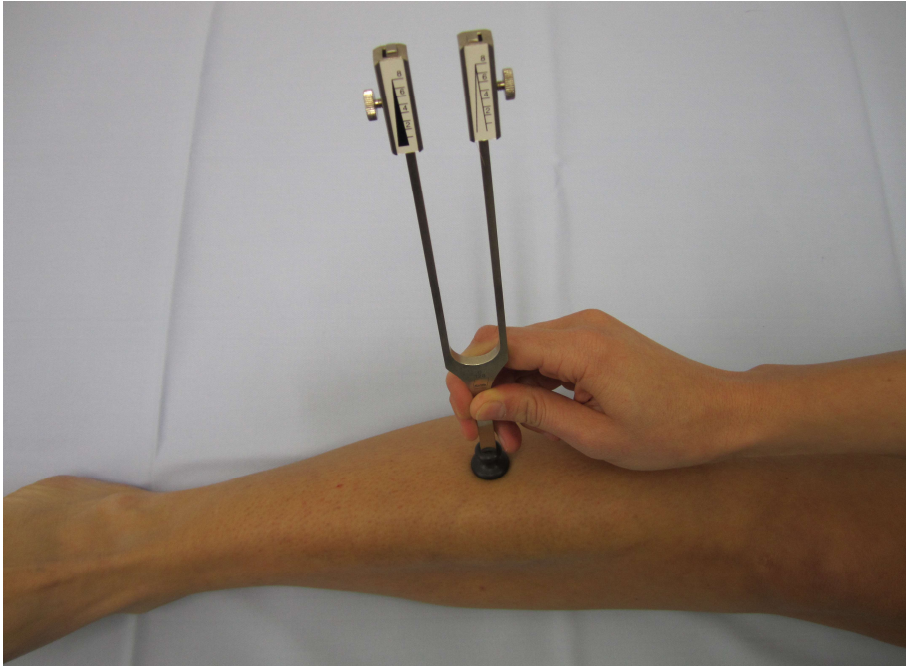


Abbildung 6: Vibrationsschwelle (VDT)  
Bestimmung mittels 64 Hz Rydel-Seiffert-Stimmgabel

### 3.8.7. Druckschmerzschwelle (PPT)

Die Messung der Druckschmerzschwelle (PPT) dient der Charakterisierung von Tiefenschmerz.

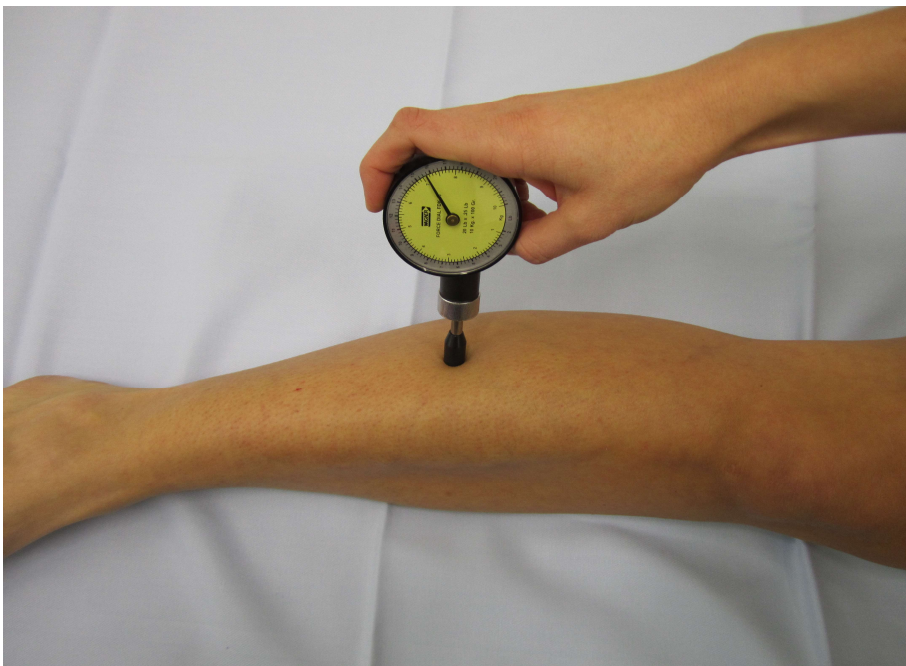


Abbildung 7: Druckschmerzschwelle (PPT)  
Bestimmung mittels FDK20-Wagner-Druckalgometer, Wagner Instruments, Greenwich, Connecticut, USA

Sie erfolgte mittels eines Druckalgometers (FDK20, Wagner Instruments, Greenwich, Connecticut, USA), einem stumpfen mechanischen Stimulator mit einem 1 cm<sup>2</sup> großen kreisförmigen Stempel aus Hartgummi sowie einer Ablese skala zur Druckmessung. Es kann damit eine Kraft von 0,5 kg bis 10 kg aufgebracht werden.

Das Druckalgometer wurde, wie in Abbildung 7 exemplarisch für die rechte untere Extremität gezeigt, auf dem zu untersuchenden Muskel angelegt. Der Druck wurde gleichmäßig um 0,5 kg/sec gesteigert. Der Proband wurde vorher angewiesen, unverzüglich „Jetzt“ zu sagen, wenn er über das Druckempfinden hinaus eine Schmerzkomponente verspüre. Dieser Vorgang wurde insgesamt dreimal auf demselben Areal wiederholt. Aus den drei gewonnenen Werten wurde ein Mittelwert errechnet.

### 3.9. Biometrie

Die gewonnenen Daten wurden mittels des Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics 22®, IBM Cooperation, New York, USA) analysiert.

#### 3.9.1. Fallzahlschätzung

Die Fallzahlberechnung erfolgte mittels der Verwendung der Daten einer Vorstudie (Lang et al. 2010).

Bei dieser wurden ebenfalls QST-Messungen ohne Intervention (Basiswert) und nach MA und ESA durchgeführt. Anhand der beobachteten Werte konnten für den Hauptzielparameter in Form der Druckschmerzschwelle folgende Parameter bestimmt werden:

Tabelle 2: Fallzahlberechnung

Mittelwert ± Standardabweichung (Basiswert)	368,50 ± 119,14
Mittelwert ± Standardabweichung (MA)	516,46 ± 207,41
Korrelationskoeffizient (Basiswert, MA)	0,44
Mittelwert ( $\delta$ (Basiswert, MA))	147,96
Standardabweichung ( $\delta$ (Basiswert, MA)) = $[119,14^2 + 207,41^2 - 2 \cdot 0,44 \cdot 119,14 \cdot 207,41]^{0,5}$	188,33

MA: Manuelle Akupunktur

Darüber hinaus wurde eine *power* von 80% sowie ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,025 berücksichtigt. Die Berechnung der Fallzahl zur Anwendung eines gepaarten t-Tests für die durchzuführenden Messwiederholungen brachte ein Ergebnis von  $n = 25$  je Interventionsgruppe (MA und ESA).

Diese wurden auf je zwei Interventionsarme (MA-Gruppe I und II sowie ESA-Gruppe I und II) gleichmäßig aufgeteilt. Ferner wird eine Kontrollgruppe gleicher Probandenzahl mitgeführt, um

etwaige methodenbedingte Schwankungen der QST-Ergebnisse zu identifizieren. Die Berücksichtigung der Randomisierung und Stratifizierung bei der Festlegung der Fallzahl führte zu einer Probandenanzahl von 12 je Studienarm.

### 3.9.2. Statistische Auswertung

Probanden in den beiden Studiengruppen wurden hinsichtlich Geschlecht und Alter auf Vergleichbarkeit geprüft. Der Geschlechtervergleich wurde mittels Chi-Quadrat-Test und der Altersvergleich mittels des t-Test angestellt.

Hinsichtlich der QST-Variablen ist in großen Populationen eine logarithmische Normalverteilung der Werte für alle Parameter mit Ausnahme der CPT, der HPT, der PHS sowie der VDT anzunehmen (Rolke et al. 2006a). In den vorliegenden Daten ist gemäß des Kolmogorov-Smirnov-Tests nicht von einer log-Normalverteilung bzw. untransformierten Normalverteilung auszugehen. Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte entsprechend anhand des Medians und der 25%- (Q1) und 75%-Quantile (Q3). Zum Vergleich der Gruppen sowie der prä- und postinterventionellen Werte wurden nichtparametrische Tests herangezogen.

Durch Subtraktion der Baselinewerte von den postinterventionellen Werten wurde die jeweilige Veränderung für jede QST-Variable ermittelt.

Ein Vergleich der Baselinewerte zwischen den Studiengruppen und den Geschlechtern sowie der Vergleich der Veränderungen zwischen den Studiengruppen wurden mittels des Mann-Whitney-U-Tests angestellt. Der Vergleich der prä- und postinterventionellen Werte innerhalb einer Gruppe erfolgte mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Sämtlichen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  zugrunde gelegt.

Die Veränderung der PPT stellt den Hauptzielparameter der vorliegenden Untersuchung dar und wurde einer konfirmatorischen Analyse unterzogen. Mittels Bonferoni-Korrektur wurde das Alpha-Fehlerniveau für multiples Testen in Bezug auf die vier Messareale angepasst. Hieraus ergab sich ein Signifikanzniveau von  $p < 0,0125$ . Die Korrektur wurde sowohl im Prä-Post-Vergleich als auch im Gruppenvergleich der Veränderungen für die PPT angewandt. Die weiteren QST-Variablen wurden als Nebenzielparameter betrachtet. Somit erfolgt an dieser Stelle eine explorative Analyse ohne Adjustierung für multiples Testen an den vier Gliedmaßen auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Die grafische Darstellung der Veränderungen erfolgte in Form von Box-Plots, hierin wird der Median als dunkle Linie in der Mitte der Box, die 50% der Messwerte enthält, angezeigt. Unterhalb dieser Linie erfolgt die Darstellung des 25. Perzentils, oberhalb des 75. Perzentils. Die Fühler sind 1,5-mal so lang wie die Box hoch ist, sodass bei einer Normalverteilung davon

ausgegangen werden kann, dass 95% der Messwerte darin enthalten sind. Ausreißer wurden als Punkte, extreme Ausreißer mit mehr als dreimal so hohen Werten als die Box hoch ist, als Sterne dargestellt. Um eine Gruppenanalyse hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Baselinewerten sowie der Veränderungen durchzuführen, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Probandenkollektiv

Im Zeitraum von September 2010 bis Mai 2012 wurden insgesamt 72 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen. Wie in Tabelle 3 dargestellt, wurden 47 Probanden mittels Randomisierung der Kontrollgruppe (KG; n = 23) und der Elektrostimulationsakupunkturgruppe (ESA; n = 24) zugeteilt. Hinsichtlich der Verteilung von Alter und Geschlecht waren die Studiengruppen beziehungsweise Studienarme strukturgleich und somit vergleichbar, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Alters- und Geschlechtsverteilung des Probandenkollektivs

Intervention Studienarm	KG		ESA	
	I	II	I	II
<b>Gesamt</b>				
Anzahl der Probanden	13	10	11	13
Durchschnittliches Alter M ± SD	24,5 ± 3,4	23,7 ± 3,3	24,3 ± 2,7	25,3 ± 4,0
Min - Max Alter	18 - 31	19 - 30	20 - 29	19 - 34
<b>Männer</b>				
Anzahl Probanden	5	2	4	4
Durchschnittliches Alter M ± SD	26,6 ± 3,4	26,0 ± 5,7	25,3 ± 3,9	25,0 ± 3,6
Min - Max Alter	23 - 31	22 - 30	20 - 29	22 - 29
<b>Frauen</b>				
Anzahl Probanden	8	8	7	9
Durchschnittliches Alter M ± SD	23,3 ± 2,9	23,1 ± 2,8	23,7 ± 2,0	25,4 ± 4,4
Min - Max Alter	18 - 27	19 - 29	22 - 28	19 - 34

KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe; M: Median; SD: Standardabweichung

Innerhalb der Gruppen waren die Probanden hinsichtlich ihres Alters normalverteilt. Mit einem durchschnittlichen Gesamalter von 24,2 Jahren in der KG und 24,8 Jahren in der ESA lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor (t-Test; p = 0,51).

In der KG wurden 13 der 23 Probanden dem Studienarm I zufällig zugeteilt, zehn dem Studienarm II. Das Durchschnittsalter der KG betrug im Studienarm I 24,5 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von ± 3,3 Jahren und im Studienarm II 23,7 (± 3,2) Jahre. Auf die KG entfielen im Studienarm I fünf Männer und acht Frauen. Im Studienarm II wurden zwei Männer und acht Frauen untersucht. Mittels Chi-Quadrat-Test konnte ein signifikanter Unterschied der Gruppen hinsichtlich ihrer Geschlechterverteilung ausgeschlossen werden (p = 0,83).

Elf der 24 Studienteilnehmer in der ESA wurden dem Studienarm I zugeteilt, 13 dem Studienarm II. Im Mittel waren die Probanden des Studienarms I der ESA 24,3 (± 2,6) Jahre

alt, die des Studienarms II 25,3 ( $\pm$  3,9) Jahre alt. An der Studie nahmen in der ESA im Studienarm I vier Männer und sieben Frauen teil. Im Studienarm II wurden die Daten von vier Männern und neun Frauen erfasst.

## 4.2. Baseline-Vergleich

Im Folgenden werden zunächst die erhobenen Baselinewerte hinsichtlich der Geschlechter, der Gruppenzugehörigkeit sowie der oberen und unteren Extremität gegenübergestellt.

### 4.2.1. Geschlechtsspezifische Unterschiede

Wie auch in Tabelle 4 dargestellt, zeigten sich signifikante Unterschiede der Baselinewerte zwischen den beiden Geschlechtern.

So war das männliche Studienkollektiv sowohl an den Armen mit einer medianen Wärmedetektionsschwelle (WDT) von 5,38°C ( $p = 0,025$ ) als auch an den Beinen mit 7,47°C ( $p = 0,006$ ) signifikant weniger sensibel als weibliche Probanden mit einer durchschnittlichen WDT von 4,12°C an den oberen und 5,48°C an den unteren Extremitäten.

Mit einer thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) von 6,88°C an der oberen und 8,78°C an der unteren Extremität bei männlichen Probanden wurde darüber hinaus eine signifikant höhere TSL im Vergleich zu weiblichen Probanden mit 5,10°C an der oberen und 7,03°C an der unteren Extremität an den Armen ( $p = 0,002$ ) sowie an den Beinen ( $p = 0,030$ ) beobachtet.

Darüber hinaus wurde eine signifikant höhere Hitzeschmerzschwelle (HPT) sowohl an den Armen ( $p = 0,002$ ) als auch an den Beinen ( $p < 0,000$ ) bei männlichen verglichen mit weiblichen Probanden gemessen. So lag die durchschnittliche HPT der männlichen Probanden bei 47,95°C an den Armen und 47,45°C an den Beinen, wohingegen bei weiblichen Probanden eine durchschnittliche HPT von 45,78°C an den Armen und 44,63°C an den Beinen gemessen wurde.

Auch bei der Druckschmerzschwelle (PPT) wurden signifikante Abweichungen zwischen den Geschlechtern beobachtet, so waren Männer an der oberen mit 722,67 kPa und an der unteren Extremität mit 909,06 kPa ( $p$  Arme und Beine  $< 0,000$ ) weniger sensibel für Druckschmerz als Frauen, bei denen eine durchschnittliche PPT von 397,47 kPa an den Armen und 621,30 kPa an den Beinen detektiert wurde.

Bei Frauen wurde mit einer mechanischen Schmerzschwelle (MPT) von 21,87 mN an der oberen und 32,00 mN an der unteren Extremität eine signifikant höhere Sensibilität zur Diskrimination spitzer und stumpfer Reize im Gegensatz zum männlichen Studienkollektiv mit 50,24 mN an den Armen ( $p = 0,028$ ) und 61,86 mN an den Beinen ( $p = 0,016$ ) beobachtet.

An der unteren Extremität zeigte sich das weibliche Studienkollektiv hinsichtlich der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS) mit 2,29 NRS signifikant sensibler als das männliche Studienkollektiv mit 0,80 NRS ( $p = 0,020$ ).

Das männliche Studienkollektiv zeigte eine signifikant höhere Wind-up-Ratio (WUR) an der oberen Extremität (4,70 versus 3,25,  $p = 0,048$ ).

Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Unterschiede im somatosensorischen Profil

	Männer			Frauen			p-Wert
	median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3	
<b>Arme</b>							
CDT (°C)	-2,52	-3,66	-1,78	-2,37	-3,39	-1,77	0,562
WDT (°C)	5,38	3,66	8,18	4,12	3,08	5,47	0,025
TSL (°C)	6,88	5,20	8,72	5,10	3,83	6,64	0,002
CPT (°C)	21,48	5,50	25,69	24,22	6,76	26,11	0,246
HPT (°C)	47,95	45,58	49,60	45,78	42,07	48,13	0,002
PPT (kPa)	722,67	523,20	833,03	397,47	321,28	504,40	0,000
MPT (mN)	50,24	18,07	83,35	21,87	13,23	54,79	0,028
MPS (VAS 0-100)	2,08	0,25	4,24	2,50	0,96	3,61	0,295
WUR (VAS ratio)	4,70	2,70	7,26	3,25	2,46	4,85	0,048
MDT (mN)	1,29	0,65	4,36	1,23	0,63	2,83	0,830
VDT (x/8)	6,58	4,96	7,71	6,67	5,83	7,96	0,258
PHS (x/3x)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,092
<b>Beine</b>							
CDT (°C)	-3,25	-4,12	-2,39	-3,07	-4,48	-2,13	0,955
WDT (°C)	7,47	4,98	11,97	5,48	4,13	8,18	0,006
TSL (°C)	8,78	6,67	12,06	7,03	5,47	9,43	0,030
CPT (°C)	9,00	3,56	24,75	22,67	10,49	26,12	0,059
HPT (°C)	47,45	46,44	48,90	44,63	42,82	46,82	0,000
PPT (kPa)	909,06	746,38	981,00	621,30	543,64	767,63	0,000
MPT (mN)	61,86	23,85	109,98	32,00	16,29	62,93	0,016
MPS (VAS 0-100)	0,80	0,31	2,60	2,29	0,98	3,46	0,020
WUR (VAS ratio)	3,68	2,49	5,54	3,33	2,50	5,19	0,645
MDT (mN)	3,87	1,32	6,61	3,61	1,65	6,39	0,783
VDT (x/8)	6,67	5,50	8,00	6,92	6,00	7,96	0,471
PHS (x/3x)	0,00	0,00	0,25	0,00	0,00	0,00	0,270

CDT: Kälteerkennungsschwelle, WDT: Wärmedetektionsschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzsensitivität; WUR: Wind-up-Ratio; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; VDT: Vibrationsschwelle; PHS: Paradoxe Hitzeempfindung; PPT: Druckschmerzschwelle; Q1: 25%-Quantile; Q3: 75%-Quantile.

Insgesamt zeigte sich eine signifikant höhere Sensibilität des weiblichen Studienkollektivs für fünf der zwölf gemessenen sensorischen Parameter im Bereich der oberen Extremität. An der unteren Extremität waren weibliche Studienteilnehmer bei sechs von zwölf sensorischen Schwellen sensibler als die männlichen Probanden. Lediglich an der oberen Extremität konnte

für einen der zwölf Parameter eine höhere Sensibilität der männlichen Studienteilnehmer gezeigt werden.

#### 4.2.2. Vergleich der Messareale

Wie in Tabelle 5 dargestellt, wurden die sensorischen Empfindungsschwellen der oberen und unteren Extremitäten miteinander verglichen, wobei signifikante Unterschiede auffielen.

Tabelle 5: Gegenüberstellung des sensorischen Profils der Extremitäten

	obere Extremität			untere Extremität			p-Wert
	median	Q1	Q3	median	Q1	Q3	
CDT (°C)	-2,42	-3,44	-1,77	-3,15	-4,31	-2,28	0,002
WDT (°C)	4,37	3,18	5,99	5,82	4,23	8,70	0,001
TSL (°C)	5,48	4,06	7,40	7,60	5,62	9,95	0,000
CPT (°C)	23,12	6,13	25,88	21,20	5,55	25,81	0,037
HPT (°C)	46,37	43,31	48,56	45,92	43,73	47,73	0,091
PPT (kPa)	451,26	347,00	636,02	704,66	564,89	899,25	0,000
MPT (mN)	25,99	14,68	60,79	38,08	18,38	73,52	0,024
MPS (VAS 0-100)	2,32	0,49	3,75	2,06	0,49	3,26	0,001
WUR (VAS ratio)	3,47	2,56	5,39	3,56	2,50	5,20	0,838
MDT (mN)	1,25	0,65	2,83	3,73	1,62	6,50	0,000
VDT (x/8)	6,67	5,29	7,83	6,83	5,79	8,00	0,002
PHS (x/3x)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,144

CDT: Kälteerkennungsschwelle, WDT: Wärmedetektionsschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzsensitivität; WUR: Wind-up-Ratio; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; VDT: Vibrationsschwelle; PHS: Paradoxe Hitzeempfindung; PPT: Druckschmerzschwelle; Q1: 25%-Quantile; Q3: 75%-Quantile.

So war die obere Extremität mit einer Kälteerkennungsschwelle (CDT) von  $-2,42^{\circ}\text{C}$  signifikant sensibler bei der Detektion kalter Reize als die untere Extremität mit einer CDT von  $-3,15^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,002$ ). Auch hinsichtlich der Wärmedetektionsschwelle (WDT) war die obere Extremität mit  $4,37^{\circ}\text{C}$  signifikant sensibler als die untere Extremität mit einer durchschnittlichen WDT von  $5,82^{\circ}\text{C}$  ( $p = 0,001$ ). Bezogen auf die Kälteschmerzschwelle (CPT) wurde mit  $23,12^{\circ}\text{C}$  an der oberen und  $21,20^{\circ}\text{C}$  an der unteren Extremität ebenfalls eine höhere Sensibilität der oberen Extremität aufgezeigt ( $p = 0,037$ ). Die thermische Unterschiedsschwelle (TSL) an der oberen Extremität lag mit durchschnittlich  $5,48^{\circ}\text{C}$  signifikant unter der TSL an der unteren Extremität mit  $7,60^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,000$ ). Auch in Bezug auf die Druckschmerzschwelle (PPT) war die obere Extremität mit  $451,26\text{ kPa}$  signifikant sensibler als die untere Extremität mit  $704,66\text{ kPa}$  ( $p < 0,000$ ). Eine höhere Sensibilität der oberen Extremität zeigte sich auch bezüglich der mechanischen Schmerzschwelle (MPT), die an der oberen Extremität bei  $25,99\text{ mN}$  lag und an der unteren bei  $38,08\text{ mN}$  ( $p = 0,024$ ). Auch hinsichtlich der mechanischen Detektionsschwelle (MDT) waren an der oberen Extremität mit  $1,25\text{ mN}$  geringe



Stimulusintensitäten zur taktilen Detektion nötig als an der unteren Extremität mit 3,73 mN ( $p < 0,000$ ). Die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) mithilfe derer die Intensität, mit der Schmerz empfunden wird, erfasst wird, lag an der oberen Extremität mit 2,32 NRS signifikant höher als an der unteren mit 2,06 NRS ( $p = 0,001$ ).

