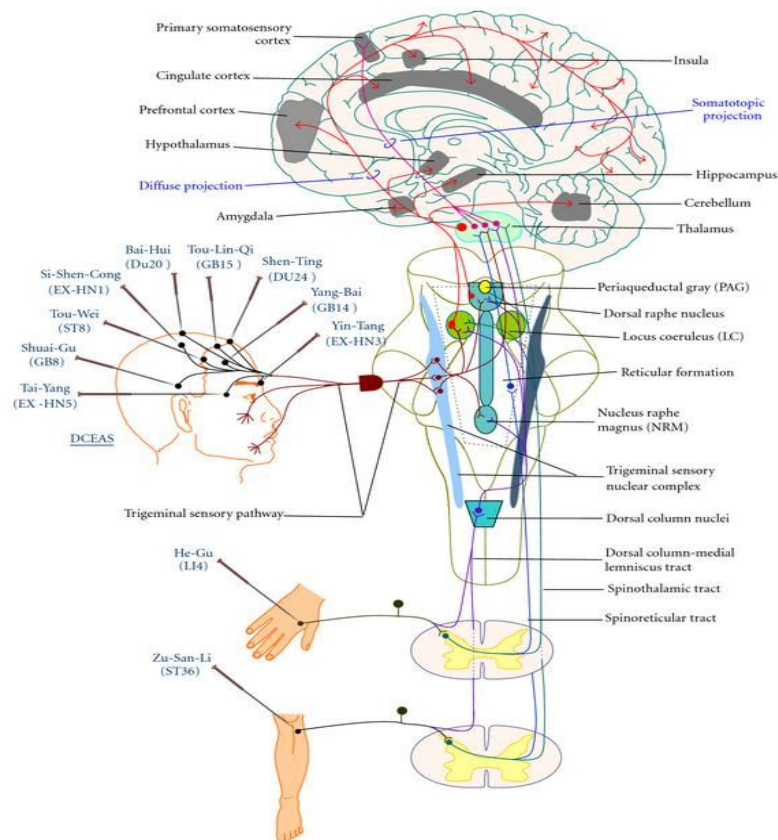


Bachelor i akupunktur

VF203-1

Mekanismene bak smertelindring



Antall ord: 9382

Vår 2019

Studentnummer: 804170 og 804275

Institutt for helsefag – Høyskolen Kristiania

”Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved Institutt for helsefag – Høyskolen Kristiania. Høyskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.

FORORD:

Denne oppgavens formål er å undersøke akupunktur som behandling av smerter – hva sier litteraturen om potensielle virkningsmekanismer i et vestlig medisinsk perspektiv. Etter å ha jobbet 12 år innenfor apotek og farmasi, er det blitt register hvor stor andel av kundene og pasientene som ønsker råd om smerte og smertelindring via legemidler. Kollegaer har uttrykt både skepsis og interesse for akupunktur. Det vil derfor være interessant å søke svar i litteraturen om man kunne se sammenhenger som kunne forklare akupunktorens virkemekanismer innenfor smertebehandling. Videre klinisk arbeid og ønskelig samarbeid med helsevesenet har også vært en viktig drivkraft bak arbeidet med oppgaven.

Vil vil takke Terje Alræk, vår veileder under denne oppgaven, for spennende diskusjoner og god veiledning. Hans faglige engasjement både innenfor forskning på generell basis og når det gjelder spesielt rettet mot akupunktur har gjort det ekstra interessant å jobbe med dette temaet.

Oslo, dato: 24.04.2019

Sammendrag

Innledning

I denne oppgaven ønsker vi å søke i litteraturen etter akupunktorens virkemekanismer, sett fra et vestlig medisinsk perspektiv, knyttet til behandling av smerter.

Metode

Litteraturstudie, med fokus på forskning, ble brukt som metode for å løse denne oppgaven. For å finne fram til relevant og antatt pålitelig forskning ble databaser gjennom Helsebiblioteket brukt og det ble gjort avgrensede søk med spesifiserte inklusjons og eksklusjonskriterier.

Resultat

Resultatene viser at det er gjort mye forskning de siste tiårene om de bakenforliggende mekanismene bak akupunktur og dens effekt på smertelindring sett i vestlig perspektiv. Oppgaven tar for seg noen av de mest sentrale funnene og dette innbefatter gate control theory, Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC), adenosin og adenosinfosfat, opioider, serotonin og noradrenalin. Resultatene sier også noe om individuell effekt av behandling samt overordnet hva forskningen sier om hva som skjer i hjernen og i huden ved behandling med akupunktur.

Konklusjon

Resultatene viser at en stor del av de biokjemiske endringer som skjer ved akupunkturbehandling kan kartlegges, men at forståelsen av de bakenforliggende mekanismene fortsatt er til dels uavklart.

INNHold

Sammendrag	2
1 Innledning	4
1.1 Tema	4
1.2 Problemstilling	4
1.3 Begrunnelse for problemstilling	4
1.4 Avgrensning og presisering	5
1.5 Begrepsavklaring	5
1.5.1 Vestlige begreper:	5
1.5.2 Akupunktur og TKM begreper	6
2 Metode	6
2.1 Metodevalg	6
2.1.1 Om litteraturstudie	6
2.2 Fremgangsmåte	7
2.3 Metodekritikk	10
2.4 Kildekritikk	10
2.5 Etikk	10
3 Smerte	11
3.1 Smerte sett med TKM perspektiv	11
3.2 Smerte sett med vestlig perspektiv	12
4 Resultat	13
4.1 Hva skjer i huden ved akupunktur?	13
4.2 60 år med forskning	16
4.2.1 Teorier bak smertemekanismer	17
4.2.2 Opioider	18
4.2.3 Serotonin og noradrenalin	21
4.2.4 Adenosin, Adenosinfosfat og Calcitonin Generected Peptide (CGRP)	22
4.2.5 Smerteopplevelse	24
4.2.6 Hva skjer i hjernen ved akupunktur?	24
5 Diskusjon	25
5.1 Hva sier litteraturen?	26
5.2 Forskning og akupunktur i praksis	26
5.3 Smerte er ikke alltid bare smerte	29
5.4 Placebo er utelatt, har det påvirket funnene?	30
5.5 Kan resultatene stoles på?	31
6 Konklusjon	32
7 Referanseliste	32

1 Innledning

1.1 Tema

Akupunktorens smertemekanismer sett med et vestlig medisinsk perspektiv.

1.2 Problemstilling

Akupunktur som behandling av smerter – hva sier litteraturen om potensielle virkningsmekanismer i et vestlig medisinsk perspektiv?

1.3 Begrunnelse for problemstilling

Ifølge tall fra reseptregisteret er smertelindrende legemidler blant de mest brukte i befolkningen (1). En spørreundersøkelse gjort av Statistisk Sentralbyrå (SSB) viser at en av ti har brukt reseptbelagte smertelindrende legemidler og tre av ti har brukt reseptfrie smertelindrende legemidler de siste to ukene. Samtidig er det økende innmelding av bivirkninger som blant annet tretthet, hodepine, svimmelhet, øvre magesmerter, diarè og kvalme (2). De vanligste reseptfrie legemidlene som brukes i Norge er paracetamol og Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) av typen ibuprofen og diklofenak(3). Paracetamol er regnet som førstevalget da NSAIDs har kjente bivirkninger som magesår/slimhinnesår, nyresvikt og gir høyere risiko for hjerte- og karsykdom (4).

Av alternative behandlingsformer mot smerte er akupunktur en av de mest benyttede her i Norge (5). Studier viser at akupunktur har få bivirkninger (6) og Tradisjonell Kinesisk Medisin (TKM) er trolig det eldste medisinske systemet vi kjenner til og har røtter 2000 år tilbake i tid. De siste 60 årene har det blitt gjort mye forskning på akupunktorens analgetiske effekt (7).

Smerte er innenfor TKM ofte omtalt som ubalanser knyttet til bevegelse av Qi og Blod eller mangel på det. I boken "*Den Gule Keiser*" forklares forskjellige tilstander av smerte med at Qi og Blod blir påvirket av ytre patogene faktorer eller emosjonelle ubalanser, såkalt indre faktorer, som sinne, frykt eller sorg (8). I klinisk praksis er ikke dette helt ukjent da leger også ser at det er sammenhenger mellom stress, i form av emosjoner og klimapåvirkede sykdommer (9). Likevel er dette terminologi som kan være vanskelig å formidle da den ligger langt fra det som brukes innenfor vestlig medisin. Ved å bedre kunne redegjøre for hvilke mekanismer som settes i gang gjennom akupunkturbehandling, i et vestlig medisinsk perspektiv, vil det kunne gi økt forståelse både for helsepersonell og for den generelle

befolkning hvorfor akupunktur kan være smertelindrende. Det er ønskelig at faget skal få en større anerkjennelse og at det skal kunne bli en respektert behandling da spesielt overforbruk av smertestillende legemidler er et voksende problem (10). God formidling av akupunkturs mekanismer håper vi kan gi bedre forståelse og større rom for samarbeid videre framover.

1.4 Avgrensning og presisering

Denne oppgaven vil ta for seg de grunnleggende virkemekanismene innenfor akupunkturs smertelindrende effekt.

Fokuset vil i dette prosjektet rettes mot følgende:

- Eventuell utskillelse av målbare substanser i forbindelse med akupunktur og bakenforliggende mekanismer.
- Nevrologiske forklaringer og smerteteori.
- Elektroakupunktur (EA).
- Manuell akupunktur (MA).
- Stimulering av nåler.

På grunn av begrenset tid til rådighet, vil det ikke i større grad, rettes fokus mot følgende punkter:

- Placebo.
- Narreakupunktur.
- Akupunkturpunkter.
- Tradisjonell Kinesisk medisinsk tankegang og dens filosofi.

1.5 Begrepsavklaring

For å kunne se denne oppgaven i sin helhet har det vært ønskelig å forklare noen begreper. Underveis i oppgaven er det i tillegg inngående forklaringer på noen begreper. Smerte forklares i et eget kapittel, da det er et omfattende begrep som forklares på ulike måter sett fra vestlig medisin og TKM.

1.5.1 Vestlige begreper:

Statistisk og klinisk signifikans: Statistisk signifikans er en beregning på hvor usannsynlig det er at et resultat har fremkommet ved en tilfeldighet. Grensen settes som regel ved 5% noe som betyr at hvis p verdien er $<0,05$ betyr det at det er mindre enn 5% sannsynlighet for at det du har observert er basert på tilfeldigheter og ikke et uttrykk for den virkelige forskjellen (H). Klinisk signifikans skiller seg fra statistisk signifikans på flere måter. Her vurderes resultater ut fra flere faktorer som behandlingseffektens størrelse, lidelsens alvorlighet, bivirkninger og kostnader. Samlet ser man på om resultatet av en behandling har praktisk betydning for pasient og helsepersonell.

Kollagen: en type ekstracellulære proteiner som finnes i sener, bein, brusk, hud og annet bindevevet (11).

Vasodilatasjon: utvidelse av blodårene (11).

Placebo: Placebo er en positiv effekt av en inaktiv behandlingsform knyttet til pasientens forventning av en behandling. (12) Innenfor forskning er dette en kontrollprosedyre brukt for å vurdere effekten av en behandling. Ved effektmåling av et legemiddel får intervensjonsgruppen eksempelvis en piller med aktiv substans mens kontrollgruppen får piller med inaktiv substans. Innenfor akupunktur brukes ofte tre strategier som ligger under begrepet placeboakupunktur - se under begrepet Narreakupunktur.

1.5.2 Akupunktur og TKM begreper

Verumakupunktur: Akupunktur ved bruk av verumpunkter; punkter innenfor tradisjonell akupunktur som er knyttet opp mot spesifikke symptomer (13).

Narreakupunktur: De tre strategiene som oftest er brukt her kalles narre-, minimal- og placeboakupunktur. Ved bruk av narreakupunktur nåles andre punkter enn verumpunktene og er brukt i undersøkelser knyttet til måling av av punktenes spesifikke effekt (13). Ved bruk av minimal akupunktur er det verumpunktene som nåles, men man bruker da grunne innstikk og tynne nåler. Ved bruk av placeboakupunktur brukes en nål som kalles Streitbergernåler. Disse er spesiallagde og ligner en akupunktur nål, men den penetrerer ikke huden.

Manuell akupunktur (MA): Behandling med nåler der stimulering foregår for hånd ved å rotere eller føre nålen opp og ned (6).

Elektroakupunktur (EA): Behandling med nåler der stimulering foregår med lavfrekvent eller høyfrekvent, elektrisk stimulering (6). I enkelte tilfeller er det ønskelig med kraftigere stimuli enn MA klarer å oppnå og da benyttes EA.

Deqi: Deqi, også kalt nålefølelse, er en opplevelse av sårhet, tunghetsfølelse, verking, nummenhet, varme rundt vevet hvor nåler er blitt satt (14). Denne følelsen kan forklares med at man manipulerer nålen slik at det aktiverer forskjellige sensoriske reseptorer av afferente fibre. Nummenhet, ubehag og tunghetsfølelse er nært relatert til aktivering av de myeliniserte A β og A δ . Mens sårhet og verking er assosiert med aktivering av umyeliniserte C fibre og og lite myeliniserte A δ .

