



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Smärtlindring vid akupunkturbehandling på smådjur

Julia Jensen



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:62

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Smärtlindring vid akupunkturbehandling på smådjur

Analgesic effect of acupuncture in small animals

Julia Jensen

Handledare:

Lars-Erik Appelgren, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Publiceras med tillstånd av Djursjukhuset Albano. Fotograf: Magnus Svensson, Smajl studio.

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:62
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Akupunktur, elektroakupunktur, analgesi, smärtlindring, smådjur.

Key words: Acupuncture, electroacupuncture, pain management, analgesia, small animals.

INNEHÅLL

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Historia	3
Utrustning.....	3
Analgesi.....	3
Material och metoder	4
Litteraturoversikt.....	4
Traditionella synen på akupunktur	4
De Qi.....	4
Akupunkturpunkter.....	4
Verkningsmekanismer vid smärtlindring	5
Gatewayteorin.....	5
Aktivering av GABA-receptorer samt frisättning av serotonin och noradrenalin.....	6
Frisättning av endogena opioider	7
Frisättning av antiinflammatoriska cytokiner	8
Minskad hjärnaktivitet i limbiska systemet och ökad i hypotalamus	8
CCK-8.....	9
Placeboeffekt.....	9
Bieffekter.....	9
Kontradiktioner	9
Diskussion.....	10
Referenser	12

SAMMANFATTNING

Akupunktur har används i många år som behandling mot diverse sjukdomstillstånd, bland annat som smärtlindring. Om man kan använda akupunktur som ett komplement till medicinsk smärtlindring, skulle man få billigare och säkrare behandlingar och sövningar. Denna artikel är ett försök i att reda ut om det finns vetenskaplig grund till akupunkturers analgetiska effekt, och hur detta verkar i kroppen.

Flera forskare har genomfört studier som förklarar hur smärtlindringsmekanismen verkar, och jag går här igenom 6 teorier: gatewayteorin, aktivering av GABA-receptorer samt frisättning av serotonin och noradrenalin, frisättning av endogena opioider, frisättning av antiinflammatoriska cytokiner, ändrad aktivitet i olika delar av hjärnan, och halten cholecystokinin octapeptid (CCK-8). Det finns flera motsägande artiklar till många av teorierna, men den teori som verkar ha störst belägg är frisättning av endogena opioider. Naloxon, som är en opioidantagonist för alla opioidreceptorer, blockerar analgesi som uppstått efter akupunktur, likaväl som den blockerar analgesi från morfin. Detta är en återkommande upptäckt, och endogena opioider verkar bidra stort till smärtlindringen efter akupunkturbehandling.

Det har även visat sig att halten av CCK-8, som är individuell, styr graden av analgesi. Ju mer CCK-8 individen har, desto lägre analgesi upplevs. Ett alternativ till individer som inte uppnår terapeutisk effekt efter behandling är att byta metod. Det finns tecken på att de som inte svarar på manuell akupunktur, upplever analgesi av elektroakupunktur. Att få effekt genom en så enkel handling som att byta metod skulle hjälpa många individer med kroniska smärttillstånd, som tidigare inte svarat på behandling.

Det har dock visat sig att placebobehandling kan ha nästan lika hög effekt som akupunkturbehandling. Samtidigt som det har gjorts många studier som visar att akupunktur ger signifikant bättre resultat än placebo, så kommer de flesta av dessa studier från Asiatiska länder som har visat sig ge fler positiva resultat i akupunkturförsök än resten av världen, vilket måste ha i åtanke.

SUMMARY

Acupuncture has been used for thousands of years, but it is mainly for the past 40 years it has been considered a form of treatment in Europe. One of the most frequent conditions treated with acupuncture is pain. If needles could be used as a complement to medical treatment, costs would go down and the treatments would be safer, with lesser risk of over dosing. I would like to find out if there is, in the literature, any scientific evidence for the analgesic effect of acupuncture, and if so, how it works.

I have focused on describing 6 theories of the mechanism of action: the gateway theory, activation of GABA receptors and secretion of serotonin and noradrenalin, secretion of endogenous opioids, secretion of anti inflammatory cytokines, altered activity in the brain, and the level of cholecystokinin octapeptide (CCK-8). There are many scientists arguing against acupuncture, but the theory that seems to have the most proof is secretion of endogenous opioids. Naloxone, an antagonist for all three opioid receptors, inhibits the analgesic effect from both acupuncture and morphine. This is a reoccurring finding, which argues that endogenous opioids are important mediators in acupuncture analgesia.

Another way of changing the therapeutic effect is by change of methods. Studies have shown that individuals who do not respond to manual acupuncture, will in some cases respond to electroacupuncture. By changing method, it might be possible to help non-responding patients by very simple means.

The placebo effect has always been discussed in this area, and there is still no definite answer to how big a role it has. Some studies show that placebo treatment results in nearly as high beneficial effects as acupuncture treatment. Other studies show results that beg to differ, although one must keep in mind that most of the studies concerning acupuncture originate from Asia, a continent which produces a higher amount of positive results in acupuncture studies than the rest of the world. That is not to say they are not trustworthy.