Eine signifikant höhere Sensibilität der unteren Extremität wurde für die Vibrationsschwelle (VDT) ( $p = 0,002$ ) beobachtet. Während an der unteren Extremität durchschnittliche 6,83/8 detektiert werden konnten, wurde an der oberen Extremität eine mittlere VDT von 6,67/8 erfasst.

Zusammenfassend wurde eine signifikant höhere Sensibilität für acht der zwölf sensorischen Empfindungsschwellen an der oberen Extremität im Vergleich mit der unteren Extremität erfasst. Während einer von zwölf Parametern an der unteren Extremität besser als an der oberen Extremität detektiert werden konnte.

#### **4.2.3. Vergleich der Studiengruppen**

Beim Vergleich der Baselinewerte der Kontrollgruppe (KG) und der Elektrostimulationsakupunkturgruppe (ESA) (Tabelle 8) zeigte sich eine signifikante Abweichung hinsichtlich der Wärmedetektionsschwelle (WDT) am rechten Arm ( $p = 0,041$ ). So lag die WDT vor Intervention mit durchschnittlich 3,63°C in der KG signifikant niedriger als mit 5,25°C in der ESA. Hinsichtlich der weiteren mittels Quantitativ sensorischer Testung (QST) erfassten sensorischen Empfindungsschwellen wurde an keinem Messareal ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, ESA und KG, detektiert.

#### **4.2.4. Ceilingeffekte**

Bei der Kälteschmerzschwelle (CPT), der Druckschmerzschwelle (PPT), der Hitzeschmerzschwelle (HPT) sowie der Vibrationsschwelle (VDT) wurde ein sogenannter Ceilingeffekt beobachtet. Ein Ceilingeffekt beschreibt die Situation, in welcher der Baselinewert bereits nahe der maximal detektierbaren sensorischen Empfindungsschwellen liegt. Dies bedeutet, dass keine oder lediglich eine geringe Veränderung der sensorischen Empfindungsschwelle nach Intervention detektiert werden kann.

So lagen bei der Erfassung der Druckschmerzschwelle (PPT) bei 26 der 188 Messungen die Baselinewerte nahe der maximal erfassbaren PPT von 981 kPa. An den Armen lagen mit vier von 94 Messungen 4% der Baselinewerte und an den Beinen mit 22 von 94 Messungen 23% der Baselinewerte über 950 kPa. Bei der Ermittlung der Kälteschmerzschwelle (CPT) lagen bei 39 der 188 Messungen die Baselinewerte nahe der Cutoff-Temperatur. An den Armen lagen mit 19 von 94 Messungen 20% der Baselinewerte und an den Beinen mit 20 von 94

Messungen 21% der Baselinewerte unter 5°C. Auch bei der Vibrationsschwelle (VDT) lagen 68 der 188 erfassten Baselinewerte nahe der maximal erreichbaren Grenze von 8/8. So lagen mit 32 von 94 Messungen 34% der Baselinewerte an den Armen und mit 36 von 94 Messungen 38% der Baselinewerte an den Beinen, über 7,5/8. 31 der 188 Baselinewerte bei der Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle (HPT) lagen nahe der Cut-off-Temperatur von 50°C. An den Armen lagen mit 20 von 94 Messungen 21% der Baselinewerte und an den Beinen mit elf von 94 Messungen 12% der Baselinewerte über 49°C.

### 4.3. Hauptzielparameter: Druckschmerzschwelle (PPT)

Die Druckschmerzschwelle (PPT) dient der Charakterisierung der Empfindlichkeit auf stumpfen Druck. Die Bestimmung erfolgte mithilfe eines Druckalgometers, mit dem eine kontinuierlich steigende Intensität appliziert werden konnte.

Tabelle 6: Übersicht der prä- und postinterventionellen PPT

PPT (kPa)		Prä			post			prä/post	prä/prä
		median	Q1	Q3	median	Q1	Q3	p-Wert	p-Wert
Arm rechts	KG	415,29	347,00	696,51	523,20	340,08	742,29	0,761	0,142
	ESA	513,56	430,82	753,74	497,04	394,04	725,94	0,886	
Arm links	KG	421,83	320,46	569,00	444,72	334,00	621,30	0,102	0,807
	ESA	439,82	328,64	605,60	454,53	356,43	639,19	0,003	
Bein rechts	KG	598,41	546,09	928,68	663,81	506,85	909,06	0,467	0,058
	ESA	765,18	657,27	981,00	954,84	685,15	981,00	0,003	
Bein links	KG	604,95	497,04	801,15	657,27	480,69	931,35	0,434	0,064
	ESA	755,37	600,86	962,20	876,36	788,10	981,00	0,000	

PPT: Druckschmerzschwelle; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunktur; Q1: 25%-Quantile; Q3: 75%-Quantile

Beim Vergleich der prä- und postinterventionellen PPT, wie in Tabelle 6 sowie Abbildung 8 A dargestellt, wurde ein signifikanter Anstieg der PPT in der ESA an beiden Beinen rechts von 765,18 kPa auf 954,84 kPa ( $p = 0,003$ ) und links von 755,37 kPa auf 876,36 kPa ( $p = 0,000$ ) sowie am linken Arm von 439,82 kPa auf 454,53 kPa ( $p = 0,003$ ) beobachtet. An der oberen rechten Extremität wurde keine signifikante Veränderung detektiert ( $p = 0,89$ ). In der KG zeigte sich in keinem der Messareale ein signifikanter Unterschied der PPT vor und nach der 30-minütigen Entspannungsphase.

Tabelle 7: Übersicht PPT-Veränderungen

PPT (kPa)	KG			ESA			p-Wert
	median	Q1	Q3	median	Q1	Q3	
Arm rechts	-3,27	-35,97	62,13	9,81	-76,03	61,31	0,774
Arm links	22,89	-9,81	62,00	34,26	3,99	97,29	0,268
Bein rechts	0,00	-107,91	43,00	13,08	0,00	129,19	0,021
Bein links	0,00	-35,97	65,40	103,01	18,80	187,21	0,003

PPT: Druckschmerzschwelle; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunktur; Q1: 25%-Quantile; Q3: 75%-Quantile

Bei der Gegenüberstellung der Veränderungen, siehe Abbildung 8B sowie Tabelle 7, zeigte sich auf Basis des adjustierten Signifikanzniveaus von  $p = 0,0125$  ein signifikanter Unterschied der PPT-Veränderung nach ESA am linken Bein ( $p = 0,003$ ) sowie ein Trend hin zu einer signifikanten Differenz am rechten Bein ( $p = 0,021$ ).

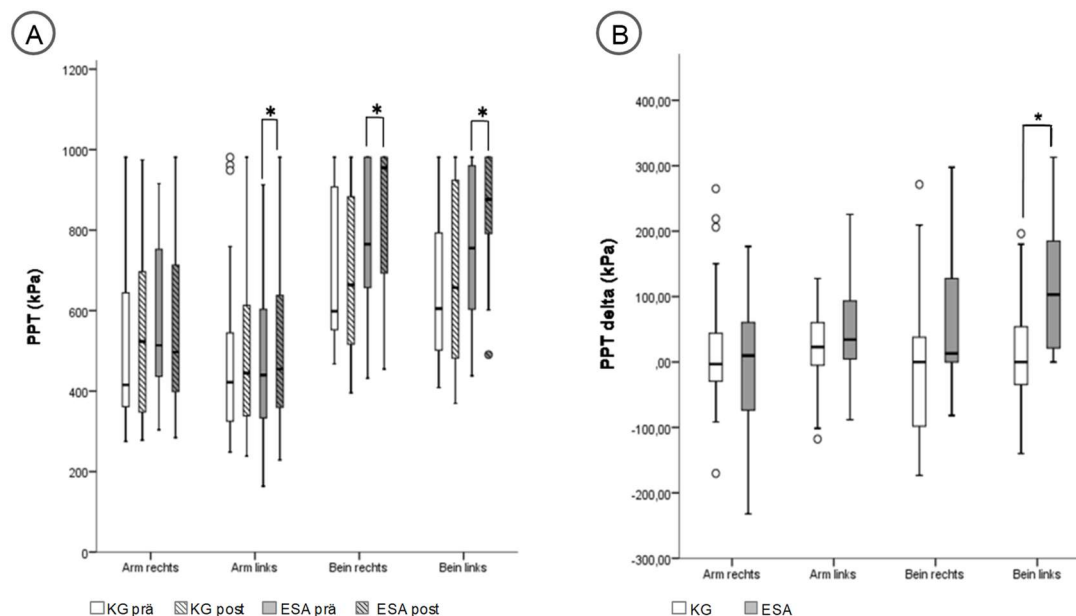


Abbildung 8: Vergleich der PPT

PPT: Druckschmerzschwelle; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe  
 A: Darstellung der prä- und postinterventionellen PPT (\*  $p < 0,0125$ )  
 B: Darstellung der Veränderungen der PPT der KG sowie der ESA (\*  $p < 0,0125$ )

#### 4.1. Nebenzielparameter

Neben der Druckschmerzschwelle als Hauptzielparameter wurden mittels Quantitativ sensorischer Testung (QST) weitere sensorische Empfindungsschwellen erfasst. Im Folgenden erfolgt ein Vergleich der prä- und postinterventionell detektierten Schwellen sowie der Veränderungen der KG und ESA, wie in Tabelle 8 beziehungsweise 9 dargestellt.

Tabelle 8: Prä- und postinterventionelle Ergebnisse der Nebenzielparameter

	KG							ESA							prä/prä	
	prä			post			prä/post	prä			post			prä/post		
	median	Q1	Q3	median	Q1	Q3		median	Q1	Q3	median	Q1	Q3			p-Wert
<b>Arm rechts</b>																
CDT (°C)	-2,40	-3,30	-1,77	-2,90	-3,53	-2,40	0,166	-2,15	-3,39	-1,69	-2,80	-3,71	-1,74	0,113	0,503	
WDT (°C)	3,63	2,77	5,40	4,43	3,00	5,97	0,693	5,25	3,47	8,28	4,47	3,48	6,85	0,219	0,041*	
TSL (°C)	5,03	4,00	6,30	5,50	4,00	7,33	0,429	5,42	3,85	8,89	5,73	3,31	8,92	0,637	0,530	
CPT (°C)	20,33	2,00	25,27	21,80	7,17	27,20	0,103	21,47	6,41	25,09	23,70	7,44	25,35	0,166	0,456	
HPT (°C)	46,17	43,40	49,40	45,37	42,10	48,63	0,236	47,64	45,13	48,52	46,03	43,97	48,09	0,037*	0,565	
MPT (mN)	25,99	16,00	90,51	25,99	14,93	59,71	0,637	42,63	13,23	106,20	21,87	13,23	80,48	0,019*	0,798	
MPS (VAS 0-100)	2,62	0,53	4,51	3,14	0,60	4,55	0,784	1,80	0,35	3,15	1,91	0,51	3,71	0,304	0,209	
WUR (VAS ratio)	2,89	2,24	4,61	3,55	2,47	6,18	0,263	3,12	2,68	4,88	3,55	2,17	4,69	0,855	0,441	
MDT (mN)	1,23	0,62	2,83	2,83	0,54	4,92	0,050*	1,23	0,66	2,70	1,87	0,72	2,98	0,503	0,662	
VDT (x/8)	6,17	5,17	7,83	6,17	5,33	7,83	0,694	6,83	5,21	7,79	7,17	5,54	7,96	0,454	0,615	
PHS (x/3x)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,655	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,066	0,084	
<b>Arm links</b>																
CDT (°C)	-2,43	-3,97	-1,50	-3,40	-4,00	-2,20	0,046*	-2,63	-3,68	-1,93	-3,04	-3,83	-1,99	0,153	0,924	
WDT (°C)	4,37	3,13	6,33	4,20	2,93	7,97	0,761	4,50	2,78	5,66	4,32	3,83	5,53	0,840	0,482	
TSL (°C)	5,70	3,93	6,93	6,03	3,97	8,93	0,140	5,97	5,11	7,93	5,10	3,73	7,62	0,284	0,383	
CPT (°C)	24,73	4,17	26,67	23,60	6,50	27,23	0,575	24,88	11,76	26,12	23,05	9,62	25,65	0,125	0,678	
HPT (°C)	45,63	42,60	48,13	46,07	42,80	48,67	0,626	46,65	42,91	48,63	45,90	42,56	47,83	0,259	0,992	
MPT (mN)	32,00	14,93	55,72	19,70	13,00	36,76	0,140	23,44	14,45	59,71	17,85	12,13	40,86	0,223	0,840	
MPS (VAS 0-100)	2,30	0,30	4,35	3,10	0,62	4,82	0,378	2,56	0,62	3,36	2,43	0,51	3,66	0,440	0,831	
WUR (VAS ratio)	3,90	2,67	6,80	3,89	2,83	5,50	0,445	3,75	2,80	5,29	3,52	2,66	5,01	0,013*	0,598	
MDT (mN)	1,62	0,62	5,66	0,93	0,54	2,83	0,042*	2,00	0,54	3,32	1,32	0,72	4,29	0,661	0,558	
VDT (x/8)	6,50	5,67	8,00	6,17	5,33	7,50	0,111	6,67	5,38	7,83	6,83	5,54	7,67	0,304	0,839	
PHS (x/3x)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,180	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,564	0,720	
<b>Bein rechts</b>																
CDT (°C)	-3,30	-4,53	-2,37	-3,17	-4,30	-2,67	0,749	-2,58	-3,62	-1,93	-3,65	-4,74	-2,63	0,007*	0,268	
WDT (°C)	5,80	4,13	7,97	5,07	3,43	7,40	0,616	5,50	4,16	8,93	6,35	3,77	7,62	0,175	0,558	
TSL (°C)	7,00	5,43	9,93	6,83	5,20	11,07	0,447	7,18	5,69	8,92	7,85	5,47	10,48	0,290	0,983	
CPT (°C)	18,87	1,13	26,07	21,53	0,87	25,97	0,647	23,63	7,34	25,76	22,12	5,51	25,51	0,080	0,322	
HPT (°C)	46,37	42,90	48,37	45,63	41,53	47,67	0,035*	45,83	43,40	47,38	44,67	42,40	46,94	0,161	0,617	
MPT (mN)	29,86	13,93	64,00	34,30	18,38	55,72	0,808	32,00	17,15	95,38	42,22	19,44	88,99	0,503	0,489	
MPS (VAS 0-100)	2,46	0,32	3,30	2,44	0,27	3,86	0,394	1,58	0,84	2,43	1,59	0,49	2,90	0,670	0,450	
WUR (VAS ratio)	3,42	2,17	5,27	3,76	2,63	6,48	0,072	3,44	2,67	4,84	3,79	2,69	4,79	0,218	0,733	
MDT (mN)	5,66	3,48	8,00	5,66	3,03	8,00	0,429	4,14	1,11	8,41	3,74	2,88	7,01	0,689	0,449	
VDT (x/8)	6,67	5,67	7,83	6,50	5,67	7,83	0,586	7,25	5,63	8,00	6,92	5,75	7,96	0,243	0,420	
PHS (x/3x)	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,024*	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,257	0,404	
<b>Bein links</b>																
CDT (°C)	-3,90	-4,70	-2,77	-3,70	-5,23	-2,80	0,254	-3,05	-3,75	-2,38	-3,77	-5,11	-2,85	0,023*	0,177	
WDT (°C)	5,50	4,73	8,70	7,93	5,10	9,90	0,301	6,03	4,55	9,76	6,93	4,85	10,33	0,304	0,663	
TSL (°C)	8,27	5,63	10,07	10,13	7,03	13,37	0,013*	8,97	5,29	10,51	8,53	6,67	11,13	0,284	0,782	
CPT (°C)	21,17	3,87	26,40	17,97	1,63	25,93	0,170	21,43	5,68	25,68	17,87	6,15	25,19	0,267	0,898	
HPT (°C)	46,13	43,77	48,23	46,43	44,50	47,23	0,833	45,77	43,67	47,16	45,30	43,77	47,88	0,539	0,483	
MPT (mN)	42,22	19,70	59,71	45,25	17,15	64,00	0,570	48,62	23,03	91,14	33,15	14,34	72,29	0,301	0,443	
MPS (VAS 0-100)	2,53	0,26	5,91	2,66	0,25	4,21	0,523	2,00	0,57	2,55	1,98	0,61	3,20	0,241	0,407	
WUR (VAS ratio)	3,60	2,24	6,83	3,23	2,33	7,00	0,503	4,04	2,62	5,24	3,47	3,06	4,93	0,346	0,848	
MDT (mN)	3,03	1,41	4,92	4,29	3,03	6,96	0,291	3,25	1,72	5,66	3,49	2,83	6,29	0,412	0,725	
VDT (x/8)	6,67	5,83	7,67	6,67	6,17	7,67	0,174	7,42	5,75	7,96	7,33	5,88	7,79	0,272	0,374	
PHS (x/3x)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,077	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,180	0,330	

CDT: Kälteerkennungsschwelle, WDT: Wärmedetektionsschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzsensitivität; WUR: Wind-up-Ratio; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; VDT: Vibrationsschwelle; PHS: Paradoxe Hitzeempfindung; Q1: 25%-Quantile; Q3: 75%-Quantile.

Tabelle 9: Übersicht der Veränderungen der Nebenzielparameter

	KG			ESA			p-Wert
	median	Q1	Q3	median	Q1	Q3	
<b>Arm rechts</b>							
CDT (°C)	-0,23	-1,20	0,20	-0,30	-1,33	0,62	0,907
WDT (°C)	-0,07	-0,62	0,90	-0,22	-2,69	0,80	0,292
TSL (°C)	0,10	-0,53	1,90	-0,09	-1,73	0,97	0,327
CPT (°C)	0,43	0,00	3,77	1,15	-0,52	3,19	0,815
HPT (°C)	-0,17	-1,37	0,33	-1,10	-1,88	0,63	0,307
MPT (mN)	-1,68	-31,32	12,94	-5,24	-33,36	2,24	0,194
MPS (VAS 0-100)	-0,01	-1,01	0,77	0,06	-0,12	0,47	0,469
WUR (VAS ratio)	0,47	-0,54	1,20	-0,07	-0,51	0,81	0,509
MDT (mN)	0,41	-0,24	2,09	0,05	-0,89	1,99	0,444
VDT (x/8)	0,00	-0,50	0,17	0,00	-0,17	0,33	0,556
PHS (x/3x)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,099
<b>Arm links</b>							
CDT (°C)	-0,77	-1,40	-0,13	-0,70	-1,17	0,09	0,670
WDT (°C)	-0,17	-0,60	1,33	-0,18	-1,28	1,40	0,476
TSL (°C)	0,94	-1,13	1,73	-0,37	-1,38	0,44	0,077
CPT (°C)	0,00	-0,63	1,77	-0,50	-4,08	0,60	0,160
HPT (°C)	-0,27	-1,90	0,70	-0,27	-1,19	0,28	0,790
MPT (mN)	-3,70	-20,69	4,00	-1,67	-9,40	1,32	0,831
MPS (VAS 0-100)	0,18	-0,26	0,89	-0,03	-0,68	0,32	0,268
WUR (VAS ratio)	-0,38	-1,17	0,64	-0,63	-1,30	0,01	0,392
MDT (mN)	-0,17	-1,99	0,19	0,06	-0,67	0,79	0,067
VDT (x/8)	-0,17	-0,67	0,33	0,00	-0,46	0,17	0,447
PHS (x/3x)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,619
<b>Bein rechts</b>							
CDT (°C)	-0,20	-0,93	0,87	-0,97	-2,04	-0,02	0,032*
WDT (°C)	-0,23	-1,47	1,27	-0,53	-1,70	0,60	0,558
TSL (°C)	1,03	-1,37	2,47	0,55	-1,06	2,64	0,949
CPT (°C)	0,00	-0,77	2,17	-0,70	-4,62	0,59	0,075
HPT (°C)	-0,70	-1,40	0,10	-0,77	-2,14	1,03	0,941
MPT (mN)	3,22	-25,42	14,79	-1,07	-33,88	16,01	0,725
MPS (VAS 0-100)	0,07	-0,13	0,55	-0,04	-0,26	0,26	0,287
WUR (VAS ratio)	0,29	-0,19	1,09	0,25	-0,25	0,93	0,683
MDT (mN)	0,17	-1,19	2,96	0,00	-1,34	2,06	0,509
VDT (x/8)	0,00	-0,50	0,33	0,00	-0,46	0,17	0,846
PHS (x/3x)	0,00	-1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,166
<b>Bein links</b>							
CDT (°C)	-0,23	-1,37	0,73	-0,45	-1,94	0,20	0,450
WDT (°C)	1,37	-2,03	2,50	0,70	-1,60	2,29	0,741
TSL (°C)	2,63	0,10	4,33	0,23	-1,43	2,58	0,033*
CPT (°C)	-0,13	-1,40	0,07	-0,58	-2,21	0,88	0,958
HPT (°C)	0,00	-1,10	1,33	0,28	-1,51	1,64	0,741
MPT (mN)	-0,82	-24,47	15,22	-2,71	-30,71	13,61	0,741
MPS (VAS 0-100)	-0,04	-0,77	1,23	0,03	-0,19	0,44	0,259
WUR (VAS ratio)	0,08	-0,48	0,76	-0,13	-1,00	0,63	0,297
MDT (mN)	0,65	-0,70	1,76	0,55	-1,58	2,50	0,958
VDT (x/8)	0,00	-0,17	0,33	-0,08	-0,46	0,25	0,067
PHS (x/3x)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,559

CDT: Kälteerkennungsschwelle, WDT: Wärmedetektionsschwelle; TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; CPT: Kälteschmerzschwelle; HPT: Hitzeschmerzschwelle; MPT: Mechanische Schmerzschwelle; MPS: Mechanische Schmerzsensitivität; WUR: Wind-up-Ratio; MDT: Mechanische Detektionsschwelle; VDT: Vibrationsschwelle; PHS: Paradoxe Hitzeempfindung; Q1: 25%-Quantile; Q3: 75%-Quantile.

#### 4.1.1. Kälteerkennungsschwelle (CDT)

Die Kälteerkennungsschwelle (CDT) ist ein Maß für die Fähigkeit des Probanden, das Absinken von Temperaturen wahrzunehmen.