2 Metode

Dette kapitlet gjennomgår metodisk fremgangsmåte samt kritisk vurdering av metode og kilder.

2.1 Metodevalg

Problemstillingen er et spørsmål om hva litteraturen sier om omhandlende tema og det er derfor gitt at prosjektet gjennomføres som et litteraturstudie. Dette kapittel beskriver litteraturstudie som metode og tar for seg hvordan litteratursøkene er gjort.

2.1.1 Om litteraturstudie

En litteraturstudie går ut på å gjøre en kritisk vurdering av kunnskap som allerede finnes tilgjengelig og å systematisere og sammenfatte denne (15). Artikler som ligger tilgjengelig i anbefalte databaser eller litteratur fra lærebøker har vært mest relevant for å finne kunnskap med ønsket faglig tyngde. Innenfor akupunktur finnes det mye forskning og dermed mye tilgjengelig materiale som har blitt vurdert i forhold til dette prosjektet. Relevans og pålitelighet har vært viktig i forhold til å avgrense materialet og søkene har i hovedsak blitt foretatt i databasene MEDLINE og PubMed. Nevnte databaser er valgt fordi de er linket til Helsebiblioteket som gir gratis tilgang til aktuell forskning (16), samt en primær elektronisk base for medisinske søk brukt av hele verden (17). Ved å anvende de medisinske emneordene til PubMed og Medline, letter det søket i artiklene som ligger i databasen. Aktuell litteratur har vært grundig gjennomgått og vurdert. Dette har vært svært lærerikt i forhold til videre arbeid innen klinisk praksis der det vil være viktig å kunne tilegne seg både ny og gammel kunnskap som har god validitet.

2.2 Fremgangsmåte

I denne oppgaven er det benyttet søk i medline og pubmed. Det er også brukt pensumlitteratur knyttet til akupunkturstudiet og annen tillegglitteratur i forhold til smerte og akupunktur. Lærebøkene som er anvendt i denne oppgaven er *Menneskets fysiologi* (9), *Menneskekroppen fysiologi og anatomi* (18), *Lærebok i akupunktur* (6), *Medical Acupuncture A Western Scientific Approach* (14) og boken *International Review of Neurobiology: Neurobiology of Acupuncture* (19).

Boken *International review of neurobiology* (19) oppsummerer utviklingen innenfor nyere forskning på akupunktur med fokus på nevrobiologi. Den går inn på blant annet modulerende effekter på nervesystemet og potensielle mekanismer ved akupunkturbehandling av en rekke tilstander, deriblant smertelindring. Kapittelet "*Acupuncture stimulation and analgesia*" viser til forskning der serotonin, noradrenalin og endogene opioider regnes som primære nevrotransmittere i det nedadgående smertesystemet. Dette gav en oversikt over hvilke mekanismer det finnes forskning på og dermed et godt utgangspunkt for videre søk.

Nettsiden *Det norske leksikon* (20, 21, 22), artikler utgitt i *Tidsskriftet den Norske legeforening* (23,24) og nettsiden til *Norsk Helseinformatikk* (25), samt *Norsk medisinske ordbok* (11) er blitt brukt i denne oppgaven. Nettsidene er blitt funnet etter vanlig nettsøk, for forstå medisinske ord og prosesser som er nevnt i studiene som er benyttet.

TCM Academy of integrative medicine, evidence based acupuncture og akupunktur-foreningens nettside er benyttet som en inspirasjonskilde til oppsett av oppgaven og videre søkeord. Det er anvendt engelske søkeord, da de aller fleste studiene på dette feltet

er blitt skrevet på engelsk og at søkestedet benytter engelsk terminologi. Vi har gått ut fra de medisinske emneordnet (MeSH), som Medline og Pubmed benytter for å få et best mulig søk. Litteraturen som er blitt inkludert i denne oppgaven har vært relatert til akupunktur, analgetica og elektroakupunktur. Oversiktsartikler, metaanalyser, kliniske studier ble medregnet.

Inklusjonskriteriene: Artikler på engelsk

Eksklusjonskriteriene: Artikler på kinesisk

Under søkene ble det tydelig at vi ikke kunne avgrense søket med studier kun gjort på mennesker, da man mistet mange av studiene som er gjort på dette feltet. Det er også svært vanskelig å gjøre mange av studiene på mennesker. For å ikke miste viktige artikler, ble dyrestudier inkluderte i søket.

Tabell 1: Søk utført i oktober 2018

Søkeord Medline	Treff
Acupuncture/OR acupuncture analgesia/OR acupuncture therapy	17639
AND	
Signal transduction	75
Human	44
English language	16
Limit 2008-2018	13

Artikkel: "Neural Mechanism underlying acupuncture analgesia" (26)

Oversiktsartikkelen "*Neural Mechanism Underlying Acupuncture Analgesia*"(26) fokuserer på blant annet neurone mekanismer og samler funn fra tidligere studier. Flere av funnene hentet fra denne oppgaven er studier gjort mellom 1977 og 2005. Dette er et av de første søkene som ble gjort i forbindelse med forarbeidet til bacheloroppgaven og arbeidskrav VF101 og en av erfaringene var at for mange søkeord gav et for begrenset søk.

Tabell 2: Artikkelsøk gjennomført februar 2019

Søkeord Medline	Treff
Acupunktur.tw*	20051
AND Adenosin (med alle underkategoriene)	16
2009-2019	10

Artikler: “Traditional acupuncture triggers a local increases in adenosine in human subjects” (27) og “Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture” (28).

Tabell 3: Artikkelsøk utført februar 2019

Søkeord Medline	Treff
Akupunktur.tw*	20051
AND opioid	291
AND pain (exp)	138
Engelsk	119
2009-2019	57

Artikkel: “Traditional Chinese Acupuncture and Placebo (Sham) Acupuncture Are Differentiated by Their Effects on μ -Opioid Receptors (MORs)” (29).

Tabell 4: Artikkelsøk utført mars 2019

Søkeord Medline	Treff	Treff i PubMed
Acupuncture*.tw.	20059	297032
AND Calcitonin Gene-related peptide	24	83
Engelsk		52
Limit 2009-2019		29

Artikkel: “Acupuncture mechanisms in tissue healing: contribution of NO and CGRP” Lundberg 2013 (30).

Tabell 5: Søk utført mars 2019

Søkeord Medline	Treff
Acupuncture*.tw.	20077
AND Electroacupuncture/mt [Methods]	452
Full tekst	68
Engelsk og Limit 2000-2019	66
Begrenset til reviews	6

Artikkel: “*Mechanisms of Acupuncture-Electroacupuncture on Persistent Pain*” (31).

Oversiktsartikkelen “*Mechanisms of Acupuncture-Electroacupuncture on Persistent Pain*” (31) gir også et samlet bilde av hvordan bruken av elektroakupunktur innenfor smertebehandling påvirker en rekke bioaktive kjemikalier i kroppens perifere og sentrale mekanismer. Under dette søket ble det erfart at det er de siste to tiårene har det vært en økning i forskningen på dette feltet, og utvidet søket med 10 år. Hele 66 av de 68 treff ovenfor var fra 2000 tallet. En del av de benyttede artiklene i denne oppgaven, er hentet ut fra oversiktsartiklenes referanser og referanser oppgitt i bøkene nevnt ovenfor. Under et søk i Hindawi kom vi over artikkelen “*Acupuncture-Analgesia-Mediated Alleviation of Central Sensitization*” (32) Den er så ny at den enda ikke er publisert i PubMed, men ble valgt da den viser relevante data fra den nyeste forskningen på området. Hindawi er et av verdens største utgivere av fagfelleverderte, vitenskapelige journaler, grunnlagt i 1997 av Ahmed Hindawi. Ved å stille sterke krav til publiseringsstandard er målet å fremme åpen vitenskapelig forskning fra hele verden med høy kvalitet

2.3 Metodekritikk

Et søk i pubmed og Medline, er avhengig av gode søkeord og avgrensninger, for å få et resultat som vil gi deg mest relevant informasjon. Her gjelder det å ikke å avgrense for mye, slik at man kan miste gode studier, eller få for mange treff som vil være tidkrevende å lese igjennom. I denne oppgaven ble det benyttet søkeord, nevnt i lærebøker, tidligere studier som er blitt referert til i undervisningssammenheng og vår kompetanse. Det er mulig at det finnes bedre søkeord som kunne ha vært benyttet, og gitt en bedre søkestrategi med studier som ikke har kommet fram på våres søk. Det har vært utfordrende å lese mange av artiklene som er funnet, da det er skrevet på et meget høyt nivå innenfor nevrobiologi, kjemi og medisinske uttrykk som har vært ukjente for oss. Dette kan ha påvirket oppgavens skrivemåte og funn.

2.4 Kildekritikk

Siden det er mange signalstoffer involvert i studiene ofte er avgrenset til få mekanismer, er det gjort smale søk. Det har også vært artikler underveis, referert fra lærebøker eller fra andre artikler. Selv om de har ligget utenfor søkestrategien har de vært interessante å se på. Human smerte har vist seg å være svært kompleks, da smerte er en kognitiv opplevelse. Mange av studiene er utført på dyr, hvor man har målt smerterelaterte nervefibre og signalstoffer. Selv om det kan gi en viss forståelse for motorisk smerterespons, vil den ikke se det store bildet i forhold til menneskets smertefysiologi. Det er blitt brukt flere oversiktsartikler og lærebøker i denne oppgaven, som kan være påvirket av forfatterens tolkning av studiene. På grunn av tid og manglende tilgang til studiene har det ikke vært mulig å se på alle studiene artiklene refererer til. Noen av studiene som er tatt med i denne oppgaven er blitt gjort i Kina. I følge "publication trends in acupuncture research", viser at 47,4 % av alle studiene gjort mellom 1995 og 2014 ble utført i Kina (17). Innledningsvis ble det nevnt at Akupunktur er integrert i den Tradisjonelle Kinesiske medisinen noe som kan påvirke resultatene ved at en ofte er mer positiv til det man opplever som velkjent eller har erfaring med (interessekonflikt). Samtidig viser tall fra studien nevnt ovenfor, at kvaliteten på studiene fra Kina har vært økende de siste ti-årene.

2.5 Etikk

Helsinkideklarasjonen som ble utarbeidet i 1964, sist revidert i 2013, har som formål å styrke etisk bevissthet innenfor klinisk forskning. (33) Deklarasjonen er bygget på Nurnbergkodeksen og angir forskningsetiske standarder for forskning på mennesker. Helsinkideklarasjonen har fokus på at informert samtykke skal stå sentralt og fastslår at det forskningsetiske ansvaret ligger på forskeren. Forskningsobjektet skal heller ikke utsettes for unødig ubehag eller risiko til fordel for ny kunnskap. Disse hensynene står særlig sterkt i forhold til sårbare grupper. Under denne ligger også retningslinjer som omhandler beskyttelse av dyr i forskning.

Mange av studiene referert til i oversiktsartiklene samt en del av de vi har gjennomgått i denne oppgaven er utført på dyr. Retningslinjene skal sikre at forskeren opptrer aktsomt og med respekt for dyrevelferden i forberedelse og utførelse av dyreforsøk. (34) Resultatene skal også sikres at de ikke brukes i strid med grunnleggende krav til dyrevelferd. Det fremgår ikke alltid i klartekst hvorvidt helsinkideklarasjonen følges, men på bakgrunn av beskrevne metoder og framgangsmåte i forskningen kan man anta at etiske retningslinjer er fulgt.

3 Smerte

Smerte er subjektivt og kan oppleves forskjellig fra person til person avhengig av psykiske, fysiske og kulturelle faktorer samt tidligere opplevelser (9). Smertesansen beskytter oss mot skadelig stimuli og er dermed viktig for overlevelse. I tillegg setter den i gang flere prosesser

i kroppen fordi den aktiverer det sympatiske nervesystemet. Dette er en del av det autonome nervesystemet som kan sette kroppen i en biologisk krisetilstand for å øke overlevelsen ved farer. Økt hjertefrekvens, økt blodtrykk og blodsirkulasjon til huden reduseres.

Smertesystemet har stor synaptisk plastisitet, noe som betyr at det har evne til å endre egenskap ved bruk og har dermed spesielt innvirkning på kroniske smerter. (24) Per i dag har vi ikke den fulle forståelsen av hvordan dette blir styrt. Smerte, som begrep, kan forklares svært forskjellig i vestlig og TKM perspektiv og dette kapittelet forsøker å belyse dette for å gi en forståelse av ytterpunktene.

3.1 Smerte sett med TKM perspektiv

I boken “Den Gule Keiser” beskrives smerte på følgende måte:

“When the qi and blood flowing continuously through the body within the channels are attacked by a cold pathogen, they stagnate, If the cold pathogen attacks outside the channels en the periphery, it will simply decrease the blood flow. When it attacks within the channels, it actually blocks the qi and creates pain.” (35)

Qi er et grunnleggende begrep innenfor kinesisk medisin/filosofi og beskrives som alle former energi (6). I kroppen er Qi forbundet med all funksjon og energiomsetning og sees også på som substans. “Qi er vibrasjoner, pust, rytme, bevegelse, energi og materie.” Blod er heller ikke bare blod i vestlig medisinsk forstand, men et begrep som i TKM innbefatter flere funksjoner. Blod innenfor TKM nærer, fukter, smører og kjøler kroppen, har innvirkning på psyken og bygger opp kropp og sinn igjen når vi hviler. I forhold til hverandre regnes Qi mest som energi mens Blod regnes mest som substans. Qi skal bevege Blod og når disse vitale substansene ikke flyter fritt vil det føre til stagnasjon som igjen fører til smerte. I vesten er smertebeskrivelsen mer komplisert.

