



UPPSALA  
UNIVERSITET

# **Studier av endorfin-frisättning i samband med akupunktur**

**Annemay Wedholm**

E-mail: [wannemay@hotmail.com](mailto:wannemay@hotmail.com)

Farmaceutiska fakulteten

Enheten för fysiologi

Examensarbete 10 p, vårterminen 2004

**Handledare: Prof. Dan Larhammar**

**Inst f neurovetenskap, Enheten f farmakologi (Medicinska fakulteten)**

E-mail: [Dan.Larhammar@neuro.uu.se](mailto:Dan.Larhammar@neuro.uu.se)

## Sammanfattning

Akupunktur har använts i mer än två tusen år och är en del av den traditionella kinesiska medicinen. I Sverige godkändes akupunkturen 1984 för behandling av kronisk smärta. För att utreda hur effekten av akupunktur uppstår har många studier utförts och hypotesen som varit framträdande är att endorfiner skulle vara inblandade. För att undersöka detta har flera olika metoder använts. Endorfinhalten i hjärna, cerebrospinalvätska och andra vätskor har undersökts i två studier och opiatantagonisten naloxon har använts för att försöka blockera effekten i 7 studier. Studierna har dock gett motsägande resultat. Då naloxon givits vid användning av elektroakupunktur har en upphävning av akupunktorens effekt i vissa studier setts vid lågfrekvent stimulering men inte vid en högfrekvent. Detta skulle kunna betyda att olika fysiologiska mekanismer är verksamma vid olika stimuleringsfrekvenser för elektroakupunktur. En teori som diskuterats är att vid låga frekvenser frisätts  $\beta$ -endorfin och enkefaliner vilka verkar på  $\mu$ -receptorn medan höga frekvenser frisätter dynorfiner som verkar på bl a  $\kappa$ -receptorn. Naloxons lämplighet för att undersöka endorfin-frisättning har också diskuterats. Flera forskare hävdar att en upphävande effekt med naloxon inte är tillräckligt som bevis på endorfins inblandning eftersom även placeboeffekter kan förmedlas av endorfin och enkefaliner. Studierna som gjorts har inte kunnat övertyga om endorfin-frisättning. Det behövs fler och större studier som systematiskt undersöker olika faktorer som dos (dvs duration, antal behandlingar och grad av elektrisk stimulering). Akupunktur nålarnas position och djup är en annan aspekt som borde undersökas ytterligare. År 2001 gjordes en omfattande sammanställning av akupunkturstudier där man inte fann några övertygande bevis för effekt vid behandling mot kronisk smärta. Om akupunktur ändå ska ha en plats i smärtbehandling förefaller det vara som placebometod.

# Innehållsförteckning

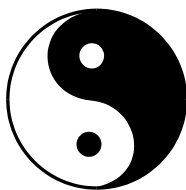
<b>INTRODUKTION</b>	<b>1</b>
<b>SAMMANSTÄLLNING AV STUDIER</b>	<b>2</b>
Ökat innehåll av endorfiner i CSF efter elektroakupunktur	2
Beta-endorfinnivåer i plasma och CSF hos heroinberoende och normala personer före och efter elektroakupunktur	2
Antagonism av akupunktorens smärtstillande effekt med opiatantagonisten naloxon	3
Elektroakupunktorens smärtlindring kan vara medierad av minst två mekanismer: endorfin och icke-endorfinsystem	5
Endomorfin-1 medierar 2 Hz men inte 100 Hz elektroakupunktur på råttor	7
Utvärdering av akupunktorens smärtlindring med BEP, upphävande försök med naloxon	8
Randomiserad dubbel-blind studie av de direkta effekter naloxon har på klassisk kinesisk akupunktur mot kronisk smärta	9
<b>DISKUSSION</b>	<b>11</b>
<b>REFERENSLISTA</b>	<b>15</b>

## Introduktion

Akupunktur är en del av den traditionella kinesiska medicinen som är flera tusen år gammal. Den härstammar från synsättet att universum är uppdelat i två motpoler, Yin och Yang. Yin är den kvinnliga, mörka, negativa polen och Yang är den manliga, ljusa, positiva. Qi anses vara ett energiflöde som cirkulerar i kroppen längs kanaler, sk meridianer, och är beroende av balansen mellan Yin och Yang. Ohälsa tros uppstå på grund av en obalans mellan Yin och Yang (7). När Qi kommer nära kroppsytan bildas akupunkturpunkter eller aku-punkter (24) som är ca 365 stycken och anses vara sammanlänkade med kroppens funktioner och inre organ (23). En förutsättning för att akupunkturen är effektiv anses av vissa forskare vara känslan av deqi vilket innebär en domnande, tung känsla vid aku-punkten som stimuleras (27).