Beim Vergleich der prä- und postinterventionellen CDT, siehe Tabelle 8 sowie Abbildung 9A, wurde eine signifikante Reduktion der CDT in der ESA am rechten ( $p = 0,007$ ) von  $-2,58^{\circ}\text{C}$  auf  $-3,65^{\circ}\text{C}$  sowie am linken ( $p = 0,023$ ) Bein von  $-3,05^{\circ}\text{C}$  auf  $-3,77^{\circ}\text{C}$  beobachtet, während sich an der oberen Extremität beidseits keine Veränderung zeigte. In der KG zeigte sich eine signifikante Reduktion der CDT am linken Arm ( $p = 0,046$ ) von  $-2,43^{\circ}\text{C}$  auf  $-3,40^{\circ}\text{C}$ , wohingegen weder am rechten Arm noch am rechten oder linken Bein eine signifikante Veränderung beobachtet wurde.

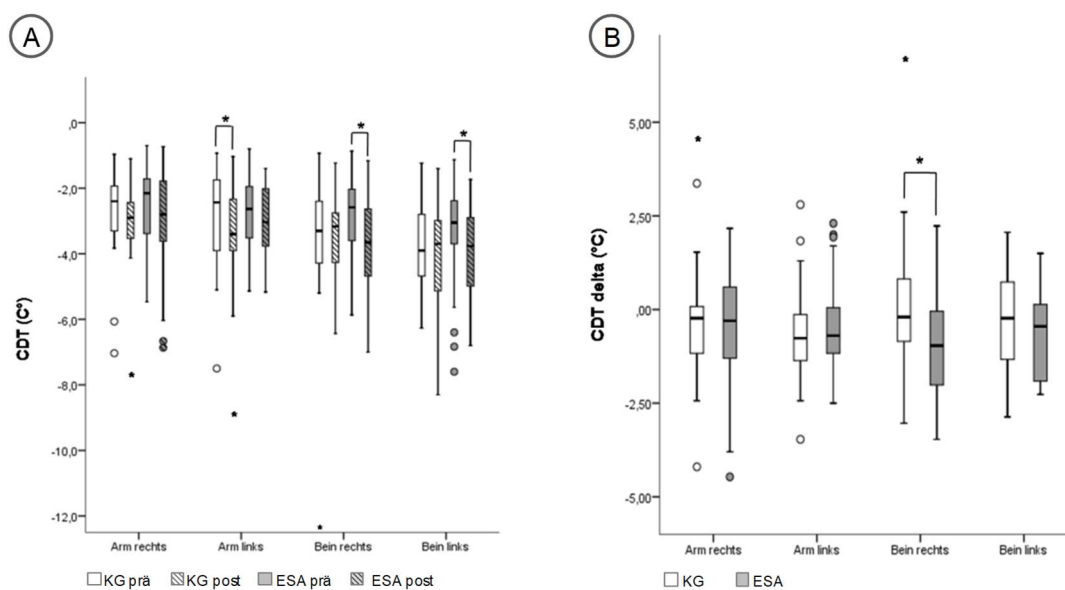


Abbildung 9: Vergleich der CDT

CDT: Kälteerkennungsschwelle; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

A: Darstellung der prä- und postinterventionellen CDT (\*  $p < 0,05$ )

B: Darstellung der Veränderungen der CDT der KG sowie der ESA (\*  $p < 0,00$ )

Bei der Gegenüberstellung der Veränderungen, siehe Abbildung 9B sowie Tabelle 9, zeigte sich am rechten Bein mit einer mittleren CDT-Veränderung von  $-0,20^{\circ}\text{C}$  in der KG und  $-0,97^{\circ}\text{C}$  in der ESA ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,032$ ). An den anderen Messarealen wurden keine signifikanten Unterschiede der CDT-Veränderungen zwischen den Gruppen detektiert.

#### 4.1.2. Wärmedetektionsschwelle (WDT)

Die Wärmedetektionsschwelle (WDT) dient als Maß für die Fähigkeit des Probanden, Temperaturveränderungen hin zu warmen Temperaturen wahrzunehmen.

Eine signifikante Veränderung der WDT wurde beim Vergleich der prä- und postinterventionellen WDT, wie in Abbildung 10A und Tabelle 8 dargestellt, weder in der ESA noch in der KG beobachtet. Auch beim Vergleich der Veränderungen der ESA und der KG, wie sie in Tabelle 9 und Abbildung 10B aufgezeigt werden, wurden keine signifikanten Unterschiede der WDT-Veränderungen zwischen der ESA und der KG beobachtet.

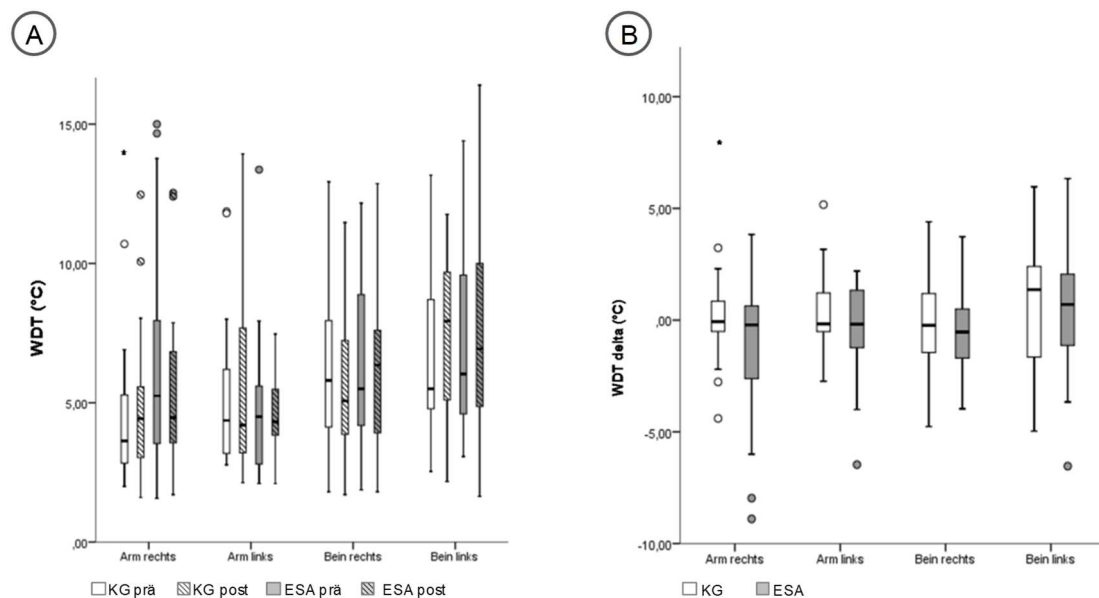


Abbildung 10: Vergleich der WDT

WDT: Wärmedetektionsschwelle; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

A: Darstellung der prä- und postinterventionellen WDT

B: Darstellung der Veränderungen der WDT der KG sowie der ESA

#### 4.1.3. Thermische Unterschiedsschwelle (TSL)

Die thermische Unterschiedsschwelle (TSL) ist ein Maß für die Fähigkeit eines Probanden, wechselnde warme und kalte Reize voneinander abzugrenzen.

Die prä- und postinterventionelle TSL, wie in Tabelle 8 sowie Abbildung 11A dargestellt, wich in der KG am linken Bein signifikant voneinander ab ( $p = 0,013$ ). So wurde präinterventionell eine TSL von  $8,27^{\circ}\text{C}$  und postinterventionelle von  $10,13^{\circ}\text{C}$  detektiert. Bei der Gegenüberstellung der Veränderungen, siehe Abbildung 11B sowie Tabelle 9, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,033$ ) der TSL-Veränderung der ESA verglichen mit der KG am linken Bein. Die detektierte TSL-Veränderung am linken Bein lag in der ESA bei durchschnittlich  $0,23^{\circ}\text{C}$ , wohingegen in der KG eine TSL-Veränderung von  $2,63^{\circ}\text{C}$  ermittelt wurde.

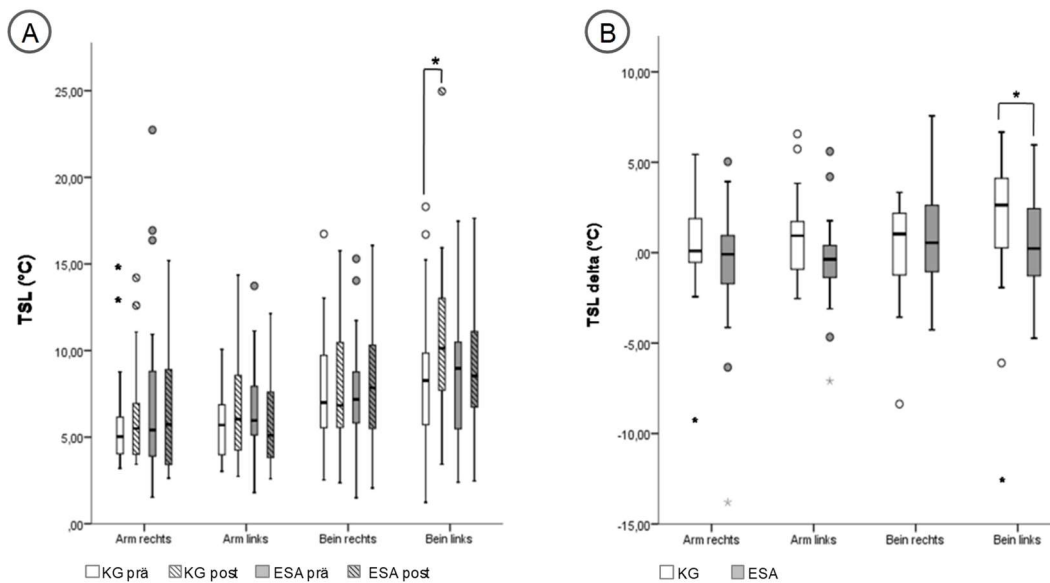


Abbildung 11: Vergleich der TSL

TSL: Thermische Unterschiedsschwelle; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

A: Darstellung der prä- und postinterventionellen TSL (\*  $p = 0,013$ )

B: Darstellung der Veränderungen der TSL der KG sowie der ESA (\*  $p = 0,033$ )

#### 4.1.4. Paradoxe Hitzeempfindung (PHS)

Als paradoxe Hitzeempfindung (PHS) wird das Phänomen bezeichnet, wenn kalte Reize von einem Probanden als heiß wahrgenommen werden. Die Erfassung dieser Erscheinungen erfolgte im Rahmen einer Detektion der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL), es konnten maximal drei paradoxe Hitzeempfindungen beobachtet werden.

Beim Vergleich der prä- und postinterventionellen PHS wurde eine signifikante Abnahme der PHS in der KG am rechten Bein beobachtet ( $p = 0,024$ ), siehe Abbildung 12 sowie Tabelle 8. Beim Vergleich der Veränderungen der ESA und der KG wurden, wie Tabelle 9 aufgezeigt, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet.



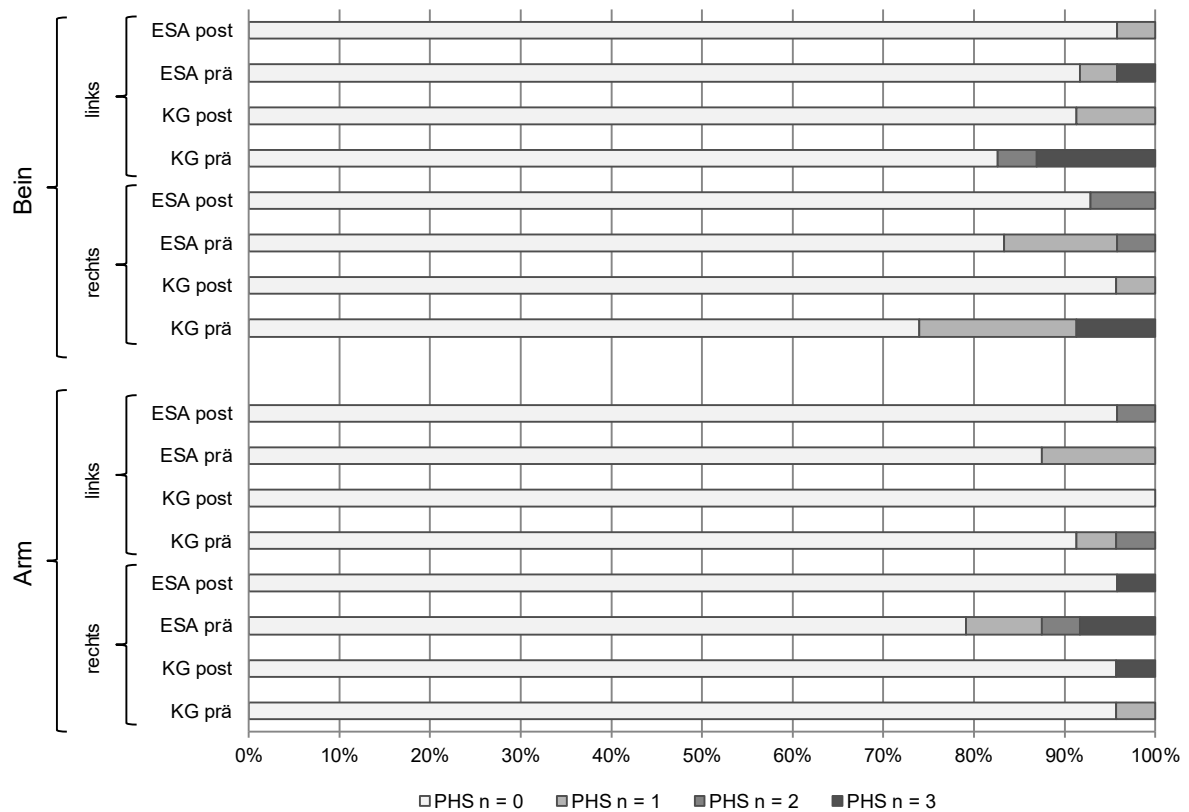


Abbildung 12: Vergleich der PHS

PHS: Paradoxe Hitzeempfindung; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

#### 4.1.5. Kälteschmerzschwelle (CPT)

Die Kälteschmerzschwelle (CPT) entspricht der Temperatur, ab der zusätzlich zur Kältewahrnehmung eine schmerzhafte Empfindung wie Stechen empfunden wird.

Weder in der KG noch in der ESA wurden beim Vergleich der prä- und postinterventionellen CPT signifikante Veränderungen erfasst, siehe Abbildung 13A sowie Tabelle 8. Auch bei der Gegenüberstellung der Veränderungen der beiden Gruppen, wie in Abbildung 13B sowie Tabelle 9 dargestellt, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der CPT-Veränderung der ESA und der KG.

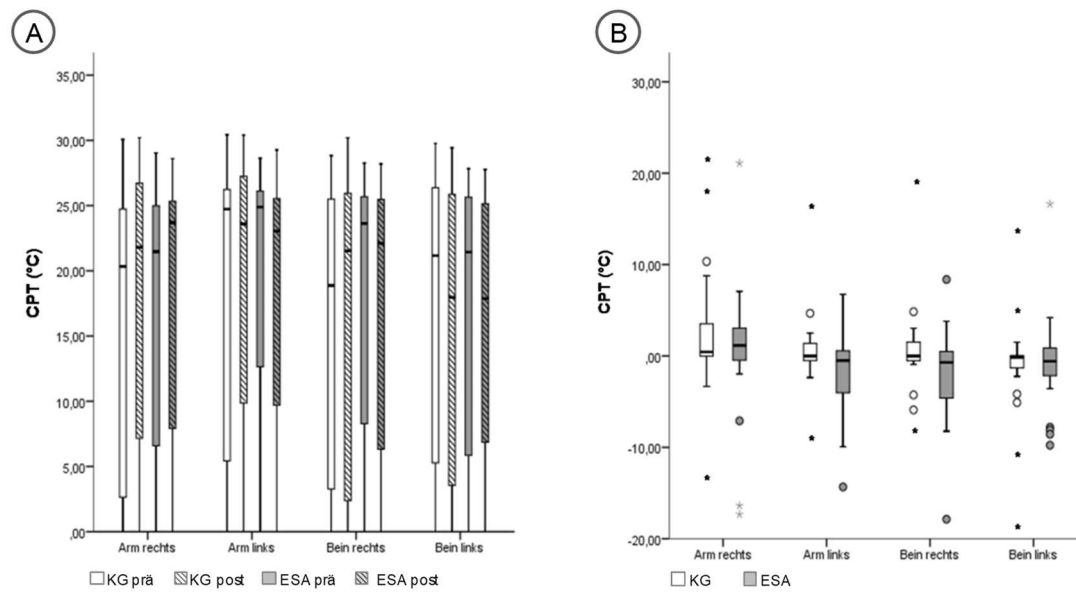


Abbildung 13: Vergleich der CPT

CPT: Kälteschmerzschwelle; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

A: Darstellung der prä- und postinterventionellen CPT

B: Darstellung der Veränderungen der CPT der KG sowie der ESA

#### 4.1.6. Hitzeschmerzschwelle (HPT)

Als Hitzeschmerzschwelle (HPT) bezeichnet man den niedrigsten Wert, ab dem eine Temperatur über die Wärmeempfindung hinaus als schmerzhaft empfunden wird.

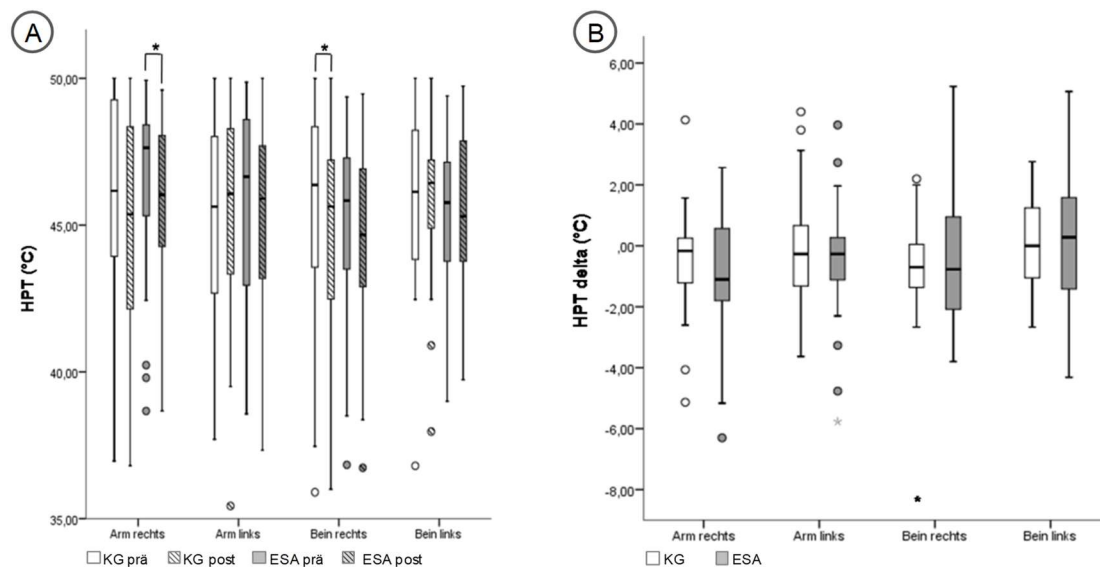


Abbildung 14: Vergleich der HPT

HPT: Hitzeschmerzschwelle; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

A: Darstellung der prä- und postinterventionellen HPT (\* p < 0,05)

B: Darstellung der Veränderungen der HPT der KG sowie der ESA

Beim Vergleich der prä- und postinterventionellen HPT wurde eine signifikante Veränderung in der ESA am rechten Arm ( $p = 0,037$ ) sowie in der KG am rechten Bein ( $p = 0,035$ )

beobachtet, siehe Abbildung 14A sowie Tabelle 8. So wurde in der ESA eine Reduktion der mittleren HPT am rechten Arm von 47,64 °C vor Intervention auf 46,03°C detektiert. Auch in der KG wurde eine Reduktion von ausgangs 46,37°C auf 45,63°C am rechten Bein erfasst.

Ein Vergleich der Veränderungen der ESA und der KG zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, siehe auch Abbildung 14B sowie Tabelle 9.

#### 4.1.7. Mechanische Detektionsschwelle (MDT)

Die mechanische Detektionsschwelle (MDT) ist ein Maß für die Fähigkeit, feine Berührungen wahrzunehmen. Ermittelt wurde dieser Schwellenwert mithilfe dünner Monofilamente, sogenannter von Frey Haare.

Bei der Gegenüberstellung der prä- und postinterventionellen MDT wurde eine signifikante Veränderung in der KG am linken Arm ( $p = 0,042$ ) beobachtet, siehe Abbildung 15A sowie Tabelle 8. So reduzierte sich die mediane MDT in der KG auf der linken Seite von ausgangs 1,62 mN auf 0,93 mN.

Beim Vergleich der Veränderungen der beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den MDT-Veränderungen der ESA und der KG, siehe auch Abbildung 15B sowie Tabelle 9.

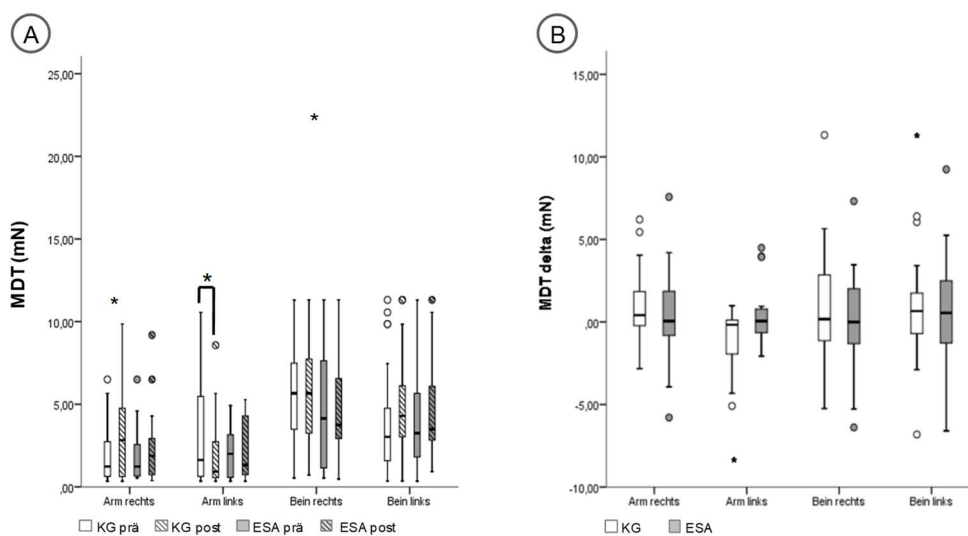


Abbildung 15: Vergleich der MDT

MDT: Mechanische Detektionsschwelle; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

A: Darstellung der prä- und postinterventionellen MDT (\*  $p < 0,05$ )

B: Darstellung der Veränderungen der MDT der KG sowie der ESA

#### 4.1.8. Mechanische Schmerzschwelle (MPT)

Die mechanische Schmerzschwelle (MPT) gibt Aufschluss über die Fähigkeit, spitze stechende Reize wahrzunehmen. Diese Schwelle wurde mithilfe sogenannter Pinprick-

Stimulatoren, welche aus einem Führungszylinder mit einer darin frei beweglichen stumpfen Nadel bestehen, ermittelt. Durch ein variables Gewicht können unterschiedliche Reizintensitäten appliziert werden.

