

Er smertelindring fra akupunkturbehandling en placeboeffekt?

Mange pasienter opplever smertelindring for kroniske smerter etter akupunkturbehandling. Det er per dags dato uavklart hvordan akupunkturbehandling for smerte virker. I denne artikkelen prøver vi å finne svar på om denne smertelindringen skyldes en placeboeffekt eller om den kan tilskrives andre mekanismer som er spesifikke for akupunktur. Dette er mye omdiskutert. Derfor gjennomgikk vi gjeldende litteratur om smertefysiologi, akupunktorens nevrobiologi samt nevrobiologiske studier av placeboeffekten.

Konklusjonen er at den fysiologiske mekanismen «Diffuse Noxious Inhibitory Control» (DNIC), spiller trolig en rolle i akupunktur og er spesifikk for denne type behandling. I tillegg har smertelindring fra akupunkturbehandling nevrobiologiske kjennetegn som ligner på placeboindusert smertelindring, og da spesielt den forventningsinduserte placeboeffekten. Vår konklusjon er at smertelindring fra akupunktur skyldes både nevrobiologiske mekanismer som a) utløses spesifikt av akupunktur og b) mekanismer som ligner den forventningsinduserte placeboeffekten.

Problemstilling

For nesten to dekader siden ble det gjennomført to store tyske akupunkturstudier med tusenvis av smertepasienter med ulike diagnoser, ART (randomiserte forsøk på akupunktur) og GERAC (tyske akupunkturstudier). Disse studiene ble finansiert fra flere helseforsikringselskaper og fant overbevisende resultater for effekt av akupunktur. Samtidig oppstod det mange ubesvarte spørsmål. I de fire ART-studiene ble for eksempel verumakupunktur sammenlignet med minimal akupunktur og ventelistekontroll for diagnosene migrene, spenningshodepine, kroniske ryggmerter og gonartrose (1-4). For diagnosen gonartrose var det verumakupunktur som viste betydelig effekt. For alle de andre diagnosene var både verum- og minimal akupunktur overlegne sammenlignet med ventelistekontrollene. GERAC-studiene brukte et litt annet design da de sammenlignet verumakupunktur med narreakupunktur/minimal akupunktur og standard medisinsk behandling (5, 6). Uansett var resultatene like, behandlingseffekten av både akupunktur og narreakupunktur var dobbelt så stor som for standard medisinsk behandling og det fantes vanligvis ingen signifikante forskjeller mellom akupunkturbehandlingene (7).

Selv en systematisk oversiktsstudie fant ingen evidens for at verumakupunktur var bedre enn narreakupunktur (8). Oversiktsarbeid, som inkluderte 22 kliniske studier med totalt 4.419 pasienter, viste at akupunktur er minst like effektivt for migreneprofylakse som forebyggende legemidler, men har færre bivirkninger. Det ble imidlertid

ikke funnet evidens for at verumakupunktur var bedre enn narreakupunktur i denne metaanalysen. I en annen systematisk oversiktsstudie om akupunktur for spenningshodepine (9) var de inkluderte studiene mer heterogene (11 studier med 2.317 pasienter) når det gjaldt kontrollintervensjonene. Dette gjorde at det var vanskeligere å tolke resultatene. Forfatterne konkluderte imidlertid med at akupunktur er et verdifullt ikke-farmakologisk behandlingsalternativ.

Konklusjonen om at narreakupunktur eller minimal akupunktur var like effektivt eller nesten like effektivt som verumakupunktur, har skapt diskusjoner om at akupunktur er en spesielt effektiv placebobehandling. Da er spørsmålet, hvor klinisk effektiv er egentlig et «placebo»?

Metaanalyser som undersøker klinisk relevans av placeboeffekten i kliniske studier

Betydning av placeboeffekten og spesielt den potensielt kliniske relevansen av denne er heller ikke endelig avklart. Mens forskere innen basalfag mente at placebo er en sterk effekt (10), konkluderte forfatterne av den første store Cochrane-oversikten om placebo (11) at det ikke fantes evidens for at placebointervensjoner generelt sett har en klinisk effekt. Dessuten, den eneste kliniske tilstanden der man fant en signifikant placeboeffekt, var på smerter. Effekten var derimot begrenset til subjektive resultat og kunne ikke skilles helt klart fra bias (11). Selv når de inkluderte ny evidens og studier, kom forfatterne til samme konklusjon (12, 13). Når søket ble utvidet til

flere kliniske tilstander, var konklusjonen fremdeles at placebointervensjoner generelt sett ikke har noen relevant klinisk effekt (14).

Imidlertid differensierer forfatterne konklusjonen sin basert på et utvidet datamateriale. De hevder at «i visse tilfeller kan placebointervensjoner påvirke pasientrapporterte resultater, spesielt smerte og kvalme, men det er vanskelig å skille pasientrapportert effekt av placebo fra forutinntatt rapportering. Selv i studier med lav risiko for bias, varierte effekten på smerte fra ubetydelig til klinisk relevant. Disse forskjellene i placeboeffekt ble delvis forklart med at studiene ble utført på forskjellige måter og hvordan pasientene ble informert» (14). Derfor var det en intens og delvis het diskusjon om betydningen av placebo generelt sett og placeboens rolle for akupunktur (15).

Likevel ga en metaanalyse av akupunkturbehandling for smerte med en oversiktsstudie over randomiserte kliniske studier av akupunktur-, narreakupunktur- og ikke-akupunkturgrupper ingen avgjørende resultat (16). Målet var å studere den analgesiske effekten av akupunktur og narreakupunktur, og undersøke om typen placeboakupunktur kan relateres til den antatte effekten av akupunktur. Det var kun randomiserte kliniske studier med tre armer som ble inkludert. Resultatene og konklusjonen ble imidlertid ikke forandret: «Det ble funnet en liten analgesisk effekt av akupunktur, som ser ut til å mangle klinisk relevans og kan ikke skilles helt klart fra bias. Det er uklart om nåling i akupunkturpunkter eller på et hvilket som helst annet sted reduserer smerte uavhengig av den psykologiske påvirkningen av behandlingsritualet» (16). Fra en metaanalytisk tilnærming til placebo er den generelle konklusjonen derfor at placeboeffekten generelt sett er liten og akupunkturreffekten i smertestudier er ikke entydige, noe som skyldes studiedesignet og resultatet, samt trolig et resultat av bias.