Dessa resonemang saknar emellertid helt stöd i modern kunskap om kroppens anatomi. Det modernare synsättet är att akupunktur är en sensorisk afferent stimulering och att akupunkturpunkterna är fysiologiska och anatomiska strukturer som perifera nervändar (24). Sjukvården i Sverige började använda akupunktur 1984 då Socialstyrelsen godkände denna behandling mot kronisk smärta (2).

Det har gjorts många studier i syfte att ta reda på vad effekterna av akupunktur beror på. En hypotes som varit framträdande är att endorfiner skulle vara inblandade. En av metoderna som använts för att ta reda på detta är att undersöka endorfinhalten i hjärnan, cerebrospinalvätskan (CSF), och andra vätskor (9,19, 26). Man har även använt substanser som opiatantagonisten naloxon (4-6, 8, 14, 17).



## **Sammanställning av studier**

### **Ökat innehåll av endorfiner i CSF efter elektroakupunktur**

En studie som utförts med detta som utgångspunkt använde sig av 9 personer med olika typer av kronisk smärta (19). Det undersöktes om elektroakupunktur via ytelektroder ändrar endorfin-innehållet i cerebrospinalvätskan under en period då personer känner smärtlindring. På dessa togs ryggmärsprov vid två tillfällen, en gång utan någon stimulering då de upplevde smärta och en andra gång efter en behandling med elektrisk akupunktur under 45 minuter. Resultatet av studien visade att medan personerna upplevde smärta var endorfinhalten låg och under stimulering sågs höjda värden hos 4 personer, de övriga 5 hade oförändrade värden. Forskarna bakom denna studie hävdade att en ökning av endorfinhalten i CSF hos de resterande patienterna kunde ha observerats om man analyserat vätska närmare deras smärtsamma områden, där de blev stimulerade, eftersom de patienter som hade ökning av endorfinhalten fick stimulering nära sina smärtsamma områden och CSF insamlades vid detta segment av kroppen. Forskarna menade att detta skulle kunna vara ett tecken på en delvis lokal frisättning av endorfiner eftersom patienterna kände smärtlindring efter akupunkturbehandling (19).

Inom elektrisk akupunktur och traditionell kinesisk akupunktur har studier på människor visat en ökning av endorfinhalten i CSF (15), dock har en studie på heroinmissbrukare inte kunnat bekräfta dessa uppgifter, se nästa studie.

### **Beta-endorfinnivåer i plasma och CSF hos heroinberoende och normala personer före och efter elektroakupunktur**

I denna studie ingick 30 heroinberoende personer och deras  $\beta$ -endorfinhalt mättes i plasma hos 19 personer och i CSF hos 11 personer (26). Ytterligare 7 personer användes som

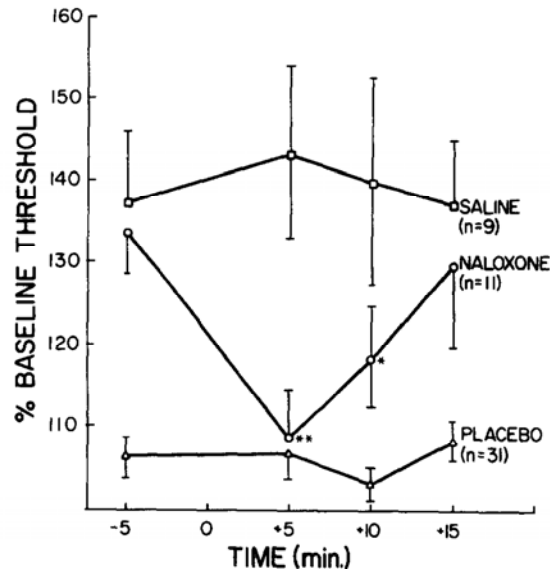
kontrollgrupp och dessa hade aldrig använt narkotika. Försökspersonerna behandlades med elektroakupunktur i lung-punkten på öronen under 30 minuter. Blod eller CSF samlades in före och efter akupunkturbehandlingen. Resultaten visade ingen klar förändring i varken plasma eller CSF, men vid jämförelse mellan de båda kroppsvätskorna sågs en högre nivå i plasma än i CSF. Wen et al menade att den stora variationen av  $\beta$ -endorfinnivå mellan försökspersonerna berodde på fysiologiska skillnader och att man trots det inte kan utesluta  $\beta$ -endorfiners inblandning i akupunkturs effekt. Detta pågår att det kan ha skett en lokal frisättning vid stimuleringspunkterna som ej sågs i CSF och plasma som man analyserat (26).