INLEDNING

Historia

Akupunktur (insättning av en eller flera nålar i kroppen för att uppnå terapeutisk effekt) har varit en behandlingsmetod i Kina i ca 5000 år, och sägs ha spridit sig till Europa på 1500-talet (Krokmors Wretemark, 2013). Dock finns tecken på att akupunktur utfördes i Europa för över 5200 år sedan. Ismannen "Ötzi" hittades djupfryst i Österrike 5200 år efter sin död. Han hade tatueringar på kroppen, som till stor del överensstämmer med akupunkturpunkter, som används idag för artrit och buksmärter. Vid obduktion fann man att Ötzi hade artrit på flera ställen samt piskmask i tarmen. Detta tyder på att akupunktur har utövats i Europa för flera tusen år sedan (Hielm-Björkman, 2007; Singh & Ernst, 2008). Trots att akupunktur länge funnits i Europa, var det främst på 1970-talet som det började användas som en behandlingsmetod, och då även för djur (Schoen, 2001).

Enligt det traditionella kinesiska synsättet finns det 14 meridianer i kroppen, i dessa flödar Qi: energi. Längs meridianerna finns 365 akupunkturpunkter, som används för att rätta till störningar i energiflödet. Rättas inte störningen till uppstår sjukdom (Ernst, 2006). Akupunkturpunkterna ses som en kommunikationspunkt där man kan påverka flödet i meridianerna (Langevin & Yandow, 2002).

Utrustning

I den manuella akupunkturen använder man sig av nålar i rostfritt stål. För smådjur är de 1,25 – 5 cm långa. De är flexibla och kan böjas 90 grader. Nålen förs in snabbt i huden och roteras/dras därefter i (Schoen, 2001). När nålen går in på rätt ställe sker *de qi*, som anses vara grunden i teorin om hur akupunktur fungerar (Langevin & Yandow, 2002). Vid manuell akupunktur (MA) manipuleras nålen med rotationer och drag. Detta ersätts i elektroakupunktur (EA) genom att tillföra ström till nålarna.



Figur 1: Elektroakupunktur. Publiceras med tillstånd från Regiondjursjukhuset Bagarmossen. Fotograf: Magnus Svensson, Smajl studio.

Analgesi

Akupunktur som analgesihjälp är ett viktigt forskningsområde, som skulle kunna ge säkrare och billigare sövningar med lägre narkosåtgång. I denna artikel ska jag gå igenom hur smärtlindringsmekanismen anses verka vid akupunkturbehandlingar. Det råder delade meningar om hur effektiv akupunktur är som behandling, och nedan följer ett försök att klargöra vissa egenskaper hos denna alternativa behandlingsform.

MATERIAL OCH METODER

Databaserna som använts är Web of science, Google scholar, Primo samt Science direct. Sökorden var: (Mechanism of) acupuncture, i kombination med canine/dog/veterinary samt pain management/analgesia.

Avgränsningar: equine, horses.

LITTERATURÖVERSIKT

Traditionella synen på akupunktur

De Qi

De qi är en karakteristisk känsla av nålmanipulationen, som hos patienten kan upplevas som domnad, tunghet, uttänjning och ömhet som sprider sig (Wu *et al.*, 1999). För att uppnå känslan av *de qi* roteras och dras nålen upp och ner, vilket resulterar i att muskelfibrerna under utsätts för mekanisk stress och skada (Zhao, 2008). Akupunktören känner *de qi* som att det ”dras” i nålen, samt motstånd till ytterligare nålrörelser. Det är generellt vedertaget att *de qi* är nödvändigt för att akupunktur ska ha klinisk effekt. I ett försök gav akupunktur signifikant högre grad av *de qi* än ytliga stick, det gav även mindre smärta än ytligt stick (Wu *et al.*, 1999).

Kinesiska forskare visade i en studie på människor hur viktig nålmanipulationen var. Genom att stimulera 2 akupunkturpunkter och en icke-akupunkturpunkt, mättes med hjälp av fMRT (funktionell MagnetResonansTomografi) aktiveringen i hjärnan. Det visade sig att det inte var någon signifikant skillnad mellan aktiveringen som skedde av akupunktur på akupunkturpunkterna, jämfört med på icke-akupunkturpunkten. Det intressanta var dock att vid rotation av nålen syntes kraftigare aktivering i hjärnan. Detta syntes inte vid rotation vid icke-akupunkturpunkterna. Även vid stimulering av icke-akupunkturpunkt kände en tredjedel av försökspersonerna tecken, som är typiska för *de qi*. Denna känsla blev också kraftigare av nålrotation (Fang *et al.*, 2004).

Vid en pilotstudie på människor visade det sig att *de qi* främst uppnåddes av riktig akupunktur, jämfört med falska nålar (nålar med trubbig ände som fungerar som ett teleskop, och dras ihop i en hylsa istället för att penetrera huden). Författarna resonerar att man kan använda *de qi* som indikation på om behandlingen kommer att ha klinisk effekt eller ej (Kong *et al.*, 2005).

Akupunkturpunkter

Hudkonduktivitet

Flera forskare menar att hudresistansen - inhibitorisk komponent mot elektrisk ström mellan två närliggande elektroder (Cho & Chun, 1994) - är lägre vid akupunkturpunkter. Dock beror värdet man får av hudresistansen bland annat på hur hårt tryck som appliceras på elektroden och kontakttiden (Ramey, 2001). Upprepade försök på människa kunde dock inte ge något mönster för hudresistansen på 8 par akupunkturpunkter (Cho & Chun, 1994).