Metaanalyser av individuelle pasientdata og effekt av akupunktur i smertestudier

Imidlertid kom en ny metaanalysemetodikk i bruk, som kombinerer individuelle pasientdata i analysene (17). En første metaanalyse av individuelle pasientdata som brukte data fra 29 av 31 RCT'er, som oppfylte inklusjonskriteriene med totalt 17.922 pasienter, konkluderte med at akupunktur er effektivt for å behandle kronisk smerte (18).

Det interessante i disse studiene var at det for første gang ble funnet små, men signifikante forskjeller mellom verumakupunktur og narreakupunktur. Forfatterne hevder imidlertid at «disse forskjellene er relativt beskjedne, som tyder på at det er andre faktorer, i tillegg til den spesifikke effekten av nåling, som er viktige bidragsyttere til den terapeutiske effekten av akupunktur». En ny oppdatering bekrefter disse resultatene, og konklusjonen (19) og en mer detaljert analyse av datasettet tyder på at de kliniske fordelene vedvarer over tid (20).

Er akupunktur en «superplacebo»?

Denne debatten pågår fortsatt, og evidensbasen er frustrerende for alle interessegrupper. Metaanalyser med individuelle pasientdata kunne tyde på at akupunktur er en meget effektiv placebo fordi narreakupunktur klinisk sett er ganske effektiv sammenlignet med standard medisinsk behandling. Derimot tyder arbeidet til Hrobjartsson,

Götsche og medforfattere helt klart på at det ikke finnes en klinisk relevant placeboeffekt, og at uansett hvilken effekt som blir funnet kan den relateres til smertestudier som bruker samme eksperimentelle kontrollbetingelser. Hvis disse studiene fjernes fra den generelle metaanalysen, forsvinner placeboeffekten. Samtidig er begge arbeidsgruppene utvilsomt blant de beste på dette feltet, også metodologisk sett, så hva nå?

Nøkkelen til disse grunnleggende motstridende resultatene kan ligge i tolkningen av narreakupunkturen fordi den er alltid inkludert i metaanalyser av placebo som placebogruppe. I metaanalyser av placebo vil derfor de overraskende effektive narreakupunktur-betingelsene redusere forskjellen mellom narreakupunktur og verumakupunktur. I metaanalysene på akupunktur med individuelle pasientdata er fokuset på forskjellen til andre behandlingsalternativ. Det forbløffende resultatet her er den overbevisende kliniske effektiviteten til begge akupunktur-betingelsene, inkludert narreakupunktur som placebo. Resultatet, at det er en klinisk irrelevant, men statistisk signifikant forskjell mellom narreakupunktur og verumakupunktur i individuelle pasientdata metaanalyser, kan gi et spennende tips om hvordan man kan finne en løsning på problemet.

Mulige spesifikke mekanismer av akupunktur for smertelindring

Problem med placebo- og narreakupunktur som kontrollintervensjoner

Begrepet placebo beskriver en *uvirksom/linert kontrollprosedyre* i kliniske forsøk, vanligvis en pille uten aktiv substans. Dermed er placebo en inaktiv behandling eller narrebehandling som brukes som en farmakologisk kontroll når et aktivt legemiddel skal vurderes. Dette er et standardkrav i kliniske studier som er laget for å vurdere hvor effektiv en legemiddelbehandling er (21, 22).

Det er spesielt vanskelig å velge hensiktsmessige kontrollintervensjoner i kliniske akupunkturstudier for kroniske smertesyndromer. Nåling kan føles og en dobbelt blindet studiedesign, som i farmakologiske kliniske studier hvor akupunktør og pasient/studiedeltaker er blindet i forhold til hvilken intervensjon de mottar, er svært vanskelig å gjennomføre.

De tre strategiene som ofte blir brukt kalles narre, minimal og/eller placeboakupunktur:

i) I narreakupunktur nåles andre punkter enn de såkalte verumpunktene. Verumpunkter er punkter som tradisjonelt benyttes ved spesifikke symptomer og som skal behandles med tradisjonell akupunktur. Denne kontrolltypen brukes for å undersøke hvilke områder (eller punkter) som gir en spesifikk akupunkturreffekt, noe som synes å være det viktigste spørsmålet i klinisk akupunkturforskning (23). ii) I minimal akupunktur, nåles verumakupunkturpunktene, men bare meget forsiktig og med meget tynne nåler. Noen ganger kombineres disse to strategiene (narre- og minimal akupunktur). Denne teknikken er egentlig ikke tolket som uvirksom, men muligens som svak og er dermed per definisjon ikke en placebo. Uansett ble den brukt som kontrollbetingelse for verumakupunktur i kliniske studier. iii) I den tredje prosedyren brukes den

såkalte «Streitbergernålen». Dette er et utstyr som ligner akupunktur nåler, men som ikke penetrerer huden (24).

De fleste av de kontrollbetingelser, såkalte «narre»- eller «sham»-akupunktur betingelser tar punktspesifisitet som utgangspunkt. Punktspesifisitet betyr at når en gitt tilstand behandles, nåles bare bestemte, spesielt lokaliserte punkter, eller når området er bredere definert, nåles bare et spesielt område. Det antydes at man ikke oppnår den ønskede effekten ved å nåle ikke-akupunkturpunkter. Dermed antar kontrollbetingelser i kliniske studier, der andre punkter enn verumpunktene nåles, at verumakupunkturpunktene er spesifikke (avgrenset).

Uansett, da narre- og minimal akupunktur var stort sett like effektive i de fleste store akupunkturstudier (f. eks. ART og GERAC), kan disse resultatene tyde på at effektene av den sensoriske stimuleringen som produseres av placeboakupunktur avhenger av smertens fysiologi (25) og at punktspesifisitet er muligens ikke gitt utelukkende når det gjelder akupunkturbehandling av smerter.

I eksperimentell forskning påvises for eksempel streng punktspesifisitet når man studerer effektene av akupunktur på kardiovaskulære reflekser (26, 27). Det autonome nervesystemet er imidlertid betydelig forskjellig organisert sammenlignet med det somatosensoriske systemet som er det viktigste systemet for smertebehandling. Streng punktspesifisitet for smertelindring ved akupunktur er ikke i tråd med den gjeldende neurobiologiske forståelsen av hvordan nociseptive signaler er bearbeidet i ryggmargen (28) der uspesifikke segmentale (gate control) (29, 30) og spino-medullære prosesser (Diffuse Noxious Inhibitory Control, DNIC) (31-35) spiller en viktig rolle.

Kan Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) og/eller Heterotopic Noxious Counter Stimulation (HNCS) være en mulig spesifikk mekanisme i akupunktur for smertebehandling?