### **Antagonism av akupunkturs smärtstillande effekt med opiatantagonisten naloxon**

Mayer med kollegor visade att smärta som uppkom genom elektrisk stimulering av tandpulpan och som hindrades genom akupunktur, delvis återkom med naloxon med dosen 1,2 mg (17). I denna studie ingick 35 personer. Smärtan inducerades av elektrisk stimulering av tanden med hjälp av Pelton-Crane tester. En hörntand i överkäken stimulerades (men om personen hade en metallfyllning eller en ovanligt hög smärtröskel användes en hörntand i underkäken). Smärtröskeln mättes genom att öka den elektriska spänningen tills personen upplevde smärta. Personen var instruerad att ignorera andra förmånelser som kunde uppkomma. Genom att mäta smärtröskeln 3-4 gånger med 5 minuters intervall erhöles en baslinje för smärtröskeln hos var och en av försökspersonerna. Den smärtlindrande effekten medierades genom att sätta en nål i vardera Ho-ku-punkten som finns mellan tummen och pekfingeret. Punkten valdes baserat på en rapport om dess verkan på tandsmärta (1) samt dess lokalisering för att undvika de tvetydigheter som olika ansiktspunkter skulle kunna producera. Nålarna roterades under 2 minuter med 3 minuters mellanrum under följande 30 minuter. Detta fann försökspersonerna inledningsvis som smärtsamt men smärtan upphörde efter att nålarna roterats. En kontrollgrupp på 40 personer utsattes för samma tandbehandling, dock

utan akupunktur. Ytterligare en grupp på 31 personer utsattes också för elektrisk tandstimulering utan akupunktur men efter 30 minuter fick de en intravenös injektion av fysiologisk koksaltlösning som utgavs för att vara ett smärtstillande medel. Resultatet blev följande; akupunktur ökade smärtröskeln som mättes 30 minuter efter behandlingens början med 27,1 %. Kontrollgruppen utan akupunktur fick en ökning på 6,9 %. Förändringen av tröskeln för de akupunkturbehandlade varierande mellan individer från -12 till +96 % där 20 av 35 personer visade en ökning på större än 20 %. Hos de icke behandlade varierade förändringen mellan -26 till +40 där 5 av 40 personer hade en ökning större än 20%.

Hos personerna med en ökning större än 20 % i akupunkturgruppen undersökte man naloxons effekter. Studien gjordes alltså på de 20 som visat tydligt svar på akupunkturbehandling. 0.8 mg naloxon-hydroklorid gavs till 11 personer och till de resterande 9 gavs samma volym av fysiologisk koksaltlösning 5 minuter och 30 minuter efter akupunkturbehandling och proceduren var dubbelblind. Smärtröskeln mättes 5, 10 och 15 minuter efter injektionen. Nålarne roterades under 2 minuter mellan mätningarna liksom före injektion. Resultatet (figur 1) blev att efter 5 minuter minskade smärtröskeln, efter 10 minuter sågs också en minskning och efter 15 minuter hade den nästan återgått till tidigare nivå.



**Figur 1. Jämförelse av procentuell förändring av smärtröskeln hos försökspersoner som injicerats med fysiologisk koksaltlösning (saline) eller naloxon (17).**

Man gjorde även en undersökning på 15 personer för att ta reda på om naloxon visade effekt på smärtröskeln utan akupunktur. Detta gjordes genom en dubbelblind procedur och visade att naloxon inte hade någon effekt. Mayer et al menade att deras resultat berodde på frisättning av en endogen substans med narkotiskt smärtlindrande aktivitet. De hänvisade till andra studier och förklarade att akupunkturs effekt troligtvis kommer från periaqueduct-regionen i mellanhjärnan och caudala diencephalon men utesluter inte andra områden (17).