Nervdensitet

Det finns tecken på att akupunkturpunkter har högre andel nervändar än övriga ytor. I ett försök med råttor märktes A-fibrer (som leder akut smärta) och C-fibrer (som leder kronisk smärta) upp, och det visade sig att deras nervändar korrelerar till stor del med antingen akupunkturpunkter eller meridianlinjer. Även större delen av de djupare sensoriska nervändarna befann sig i muskulära akupunkturpunkter. Dock var det inte tydligt i studien hur nära akupunkturpunkterna nervändarna behövde vara för att de ansågs ha korrelation (Li *et al.*, 2004). Ramey (2001) menar att även om flera akupunkturpunkter ligger i närheten av nervändar, finns det ingen konstant association till dessa. Han anser att det inte finns någon punkt på kroppen, som inte kan klassas som en akupunkturpunkt, och förkastar därmed alla teorier om specifika strukturer vid dessa punkter.

Fibroblastbetydelse

Nålrotation ger utbredning av fibroblasterna samt lamellopodia-formation (cytoplasmatskott från cellen som tillåter cellrörelse). Denna spridning kan förhindras med olika inhibitorer för signaleringsvägar. Det sker alltså en cellförändring i fibroblasterna vid akupunktur, som leder till mekanotransduktion (cellulär omvandling av mekanisk stimuli till kemisk aktivitet) tack vare enzym som koordinerar omorganiseringen av cytoskelettet samt inducerar formationen av adhesionspunkter på lamellopodia (Langevin *et al.*, 2006).

Forskarna testade i samma studie hur antalet nålrotationer påverkar fibroblastutbredningen, och kom fram till att 2 rotationer gav maximal effekt. Nålen drar vävnaden från periferin mot nålen, vilket drar i matrix samt närliggande fibroblaster.

Verkningsmekanismer vid smärtlindring

Gatewayteorin

Teorin går ut på att nerver som signalerar kronisk smärta ska blockeras, genom att tillföra akut smärta, eftersom hjärnan inte kan ta emot båda signalerna samtidigt.

Akupunktur stimulerar A δ -fibrer som leder akut smärta, vilket får interneuron att blockera C-fibrer som leder kronisk smärta, och därför blir individen inte medveten om den kroniska smärtan då båda impulserna inte kan nå cortex samtidigt (Hielm-Björkman, 2007).

Många forskare nämner Melzack som originalförfattaren för gatewayteorin (Hielm-Björkman, 2007; Krokfors Wretemark, 2013). I sin review skriver Melzack och Wall (1965) att smärta leds av A δ -fibrer samt C-fibrer, som går till ett smärtcentrum i thalamus. Han beskriver hur stimulans av huden verkar ge nervimpulser till 3 olika ställen: substantia gelatinosa (i ryggmärgen), nerver i ryggraden och transmissionsceller/(T)-celler i dorsalthornet. Substantia gelatinosa antas fungera som gateway kontroll, som modulerar signalerna innan de når (T)-cellerna. Nerver i ryggraden antas aktivera de delar av hjärnan som påverkar gatewayssystemet, och (T)-celler aktiverar neurala mekanismer som inkluderar aktionssystemet som ansvarar för respons och perception. De skriver att mild stimulans av huden inte bara stimulerar (T)-celler utan även delvis stänger den presynaptiska porten (Melzack & Wall, 1965).

Denna teori stöds av försök utförda på 1990-talet, där man stimulerade olika nerver elektriskt hos råttor för att se vilka nerver som fortsatte att leda signaler. Resultatet blev att högfrekvent (100 Hz) stimulering av A δ -fibrer långtidshämmade aktionspotentialen från C-fiberna signifikant, vilket inte stimulans av A β -fibrer gjorde. Detta antas innebära att A δ -fibrer kan, genom gatewayprincipen, hämma kronisk smärta från C-fibrer (Liu *et al.*, 1998). Många av försöken i denna studie utfördes dock på samma individer, så att de genomgick flera stimuli efter varandra, vilket kan ge andra resultat än om man har fler djurgrupper och utför endast ett försök på var individ.

Aktivering av GABA-receptorer samt frisättning av serotonin och noradrenalin

Akupunktur aktiverar GABA-receptorer i CNS, och frisättning av neurotransmittorerna serotonin och noradrenalin anses av vissa forskare påverka i vilken grad analgesi uppstår.

I en kontrollerad studie från 2005 testades hur EA verkade på råttor, och hur den kunde inhiberas. Efter att ha skadat en nerv som innerverar svansen, doppades svansen i kallvatten för att se huruvida köldallodyni uppstått (ökad känslighet för kyla syntes efter nervskadan). Senare injicerades råttorna med diverse antagonister, innan EA utfördes på en akupunkturpunkt. Resultatet tyder på att α_2 receptorer, 5HT_{1A} receptorer och 5HT₃ receptorer bidrar till den analgetiska effekten av lågfrekvent EA-analgesi (Kim *et al.* 2005).