De såkalte «Wide Dynamic Range»-nevronene (WDR) spiller en sentral rolle i det spinale smertenettverket og dens bearbeidelse av smerterelevante (nociseptive) signaler fra kroppens periferi (32, 35). WDR-nevroner er internevroner i ryggmargen som formidler informasjon om mange forskjellige former for stimulering (f.eks. nociseptive, mekaniske og termiske). Derfor kalles de også «multireseptive». WDR-nevroner er blant annet viktig for å utløse den velkjente «gate control»-effekten, samt DNIC (32).

Grunnlaget for undersøkelser av nociseptive reflekser på ryggmargsnivå er vanligvis et enkelt celleopptak fra en WDR-nevron. Her måler man reaksjonen av nevronet til en nociseptiv stimulus innenfor det reseptive feltet til det samme WDR-nevronet. I et neste steg undersøker man hvordan en tilleggsstimulering påvirker enkeltcelleopptaket fra WDR-nevronet. For gate control-mekanismen vil f.eks en mekanosensorisk stimulering i det inhibitoriske reseptive feltet til WDR-nevronet føre til mindre aktivitet i responsen til det opprinnelige nociseptive stimuluset. Denne forminskningen i responsamplitude varer like lenge som den mekanosensoriske stimulasjonen.

DNIC er, som gate control, også en indre eller i nervesystemet iboende mekanisme som reduserer smerter. Den aktiveres når ytterligere nociseptiv stimulering gis på et område som er langt fra (heterotopisk) det opprinnelige området som mottar nociseptiv stimulering (31-35).

Dette fenomenet omtales ofte i forbindelse med begrepet «counter irritation» (31). Eksperimentelt sett utløses DNIC-effekten ved nociseptive stimuleringer (f.eks. elektrisk A-stimulering) som fører til økt aktivitet av WDR-nevroner i det tilhørende segmentet av ryggmargen (32, 35). Deretter gis en nociseptiv stimulering i tillegg på et heterotopisk sted, for eksempel på den kontralaterale ekstremiteten eller på hodet. Denne tilleggsstimuleringen gir en markant og langvarig (flere minutter) *hemning* av den første nociseptive responsen og dermed av de aktiverede WDR-nevronene i ryggmargen, som reagerte på den første stimulusen (33, 35). Det er viktig at denne nociseptive tilleggsstimuleringen gis heterotopisk, det vil si på en annen plass enn den første nociseptive stimuleringen. I et eksperiment kan en slik nociseptiv tilleggsstimulering som varer for eksempel i ett minutt, hemme aktiviteten av WDR-nevronene med flere minutter (dermed er DNIC ganske forskjellig fra gate control, som bare varer så lenge som den mekaniske tilleggsstimulasjonen varer). Det betyr at langtidspotenserte (long term potentiation, LTP) eller langtidspresjon (long term depression, LTD) kan være involverte, neurofysiologiske virkemekanismer i DNIC. En slik respons er typisk for nevroplastiske endringer (33, 34).

Fra et neurofysiologisk synspunkt har dermed DNIC en sterk langtidseffekt, fordi den fortsetter i flere minutter etter at den er indusert. Selv om evalueringene i den noe gamle akupunkturlitteraturen (36) er riktige, beskrives DNIC i den aktuelle akupunkturlitteraturen ofte som kortvarig effekt og relateres derfor ikke til effekt av akupunktur. Denne vurderingen er imidlertid ikke holdbar fra et neurofysiologisk synspunkt (34). DNIC formidles gjennom en spino-medullær sløyfe (spino-medullary loop) (32, 34) (figur 1). Disse DNIC-homologe effektene har også blitt påvist på mennesker (33).

Den biologiske hensikten til DNIC-effekten kan være at det er nødvendig å rette oppmerksomheten på den nye smertestimuli mens andre smerteprosesser pågår. Disse såkalte «perception contrasts» oppstår i alle sensoriske systemer når nye stimuli skal skilles tydelig fra en bakgrunn med pågående stimulering. En slik forsterket «perceptions contrasts» i det somatosensoriske systemet ville være hensiktsmessig i en situasjon med en allerede eksisterende smertefull opplevelse fordi en nociseptiv stimulering representerer et viktig signal om ytterligere vevsskade. Dermed er det avgjørende at en nylig oppstått vevsskade oppdages. En spatial summasjon av oppstigende nociseptiv informasjon (ascending nociceptive signal) i ryggmargen og hjernen hadde vært katastrofal fordi det ville vært umulig å lokalisere den nye smertekilden. Det faktumet at en ytterligere nociseptiv stimulering må være heterotopisk for å utløse DNIC-effekten, støtter antakelsen om at DNIC representerer en «perception» eller «simultan» contrast. Hvis DNIC virkelig representerer en form for «perception» contrast (32, 33), kan den trolig fremkalles av en svak smertestimulering (35), slik flere av narreakupunktur betingelsene representerer.

Eksperimentelle paradigmer som tester DNIC-homologe effekter hos mennesker kalles ofte Heterotopic Noxious Counter Stimulation (heterotopisk skadelige tilpasningsstimuleringer, HNCS) (37). Disse undersøkes eksperimentelt ved at det gis en ytterligere smertestimuli på en allerede eksisterende eksperimentell smertestimulus. Sprenger

et al. (37) brukte for eksempel en tonic cold pressor task (isvanntest) og fasisk tilleggssmertestimulering i et fMRI-paradigme og fant en tydelig HCNS-effekt med utpreget endogen analgesi. Dette resultatet ble ledsaget av redusert aktivitet i klassiske smerterelaterte hjernestrukturer og rekruttering av et opiatavhengig, nedgående smertekontrollsystem (påvist gjennom naloksonblokkade).

Er akupunktur fysiologisk sett en smertestimulus?

Når man undersøker mulige analogier mellom DNIC/HCNS og akupunkturrelaterte smertereduksjonseffekter, er det store spørsmålet om akupunktur eller noen annen form for nålingsprosedyrer fremkaller et nociseptivt og/eller et smertesignal. Ellers er det ikke mulig å utløse DNIC/HCNS-effekter med akupunktur eller nåling. Mest sannsynlig er det slik: Nåling av akupunkturpunktet ST36 aktiverer smerterelaterte hjernestrukturer (se oversikt (38-41) og diskusjon (42)) og aktiveringen avhenger av nålefølelsen (40). En metaanalyse av 28 fMRI-studier med akupunktur-nåling viste dessuten at smertematriksen (sensorimotorisk kortikalt nettverk, inkludert insulaen, thalamus, anterior cingulate korteks og den primære og sekundære somatosensoriske korteks) (43) ble aktivert. Vi konkluderer med at det er evidens for at akupunktur i seg selv representerer et nociseptivt/smertesignal.