### **Elektroakupunkturs smärtlindring kan vara medierad av minst två mekanismer: endorfin och icke-endorfinsystem**

I en studie där elektroakupunktur användes för behandling av värmesmärta, dels vid låg frekvens (4 Hz) och dels vid hög frekvens (200 Hz), upphävdes behandlingseffekten vid den låga frekvensen av naloxon (8). Denna studie gjordes på möss, där en varm lampa framkallade läten i form av pip som användes som smärtmätning. Kontrollmätning gjordes och de möss som vid upprepade tillfällen gav samma läte användes till försöken. Nålar sattes på båda framtassarna i Ho-ku punkten (L.I.4). Den elektriska akupunkturs gav under 20

minuter vid endera av frekvenserna 0,2 Hz, 4 Hz eller 200 Hz. Spänningen var inställd på att ligga över gränsen för muskelkontraktion men under gränsen för smärta. Smärtröskeln mättes direkt efter att nålarna tagits bort och därefter var 10:e minut under 120 minuter. Injektion av 0,9% fysiologisk koksaltlösning eller levo-naloxon (1 mg/kg) gavs genom blind procedur före och efter den elektriska akupunkturbehandlingen.

I den första studien ingick 90 möss där 30 st fick 200 Hz varav hälften blev injicerade med naloxon, de andra med fysiologisk koksaltlösning. Ytterligare 30 fick stimulering vid 4 Hz och även dessa fick naloxon eller fysiologisk koksaltlösning injicerat. De resterande 30 mössen delades upp lika, dels i en grupp som erhöll stimulering på 0,2 Hz och fysiologisk koksaltlösning injektion och de andra fungerade som en kontrollgrupp och erhöll ingen stimulering men injektion av naloxon. Resultaten blev att naloxon gav en inhiberande effekt vid stimulering med 4 Hz men inte med 200 Hz.

I den andra studien som genomfördes användes också 90 möss. 60 av dessa blev injicerade med en serotonin synteshämmare; en metylester av paraklorofenylalanin, PCPA (320 mg/kg). Tre dagar efter behandlingen delades mössen in i fyra grupper med 15 i varje. En grupp fick 200 Hz stimulering och fysiologisk koksaltlösning, en fick 200 Hz och naloxon, en fick 4 Hz stimulering och fysiologisk koksaltlösning och den sista stimulerades med 4 Hz och blev injicerade med naloxon. Då återstående 30 mössen användes som kontrollgrupp och fick antingen fysiologisk koksaltlösning eller PCPA och deras smärtröskel testades före och 3 dagar efter injicering av naloxon och fysiologisk koksaltlösning. Resultaten visade att PCPA delvis upphäver den smärtlindring som 200 Hz gav men inte vid 4 Hz. Den kombinerade behandlingen med PCPA och naloxon visade en tillbakagående effekt för den låga frekvensen men vid den höga frekvensen kunde ingen signifikant skillnad ses mellan kombinationsbehandlingen och PCPA. Cheng och Pomeranz menar att eftersom resultaten visade att naloxon gav en tillbakagång av elektroakupunkturens effekter vid en låg frekvens

men ej hög så skulle en förklaring vara att den låga frekvensen medieras av endorfiner men ej den högre frekvensen. Den delvis blockerande effekten som PCPA gav vid hög frekvensstimulering visar att serotonin kan vara inblandat och vara mer segmentalt lokaliserat.

### **Endorfin-1 medierar 2 Hz men inte 100 Hz elektroakupunktur på råttor**

En annan undersökning med endorfinblockering utfördes på råttor (10).