Serotonins roll (5HT) vid akupunktur är dock omtvistad. I en äldre studie med kaniner utvärderades effekten av olika serotoninantagonister i samband med EA. Efter elektrisk stimulering (framkallad smärta) i tandpulpa utfördes EA på 2 Hz. Innan EA avslutades injicerades olika 5HT-antagonister. Resultatet blev att 5HT₁ förutom 5HT_{1A} receptorer, 5HT₂ förutom 5HT_{2A} receptorer och 5HT₃ receptorer spelar en roll för den analgetiska effekten för EA, medan 5HT_{1A} och 5HT_{2A} receptorer hämmar den analgetiska effekten (Takagi & Yonehara, 1998).

För att ta reda på effekten av GABA-receptorer (GABA är en viktig inhiberande neurotransmittor i CNS) vid akupunktur analgesi utfördes ett kontrollerat försök som liknade det som Kim *et al.* gjort 2005. Även denna studie gick ut på att mäta köldallodyni som uppstod på råttor vid skada på en nerv som innerverar svansen. Efter att ha injicerat olika GABA-receptorantagonister och efterföljande EA, fick man resultatet att EA-effekten vid köldallodyni blockerades av GABA_A-receptorantagonisten vid 0,001 μ g, och GABA_B-receptorantagonisten vid 10 μ g (Park *et al.* 2010). Resultatet tyder på att GABA deltar i effekten vid EA. Detta innebär att det är möjligt att EA kan förstärka den smärtstillande effekten av GABA-receptorantagonister som används för diverse smärttillstånd.

Många författare skriver om att noradrenalin inverkar vid akupunktur (Kroksfors Wretemark, 2013; Hielm-Björkman, 2007; Zhao, 2008). Zhao *et al.* (2008) skriver i sin reviewartikel att noradrenalin kan både hämma eller förstärka analgesin som uppstår efter EA, beroende på var någonstans i CNS det injiceras.

Frisättning av endogena opioider

De endogena opioiderna verkar analgetiskt och är 10-200 gånger starkare än morfin (Pomeranz, 1998 citerat från Hielm-Björkman, 2007).

I en studie från Kina (Han *et al.* 1999), fann man att lågfrekvent EA gav frisättning av endomorfin hos råttor. Efter injektion med antingen endomorfin-1 antiserum eller normalt kaninserum (kontroll) och sedan stimulering med antingen 2 Hz eller 100 Hz, sågs skillnader i ett "tail flick latency test". Man såg skillnader i testet vid 2 Hz, men inte vid akupunktur med 100 Hz. Detta tyder på att endomorfin-1 inte deltar i analgesin som uppstår vid högfrekvent EA.

Att endomorfin-1, och även endomorfin-2, bidrar till den analgetiska effekten vid EA 2 Hz hos möss bekräftas av ytterligare en kinesisk studie (Huang *et al.*, 2000).

I en sammanställning från 1992 förklaras det hur injektion av met-enkefalin antiserum hämmar analgesin som sker vid 2 Hz till 76 %, vilket tyder på att enkefalin är en viktig mediator vid lågfrekvent EA. Vid högre frekvenser avtog däremot effekten av met-enkefalin antiserum och vid 128 Hz hade det ingen effekt. I samma studie visas att dynorfin A antiserum hämmar analgesin som uppstår vid 128 Hz EA, men har ingen effekt på lågfrekvent EA. I ett annat experiment injicerades β -endorfin antiserum i den periakveduktala gråsubstansen hos råttor, vilket hämmade analgesin vid 2 Hz till 88 %, men ingen hämningseffekt på analgesin vid 100 Hz (Han & Wang, 1992).

Dessa tidiga upptäckter tyder på att β -endorfin, enkefalin och endomorfin frisätts vid 2 Hz EA, medan dynorfin frisätts vid högfrekvent EA. Detta koncept är senare vedertaget hos de flesta forskare inom EA.

Detta stöds i en sammanställning från 2004. Råttor fick EA med 2, 15 och 100 Hz. Av 2 Hz EA ökade halten enkefalin 7 gånger, men inte dynorfin. Dynorfin ökade istället till det dubbla vid 100 Hz EA men inte 2 Hz. Författaren beskriver också att det finns tecken på att β -endorfin och endomorfin har liknande drag i frisättningen som enkefaliner (Han, 2004). Han föreslår också att en kombination av EA vid olika frekvenser borde ge en cocktail av neuropeptider, för optimal analgesi.

Stimuleringen av akupunktur gör att nervimpulser leds från muskeln till ryggmärgen, sedan vidare ut i 3 centra: ryggmärgen, mellanhjärnan och hypofysen. I ryggmärgen frisätts enkefaliner och dynorfiner. Detta hämmar smärttransmissionen på spinal nivå. I mellanhjärnan aktiverar nervimpulsen celler som frisätter enkefaliner vilket i sin tur får neurotransmittorer som serotonin och noradrenalin att frisättas till ryggmärgen, vilket ytterligare hämmar smärttransmission. I hypofysen sker en frisättning av β -endorfin. Då β -endorfin utsöndras tillsammans med ACTH (de har samma prekursor) ger akupunktur även höjda halter kortisol (Pomeranz, 1996).