Fra boken “The web that has no weaver” kan vi lese følgende om hvordan Ted J. Kaptchuk forklarer smerte: (36)

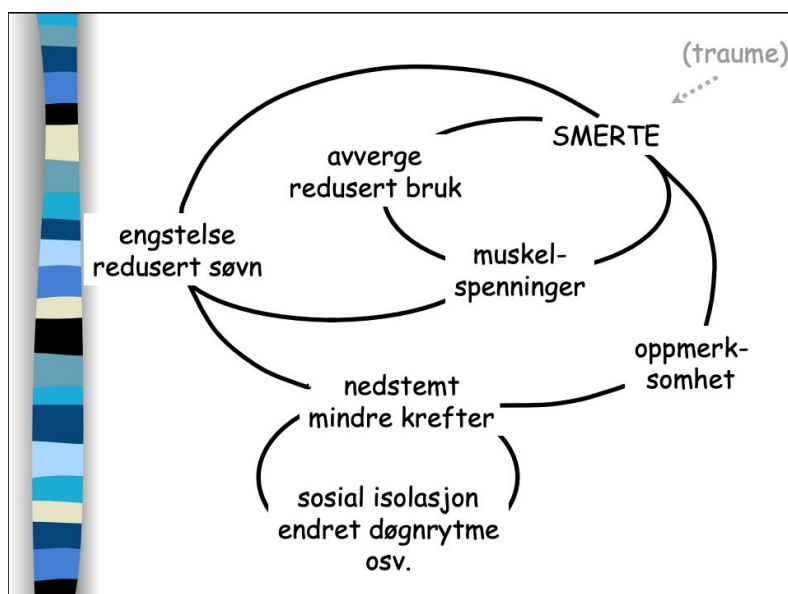
“Pain manifesting in a particular part of the body indicates disharmony in that area. Pain in the chest, for instance, indicates a disharmony in the Heart or Lungs; pain on the flank and rib cage indicates Liver and Gall Bladder disharmony; pain in the epigastrium (solar plexus) indicates Stomach and Spleen disharmony; abdominal pain above the navel indicates disharmonies of the Intestines, Bladder, Uterus or Kidney; groin , genital-area and hypogastrium (lower abdomen) pain indicates Liver Meridian disharmony; and lower back pain signals Kidney disharmony”.

Kaptchuk forteller også hvordan en behandler innenfor TKM vil differensiere ut fra pasientens opplevelse av smertens kvalitet; hvor lenge den har vedvart, hva som bedrer/forverrer smertene, om de er dype eller overfladiske, om de er lokalisert til spesifikke områder eller om de flytter på seg. Videre knyttes dette opp til stagnasjoner av Qi eller Blod, Hete, Kulde, Damp, Vind underskudd eller overskudd.

Dette er eksempler på smerte beskrevet fra TKM perspektiv og vil virke meningsfullt for de fleste som er vokst opp med, eller har studert denne filosofien, men kan ikke direkte overføres til å gjelde innenfor vestlig medisin.

3.2 Smerte sett med vestlig perspektiv

Smerte skilles mellom akutt og kronisk smerte (25) Akutt smerte kommer raskt og varer fra noen sekunder og opp til noen uker. Det er en nyttig smerte som skyldes at nociceptorene aktiveres og sender signaler til hjernen slik at vi blir oppmerksomme på en eventuell skade. Eksempler på akutt smerteaktivering er hjerteinfarkt, brannskade, menstruasjonsmerter, beinbrudd og lignende. Smerten regnes som kronisk når den har vedvart mer enn 6 måneder og regnes som en mer “meningsløs” smerte. Det vil si at personen som opplever smerten egentlig ikke har bruk for den. Kroniske smerter kan føre til videre plager som søvnproblemer, depresjon, fordøyelsesproblemer og redusert energi. Disse plagene kan igjen føre til at smertefølelsen øker og at effekten av smertestillende medikamenter går ned. Kroniske smerter kan være nociceptive, nevropatiske, idiopatiske eller psykogene og det bør tas hensyn til psykiske og sosiale faktorer i behandlingen av disse (se figur 1).



Figur 1: Illustrasjonen fra foredrag av Arve Haugans (Homeopat MNHL og Akupunktør, medlem av Akupunkturforeningen) fra 26. februar 2019 om smertesirkelen. Sirkelen viser hvordan smerte kan ha innvirkning på andre deler av livet. I den innerste sirkelen viser pilene at smerte fører til redusert bruk av området hvor smerten er, for eksempel en arm. Når armen ikke er i normalt bruk, kan dette føre til muskelspenninger som igjen kan gi økt smerte. I neste sirkel viser at ved lengre tids smerte kan gi engstelse og redusert søvn, som igjen kan virke nedstemmende og gi mindre energi. Engstelse kan også gi muskelspenninger, som kan øke smerten. Når man blir nedstemt og har mindre krefter enn før, kan dette føre til sosial isolasjon og økt oppmerksomhet på smerteopplevelsen. En slik sirkel viser hvor

kompleks smerte er, og at det å behandle smerte ikke alltid bare handler om selve smerten i for eksempel i armen. (Gjengitt med tillatelse fra Arve Haugan)

Perifere smertemekanismer mekanismer kan deles inn i nociceptiv eller nevrogen smerte (9). Nociceptiv smerte utløses av ekstreme temperaturer, kraftig mekanisk eller kjemisk påvirkning. Denne typen smerte kan igjen deles inn i somatisk smerte som er knyttet til overfladisk smerte i huden og dyp smerte som er knyttet til skjelettmuskulatur, bindevev, knokler og ledd. Smerten utløses av smertereseptorer, kalt nociseptorer som ligger i smertefibrenes frie nerveende. Nociseptive reseptorer deles inn i to hovedtyper, polymodale reseptorer og høyterskelreseptorer (6). Polymodale reseptorer stimuleres ved kraftig, mekanisk stimulering eller av kjemiske substanser som frigjøres ved betennelse og vevsskade, ved for høy eller for lav temperatur. Mens høyterskelreseptorene kun reagerer på kraftige mekaniske stimulering. Via nociseptorenes perifere forgreining, kan de frisette peptider som substans P og kalsitoningrelaterede pepitder (23). Når dette skjer, kan det oppstå nevrogen betennelse, som man antar opptrer ved humane sykdommer.

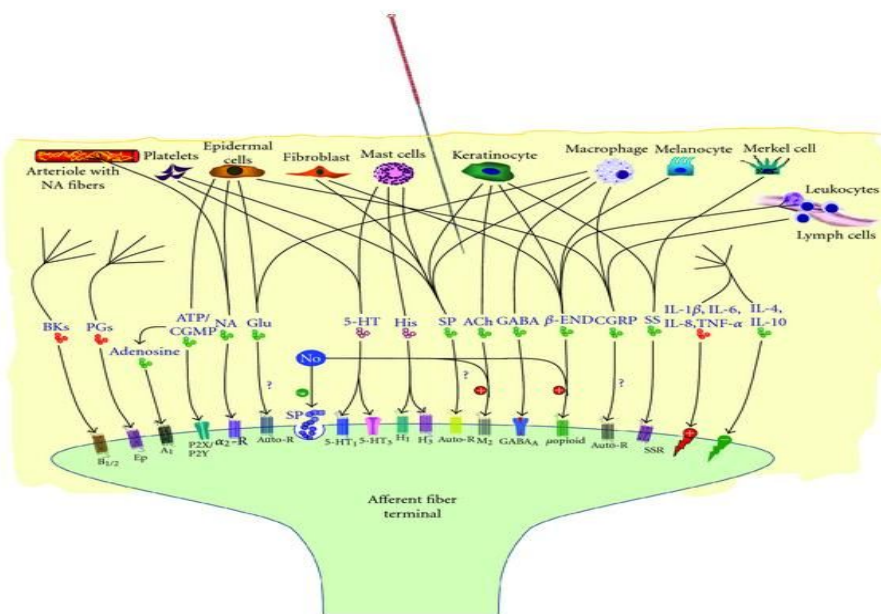
Nevrogen smerte utløses ikke i de frie nerveendene, men andre steder i smertebanene. Dette betyr at hjernen lokaliserer smertene til de frie nerveendene mens smerten faktisk kan komme fra et annet sted. For eksempel mennesker som har fått amputert en kroppsdel kan oppleve fantomsmerter i den delen som er fjernet, eller ved isjiasmerter, der en ryggmargsnerve er i klem, mens smerteopplevelsen er lokalisert til hudområder på beinet (9). Ved psykiske plager kan det oppstå psykogen smerte (25). Dette er når psyken påvirker kroppen så mye at det gir utslag i kroppslig besvær og symptomer. Eksempelvis kan depresjon og angst føre til magebesvær, svakhet i muskulatur og smerte.

4 Resultat

I studien *Publication trends in acupuncture research: A 20-year bibliometric analysis based on pubmed* (17) fremlegges det at 37,9% av publikasjonene mellom 1995 og 2014 var relatert til smerte. Dette viser at forskning innenfor smerte og akupunktur var det mest vanlige i den perioden. Det har også vært en økende trend i antall studier i akupunktur de siste ti-årene, og kvaliteten på disse. I dette kapittelet innledes med hva som skjer i huden ved akupunktur, som forskningen har avdekket. Videre vil de fremtredende funnene fra oversiktsartiklene samt et utvalg av artikler som disse refererer til bli gjennomgått. Avslutningsvis forklares endrin

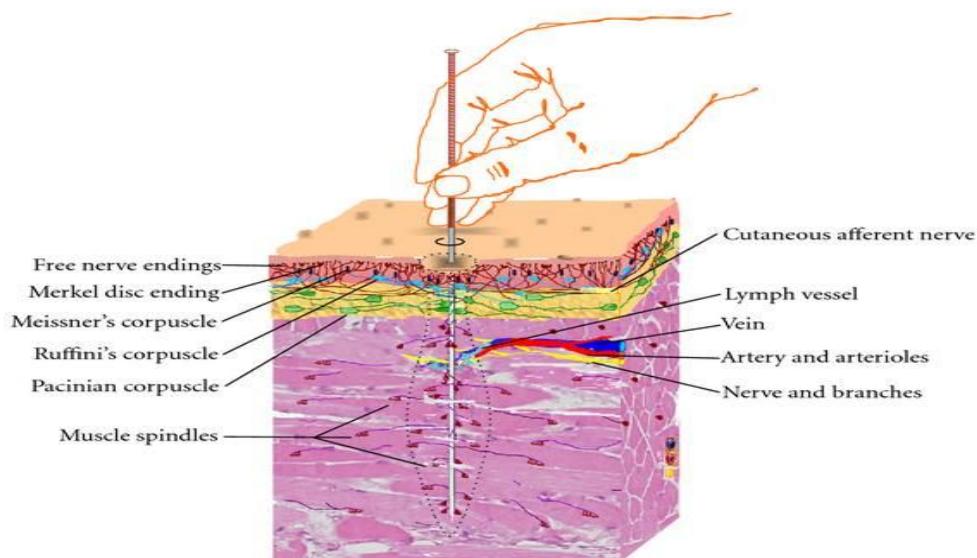
4.1 Hva skjer i huden ved akupunktur?

I 2011 kom det en oversiktsartikkel som omtalte, neurotransmittere (se figur 2) som blir aktivert under akupunktur som Neural Akupunktur Enhet (NAU) (37). NAU er et hypotetisk konsept om at samlede neuroaktive komponenter som skilles ut i muskler, hud og annet omkringliggende vev, aktivert av en akupunktur nål med mekanisk eller elektrisk stimulering.



Figur 2: Illustrasjon over hvilke stoffer som skilles ut ved akupunktur (NAU). Rød vises som stimulerende, grønn som hemmende og fiolett som stimulerende og hemmende på afferente fibre (37).

Ved lokale biokjemiske reaksjoner, sendes det signaler på bakgrunn av NAU (37). Disse blir aktivert av mekanoreseptorene, da nålen gir et mekanisk trykk og strekking av vevet. Mekanoreseptorene er en del av sansecellene (9). Det finnes flere typer sanseceller, som bidrar til å viderefremme informasjon. Ved at disse spesialiserte cellene blir stimulert, reagerer de med å endre membranpotensialet (reseptorpotensial), slik at påvirkningen blir omformet til elektriske signaler som sendes via nervesystemet. Ved et kraftigerer stimuli, gir det et større nerveimpuls. Sansecellene påvirkes mest når stimuleringen begynner eller styrken endres. Ut ifra sanse-reseptorenes reaksjon, deles sansecellene inn i fem grupper. Mekanosreseptorene, kjemoreseptorene, termoreseptorene, sansereseptorer og smertereseptorene.



Figur 3: Illustrasjonen viser manuell rotasjon av nålen, i hud og muskulatur (37).

Tabell 6: Tabell over sansecellen i kroppen (9, 37, 23).