Er da fenomenet «behandle smerte med smerte» eller HCNS en potensiell forklaring på effekt av akupunktur? I et HCNS-design reduserte akupunkturamplituden av somatosensoriske evoserte potensialer (somatosensory evoked potentials, SSEPs) i respons på nociseptive stimuli hos frivillige forsøkspersoner under narkose (44). Dette resultatet viser tydelige akupatureffekter på bearbeidelse av nociseptive stimuli i hjernens smertenettverk hos bevisstløse mennesker. Dette er spesielt interessant fordi vi kan utelukke alle kortikale effekter, som forventninger, holdninger og tro som konfunderende faktorer hos forsøksdeltakere i dyp narkose. Dessuten beviser fMRI-studier som bruker et HCNS-design at den menneskelige hjernen viser mindre hjerneaktivitet i de somatosensoriske områder som reaksjon på smerte etter akupunkturstimulering (modulering av kald smerte) (45) og elektrisk smerte (41).

Akupunktur kan vise ganske betydelig effekt i et HCNS-paradigme: Det har vist seg at elektroakupunktur, som riktignok er en sterk akupunkturintervensjon, er like effektiv som opiatet Tramadol, eller Vipassana-meditasjon hos meget erfarne mediterende. I denne studien ble det brukt en eksperimentell standardtest placeboforskere gjerne bruker som heter «submaximum effort tourniquet technique (SETT)» (eksperimentell ischemisk smerte) (46, 47). SETT betraktes som en ganske intens eksperimentell metode for å utløse smerte. Uansett viste akupunktur en statistisk signifikant og rimelig stor smertereduksjon på omtrent 35% eller større.

Det er interessant å merke seg at det også finnes historisk evidens på at oldtidens akupunktører var klar over den kliniske virksomhet av DNIC/HCNS. I kapittel 27 av *The Yellow Emperor's Inner Classic*, som er den viktigste klassiske boken om kinesisk medisin (3.-1. århundre f.Kr.), beskrives bruken av kontralateral og heterotopisk akupunktur-nåling: «for å regulere, forsterke og svekke Qi». Dette innebærer stimulering av én side av kroppen ved nåling av den kontralaterale siden, og nåling av

proksimale deler av kroppen for å stimulere distale deler og visa-versa. (48).

Narreakupunktur og minimal akupunktur som kontrollbetingelser i kliniske studier av akupatureffekt på smerte?

Fra et nevrofysiologisk synspunkt er derfor nåling av ikke-akupunkturpunkter trolig en ikke uvirksom behandling (49). Denne type narreakupunktur, som i seg selv gir målbare kliniske effekter (50), kan ikke regnes som en optimal kontrollprosedyre for kliniske studier på smertebehandling ved akupunktur. Minimal akupunktur, der det settes spesielle tynne nåler i akupunkturpunktene, er heller ikke en kontrollbehandling, men en svakere/annen form for akupunktur.

Til tross for mange forskjellige og noen ganger kreative tilnærminger som teleskopnåling eller Streitbergernåler (24) som ikke penetrerer huden, er det nesten umulig å kontrollere akupunkturbehandling for kronisk smerte på en tilfredsstillende, eksperimentell måte, spesielt fordi akupunktøren ikke kan blindes. I tillegg er det blitt påvist at studiedeltakere som var naive med hensyn til akupunktur kunne skille mellom en virkelig penetrering av huden og Streitbergernålen. White (51) oppdaget at 40% av deltakerne i hans studie oppfattet denne forskjellen.

For å oppsummere brukes stort sett tre prosedyrer i kliniske akupunkturstudier: i) ikke-invasive kontrollprosedyrer, for eksempel Streitbergernåler som trolig bare gir placeboeffekt, ii) invasive kontrollprosedyrer som narreakupunktur som gir trolig placebo- og fysiologisk effekt og iii) verumakupunktur som trolig gir placebo-, nonspesifikk og spesifikk fysiologisk effekt.

Narreakupunktur uansett hvilken type synes å ha en fysiologisk smertereduserende effekt. Konklusjonene til ART- og GERAC-studiene at narreakupunktur er like effektivt som tradisjonell akupunktur, og at dermed akupunktur er placebo, er ikke holdbare. Uansett, den kliniske akupunkturkonteksten, anses som meget pasientorientert og ganske unik. Dermed gjenstår fortsatt spørsmålet om det finnes aspekter ved akupunkturbehandling som baseres på individuelle placeborespons (21).

Paralleller mellom eksperimentell placeboanalgesi og akupunkturbehandling av kronisk smerte

Mekanismer ved placeboanalgesi

Den ekte placeboresponsen må skilles fra regresjon mot gjennomsnittet (regression to the mean), som er en ren statistisk effekt, og symptomforbedring som skyldes det naturlige sykdomsforløpet (the natural course of disease) (21, 52). Den ekte placeboresponsen i seg selv kan bestå av mange faktorer som forventning, klassisk kondisjonering (betinget respons) av kroppens funksjoner (classical conditioning), holdninger, tro, osv. Disse faktorene kan oppstå isolert eller kombinert, som er det mest sannsynlige (21).

F. Benedetti og gruppen hans har undersøkt grundig den individuelle placeboresponsen (10, 53-55). I disse studiene kombineres ofte et eksperimentelt smerteparadigme med et «ville vært» analgetikum. Prosedyren reduserer vanligvis smertesensitiviteten hos en bestemt prosentandel av forsøksdeltakerne (økningen av smertetoleranse =

placeboanalgesi). Benedetti og hans samarbeidspartnere kunne vise at både betinget (conditioning) og forventede prosesser spiller en rolle i placeboanalgesi. Den forventningsinduserte placeboresponsen kan blokkeres fullstendig av opioidantagonisten nalokson (54), mens den betingede placeboresponsen bare kan blokkeres av nalokson når betingelsen har oppstått på grunn av en opioid og er dermed selv forårsaket av dette systemet (55). Derfor formidles forventningsavhengig placeborespons av det endogene opioidsystemet, mens effektene av den betingede placeboresponsen avhenger av det bestemte delsystemet som er betinget.