Det faktum att naloxon, en opioidantagonist med affinitet för alla de tre klassiska opioidreceptorerna ($\mu > \kappa \geq \delta$), kan reversera analgesin som uppstår av akupunktur är ett tydligt tecken på att opioider har en viktig roll. Ett försök gjort på apor visade att både analgesin som

uppstod efter morfin och av manuell akupunktur, reverserades av naloxon. Intressant nog så avtog analgesin mer av en lägre dos naloxon (0,08 mg/kg) än av en högre dos (0,16 mg/kg). Analgesin gick inte upp till samma nivåer efter att naloxon injicerats, som det var före injektionen. Forskarna i detta försök menar att resultaten tyder på att naloxon hindrar opioid- och endorfin-inbindning (Ha *et al.*, 1981). Trots att detta är en tidig studie, på en väldigt liten djurgrupp, finns det flera författare som återger dessa resultat (Han, 2004; Han *et al.*, 1999; Han & Wang, 1992).

Frisättning av antiinflammatoriska cytokiner

Då inflammation ofta leder till smärta är det intressant att konstatera att akupunktur har visat sig påverka även inflammatoriska substanser. Japanska forskare gjorde 1998 diverse försök på möss för att se hur EA påverkar immunceller. Med ledning av resultaten de fick antar forskarna att β -endorfin, som är en opioid som frisätts vid EA, leder till högre halter IFN- γ , som i sin tur ger ökad NK-cellaktivitet (Yu *et al.*, 1998). Om inte IFN- γ ökades, (genom att tillföra antikroppar) blev det heller ingen ökning i NK-cellaktivitet, vilket tyder på att IFN- γ ökar aktiviteten hos NK-celler. Genom att minska den inflammatoriska processen minskar man på så vis indirekt smärtan.

Minskad hjärnaktivitet i limbiska systemet och ökad i hypotalamus

Hypotalamus innehåller många β -endorfin-neuron och detta anses därför kunna ha analgetisk effekt vid lågfrekvent EA, eftersom det visat sig att β -endorfin styr graden analgesi vid akupunktur (Han & Wang, 1992).

Akupunktur-inducerad modulering av limbiska systemet har föreslagits påverka de känslomässiga och kognitiva delarna av smärtprocessning (Wu *et al.*, 1999).

Irländska forskare gjorde ett försök på människor, med 2 Hz EA. Genom att använda positronemissionstomografi (PET) mättes aktiviteten i hjärnan. AP på en klassisk analgetisk punkt aktiverade hypotalamus, och när *de qi* uppnåddes aktiverades dessutom hypotalamus mer utbrett. Resultaten antydde att hypotalamus har en viktig roll i den analgetiska effekten vid lågfrekvent EA (Hsieh *et al.*, 2001).

En annan studie med människor utfördes och bedömdes med fMRT, för att se aktivering/inaktivering av delar av hjärnan under MA. Aktivering innebar här ökad signalintensitet under stimulans. Hypotalamus och nucleus accumbens hade ökad aktivitet, medan inaktivering syntes endast i limbiska systemet. Dock aktiverade även minimal akupunktur och till viss grad även ett ytligt stick vissa delar av hjärnan. Utöver hjärnaktiviteten noterades även en signifikant bradykardi vid riktig akupunktur i denna studie (Wu *et al.*, 1999). Denna studie gjordes på en liten grupp människor, och individerna fick både riktig MA samt minimal akupunktur/ytligt stick, vilket kan ha gett felaktiga svar. Alla individer fick inte heller inaktivering/aktivering i hjärnan av MA, vilket tyder på individuell variation. För att få mer korrekta data måste större studiegrupper provas. Då det är mycket ben och luft nära basen av skallen, där limbiska systemet och hypotalamus är belägna, kan det genom tekniska fel tolkas som en annan aktivering än det faktiskt är.

CCK-8

Cholecystokinin octapeptid är en neuropeptid med anti-opioid effekt.

Det har visats att ju mer CCK-8 som finns i hjärnan (periaqueductala gråsubstansen), desto sämre blir analgesin. I ett kontrollerat försök blockades genen som kodar för preproCCK hos råttor. Detta fick råttor som tidigare inte fick någon större grad analgesi av 100 Hz EA, att bli mer smärtlindrade samtidigt som nivåerna CCK-8 i diverse delar av hjärnan minskade. Det gav även en fördröjning av toleransutvecklingen som annars uppstod vid EA (Tang *et al.*, 1997).

Placeboeffekt

Även falska nålar ger analgesi (Kong *et al.*, 2005). Dessa nålar används ibland som kontroller i försök, men då det visat sig ge effekt torde de ha placeboeffekt snarare än fysiologisk effekt, eftersom de fälls ihop och inte penetrerar huden.

Falsk akupunktur – akupunktur på en icke-akupunkturpunkt – kan ha analgetisk effekt i 40-50% av fallen, medan riktig akupunktur hade effekt i 60 % av fallen (Vincent & Lewith, 1995).

Edzard Ernst skriver att i 9 av 13 studier där falska akupunktur nålar använts, har det inte visat på någon signifikant skillnad i effekt mellan de olika nålarna. Han anser därför att det är möjligt att akupunktoreffekten främst beror på placebo (Ernst, 2006). Placeboeffekten hos djur kan t.ex. bero på förväntan från djurägarens sida, eller den mänskliga kontaktens effekt på djuret (McMillan, 1999).

Bieffekter

Om man använder sig av sterila nålar för att undvika infektioner, och har goda kunskaper, är bieffekterna i princip obefintliga (Kroffors Wretemark, 2013). Vissa allvarliga biverkningar har uppstått på grund av att akupunktören har punkterat inre organ, vilket har lett till exempelvis pneumothorax och hjärttamponad. Detta är dock väldigt ovanligt. Det är också viktigt att icke medicinkunniga akupunktörer inte stör pågående medicinsk behandling (Ernst, 2006).