Reseptor	Registrer	Hvor
Mekanoreseptorer	Registrer størrelse, skarphet, tekstur og bevegelse	Under huden, muskler, sener, hjerte og store blodkar.
	Det finnes fem typer mekanoreseptorer, to av dem ligger overfladisk i huden ved hårløs hud, de to andre ligger subkutant og dypere. Den siste typen reagerer på berøring av hår.	
Kjemoreseptorer	kjemisk stimulering	nesen, store blodkar, munnen og hjernen.
Termoreseptorer	temperatur	huden, munnen
Smertereseptorer	Ulike, skadelige stimuli	over store deler av kroppen
Fotoreseptorer	Stimuleres av lys	øynene

Det er mekanoreseptorene som har vist seg å være hoved reseptoren for akupunktur og dens signalering (37). Forskning har vist at stimulering av nålen med rotasjon, involverer

strekkreseptorene i sarcous, mekanoreseptorene som ligger overfladisk i huden og de dype press-reseptorene mer enn annen stimulering av nålen (37). Dette indikerer at disse reseptorene har innvirkning på videre prosesser for mekanismen bak akupunktur. Det er de somatosensoriske reseptorene og deres afferente fibre, som er de viktigste komponentene i NAU. Dette innebærer A, C og A β og A δ - fibre (se tabell 7). Afferente nervefibre overfører sansesignaler fra lemmer til ryggmarg og hjerne, avhengig av reseptorstimulering (14).

Tabell 7: Tabellen viser forskjellige typer afferente fibre, signalets hastighet er avhengig av tykkelsen på fibrene (6). Tykkere fibre (mer myelinisert) gir raskere signal.

Grunntype	Kategorisering	Type fibre	Tykkelse
A fibre	tykke fibre (myeliniserte)	A α	tykkest
		A β	mellomst
		A δ	tynnest
C fibre	tynne fibre (umyeliniserte)		

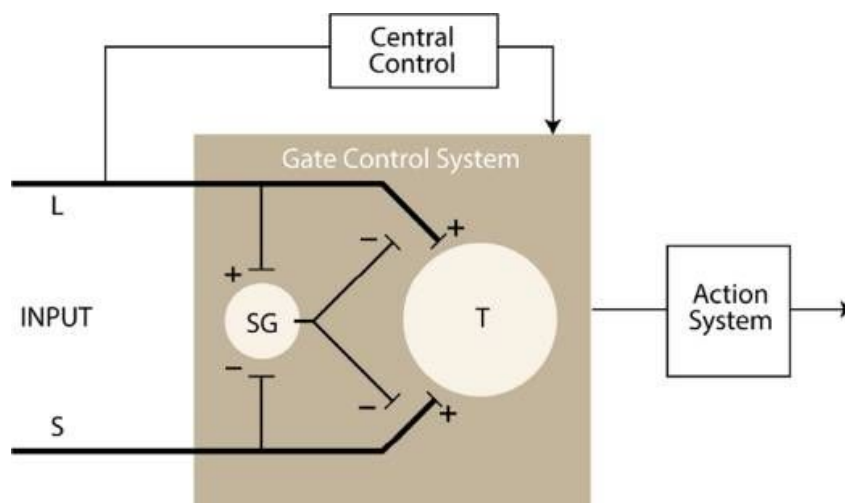
Det er uvisst hva hvert enkelt av disse stoffene har å si for akupunktorens virkningsmekanisme-kjede (14). I den store sammenhengen blir derfor samlebetegnelsen NAU brukt da forskningsresultater fra flere tiår viser resultater på at det er en mengde neurotransmittere som skilles ut når nålen penetrerer huden. Videre i denne oppgaven belyses de forskjellige funn ytterligere. Disse neurotransmitterne vil bli videre diskutert Cholecystokinin, serotonin, noradrenalin, adenosin, adenosinfosfat, adenosinfosfat, Calcitonin Generected Peptide og opioider. Også teorier bak smertemekanismene og smerteopplevelse vil bli drøftet.

4.2 60 år med forskning

Siden 1960-tallet har det vært kjent at nedstigende forgreininger fra hjernestammen til ryggmargen kan være med å hemme signaler fra nociseptorene (24). Noradrenalin, serotonin og opioider med tilhørende reseptorer har vært involvert. Man vet i dag, at det er en mengde reseptorer og signalstoffer som er en del av det nedstigende nettverket fra hjernebarken til ryggmargen. Området har fått økende oppmerksomhet, ettersom moduleringen av signaltrafikken kan påvirkes av alle nevrale elementer i dorsalthornet i ryggmargen, både som forsterkende og reduserende. Noen av de første studiene som rettet fokus på akupunktorens smertelindrende effekt ble også gjort allerede tidlig på 1960 tallet (7). Ut ifra dette ble det utviklet flere teorier bak smertemekanismene.

4.2.1 Teorier bak smertemekanismer

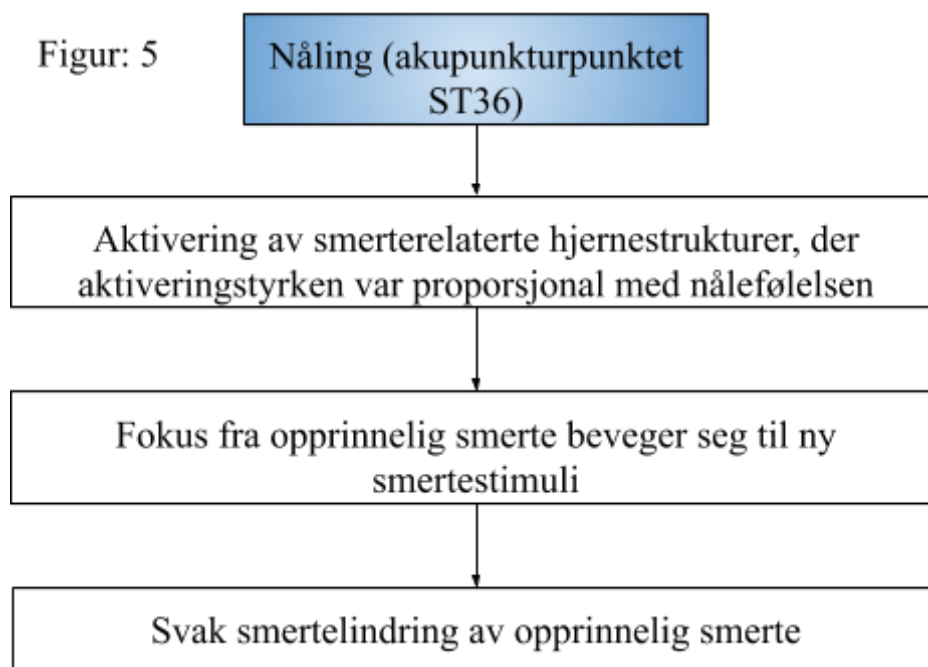
I 1965 ble portteorien presentert av Melzak og Wall og denne skulle danne grunnlaget for mye av den fremtidige forskningen på de bakenforliggende mekanismene på dette området (6). Teorien var i utgangspunktet en hypotese omhandlende det nedadstigende smertesystemet. Det baserte seg på tanker om at impulser i tykke fibre (myeliniserte) blokkerer impulsen fra smertesignaler ved første synapse i bakre horn (38) (Figur 4). Mezlak og Wall fikk kritikk både for fremgangsmåte og resultater fra studien. Likevel hadde den stor innvirkning på videre forskning og som Nathan PW avslutningsvis sa i sin kritikk av resultatene; *"Ideas need to be fruitful; they do not have to be right."* Portteoriens fokus på det nedadstigende smertesystemet ble assosiert med mange av antakelsene bak akupunkturens smertelindrende effekt. Teorien kunne overføres til hypoteser om at stimulering av nålene påvirket de afferente signalene og hemmet smertesignalene på vei til hjernen. I etterkant av portteorien ble det, på 1970 og 1980 tallet, videre avdekket både biologiske og fysiologiske funn som kan tyde på at akupunktoren kan ha smertelindrende effekt ved frigjøring av nevrmodulerende substanser i hjernen (7). I 1972 ble det gjort en studie der de hentet ut cerebrospinalvæske fra kaniner som hadde fått elektroakupunktur. Væsken ble satt inn hos kaniner med smerte og førte da til smertelindrende effekt og gav noen av de første indikasjonene på hvordan akupunktorens virkemekanismer i smertebehandling. Andre funn som fremkom i studier på denne tiden var hvordan akupunktur kunne påvirke endogene morfin- og endogene opiat-lignende substanser og hvordan hormoner sammen med opioide og non-opioide substanser hadde påvirkning på akupunktorens smertemodulering.



Figur 4: Illustrasjonen viser Melzack og Walls modell av portteorien der store (L) og små (S) sensoriske fibre virker inn på transmittorceller i dorsalthornet og videre aktiverer "action systemet" (55)

Tidsskriftet deQi publiserte i 2018 en artikkel som søkte i litteraturen etter svar på om smertelindring knyttet til akupunkturbehandling skyldtes placebo eller mekanismer satt i sving som følge av behandlingen (13). Ut fra det de fant ble det konkludert at mekanismen Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) er en av mekanismene som trolig er involvert. DNIC er, som gate control (portteorien), en mekanisme i nervesystemet som reduserer smerter ved ytterligere nociceptiv stimuli. Forskjellen er at ved gate control effekten er det det samme vevet som er utsatt for smertefull stimuli som kan gi smertelindrende effekt ved ytterligere, men svak stimuli, mens DNIC utløser en lignende effekt ved å påføre smerte et annet sted på kroppen enn der men har vondt. Mens det kan se ut som at gate control effekt er relativt kortvarig (vedvarer kun så lenge stimulus utføres) er DNIC modulering mer langvarig (effekten vedvarer i flere minutter etter stimuli). I denne studien var en av hypotesene at akupunktur i seg selv fysiologisk sett en smertestimulus og at det dermed representerer en form for smertesignal. Dette er fordi uten nociceptiv stimuli vil en ikke kunne utløse DNIC effekt. For å si det enkelt, kan man fjerne smerte med smerte? Her er altså smertelindringen ved akupunktur ikke knyttet til frigjøring av smertelindrende stoffer (se figur 5).

Figur: 5



4.2.2 Opioider

De mest kjente mekanismene innenfor akupunktorens smertelindrende effekt er den endogene opioidveien (39). Studier utført på dyr har vist analgesisk effekt ved bruk av elektroakupunktur (EA) og det er avdekket at forskjellig bruk av frekvens har påvirkning på

hvilke typer endogene opioider som frigjøres (se tabell 8). Kombinasjoner av lav og høyfrekvent stimuli kan føre til frigjøring av fire opioider og dermed gi maksimal terapeutisk effekt. Videre har tilføring av den opioide antagonist nalozone vist seg å reversere effekten av akupunktur.

Tabell 8: Oversikt over hvilke transmittorer, reseptorene og fibre som påvirkes ved bruk av ulik frekvens (37,26).

EA Frekvens	Transmitter	Reseptorer	Fibre
100 Hz	Enkefaliner Endomorphin β -endorfiner Dynorphin	δ og μ reseptorer	A δ - fibre og C-fibre
2-15 Hz	dynorphin	k- reseptorene	A β og A δ - fibre (ved høy intensitet).

β - endorfiner har en smertelindrende virkning, som kan ligne på morfin (6). Dette er en substans i sentralnervesystemet, som ble påvist i 1975. I senere tid har det blitt funnet flere grupper med slike endorfiner, også kalt endogene opioider. Disse endorfinene og deres reseptorer finnes overalt i kroppen og tilhører en større samleggruppe av substanser kalt neuropeptider.

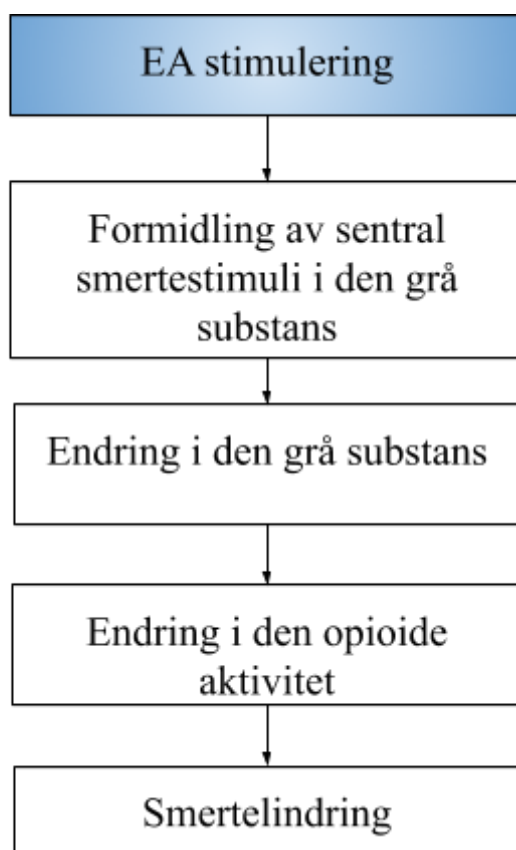
Nevropeptider :

- Endomorphin - 4 aminosyre
- Kortkjededede enkefaliner
- Endorfiner
- β -endorfiner - ca 30 aminosyrer

Dannelsen av peptider er en langsom prosess, som kan ta alt fra minutter til dager (6). For å lage et neuropeptid, trengs det propeptid som dannes i ribosomet i cytoplasmaet. Det er dette propeptidens tur langs aksonet, som tar så lang tid før det lagres og utskilles. Det kan tenkes at denne forsinkelsen, er det man ser i praksis ved akupunkturbehandling da virkningen kommer etterhvert og at akupunktur fører til økning av produksjon og utskillelse av disse stoffene, da gjentatte akupunktur- behandlinger kan tenkes å gi disse cellene “opplæring” ifølge Heyerdahl og Lystad.