Mikroinjektionsteknik användes för att administrera antikroppar kanin-anti-rått-endorfin 1 (EM1) till subaraknoidalrummet. Råttorna fick en kateter inopererad och fick därefter återhämta sig i 2 dagar. Smärtan inducerades med en glödlampa som applicerades på en punkt i svansen. Därefter bestämdes tail-flick, svansryckningar. Sedan injicerades antingen antikroppen mot EM1 eller normalt kaninserum (NRS) som användes som kontroll. 30 minuter efter injektionen mättes tail-flick igen, följt av elektroakupunktur-stimulering på 2 eller 100 Hz under 30 minuter. Nålarnas placering var bilateralt i bakre benen vid de akupunkter som motsvarar Zusanli och Sanyinjiao som sitter mellan knäet och ankeln hos människa. Mätningarna av tail-flick gjordes under blindprocedur och utfördes var 10:e minut under 60 minuter varav de första 30 minuterna var under stimulering. Resultatet blev att antikroppsspädningar på 1:10 och 1:100 vid stimulering på 2 Hz gav en signifikant minskning av elektroakupunktorens effekt på tail-flick men effekten vid 100 Hz påverkades inte. Författarna menar att deras resultat tyder på att vid elektroakupunktur på 2 Hz så är EM1 inblandat och att olika frekvenser medierar olika opiatpeptider. De hänvisar till tidigare studier då naloxon blockerat elektroakupunktorens effekt (2 Hz) och det är känt att naloxon (0,5 mg/kg) blockerar  $\mu$ -receptorn men att för att blockera 100 Hz elektroakupunktur krävdes hög dos (20 mg/kg) vilket skulle kunna tyda på  $\kappa$ -receptorers inblandning (10).

Trots att flera studier visat naloxons förmåga att häva akupunktorens smärtlindring finns även studier som inte fått dessa resultat. Det har gjorts ett försök att upprepa studien av Mayer et al (24) men utan att akupunktorens smärtlindring kunde upphävas (4).

Dock utfördes studien med vissa skillnader, bl a följande: endast 14 personer ingick jämfört med 35, både uppåtstigande och neråtgående stimuli användes enligt "Methods of Limits procedure". Rapporteringen var i rådata istället för förändring i procent, man använde elektrisk akupunktur istället för manuell och 1.2 mg naloxon användes jämfört med 0.8 mg. Resultatet blev att ingen statistiskt signifikant upphävande effekt kunde påvisas. Samma forskare (4) testade 2 hypoteser. Dels att akupunktur fungerar genom olika punkter som ligger efter meridianerna men även att akupunktoren endast fungerar om man stimulerar det segment där smärtan är belägen men naloxon gav ingen effekt i någon av dessa studier (4).

### **Utvärdering av akupunktorens smärtlindring med BEP, upphävande försök med naloxon**

Studien mätte behandlingseffekter i form av BEP (brain evoked potentials) (5). 10 personer fick en tand elektriskt stimulerad till den nivå som personen upplevde som stark smärta. Sedan sattes akupunktur nålar i punkter som anses vara förbundna med den stimulerande tanden; SI-18 och LI-20. Under tiden som elektrisk akupunktur pågick injicerades naloxon; 5 personer fick 0.4 mg och de övriga 5 fick 1.2 mg .

Resultatet blev att akupunktur minskade såväl den upplevda smärtan hos personerna som BEP-amplituden. Efter injicering av naloxon sågs dock ingen förändring vare sig i smärtrapporteringen från försökspersonerna eller i BEP. Eftersom effekten av naloxon uteblev placerade man i stället nålarna i meridianpunkterna i samma neurologiska segment; LI-4 punkten i handen. I detta försök ingick 29 personer varav 10 fick placebobehandling där alla moment utom den elektriska stimuleringen ingick. Liksom i experiment 1 gjordes mätningar

efter 20 minuter av akupunktur eller placeboakupunktur och under dessa behandlingar och efter injektion av naloxon 0.4 mg. BEP-mätning påbörjades 5 minuter efter injektion.

Personerna upplevde en minskning av smärtan och förändringar i BEP uppmättes.

Men efter injektion av naloxon sågs fortfarande varken förändring i BEP eller smärtupplevelsen. Försöket att göra om Mayer et al studie misslyckades således. Visserligen sågs en smärtlindrande effekt med den kunde inte hävas med naloxon. Detta kan ej ha med dos att göra eftersom både 1,2 mg och 0,8 mg användes. Inte heller nålarnas placering bör kunna förklara den uteblivna effekten eftersom olika punkter användes. I Mayers et al studie stimulerades försökspersonerna tills de upplevde smärta. I denna studie stimulerades personerna till en nivå där de upplevde stark smärta. En pilotstudie gjordes för att kontrollera om detta kan ha påverkat men resultatet erbjöd ingen förklaring. Chapman et al påpekar att deras studie visar att en eller flera andra mekanismer än de opioidmedierade är inblandade i akupunktorens förmåga till smärtlindring (5).