I en omfattande studie gav 0,14 % av behandlingarna allvarliga biverkningar, varav de flesta gick över inom 1 vecka. I 6,71 % av fallen rapporterades mindre problem, så som små blödningar och smärta vid nålinförandet. Underrapportering är såklart ett problem och dessa uppgifter kan därför inte antas vara helt korrekta (White *et al.*, 2001).

Kontradiktioner

Cancersjuka eller dräktiga djur bör ej behandlas med akupunktur, på grund av för lite kunskap om hur det kan orsaka snabbare tumörtillväxt eller abort (Kroffors Wretemark, 2013).

DISKUSSION

Det anses att *de qi* är en viktig del för att akupunkturen ska ha effekt (Fang *et al.*, 2004), men med tanke på att tecken på *de qi* uppstod även vid icke-akupunkturpunkter, kan man fråga sig hur viktig placeringen är, eller om det främst är nålsticket som startar en smärtupplevelse och påverkar analgesin. Flera forskare anser att det inte är någon skillnad om man utför akupunkturen på en sann akupunkturpunkt eller på en icke-akupunkturpunkt, medan andra forskare påpekar att det är skillnad i vilken punkt man inför nålen på. En av dem som argumenterar för att akupunkturpunkter inte finns är Ramey (2001). Enligt författaren finns det ingen del av huden, som inte kan klassas som akupunkturpunkt. Stämmer detta skulle det alltså inte spela någon roll var man applicerar nålarna. Flera akupunkturpunkter ligger i närheten av nerver, ligament eller senor, men det finns ingen konstant association med dessa.

Akupunktur visade sig även ha effekt på immunförsvaret (Yu *et al.*, 1998). Dessa resultat skulle kunna ge svar på hur akupunktur i vissa fall påskyndar läkningen vid sjukdomstillstånd. Då inflammation ofta leder till smärta så har akupunktur även här analgetisk effekt. Det är svårt att få tag på djur som är precis lika "friska" (avseende immunförsvaret) och därför kan man lätt få olika resultat. Eftersom smärtgränsen är individuell kan detta leda till vilseledande slutsatser. Om man använder sig av djur som redan lider av smärttillstånd kommer man i princip aldrig få likadana tillstånd, med precis lika hög smärta. Därför krävs det väldigt stora studier för att kunna ge signifikanta svar. Om man istället inducerar smärta på djur så kan man fråga sig hur etiskt det är, och hur hög smärta som då skulle tillåtas för en experimentell undersökning. Friska individer är inte lämpliga att mäta den analgetiska effekten på eftersom de inte har någon bas-smärta. Ett annat problem med studier i akupunktur är att det är svårt att göra dubbelblindade studier. Akupunktören måste veta hur korrekt behandling ska ske, och skulle i många fall märka om det var fel procedur. Det behövs mer forskning, och på större djurgrupper, för att få mer pålitliga resultat.

I en pilotstudie på människor fick man resultaten att vissa individer svarade endast på manuell akupunktur, medans andra svarade endast på elektroakupunktur. Det faktum att akupunkturtekniken påverkade huruvida individen upplevde analgesi eller ej tyder på ytterligare individuell variation, och eventuellt skulle man kunna byta behandlingsteknik för att få respons i individer som inte svarar på akupunkturbehandling (Kong *et al.*, 2005).

Det är viktigt att granska artiklar kritiskt. Vissa länder, främst i östra Asien och Östeuropa, har väldigt höga andel positiva resultat i studier som gäller akupunktur. I Kina ansågs inga försök som publicerades 1966-1995 ineffektiva (Vickers *et al.*, 1998). Tyvärr kommer större delen av studier om akupunktur från forskare i Asien, och eftersom vi inte kan kontrollera hur studierna faktiskt såg ut, så får vi förlita oss på deras artiklar. Det är oroväckande att de får så många fler positiva resultat än resten av världen, och därför bör deras svar inte alltid betraktas som absoluta sanningar. Hälften av de studier jag använt mig av kommer helt eller delvis från Asien, vilket bör beaktas när man läser artiklarna.

Brist på bevis för effekt, är inte bevis på brist för effekt. Min slutsats är att ja, det finns viss terapeutisk effekt av att använda akupunktur vid smärttillstånd, men den är inte helt utredd och den varierar mellan individer. Det finns belägg för flera olika teorier på

verkningsmekanismer, men om de verkar alla ihop eller bara en av dem är det ingen som vet helt säkert. Den teori jag uppfattat har mest grund är opioidteorin. Naloxon, som är en opioidantagonist, kan hämma akupunktorens analgetiska effekt liksom analgesin efter morfin kan hämmas. Eftersom naloxon har affinitet till alla tre opioidreceptorerna, kan man antagligen hindra inbinding av β -endorfin, enkefalin, dynorfin samt endomorfin beroende på dosering. Även teorin om att CCK-8 hämmar analgesi verkar i mina ögon rimlig. Tang *et al.* visade 1997 att effekten av elektroakupunktur även styrdes av halten CCK-8. Eftersom halten verkar vara individuell får olika personer olika terapeutisk effekt av akupunktur.