Denne opioidavhengige mekanismen av forventningsindusert placeboanalgesi støttes også av nevrofysiologiske *imaging*-studier på mennesker som viser at det aktiveres et opioidavhengig kortikalt nettverk i løpet av placeboresponsen (56, 57). I tillegg kan den forventningsavhengige placeboresponsen forsterkes slik at den blir nesten like effektiv som den spesifikke opioide medisinen hvis den kombineres med cholecystokinin (CCK) antagonist proglumid (10, 53).

Akupunkturanalgesi ligner på den forventningsavhengige placeboeffekten fordi den kan også blokkeres av nalokson. Det betyr også at den er opioidavhengig (29). Derfor kan forventningsavhengig placeboanalgesi, fra et nevrofysiologisk synspunkt, bruke de samme mekanismene som i visse aspekter av akupunkturreffekten (29, 30).

Det endogene opioidsystemet og kolecystokininens (CCK) rolle

I dyreforsøk er det stressorer (58) som aktiverer det endogene opioidsystemet som består av strukturer i hjernen (amygdala, dorsal rafekjerne, ventral medulla) og ryggmargen (59). Reaksjonen formidles sentralt av μ og δ opioidreseptorer, som har en tendens til å danne toleranse og kan motvirkes av CCK (60). Dette er grunnen til at CCK-systemet også kalles «anti-opioid neurotransmittersystem» (61). Det endogene opioidsystemet og CCK-systemet er samlokalisert i hjernen og begge kan enkelt betinges av miljømessige stimuli, som f. eks. «sikkerhets-signaler» (safety cues) (59, 60). Som nevnt tidligere kan proglumide motvirke CCK-systemet (10, 53). Både CCK- og det endogene opioidsystemet er en del av en kompleks atferdsmekanisme som aktiveres av trusselen om fare og stress. Mens den biologiske funksjonen til det endogene opioidsystemet skal muliggjøre en flukt eller «frys»-atferd som en defensiv mekanisme (62), støtter CCK-systemet trolig sårstell og tilbaketrekking så fort det er biologisk fornuftig. Det er meget interessant at induseringen av en forventningsavhengig placebo også bygger på samspillet mellom disse to systemene.

Spiller endogene opioider og CCK-systemet noen rolle for effektene av akupunktur?

Stort sett er de nevrobiologiske fundamentene i akupunkturanalgesi blitt grundig undersøkt i de siste tiårene og kunnskapen øker (29, 30, 38-41, 43, 44, 63, 64). Det finnes rikelig evidens for at akupunktur er avhengig av endorfin (30). For eksempel kan forskjellige typer opioidantagonister blokkere akupunkturindusert analgesi, og det er krysstoleranse mellom akupunkturanalgesi og morfinanalgesi. Atskillige andre funn antyder at akupunktur

analgesi er tydelig knyttet til det endogene opioidsystemet. Ved å bruke elektroakupunktur ble det vist at forskjellige endorfinklasser ble frigitt, avhengig av frekvensen på den elektriske stimuleringen. Lavfrekvens induserte utløsningen av betaendorfiner og metenkefalin i ryggmargen og hjernen, mens høyfrekvent stimulering fremmet frigjøring av dynorfin i ryggmargen (65, 66).

For å undersøke om det er noen paralleller mellom eksperimentell placeboanalgesi og akupunkturindusert analgesi, er det viktig å vise at akupunkturanalgesi er knyttet til opioidsystemet og korrelert til CCK-systemet. Her har dyreforsøk gitt betydelig evidens for at CCK-systemet også kan motvirke akupunkturanalgesi. For eksempel økes akupunkturanalgesi i rotter med mangelfulle CCK-reseptorer (67). Korrelasjonen mellom CCK-reseptordannelse og mottakelighet for akupunkturanalgesi er negative for rotter (68), og CCK-reseptorene i den periakveduktale grå substansen hos rotter reduserer elektroakupunkturindusert analgesi (69).

Oppsummert, så synes det at det endogene opioidsystemet spiller en viktig rolle i akupunkturanalgesi, og det kommer stadig flere bevis på at CCK-systemet kan motvirke sistnevnte. I mellomtiden indikerer nevrofysiologiske data fra mennesker at akupunkturanalgesi formidles gjennom de samme kortikale områdene som behandler det følelsesmessige-affektive smerteaspektet (39). Dessuten er disse viktige områder for formidlingen av placeboanalgesi (56, 57).

Finnes det en uspesifikk placebokomponent i smertebehandlingen med akupunktur?

De forventningsavhengige komponentene til placeboanalgesi formidles av det endogene opioidsystemet og kan blokkeres av nalokson. Dette gjelder også for akupunkturindusert analgesi. Samtidig øker proglumid, en uspesifikk CCK-antagonist, placeboeffekten eksperimentelt sett. Det er kjent fra dyreforsøk at CCK reduserer akupunkturindusert analgesi. Derfor er det tydelige paralleller mellom akupunkturanalgesi og eksperimentell placeboanalgesi.

Her kan forventningsavhengighet tilrettelegge for effektene. Det er interessant at fMRI-resultatene de siste årene har vist at sensorisk opplevelse styres av subjektets forventning om stimulus i samme grad som den objektive styrken til den stimulusen som anvendes (70, 71). I et veldeignert eksperiment ble deltakernes forventninger til behandlingen de ville få i eksperimentet betinget av et tidsintervall: Kort varslingstid betydde ikke smertefullt stimuli, lang varslingstid betydde en smertefull stimulus osv. I selve eksperimentet ble stimuleringen reversert i en viss prosentdel av tilfellene uten at deltakere ble varslet om dette. I dette eksperimentet ble det vist at både deltakernes subjektive evalueringer av smerteintensitet og deres kortikale aktiveringsmønstre stemte overens med *den forventede* styrken på stimuliet, og *ikke* med den reelle styrken på stimuliet. På denne måten ble forventningen virkelighet, selv fra et nevrofysiologisk synspunkt!

Fasit

Finnes det paralleller mellom akupunkturanalgesi og placeboanalgesi? Svaret er entydig bekreftende. Hva betyr dette når man skal finne ut hvordan akupunkturanalgesi virker? Det betyr trolig ikke mer enn for andre standard-

behandlinger av smerte. Det finnes nå ganske solid neurobiologisk evidens at grader av subjektiv opplevd smerte og den «objektive» stimulusintensiteten er relatert til og avhengig av en rekke samtidige omstendigheter og betingelser og på ingen måte linear.