### **Randomiserad dubbel-blind studie av de direkta effekter naloxon har på klassisk kinesisk akupunktur mot kronisk smärta**

I en annan studie där man använde akupunktur på patienter med kronisk smärta kände ingen av dessa någon förändring i smärtupplevelsen, varken direkt eller 30 min efter tillförsel av naloxon. Studien utfördes på 30 patienter med kronisk smärta som var lokaliserad på olika ställen (14). Patienterna fick bedöma sin smärta enligt en skala och därefter utfördes akupunktur på 17 patienter. 8 patienter fick dessutom öron-akupunktur medan resterande 5 fick endast öron-akupunktur. Efter detta fick personerna bedöma sin smärta och de blev sedan injicerade med 0,4 mg naloxon eller natriumklorid enligt dubbel-blind procedur.

Smärtupplevelsen dokumenterades direkt och 30 minuter efter behandlingen. Direkt efter akupunkturbehandling kände 2 patienter ingen smärtlindring, 8 en total och resterande 20

varierade smärtlindring. Efter injektion av substanserna skedde ingen en förändring: efter 30 minuter var läget oförändrat hos 27 personer, 2 hade värre smärta där båda hade fått fysiologisk koksaltlösning, 1 person fick en lindring av smärta. I studien av Kenyon et al fick dock flertalet en smärtlindring direkt efter akupunkturbehandling och det påpekas att flera mekanismer kan vara inblandade och att naloxon kanske inte har förmågan att blockera alla slags opiatreceptorer (14)(18).

## Diskussion

Att utreda vad akupunktorens effekt framkallas av är något som intresserat många. Men studier av akupunktur är komplicerade av ett flertal orsaker. En av dessa gäller akupunktur nålarna. Huruvida akupunktur nålarnas placering är av betydelse har debatterats. Mayer et al (17) hänvisar till en studie som drog slutsatsen att den har betydelse medan Terenius (21) hävdar att man kan erhålla effekt trots att man inte följer de olika akupunkturerna. En annan svårighet när det gäller att utreda akupunktorens effekter är brist på bra placebokontroller. För att kontrollera akupunktorens effekt jämfört med placebobehandling utan nålstick kan det vara svårt att undvika placeboeffekten. Därför har det utvecklats placebonålar men det finns olika uppfattningar om hur bra de fungerar för ändamålet. Placebonålen penetrerar inte huden men enligt en studie av Streitberger et al (20) har utfört så känns denna nål ändå som en vanlig akupunktur nål, dock har andra forskare funnit att vissa försökspersoner kan känna skillnad (13). En annan faktor som skulle kunna påverka resultatet är att mottagligheten för akupunktur skiljer mellan individer. En studie som utfördes på möss visade en skillnad mellan kön och musstam vad det gällde akupunktorens effekt på tail-flick, ett sätt att mäta smärta (25). Många studier har försökt ta reda på vad effekten framkallas av och den hypotes som varit framträdande är att endorfiner skulle vara inblandade. Djurförsök är vanligt förekommande och de utförs ofta på råttor och möss. Det är viktigt att reflektera över hur resultaten på dessa djur kan överföras på människa. Vid olika djurförsök späns djuren fast i anordningar och det är naturligt att dessa onormala situationer för djuret skapar en inre stress. Det är känt att smärtlindring kan induceras av stress och det finns en möjlighet att akupunktur delvis kan medieras via dessa kanaler (9). Man har visat att stress kan orsaka en förhöjd nivå av  $\beta$ -endorfin och ACTH i blodet. Andra situationer som kan ge endorfinfrisättning är t ex motion (16) och även en operation kan ge endorfinfrisättning (5).

För att ta reda på endorfiners inblandning i akupunktorens effekter har olika metoder använts. En av dessa är att undersöka endorfinhalt i hjärna, CSF och andra vätskor. I en mindre studie kunde en ökning av endorfinhalterna ses hos 4 av 9 personer (19) vilket inte är speciellt övertygande. I en annan studie på heroinmissbrukare sågs ingen skillnad (26). Forskarna bakom studierna menar att det finns möjlighet att endorfiner frisättes lokalt och därför fick man ingen förändring i CSF.