Nucleus arcuatus i hypothalamus er hovedprodusent av β -endorfiner i sentralnervesystemet (CNS). β -endorfiner har vært en sentral mekanisme bak den smertelindrende effekten av akupunktur (40). Heyerdahl og Lystad skriver at produksjonen og utskillelsen av β -endorfiner økes i hypothalamus og hypofysen ved akupunktur (6). Fra hypofysen sendes β -endorfiner over i blodbanen, og påvirke immunsystemet, nevralt strukturer og viscerale organer. Som nevnt i tabell 8 binder β -endorfiner seg til μ -reseptorer. Studien *“Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on μ -opioid receptors (MORs)”* viste at akupunktur øker bindingen til opioidreseptorer i hjernen. (29) Registrering fra en tidligere studie viste at pasienter diagnostisert med fibromyalgi (med kronisk smerte), hadde redusert evne til å binde opioide til u-opioid reseptorene i hjernen. Derfor ønsket man i denne studien å se, via hjerneskaning, om akupunktur kunne øke bindingen til opioid reseptorene hos denne pasientgruppen. Resultatene ble bekreftet ved å gi både kort- og lang -tidseffekt, samt at det var parallellt mellom binding av reseptorene og smertelindring. En av hypotesene var at nåling kunne aktivere enkefalinergiske dorsalhorn ved stimuli av nociseptive fibre (39). En kan på bakgrunn av hypotesen og av nevnte funn anta at EA og opioide har samme transportvei i sentralnervesystemet og en forsiktig tilnærming til mekanismen kan se ut som følger (se figur 6):

Figur: 6



4.2.3 Serotonin og noradrenalin

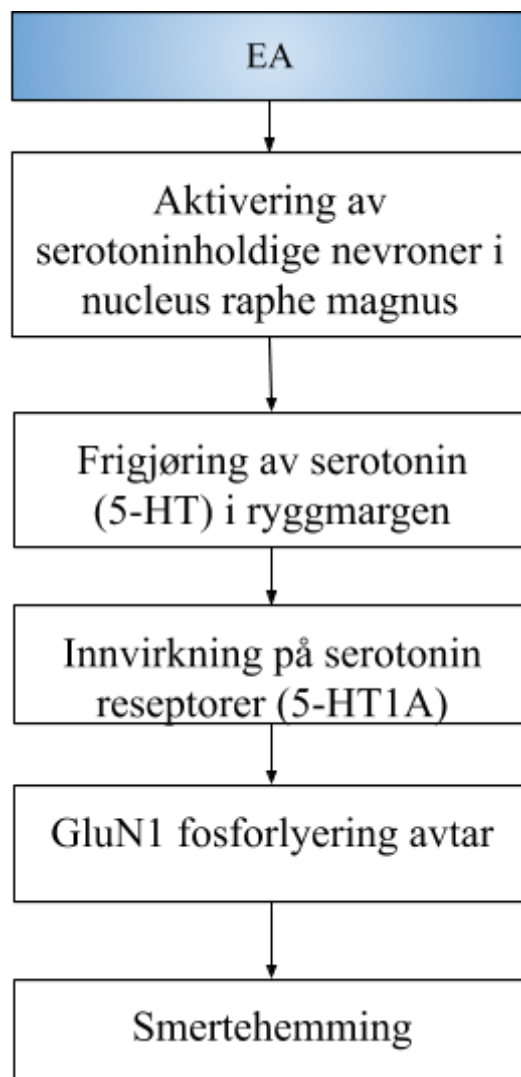
De første indikasjonene på at akupunktur hadde påvirkning på serotonin og noradrenalin ble gjort av J.S.Han i 1986 (7). I en serie studier utført på dyr kunne tyde på at EA var i stand til å akselerere syntesen og frigjøringen av neurotransmitterne. I flere oversiktsartikler fremheves både serotonin og noradrenalin som smertemodulerende stoffer i som aktiveres under akupunktur og da spesielt ved EA (31, 39). Dette er transmitterstoffer/monoaminer med innvirkning på de spinothalamiske cellene, som ligger i dorsalthornet (6). Cellene har synapser som brer seg med tynne, afferente fibre. Fibrenes oppgave er å sende smertesignaler fra kroppen til ryggmargen. Serotonin (5-hydroxytryptamin) er et monoamin som finnes, blant annet, i hjernen, ryggmargen, enkelte tarmceller, mastceller og blodplater (20). Dets rolle i sentralnervesystemet er viktig som transmittersubstans i ryggmargen, hypothalamus, det limbiske system og lillehjernen. Serotonin er ofte forbundet med sinnsstemning og medikamenter brukt innenfor psykiatrien, men kan også virke både hemmende og fremmende på overføringen av smertesignaler i dorsalthornet. Det finnes en rekke metaanalyser av depresjonsstudier (6). Og mange av studiene har vist at akupunktur kan være en lovende behandling for depresjon, og at akupunktur kan ha lik klinisk respons som antidepressiva i noen tilfeller. Serotonin kan være en mekanisme bak disse funnene, og dermed ha flere funksjoner innenfor akupunkturs smertelindring.

Noradrenalin er en viktig neurotransmitter i nervesystemet og produseres i sympatiske nerveender og i binyremargen. Ved opplevd fare øker produksjonen av noradrenalin og fører til at hjertefrekvensen og blodtrykket øker (21). I denne typen situasjoner vil også den smertedempende effekten også kunne sees. For eksempel i konkurransesammenheng vil en skade ikke oppleves så smertefull der og da, men kan oppleves sterkere etterpå når kroppen slapper av og noradrenalinnivået senkes. Noradrenalin binder seg til adrenerge reseptorer og flere dyreforsøk har vist at akupunktur kan virke smertehemmende ved å aktivere adrenerge mekanismer (39).

I en studie som har sett på involvering av serotonin og noradrenalin reseptorer under EA viste at α_2 adreno-reseptorer og 5-HT_{1a}-reseptor aktiveres og hemmer inflammatorisk smerte (41). Studien ble utført ved at smertefølelse hos rotter ble fremprovosert ved injesering av et smertefremkallende stoff. Utvalgte antagonist ble også tilført rottene i forkant av behandlingen for å se på en eventuell påvirkning. Deretter fikk rottene i intervensjonsgruppen EA mens kontrollgruppen mottok sham EA og effekten ble målt ved paw withdrawal latency

(PWL). Resultatene viste en signifikant forskjell mellom gruppene, der intervensjonsgruppen opplevde smertelindrende effekt og at reseptorene dermed påvirkes ved bruk av EA. En annen studie, også gjort på rotter viste at EA hemmer smertefølelsen ved at supraspinale serotonin-holdige nevroner aktiveres og at aktiviteten av serotonin i ryggmargen økte (42). I denne undersøkelsen ble en 5-HT_{1A} reseptor-antagonist indusert og undertrykte dermed serotoninaktiviteten og smertene kom tilbake. Det ble også sett på tidligere studier gjort innenfor dette feltet og en samlet vurdering gav følgende konklusjon på en av mekanismene bak EA og modulering av serotonin i inflammatorisk smertelindring (se figur 7)

Figur: 7



4.2.4 Adenosin, Adenosinfosfat og Calcitonin Generected Peptide (CGRP)

Siste nytt innenfor forskning i akupunktur og bakenforliggende mekanismer er utskillelsen av adenosin og adenosintrifosfat. Det siste tiåret har disse stoffene vært i søkelyset, som en mulig første reaksjon til videre utskillelse av signalstoffer og et viktig ledd innenfor akupunkturens smertelindring. Adenosin består av den nitrogenholdige basen adenin og

karbohydratet ribose og har en viktig rolle i energitransporten og de kjemiske prosessene i alt vev (22). Dette kommer av adenosinets evne til å binde seg til ett, to eller tre molekyler fosforsyre og danne adenosinmonofosfat (AMP), adenosindifosfat (ADP) eller adenosintrifosfat (ATP). Ved dannelsen av disse kreves det energi som cellene skaffer til veie ved oksidasjon. Energien som bindes i henholdsvis ADP og ATP kan så brukes i blant annet signaloverføring som nerveledning.

Innenfor smertelindring er adenosinets rolle ganske komplekst og foreløpig ikke fullt utforsket (22). Oversiktsartikkelen *The Role of Adenosine Signaling in Headache: A Review* ser på adenosin i forhold til hodepine og forklarer mye om de underliggende mekanismene (43). Smerteform (kronisk eller akutt) og plassering (perifer eller sentral) har betydning for om adenosinsignaleren virker aktiverende eller hemmende på nociceptorene. Det finnes fire undergrupper av adenosinreseptorer men i denne artikkelen er hovedfokus på Adenosin A1- og adenosin A2A - reseptorer. Adenosin A2B - og adenosin A3 - reseptorer er mindre studert, men en antar at det oppstår adenosin-subspesifikke fysiologiske prosesser som modifierer signalene ytterligere. Adenosin A1 reseptorene er anti-nociceptive, som betyr at de virker hemmende på nociceptiv signaloverføring. Med andre ord virker A1 reseptorene smertehemmende. Adenosin A2 reseptorene er pro-nociceptive, altså aktiverer de den nociceptive signaloverføringen og øker smertefølelsen.

Studier har vist at tradisjonell akupunktur øker lokal utskillelse av adenosin, og aktivering av Adenosin A1 reseptorer (27, 28). Studien "Traditional acupuncture triggers a local increase in adenosine in human subjects", viser at ekstracellulær adenosin økes signifikant, i akupunkturpunktet (ST36) (27), sett i forhold ett ikke akupunkturpunkt. For å få signifikant økning av adenosin, var akupunkturpunktet avhengig av å bli stimulert via rotasjon. Det ble vist i musestudie at det ikke er smertelindring fra akupunktur, om man ikke har adenosin reseptorer (28). Studien ga videre resultater på at denne utskillelsen av adenosin gav inflammatorisk- og nevropatisk smertelindring (28). I følge Zhang skal punktet ST36 (nevnt punkti studien ovenfor) har en større tetthet mellom de myelinserte og ikke myelineiserte nervefibrene, i forhold til andre punkter på kroppen (37). Som kan ha en sammenheng med utskillelsen av adenosin. Det har vist at også andre akupunkturpunkter har denne tettheten. I en annen studie gjort på mus, ble det registrert at koffein opphever smertelindringen som akupunktoren ga ved både akutt og kronisk smerte (44). Koffein er en potent Adenosin A1 antagonist, og blokkerer signalet videre. Dette underbygger teorien om at Adenosin, kan være en viktig brikke bakenfor akupunktorens smertelindring.

I oversiktsartikkelen "Neural acupuncture unit" fremheves det at en mengde studier utført på rotter og mennesker har vist at EA øker mengden Calcitonin genrelated peptide (CGRP) og substans P (SP) i det perifere vevet og i blodet (37). Neuropeptid CGRP ble første gang oppdaget i 1982, og det ble tidlig anlagt å være en potent vasodilator (45). Akupunktur har vist seg å øke blodgjennomstrømmingen i lokalt vev, ved å øke kollagen cellenes antall

(proliferasjon) og ved vasodilatasjon (30). Lundberg diskutert i artikkelen “Acupuncture mechanisms in tissue healing: contribution of NO and CGRP, mulige metoder på hvordan CGRP, som kan være med å vasodilateringen via forskning som er gjort på feltet. Det er fremdeles uklart på om det er CGRP som øker vasodilatiseringen ved akupunktur, da forskningen har vært noe uklar. Da et funn viste at CGRP antagonist ikke blokkerte, men reduserte vasodilatasjonen. Som kan tyde på at det er andre faktorer som også kan spille inn. Det nevnes videre en teori om binding til Adenosine (A1 reseptorene) og purine reseptorene (P2Y), er med på vasodilatasjonen. Adenosine A1 reseptorene er blitt diskutert tidligere i oppgaven, og dette kan være et ytterligere funn om viktigheten av disse reseptorene i akupunkturs virkemekanisme sammenheng. Også Nitric oxide (NO), blir også omtalt som en viktig brikke i forhold til CGRP og vasodilatasjonen. Grunnen til at det er gjort forskning på hva som gir denne vasodilatasjonen, er at man tror dette er med på å gi smertelindring ved sykdom i sener. Og som nevnt tidligere finnes det mange studier, som har målt at akupunktur skiller ut CGRP (37, 30).