Efter att ha läst igenom diverse experiment och rapporter, är min personliga åsikt att det verkar finnas djurartsskillnader och individskillnader, alternativt olika bedömningskriterier mellan forskarna. Detta bidrar till osäkerheten om akupunktur kan användas som behandling.

Att akupunktur bara har aningen högre effekt än placebo antyder dock att den inte har så stor egen effekt, och mycket beror på patientens sinnestillstånd (Vincent & Lewith, 1995). Även om akupunktur har en viss placeboeffekt, bör den inte föraktas. Enbart placebo har hjälpt flera patienter, och om akupunktur fungerar (delvis eller helt) tack vare detta, så bör den inte exkluderas som behandlingsmetod, så länge man tar hänsyn till grundläggande veterinärmedicinska åtgärder.

REFERENSER

- Cho, S-H. & Chun, S-I. (1994). The Basal Electrical Skin Resistance of Acupuncture Points in Normal Subjects. *Yonsei Medical Journal*, vol 35(4), ss 464-474.
Tillgänglig: <http://europepmc.org/abstract/MED/7871851> [2014-02-28]
- Ernst, E. (2006). Acupuncture – a Critical Analysis. *Journal of internal medicine*, vol 259 (2), ss 125-137.
Tillgänglig: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2005.01584.x/full> [2014-02-04]
- Fang, J. L., Krings, T., Weidemann, J., Meister, I. G. & Thron, A. (2004). Functional MRI in Healthy Subjects During Acupuncture: Different Effects of Needle Rotation in Real and False Acupoints. *Neuroradiology*, vol. 46(5), ss 359-362.
Tillgänglig: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00234-003-1125-7> [2014-02-27]
- Ha, H., Tan, E-C., Fukunaga, H. & Aochi, O. A. (1981). Naloxone reversal of acupuncture analgesia in the monkey. *Experimental Neurology*, vol. 73(1), ss 298-303.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0014488681900637> [2014-02-27]
- Han, J-S. (2004). Acupuncture and Endorphins. *Neuroscience letters*, vol. 361(1-3), ss 258-261.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394003014009> [2014-02-24]
- Han, Z., Jiang, Y-H., Wan, Y., Wang, Y., Chang, J-K. & Han, J-S. (1999). Endomorphin-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat. *Neuroscience letters*, vol. 274, ss 75-78.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394099006709> [2014-02-19]
- Han, J-S. & Wang, Q. (1992). Mobilization of Specific Neuropeptides by Peripheral Stimulation of Identified Frequencies. *American Physiological Society*, vol. 7(4), ss 176-180.
Tillgänglig: <http://physiologyonline.physiology.org/content/7/4/176.short> [2014-02-20]
- Hjelm-Björkman, A. (2007). *Assessment of Chronic Pain and Evaluation of Three Complementary Therapies (Gold Implants, Green Lipped Mussel and a Homeopathic Combination Preparation) for Canine Osteoarthritis, Using Randomized, Controlled, Double-Blind Study Designs*. Diss. Helsingfors universitet. Helsinki university printing house.
Tillgänglig: <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/19038/assessme.pdf?sequence=2> [2014-03-23]
- Huang, C., Wang, Y., Chang, J-K. & Han, J-S. (2000). Endomorphin and μ -opioid receptors in mouse brain mediate the analgesic effect induced by 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture stimulation. *Neuroscience Letters*, vol. 294(3), ss 159-162.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030439400001572X> [2014-02-22]
- Hsieh, J-C., Tu, C-H., Chen, F-P., Chen, M-C., Yeh, T-C., Cheng, H-C., Wu, Y-T., Liu, R-S. & Ho, L-T. (2001). Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic

- point in human: a positron emission tomography study. *Neuroscience letters*, vol. 307(2), ss 105-108.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394001019528> [2014-02-22]
- Kim, S. K., Park, J. H., Bae, S. J., Kim, J. H., Hwang, B. G., Min, B-I., Park, D. S. & 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*, vol. 195(2), ss 430-436.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488605001925> [20014-02-21]
- Kong, J., Fufa, D. T., Gerbner, A. J., Rosman, I. S., Vangel, M. G., Gracely, R. H. & Gollub, R. L. (2005).
Psychophysical outcomes from a randomized pilot study of manual, electro, and sham acupuncture
treatment on experimentally induced thermal pain. *The Journal of Pain*, vol. 6(1), ss 55-64.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526590004010132> [2014-02-27]
- Krokmors Wretemark, R. (2013). VII. Traditionella Medicinska System, Akupunktur. I
Alternativmedicinska Behandlingsmetoder för djur. Ett SVS-projekt från Sveriges
Veterinärmedicinska Sällskaps Kollegium 2013, Stockholm, ss. 66-71.
Tillgänglig:
<http://svf.se/Documents/S%C3%A4llskapet/Initiativ%C3%A4renden/Alternativmedicin%20rev%20131121.pdf> [2014-03-17]
- Langevin, H. M., Bouffard, N. A., Badger, G. J., Churchill, D. L. & Howe, A. K. (2006) Subcutaneous
Tissue Fibroblast Cytoskeletal Remodeling Induced by Acupuncture: Evidence of a
Mechanotransduction-Based Mechanism. *Journal of Cellular Physiology*, vol. 207(3), ss 767-774.
Tillgänglig: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.20623/full> [2014-02-04]
- Langevin, H. & Yandow, J. (2002). Relationship of Acupuncture Points and Meridians to Connective
Tissue Planes. *The anatomical record*, vol. 269(6) ss 257-265.
Tillgänglig: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.10185/full> [2014-02-04]
- Li, A-H., Zhang, J-M. & Xie, Y-K. (2004). Human Acupuncture Points Mapped in Rats are Associated
with Excitable Muscle/Skin–Nerve Complexes with Enriched Nerve Endings. *Brain Research*, vol.
1012(1-2), ss154-159.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899304005438> [2014-03-01]
- Liu, X-G., Morton, C.R., Azkue, J.J., Zimmermann, M. & Sandkühler, J. (1998). Long-term depression of
C-fibre-evoked spinal field potentials by stimulation of primary afferent A δ -fibres in the adult rat.
European Journal of Neuroscience. Vol. 10(10), ss 3069-3075.
Tillgänglig: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1460-9568.1998.00310.x/pdf> [2014-02-24]
- McMillan, F. (1999) The Placebo Effect in Animals. *Journal of the American Veterinary
Medical Association*, vol. 215(7), ss 992-999.
Tillgänglig:
http://thoreking.free.fr/zetetique/media/press/McMillan_ThePlaceboEffectInAnimals.pdf
[2014-03-05]