Endorfiners inblandning i akupunktorens effekter har också analyserats med hjälp av opiatantagonisten naloxon. I försök med elektrisk akupunktur har en tillbakagång av akupunktorens effekter kunnat ses vid administrering av naloxon (17). Dock har liknande studier inte kunnat påvisa denna effekt (5). I studier där elektroakupunktur använts har naloxons blockerande förmåga studerats vid olika frekvenser av elektrisk stimulering av akupunktur nålarna. I en studie på möss av Cheng et al (6) kunde akupunktorens smärtlindring reduceras av naloxon vid lågfrekvent stimulering (4 Hz) men inte vid hög frekvens (100 Hz). I samma studie sågs en delvis blockerande effekt av akupunkturbehandlingen av en serotonin-synteshämmare, PCPA vilket skulle kunna tyda på att olika frekvenser berör olika system i kroppen, antingen endogena opioida peptider eller serotonin (6). En annan studie som utfördes på råttor visade en tillbakagående effekt på 2 Hz men inte på 100 Hz när man använde en antikropp mot endormorfin-1 som är en  $\mu$ -receptor agonist (10). Terenius (21) menar att motsägande resultat vid naloxon-blockad kan ha att göra med att det finns mekanismer inblandade som ej går via naloxonets receptor. I olika artiklar anses att naloxon-blockad inte är tillräckligt bevis för att endorfiner frisätts (4)(18)(11). Motstridiga uppgifter gör det svårt att bedöma om endorfiner är inblandade och om naloxon kan bevisa detta. I artiklar nämns naloxons förmåga att upphäva smärtlindring som nödvändig men inte tillräckligt kriterium för att ”kunna dra slutsatsen att smärtstillande respons medieras genom endogena opioider”(4).

En sammanfattande studie över experimentella försök har gjorts där syftet var att utreda naloxons specificitet som opiatantagonist. Där nämns bl a att i beteende-studier på råttor så blockerar naloxon förmågan som ACTH<sub>1-24</sub> förmedlar (18), d v s putsning, och att det är osannolikt att denna effekt är medierad av interaktion med opiat-receptorer (22). I denna studie menas att trots att man sett en antagonistisk verkan av naloxon kan man inte dra slutsatsen att endogena opiater är verksamma p g a att naloxon har en synbar agonistisk aktivitet på olika beteenden och in-vitro test samt en förmåga att modifiera effekterna av olika icke-opioider. Vidare menas att för att visa att endogena opioider är verksamma behövs mer bevis än blockad m h a naloxon (18).

Wu hävdar att endast under förutsättning att ett läkemedel blir injicerat på ett speciellt djup, beroende på vilken aku-punkt man använder, så kan det blockera akupunktorens effekt (27). Hill framlade hypotesen att under vissa förhållanden kanske naloxon inte fungerar som antagonist för endorfiner (11). Hur naloxon administreras verkar också ha betydelse samt tidsförloppet. Vidare tar han upp observationen att det finns  $\beta$ -endorfinreceptorer som inte binder agonister eller antagonister som naloxon. Det finns fyra opiat-receptorer och det är känt att naloxon binder med olika affinitet till de olika typerna men  $\mu$ -receptorer verkar ha en framträdande roll (11). Akupunktorens förhållande till denna receptor är oklar (16). Det finns teorier om att vid låga frekvenser frisätts  $\beta$ -endorfiner och enkefalin (12) och kan blockeras med  $\mu$ - och  $\delta$ -opioidreceptor antagonister, medan högfrekvent stimulering frisätter dynorfiner (21) och blockeras av  $\kappa$ -opioida antagonister (25)(23).

Det är tydligt att resultaten av de olika studierna verkar förvirrande och studiernas utförare kommer med kringgående tolkningar. Några självklara slutsatser av studierna är svåra att komma fram till. Fler och större studier krävs som mer systematiskt undersöker nålarnas positioner och djup och dos (dvs duration, antal behandlingar och grad av elektrisk stimulering). Dessutom skulle behövas en mätparameter som påverkas tydligt av akupunktur

och någon sådan verkar inte finnas utan alla effekter av akupunktur är svaga och på gränsen till signifikanta. En omfattande litteratursammanställning har gjorts för att utvärdera akupunktorens effekter vid olika tillstånd. Där har man inte kunnat komma fram till övertygande bevis för användning mot någon form av kronisk smärta (24). Det enda smärttillstånd hos människa med någorlunda säkerställt behandlingsresultat utöver placebo är efter tandkirurgi. Men akupunktur kan ändå ha sin plats i smärtbehandling som placebometod. Det finns många personer med kronisk smärta som har provat det mesta utan framgång. För dessa kan akupunktoren vara en sista utväg även om effekten är likställd med placebo (21).