4.2.5 Smerteopplevelse

Som tidligere nevnt er smerteopplevelsen individuell og varierer på bakgrunn av blant annet fysiske og psykiske faktorer. For akupunktur, som så mange andre behandlingsformer er det individuelt hvordan en pasient vil respondere (6). I følge Heyerdahl og Lystad, kan det ses paralleller i genetikk og akupunktur respons. Det vil si hvis en av foreldrene har respondert godt, vil sannsynligvis også barnet respondere godt på akupunkturbehandlingen. Resultat fra studien Individual Differences of Acupuncture Analgesia in Humans Using cDNA Microarray har sett på individuelle forskjeller basert på genetikk viser at genetiske faktorer kan være en mulig forklaring på individuell effekt av akupunktur analgesi (46, 26). Metoden som ble brukt kalt, finger withdrawal latency (FWL) måler hvor lenge pasienten utholder smerte. Studien er gjort på 15 deltagere, et antall som er lite representativitet i forhold til befolkningen. En av hypotesene er at tettheten av en type CCK reseptorer har innvirkning på opplevelse av smerte. Flere studier, som artiklene brukt innledningsvis som viser til at frigjøring av cholecystokinin (CCK) samt tettheten av CCK reseptorer er assosiert med den individuelle opplevelsen av smerte (26, 31). CCK har et bredt spekter av funksjoner og er nok mest kjent i forbindelse med fordøyelsen, men er i følge artikkelen “*Neural mechanisms underlying acupuncture analgesia*”(26) det mest potente neuropeptidet som er involvert i prosesseringen av anti-opioid aktivitet, ved binding til CCK8 reseptoren. CCK er en antagonist til endogene opioider i sentralnervesystemet og kan dempe effekt av EA. For å si det enkelt blokkerer CCK opioidene og kan gi økt smertefølelse. Det ble bekreftet ved at forsøksobjektene som fikk tilført en CCK-reseptorantagonist ble mer følsomme overfor akupunkturbehandling.

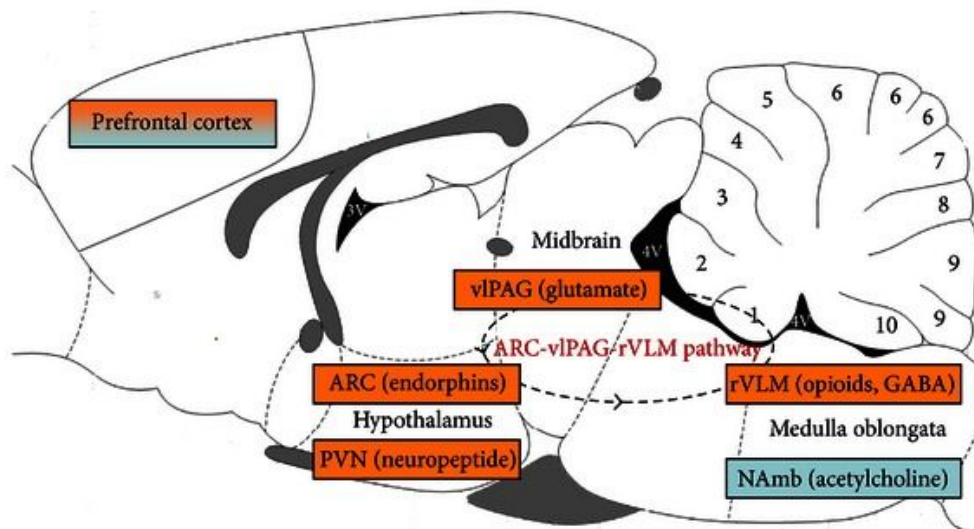
Studier på rotter har vist at smertelindrende EA virket bedre på de som hadde lav tetthet av CCK8- og CCKa- reseptorer (31). Man har, som nevnt, sett at ved opplevd frykt og angst kan

utskillelsen av noradrenalin øke og gi en smertedempende effekt, men ved lavere grad av frykt eller angst kan CCK-nivået øke og dermed øke smertefølelsen (47).

4.2.6 Hva skjer i hjernen ved akupunktur?

I følge oversiktsartikkelen “*Acupuncture analgesia: the scientific basis*” fra 2007, er det funn som viser at akupunktur med deqi følelse deaktiverte områdene cingular gyrus, caudate, putamen og fremre del av thalamus (48). Når man opplevde deqi og smerte ble det overvekt i respondering ved den frontale, fremre, midtre og bakre cingular. Cingular gyrus er en del av det limbiske systemet som blir aktivert ved subjektiv smerte (49). Det har blitt rapportert flere typer aktiveringer, avhengig av hvilket vev nåles settes i samt stimulering og dybde (14).

Oversiktsartikkelen “*Acupuncture effect and central automatic regulation*” (50), har sett igjennom 44 publikasjoner knyttet til akupunktur og den sentrale autonome reguleringen, for å se om det kunne gi nevrobiologisk grunnlag for akupunkturs effekt. Her så man blant annet at akupunktur stimulerte områdene hypothalamus, ventrolaterale grå substans og dorsomediale prefrontale cortex og at de samme områdene var involvert i den autonome reguleringen (Figur 8). Hypotalamus har vist seg å være en del av EAs veier, til sympatisk aktivitet i tillegg til å være et viktig område for produksjonen opioide peptider (51)



Figur 8: Dette illustrerer akupunkturs autonome reguleringsmekanismer. De blå områdene viser akupunkturs påvirkning på det parasymatiske systemet. De røde boksene viser akupunkturs sympatiske regulering (Figur hentet fra “*Acupuncture Effect and central autonomic regulation*” (50)).

Funn har vist at strukturene akupunktur deaktiverer sammenfaller i høy grad med “limbic-paralimic-neocortical network” (LPNN) og “the default metode network” (DMP) (6). Deaktivering av den sentrale delen av det limbiske systemet, amygdala, er observert.

Amygdala er høyt assosiert med angst og innledningsvis forklares at angst kan være en årsak

til smerte eller at smerte kan være en årsak til angst. Kanskje dette også er en del av akupunktorens smertelindrende mekanisme. Det foreligger mange studier som har sett på akupunktur med funksjonell hjerneavbildningsteknikk (6). Det er store forskjeller på aktiveringer i hjernen ved akupunktur, på bakgrunn av smertetype og type stimulering og det har også vist seg å være variasjonen i aktiverte hjerneområder på menn og kvinner. På bakgrunn av dette, er det vanskelig å sette noen endelig slutning på de foreliggende studiene.

5 Diskusjon

Følgende emner vil bli drøftet:

- Hva sier litteraturen om akupunktorens potensielle virkningsmekanismer i henhold til smerte i et vestlig medisinsk perspektiv?
- Gjenspeiler forskningen akupunktur i praksis
- Smerte er ikke alltid bare smerte
- Placebo er utelatt, har det påvirket funnene?
- Kan resultatene stoles på?

5.1 Hva sier litteraturen?

Det er ikke uten grunn at oversiktsartikkelen fra 2011 benevner neurotransmitterne som blir aktivert under akupunktur for NAU (37). Gjennom 60 år med forskning har det blitt kartlagt hvilke substanser som skiller ut ved akupunktur. Likevel vet man lite om hva alle stoffene har å si for smertelindringen til akupunktur, da mange av prosessene ikke er saumfart. Det mangler rett og slett helhetsbildet til signalene og signaliseringen videre. Forskning gjennom tidene har gitt mange svar, men har også ført til flere spørsmål.

Opioider har lenge vært i søkelyset, for å finne svar på de bakenforliggende mekanismene til akupunktur og smertelindring (39,). Et søk i PubMed med søkeordene akupunktur og opioider får man et treff på 346 artikler (søk gjennomført mars 2019). Opioider er kjent for å være smertelindrende (6), og brukes mye innenfor vestlig medisin (52). Det er spesielt opioiden β -endorfin, som ser ut til å skiller ut ved EA og MA, som viser å være en viktig del av den smertelindrende prosessen til akupunktur, ved å øke produksjonen og bindingen av β -endorfiner (6, 29, 39, 37, 26).

Elektrisk stimulering av nålen, kan gjøres ved høy- og lavfrekvent EA (6). Høyfrekvent EA gis til en føler "sitrende følelse i vevet mellom akupunktur nålene", dette er omkring rundt 80-100 Hz. Ved lavfrekvent EA ønsker man å oppnå muskelsammentrekninger uten å frembringe smerte (ved 2-5 Hz). Dette samsvarer med med frekvensen brukt i EA studiene. Via dyrestudier har man sett at lavfrekvent og høyfrekvent EA, frigjør forskjellige typer endogene opioider (EA). Hvor høyfrekvent EA ser ut til å skille ut flest opioider (37,26). I boken *Menneskekroppen fysiologi og anatomi* står setningen som beskriver funnene i denne

oppgaven godt: “...sannsynlig at smertelindring ved akupunktur virker ved å øke frigjøringen av kroppens egne opioider i sentralnervesystemet” (18).

5.2 Forskning og akupunktur i praksis

Akupunktur er en helhetlig behandling. Det vil si at behandlingen blir tilpasset hver enkelt pasient og kanskje dette er styrken til akupunktur (6). Samtidig kan det føre til en svakhet i søken etter svaret på virkemekanismene sett i forhold til forskning og vestlig medisinsk tankegang. For å kartlegge dette vil kreve store ressurser. Under avsnittet smerteopplevelse i denne oppgaven, kommer det fram at man kan respondere ulikt. I studien nevnt tidligere viste tettheten av CCK reseptorer kan være avgjørende på smertelindringen av EA (26). På basis av denne oppgaven, bør det fremlegges mer forskning for å drøfte denne problematikken.

Heyerdahl og Lystad beskriver at EA krever mindre ferdigheter i nålehåndtering enn MA, og at EA reduserer faren ved å treffe nerve, enn det MA kan (6). Videre forteller Heyerdahl og Lystad at ved MA må det oftest nålen stimuleres flere ganger i løpet av en behandling, mens ved EA vil opprettholde stimuleringen gjennom hele behandlingen. Vi har oppfattet at mange av studiene som er blitt for å avdekke mekanismene bak akupunktur, har benyttet EA. Det er uklart om EA er blitt brukt i studiene på bakgrunn av tidligere funn, eller simpelthen fordi det er enklere å manøvrere. En tanke er om EA kan gi en mer konstant effekt og lettere å måle enn det MA ville ha gitt, og derfor blitt valgt som simuleringsmetode.

Det er ikke et stort antall forskningsartikler som finnes i pubmed og Medline når det gjelder akupunktur og adenosin (se søk i tabell 2). Forskningen sett på i denne oppgaven har vært tynn. Med det mener vi at studien “Traditional acupuncture triggers a local increases in adenosine in human subjects”(27) ble gjort på svært få testpersoner. Ikke mer enn 15 testpersoner var med i studien (2 ble ekskludert), samtlige var menn i alderen 24 til 30 år og utvalget representerer dermed ikke resten av befolkningen. Studien ble utført ved å ta prøver både før og etter av området der akupunktur nålen ble satt (i akupunkturpunktet ST36, som ligger under kneet), såkalt mikrodialyse. Studien viste at akupunktur økte nivået av adenosin i området hvor akupunktur nålen ble satt, men viser kun resultater på et visst område på kroppen, og vil ikke gjenspeile resten av kroppen. STRICTA`s krav er oppfylt, er detaljert beskrevet og er god på sin måte. Denne studien ble utført på bakgrunn av funnene på mus “Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture” (28). Resultatene var overbevisende, men studien var på dyr, og kan ikke direkte overføres til å gjelde mennesker. På Bakgrunn av dette ble studien, nevnt ovenfor også gjort på mennesker (Traditional acupuncture triggers a local increases in adenosine in human subjects”(27)).

Man må vite at det er lite forskning på dette feltet, og det er først i de siste ti-årene at disse ble gjort. Det er naturlig å gjøre forskning på dyr før man tester på mennesker, av hensyn til etikk og relevans. Slike studier er med på å gi forskerne pekepinn på hva de bør se på i videre studier. Funnene i disse studiene indikerer på at dette kan være et viktig felt for videre

forskning, på vei til å finne akupunktorens smertemekanismer og forskningen er derfor tatt med i denne oppgaven. Dette gjelder også forskningen på serotonin og noradrenalin. Funn via dyrestudier viser at serotonin og noradrenalin er med i smertelindringen ved bruk av EA ved inflammatorisk smerte. Det antas at funnene gjort i denne oppgaven er valide data ut fra hvordan studiene er utført. De oppfyller STRICTA's kriterier og viser utfyllende hvilke metoder og mål som er brukt. Men igjen er disse gjort på objekter.

Noe forskningen har vist at deQi kan være en viktig brikke av mekanismene bak akupunktur (48,6, 7). Deqi er også en stor del av akupunktorens tankegang i behandlingsprosessen, og regnes som fundamentalt for å oppnå gode resultater (6). I denne oppgaven har det ikke vært fokus på, og det kan dermed ikke konkluderes noe ytterligere i forhold til forskning og deQi, men underveis i artiklene lest og brukt i denne oppgaven kan det se ut som deQi kan spille inn på smertelindringen. I "lærebok i akupunktur" beskrives viktigheten av nåleteknikk og nålefølesens (deQi) i en akupunkturbehandling (6). Det er et ønskelig oppnå deQi enten ved mekanisk stimulering av nålen, som å rotere, dra nålen opp og ned, eller ved bruk av elektrisitet på nålen. Under avsnittet "Hva skjer i huden ved akupunktur" kan man lese at disse stimuleringene er avgjørende for å aktivere mange av reseptorene og frigivelse av stoffene som kan være en del av en kaskadereaksjon til smertelindring. Ved å manipulere nålen aktiveres mekanoreseptorene via strekk og trykk i vevet (37). Sansecellene blir også aktiverte ved at påvirkningen endres, som ved å dra nålen opp og ned. Det er også normal praksis å stimulere nålen under behandlingen (6). Hvor uttrykkene "styrkende" eller "reduserende" nåleteknikk benyttes. Disse teknikkene blir tilpasset hver pasient etter kinesisk medisinsk tankegang. Denne typen manipulering og tankegang har vært varierende brukt i studiene som er tatt med i denne oppgaven. Det er svært få som har dette med i studiene for å se på mekanismene bak akupunktur. Denne tankegangen om "styrkende" og "reduserende" nåleteknikk ses som en stor del av akupunkturbehandlingen, men ikke like viktig som det å oppnå deQi (6). Spørsmålet er om disse teknikkene også har noe å si for mekanismene til akupunkturs smertelindring.