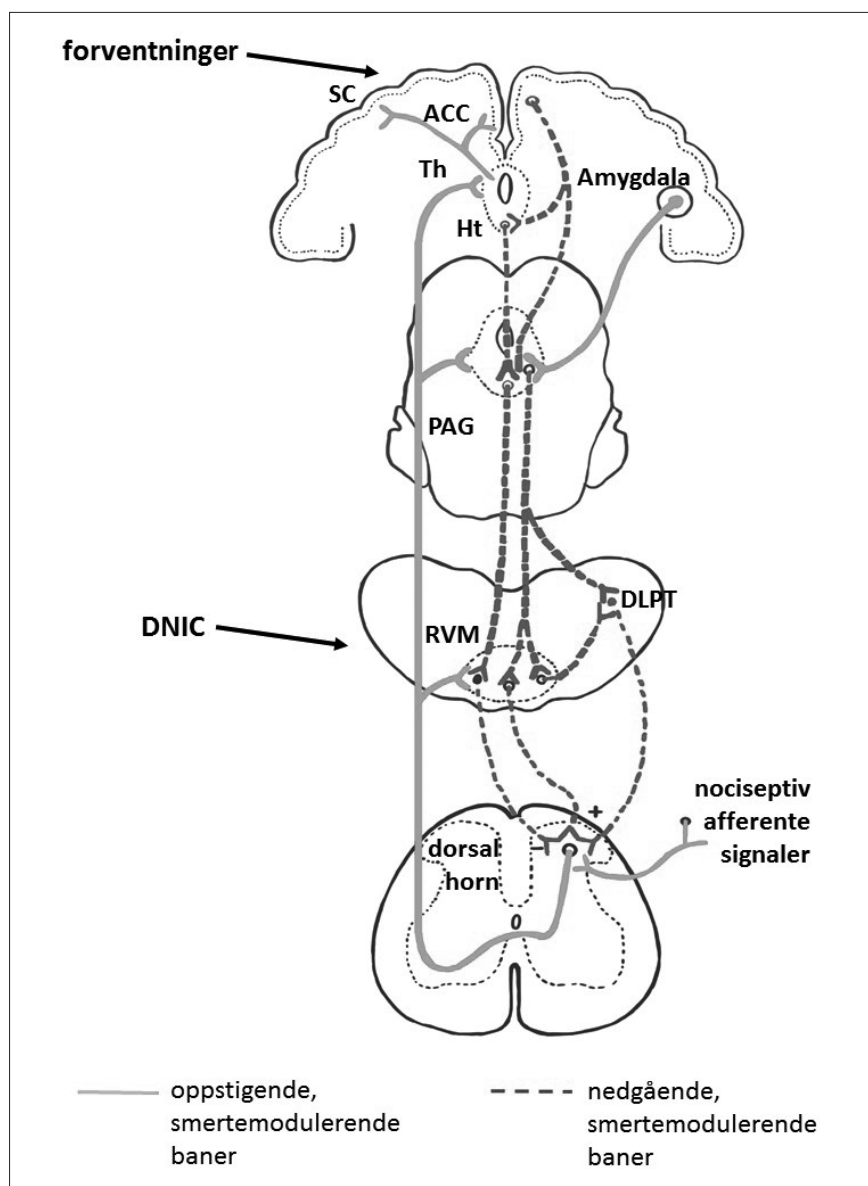
Disse omstendigheter omfatter tilstedeværelsen av andre somatiske stimuli som smerte med fenomenet DNIC/HNIC og psykologiske faktorer som oppmerksomhet, opphisselse/oppromthet (arousal), stress, tro, forventning, m.fl. Dermed er smerteopplevelser høyest subjektiv og ikke et objektiv bilde på den målbare intensiteten av en smertestimulus, selv i et streng kontrollert eksperiment.

Med så mange variabler minsker muligheten til å differensiere «placeboeffekten» fra de «spesifikke neurofysiologiske effektene». Kanskje det ville vært mer hensiktsmessig å skille mellom metodespesifikke funksjonsmåter, som DNIC/HNIC for akupunkturanalgesi, og generelle effekter som ofte omtales i litteraturen som uspesifikke effekter. De sistnevnte effektene, for eksempel forventning, spiller trolig en rolle i alle intervensjoner som har vært effektive på et eller annet tidspunkt (f.eks. utdeling av piller). Dette

skyldes at de skaper forventning om effekt med fornyet eksponering etter en vellykket kondisjonering (betinget respons). Figur 1 viser en oversikt over hypotesene til akupunkturanalgesi, som er diskutert her.

DNIC/HNIC, som kan anses som typisk for akupunktur, gir minst en neurobiologisk forklaring på effektiviteten av narre- eller minimal akupunktur. Selv når det ikke tas hensyn til DNIC/HNIC, har akupunktur, som mange andre intervensjoner for smertebehandling, inkludert de farmakologiske, trolig effekt gjennom forventninger samt oppmerksomhetsavhengige og emosjonelle prosesser. Disse har igjen effekt på hvordan smerte oppleves gjennom det endogene opioidsystemet.

Dette interne smertekontrollsystemet kan aktiveres av svært forskjellige stimuli som stress, forventning, akupunktur, sikkerhetssignaler, medisiner og mange andre faktorer. Til nå har det vært svært vanskelig i eksperimenter med mennesker å differensiere effektene til disse intervensjonene på et kortikalt nivå. Sett fra et neurobiologisk synspunkt kan placeboresponsen derfor ikke avgrenses klart fra andre akupunkturspesifikke smertemodulerende påvirkninger. □



Figur 1

Figuren viser de hypotetiske funksjonsmåtene til akupunkturanalgesi. I hominider, som i andre primater, hemmes smertesignaler som går inn i ryggmargen gjennom nedstigende kanaler av et indre smertekontrollsystem (28). Figuren viser de stigende nociseptive opplysningene og de nedstigende smertemodulerende kanalene, som trolig spiller en rolle i akupunkturindusert smertereduksjon. En optimal akupunkturkontekst for å behandle smerte kombinerer høyst sannsynlig situasjonsspesifikke forventninger og metodespesifikke effekter som DNIC (PAG, periaqueductal grå substans; DLPT, dorsolateral pontine tegmentum; RVM, rostromedial medulla; SC, somatosensory cortices; ACC, anterior cingulate gyrus; Th, thalamus; Ht, hypothalamus; DNIC, diffuse noxious inhibitorycontrols).