## Referenslista

1. Andersson SA, Ericson T, Holmgren E och Lindqvist G, Electroacupuncture: effect on pain threshold measured with electrical stimulation of teeth. *Brain Res* 63: 363-396, 1973
2. Carlsson C, Akupunktur som behandlingsmetod idag. *Läkartidningen* 498: 5180-5186, 2001
3. Cenicerros S och Brown G, Acupuncture: A review of its history, theoris and indication. *Southern medi j* 12:1121-1125, 1998
4. Chapman R, Benedetti C, Colpitts Y och Gerlach, R. Naloxone fails to reverse pain thresholds elevated by acupuncture: Acupuncture analgesia reconsidered. *Pain* 16: 13-31, 1983
5. Chapman R, Colpitts Y, Benedetti C, Kitaeff R och Gehrig J, Evoked potential assessment of acupunctural analgesia: attempted reversal with naloxone, *Pain* 9: 183-197, 1980
6. Cheng S, och Pomeranz B, Electroacupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms: endorphin and non-endorphin systems. *Life Sci* 25: 1957-1962, 1979
7. Forskningsrådsnämnden, *Källa* 39: Ny framtid för akupunktur?
8. Han JS, Acupuncture: Neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends in neurosci* 26: 17-22, 2003
9. Han JS, och Terenius L, Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 22:193-220, 1982
10. Han Z, Jiang Y, Wan Y, Wang Y, Chang J och Han J, Endomorphin-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat. *Neurosci letters* 274: 75-78, 1999

11. Hill RG, The status of naloxone in the identification of pain control mechanisms operated by endogenous opioids. *Neuroscience letters* 21: 217-222, 1981
12. Huang C, Wang Y, Han JS och Wan Y, Characteristics of electro-induced analgesia in mice: variation with strain, frequency, intensity and opioid involvement. *Brain Res* 945: 20-25, 2002
13. Karst M, Scheinichen D, Rueckert T, Wagner T Wiese B, Piepenbrock S och Fink M, Effect of acupuncture on the neutrophil respiratory burst: a placebo-controlled single-blinded study. *Complementary Therapies in Medicine* 11: 4-11, 2003
14. Kenyon JN, Knight C och Wells C, Randomised double-blind trial on the immediate effects of Naloxone on classical Chinese acupuncture therapy for chronic pain. *Acupuncture & electrotherapeutics res. Int* 8: 17-24, 1983
15. Lewith GT, och Kenyon JN, Physiological and psychological explanations for the mechanism of acupuncture as a treatment of chronic pain. *Soc Sci Med* 19:1367-1378, 1984
16. Lundeberg T och Stener-Victorin E, Is there a physiological basis for the use of acupuncture in pain?. *International Congress series* 1238: 3-10, 2002
17. Mayer DJ, Price D och Rafii A, Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res* 121: 368-372, 1977
18. Sawoynok J, Pinsky C och LaBella, FS. Minireview on the specificity of naloxone as an opiate antagonist. *Life science* 25: 1621-1632, 1979
19. Sjölund B, Terenius L och Eriksson M, Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electro-acupuncture. *Acta physio scand* 100: 382-384, 1977
20. Streitberger K och Klihenz J, Introducing a placebo needle into acupuncture research. *The Lancet* 352: 364-365. 1998
21. Terenius L, Telefonintervju 5/5, 2004

22. Terenius L, Gispen W och Wied D, ACTH-like peptides and opiate receptors in the rat brain: structure-activity studies. *Europ J of Pharmacol* 33: 395-399, 1975
23. Ulett G, Han S och Han JS, Electoracupuncture: Mechanisms and clinical application. *Biol Psychiatry* 44: 129-138, 1998
24. Vickers A et al, Acupuncture. *Effective health care* 2: 1-12, 2001
25. Wan Y, Wilson S, Han JS, Mogil J, The effect of genotype on sensitivity to electroacupuncture analgesia. *Pain* 91: 5-13, 2001
26. Wen HL, Ho W, Ling N, Mehal Z och Ng Y, Immunassayable beta-endorphin level in the plasma and CFS of heroin addicted and normal subjects before and after electroacupuncture. *American J of Chinese medicine* 13: 154-159, 1980
27. Wu DZ, Acupuncture and neurophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 92-1:13-25, 1990