Videre i kapittelet "Behandlingsteknikk", belyses det at innstikk av nålen bør være så smertefritt som mulig (6). Om dette er for at det skal være mer behagelig for pasienten, eller om det har noe å si i forhold til kaskadereaksjonene, er uvisst. I studiene som er blitt lest til denne oppgaven er ikke benevnelse om smertefulle innstikk observert. Det kan tenkes at et smertefullt innstikk kan påvirke testresultatene i en studie, i forhold til aktivering i hjernen, NAU utskillelser og hvilken retning/signal som går videre. Smertefull stimulering på et annet sted på kroppen, enn der smerten er, har vist seg å redusere smerteopplevelsen (23). Den reduserte smerten, kan vedvare selv om smerte stimulien blir fjernet. Også ikke-smertebetingte stimuli, har vist å ha en viss liknende reduserende smerte effekt.

Det er også mulig at akupunktur får sin smertelindring via distraksjon. Distraksjon kan ikke fjerne smerten fullstendig, men påvirker smerteopplevelsen som kan endre smertens ubehag og intensitet (23). Ved å stimulerer andre sanser, avlede signalene slik at sidegreiner fra de

sensoriske nervefibre aktiverer portcellene (18). Svak elektrisk stimulering og hudstimulering som berøring, varme og massasje kan aktivere dette. Dette skjer fordi de tykke myeliniserte nervefibrene aktiveres lettere enn de tynne ved slike simuleringer.

Gjennomgående i studiene brukt i denne oppgaven er at fokuset har vært å se på kjeminivå og svært medisinsk. Om man kan si at behandlingene som er brukt under studiene er realistiske i forhold til hvordan en behandling ville blitt gitt i praksis, er nok svaret nei i de fleste sammenhenger. Oppsummert er det mange stoffer som spiller inn på akupunkturs smertemekanismer, se tabell 8. Denne oppgaven har kun rørt overflaten av forskning og teorier som finnes der ute og det er tydelig at forskning på akupunktorens bakenforliggende mekanismer har fått oppmerksomhet, sett i økende mengde artikler de siste årene (17).

Tabell 8: Viser en oversikt over hvilke stoffer, relatert til smertelindring, som går igjen i bøker og artiklene brukt i denne oppgaven (26, 19, 31).

Smertetype	Perifere signalstoffer	Ryggmargen	Hjernen
Inflammasjon	Adenosin Opioider	Serotonin Dopamin Glutamat Substans P	CCK-8 GABA Opioider
Nevropatisk		GABA GABA a og b reseptor Serotonin Opioider	
Visceral	β -endorfin Substans P	Serotonin	β -endorfin Serotonin

I boken menneskekroppen står det oppført forskjellige måter smertebehandling kan skje på (18):

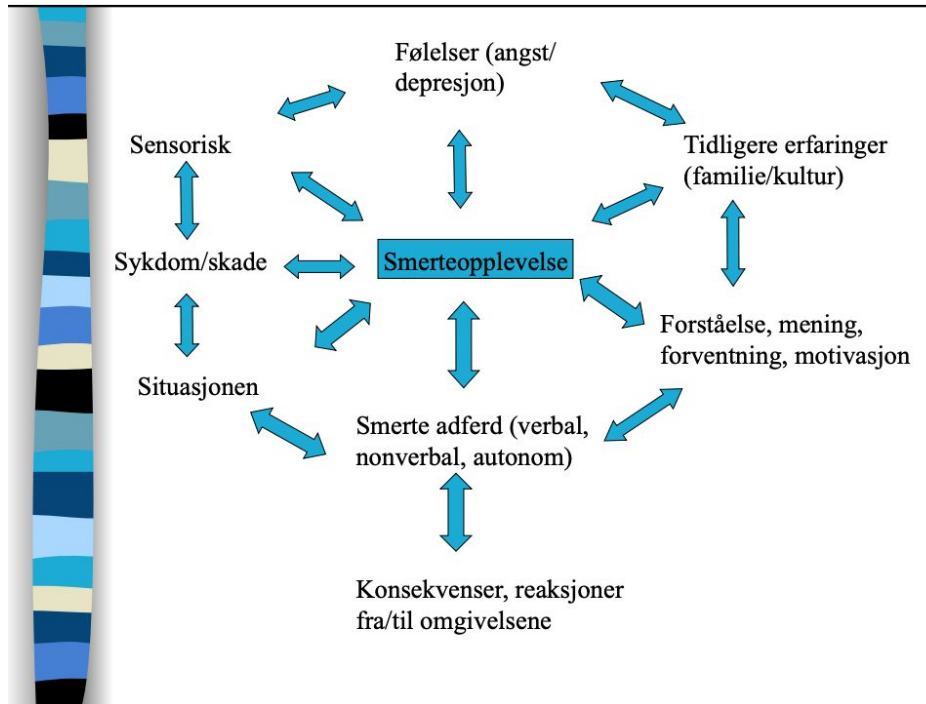
- ved å hemme aktiveringen av smertereseptorene
- ved å blokkere impulsledningen i smertefibrene
- ved å blokkere signaloverføringen i smertebanen i snetralnervesystemet
- ved å mobilisere kroppens eget smertekontrollerende system

Alle disse punktene er svært like funnene bak mekanismene til akupunktur funnet i forskningen, og så langt i forskningen ser det ut som akupunktur kan bidra på alle disse punktene.

5.3 Smerte er ikke alltid bare smerte

I oppgaven har man lest at smerte består av mange komponenter. Mental helse, søvn og

sosiale begrensninger er alle faktorer som kan spille inn på smerte (se figur 9). Serotonin er ofte forbundet med mental helse (20), og noen studier har vist at akupunktur hemmer og aktiverer nettopp dette stoffet forskjellige steder i kroppen (39). Dette kan indikerer på at akupunktur kan virke smertelindrende ved å lindre disse andre faktorene som påvirker smerteopplevelsen og ikke bare selve smerten.



Figur 9: Illustrasjonen fra foredrag av Arve Haugans (Homeopat MNHL og Akupunktør, medlem av Akupunkturforeningen) fra 26. februar 2019 om smertesirkelen. Figuren viser faktorer som kan spille inn på smerteopplevelsen. (Gjengitt med tillatelse fra Arve Haugan)

5.4 Placebo er utelatt, har det påvirket funnene?

Forskning gjort på placeboeffekt viser at forventninger om smertereduksjon, i seg selv, kan føre til frigjøring av endorfiner i kroppen. (53) Endorfinene virker smertedempende og en pasient med forventninger om smertelindring vil da også oppleve større reduksjon i smertene enn en pasient som ikke forventer smertelindring. I denne oppgaven har det ikke vært fokus på placebo og dette kan ha påvirket funnene som er gjort. Problemstillingen er ikke rettet mot målbar effekt mellom forskjellige behandlinger, men mange studier tar for seg nettopp forskjellen mellom akupunktur og sham/placebo.

I artikkelen “Er smertelindring fra akupunkturbehandling en placeboeffekt?” (13) gjennomgås gjeldende litteratur på området omhandlende akupunktorens neurobiologiske og neurobiologiske studier av placeboeffekt. Konklusjonen er at en kan dra paralleller mellom akupunkturanalgesi og placeboanalgesi, men at det antakeligvis ikke har mer å si for denne type behandling enn for annen type behandling. Dette forklares med at graden av subjektiv opplevd smerte og den “objektive” intensiteten på smertestimuli avhenger av en

rekke faktorer. Forventinger og emosjonelle prosesser har innvirkning på smerteopplevelsen gjennom det endogene opioidsystemet. I tillegg kan en rekke variert stimuli som stress, akupunktur, medisiner, omgivelser, bare for å nevne noen, aktivere det interne smertesystemet. Disse faktorene vil også gjelde for andre intervensjonsstudier innenfor smertebehandling, også farmakologiske. (6)

En helhetlig behandling med akupunktur bør bestå av mer enn at pasienten bare får nåler. (6) Det bør inngå et intervju/anamnese som avdekker hvilken livssituasjon og eventuell annen helseproblematikk pasienten står ovenfor i tillegg til hovedproblemet. Behandlingen bør foregå i rolige omgivelser og i et rom som holder omkring 20 grader celsius. Utøveren bør forklare hva som skal skje og informere underveis i behandlingen. Dette er med på å trygge pasienten slik at han/hun slapper mest mulig av. Begrepet deQi (se begrepsavklaring) har betydning for pasientopplevelsen og det er ønskelig at man oppnår deQi etter at nålen er satt inn. Det ansees å være viktig for behandlingen at en oppnår deQi og klinisk er det erfart at behandlingen har dårligere effekt hos pasienter som ikke opplever nålefølelse. Selve nålingen skal i utgangspunktet ikke oppleves som smertefull. Et av målene er at pasienten skal føle velbehag og bli beroliget av behandlingen. Andre tilleggseffekter av akupunkturbehandling kan være bedret søvnkvalitet, økt energinivå og redusering av stress. Alle disse faktorene spiller inn under behandlingen og i all hovedsak det er ønskelig at pasienten skal oppleve velvære noe som igjen kan være med på å påvirke effekten av akupunktur. På bakgrunn av dette kan man se at akupunktur påvirker flere faktorer enn smerten isolert sett. Behandlingen kan også ha tilleggseffekter som indirekte også virker inn på smertebildet (og kan dermed være like effektivt som som smertelindrende medikamenter).

Oppsummert er placebo et tilbakevendende og omdiskutert tema innenfor akupunkturforskning på generell basis. Fra et nevrobiologisk synspunkt kan man derfor ikke avgrense placeborespons helt fra akupunktur spesifikke smertemodulerende påvirkning. Eksempelvis ser vi av resultatet i en av studiene i denne oppgaven at det var liten signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen som fikk akupunktur og sammenligningsgruppen som fikk sham-akupunktur (54). En kan anta at placebo i noen grad har innvirkning på denne oppgaven og for å avgrense dette vil en studie der man ser på forskjellene i bakenforliggende mekanismer innenfor akupunktur og sham/placebo kunne belyse dette bedre.

5.5 Kan resultatene stoles på?

Klinisk forskning bestreber seg på å avdekke hvorvidt en, hvilken som helst behandling, har en reell og klinisk relevant virkning utover placebo (6). Gullstandarden innenfor forskningen er såkalte dobbelt-blindede studier der verken pasienten eller behandleren vet om behandlingen inneholder et virkestoff. Slike studier har vist seg å være vanskelig å utvikle innenfor akupunktur. Tidlig på 1980-tallet ble det derfor utviklet forskjellige typer narreakupunktur som skulle gi pasientene inntrykk av at de fikk ekte akupunkturbehandling.

Det viste seg midlertidig at også narreakupunktur kunne ha effekt, om enn dårligere enn ekte akupunktur. Placebo-effekt gjorde seg gjeldende også i andre typer av klinisk effektforskning og i takt med skjerpede krav om forskningsrapportering kom CONSolidated Standards Of Reporting Trials, CONSORT. Denne gjaldt for all klinisk forskning og med utgangspunkt i denne ble STANDards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture, STRICTA utviklet. STRICTA er en sjekklister med 6 hovedpunkter og har som mål å opprettholde en kritisk vurdering og gi bedre tolkning og forståelse av resultatene samt at rapporteringen skal være detaljert nok til å foreta en replikering.

Klinisk signifikans og reproduserbarhet av resultater er viktig for å kunne avgjøre om resultater innenfor forskning er valide (15). Det er for øvrig relativt vanlig at kliniske studier gir lavere p-verdier og hovedgrunnen er at det ofte er stor forskjell i behandlings- og kontrollgruppen. Ved å øke antallet deltakere vil som oftest p-verdien bli lavere. Viser forskningen som er gjennomgått her klinisk signifikans og er innsamlede data reproduserbare? Her er svaret, til dels nei, i begge tilfeller. Selv om studiene følger retningslinjene for god forskningsrapportering kan det se ut som forskning som omhandler smerte og siden smerte er såpass komplekst vil dataene som måles alltid være varierende. Som tidligere beskrevet er mange av studiene gjort på dyr og der finnes det egne målemetoder for å kvantifisere resultatene (for eksempel ved PWL og Tail Flick). Når det gjelder studier på mennesker vil det være pasientens subjektive opplevelse av smerte som måles og dette kan ha stor innflytelse på resultatene. Ved utfylling av smerteskjema kan selv formuleringen av spørsmålene ha påvirkning. Studiene som er blitt benyttet i denne oppgaven er basert på bildediagnostikk, biologiske- og kjemiske tester.