Eine signifikante Reduktion der medianen MPT von 42,63 mN auf 21,87 mN am rechten Arm wurde beim prä- und postinterventionellen Vergleich in der ESA-Gruppe beobachtet ( $p = 0,019$ ), siehe Abbildung 16A sowie Tabelle 8. Die Veränderungen der beiden Gruppen, siehe Abbildung 16B sowie Tabelle 9, unterschieden sich nicht.

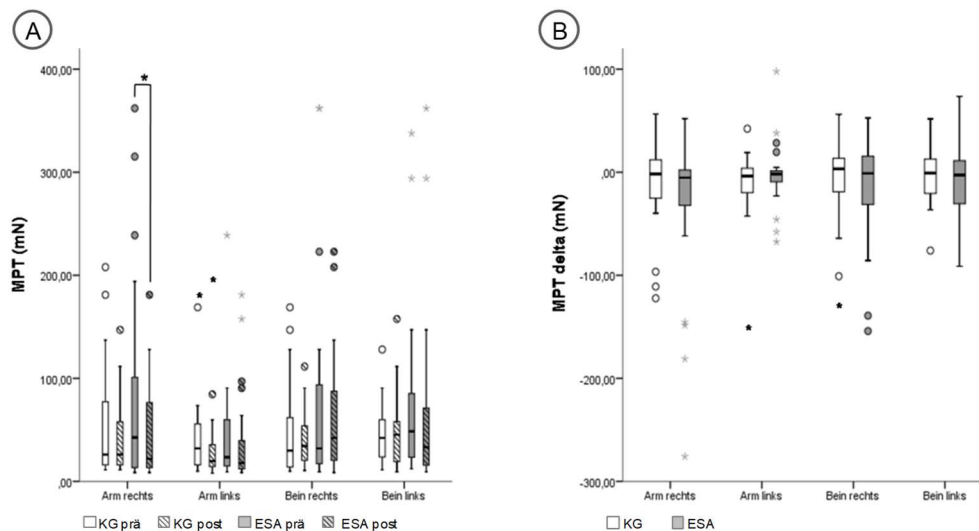


Abbildung 16: Vergleich der MPT

MPT: Mechanische Schmerzschwelle; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

A: Darstellung der prä- und postinterventionellen MPT (\*  $p = 0,019$ )

B: Darstellung der Veränderungen der MPT der KG sowie der ESA

#### 4.1.9. Stimulus/Response-Function (MPS)

Die Intensität, mit der Schmerz empfunden wird, kann durch die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) klassifiziert werden. Zur Ermittlung wurden unterschiedlich starke Nadelreize mittels Pinprick-Stimulatoren aufgebracht und vom Probanden über eine numerische Ratingskala (NRS) von 0 (kein Schmerz) bis 100 (maximal vorstellbarer Schmerz) bewertet. Des Weiteren wurde durch Applikation leichter Berührungsreize, die beim Gesunden keinen Schmerz auslösen, getestet, ob bei den Probanden eine dynamisch mechanische Allodynie vorlag.

Die MPS war sowohl in der KG als auch in der ESA stabil, sodass, wie auch der Abbildung 17A sowie Tabelle 5 zu entnehmen, keine signifikanten Veränderungen detektiert wurden. Auch bei der Gegenüberstellung der Veränderungen der beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den MPS-Veränderungen der KG und der ESA, siehe Tabelle 9 sowie Abbildung 17B.

Es wurde zu keinem Zeitpunkt eine dynamisch mechanische Allodynie bei einem Probanden des Studienkollektivs beobachtet.

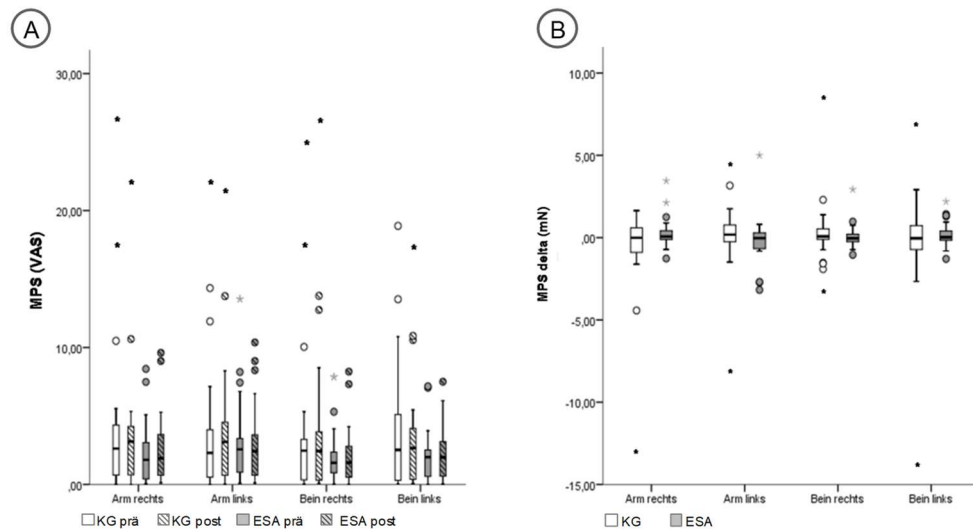


Abbildung 17: Vergleich der MPS

MPS: Stimulus/Respons-Function; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

A: Darstellung der prä- und postinterventionellen MPS

B: Darstellung der Veränderungen der MPS der KG sowie der ESA (\*  $p < 0,0125$ )

#### 4.1.10. Wind-Up-Ratio (WUR)

Das Wind-up-Ratio (WUP) dient als Anhaltspunkt dafür, ob wiederholte Reize zu einer anhaltenden Schmerzverstärkung führen.

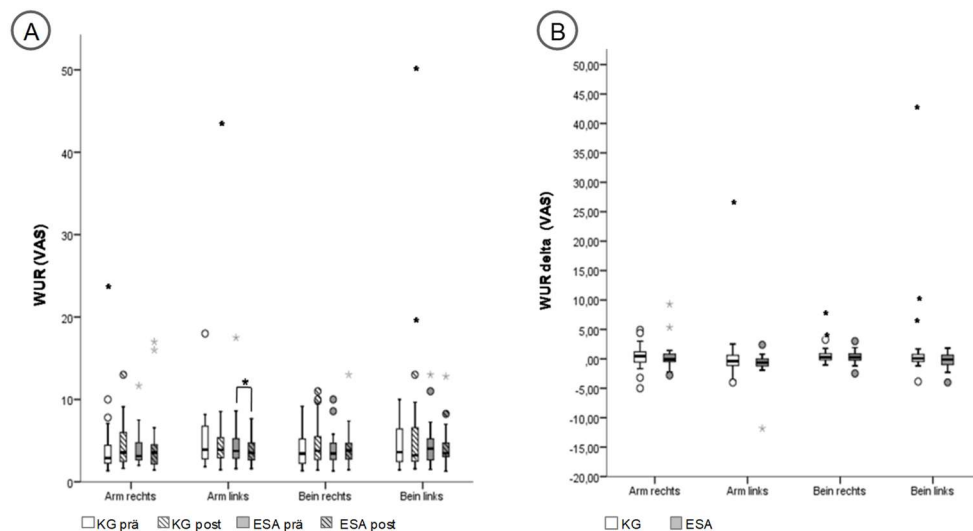


Abbildung 18: Vergleich der WUR

WUR: Wind-Up-Ratio; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

A: Darstellung der prä- und postinterventionellen PPT (\*  $p = 0,013$ )

B: Darstellung der Veränderungen der PPT der KG sowie der ESA

Die Messung erfolgte mithilfe von Pinprick-Stimulatoren. Es wurde zunächst ein Einzelreiz appliziert, gefolgt von einer Reizserie mit zehn Nadelreizen, anschließend musste der Proband die Schmerzintensität des Einzelreizes sowie der Reizserie getrennt auf einer NRS von 0 bis 100 bewerten.

Beim Vergleich der prä- und postinterventionellen WUR wurde eine signifikante Veränderung in der ESA am linken Arm beobachtet, siehe auch Abbildung 18A sowie Tabelle 8. Die mediane WUR reduzierte sich signifikant ( $p = 0,013$ ) von 3,75 NRS auf 3,52 NRS. An den anderen Messarealen wurde weder in der KG noch in der ESA eine signifikante Veränderung detektiert. Die Veränderungen der beiden Gruppen, siehe Abbildung 18B sowie Tabelle 9, unterschieden sich nicht.

#### 4.1.11. Vibrationsschwelle (VDT)

Die Qualität des Vibrationsempfindens kann mittels der Vibrationsschwelle (VDT) beurteilt werden. Hierzu wurde mit einer standardisierten Stimmgabel getestet, bis zu welcher Schwelle der Proband Vibration wahrnimmt. Die Bewertung erfolgte mittels der 8/8 Skala.

Die VDT war stabil, demnach zeigte sich, wie anhand der Tabelle 8 sowie Abbildung 19A dargestellt, weder in der KG noch in der ESA eine signifikante Veränderung der Werte vor und nach Intervention. Auch beim Vergleich im Hinblick auf Veränderungen der beiden Gruppen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den VDT-Veränderungen der ESA und der KG beobachtet.

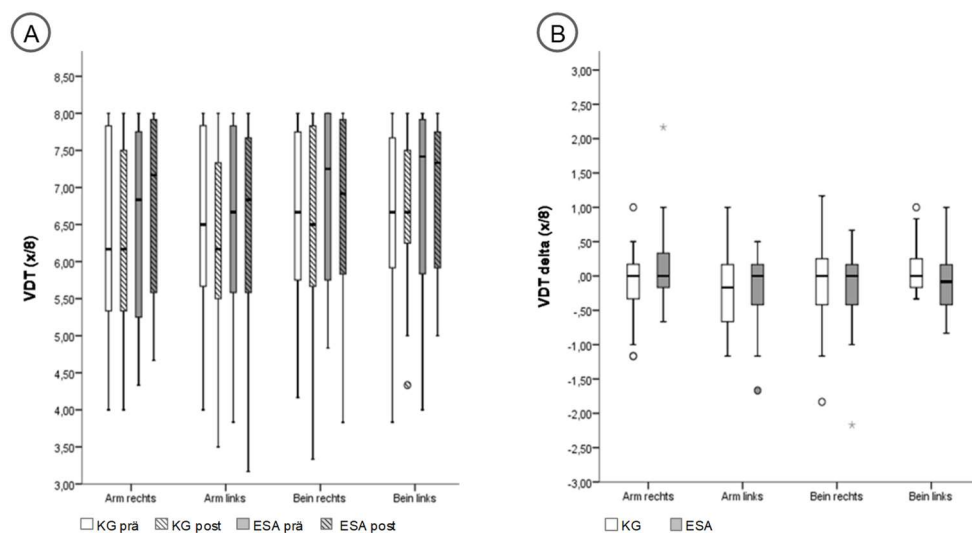


Abbildung 19: Vergleich der VDT

VDT: Vibrationsschwelle; KG: Kontrollgruppe; ESA: Elektrostimulationsakupunkturgruppe

A: Darstellung der prä- und postinterventionellen VDT

B: Darstellung der Veränderungen der VDT der KG sowie der ESA

## 4.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

Sowohl beim Vergleich der Ausgangswerte, der Prä-Post-Vergleiche als auch der Veränderungen wurden signifikante Veränderungen detektiert, die im Folgenden schematisch aufgezeigt werden.

### 1. Baselinevergleich:

- Ein Ceilingeffekt war infolge der Erfassung der Druckschmerzschwelle (PPT), der Vibrationsschwelle (VDT), der Hitzeschmerzschwelle (HPT) sowie der Kälteschmerzschwelle (CPT) beobachtbar.
- Im Geschlechtervergleich zeigte sich eine signifikant höhere Sensibilität des weiblichen Studienkollektivs an der oberen und unteren Extremität bezogen auf die Wärmedetektionsschwelle (WDT), die thermische Unterschiedsschwelle (TSL), die Hitzeschmerzschwelle (HPT), die Druckschmerzschwelle (PPT) sowie die mechanische Schmerzschwelle (MPT) sowie an der unteren Extremität hinsichtlich der mechanischen Schmerzsensibilität (MPS). Wohingegen sich eine höhere Sensibilität des männlichen Studienkollektivs hinsichtlich des Wind-up-Ratios (WUR) beobachten lies.
- Beim Vergleich der oberen und unteren Extremität wurde eine signifikant geringe Sensibilität der oberen Extremität in Bezug auf die Vibrationsschwelle (VDT) erfasst. Während eine signifikant höhere Sensibilität der oberen Extremität für die Kälte- (CDT) sowie Wärmedetektionsschwelle (WDT), die Kälteschmerzschwelle (CPT), die thermische Unterschiedsschwelle (TSL), die Druckschmerzschwelle (PPT), die mechanische Schmerzschwelle (MPT), die mechanische Detektionsschwelle (MDT) und die mechanische Schmerzsensibilität (MPS) detektiert wurde.
- Beim Vergleich der Baselinewerte der Elektrostimulationsakupunkturgruppe (ESA) und der Kontrollgruppe (KG) zeigte sich eine signifikant niedrigere Wärmedetektionsschwelle (WDT) am rechten Arm der Kontrollgruppe (KG).

### 2. Hauptzielparameter: Druckschmerzschwelle (PPT)

- Beim Vergleich der prä- und postinterventionellen Druckschmerzschwelle (PPT) zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Druckschmerzschwelle (PPT) in der Elektrostimulationsakupunkturgruppe (ESA) an beiden Beinen sowie am linken Arm.
- Es wurde eine signifikant höhere Veränderung der Druckschmerzschwelle (PPT) am linken Bein nach Elektrostimulationsakupunktur (ESA) beobachtet im Vergleich zu der Kontrollgruppe (KG)

### 3. Nebenzielparameter:

- In der Kontrollgruppe (KG) war eine signifikant höhere Sensibilität nach der Ruhepause am linken Arm für die mechanische Detektionsschwelle (MDT) sowie am rechten Bein für die Hitzeschmerzschwelle (HPT) und die paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) zu beobachten. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikant reduzierte Sensibilität hinsichtlich der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) am rechten Bein sowie an den Armen links hinsichtlich der Kälteerkennungsschwelle (CDT) und rechts in Bezug auf die mechanische Detektionsschwelle (MDT).
- In der Elektrostimulationsakupunkturgruppe (ESA) wurde eine signifikante Sensibilitätsreduktion der Kälteerkennungsschwelle (CDT) an beiden Beinen beobachtet. Außerdem wurde eine Sensibilitätssteigerung am rechten Arm hinsichtlich der mechanischen Schmerzempfindlichkeit (MPT) und der mechanischen Schmerzempfindlichkeit (MPS) sowie am linken Arm hinsichtlich des Wind-up-Ratios (WUR) erfasst.
- Signifikante Unterschiede zwischen den Veränderungen in der Elektrostimulationsakupunkturgruppe (ESA) und der Kontrollgruppe (KG) wurden an den Beinen rechts für die Kälteerkennungsschwelle (CDT) sowie links bezogen auf die thermische Unterschiedsschwelle (TSL) detektiert.



## **5. Diskussion**

Mithilfe der vorliegenden Studie wurde an gesunden Probanden randomisiert und einfach verblindet die Wirkung der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) auf die Sensibilität sowie die Nozizeption mittels Quantitativ sensorischer Testung (QST) untersucht. Hierbei konnten im Baselinevergleich sowohl im Geschlechtervergleich als auch beim Vergleich der verschiedenen Messareale signifikante Unterschiede für einige sensorische Schwellen aufgezeigt werden. Beim Vergleich der prä- und postinterventionellen Druckschmerzschwellen (PPT), dem Hauptzielparameter der Studie, zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Druckschmerzschwelle (PPT) nach Elektrostimulationsakupunktur (ESA) an beiden Beinen sowie am linken Arm. Darüber hinaus wurde eine signifikant höhere Veränderung der Druckschmerzschwelle am linken Bein sowie ein Trend hin zu einer signifikant höheren Veränderung am kontralateralen Bein infolge der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) beobachtet. Im Folgenden werden im Anschluss an eine Diskussion und Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Konsequenzen hinsichtlich der klinischen Praxis die Vor- und Nachteile der verwandten Methodik dargestellt.

### **5.1. Diskussion der Ergebnisse**

#### **5.1.1. Baselinevergleich**

Im Folgenden werden Unterschiede der QST-Parameter in Bezug auf die Messung vor der jeweiligen Intervention hinsichtlich ihrer Abhängigkeit vom Messareal sowie vom Geschlecht diskutiert.

##### **5.1.1.1. Geschlechtsspezifische Differenzen**

Eine höhere Sensitivität des weiblichen Probandenkollektivs im Vergleich zu den männlichen Studienteilnehmern zeigte sich in Form von verschiedenen sensorischen Parametern. Lediglich bei der Ermittlung des Wind-up-Ratios (WUR) konnte eine höhere Sensibilität der männlichen Probanden im Bereich der oberen Extremität konstatiert werden. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied der Hitzeschmerzschwelle (HPT), der Druckschmerzschwelle (PPT) und der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) wurde übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, unter anderem von *Rolke et al.*, beobachtet. Dieser beschrieb signifikant niedrigere Schmerzschwellen beim weiblichen Geschlecht, wohingegen keine signifikanten Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der sensorischen Detektionsschwellen festgestellt wurden (Rolke et al. 2006a).

Als Ursache für eine höhere Sensitivität gegenüber sensorischen Reizen bei Frauen im Hinblick auf Männer werden vornehmlich physiologische Unterschiede, wie beispielsweise die Epidermisdicke (Li et al. 2008b), die bei Frauen geringer ist als bei Männern, diskutiert.

Insbesondere bei Schmerzschwellen ist auch die Bedeutung psychosozialer Faktoren wie Geschlechterrollen und eine höhere Bereitwilligkeit von Probanden des weiblichen Geschlechts Schmerzen zu artikulieren, nicht zu vernachlässigen (Otto und Dougher 1985, Wise et al. 2002). Während Männer gegenüber weiblichen Untersuchern signifikant höhere Schmerzschwellen angaben als gegenüber männlichen Untersuchern, war das Geschlecht des Untersuchenden bei Frauen kein wesentlicher Einflussfaktor (Levine und De Simone 1991). Ein Einfluss dieser Faktoren könnte auch in unserer Untersuchung, bei der die QST durch weibliche Untersucher durchgeführt wurde, zu der signifikant geringeren beobachtbaren Empfindlichkeit des männlichen Studienkollektivs beigetragen haben. Dafür spricht auch, dass sich männliche Probanden in der vorliegenden Studie bei Schmerzschwellen, in denen durch *Rolke et al.* keine geschlechterspezifischen Unterschiede aufgezeigt wurden, weniger Sensibilität aufwiesen als weibliche Probanden (Rolke et al. 2006a). Dieser Effekt könnte dazu führen, dass unser Ergebnis die Veränderung des Schmerzempfindens durch Elektrostimulationsakupunktur (ESA) noch unterschätzt. Es ist allerdings anzumerken, dass die bislang verfügbaren Normwerte an anderen Messarealen als in unserer Studie erstellt wurden, und ein Zusammenhang der geschlechtsspezifischen sensorischen Profile zum Messareal bislang nicht näher beleuchtet wurde.

#### **5.1.1.2. Unterschiede zwischen oberer und unterer Extremität**

Im Baselinevergleich konnte eine signifikante allerdings klinisch nicht relevante höhere Sensibilität für Vibration (VDT) an den Beinen im Vergleich zu den Armen beobachtet werden. Im Gegensatz hierzu war das Messareal am Arm signifikant sensibler hinsichtlich der Detektion thermischer Schwellen (CDT, WDT, TSL, CPT) sowie hinsichtlich mechanischer Detektions- und Schmerzschwellen (MDT, MPT, PPT, MPS). *Rolke et al.* beschreibt eine Abhängigkeit aller sensorischer Schwellen mit Ausnahme des Wind-up-Ratios (WUR) in Bezug auf das jeweilige Messareal. So beobachtete er eine geringere Sensibilität an den Füßen als an den Armen für alle sensorischen Parameter mit Ausnahme der MPT. Eine Definition regionsspezifischer Referenzwerte scheint daher von herausragender Bedeutung zu sein (Rolke et al. 2006a). In unserer Studie erfolgte die Messung der sensorischen Schwellen am Oberarm median des Musculus deltoideus im Segment C5 sowie am Unterschenkel median des Musculus tibialis anterior im Segment L4. Eine geringere Sensibilität der gewählten Areale verglichen mit der Hand oder Arealen im Gesicht kann eine höhere Standardabweichung begründen. Die Messareale wurden jedoch bewusst gewählt, um

einen guten Kontakt der Thermode zur Erfassung thermischer Schwellen zu gewährleisten sowie eine sichere Zuordnung zum jeweiligen Dermatome sicherzustellen.

### 5.1.2. Segmentaler Effekt der Elektrostimulationsakupunktur (ESA)

Das Muster der Druckschmerzmessungen in der vorliegenden Studie weist darauf hin, dass die mehrfach nachgewiesene Erhöhung der Druckschmerzschwelle (PPT) durch Elektrostimulationsakupunktur (ESA) (Barlas et al. 2006, Schliessbach et al. 2011, Lang et al. 2010) vornehmlich durch spinale Mechanismen vermittelt wird. Im Rahmen der Studie konnte nach ESA an den Punkten Milz 6 (L3-4) und 9 (L4) sowie an den Punkten Magen 36 (L4-5) und Gallenblase 39 (L4-5) des linken Beines eine Erhöhung der Druckschmerzschwelle (PPT) im Segment L4 des linken Beins konstatiert werden. Beim Vergleich der prä- und postinterventionellen PPT zeigte sich eine Erhöhung an beiden Beinen sowie am linken Arm. Der Vergleich der Veränderungen der Kontrollgruppe (KG) und Elektrostimulationsakupunkturgruppe (ESA) unterstützt diese Beobachtung allerdings nur für das Segment des akupunktierten Areals am linken Bein. Hier findet sich eine signifikante Erhöhung der Druckschmerzschwelle (PPT) von 103 kPa ( $p = 0,003$ ). Im kontralateralen Messareal des rechten Beins ist mit einer Erhöhung von 13,08 kPa lediglich eine Tendenz hin zu einer leichten Erhöhung der PPT in der ESA gegenüber der KG zu verzeichnen ( $p = 0,021$ ). Die Änderungen der Druckschmerzschwelle (PPT) an den oberen Extremitäten waren gering und nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Die segmental ausgeprägte Erhöhung der PPT nach Elektrostimulationsakupunktur (ESA) lässt eine bedeutende Rolle spinaler Mechanismen wie der segmentalen Hemmung bei der Vermittlung dieses Effekts vermuten. Bei einer ausgeprägten Aktivierung supraspinaler Mechanismen zur Modifikation der Druckschmerzschwelle (PPT) wäre über die Veränderung an der linken unteren Extremität hinaus eine ebenso relevante Erhöhung der Druckschmerzschwelle (PPT) in den anderen Messarealen zu erwarten gewesen.