Frauke Musial, PhD¹

Professor innen helsetjenesteforskning – alternativ behandling
Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin, NAFKAM
Institutt for samfunnsmedisin, Det helsevitenskapelige fakultet,
UiT, Norges arktiske universitet, Tromsø



Agnete E. Kristoffersen, PhD¹

Seniorforsker
Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin, NAFKAM
Institutt for samfunnsmedisin, Det helsevitenskapelige fakultet,
UiT, Norges arktiske universitet, Tromsø



Jill A. Hervik, PhD²

Akupunktør og fysioterapeut
Sykehuset i Vestfold HF, Tønsberg



Trine Stub, PhD¹

Seniorforsker
Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin, NAFKAM
Institutt for samfunnsmedisin, Det helsevitenskapelige fakultet,
UiT, Norges arktiske universitet, Tromsø

Referanser

1. K. Linde et al., *Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial*. *Jama* 293, 2118-2125 (2005).
2. D. Melchart et al., *Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial*. *Bmj* 331, 376-382 (2005).
3. C. Witt et al., *Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial*. *Lancet* 366, 136-143 (2005).
4. B. Brinkhaus et al., *Acupuncture in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial*. *Arch Intern Med* 166, 450-457 (2006).
5. A. F. Molsberger et al., *Designing an acupuncture study: the nationwide, randomized, controlled, German acupuncture trials on migraine and tension-type headache*. *J Altern Complement Med* 12, 237-245 (2006).
6. A. F. Molsberger et al., *Designing an acupuncture study: II. The nationwide, randomized, controlled German acupuncture trials on low-back pain and gonarthrosis*. *J Altern Complement Med* 12, 733-742 (2006).
7. M. Haake et al., *German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups*. *Arch Intern Med* 167, 1892-1898 (2007).
8. K. Linde et al., *Acupuncture for migraine prophylaxis*. The Cochrane database of systematic reviews, Cdo01218 (2009).
9. K. Linde et al., *Acupuncture for tension-type headache*. The Cochrane database of systematic reviews, Cdo07587 (2009).
10. F. Benedetti, H. S. Mayberg, T. D. Wager, C. S. Stohler, J. K. Zubieta, *Neurobiological mechanisms of the placebo effect*. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25, 10390-10402 (2005).
11. A. Hrobjartsson, P. C. Gotzsche, *Placebo treatment versus no treatment*. The Cochrane database of systematic reviews, Cdo03974 (2003).
12. A. Hrobjartsson, P. C. Gotzsche, *Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized trials comparing placebo with no treatment*. *J Intern Med* 256, 91-100 (2004).

13. A. Hrobjartsson, P. C. Gotzsche, *Placebo interventions for all clinical conditions*. The Cochrane database of systematic reviews, Cdo03974 (2004).
14. A. Hrobjartsson, P. C. Gotzsche, *Placebo interventions for all clinical conditions*. The Cochrane database of systematic reviews, Cdo03974 (2010).
15. A. Hrobjartsson, P. C. Gotzsche, *Unsubstantiated claims of large effects of placebo on pain: serious errors in meta-analysis of placebo analgesia mechanism studies*. *J Clin Epidemiol* 59, 336-338; discussion 339-341 (2006).
16. M. V. Madsen, P. C. Gotzsche, A. Hrobjartsson, *Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups*. *Bmj* 338, a3115 (2009).
17. A. J. Vickers et al., *Individual patient data meta-analysis of acupuncture for chronic pain: protocol of the Acupuncture Trialists' Collaboration*. *Trials* 11, 90 (2010).
18. A. J. Vickers et al., *Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis*. *Arch Intern Med* 172, 1444-1453 (2012).
19. A. J. Vickers et al., *Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis*. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*, (2017).
20. H. MacPherson et al., *The persistence of the effects of acupuncture after a course of treatment: a meta-analysis of patients with chronic pain*. *Pain* 158, 784-793 (2017).
21. F. Musial, S. Klosterhalfen, P. Enck, *Placebo responses in patients with gastrointestinal disorders*. *World J Gastroenterol* 13, 3425-3429 (2007).
22. Hoffman GA, Harrington A, Fields HL, *Pain and Placebo: What we have learned*. *Perspectives in Biology and Medicine* 48, 248-265 (2005).
23. A. Moore, H. McQuay, *Acupuncture: not just needles?* *Lancet* 366, 100-101 (2005).
24. K. Streitberger, J. Kleinhenz, *Introducing a placebo needle into acupuncture research*. *Lancet* 352, 364-365 (1998).
25. T. Lundberg, I. Lund, A. Sing, J. Naslund, *Is placebo acupuncture what it is intended to be?* *Evid Based Complement Alternat Med* 2011, 932407 (2011).
26. P. Li, A. L. S. C. Tjen, J. C. Longhurst, *Excitatory projections from arcuate nucleus to ventrolateral periaqueductal gray in electroacupuncture inhibition of cardiovascular reflexes*. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 290, H2535-2542 (2006).
27. P. Li, O. Ayannusi, C. Reid, J. C. Longhurst, *Inhibitory effect of electroacupuncture (EA) on the pressor response induced by exercise stress*. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 14, 182-188 (2004).
28. H. L. Fields, A. I. Basbaum, M. M. Heinricher, in *Wall and Melzack's textbook of Pain.*, S. B. McMahon, M. Koltzenburg, Eds. (Elsevier Churchill Livingstone, Amsterdam, 2005), pp. 125-142.
29. D. Mayer, in *Progress in Brain Research.*, E. A. Mayer, C. B. Saper, Eds. (Elsevier Churchill Livingstone, Amsterdam, 2000), pp. 122-132.
30. G. Stux, B. Berman, B. Pomeranz, *Basics of acupuncture.*, (Springer, Berlin, 2003).
31. D. Le Bars, J. C. Willers, T. De Broucker, L. Villanueva, in *Scientific bases of acupuncture.*, G. Stux, B. Pomeranz, Eds. (Springer, Berlin, 1989), pp. 79-112.
32. D. Le Bars, *The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones*. *Brain research. Brain research reviews* 40, 29-44 (2002).
33. D. Le Bars, J. C. Willer, *Pain modulation triggered by high-intensity stimulation: implications for acupuncture analgesia?* *International Congress Series* 1238, 11-29 (2002).
34. D. Le Bars, J. C. Willer, in *The senses: a comprehensive reference.*, A. I. Basbaum, et.al., Eds. (Elsevier Churchill Livingstone, Amstersam, 2007), vol. 5. Pain, pp. 762-773.
35. D. Le Bars, S. W. Cadden, in *The senses: a comprehensive reference.* A. Basbaum, et.al., Eds. (Elsevier Churchill Livingstone, Amsterdam., 2007), vol. 5. Pain., pp. 331-338.
36. F. Mann, *Reinventing acupuncture.*, (Butterworth Heinemann, Oxford, 1993).
37. C. Sprenger, U. Bingel, C. Buchel, *Treating pain with pain: supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation*. *Pain* 152, 428-439 (2011).
38. G. Biella et al., *Acupuncture produces central activations in pain regions*. *NeuroImage* 14, 60-66 (2001).
39. J. Pariente, P. White, R. S. Frackowiak, G. Lewith, *Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture*. *NeuroImage* 25, 1161-1167 (2005).
40. F. Beissner, R. Deichmann, C. Henke, K. J. Bar, *Acupuncture – deep pain with an autonomic dimension?* *NeuroImage* 60, 653-660 (2012).
41. N. Theysohn et al., *Acupuncture-related modulation of pain-associated brain networks during electrical pain stimulation: a functional magnetic resonance imaging study*. *J Altern Complement Med* 20, 893-900 (2014).
42. S. M. Wang, Z. N. Kain, P. White, *Acupuncture analgesia: I. The scientific basis*. *Anesthesia and analgesia* 106, 602-610 (2008).
43. Y. Chae et al., *Inserting needles into the body: a meta-analysis of brain activity associated with acupuncture needle stimulation*. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society* 14, 215-222 (2013).
44. W. Meissner et al., *Acupuncture decreases somatosensory evoked potential amplitudes to noxious stimuli in anesthetized volunteers*. *Anesthesia and analgesia* 98, 141-147, table of contents (2004).
45. W. T. Zhang et al., *Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI*. *Neuroreport* 14, 1591-1596 (2003).