6 Konklusjon

Gjennom 60 år med forskning ligger det overraskende stor mengde studier som kartlegger faktorene som kan forklare akupunkturs smertelindring med vestlig perspektiv. Disse mekanismene er basert på biokjemiske endringer som skjer i forskjellige deler av kroppen ved behandling av akupunktur og det har vist seg at tilleggsfaktorer som fysikk og psyke har innvirkning. På grunn av etiske hensyn er mange av studiene utført på dyr og resultatene kan derfor ikke generaliseres til mennesker. En kan fortsatt ikke fastslå med sikkerhet, hele prosessen av smertemekanismene bak akupunktur. Mange av funnene har skapt nye spørsmål som kan være retningsgivende for framtidig forskningen på området.

7 Referanseliste

1. Statistisk sentralbyrå. Høyt utdannede behandler smerte selv (internett). Statistisk sentralbyrå; 2017 (hentet 2019-01-20). Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/hoyt-utdannede-behandler-smerter-selv>
2. Statens legemiddelverk. Kraftig økning av bivirkningsmeldinger fra pasienter. (internett). Oslo: Statens legemiddelverk; 2015 (2019-01-20). Tilgjengelig fra <https://legemiddelverket.no/nyheter/kraftig-okning-av-bivirkningsmeldinger-fra-pasienter>
3. Helsenorge. Reseptfrie smertestillende legemidler. (Internett) Oslo: Legemiddelverket; 2015 (2019-01-20). Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/legemidler/reseptfrie-smertestillende-legemidler>
4. Statens legemiddelverk. Paracetamol er fortsatt førstevalget. (internett). Oslo: Statens legemiddelverk; 2015 (2019-01-20). Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/nyheter/paracetamol-er-fortsatt-forstevalget-?fbclid=IwAR2LQ1CC4GEdK3nQVjPvyQnjNWnEWCRC4A6YuCyCLEKhWYWGwE9N1nEMitM>
5. Statistisk sentralbyrå. Helse- Flere velger alternativt. (internett). Statistisk sentralbyrå; 2010 (2019-01-20). Tilgjengelig fra: https://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/helse-flere-velger-alternativt?fbclid=IwAR3rLv1ashfTpY_yXntgMJk6NCqbYz78TCbcqzDOnrMiQo0_6yEk5hiM1qw
6. Høyerdahl O. Lystad N. Lærebok i akupunktur. 3. utgave. Oslo: Universitetsforlaget; 2013. s. 397.
7. Kwang SA, Choi S-H, Cui C-L, Florenzano F, Hsieh C-L, Jenner P, Li J, et.al. International Review of Neurobiology: Neurobiology of Acupuncture Volume III. 1. utg. London: Elsevier Inc; 2013. 344 s.
8. Ni M. Ph D. The yellow emperor's classic of medicine: A new translation of the Neijing Suwen with commentary. Utg. Boston, Massachusetts: Shambhala Publications Inc; 1995. 316 s.
9. Sand O, Sjaastad Ø V, Haug E. Menneskets Fysiologi. 2. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS, 2014. 872 s.
10. Nilsen L. Norge har flest opioid brukere i skandinavia. Dagen Medisin. 2018-09-26 (internett) Tilgjengelig fra: <https://www.dagensmedisin.no/artikler/2018/09/26/norge-har-flest-opioid-brukere-i-skandinavia/>
11. Øyri A. Norsk medisinsk ordbok. 7. Utg. Oslo: Det Norske Samlaget, 2003. 1421s.
12. Placebo. Store Norske Leksikon. (Internett) 2018.02.20 (2019.03.28) Tilgjengelig fra: <https://snl.no/placebo>
13. Musial F, Kristoffersen A.E, Hervik J.A, Stub T. Er smertelindring fra akupunkturbehandling en placeboeffekt? deQi. nr. 1 2018 s. 4-9
14. J.Filshie, A. White, M.Cummings: Medical Acupuncture A Western Scientific Approach. Elsevier 2016, London. 245 s.

15. Halvorsen K. Å forske på samfunnet: En innføring i samfunnsvitenskapelig metode. 5. utg. Oslo: Cappelens Forlag AS; 2008. 320 s.
16. Helsebiblioteket. (Internett) FHI, Folkehelseinstituttet (2019-02-25) Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/>
17. Ma Y. Dong M. Zhou K. Mita C. Liu J. Wayne P. Publication trends in acupuncture research: A 20-year bibliometric analysis based on PubMed. Plos one (elektronisk artikkel). 2016 (2019-03-25); 11(12): (15 s). Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC5156436/>
18. Sand O, Sjaastad Ø V, Haug E, Bjålie J. Menneskekroppen fysiologi og anatomi. 2. utg. Oslo : Gyldendal Norsk forlag AS, 2012. 544 s.
19. Zeng BY, Zhao K, Liang FR. International review of neurobiology: Neurobiology of acupuncture. 3. utg. London: Elsevier inc; 2013. 344 s.
20. Store medisinske leksikon. Serotonin (Internett). Universitetet i Oslo: Jan Jansen; 2018.11.01 (2019.03.07) Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/serotonin>
21. Store medisinske leksikon. Noradrenalin (Internett). Universitet i Oslo: 2018.05.07 (2019.03.08) Tilgjengelig fra <https://sml.snl.no/noradrenalin>
22. Adenosin (Internett) Store Norske Leksikon (26.02.2018) Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/adenosin>
23. Nilsen K, Flaten M, Hagen K, Matre D, Sand T. Sentralnervesystemets mekanismer for smertehemming: Tidsskriftet den norske legeforening utg. 19, 2010; 130:1921-4 <https://tidsskriftet.no/2010/10/oversiktsartikkel/sentralnervesystemets-mekanismer-smertehemming#reference-27>
24. Brodal P. Smertens nevrobiologi: Tidsskriftet den norske legeforening nr. 17, 2005;125:2370-3 (2019-03-20); Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2005/09/medisin-og-vitenskap/smertens-nevrobiologi>
25. NHI. Smerte. (Internett) Oslo NHI 2018.01.30 (2019-04-01) Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kirurgi/behandlinger/smerte-hva-er-det/>
26. Neural Mechanism Underlying Acupuncture Analgesia: Progress in neurobiology. NCBI (Internett) 2008.05.30 (2018.02.28) Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pubmed/18582529>
27. Takano T. Chen X. Luo F. Fujita T. Goldman N. Zhab Y. Markman J. Nedergaard M. Traditional acupuncture triggers a local increases in adenosine in human subjects. J Pain 2012-12; 13(12): 1215-1223 (2019-02-25); Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC3587733/>
28. Goldmann N. Chen M. Fujita T. Xu Q. Peng W. Lui W. et al. Adenosine A1 reseptorer mediate lokal anti-nociceptores effektar of acupuncture. Nature neuroscience volume 13, nummer 7. Juli 2010.
29. Harris R. Zubieta J. Scott D, Napadow V, Gracely R, Clauw D. Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on μ -opioid receptors (MORs) PubMed. (Internett) 2009.06.06 47(3): 1077-1085 (2019.03.26) Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC2757074/>
30. Lundberg T. Acupuncture mechanisms in tissue healing: contribution of NO and CGRP; Acupuncture in Medicin. 31(1): 7-8, 2013 mars (2019-03-17).

31. R. Zhang, L. Lao, K. Ren og B. M. Berman. Mechanisms of Acupuncture-Electroacupuncture on Persistent Pain. PubMed (Internett) 2015.02.01 (2019.03.25) Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC3947586/>
32. Lai H-C, Lin Y-W, Hsieh C-L. Acupuncture-Analgesia-Mediated Alleviation of Central Sensitization. Hindawi (Internett) 2019.03.07 (2019.03.29) Tilgjengelig fra: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2019/6173412/>
33. De nasjonale forskningsetiske komiteer. Helsinkideklarasjonen (Internett) Oslo: 2014 (2019.04.19) Tilgjengelig fra:
34. <https://www.etikkom.no/fbib/praktisk/lover-og-retningslinjer/helsinkideklarasjonen/>
35. Ni M. The Yellow Emperor`s Classoc of Medicine. London: Shambala Publications Inc. 1995. 316 s.
36. Kaptchuk T.J. Chinese Medicine, The web that has no weaver. 2. Utg. Great Britain: Ebury Publishing; 2000. 528 s.
37. Zhang Z, Wang X. McAlonan. Neural acupuncture unit: A new concept for interpreting effects and mechanisms of acupuncture: Evidence- Based complementary and alternative medicine. 2012; 2012:429412. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pubmed/22474503>
38. Br Med J. The gate control theory of pain. NCBI (Internett) 1978.08.26 (2019.03.01) 2 (6137): 586-587. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC1607474/>
39. Hsiang-Chun L. Yi-Wen L. Ching-Liang H. Acupuncture-Analgesia-Mediated Alleviation of Central. sensitization. Evidence-Based complementary and Alternative Medicine Hindawi. (Internett): 2019.03.07 (2019.25.03); 19(6173412): 13. (Tilgjengelig fra: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2019/6173412/>
40. Lin D, De La Pena I, Lin L, Zhou S-F, Borlongan C.V, Cao C. The neuroprotective Role of acupuncture and activation of the BDNF signaling pathway. NCBI (Internett) 2014.02.21 (2019.03.01) Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC3958908/>
41. Zhang Y, Zhang R.X, Zhang M, Shen X.Y, Li A, Xin J, et al. PubMed. Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in an inflammatory pain rat model: involvement of distinct spinal serotonin and norepinephrine receptor subtypes. (Internett) 2012.05.23 (2019.03.26) Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC3393079/>
42. Zhang Y, Li A, Xin J, Lao L, Ren K, Berman B.M, et al. PubMed. Involvement of spinal serotonin receptors in electroacupuncture anti-hyperalgesia in an inflammatory pain rat model. (Internett) 2013.02.25 (2019.03.36) Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC3581079/>
43. The Role of Adenosine Signaling in Headache: A Review. NCBI (Internett) 2017.03.13 (2018.02.26) Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC5366829/?fbclid=IwAR066Qtk8gGurP1krAMHbX8AxRboea-et8MJLDKNSU3c8Gt4YCjib3EvhM>

44. Fujita T, Feng C, Takano T. Presence of caffeine reversibly interferes with efficacy of acupuncture-induced analgesia. *Scientific reports*. 2017-06-13 (2019-02-25); 7 (3397): 10.
45. Kee Z, Kodji X, Brain S. The role of calcitonin gene related peptide (CGRP) in neurogenic vasodilation and its cardioprotective effects. NCBI (Internett) 2018.10.19 (2019.03.26) Tilgjengelig fra:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156372/>
46. Chae Y, Park HJ, Hahm DH, Yi SH, Lee H. Individual differences of acupuncture analgesia in humans using cDNA microarray. NCBI (internett) 2006-12; 56(6): 425-31. Tilgjengelig fra:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pubmed/17083754>)
47. Forskning.no. Frykt fjerner placeboeffekten. (Internett) Forskning.no 2012.01.12 (2019.01.04) Tilgjengelig fra:
<https://forskning.no/medisiner-psykologi-menneskekroppen/frykt-fjerner-placeboeffekten/673273>
48. Wang S-H, Kain Z.N, White P. Acupuncture analgesia: the scientific basis. International Anesthesia Research Society (Internett) Februar 2008 (2019.04.23) Tilgjengelig fra:
https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2008/02000/Acupuncture_Analgesia_I_The_Scientific_Basis.38.aspx
49. Brodal P. Smertens nevrobiologi. *Tidsskriftet den norske legeforening*. (Internett) 2005.10.08 (2019.04.10) Tilgjengelig fra:
<https://tidsskriftet.no/2005/09/medisin-og-vitenskap/smertens-nevrobiologi>
50. Li Q-Q, Shi G-X, Xu Q, Wang J, Liu C-Z, Wang L-P. Acupuncture Effect and central autonomic regulation. NCBI (Internett) 2015.05.26 (2019.04.19) Tilgjengelig fra:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC3677642/>
51. Guo Z-L, Longhurst J.C. Expression of C-Fos in arcuate nucleus induced by electroacupuncture: relations to neurons containing opioids and glutamat. NCBI. (Internett) August 2007 (2019.04.10) Tilgjengelig fra:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC2100414/>
52. Norsk helse informatikk. Heroin, morfin, metadonogopion (Internett) 2016-04-11 (2019-03-10) Tilgjengelig fra:
<https://nhi.no/psykisk-helse/rus-og-avhengighet/narkotiske-stoffer/heroin-morfin-metadon-opium/>
53. Bergli T.L, Placeboeffekten og alternativ behandling, NAFKAM (Internett) 2018.05.27 (2019.03.29) Tilgjengelig fra:
<http://nafkam.no/alternativ-behandling/placeboeffekten-og-alternativ-behandling#1>
54. Yuan X.C, Zhu B, Jing X.H, Xiong L.Z, Wu C.H, Gao F, et al. Electroacupuncture Potentiates Cannabinoid Receptor-Mediated Descending Inhibitory Control in a Mouse Model of Knee Osteoarthritis. NCBI (Internett) 2018.03.06 (2019.03.29) Tilgjengelig fra:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC5897736/>
)

55. Mendell L.M. Constructing and Deconstructing the Gate Theory of Pain. NCBI (Internett) 2015.02.01 (2019.03.29) Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC4009371/>