Eine Beteiligung der in der Literatur beschriebenen an der Akupunkturanalgesie beteiligten supraspinalen Mechanismen, wie der absteigenden schmerzmodulierenden Systeme (Lin und Chen 2008), der Diffuse noxious inhibitory control (DNIC) (Bing et al. 1990, Bing et al. 1991) sowie der Freisetzung endogener Opioiden (Mayer et al. 1977, Han 2004) scheint daher eine untergeordnete Rolle bei dem Effekt der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) auf die Druckschmerzschwelle (PPT) zu spielen.

Darüber hinaus wurde bei der Untersuchung ein mindestens 7 cm großer Abstand des Messareals von den jeweiligen Akupunkturpunkten eingehalten, da über diesen Abstand hinaus kein Einfluss lokaler Neuropeptide beschrieben ist. So liegt die Annahme nahe, dass die Freisetzung lokaler Neuropeptide wie ATP (Goldman et al. 2010), CGRP und Substanz P

(Kashiba und Ueda 1991) nicht an der beobachteten Erhöhung der Druckschmerzschwelle (PPT) durch Elektrostimulationsakupunktur (ESA) beteiligt waren. Auf die Möglichkeit eines fehlenden Effekts von Neuromodulatoren bei einem Abstand von 7 cm wird auch in Untersuchungen weiterer Forschungsbereiche hingewiesen (Stenken et al. 2010).

Aus unseren Daten lässt sich demzufolge auf eine zentrale Bedeutung spinaler Mechanismen als physiologische Grundlage der Steigerung der Druckschmerzschwelle (PPT) durch Elektrostimulationsakupunktur (ESA) schließen.

Beschrieben sind hierfür zwei zentrale Mechanismen. Zum einen die A $\beta$ -Faser vermittelte Aktivierung hemmender GABAerger Interneurone, welche in der Substantia gelatinosa des spinalen Hinterhorns lokalisiert sind und zu einer Hemmung von C- und A $\delta$ -Faser vermittelter Reizweiterleitung aus demselben Segment führen (Duggan und Foong 1985, Melin et al. 2013). Nicht schmerzhafte Reize, wie beispielsweise die Vibration der Akupunkturadel während der Behandlung, werden als ursächlicher Stimulus für die Analgesie oder die Hypoalgesie die ausschließlich während der Stimulation auftritt angesehen (Sandkühler 1996, Sandkühler 2000).

Zum anderen ist eine Reduktion der Schmerzweiterleitung, welche bei einer mäßigen Stimulation von A $\delta$ -Fasern beobachtet werden konnte, zu diskutieren. Als Basis dieses Effekts wird eine glutamatvermittelte Erhöhung des zytosolischen Calciums, welches zu einer Aktivierung von Proteinphosphatasen führt angenommen. Die hieraus resultierende Dephosphorylierung synaptischer Proteine führt schließlich zu einer homo- und heterosynaptischen Langzeitdepression und somit zu einer gesenkten Weiterleitung schmerzhafter Reize über einen längeren Zeitraum (Randic et al. 1993, Sandkühler et al. 1997, Chen und Sandkühler 2000).

Human- und tiermedizinische Studien weisen darauf hin, dass eine Aktivierung von A $\beta$ -Fasern mittels nicht schmerzhafter Nadelstimulation zu einer lokalen segmentalen, nicht aber zu einer heterosegmentalen Analgesie führt. Um jedoch eine heterotope Akupunkturanalgesie erzielen zu können, sind stärkere Stimuli nötig, die zu einer Aktivierung von A $\delta$ -Fasern führen und dadurch supraspinale Strukturen aktivieren (Xu et al. 2003, Zhu et al. 2004).

Die Therapeuten der vorliegenden Arbeit waren dazu angehalten worden, starke, jedoch nicht schmerzhafte Reize zu applizieren. Es ist folglich davon auszugehen, dass die Aktivierung der A $\beta$ -Fasern während der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) im Vordergrund stand und für den ausgeprägten segmentalen Effekt auf die Druckschmerzschwelle (PPT) verantwortlich ist.

Hinweise für eine Beteiligung des genannten A $\delta$ -Faser vermittelten Mechanismus finden sich in der PPT-Erhöhung über die Behandlungsdauer hinaus sowie den Trend hin zu einem PPT-Anstieg des kontralateralen, nicht akupunktierten Beins. Dieser Aspekt ist konform mit Erkenntnissen von *Fitzgerald* und *Valeiani* et al., die derartige ipsi- sowie kontralaterale

antinozizeptive Effekte nach peripherer A $\delta$ - und C-Faser-Aktivierung ohne Aktivierung supraspinaler schmerzregulierender Mechanismen bereits hervorhoben (Fitzgerald 1982, Valeriani et al. 2005).

Die beobachtete PPT-Erhöhung von 103,01 kPa am linken Bein kann als klinisch relevant angesehen werden. Sie ist vergleichbar mit durch eine entsprechende Opioiddosen erzielte Veränderung der PPT. Diese wurde in Studien an gesunden Probanden durchgeführt. Es zeigte sich nach der intravenösen Gabe von Pentazocine (0,5 mg/kg) bzw. Morphin (0,08 mg/kg) eine Erhöhung der PPT von 39,2 – 78,5 kPa und 19,6 – 58,9 kPa (Fillingim et al. 2004, Fillingim et al. 2005). Die Vorgehensweise der PPT-Messung unterschied sich hinsichtlich der Durchführung lediglich hinsichtlich der untersuchten Messareale. Während in der vorliegenden Arbeit an den Oberarmen sowie an der Wade gemessen wurde, erfolgte die Messung bei *Fillingim et al.* zentral am rechten oberen Anteil des Trapezius, am rechten Musculus masseter und an der rechten Ulna. Der geringere Ceilingeffekt, welcher bei beiden Studien im Vergleich zu unseren Ergebnissen beobachtet wurde, könnte in der Wahl der Messareale begründet sein. Dies legt nahe, dass unsere Ergebnisse den tatsächlich erzielbaren Effekt der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) auf die Druckschmerzschwelle (PPT) noch unterschätzen.

Weiterhin wird die klinische Bedeutsamkeit durch die Beobachtung gestützt, dass die Druckschmerzschwelle (PPT) des linken Beins bei keinem der Probanden nach Elektrostimulationsakupunktur (ESA) erniedrigt war. Dies belegt eine globale Erhöhung der PPT innerhalb der ESA-Gruppe, wohingegen in der KG sowohl höhere als auch niedrigere PPT-Werte nach der Ruhephase als zuvor erfasst werden konnten.

### 5.1.3. Nebenzielparameter

Es zeigten sich im Prä-Post-Vergleich der Elektrostimulationsakupunkturgruppe (ESA) einige Veränderungen, die auf einen desensibilisierenden Effekt der ESA hindeuten. Diese sollen vor den Hintergrund von Ergebnissen aus anderen Studien diskutiert werden.

In der ESA wurde eine signifikante Reduktion der Kälteerkennungsschwelle (CDT) an beiden Beinen beobachtet. So wurde eine signifikante Reduktion der CDT nach ESA gezeigt (Lang et al. 2010, Leung et al. 2008). Darüber hinaus wurde eine signifikante Veränderung thermischer Schwellen durch elektrische Stimulation beschrieben (Palmer et al. 2004). Wohingegen in einer Studie aus dem Jahre 2005 keine Veränderung der CDT nach ESA gezeigt werden konnte (Leung et al. 2005).

Hinsichtlich der Wärmedetektionsschwelle (WDT) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von *Lang et al.*, der keine signifikante Veränderung der WDT nach ESA beschreibt (Lang et al. 2010).

Eine Veränderung der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) durch ESA konnte nicht beobachtet werden. Auch *Lundeberg et al.* beschreiben in zwei Studien keine Veränderung der TSL durch ESA bei gesunden Probanden sowie bei Patienten mit Schmerzen im Bereich der Sinus (*Lundeberg et al. 1988, Lundeberg et al. 1989*). Wohingegen *Lang et al.* eine ESA-induzierte Erhöhung der TSL von bis zu 3 °C bei gesunden Probanden beschrieb (*Lang et al. 2010*).

In der ESA wurde keine signifikante Veränderung der Hitzeschmerzschwelle (HPT) beobachtet. Dieser Aspekt ist konträr zu einer Vielzahl von Studien an gesunden Probanden, die einen signifikanten Anstieg der HPT zeigen konnten (*Berlin et al. 1975, Clark und Yang 1974, Kitade und Hyodo 1979, Kitade et al. 1981, Kong et al. 2005, Kong et al. 2009, Lim et al. 1977, Shukla et al. 2011, Stewart et al. 1977, Umino et al. 1984, Yoon et al. 1986, Lang et al. 2010, Leung et al. 2005, Leung et al. 2008, Lynn und Perl 1977*). Die gegensätzlichen Beobachtungen können zum einen durch Unterschiede in der Stimulationstechnik sowie -intensität, zum anderen durch unterschiedliche Messareale begründet sein.

Im Bereich der Kälteschmerzschwelle (CPT) konnten innerhalb unserer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede der prä- und postinterventionellen CPT sowie bei Gegenüberstellung der Veränderungen gezeigt werden. Dies steht im Einklang mit Beobachtungen aus zwei Studien von *Knox et al.* und zwei Studien von *Leung et al.* an gesunden Probanden (*Knox et al. 1981, Knox et al. 1977, Leung et al. 2005, Leung et al. 2008*). Wohingegen in acht Studien an gesunden Probanden eine signifikante Reduktion der CPT durch ESA beschrieben wird (*Anderson et al. 1974, Knox et al. 1979, Knox und Shum 1977, Moret et al. 1991, Stern et al. 1977, Wang et al. 2009, Zhang et al. 2003, Lynn und Perl 1977*). Die konträren Ergebnisse könnten unter anderem in den unterschiedlichen Stimulationstechniken begründet sein. Zur besseren Vergleichbarkeit der Resultate sollte eine standardisierte Methode, wie sie in unserem Versuchsaufbau gewählt wurde, Verwendung finden.

In Einklang mit zwei aktuellen Studien zur Elektrostimulationsakupunkturanalgesie mittels Quantitativ sensorischer Testung (QST) konnte kein Einfluss der ESA auf die mechanische Detektionsschwelle (MDT) gezeigt werden (*Lang et al. 2010, Leung et al. 2008*).

Die mechanische Schmerzsensitivität (MPS) veränderte sich in unserer Beobachtung nicht signifikant. In der ESA kam es hinsichtlich der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) gar zu einer Sensibilitätssteigerung im Bereich des rechten Armes. Konträr hierzu zeigten drei Studien mit gesunden Probanden eine gesenkte Sensibilität hinsichtlich der MPT und MPS nach ESA (*Pauser et al. 1975, Lang et al. 2010, Lynn und Perl 1977*). Die in unserer Studie beobachtete Veränderung trat isoliert im Bereich der rechten oberen Extremität auf und scheint aufgrund einer Geringfügigkeit hinsichtlich ihrer Bedeutung nicht relevant.

Das Wind-up-Ratio (WUR) sank nach ESA im Bereich des linken Armes signifikant. An den restlichen drei Extremitäten wurde keine signifikante Veränderung oder ein Trend hin zu einer signifikanten Veränderung beobachtet. Lang et al. beschreiben ebenfalls keine signifikante Veränderung der WUR durch ESA (Lang et al. 2010).

Übereinstimmend mit *Lang et al.* sowie *Lundeberg et al.* wurde keine Veränderung der Vibrationsschwelle (VDT) mittels ESA beobachtet (Lang et al. 2010, Lundeberg et al. 1989). Dies scheint schlüssig, da bei gesunden Probanden in der Regel eine normwertige VDT vorliegt, die nicht gesteigert werden kann.

Beim Vergleich der Veränderungen in der Elektrostimulationsgruppe (ESA) sowie der Kontrollgruppe konnte ein desensibilisierender Effekt der ESA nur im Bereich der Kältdetektionsschwelle (CDT) nach ESA bestätigt werden. Es erfolgte an dieser Stelle jedoch lediglich eine explorative Analyse ohne Adjustierung für multiples Testen.

Hinweise einer Wirkung der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) auf andere Schmerzschwellen außer der PPT wurden in der vorliegenden Untersuchung nicht gefunden. In der Literatur finden sich hinsichtlich der thermischen Schmerzschwellen widersprüchliche Hinweise, während Untersuchungen zum Effekt der Akupunktur auf mechanische Schmerz- sowie Detektionsschwellen wie die MPS, MPT und WUR fast gänzlich fehlen (Baeumler et al. 2014). Auch wenn noch keine endgültige Evidenz vorliegt, wird in der Literatur häufig eine Veränderung thermischer Schwellen bei gesunden Probanden durch Akupunktur beschrieben (Zhang et al. 2003, Kong et al. 2005, Leung et al. 2005, Leung et al. 2008, Kong et al. 2009, Wang et al. 2009, Lang et al. 2010, Amand et al. 2011, Shukla et al. 2011).

Die kontroversen Studienergebnisse sind der unterschiedlichen Methodik in der Schwellenbestimmung, den angewendeten Therapieschemata und den Studienpopulationen geschuldet. Beispielsweise wurde gezeigt, dass die Anzahl der gewählten Akupunkturpunkte mit dem Ausmaß der Akupunkturreffekte korreliert (MacPherson et al. 2013). In der vorliegenden Arbeit wurde ein sehr anwendungsbezogenes Vorgehen gewählt, wobei die Stimulation an vier Akupunkturpunkten des linken Beines erfolgte. Begründung findet dieses Vorgehen in einer segmentalen Begrenzung, die basierend auf der Theorie der traditionellen chinesischen Medizin gewählt wurde. Während in einigen Studien sowie im klinischen Alltag häufig komplexere umfänglichere Behandlungsschemata angewandt werden. Bekannt ist auch, dass eine höhere Intensität der Stimulation stärkere Effekte bedingt (Barlas et al. 2006, Itoh et al. 2011, Choi et al. 2013). Unterschiede in der Wahl der Akupunkturpunkte sowie bei der Anzahl der Nadeln oder verschiedene Intensitäten der Stimulation könnten somit möglicherweise einen Mangel an Veränderungen weiterer sensorischer Parameter in der vorliegenden Arbeit begründen. Denkbar ist, dass ein umfassenderes Akupunkturschema mit intensiver Stimulation im Vergleich zu einer lokalen relativ sanften Nadelung entsprechende

Mechanismen der Akupunkturwirkung auf allen Ebenen des Nervensystems, beispielsweise auch supraspinal, aktivieren wird. Eine Einschränkung der Effekte könnte der in unserer Studie beobachtbare Ceilingeffekt darstellen, welcher Veränderungen der Hitze- (HPT) und Kälteschmerzschwelle (CPT) in unserer Studie verschleiern könnte.

In der Kontrollgruppe (KG) zeigte sich bei Erfassung der Kälteerkennungsschwelle (CDT) in unserer Arbeit ein signifikanter Anstieg der CDT am linken Arm nach 30-minütiger Ruhephase.

Darüber hinaus zeigte sich in der KG eine Reduktion der paradoxen Hitzeempfindungen (PHS). *Hämäläinen et al.* weisen auf einen Zusammenhang des Auftretens von PHS und vorheriger Erwärmung der Haut hin. So werde das Auftreten durch eine vorherige Erwärmung begünstigt (*Hämäläinen et al.* 1982). Es wurde bei der vorliegenden Arbeit zwar darauf geachtet, dass die Probanden auch während der Kontrollintervention nicht froren, nichtsdestotrotz ist nicht auszuschließen, dass eine Reduktion der PHS durch ein Auskühlen des entkleideten rechten Beins begünstigt wurde.

Die Teilnehmer der KG waren bei der Post-Messung nach einer halbstündigen Ruhepause signifikant sensibler für Hitzeschmerzreize. So konnte am rechten Bein eine niedrigere Hitzeschmerzschwelle (HPT) beobachtet werden. *Duggan et al.* zeigten einen Zusammenhang der HPT mit der Hauttemperatur, so sind bei einer Reduktion der Hauttemperatur höhere Temperaturen nötig, um die Schmerzschwelle zu erreichen (*Duggan et al.* 1978). Durch die Manipulation der Prä-Messung ist durchaus eine erhöhte Durchblutung und somit Erwärmung des Messareals möglich, was eine Reduktion der HPT in der KG erklären könnte, am ehesten ist jedoch von einer zufälligen Veränderung der HPT auszugehen.

Hinsichtlich der mechanischen Detektionsschwelle (MDT) zeigte sich in der KG eine Reduktion am linken Arm. Diese lediglich geringfügige Veränderung scheint nicht schlüssig zu erklären und aufgrund der Geringfügigkeit letztendlich auch vernachlässigbar.

Im Bereich der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) zeigte sich nach Elektrostimulationsakupunktur (ESA) eine signifikant höhere Sensibilität für thermische Veränderungen verglichen mit der Veränderung der Kontrollgruppe. Bei jedoch nur explorativer Analyse ohne Adjustierung für multiples Testen ist dieses Ergebnis zu vernachlässigen.

Die Ursache für Veränderungen im Bereich der KG kann möglicherweise durch vorangegangene Messungen zu falsch positiven Ergebnissen geführt haben. Hierauf wird im Rahmen der limitierenden Faktoren der Methodik eingegangen.



## 5.2. Diskussion der Methodik

Bei der Untersuchung der Probanden wurde die standardisierte Handlungsanweisung zur Durchführung der Quantitativ sensorischen Testung (QST) eingehalten (Rolke et al. 2006a, Rolke et al. 2006b), darüber hinaus wurde auf eine konstante Raumtemperatur sowie eine ruhige Atmosphäre geachtet. Die Daten der vorliegenden Studie wurden von zwei speziell geschulten Untersuchern an gesunden Probanden erhoben. Mittels der exakten Befolgung der standardisierten Handlungsanweisungen sowie möglichst konstanter Untersuchungsbedingungen wurden eine hohe Datenqualität erzielt und Messungenauigkeiten reduziert. Die Motivation und Compliance der Probanden, die Einfluss auf die Güte der erhobenen Daten haben, waren durch die Freiwilligkeit der Teilnahme stets gewährleistet. Somit erfüllt die Untersuchung die Qualitätsstandards, welche für Studien mit QST-Messungen gefordert werden (Geber et al. 2009).

Die wohl prominenteste Limitation der Quantitativ sensorischen Testung (QST) ist der Ceilingeffekt. Dieser führt dazu, dass die Baselinewerte bereits nahe der maximal detektierbaren Empfindungsschwelle liegen. Es kommt hierdurch mitunter zu einer Unterschätzung der beobachteten Ergebnisse im Bereich der betroffenen Sensibilitätsschwellen.

Im Rahmen unserer Studie war ein Ceilingeffekt bei der Testung der Druckschmerzschwelle (PPT), der Vibrationsschwelle (VDT), der Hitze- (HPT) sowie der Kälteschmerzschwelle (CPT) zu beobachten. Im Hinblick auf die Untersuchung gesunder Probanden stellt der Ceilingeffekt einen bekannten limitierenden Faktor der QST dar (Moloney et al. 2012). In unserer Studie kann der beobachtete Ceilingeffekt unter anderem dem Anteil junger Männer mit niedrigeren Schmerzschwellen geschuldet sein. Der beobachtbare Effekt kann maßgeblich dazu beigetragen haben, dass weitere wesentliche Effekte der Elektrostimulationsakupunktur (ESA) nicht detektiert werden konnten.

Kritisch zu hinterfragen ist die Erfassung thermischer Schwellen mittels der sogenannten Limits-Methode. Bei diesem Verfahren werden die Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle als erster festgestellter Reiz im Rahmen ansteigender Reizstärken erfasst. Im Unterschied zur Levels-Methode wird die eigentliche Schwelle überschätzt, da die getestete Schwelle einen Reaktionszeitartefakt beinhaltet. Die untersuchte Person muss nach Erreichen der Schwelle noch eine Rückmeldung geben, während die Reizstärke in der Reaktionszeit noch weiter ansteigt. Vorteil dieser Methode ist jedoch die kurze Dauer der Schwellenbestimmung (Mücke et al. 2014).

Gravierende Unterschiede bei der Untersuchung der Reliabilität der QST wurden in einem kürzlich publizierten Fachartikel von Werner et al. beschrieben (Werner et al. 2013). Fraglich sei die Reproduzierbarkeit insbesondere hinsichtlich thermischer Schwellen (Moloney et al.

2012). Gut wiederholbar seien hingegen mechanische Schwellen wie die PPT und die VDT (Chong und Cros 2004, Geber et al. 2011), was unsere Ergebnisse hinsichtlich dieser beiden Schwellen stützt.

### **5.3. Bedeutung für den klinischen Alltag**

Auch wenn unsere Ergebnisse von gesunden Probanden stammen, können sie essenzielle Hinweise für die klinische Praxis liefern.

Die Druckempfindlichkeit, die mittels der Druckschmerzschwelle (PPT) erfasst werden kann, fand in einigen Studien zur Bewertung der akupunkturvermittelten Reduktion der Hypersensitivität bei Schmerzerkrankungen, wie beispielsweise myofaszialen Schmerzen (Chou et al. 2011, Edwards und Knowles 2003, Fu et al. 2007, Ilbuldu et al. 2004, Irnich et al. 2003, Kumnerddee 2009, Ma et al. 2010, Srbely et al. 2010) oder der Fibromyalgie (Deluze et al. 1992, Harris et al. 2006, Harris et al. 2008, Nabeta und Kawakita 2002, Singh et al. 2006, Sprott et al. 2000, Targino et al. 2008) Anwendung.