46. F. Musial et al., *The effect of electroacupuncture and tramadol on experimental tourniquet pain*. *Acupunct Med* 30, 21-26 (2012).
47. K. E. Choi et al., *Isolated and combined effects of electroacupuncture and meditation in reducing experimentally induced ischemic pain: a pilot study*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011, (2011).
48. Shanghai College of Traditional Medicine, *Acupuncture A Comprehensive Text*. John O'Connor and Dan Bensky, Ed., (Eastland Press, Seattle, 1984).
49. I. Lund, J. Näslund, T. Lundeberg, *Minimal acupuncture is not a valid placebo control in randomized controlled trials of acupuncture: a physiologist's perspective*. *Commentary. Chinese Medicine*. 4, (2009).
50. H. H. Moffet, *Sham acupuncture may be as efficacious as true acupuncture: a systematic review of clinical trials*. *J Altern Complement Med* 15, 213-216 (2009).
51. P. White, G. Lewith, V. Hopwood, P. Prescott, *The placebo needle, is it a valid and convincing placebo for use in acupuncture trials? A randomised, single-blind, cross-over pilot trial*. *Pain* 106, 401-409 (2003).
52. Stub T, Salamonsen A, Kristoffersen A, Musial F, *How to handle worsening of condition during treatment - risk assessment in homeopathic practice*. *Forschende Komplementarmedizin* (2006) 22, 30-35 (2015).
53. F. Benedetti, M. Amanzio, G. Maggi, *Potential of placebo analgesia by proglumide*. *Lancet* 346, 1231 (1995).
54. F. Benedetti, *The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia*. *Pain* 64, 535-543 (1996).
55. M. Amanzio, F. Benedetti, *Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems*. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 19, 484-494 (1999).
56. P. Petrovic, E. Kalso, K. M. Petersson, M. Ingvar, *Placebo and opioid analgesia – imaging a shared neuronal network*. *Science* 295, 1737-1740 (2002).
57. J. K. Zubieta et al., *Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors*. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 25, 7754-7762 (2005).
58. G. W. Terman, Y. Shavit, J. W. Lewis, J. T. Cannon, J. C. Liebeskind, *Intrinsic mechanisms of pain inhibition: activation by stress*. *Science* 226, 1270-1277 (1984).
59. L. R. Watkins et al., *Neurocircuitry of conditioned inhibition of analgesia: effects of amygdala, dorsal raphe, ventral medullary, and spinal cord lesions on antianalgesia in the rat*. *Behavioral neuroscience* 112, 360-378 (1998).
60. E. P. Wiertelak, H. Y. Yang, K. Mooney-Heiberger, S. F. Maier, L. R. Watkins, *The nature of conditioned anti-analgesia: spinal cord opiate and anti-opiate neurochemistry*. *Brain research* 634, 214-226 (1994).
61. A. H. Dickenson, B. Kiefer, in *Wall and Melzack's textbook of pain.*, S. B. McMahon, M. Koltzenburg, Eds. (Elsevier Churchill Livingstone, Amsterdam, 2005), pp. 427-442.
62. M. S. Fanselow, in *The midbrain periaqueductal gray matter.*, A. Depaulis, R. Bandler, Eds. (Plenum Press, New York, 1991), pp. 151-173.
63. Z. Q. Zhao, *Neural mechanism underlying acupuncture analgesia*. *Progress in neurobiology* 85, 355-375 (2008).
64. N. Goldman et al., *Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture*. *Nature neuroscience* 13, 883-888 (2010).
65. J. S. Han, L. Terenius, *Neurochemical basis of acupuncture analgesia*. *Annual review of pharmacology and toxicology* 22, 193-220 (1982).
66. G. A. Ulett, S. Han, J. S. Han, *Electroacupuncture: mechanisms and clinical application*. *Biological psychiatry* 44, 129-138 (1998).
67. G. S. Lee et al., *Enhancement of electroacupuncture-induced analgesic effect in cholecystokinin-A receptor deficient rats*. *Brain research bulletin* 62, 161-164 (2003).
68. G. Lee et al., *The association of cholecystokinin-A receptor expression with the responsiveness of electroacupuncture analgesic effects in rat*. *Neuroscience letters* 325, 17-20 (2002).
69. X. H. Chen, E. B. Geller, M. W. Adler, *CCK(B) receptors in the periaqueductal grey are involved in electroacupuncture antinociception in the rat cold water tail-flick test*. *Neuropharmacology* 37, 751-757 (1998).
70. T. Koyama, J. G. McHaffie, P. J. Laurienti, R. C. Coghill, *The subjective experience of pain: where expectations become reality*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, 12950-12955 (2005).
71. J. R. Keltner et al., *Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study*. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 26, 4437-4443 (2006).