- Melzack, R. & Wall, P. (1965). Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*. Vol. 150(3699), ss 971-979.
Tillgänglig: <http://www.jstor.org/stable/1717891> [2014-02-23]
- Park, J-H., Han, J-B., Kim, S-K., Park, J-H., Go, D-H., Sun, B. & Min, B-I. (2010). Spinal GABA receptors mediate the suppressive effect of electroacupuncture on cold allodynia in rats. *Brain Research*, vol. 1322, ss 24-29.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899310002830> [2014-02-21]
- Pomeranz, B. (1996). Scientific Research into Acupuncture for the Relief of Pain. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, vol. 2(1), ss53-60.
Tillgänglig: <http://online.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/acm.1996.2.53> [2014-02-21]
- Ramey, D. W. (2001). Acupuncture Points and Meridians do not Exist. *The Scientific Review of Alternative Medicine*, vol. 5(3), ss 143-148.
Tillgänglig: http://www.sram.org/media/documents/uploads/article_pdfs/5-3-03-Ramey.pdf [2014-02-28]
- Schoen, A. (2001) *Veterinary acupuncture. Ancient art to modern medicine*. 2. ed. Missouri: Mosby inc.
- Singh, S. & Ernst, E. (2008). *Salvekvick och kvacksalveri. Alternativmedicin under luppen*. Finland: Bookwell
- Takagi, J. & Yonehara, N. (1998). Serotonin Receptor Subtypes Involved in Modulation of Electrical Acupuncture. *Japanese Journal of Pharmacology*, vol. 78(4), ss 511-514.
Tillgänglig: <http://europepmc.org/abstract/MED/9920210> [2014-02-21]
- Tang, N-M., Dong, H-W., Wang, X-M., Tsui, Z-C. & Han, J-S. (1997). Cholecystokinin antisense RNA increases the analgesic effect induced by electroacupuncture or low dose morphine: conversion of low responder rats into high responders. *Pain*, vol. 71(1), ss71-80.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395997033411> [2014-02-23]
- Vickers, A., Goyal, N., Harland, R. & Rees, R. (1998). Do Certain Countries Produce Only Positive Results? A Systematic Review of Controlled Trials. *Controlled Clinical Trials*, vol. 19(2), ss 159-166.
Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197245697001505> [2014-02-28]
- Vincent, C. & Lewith, G. (1995) Placebo Control for Acupuncture Studies. *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 88(4),ss 199-202.
Tillgänglig: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1295163/> [2014-03-02]
- White, A., Hayhoe, S., Hart, A. & Edzard, E. (2001). Adverse Events Following Acupuncture: Prospective Survey of 32 000 Consultations with Doctors and Physiotherapists. *British Medical Journal*, vol. 323, ss 485-486
Tillgänglig: <http://www.bmj.com/content/323/7311/485> [2014-03-01]

Wu, M-T., Hsieh, J-C., Xiong, J., Yang, C-F., Pan, H-B., Iris Chen, Y-C., Tsai, G., Rosen, B. R. & Kwong, K. K. (1999). Central Nervous Pathway for Acupuncture Stimulation: Localization of Processing with Functional MR Imaging of the Brain—Preliminary Experience. *Neuroradiology*, vol. 212(1), ss 133-141.

Tillgänglig: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.212.1.r99j104133> [2014-02-04]

Yu, Y., Kasahara, T., Sato, T., Asano, K., Yu, G-D., Fang, J-Q., Gou, S-Y., Sahara, M. & Hisamitsu, T. (1998). Role of endogenous interferon- γ on the enhancement of splenic NK cell activity by electroacupuncture stimulation in mice. *Journal of Neuroimmunology*, vol. 90(2), ss 176-186.

Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016557289800143X> [2014-02-22]

Zhao, Z-Q. (2008). Neural Mechanisms Underlying Acupuncture Analgesia. *Progress in Neurobiology*, vol. 85(4), ss 355-375.

Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008208000579> [2014-02-04]