Unsere Ergebnisse zeigen im Einklang mit aktuellen sowie traditionellen Konzepten der segmentalen Therapie, wie der Hua Tuo-Punkte sowie Mu- und Shu-Punkte (Ni 1995, White 2011) die Bedeutung segmentaler Elektrostimulationsakupunktur (ESA) zur Erhöhung der Druckschmerzschwelle (PPT). Ein besonderer Einfluss der segmentalen Nadelung mit signifikant höheren Veränderungen sensorischer Parameter in der nahen Umgebung des akupunktierten Areals konnte von uns übereinstimmend mit Ergebnissen einiger vorhergehender Studien gezeigt werden (Anderson et al. 1974, Clark und Yang 1974, Croze und Duclaux 1976, Itoh et al. 2011, Kong et al. 2005, Kong et al. 2009, Li et al. 2008a, Lin et al. 1981, Leung et al. 2008).

In diesem Zusammenhang scheint eine lokale Reizung, beispielsweise mittels Elektrostimulationsakupunktur (ESA), für die Reduktion der Druckschmerzempfindlichkeit, die sich in der Druckschmerzschwelle (PPT) ausdrückt, ebenfalls als nicht zu vernachlässigen.

In der täglichen Praxis könnten die gewonnenen Erkenntnisse auch auf weitere periphere Reizverfahren wie die Neuraltherapie oder die Hautquaddeltherapie übertragbar sein.

### **5.4. Schlussfolgerung und Ausblick**

Im Fokus der Arbeit lag die Differenzierung zwischen spinalen und supraspinalen Wirkmechanismen der Elektrostimulationsakupunkturanalgesie (ESA). Hierzu wurden thermische sowie mechanische Schmerz- und Detektionsschwellen mithilfe eines standardisierten Untersuchungsverfahrens, der Quantitativ sensorischen Testung (QST), an der oberen sowie an der unteren Extremität beider Körperseiten nach

Elektrostimulationsakupunkturbehandlung am linken Bein mit wechselnder Frequenz (2/100 Hz) erfasst.

Akupunktur mit elektrischer Nadelstimulation induziert klinisch relevante Veränderungen der Druckschmerzschwelle in gesunden Probanden. Mithilfe der vorliegenden Studie konnte erstmalig anhand der signifikanten ipsilateralen Erhöhung der Druckschmerzschwelle des akupunktierten Segments eine zentrale Beteiligung spinaler Mechanismen an der Elektrostimulationsakupunkturanalgesie gezeigt werden.

Zur Erzielung optimaler Therapieergebnisse ist ein weitreichendes Verständnis über Bedeutung und das Zusammenspiel der lokalen, spinalen sowie supraspinalen Mechanismen, welche ursächlich für die Wirkung der Elektrostimulationsakupunktur sind, essenziell. Ein hohes Potential zur Erzielung innovativer Daten ist an dieser Stelle sicherlich modernen bildgebenden Techniken zuzuschreiben, die eine Analyse spinaler neuronaler Aktivität ermöglichen (Sprenger et al. 2015).

Sinnvoll scheint darüber hinaus eine Ausweitung der Untersuchung unter Berücksichtigung der Effekte einer ipsilateralen Nadelung auf benachbarte Segmente um Rückschlüsse auf mono- und heterosegmentale Wirkweisen zu differenzieren.

Nicht erklärt ist die Ursache für die hohe Heterogenität der bekannten Daten hinsichtlich der Veränderung thermischer Schmerzschwellen mittels Akupunktur. Weitere umfassendere Untersuchungen mittels standardisierter Methoden der akupunkturvermittelten Effekte auf die sensorische Wahrnehmung scheinen daher unerlässlich. Im Fokus dieser Studien sollten die Gründe für die Disparität der aktuellen Daten stehen, wie beispielsweise der Einfluss der Behandlungsvariablen als auch Variablen, die Einfluss auf die individuelle Akupunkturwirkung haben.

## **6. Zusammenfassung**

Die Akupunktur erfuhr in den vergangenen Jahren eine deutlich ansteigende Nachfrage und Anwendung, insbesondere in Deutschland (Linde et al. 2012). Trotz einer Vielzahl an placebokontrollierten klinischen Studien sind physiologische Wirkmechanismen bisher nicht vollständig geklärt. Eine Beteiligung neuronaler (Zhao 2008), hormonaler (Napadow et al. 2005) sowie immunologischer (Kim und Bae 2010) Mechanismen scheint an der Akupunkturwirkung beteiligt. Hinsichtlich der analgetischen Effekte scheinen vor allem neuronale Mechanismen eine herausragende Rolle zu spielen (Zhao 2008). Es ist jedoch bisher weitestgehend ungeklärt, ob dies vornehmlich durch lokale, spinale oder supraspinale Vorgänge begründet wird.

Mit dem Ziel, spinale, supraspinale und periphere Wirkmechanismen voneinander abgrenzen zu können, wurde diese experimentelle einfach verblindete Grundlagenarbeit mittels Quantitativ sensorischer Testung (QST) durchgeführt. Hierzu wurden 24 Probanden durch fünf erfahrene Akupunkteure über 30 Minuten mit Strom gemischter Frequenz 2/100 HZ (3 sec, Pulsdauer 60 msec) am linken Bein im Segment L4, an Milz 6, Milz 9, Magen 36 und Gallenblase 39 stimuliert. Als Kontrollintervention erfolgte eine 30-minütige Ruhepause. Vor und nach Intervention wurden mittels QST thermische sowie mechanische sensorische Schmerz- und Empfindungsschwellen an allen vier Extremitäten geprüft. Die Analyse der Ergebnisse erfolgte mittels SPSS.

Hauptzielparameter der Studie war die Druckschmerzschwelle (PPT), da hierfür eine hohe Korrelation mit dem klinischen Zustand bei Erkrankungen mit myofaszialen Schmerzen (Park et al. 2011, Treede et al. 2002), für welche Akupunktur häufig Anwendung findet (Manheimer et al. 2010, Trinh et al. 2004, Yuan et al. 1976), bekannt ist. Es liegen darüber hinaus zahlreiche Studien zur Akupunktur vor, die einen Zusammenhang der PPT mit Schmerzen sowohl bei Schmerzpatienten (Deluze et al. 1992, Fernandez-Carnero et al. 2010, Harris et al. 2006, He et al. 2004, Irnich et al. 2001, Irnich et al. 2003, Karst et al. 2000, Xue et al. 2004), als auch bei gesunden Probanden zeigen (Barlas et al. 2006, Schliessbach et al. 2012, Schliessbach et al. 2011).

Nebenzielparameter waren die darüber hinaus mittels QST erfassten weiteren mechanischen Schwellen, wie die mechanische Detektions- (MDT) und Schmerzschwelle (MPS), die mechanische Schmerzsensitivität (MPS), die Vibrationsschwelle (VDT) und das Wind-up-Ratio (WUR), aber auch thermische Schwellen, wie die Wärme- (WDT) und Kälteerkennungsschwelle (CDT) sowie die Hitze- (HPT) und Kälteschmerzschwelle (CPT), die thermische Unterschiedsschwelle (TSL) sowie paradoxe Hitzeempfindungen (PHS).

Das Muster der Veränderung des Hauptzielparameters Druckschmerzschwelle weist innerhalb der vorliegenden Studie darauf hin, dass der Veränderung der Druckschmerzschwelle durch Elektrostimulationsakupunktur (ESA) vorwiegend spinale Mechanismen zugrunde liegen. So zeigte sich nach ESA des linken Beines eine Erhöhung der PPT im Segment L4 des ipsilateralen Beines. Beim Vergleich der prä- und postinterventionellen PPT wurde eine Erhöhung an beiden Beinen aufgezeigt sowie am linken Arm. Der Vergleich der Veränderungen der Kontrollgruppe (KG) und Elektrostimulationsakupunkturgruppe (ESA) unterstützt diese Beobachtung allerdings nur für das Segment des akupunktierten Areals am linken Bein. Wohingegen im kontralateralen Messareal des rechten Beins lediglich eine Tendenz hin zu einer leichten Erhöhung der PPT in der ESA gegenüber der KG zu beobachten war. Die Änderungen der Druckschmerzschwelle (PPT) an den oberen Extremitäten waren gering und nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Die segmental ausgeprägte Erhöhung der PPT nach Elektrostimulationsakupunktur (ESA) lässt eine bedeutende Rolle spinaler Mechanismen wie der segmentalen Hemmung bei der Vermittlung dieses Effekts vermuten. Bei einer ausgeprägten Aktivierung supraspinaler Mechanismen zur Modifikation der Druckschmerzschwelle (PPT) wäre über die Veränderung an der linken unteren Extremität hinaus eine ebenso relevante Erhöhung der Druckschmerzschwelle (PPT) in den anderen Messarealen zu erwarten gewesen.

Durch Analyse der Baselinewerte konnten bekannte limitierende Faktoren der Methodik wie der Ceilingeffekt bestätigt werden. Darüber hinaus fand sich bei einigen sensorischen Schwellen Unterschiede zwischen den Geschlechtern sowie den Messarealen.

Auch im Bereich der Nebenzielparameter konnten Veränderungen nach ESA beobachtet werden, wie eine Reduktion der Kälteerkennungsschwelle im Bereich der unteren Extremität.

Zusammenfassend lässt sich anhand der signifikanten ipsilateralen Erhöhung der Druckschmerzschwelle (PPT) des akupunktierten Segments eine zentrale Bedeutung spinaler Mechanismen an der Elektrostimulationsakupunkturanalgesie belegen. Differenziertere Ergebnisse hinsichtlich der Beteiligung spinaler Mechanismen könnten beispielsweise mittels moderner bildgebender Verfahren wie der fMRT generiert werden.

## Literaturverzeichnis

- Ahn, A. C., Colbert, A. P., Anderson, B. J., Martinsen, O. G., Hammerschlag, R., Cina, S., Wayne, P. M. und Langevin, H. M. (2008). "Electrical properties of acupuncture points and meridians: a systematic review." *Bioelectromagnetics* 29(4): p. 245-256.
- Alzheimer, C. (2008). "Somatoviszzerale Sensibilität." in: H. J. Speckmann Erwin-Josef, Köhling Rüdiger. "Physiologie." Urban & Fischer, München, 5. Auflage: p. 50 - 66.
- Amand, M., Nguyen-Huu, F. und Balestra, C. (2011). "Acupuncture effect on thermal tolerance and electrical pain threshold: a randomised controlled trial." *Acupuncture in Medicine* 29(1): p. 47-50.
- Anderson, D. G., Jamieson, J. L. und Man, S. C. (1974). "Analgesic effects of acupuncture on the pain of ice water: a double blind study." *Canadian Journal of Psychology*. 28(2): p. 239-244.
- Arendt-Nielsen, L. und Yarnitsky, D. (2009). "Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera." *Journal of Pain* 10(6): p. 556-572.
- Backonja, M. M., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Drangholt, M., Dyck, P. J., Edwards, R. R., Freeman, R., Gracely, R. und Haanpaa, M. H. (2013). "Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus." *Pain* 154(9): p. 1807-1819.
- Baek, Y. H., Choi, D. Y., Yang, H. I. und Park, D. S. (2005). "Analgesic effect of electroacupuncture on inflammatory pain in the rat model of collagen-induced arthritis: mediation by cholinergic and serotonergic receptors." *Brain Research* 1057(1-2): p. 181-185.
- Baeumler, P. I., Fleckenstein, J., Benedikt, F., Bader, J. und Irnich, D. (2015). "Acupuncture-induced changes of pressure pain threshold are mediated by segmental inhibition - a randomized controlled trial." *Pain* 156(11): p. 2245-2255.
- Baeumler, P. I., Fleckenstein, J., Takayama, S., Simang, M., Seki, T. und Irnich, D. (2014). "Effects of acupuncture on sensory perception: a systematic review and meta-analysis." *PLoS One* 9(12): e113731.
- Barlas, P., Ting, S. L., Chesterton, L. S., Jones, P. W. und Sim, J. (2006). "Effects of intensity of electroacupuncture upon experimental pain in healthy human volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study." *Pain* 122(1-2): p. 81-89.
- Basbaum, A. I. und Fields, H. L. (1984). "Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry." *Annual Review of Neuroscience* 7: p. 309-338.
- Berlin, F. S., Bartlett, R. und Black J. D. (1975). "Acupuncture and placebo: Effects on delaying the terminating response to a painful stimulus." *Anesthesiology* 42(5): p. 527-31.
- Biella, G., Sotgiu, M. L., Pellegata, G., Paulesu, E., Castiglioni, I. und Fazio, F. (2001). "Acupuncture produces central activations in pain regions." *NeuroImage* 14(1): p. 60-66.
- Bing, Z., Cesselin, F., Bourgoin, S., Clot, A. M., Hamon, M. und Le Bars, D. (1991). "Acupuncture-like stimulation induces a heterosegmental release of Met-enkephalin-like material in the rat spinal cord." *Pain* 47(1): p. 71-77.

- Birch, S. (2003). "Trigger point-acupuncture point correlations revisited." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 9(1): p. 91-103.
- Bishop, G. H., Landau, W. M. und Jones, M. H. (1958). "Evidence for a Double Peripheral Pathway for Pain." *Science* 128 (3326): p. 712-713.
- Boivie, J. und Meyerson, B. A. (1982). "A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation." *Pain* 13(2): p. 113-126.
- Bolanowski, S. J. und Zwislocki, J. J. (1984). "Intensity and frequency characteristics of pacinian corpuscles. I. Action potentials." *Journal of Neurophysiology* 51(4): p. 793-811.
- Bossut, D. F., Leshin, L. S., Stromberg, M. W. und Malven, P. V. (1983). "Plasma cortisol and beta-endorphin in horses subjected to electro-acupuncture for cutaneous analgesia." *Peptides* 4(4): p. 501-507.
- Cauna, N. und Ross, L. L. (1960). "The fine structure of Meissner's touch corpuscles of human fingers." *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 8: p. 467-482.
- Chambers, M. R., Andres, K. H., v. Duering, M. und Iggo, A. (1972). "The structure and function of the slowly adapting type II mechanoreceptors in hairy skin" *Experimental Physiology* 57(4): p. 417-445.
- Chen, A. C., Liu, F. J., Wang, L. und Arendt-Nielsen, L. (2006). "Mode and site of acupuncture modulation in the human brain: 3D (124-ch) EEG power spectrum mapping and source imaging." *NeuroImage* 29(4): p. 1080-1091.
- Chen, J. und Sandkühler, J. (2000). "Induction of homosynaptic long-term depression at spinal synapses of sensory A delta-fibers requires activation of metabotropic glutamate receptors." *Neuroscience* 98(1): p. 141-148.
- Chen, X. H. und Han, J. S. (1992). "Analgesia induced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different types of opioid receptors: another cross-tolerance study." *Behavioural Brain Research* 47(2): p. 143-149.
- Cheng, R. S. und Pomeranz, B. (1979). "Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms; endorphin and non-endorphin systems." *Life Sciences* 25(23): p. 1957-1962.
- Cho, Z. H., Chung, S. C., Jones, J. P., Park, J. B., Park, H. J., Lee, H. J., Wong, E. K. und Min, B. I. (1998). "New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI." *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 95(5): p. 2670-2673.
- Choi, Y. J., Lee, J. E., Moon, W. K. und Cho, S. H. (2013). "Does the effect of acupuncture depend on needling sensation and manipulation?" *Complementary Therapies in Medicine* 21(3): p. 207-214.
- Chong, P. S. und Cros, D. P. (2004). "Technology literature review: quantitative sensory testing." *Muscle & Nerve* 29(5): p. 734-747.
- Chou, L. W., Hsieh, Y. L., Chen, H. S., Hong, C. Z., Kao, M. J. und Han, T. I. (2011). "Remote therapeutic effectiveness of acupuncture in treating myofascial trigger point of the upper trapezius muscle." *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 90(12): p. 1036-49.

- Clark, W. C. und Yang, J. C. (1974). "Acupunctural analgesia? Evaluation by signal detection theory." *Science* 184(4141): p. 1096-1098.
- Courtney, C. A., Kavchak, A. E., Lowry, C. D. und O'Hearn, M. A. (2010). "Interpreting joint pain: quantitative sensory testing in musculoskeletal management." *Journal of Orthopaedics & Sports Physical Therapy* 40(12): p. 818-825.
- Craig, A. D., Chen, K., Bandy, D. und Reiman, E. M. (2000). "Thermosensory activation of insular cortex." *Nature Neuroscience* 3(2): 184-190.
- Croze, S., Antonietti, C. und Duclaux, R. (1976). "Changes in burning pain threshold induced by acupuncture in man." *Brain Research* 104(2): p. 335-340.
- Deluze, C., Bosia, L., Zirbs, A., Chantraine, A. und Vischer, T. L. (1992). "Electroacupuncture in fibromyalgia: results of a controlled trial." *British Medical Journal* 305(6864): p. 1249-1252.
- Dorsher, P. T. (2008). "Can classical acupuncture points and trigger points be compared in the treatment of pain disorders? Birch's analysis revisited." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 14(4): p. 353-359.
- Dostrovsky, J. O. und Craig, A. D. (2006). "Ascending projection system." *Wall and Melzack's Textbook of Pain* 5: p. 187-203.
- Dubin, A. E. und Patapoutian, A. (2010). "Nociceptors: the sensors of the pain pathway." *Journal of Clinical Investigation* 120(11): p. 3760-3772.
- Duggan, A. W., Grierson, B. T., Headley, P. M. und Maher, J. B. (1978). "The need to control skin temperature when using radiant heat in tests of analgesia." *Experimental Neurology* 61: p. 471-478.
- Duggan, A. W. und Foong, F. W. (1985). "Bicuculline and spinal inhibition produced by dorsal column stimulation in the cat." *Pain* 22(3): p. 249-259.
- Edwards, J. und Knowles, N. (2003). "Superficial Dry Needling and Active Stretching in the Treatment of Myofascial Pain - A Randomised Controlled Trial." *Acupuncture in Medicine* 21(3): p. 80-86.
- Ernst, M. und Lee, M. H. (1986). "Sympathetic effects of manual and electrical acupuncture of the Tsusanli knee point: comparison with the Hoku hand point sympathetic effects." *Experimental Neurology* 94(1): p. 1-10.
- Fernandez-Carnero, J., La Touche, R., Ortega-Santiago, R., Galan-del-Rio, F., Pesquera, J., Ge, H. Y. und Fernandez-de-Las-Penas, C. (2010). "Short-term effects of dry needling of active myofascial trigger points in the masseter muscle in patients with temporomandibular disorders." *Journal of Oro & Facial Pain* 24(1): p. 106-112.
- Fields, H. L., Basbaum, A. L. und Heinricher, M. M. (2006). "Central nervous system mechanisms of pain modulation." in: McMahon, S., Koltzenburg, M., Tracey, I. und Turk, D. C. "Wall and Melzack's Textbook of Pain", Elsevier Saunders, Philadelphia, 5. Auflage: p. 125-142.
- Fields, H. L., Heinricher, M. M. und Mason, P. (1991). "Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits." *Annual Review of Neuroscience* 14: p. 219-245.
- Fillingim, R. B., Ness, T. J., Glover, T. L., Campbell, C. M., Hastie, B. A., Price, D. D. und Staud, R. (2005). "Morphine responses and experimental pain: sex differences in side



- effects and cardiovascular responses but not analgesia." *Journal of Pain* 6(2): p. 116-124.
- Filligim, R. B., Ness, T. J., Glover, T. L., Campbell, C. M., Price, D. D. und Staud, R. (2004). "Experimental pain models reveal no sex differences in pentazocine analgesia in humans." *Anesthesiology* 100(5): p. 1263-1270.
- Fitzgerald, M. (1982). "The contralateral input to the dorsal horn of the spinal cord in the decerebrate spinal rat." *Brain Research* 236(2): p. 275-287.
- Fitzpatrick, D. (2004). "The Somatic Sensory System." in: Purves D., Augustine G. J., Fitzpatrick D., Hall W. C., LaMantia A. S., McNamara J. O., Williams S. M., *Neuroscience*, Sunderland, Massachusetts, 3. Auflage: p. 188-208.
- Foltz, E. L. und White jr., L. E. (1962). "Pain "relief" by frontal cingulumotomy." *Journal of Neurosurgery* 19(2): p. 89-100.
- Fu, Z. H., Wang, J. H., Sun, J. H., Chen, X. Y. und Xu, J. G. (2007). "Fu's subcutaneous needling: Possible clinical evidence of the subcutaneous connective tissue in acupuncture." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 13(1): p. 47-51.
- Gad, J. G. (1892). "Über die Summation von Hautreizen." *Zeitschrift für Klinische Medizin* 20: p. 339-373.
- Geber, C., Klein, T., Azad, S., Birklein, F., Giertmuhlen, J., Hüge, V., Lauchart, M., Nitzsche, D., Stengel, M., Valet, M., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. und Treede, R. D. (2011). "Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study." *Pain* 152(3): p. 548-556.
- Geber, C., Scherens, A., Pfau, D., Nestler, N., Zenz, M., Tölle, T., Baron, R., Treede und R.-D., Maier, C. (2009). "Zertifizierungsrichtlinien für QST-Labore." *Der Schmerz* 23(65): p. 65-69.
- Geissner, E. (1990). "Psychologische Schmerzmodelle. Einige Anmerkungen zur Gate-control-Theorie sowie Überlegungen zu einem mehrfaktoriellen prozessualen Schmerzkonzept." *Der Schmerz* 4(4): p. 184-92.
- Goldman, N., Chen, M., Fujita, T., Xu, Q., Peng, W., Liu, W., Jensen, T. K., Pei, Y., Wang, F., Han, X., Chen, J. F., Schnermann, J., Takano, T., Bekar, L., Tieu, K. und Nedergaard, M. (2010). "Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture." *Nature Neuroscience* 13(7): p. 883-888.
- Ha, H., Tan, E. C., Fukunaga, H. und Aochi, O. (1981). "Naloxone reversal of acupuncture analgesia in the monkey." *Experimental Neurology* 73(1): p. 298-303.
- Halata, Z., Grim, M. und Bauman, K. I. (2003). "Friedrich Sigmund Merkel and his "Merkel cell", morphology, development, and physiology: review and new results." *The Anatomical Record Part A Discoveries in Molecular Cellular and Evolutionary Biology* 271(1): p. 225-239.
- Hämäläinen, H., Vartiainen, M., Karvanen, L. und Jarvilehto, T. (1982). "Paradoxical heat sensations during moderate cooling of the skin." *Brain Research* 251(1): p. 77-81.
- Han, J. S. (2003). "Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies." *Trends in Neurosciences* 26(1): p. 17-22.

- Han, J. S. (2004). "Acupuncture and endorphins." *Neuroscience Letters* 361(1-3): p. 258-261.
- Han, Z., Jiang, Y. H., Wan, Y., Wang, Y., Chang, J. K. und Han, J. S. (1999). "Endomorphin-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat." *Neuroscience Letters* 274(2): p. 75-78.
- Harris, R. E., Gracely, R. H., McLean, S. A., Williams, D. A., Giesecke, T., Petzke, F., Sen, A. und Clauw, D. J. (2006). "Comparison of Clinical and Evoked Pain Measures in Fibromyalgia." *Journal of Pain* 7(7): p. 521-527.
- Harris, R. E., Sundgren, P. C., Pang, Y., Hsu, M., Petrou, M., Kim, S. H., McLean, S. A., Gracely, R. H. und Clauw, D. J. (2008). "Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia." *Arthritis and Rheumatism* 58(3): p. 903-907.
- Härtel, U. und Vogler, E. (2004). "Use and acceptance of classical natural and alternative medicine in Germany-findings of a representative population-based survey." *Forschende Komplementärmedizin und klassische Naturheilkunde* 11(6): p. 327-334.
- He, D., Veiersted, K. B., Hostmark, A. T. und Medbo, J. I. (2004). "Effect of acupuncture treatment on chronic neck and shoulder pain in sedentary female workers: a 6-month and 3-year follow-up study." *Pain* 109(3): p. 299-307.
- He, L. F., Lu, R. L., Zhuang, S. Y., Zhang, X. G. und Pan, X. P. (1985). "Possible involvement of opioid peptides of caudate nucleus in acupuncture analgesia." *Pain* 23(1): p. 83-93.
- Head, H. und Holmes, G. (1911). "Sensory disturbances from cerebral lesions." *Brain* 34(2-3): p. 102 - 254.
- Heine, H. (1988). "Akupunkturtherapie – Perforationen der oberflächlichen Körperfaszie durch kutane Gefäß-Nervenbünde." *Therapeutikon* 4: p. 238-244.
- Ho, W. K. und Wen, H. L. (1989). "Opioid-like activity in the cerebrospinal fluid of pain patients treated by electroacupuncture." *Neuropharmacology* 28(9): p. 961-966.
- Hosobuchi, Y., Adams, J. E. und Linchitz, R. (1977). "Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone." *Science* 197(4299): p. 183-186.
- Huang, C., Wang, Y., Han, J. S. und Wan, Y. (2002). "Characteristics of electroacupuncture-induced analgesia in mice: variation with strain, frequency, intensity and opioid involvement." *Brain Research* 945(1): p. 20-25.
- Huang, W., Pach, D., Napadow, V., Park, K., Long, X., Neumann, J., Maeda, Y., Nierhaus, T., Liang, F. und Witt, C. M. (2012). "Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI—a systematic review and meta-analysis of the literature." *PLoS One* 7(4): e32960.
- Hudson, A. J. (2000). "Pain perception and response: central nervous system mechanisms." *Canadian Journal of Neurological Sciences* 27(1): p. 2-16.
- Hui, K. K., Liu, J., Makris, N., Gollub, R. L., Chen, A. J., Moore, C. I., Kennedy, D. N., Rosen, B. R. und Kwong, K. K. (2000). "Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects." *Human Brain Mapping* 9(1): p. 13-25.

- Ilbuldu, E., Cakmak, A., Disci, R. und Aydin, R. (2004). "Comparison of laser, dry needling, and placebo laser treatments in myofascial pain syndrome." *Photomedicine and Laser Surgery* 22(4): p. 306-311.
- Irnich, D., Behrens, N., Molzen, H., Konig, A., Gleditsch, J., Krauss, M., Natalis, M., Senn, E., Beyer, A. und Schops, P. (2001). "Randomised trial of acupuncture compared with conventional massage and "sham" laser acupuncture for treatment of chronic neck pain." *British Medical Journal* 322(7302): p. 1574-1578.
- Irnich, D. und Beyer, A. (2002). "Neurobiologische Grundlagen der Akupunkturanalgesie." *Der Schmerz* 16(2): p. 93-102.
- Irnich, D., Karg, H., Behrens, N., Lang, P. M., Schreiber, M. A., Krauss, M. und Kröling, P. (2003). "Controlled trial on point specificity of acupuncture in the treatment of lateral epicondylitis (Tennis elbow)." *Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin* 13(4): p. 215-219.
- Itoh, K., Minakawa, Y. und Kitakoji, H. (2011). "Effect of acupuncture depth on muscle pain." *Chinese Medical Journal* 6(1): p. 24.
- Johnson, K. O., Yoshioka, T. und Vega-Bermudez, F. (2000). "Tactile functions of mechanoreceptive afferents innervating the hand." *Journal of Clinical Neurophysiology* 17(6): p. 539-558.
- Kaptchuk, T. J. (2002). "Acupuncture: Theory, Efficacy, and Practice." *Annals of Internal Medicine* 136(5): p. 374-383.
- Karst, M., Rollnik, J. D., Fink, M., Reinhard, M. und Piepenbrock, S. (2000). "Pressure pain threshold and needle acupuncture in chronic tension-type headache - A double-blind placebo-controlled study." *Pain* 88(2): p. 199-203.
- Kashiba, H. und Ueda, Y. (1991). "Acupuncture to the skin induces release of substance P and calcitonin gene-related peptide from peripheral terminals of primary sensory neurons in the rat." *American Journal of Chinese Medicine* 19(3-4): p. 189-197.
- Kim, S. K. und Bae, H. (2010). "Acupuncture and immune modulation." *Autonomic Neuroscience* 157(1-2): p. 38-41.
- Kim, S. K., Park, J. H., Bae, S. J., Kim, J. H., Hwang, B. G., Min, B. I., Park, D. S. und Na, H. S. (2005). "Effects of electroacupuncture on cold allodynia in a rat model of neuropathic pain: mediation by spinal adrenergic and serotonergic receptors." *Experimental Neurology* 195(2): p. 430-436.
- Kimura, K., Masuda, K. und Wakayama, I. (2006). "Changes in skin blood flow and skin sympathetic nerve activity in response to manual acupuncture stimulation in humans." *American Journal of Chinese Medicine* 34(2): p. 189-196.
- Kitade, T. und Hyodo M. (1979). "The effects of stimulation of ear acupuncture points on the body's pain threshold." *American Journal of Chinese Medicine* 7(3): p. 241-252.
- Kitade, T., Minamikawa, M. und Nawata, T. (1981). "An experimental study on the enhancing effects of phenylalanine on acupuncture analgesia." *American Journal of Chinese Medicine* 9(3): p. 243-248.
- Klinke, R., Pape, H.-C., Kurtz, A. und Silbernagl, S. (2003). *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart, Thieme.

- Knardahl, S., Elam, M., Olausson, B. und Wallin, B. G. (1998). "Sympathetic nerve activity after acupuncture in humans." *Pain* 75(1): p. 19-25.
- Knox, V. J., Shum, K. und McLaughlin, D. M. (1977). "Response to cold pressor pain and to acupuncture analgesia in oriental and occidental subjects." *Pain* 4(1): p. 49-57.
- Knox, V. J. und Shum, K. (1977). "Reduction of cold-pressor pain with acupuncture analgesia in highandlow-hypnotic subjects." *Journal of Abnormal Psychology* 86(6): p. 639-643.
- Knox, V. J., Handfield-Jones, C. E. und Shum, K. (1979). "Subject expectancy and the reduction of cold pressor pain with acupuncture and placebo acupuncture." *Psychosomatic Medicine*. 41(6): p. 477-486.
- Knox, V. J., Gekoski, W. L., Shum, K. und McLaughlin, D. M. (1981). "Analgesia for experimentally induced pain: Multiple sessions of acupuncture compared to hypnosis in high- and low-susceptible subjects." *Journal of Abnormal Psychology*. 90(1): p. 28-34.
- Kong, J., Fufa, D. T., Gerber, A. J., Rosman, I. S., Vangel, M. G., Gracely, R. H. und Gollub, R. L. (2005). "Psychophysical outcomes from a randomized pilot study of manual, electro, and sham acupuncture treatment on experimentally induced thermal pain." *Journal of Pain* 6(1): p. 55-64.
- Kong, J., Kaptchuk, T. J., Polich, G., Kirsch, I., Vangel, M., Zyloney, C., Rosen, B. und Gollub, R. (2009). "Expectancy and treatment interactions: A dissociation between acupuncture analgesia and expectancy evoked placebo analgesia." *NeuroImage* 45(3): p. 940-949.
- Kramer, S., Winterhalter, K., Schober, G., Becker, U., Wiegele, B., Kutz, D. F., Kolb, F. P., Zaps, D., Lang, P. M. und Irnich, D. (2009). "Characteristics of electrical skin resistance at acupuncture points in healthy humans." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 15(5): p. 495-500.
- Kumnerddee, W. (2009). "Effectiveness comparison between Thai traditional massage and Chinese acupuncture for myofascial back pain in Thai military personnel: a preliminary report." *Journal of the Medical Association of Thailand* 92 Suppl 1: p. 117-123.
- Lang, P. M., Stoer, J., Schober, G. M., Audette, J. F. und Irnich, D. (2010). "Bilateral acupuncture analgesia observed by quantitative sensory testing in healthy volunteers." *Anesthesia & Analgesia* 110(5): p. 1448-1456.
- Le Bars, D. (2002). "The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones." *Brain Research Reviews* 40(1-3): p. 29-44.
- Leung, A., Khadivi, B., Duann, J. R., Cho, Z. H. und Yaksh, T. (2005). "The effect of Ting point (tendinomuscular meridians) electroacupuncture on thermal pain: a model for studying the neuronal mechanism of acupuncture analgesia." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 11(4): p. 653-661.
- Leung, A. Y., Kim, S. J., Schulteis, G. und Yaksh, T. (2008). "The effect of acupuncture duration on analgesia and peripheral sensory thresholds." *BMC Complementary and Alternative Medicine* 8(18).
- Levine, F. M. und De Simone, L. L. (1991). "The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects." *Pain* 44(1): p. 69-72.
- Li, G., Cheung, R. T., Ma, Q. Y. und Yang, E. S. (2003). "Visual cortical activations on fMRI upon stimulation of the vision-implicated acupoints." *Neuroreport* 14(5): p. 669-673.

- Li, P., Pitsillides, K. F., Rendig, S. V., Pan, H. L. und Longhurst, J. C. (1998). "Reversal of reflex-induced myocardial ischemia by median nerve stimulation: a feline model of electroacupuncture." *Circulation* 97(12): p. 1186-1194.
- Li, W., D. Cobbin, und C. Zaslowski (2008a). "A comparison of effects on regional pressure painthreshold produced by deep needling of LI4 and LI11, individually and in combination." *Complementary Therapies in Medicine* 16(5): p. 278-287.
- Li, X., Petrini, L., Defrin, R., Madeleine, P. und Arendt-Nielsen, L. (2008b). "High resolution topographical mapping of warm and cold sensitivities." *Clinical Neurophysiology* 119(11): p. 2641-2646.
- Lim, T. W., Loh, T., Kranz, H. und Scott, D. "Acupuncture-effect on normal subjects." *Medical Journal of Australia* 1(13): p. 440-442.
- Lin, J. G., Lo, M. W., Wen, Y. R., Hsieh, C. L., Tsai, S. K. und Sun W. Z. (2002). "The effect of high and low frequency electroacupuncture in pain after lower abdominal surgery." *Pain* 99(3): p. 509-514.
- Lin, J. G. und Chen, W. L. (2008). "Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions." *American Journal of Chinese Medicine* 36(4): p. 635-645.
- Lin, M. T., Chandra, A. und Chen-Yen, S. M. (1981). "Effects of needle stimulation of acupuncture loci Nei-Kuan (EH-6), Tsu-San-Li (St-36), San-Yin-Chiao (Sp-6) and Chu-Chih (LI-11) on cutaneous temperature and pain threshold in normal adults." *American Journal of Chinese Medicine* 9(4): p. 305-314.
- Lin, T. B. und Fu, T. C. (2000). "Effect of electroacupuncture on blood pressure and adrenal nerve activity in anesthetized rats." *Neuroscience Letters* 285(1): p. 37-40.
- Linde, K., Buitkamp, M., Schneider, A. und Joos, S. (2012). "Naturheilverfahren, komplementäre und alternative Therapien" in: Böcken J., Braun B., Repschläger U.: *Gesundheitsmonitor 2012*. Gütersloh, Bertelsmann Stiftung.
- Litscher, G., Rachbauer, D., Ropele, S., Wang, L., Schikora, D., Fazekas, F. und Ebner, F. (2004). "Acupuncture using laser needles modulates brain function: first evidence from functional transcranial Doppler sonography and functional magnetic resonance imaging." *Lasers in Medical Science* 19(1): p. 6-11.
- Liu, X. G., Morton, C. R., Azkue, J. J., Zimmermann, M. und Sandkühler, J. (1998). "Long-term depression of C-fibre-evoked spinal field potentials by stimulation of primary afferent A delta-fibres in the adult rat." *European Journal of Neuroscience* 10(10): p. 3069-3075.
- Loaiza, L. A., Yamaguchi, S., Ito, M. und Ohshima, N. (2002a). "Electro-acupuncture stimulation to muscle afferents in anesthetized rats modulates the blood flow to the knee joint through autonomic reflexes and nitric oxide." *Autonomic Neuroscience* 97(2): p. 103-109.
- Loaiza, L. A., Yamaguchi, S., Ito, M. und Ohshima, N. (2002b). "Vasodilatation of muscle microvessels induced by somatic afferent stimulation is mediated by calcitonin gene-related peptide release in the rat." *Neuroscience Letters* 333(2): p. 136-140.
- Lundeberg, T., Eriksson, S., Lundeberg, S. und Thomas, M. (1989). "Acupuncture and sensory thresholds." *American Journal of Chinese Medicine* 17(3-4): p. 99-110.

- Lundeberg, T., Laurell, G. und Thomas, M. (1988). "Effect of acupuncture on sinus pain and experimentally induced pain." *Ear Nose & Throat Journal* 67(8): p. 565-566, 571-572, 574-575.
- Lynn, B. und Perl, E. R. (1977). "Failure of acupuncture to produce localized analgesia." *Pain* 3(4): p. 339-351.
- Ma, C., Wu, S., Li, G., Xiao, X., Mai, M. und Yan T. (2010). "Comparison of miniscalpel-needle release, acupuncture needling, and stretching exercise to trigger point in myofascial pain syndrome." *Clinical Journal of Pain* 26(3): p. 251-257.
- Ma, K.-W. (1992). "The roots and development of Chinese acupuncture: from prehistory to early 20th century." *Acupuncture in Medicine* 10(Suppl): p. 92-99.
- MacPherson, H., Maschino, A. C., Lewith, G., Foster, N. E., Witt, C. M. und Vickers, A. J. (2013). "Characteristics of acupuncture treatment associated with outcome: an individual patient meta-analysis of 17,922 patients with chronic pain in randomised controlled trials." *PLoS One* 8(10): e77438.
- Maier, C., Baron, R., Tolle, T. R., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Gierthmühlen, J., Flor, H., Geber, C. und Häge V. (2010) "Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes." *Pain* 150(3): p. 439-450.
- Malizia, E., Andreucci, G., Paolucci, D., Crescenzi, F., Fabbri, A. und Fraioli, F. (1979). "Electroacupuncture and peripheral beta-endorphin and ACTH levels." *Lancet* 2(8141): p. 535-536.
- Manheimer, E., Cheng, K., Linde, K., Lao, L., Yoo, J., Wieland, S., van der Windt, D. A., Berman, B. M. und Bouter, L. M. (2010) "Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis." *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (1): CD001977.
- Marstedt, G. (2002). "Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin." *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 9*.
- Mayer, D. J., Price, D. D. und Rafii, A. (1977). "Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone." *Brain Research* 121(2): p. 368-372.
- Meissner, W., Weiss, T., Trippe, R. H., Hecht, H., Krapp, C. und Miltner, W. H. (2004). "Acupuncture decreases somatosensory evoked potential amplitudes to noxious stimuli in anesthetized volunteers." *Anesthesia & Analgesia* 98(1): p. 141-147.
- Melin, C., Jacquot, F., Dallel, R. und Artola, A. (2013). "Segmental disinhibition suppresses C-fiber inputs to the rat superficial medullary dorsal horn via the activation of GABAB receptors." *European Journal of Neuroscience* 37(3): p. 417-428.
- Melzack, R., Stillwell, D. M. und Fox, E. J. (1977). "Trigger points and acupuncture points for pain: correlations and implications." *Pain* 3(1): p. 3-23.
- Melzack, R. und Wall, P. D. (1965). "Pain mechanisms: a new theory." *Science* 150(3699): p. 971-979.
- Meyer, R. A., Campbell, J. N. und Raja, S. N. (2006). "Peripheral mechanisms of cutaneous nociception." in: McMahon, S., Koltzenburg, M., Tracey, I. und Turk, D. C. "Wall and Melzack's Textbook of Pain", Elsevier Saunders, Philadelphia, 5. Auflage: p. 3-34.

- Moloney, N. A., Hall, T. M. und Doody, C. M. (2012). "Reliability of thermal quantitative sensory testing: a systematic review." *Journal of Rehabilitation Research & Development* 49(2): p. 191-207.
- Moret, V., Forster, A., Laverrière, M. C., Lambert, H., Gaillard, R. C., Bourgeois, P., Haynal, A., Gemperle, M. und Buchser, E. (1991). "Mechanism of analgesia induced by hypnosis and acupuncture: is there a difference?" *Pain* 45(2): p. 135-40.
- Mücke, M., Cuhls, H., Radbruch, L., Baron, R., Maier, C., Tolle, T., Treede, R. D. und Rolke, R. (2014). "Quantitative sensory testing." *Der Schmerz* 28(6): p. 635-46.
- Murotani, T., Ishizuka, T., Nakazawa, H., Wang, X., Mori, K., Sasaki, K., Ishida, T. und Yamatodani, A. (2010). "Possible involvement of histamine, dopamine, and noradrenalin in the periaqueductal gray in electroacupuncture pain relief." *Brain Research* 1306: p. 62-68.
- Nabeta, T. und Kawakita, K. (2002). "Relief of chronic neck and shoulder pain by manual acupuncture to tender points - A sham-controlled randomized trial." *Complementary Therapies in Medicine* 10(4): p. 217-222.
- Napadow, V., Makris, N., Liu, J., Kettner, N. W., Kwong, K. K. und Hui, K. K. (2005). "Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI." *Human Brain Mapping* 24(3): p. 193-205.
- Ni, M. (1995). "The Yellow Emperor's Classic of Medicine: A New Translation of the Neijing Suwen with Commentary." Shambala Publications, Boston, Massachusetts, 1. Auflage.
- o.V. (1998). "NIH Consensus Conference. Acupuncture." *Jama* 280(17): p. 1518-1524.
- o. V. (2003). "Acupuncture: Review and Analysis of Reports on Controlled Clinical Trials", WHO, <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42414/1/9241545437.pdf?ua=1>. zuletzt geprüft am 12.02.2015
- o. V. (2006). "Akupunktur zur Behandlung von Rücken- und Knieschmerzen wird Kassenleistung." Gemeinsamer Bundesausschuss. Düsseldorf, <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/83/>. zuletzt geprüft am 09.02.2015.
- o. V. (05.11.2012). "Erfolgsbilanz: Fünf Jahre Akupunktur als Kassenleistung." TK-Landesvertretung Baden-Württemberg, TK-News. Stuttgart.
- Okada, K., Oshima, M. und Kawakita, K. (1996). "Examination of the afferent fiber responsible for the suppression of jaw-opening reflex in heat, cold, and manual acupuncture stimulation in rats." *Brain Research* 740(1-2): p. 201-207.
- Otto, M. W. und Dougher, M. J. (1985). "Sex differences and personality factors in responsivity to pain." *Perceptual and motor skills* 61(2): p. 383-390.
- Palmer, S. T., Martin, D. J., Steedman, W. M. und Ravey, J. (2004). "Effects of electric stimulation on C and A delta fiber-mediated thermal perception thresholds." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 85(1): p. 119-128.
- Park, G., Kim, C. W., Park, S. B., Kim, M. J. und Jang, S. H. (2011). "Reliability and usefulness of the pressure pain threshold measurement in patients with myofascial pain." *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 35(3): p. 412-417.
- Pauser, G., Reichmann, C., Baum, M., Benzer, H., Haider, W. und Thoma, H. (1975). "The influence of acupuncture analgesia on the sensation and feeling of pain and the

- autonomic state of the organism (author's transl)." *Wiener Klinische Wochenschrift* 87(1): p. 25-28.
- Pease, D. C. und Quilliam, T. A. (1957). "Electron microscopy of the pacinian corpuscle." *The Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* 3(3): p. 331-342.
- Pert, A., Dionne, R., Ng, L., Bragin, E., Moody, T. W. und Pert, C. B. (1981). "Alterations in rat central nervous system endorphins following transauricular electroacupuncture." *Brain Research* 224(1): p. 83-93.
- Peukert, E. T., Filler, T. J., Hecker, H.-U., Sterling, A. (2005). "Anatomie Atlas Akupunktur." Hippokrates Verlag, Stuttgart.
- Pfau, D. B., Geber, C., Birklein, F. und Treede, R. D. (2012). "Quantitative sensory testing of neuropathic pain patients: potential mechanistic and therapeutic implications." *Current Pain and Headache Reports* 16(3): p. 199-206.
- Ploner, M., Freund, H. J. und Schnitzler, A. (1999). "Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion." *Pain* 81(1-2): p. 211-214.
- Pomeranz, B. (1996). "Scientific research into acupuncture for the relief of pain." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2(1): p. 53-60.
- Pomeranz, B. und Chiu, D. (1976). "Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated." *Life Science* 19(11): p. 1757-1762.
- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R. und Gracely, R. H. (1977). "Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses." *Pain* 3(1): p. 57-68.
- Putz, R. und Pabst, R. (2000). "Sobotta Anatomie Atlas." Urban und Fischer, München, 20. Auflage.
- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B. und Bushnell, M. C. (1997). "Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex." *Science* 277(5328): p. 968-971.
- Randic, M., Jiang, M. C. und Cerne, R. (1993). "Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord." *Journal of Neuroscience* 13(12): p. 5228-5241.
- Raud, J., Lundeberg, T., Brodda-Jansen, G., Theodorsson, E. und Hedqvist, P. (1991). "Potent anti-inflammatory action of calcitonin gene-related peptide." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 180(3): p. 1429-1435.
- Reston, J. (1971). "Now, about my operation in Peking; Now, let me tell you about my appendectomy in Peking." *New York Times*. New York. p. 1-2.
- Rexed, B. (1952). "The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat." *Journal of Comparative Neurology* 96(3): p. 414-495.
- Reynolds, D. V. (1969). "Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation." *Science* 164(3878): p. 444-445.
- Rolke, R. (2009). "Diagnostischer „Work-up“ neuropathischer Schmerzen in der klinischen Praxis: Quantitative sensorische Testung als komplementäres Verfahren zur konventionellen Elektrophysiologie." *Klinische Neurophysiologie* 40(3): p. 177-182.



- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I. C., Braune, S., Flor, H., Huge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihofner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M. und Wasserka, B. (2006a). "Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values." *Pain* 123(3): p. 231-243.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F. und Treede, R. D. (2006b). "Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials." *European Journal of Pain* 10(1): p. 77-88.
- Rosted, P., Griffiths, P. A., Bacon, P. und Gravill, N. (2001). "Is there an effect of acupuncture on the resting EEG?" *Complementary Therapies in Medicine* 9(2): p. 77-81.
- Sandkühler, J. (2005). "Neurobiologische Grundlagen des Schmerzgedächtnisses." *Psychoneuro* 31(2): p. 77-80.
- Sandkühler, J. (1996). "The organization and function of endogenous antinociceptive systems." *Progress in Neurobiology* 50(1): p. 49-81.
- Sandkühler, J. (2000). "Long-lasting analgesia following TENS and acupuncture: Spinal mechanisms beyond gate control." *Proceedings of the 9th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management* 16: p. 359-369.
- Sandkühler, J., Chen, J. G., Cheng, G. und Randic, M. (1997). "Low-frequency stimulation of afferent A-delta-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat." *Journal of Neuroscience* 17(16): p. 6483-6491.
- Schepers, R. J. und Ringkamp, M. (2009). "Thermoreceptors and thermosensitive afferents." *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 33(3): p. 205-212.
- Schliessbach, J., van der Klift, E., Arendt-Nielsen, L., Curatolo, M. und Streitberger, K. (2011). "The Effect of Brief Electrical and Manual Acupuncture Stimulation on Mechanical Experimental Pain." *Pain Medicine* 12(2): p. 268-275.
- Schliessbach, J., van der Klift, E., Siegenthaler, A., Arendt-Nielsen, L., Curatolo, M. und Streitberger, K. (2012). "Does acupuncture needling induce analgesic effects comparable to diffuse noxious inhibitory controls?" *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*: p. 785613.
- Schnitzler, A. und Ploner, M. (2000). "Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception." *Journal of Clinical Neurophysiology* 17(6): p. 592-603.
- Sherrington, C. S. (1906). "The integrative action of the nervous system." London Constable.
- Shukla, S., Torossian, A., Duann, J. R. und Leung, A. (2011). "The analgesic effect of electroacupuncture on acute thermal pain perception-a central neural correlate study with fMRI." *Molecular Pain* 7(45).
- Shy, M. E., Frohman, E. M., So, Y. T., Arezzo, J. C., Cornblath, D. R., Giuliani, M. J., Kincaid, J. C., Ochoa, J. L., Parry, G. J. und Weimer, L. H. (2003). "Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 60(6): p. 898-904.
- Singh, B. B., Wu, W. S., Hwang, S. H., Khorsan, R., Der-Martirosian, C., Vinjamury, S.P., Wang, C.N. und Lin SY. (2006). "Effectiveness of acupuncture in the treatment of fibromyalgia." *Alternative Therapies in Health and Medicine* 12(2): p. 34-41.

- Sprenger, C., Finsterbusch, J. und Büchel, C. (2015). "Spinal Cord–Midbrain Functional Connectivity Is Related to Perceived Pain Intensity: A Combined Spino-Cortical fMRI Study." *Journal of Neuroscience* 35(10): p. 4248-4257.
- Sprenger, C., Bingel, U. und Büchel, C. (2011). "Treating pain with pain: Supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation." *Pain* 152(2): p. 428-439.
- Sprott, H., Jeschonneck, M., Grohmann, G. und Hein, G. (2000). "Changes in microcirculation above tender points in patients with fibromyalgia mediated by acupuncture." *Wiener Klinische Wochenschrift* 112(13): p. 580-586.
- Srbely, J. Z., Dickey, J. P., Lee, D. und Lowerison, M. (2010). "Dry needle stimulation of myofascial trigger points evokes segmental anti-nociceptive effects." *Journal of Rehabilitation Medicine* 42(5): p. 463-468.
- Stewart, D., Thomson, J. und Oswald, I. (1977). "Acupuncture analgesia: an experimental investigation." *British Medical Journal* 1(6053): p. 67-70.
- Stenken, J. A., Church, M. K., Gill, C. A. und Clough, G. F. (2010) "How minimally invasive is microdialysis sampling? A cautionary note for cytokine collection in human skin and other clinical studies." *The AAPS Journal* 12(1): p. 73-78.
- Stern, J. A., Brown, M., Ulett, G. A. und Sletten, I. (1977). "A comparison of hypnosis, acupuncture, morphine, valium, aspirin, and placebo in the management of experimentally induced pain." *Annals of the New York Academy of Sciences*. 296: p. 175-193.
- Stux, G., Pomeranz, B. und Stiller, N. (2003). "Akupunktur - Lehrbuch und Atlas." Springer Verlag, Berlin, 6. Auflage.
- Sun, Z. H. und Feng, C. X. (2007). "The clinical observation on acupuncture at Xuanzhong (GB 39) and Ashi points for treatment of orthopedic postoperative pain." *Zhongguo Zhen Jiu* 27(12): p. 895-897.
- Targino, R. A., Imamura, M., Kaziyama, H. H., Souza, L. P., Hsing, W. T., Furlan, A. D., Imamura, S. T. und Azevedo Neto, R. S. (2008). "A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia." *Journal of Rehabilitation Medicine* 40(7): p. 582-8.
- Tillu, A., Roberts, C. und Tillu, S. (2001). "Unilateral versus bilateral acupuncture on knee function in advanced osteoarthritis of the knee--a prospective randomised trial." *Acupuncture in Medicine* 19(1): p.15-18.
- Tjen, A. L., Li, P. und Longhurst, J. C. (2003). "Prolonged inhibition of rostral ventral lateral medullary premotor sympathetic neurons by electroacupuncture in cats." *Autonomic Neuroscience* 106(2): p. 119-131.
- Tobbackx, Y., Meeus, M., Wauters, L., De Vilder, P., Roose, J., Verhaeghe, T. und Nijs, J. (2013). "Does acupuncture activate endogenous analgesia in chronic whiplash-associated disorders? A randomized crossover trial." *European Journal of Pain* 17(2): p. 279-289.
- Treede, R. D. (2011). "Das somatosensorische System. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie." Schmidt, R. F. und Heckmann, M. (Hrsg.). p. 273 - 297, Heidelberg: Springer Medizin.

- Treede, R. D., Rolke, R., Andrews, K. und Magerl, W. (2002). "Pain elicited by blunt pressure: neurobiological basis and clinical relevance." *Pain*, 98(3): p. 235-240.
- Trepel, M. (2003). "Neuroanatomie. Struktur und Funktion." Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Trinh, K. V., Phillips, S. D., Ho, E. und Damsma K. (2004) "Acupuncture for the alleviation of lateral epicondyle pain: a systematic review." *Rheumatology (Oxford)*, 43(9): p. 1085-1090.
- Unschuld, P. U. (1997). "Chinesische Medizin." C.H. Beck, München.
- Umino, M., Shimada, M. und Kubota, Y. (1984). "Effects of acupuncture anesthesia on the pituitary gland." *The Bulletin of Tokyo Medical and Dental University* 31(2): p. 93-98.
- Vacca-Galloway, L. L., Naftchi, N. E., Arakawa, K., Guan, X. M. und Ai, M. K. (1985). "Alterations of immunoreactive substance P and enkephalins in rat spinal cord after electroacupuncture." *Peptides* 6 (1): p. 177-188.
- Valeriani, M., Le Pera, D., Restuccia, D., de Armas, L., Maiese, T., Tonali, P., Vigeveno, F. und Arendt-Nielsen, L. (2005). "Segmental inhibition of cutaneous heat sensation and of laser-evoked potentials by experimental muscle pain." *Neuroscience* 136(1): p. 301-309.
- Vickers, A. J., Cronin, A. M., Maschino, A. C., Lewith, G., MacPherson, H., Foster, N. E., Sherman, K. J., Witt, C. M. und Linde, K. (2012). "Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis." *Archives of internal medicine* 172(19): p.1444-53.
- Voets, T., Droogmans, G., Wissenbach, U., Janssens, A., Flockerzi, V. und Nilius, B. (2004). "The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels." *Nature* 430(7001): p. 748-754.
- Vogt, B. A., Pandya, D. N. und Rosene, D. L. (1987). "Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents." *Journal of Comparative Neurology* 262(2): p. 256-270.
- Wang, S. M., Lin, E. C., Maranets, I. und Kain, Z. N. (2009). "The impact of asynchronous electroacupuncture stimulation duration on cold thermal pain threshold." *Anesthesia & Analgesia* 109(3): p. 932-935.
- Werner, M. U., Petersen, M. A. und Bischoff, J. M. (2013). "Test-retest studies in quantitative sensory testing: a critical review." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 57(8): p. 957-963.
- White, A. (2011). "An introduction to western medical acupuncture." Edinburgh, Churchill Livingstone Elsevier.
- White, A. und Ernst, E. (2004). "A brief history of acupuncture." *Rheumatology* 43(5): p. 662-663.
- Willis, W. D. und Westlund, K. N. (1997). "Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain." *Journal of Clinical Neurophysiology* 14(1): p. 2-31.
- Wise, E. A., Price, D. D., Myers, C. D., Heft, M. W. und Robinson, M. E. (2002). "Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception." *Pain* 96(3): p. 335-342.

- Wu, H. C., Liu, Y. C., Ou, K. L., Chang, Y. H., Hsieh, C. L., Tsai, A. H., Tsai, H. T., Chiu, T. H., Hung, C. J. und Lee C. C. (2009). "Effects of acupuncture on post-cesarean section pain." *Chinese Medical Journal (Engl)* 122(15): p. 1743-1748.
- Wu, M. T., Hsieh, J. C., Xiong, J., Yang, C. F., Pan, H. B., Chen, Y. C., Tsai, G., Rosen, B. R. und Kwong, K. K. (1999). "Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain-preliminary experience." *Radiology* 212(1): p. 133-141.
- Wu, M. T., Sheen, J. M., Chuang, K. H., Yang, P., Chin, S. L., Tsai, C. Y., Chen, C. J., Liao, J. R., Lai, P. H., Chu, K. A., Pan, H. B. und Yang, C. F. (2002). "Neuronal specificity of acupuncture response: a fMRI study with electroacupuncture." *NeuroImage* 16(4): p. 1028-1037.
- Xie, G. X., Han, J. S. und Holtt, V. (1983). "Electroacupuncture analgesia blocked by microinjection of anti-beta-endorphin antiserum into periaqueductal gray of the rabbit." *International Journal of Neuroscience* 18(3-4): p. 287-291.
- Xu, W. D., Zhu, B., Rong, P. J., Bei, H., Gao, X. Y. und Li, Y. Q. (2003). "The pain-relieving effects induced by electroacupuncture with different intensities at homotopic and heterotopic acupoints in humans." *American Journal of Chinese Medicine* 31(5): p. 791-802.
- Xue, C. C., Dong, L., Polus, B., English, R. A., Zheng, Z., Da Costa, C., Li, C. G. und Story, D. F. (2004). "Electroacupuncture for Tension-type Headache on Distal Acupoints only: A Randomized, Controlled, Crossover Trial." *Headache* 44(4): p. 333-341.
- Yoon, S. H., Koga, Y., Matsumoto, I. und Ikezono, E. (1986). "Clinical study of objective pulse diagnosis." *American Journal of Chinese Medicine* 14(3-4): p. 179-83.
- Yoshimoto, K., Fukuda, F., Hori, M., Kato, B., Kato, H., Hattori, H., Tokuda, N., Kuriyama, K., Yano, T. und Yasuhara, M. (2006). "Acupuncture stimulates the release of serotonin, but not dopamine, in the rat nucleus accumbens." *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 208(4): p. 321-326.
- Yuan, J., Purepong, N., Kerr, D. P., Park, J., Bradbury, I. und McDonough, S. (2008). "Effectiveness of acupuncture for low back pain: a systematic review." *Spine* 33(23): p. 887-900.
- Zaslowski, C. J., Cobbin, D., Lidums, E. und Petocz, P. (2003). "The impact of site specificity and needle manipulation on changes to pain pressure threshold following manual acupuncture: A controlled study." *Complementary Therapies in Medicine* 11(1): p. 11-21.
- Zhang, W., Luo, F., Qi, Y., Wang, Y., Chang, J., Woodward, D. J., Chen, A. C. und Han, J. (2003). "Modulation of pain signal processing by electric acupoint stimulation: an electroencephalogram study." *Beijing Da Xue Xue Bao* 35(3): p. 236-240.
- Zhang, W. T., Jin, Z., Huang, J., Zhang, L., Zeng, Y. W., Luo, F., Chen, A. C. und Han, J. S. (2003). "Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI." *Neuroreport* 14(12): p. 1591-1596.
- Zhang, Y., Li, A., Xin, J., Lao, L., Ren, K., Berman, B. M., Tan, M. und Zhang, R. X. (2011). "Involvement of spinal serotonin receptors in electroacupuncture anti-hyperalgesia in an inflammatory pain rat model." *Neurochemical Research* 36(10): p. 1785-1792.

- Zhao, Z. Q. (2008). "Neural mechanism underlying acupuncture analgesia." *Progress in Neurobiology* 85(4): p. 355-375.
- Zhou, W., Fu, L. W., Tjen, A. L., Li, P. und Longhurst, J. C. (2005). "Afferent mechanisms underlying stimulation modality-related modulation of acupuncture-related cardiovascular responses." *Journal of Applied Physiology* 98(3): p. 872-880.
- Zhou, Z. F., Du, M. Y., Wu, W. Y., Jiang, Y. und Han, J. S. (1981). "Effect of intracerebral microinjection of naloxone on acupuncture- and morphine-analgesia in the rabbit." *Scientia Sinica* 24(8): p. 1166-1178.
- Zhu, B., Xu, W. D., Rong, P. J., Ben, H. und Gao, X. Y. (2004). "A C-fiber reflex inhibition induced by electroacupuncture with different intensities applied at homotopic and heterotopic acupoints in rats selectively destructive effects on myelinated and unmyelinated afferent fibers." *Brain Research* 1011(2): p. 228-237.
- Zijlstra, F. J., van den Berg-de Lange, I., Huygen, F. J. und Klein, J. (2003). "Anti-inflammatory actions of acupuncture." *Mediators of Inflammation* 12(2): p. 59-69.

## Geräteverzeichnis

- Akupunktur-Nadel-Stimulator - AS Super 4, Schwa-Medico, Ehringshausen, Deutschland
- Thermotester - TSA II, Medoc, RamatIshai, Israel
- Von Frey Filamente - MARSTOCKnervtest, Marburg, Deutschland
- Nadelstimulatoren - MRC Systems GmbH, Heidelberg, Deutschland
- Druckalgometer - FDK20, Wagner Instruments, Greenwich, Connecticut, USA

## Anhang

### I. QST Befundungsbogen

### II. QST Eingabemaske

- Thermische Schwellen
- Taktile Empfindungsschwellen
- Mechanische Schmerzschwellen
- Mechanische Schmerzsensitivität und Allodynie
- Wind-Up-Ratio
- Vibration
- Druckschmerzschwelle

## I. QST Befundungsbogen

## ACU QST II

Patienten-ID: \_\_\_\_\_

Arme Beine **I. Schwellen der  
Temperaturwahrnehmung:****Rechte Körperseite**

Kaltschwelle (CDT)	Warmschwelle (WDT)

$\Delta T$ (°C)	$\Delta T$ (°C)

	Thermische Unterschiedschwelle (TSL)
warm	
kalt	
warm	
kalt	
warm	
kalt	

paradoxe Hitzeempfindungen: \_\_\_\_\_

Kälteschmerz (CPT)	Wärmeschmerz (HPT)

Mittlere Schmerzschwelle

**Linke Körperseite**

Kaltschwelle (CDT)	Warmschwelle (WDT)

$\Delta T$ (°C)	$\Delta T$ (°C)

	Thermische Unterschiedschwelle (TSL)
warm	
kalt	
warm	
kalt	
warm	
kalt	

paradoxe Hitzeempfindungen: \_\_\_\_\_

Kälteschmerz (CPT)	Wärmeschmerz (HPT)

Mittlere Schmerzschwelle



**2. Taktile Detektionsschwelle**  
**Rechte Körperseite**

Überschwellig (mN)	Unterschwellig (mN)

**3. Mech. Schmerzschwelle**  
**Rechte Körperseite**

Unterschwellig (mN)	Überschwellig (mN)

**4. Druckschmerzschwelle**  
**Rechte Körperseite**

kg

**5. Vibration**  
**Rechte Körperseite**

/8

**Linke Körperseite**

Überschwellig (mN)	Unterschwellig (mN)

**Linke Körperseite**

kg

**Linke Körperseite**

/8

**6. Differenzierte Hyperalgesie- und Allodynietestung**

**Rechte Körperseite**

128		CW		32		256		BR	
CW		256		128		8		32	
32		128		BR		CW		16	
256		8		CW		QT		128	
BR		32		16		128		512	
8		QT		256		64		CW	
16		BR		512		32		64	
QT		64		8		512		256	
512		16		64		BR		QT	
64		512		QT		16		8	

**Wind up**


**Linke Körperseite**

8		16		QT		512		64	
QT		BR		64		16		512	
256		512		8		64		QT	
64		32		512		BR		16	
CW		64		256		QT		8	
512		128		16		32		BR	
128		QT		CW		8		256	
16		CW		BR		128		32	
32		8		128		256		CW	
BR		256		32		CW		128	

**Wind up**


## II. QST Eingabemaske

<b>QST-Befundbogen</b>		Screening-Nr.: Frau Müller, Ramona		
Proband/Patient ID:		Areal (Gesicht/Hand/Fuß): Handrücken		
Initialen:		sonstiges Areal:		
Datum:	29.06.2015	Kontroll-Seite (r/l):		
Geburtsdatum:	25.11.1980	Test-Seite (r/l): rechts		
Alter (Jahre):	34	Diagnose:		
Test	Variablen	Modalität	Kontrollseite	Testseite
a.		<b>Thermische Testung:</b>		
	1.	<b>Kaltschwelle</b> (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	2.	<b>Warmschwelle</b> (Differenz von der Basistemperatur)	°C	°C
	3.	<b>Unterschiedsschwelle (TSL)</b>	°C	°C
	4.	<b>Paradoxe Hitzeempfindung</b>	0 /3	0 /3
	5.	<b>Kälteschmerzschwelle</b>	°C	°C
	6.	<b>Hitzeschmerzschwelle</b>	°C	°C
b.	7.	<b>Taktile Detektionsschwelle</b>	mN	mN
c.	8.	<b>Mechanische Schmerzschwelle</b>	mN	mN
d.		<b>S/R-Funktion:</b>		
	9.	<b>Schmerzsensitivität für Nadelstiche</b> (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
	10.	<b>Allodynie</b> (mittlere Empfindungsstärke)	0,00	0,00
e.	11.	<b>Wind-up (Ratio)</b> (Empfindungsstärke der Reizserie 1Hz/Einzelreiz)		
f.	12.	<b>Vibrationsschwelle</b>	/8	/8
g.	13.	<b>Druckschmerzschwelle über Muskel</b>	kPa	kPa

**Beurteilung:**

---

## Schwellen für Temperaturwahrnehmung

### Kontrollareal

	Kaltschwelle °C	Warmschwelle °C
1		
2		
3		

$\Delta T$ (°C)	$\Delta T$ (°C)

TSL °C
warm
kalt
warm
kalt
warm
kalt

Kälteschmerz °C	Hitzeschmerz °C
1	
2	
3	

mittlere Schmerzschwelle	
Kälte	Hitze

### Unterschiedsschwelle warm/kalt

### Hitzeempfindung /3 Kaltreizen

### Testareal

	Kaltschwelle °C	Warmschwelle °C
1		
2		
3		

$\Delta T$ (°C)	$\Delta T$ (°C)

TSL °C
warm
kalt
warm
kalt
warm
kalt

Kälteschmerz °C	Hitzeschmerz °C
1	
2	
3	

mittlere Schmerzschwelle	
Kälte	Hitze

### Unterschiedsschwelle warm/kalt

### Hitzeempfindung /3 Kaltreizen

## Taktile Detektionsschwelle

### Kontrollareal

<b>mN</b>	
überschwellig	unterschwellig
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### mittlere Schwelle in mN

### Testareal

<b>mN</b>	
überschwellig	unterschwellig
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Mechanische Schmerzschwelle (Nadelreiz)

### Kontrollareal

mN	
unterschwellig	überschwellig
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

### mittlere Schwelle in mN

### Testareal

mN	
unterschwellig	überschwellig
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

## Differenzierte Hyperalgesie- und Allodynietesting

### Kontrollareal

128	
CW	
32	
256	
BR	
8	
16	
QT	
512	
64	

CW	
256	
128	
8	
32	
QT	
BR	
64	
16	
512	

32	
128	
BR	
CW	
16	
256	
512	
8	
64	
QT	

256	
8	
CW	
QT	
128	
64	
32	
512	
BR	
16	

BR	
32	
16	
128	
512	
CW	
64	
256	
QT	
8	

### Testareal

8	
QT	
256	
64	
CW	
512	
128	
16	
32	
BR	

16	
BR	
512	
32	
64	
128	
QT	
CW	
8	
256	

QT	
64	
8	
512	
256	
16	
CW	
BR	
128	
32	

512	
16	
64	
BR	
QT	
32	
8	
128	
256	
CW	

64	
512	
QT	
16	
8	
BR	
256	
32	
CW	
128	

### Mittlere Schmerzschätzung

#### Kontrollareal

#### Testareal

Nadelreize

Allodynie

## Wind-Up

### Kontrollareal

Rating für	
1. Reiz	Reizserie

### Testareal

Rating für	
1. Reiz	Reizserie

### mittlere Ratio

\* = Das Rating für den ersten Reiz allein (oder ersten Reiz sowie Reizserie) war stets 0, so dass keine Wind up-Ratio angegeben werden kann.



## Vibration

Kontrollareal

/8


Testareal

/8


Mittelwert

/8

--

/8

--

## Druckschmerzschwelle

Kontrollareal

kg	in kPa

Testareal

kg	in kPa

Die Eingabe kann in kg oder kPa erfolgen!

Mittlere Schwelle

kg

--

kg

--

kPa

--

kPa

--

## Eidesstattliche Versicherung

**Bader, Julia**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Untersuchung homo- und heterosegmentaler Soforteffekte der  
Elektrostimulationsakupunktur auf die sensorische Detektion und Nozizeption**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**Bibertal, 16.03.2018**

---

Ort, Datum

**Julia Bader**

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand