
Einfluss der Lasernadelakupunktur auf die
olfaktorische Sensitivität gesunder Probanden:
eine placebo-kontrollierte, doppelblinde,
randomisierte Studie

Andrea Sabine Schulz-Anzinger



München 2012

Aus der Abteilung für Neuroradiologie am
Institut für Klinische Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Leiter: Prof. Dr. med. H. Brückmann
Vorstand: Prof. Dr. med. h.c. M. Reiser

**Einfluss der Lasernadelakupunktur auf die olfaktorische Sensitivität
gesunder Probanden: eine placebo-kontrollierte, doppelblinde,
randomisierte Studie**

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

vorgelegt von
Andrea Sabine Schulz-Anzinger
aus München

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Wiesmann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Eike Krause
Priv. Doz. Dr. Frank Padberg

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Prof. Dr. rer. biol. hum. J. Freiherr, geb. Albrecht

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
2 Theoretischer Hintergrund	9
2.1 Die Geruchswahrnehmung	9
2.1.1 Das olfaktorische System	9
2.1.2 Das trigeminale System	13
2.1.3 Interaktionen zwischen dem olfaktorischen und dem trigeminalen System	14
2.2 Akupunktur	15
2.2.1 Klassische Akupunktur	15
2.2.2 Lasernadelakupunktur	23
3 Fragestellungen und Hypothesen	31
3.1 Fragestellungen	31
3.2 Hypothesen	32
4 Methoden	33
4.1 Untersuchtes Probandenkollektiv	33
4.2 Olfaktorische Testung	34
4.2.1 Bestimmung der Geruchsschwelle	34
4.3 Lasernadelakupunktur	36
4.4 Fragebögen und psychometrische Tests	39
4.5 Experimenteller Ablauf	41
4.6 Statistische Auswertung	46
5 Ergebnisse	47
5.1 Fragebögen und psychometrische Tests	47
5.1.1 Depressive Symptome	47
5.1.2 Sättigungszustand	47
5.1.3 Erwartungshaltung	47
5.1.4 Händigkeit	48
5.2 Olfaktorische Schwellentests	48

5.3	Subjektive Bewertung	55
5.3.1	Emotionales Befinden	55
5.3.2	Aufregung	55
5.3.3	Konzentration	55
5.3.4	Annehmlichkeits-/Intensitäts-Bewertung der verschiedenen n-Butanol-Konzentrationen	56
5.3.5	Berichtete Empfindungen während der Lasernadelstimulation/ - nichtstimulation	59
6	Diskussion	61
6.1	Wirkung der Lasernadelstimulation	61
6.2	Erwartungshaltung und Placeboeffekt	64
6.3	Subjektive Bewertungen	65
7	Ausblick	67
8	Zusammenfassung	69
9	Summary	71
	Abbildungsverzeichnis	73
	Tabellenverzeichnis	75
	Literaturverzeichnis	77
	Publikationen	89
	Stellungnahme	91
	Danksagung	93

Abkürzungsverzeichnis

3-AFC	three alternative forced choice
5-HT	Serotonin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ATP	Adenosintriphosphat
BDI	Beck Depression Inventory
CAM	Complementary and Alternative Medicine
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CCK-8	Octapeptid Cholezystokinin
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
cw	continous wave
Di 4	Dickdarm 4 (Akupunkturpunkt)
Di 20	Dickdarm 20 (Akupunkturpunkt)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GERAC	German Acupuncture Trial
GLM	General Linear Model (allgemeines lineares Modell)
G _{olf} -Protein	olfaktorisches G-Protein
HCAMQ	Holistic Complementary and Alternative Medicine Questionnaire
HH	Holistic Health
LASER	Light Amplification by stimulated Emission of Radiation
LELT	lowenergy-level-laser-therapy
LLLT	lowlevel-laser-therapy
MDD	Major Depression Disorder
MW	Mittelwert
Nichtsk	Nichtskeptiker
Nichtstim	Nichtstimulation
NIH	National Institute of Health
n.s.	nicht signifikant
PuTENS	Punktförmige Transkutane Elektrische Nervenstimulation
RNA	Ribonucleinacid (= Ribonukleinsäure)

SAM	Self Assessment Manikin
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
Skep	Skeptiker
Stim	Stimulation
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
V I	Nervus ophthalmicus
V II	Nervus maxillaris
V III	Nervus mandibularis
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
vs.	versus
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

Der Geruchs- und Geschmackssinn zählen beim Menschen zu den evolutionsbiologisch ältesten Sinnen. Auf den ersten Blick scheint es, als würde der Mensch vor allem auf akustische und visuelle Reize reagieren, jedoch spielt auch der Geruchssinn eine wichtige Rolle im alltäglichen Leben (Hummel & Nordin, 2005). So ist der Geruchssinn zum Beispiel unentbehrlich, wenn es um die Wahrnehmung gefährlicher Substanzen wie Rauch und folglich die Einschätzung bedrohlicher Situationen geht. Aber auch zur Identifikation von verdorbenen und unverdorbenen Nahrungsmitteln ist der Geruchssinn von essentieller Bedeutung (Bromley, 2000). Auch im Tierreich hat der Geruchssinn einen existenziellen Stellenwert. So werden beispielsweise Futtersuche, die Orientierung in der Umgebung, das Fortpflanzungsverhalten und die Sozialstruktur durch olfaktorische Signale kontrolliert. (Doty, 1986; Wallace et al., 2002).

Die Häufigkeit von Geruchsstörungen und deren Folgen werden oftmals unterschätzt. Vor allem ältere Menschen sind von Fehlfunktionen des Geruchssinns betroffen: circa die Hälfte der 65- bis 80-Jährigen und drei Viertel der über 80-Jährigen leiden unter einer Beeinträchtigung des Geruchssinnes (Doty et al., 1984; Pollatos et al., 2007b). Über 79.000 Patienten, die an Geruchsstörungen leiden, werden jährlich in Deutschland in Krankenhäusern stationär behandelt (Damm et al., 2004) - daneben existiert vermutlich eine noch viel höhere Anzahl an ambulant durchgeführten, statistisch nicht gelisteten Behandlungen in diesem Bereich.

Geruchsstörungen können vielen unterschiedlichen Ursachen zu Grunde liegen. Nahezu zwei Drittel der chronischen Anosmien oder Hyposmien (d. h. ein vollständiger Verlust oder eine deutliche Verminderung des Geruchsvermögens) resultieren vor allem aus Infektionen der oberen Atemwege, Traumata des Kopfes und Nasen- oder Nasennebenhöhlen-Erkrankungen (Deems et al., 1991). Weitere häufige Ursachen sind Allergien, Defekte des Nasenseptums und Polyposis nasi. Darüber hinaus können auch metabolische und endokrine Störungen die Geruchsfunktion beeinflussen - so zum Beispiel Diabetes mellitus und Schilddrüsenunter- oder -überfunktionen. Auch psychiatrische Erkrankungen - wie beispielsweise Depressionen - sind mit einem Verlust oder zumindest mit Dysfunktionen der Geruchswahrnehmung assoziiert (Doty, 2005; Pollatos et al., 2007a; Pollatos et al., 2007b), ebenso wie neurologische Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Multiple Sklerose (Doty, 1997). Schließlich können auch medizinische Behandlungen olfaktorische Dysfunktionen bedingen. Vorrangig zu erwähnen sind hierbei Septoplastiken, Rhinoplastiken, Radiotherapien und verschiedene Medikamente wie diverse Antibiotika, Analgetika oder Anästhetika (Doty, 2005).

An- und Hyposmien beeinträchtigen deutlich die Lebensqualität der Patienten (Miwa et al., 2001) - vor allem jüngere und weibliche Patienten leiden stärker unter den Einschränkungen von Geruchsstörungen im Vergleich zu älteren und männlichen Patienten (Temmel et al., 2002). Nicht selten sind Geschmacksstörungen und folglich Appetitlosigkeit und Mangelernährung, sowie schwere chronische Depressionen und damit verbundener sozialer Rückzug Folge der Grunderkrankung (Doty et al., 2003; Doty et al., 1984; Frasnelli & Hummel, 2005). Somit können Depressionen sowohl Ursache als auch Folge von An- oder Hyposmien sein.

Hinsichtlich der Therapie von Geruchsstörungen gibt es erwiesenermaßen keine wirksame Pharmakotherapie. Verschiedene Ansätze, die vor allem einer entzündlichen Genese entgegenwirken sollen oder die Regeneration des olfaktorischen Epithels unterstützen oder aber auf Rezeptorebene durch Reduktion einer gehemmten Rückkopplung (Quint et al., 2002) wirken sollen, wurden diesbezüglich bereits erprobt. Weder systemisch noch topisch verabreichte Steroide (Heilmann et al., 2004a; Stenner et al., 2008), Vitamin-B-Präparate (Heilmann et al., 2004b) oder Caroverin (Quint et al., 2002) konnten eine Heilung der Geruchsstörungen erzielen. Auch Doty und Mishra (2001) berichten, dass es nur in wenigen Fällen möglich sei, die Funktion mittels medikamentöser (z. B. Anwendung topischer oder systemischer Steroide) oder chirurgischer (z. B. Entfernung von Polypen) Behandlungsmaßnahmen zu verbessern. Zwar gibt es ein spezielles Training der Geruchswahrnehmung mittels ausgewählter Geruchsstoffe, jedoch konnte eine Verbesserung der Geruchssensitivität nur in ca. 30% der Fälle erreicht werden (Hummel et al., 2009). Eine Restitutio ad integrum einer normalen Geruchsfunktion scheint bei Anosmikern oder Hyposmikern bislang allerdings (noch) nicht möglich zu sein.

Neben den oben erwähnten klassischen Verfahren stellt die Akupunktur eine weitere Therapieoption dar. Von den 79.000 Patienten, die jährlich in Deutschlands Krankenhäusern wegen olfaktorischer Dysfunktionen behandelt werden, erhalten 20% eine Akupunkturbehandlung (Damm et al., 2004). Über die Wirksamkeit von Akupunkturbehandlungen bei Geruchsstörungen ist in der Literatur jedoch bis zum jetzigen Zeitpunkt nur wenig beschrieben. Tanaka und Mukaino (1999) berichten in einer Studie, dass Ohrakupunktur die Geruchssensitivität gegenüber einem Geruchsstoff steigern kann. Auch Vent et al. (2010) gehen von einer Verbesserung der Geruchssensitivität durch traditionelle chinesische Akupunktur bei Patienten mit postviral eingeschränkter Geruchsfunktion aus. Neben diesen Studien und vereinzelt Falldarstellungen liegen jedoch derzeit keine weiteren Nachweise einer Effizienz von Akupunkturbehandlungen bei Geruchsstörungen vor. Dies ist wohl mitunter begründet in einer eingeschränkten Möglichkeit einer Verblindung der Untersuchungen. Schließlich verspürt der Proband bzw. der Patient stets einen Einstich der Akupunkturnadel und andererseits weiß der Untersucher von der Behandlung, da er die Nadeln gezielt setzen muss.

Diverse Methoden zur Verblindung von Akupunkturstudien führten bisher nur zu nicht zufriedenstellenden Ergebnissen (Pariente et al., 2005; Thalmann, 2005; White et al., 2003).

Weiterhin wurde bisher mehrfach die Vermutung geäußert, dass die Wirksamkeit einer Akupunkturbehandlung von der jeweiligen Erwartungshaltung der Probanden abhängt. Pariente et al. (2005) konnten zeigen, dass bei chronischen Schmerzpatienten unterschiedliche Hirnregionen in Abhängigkeit von der Erwartung eines therapeutischen Effekts der Akupunktur aktiviert werden. So wurden bei Erwartung eines therapeutischen Effekts Aktivierungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im rostralen Anteil des anterioren Cingulums und im Mittelhirn gefunden, die bei einem offenen Placeboverfahren, bei dem der Proband über das Placeboverfahren aufgeklärt ist, nicht aktiviert wurden. Allerdings wurde in dieser Studie auch keine Wirkung der Akupunktur erzielt, so dass eine Wirkung aufgrund einer bloßen Erwartungshaltung ausblieb. Dass aber auch der Realeffekt nicht nachgewiesen werden konnte, hängt vermutlich mit der Tatsache zusammen, dass in dieser Studie ausschließlich chronische Schmerzpatienten (Osteoarthritis) rekrutiert wurden und nur eine einzelne Realakupunktur-Behandlung erfolgte: wahrscheinlich konnte durch die einzelne Akupunkturbehandlung noch keine Veränderung des Schmerzgedächtnisses - entsprechend der Plastizitätstheorie - erzielt werden. Vermutlich sind bei einer chronischen Erkrankung mehrere (ca. 10) Sitzungen vonnöten, um einen Effekt zu erzielen (Carlsson, 2002).

Neben der klassischen Akupunkturtechnik wurde in den 90er Jahren die sogenannte Lasernadelakupunktur entwickelt, die über eine nicht spürbare Stimulation der Akupunkturpunkte durch den Laserstrahl erstmals eine verblindete Untersuchung erlaubte (Litscher et al., 2004a; Litscher & Schikora, 2002).

Das Ziel der vorliegenden Studie war, mittels Lasernadelakupunktur die Wirksamkeit der Akupunktur auf den menschlichen Geruchssinn in einem doppelblinden, placebokontrollierten und randomisierten Studiendesign zu untersuchen und somit reliable Ergebnisse bezüglich der Akupunkturwirkung zu erzielen. Insbesondere soll die Wirkung der Lasernadelakupunktur auf die Geruchssensitivität in Bezug auf den Duftstoff n-Butanol getestet werden. Da es, wie oben erwähnt, Hinweise darauf gibt, dass die Einstellung bzw. die Erwartungshaltung der Probanden gegenüber der Akupunktur und auch Placebo-Effekte die Wirkung der Akupunktur beeinflussen (Diener et al., 2006; Linde et al., 2007), wurde das Probandenkollektiv zu gleichen Anteilen mit einer skeptischen und einer nicht skeptischen Grundhaltung gegenüber der therapeutischen Wirksamkeit von Lasernadel-Akupunktur gewählt. Auf diese Weise soll geklärt werden, inwieweit die Wirkung der Akupunktur bzw. der Lasernadelakupunktur durch Placebo-Effekte oder Erwartungshaltungen bedingt ist.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Die Geruchswahrnehmung

Das, was gemeinhin als „Riechen“ bezeichnet wird, ist von verschiedenen Sinnesindrücken geprägt. So spielt nicht nur die Wahrnehmung von Gerüchen per se eine Rolle, sondern auch Schmerzreize (sogenannte trigeminale Reize), Berührungsreize, die Temperatur und auch die Geschmackswahrnehmung (Boyle et al., 2007a; Frasnelli et al.; Hummel et al., 1996; Landis et al.; Nordin et al., 1998). Man unterscheidet im Wesentlichen solche Duftstoffe, die eine reine Aktivierung des olfaktorischen Systems bewirken (wie beispielsweise Schwefelwasserstoff) von solchen Stoffen, die vorrangig eine trigeminale Reizung auslösen (wie beispielsweise Kohlenstoffdioxid) (Kobal & Hummel, 1988). Der Großteil der Duftstoffe aktiviert jedoch - wenn auch zu unterschiedlichen Anteilen - sowohl das olfaktorische, als auch das trigeminale System (Cometto-Muniz & Cain, 1998; Doty et al., 1978; Hummel et al., 1992).

Das olfaktorische und trigeminale System lässt sich jeweils wiederum in einen peripheren und einen zentralen Anteil untergliedern, auf die im Weiteren detaillierter eingegangen werden soll (Klinke & Silbernagl, 2001).

2.1.1 Das olfaktorische System

2.1.1.1 Das periphere olfaktorische System

Die für das periphere olfaktorische System zuständigen Geruchsrezeptoren sind im Bereich der Nasen- und Rachenschleimhaut verteilt, wobei die meisten im hinteren Nasendach - der sogenannten Regio olfactoria - angesiedelt sind.

Die Riechschleimhaut, in der sich viele Millionen Geruchsrezeptoren (primäre olfaktorische Neuronen) befinden, wird von einer dünnen Schleimschicht bedeckt, die hauptsächlich von sogenannten Glandulae olfactoriae (Bowman-Drüsen) produziert wird (Klinke & Silbernagl, 2001). Die Schleimschicht wird ihrerseits stetig zum Rachen hin mittels eines mehrreihigen Flimmerepithels transportiert. Auf diese Weise gelangen die Duftmoleküle, die im Schleim zunächst gelöst werden, zu den feinen Sinneshärcchen (Zilien) an den apikalen Enden der bipolar aufgebauten primären olfaktorischen Neuronen. Dort binden die Duftstoffmoleküle an olfaktorische Rezeptorproteine, die sogenannten G_{olf} -Proteine, und lösen eine intrazelluläre

2. Theoretischer Hintergrund

Signalkaskade über second-messenger (cAMP, cGMP oder IP₃) aus. Diese Signalkaskade erzeugt über direkt und indirekt geöffnete Ionenkanäle eine Depolarisation der Membran der olfaktorischen Neuronen. Diese führt zur Auslösung von Aktionspotentialen, die im abgehenden Axon weitergeleitet werden (Klinke & Silbernagl, 2001). Mehrere Axone benachbarter olfaktorischer Neuronen bilden ein Bündel, das von einer sogenannten Schwannschen Zelle umhüllt wird. Diese Neuronenbündel nennt man auch Fila olfactoria. Die Schwannschen Zellen fungieren als Stützzellen der olfaktorischen Axone und bewirken eine raschere Fortleitung der Erregung - die sogenannte „saltatorische Fortleitung“ (Klinke & Silbernagl, 2001). Auf der anderen Seite schützen sie die olfaktorischen Neuronen vor äußeren Einwirkungen. Alle Bündel der olfaktorischen Neuronen zusammen bilden schließlich den Nervus olfactorius (N. I), der durch die Lamina cribrosa zieht und im Bulbus olfactorius endet (Klinke & Silbernagl, 2001) (siehe Abb. 2.1).

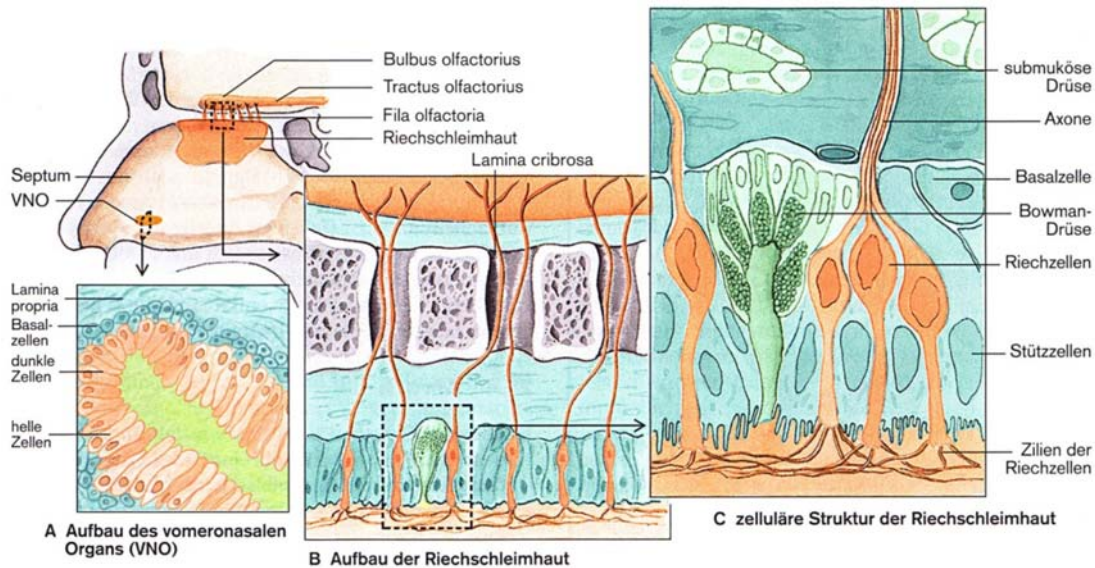


Abbildung 2.1: Aufbau des peripheren olfaktorischen Systems (Klinke & Silbernagl, 2001).

Insgesamt sind ca. 10^7 Sinneszellen in der Riechschleimhaut zu finden, die als einzige ausgereiften Neuronen zur mitotischen Teilung fähig sind. Die Sinneszellen unterliegen daher einem ständigen Austauschprozess, wobei ihre natürliche Lebensdauer ca. 60-90 Tage beträgt (Graziadei et al., 1980). Neben dem natürlichen Lebenszyklus können Riechzellen auch durch Einwirkung von Noxen absterben oder in ihrer Funktion eingeschränkt werden, nachdem ein unmittelbarer Kontakt zur Außenwelt besteht (Magrassi & Graziadei, 1995). Nach dem Absterben werden sie durch nachfolgende Neuronen ersetzt, die sich aus Stammzellen der Basalmembran ausdifferenzieren (Calof et al., 1996; Graziadei & Graziadei, 1979). Jede einzelne Sinneszelle exprimiert dabei einen oder maximal zwei verschiedene Geruchsrezeptortypen. Insgesamt verfügt der Mensch über ca. 350 bis 400 verschiedene Rezeptortypen (Niimura &

Nei, 2005), durch die ungefähr 10.000 verschiedene Duftstoffmoleküle wahrgenommen werden können (Buck & Axel, 1991).

Der Unterschied zwischen diesen beiden Zahlen begründet sich darin, dass ein einzelnes Duftstoffmolekül nicht nur einen einzelnen Rezeptor, sondern mehrere Rezeptoren aktivieren kann und auch umgekehrt ein Rezeptor von mehreren Duftstoffmolekülen aktiviert werden kann. Es entsteht somit ein spezifisches Muster an Aktivierung mehrerer Geruchsrezeptoren unterschiedlicher Intensität pro Duftstoffmolekül (Malnic et al., 1999), welches als Geruch wahrgenommen wird. Folglich muss man eine Art Kodierung von verschiedenen Gerüchen in Abhängigkeit von der topographischen Verteilung der aktivierten Rezeptoren annehmen (Wiesmann et al., 2004).

2.1.1.2 Das zentrale olfaktorische System

Wie in Abb.2.2 dargestellt, lässt sich das zentrale olfaktorische System in drei Bestandteile einteilen: in einen primären, einen sekundären und einen tertiären Anteil (Weismann et al., 2001; Wiesmann et al., 2004).

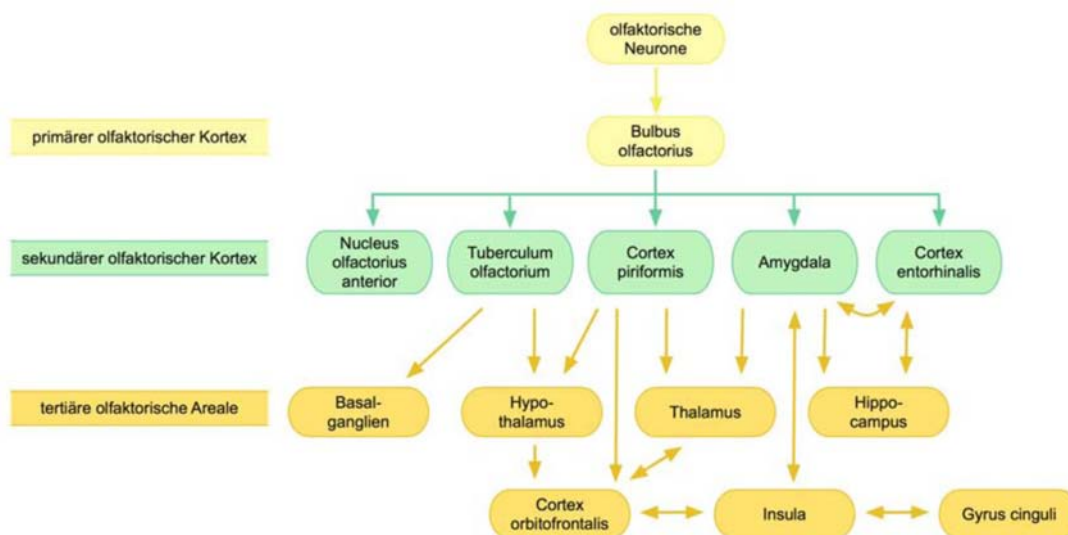


Abbildung 2.2: Aufbau des zentralen olfaktorischen Systems (Albrecht & Wiesmann, 2006).

(a) Primärer olfaktorischer Kortex

Die Information, die durch die Aktivierung der Riechzellen in der Riechschleimhaut (Neuronen erster Ordnung) entstanden ist, wird über den Nervus olfactorius zum Bulbus olfactorius weitergeleitet, der zum Paläokortex - dem ältesten Teil des Endhirns - gehört und den primären olfaktorischen Kortex darstellt (Albrecht & Wiesmann, 2006; Cleland & Linster, 2003; Doty, 2009).

(b) Sekundärer olfaktorischer Kortex

Die Weiterleitung der Signale von den beiden Bulbi olfactorii erfolgt über den sogenannten Pedunculus olfactorius zum sekundären olfaktorischen Kortex. Der Pedunculus seinerseits setzt sich dabei aus dem Tractus olfactorius (=Axone der Mitral- und Büschelzellen) und einer dünnen Schicht grauer Substanz zusammen (Doty, 2009; Gottfried, 2006). Die Axone des Tractus olfactorius senden die Signale weiter zum sekundären Kortex - bestehend aus dem Nucleus olfactorius anterior, dem Tuberculum olfactorium, dem Cortex piriformis, Teile des Corpus amygdaloideum und aus einem kleinen Teil des Cortex entorhinalis (Gottfried, 2006). Die verschiedenen Areale interagieren untereinander und leiten zum Teil rückkoppelnde Signale an den Bulbus olfactorius. Die Projektionen verlaufen hierbei hauptsächlich ipsilateral. Jedoch gibt es auf der Ebene der vorderen Kommissur und der Septalregion eine Verbindung zwischen den beiden Nuclei olfactorii anterior, ebenso wie im piriformen Kortex (Cleland & Linster, 2003; Gottfried, 2006; Price, 2004). Auf diese Weise ist ein Informationsaustausch innerhalb der Areale des sekundären olfaktorischen Kortex beider Hemisphären möglich (Gottfried, 2006). Es konnte gezeigt werden, dass dieser Informationsaustausch jedoch nur hemmender Natur ist. Wird ein Duftstoff über ein Nasenloch wahrgenommen, so wird die Gegenseite heruntergeregelt (Klinke & Silbernagl, 2001).

Der wichtigste Anteil des sekundären olfaktorischen Kortex ist der piriforme Kortex, dessen genaue Funktion jedoch noch weitgehend unerforscht ist. Verschiedene Studien konnten allerdings aufzeigen, dass der piriforme Kortex beim Geruchsvorgang selbst, aber auch beim olfaktorischen Lernen und bei der Erinnerung an Gerüche aktiviert wird (Dade et al., 2002; Koizuka et al., 1994; Levy et al., 1997; Savic & Berglund, 2000). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass verschiedene Anteile des piriformen Kortex verschiedene Aufgaben übernehmen (Gottfried, 2006).

Das Corpus amygdaloideum spielt bei der Geruchsverarbeitung eine wesentliche Rolle, insbesondere bei der Valenz- und Intensitätskodierung eines Geruchs (Winston et al., 2005) und auch hinsichtlich emotional verknüpfter Geruchserinnerungen (Herz et al., 2004).

(c) Tertiärer olfaktorischer Kortex

Die Informationen des sekundären olfaktorischen Kortex werden schließlich über weitere Projektionsbahnen an sogenannte tertiäre Areale weitergeleitet, zu welchen der Cortex orbitofrontalis, der Inselkortex, zusätzliche Kerne der Amygdala, Teile des Hypothalamus und des Thalamus, die Basalganglien und der Hippocampus zählen. Dabei sind die Projektionsbahnen zu den tertiären Arealen hin, sowie innerhalb dieser Areale vielfach verschaltet - ähnlich dem sekundären Kortex (Gottfried, 2006).

(d) Weitere an der Geruchsverarbeitung beteiligte Hirnareale

Über den primären, sekundären und tertiären Kortex hinaus gibt es noch weitere Areale,

die an der Geruchsverarbeitung beteiligt sind - wie beispielsweise der Gyrus cinguli, der nicht speziell zur Riechbahn zugeordnet wird, wenngleich sich Aktivierungen in diesem Hirnareal im Rahmen von olfaktorischen Studien nachweisen ließen (Savic & Gulyas, 2000; Weismann et al., 2001). Neben olfaktorischen Stimuli führten aber auch Schmerzreize zu ähnlichen Aktivierungsmustern im Gyrus cinguli, die sich wohl in durch gleichsam induzierte Emotionen erklären lassen (de Leeuw et al., 2005; Wiesmann et al., 2004). Auch konnten Aktivierungen des Cerebellums nachgewiesen werden, die wohl in Zusammenhang mit dem Atemzugvolumen beim Riechvorgang stehen, das sich in Abhängigkeit von der Konzentration eines Duftstoffs ergibt (Mainland et al., 2005; Sobel et al., 1998).

2.1.2 Das trigeminale System

Wie bereits erwähnt, stehen somatosensorische Reize der Nasenschleimhaut und Geruchswahrnehmung in einem engen Zusammenhang. Schmerz-, Druck-, Berührungs- und auch Temperaturempfindungen aktivieren dabei während einer Geruchssensation das trigeminale System. Dies hat vor allem eine Schutzfunktion, da auf diese Weise schädliche Substanzen von nicht schädlichen differenziert werden können (Iannilli et al., 2008).

Im Folgenden wird in Hinblick auf die olfaktorische Wahrnehmung ein kurzer Überblick über die Anatomie und die Funktion des trigeminalen Systems gegeben.

2.1.2.1 Das periphere trigeminale System

Der fünfte Hirnnerv, der Nervus trigeminus, tritt an der Lateralseite des Pons aus und verläuft über der Felsenbeinkante in die Dura, wo er das sogenannte Ganglion Gasseri ausbildet. Von dort aus teilt sich der N. trigeminus in drei Hauptäste auf: den N. ophthalmicus (V1), den N. maxillaris (V2) und den N. mandibularis (V3). Wobei V1 und V2 rein sensible Funktionen zukommen, lediglich V3 hat neben den sensiblen auch motorische Fasern, die die Kaumuskelatur innervieren. Der Nervus ophthalmicus (V1) gliedert sich in seinem Verlauf auch wieder in drei Unteräste auf, wovon einer - der Nervus nasociliaris - den Nervus ethmoidalis abgibt, dessen mediale und laterale Äste schließlich anteriore und laterale Anteile der Nase versorgen. Der Nervus nasopalatinus - ein Zweigast des Nervus maxillaris (V2) innerviert die hinteren Anteile der Nasenhöhle (Trepel, 2004).

Die Äste des Nervus trigeminus bestehen im Bereich der Nasenschleimhaut vor allem aus myelinisierten A δ - und unmyelinisierten C-Fasern, wobei die myelinisierten A δ -Fasern einen kurzen stechenden Schmerz, der gut lokalisierbar ist, erfassen und die unmyelinisierten C-Fasern für die schwer lokalisierbaren dumpfen oder brennenden, lang andauernden Schmerzempfindungen zuständig sind (Mackenzie et al., 1975; Torebjork & Hallin, 1970). Im Gegensatz zu den olfaktorischen Rezeptoren gibt es trigeminale Rezeptoren, die spezifisch auf einen be-

stimmt Stoff reagieren, allerdings auch durch Hitze aktiviert werden können (Caterina et al., 1997; Szallasi et al., 1995).

2.1.2.2 Das zentrale trigeminale System

Die A δ -Fasern und C-Fasern des Nervus trigeminus (Neuronen 1. Ordnung) geben Afferenzen an den Trigeminskern (Neuronen 2. Ordnung) in der Medulla oblongata ab. Von dort werden Fasern an den Thalamus (Neuronen 3. Ordnung) und schließlich an den primären somatosensorischen Kortex (Neuronen 4. Ordnung) weitergeleitet. Im Wesentlichen gliedert sich die trigeminale Nozizeption in das laterale (neospinothalamischer Trakt) und das mediale Schmerzsystem (paläospinothalamischer Trakt) (de Leeuw et al., 2005). Der neospinothalamische Trakt ist vor allem bei der Detektion, Lokalisation, Intensitäts- und Qualitätseinschätzung von Schmerz Wahrnehmungen beteiligt und bedingt eine kontralaterale Hirnaktivierung. Der paläospinothalamische Trakt gibt die Informationen an den Inselkortex und den Gyrus cinguli anterior, sowie an limbische Strukturen und zu Kernen im Hirnstamm weiter. Folglich ist das mediale Schmerzsystem unter anderem zuständig für den affektiv-motivationalen Anteil der Schmerzempfindung. Von den limbischen Strukturen erfolgt schließlich eine Weiterleitung zu beiden Hirnhälften, so dass es im Rahmen des medialen Schmerzsystems zu einer bilateralen Aktivierung kommt (Treede et al., 1999). Eine wesentliche Rolle bei der zentralen Schmerzverarbeitung kommt vor allem dem Gyrus cinguli zu, der einerseits die Funktion der Integration des Affekts und der Kognition des Schmerzes, sowie andererseits die Funktion der Auswahl der Reaktion auf einen Schmerz übernimmt und somit eine Bewertung des Schmerzes vornimmt (Buchel et al., 2002; Devinsky et al., 1995; Yamamura et al., 1996).

2.1.3 Interaktionen zwischen dem olfaktorischen und dem trigeminalen System

Wie man bereits aus den teilweise überlappenden Hirnstrukturen vermuten kann, kommt es bei trigeminalen Stimulationen sowohl zu trigeminalen als auch zu olfaktorischen zentralen Aktivierungsmustern (Albrecht et al., 2010; Boyle et al., 2007a). Ursächlich dafür scheint eine überlappende Innervation beider chemosensorischen Systeme in der Nasenhöhle (Boyle et al., 2007b). Folglich spielt auch eine Interaktion zwischen beiden Systemen eine große Rolle bei der Geruchswahrnehmung (Boyle et al., 2007a; Brand, 2006; Hummel & Livermore, 2002).

Es gibt zahlreiche Studien zu Interaktionen zwischen dem trigeminalen und olfaktorischen System während des Riechvorganges. Bereits 1976 konnte Cain zeigen, dass bei der Darbietung des Duftstoffs n-Butanol (ähnlich dem Geruch von Lösungsmittel), der auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde, in niedrigen Konzentrationen das trigeminale System nur einen kleinen Anteil des chemosensorischen Gesamteindrucks ausmachte, während bei hö-

heren Konzentrationen der trigeminale Anteil auch höher bewertet wurde (Cain, 1976). Bei einer Mischung aus rein trigeminalen und rein olfaktorischen Stoffen, kommt es zu einer Hemmung der olfaktorischen Aktivität durch die trigeminale Aktivität (Kobal & Hummel, 1988). Umgekehrt kommt es zu einer Abnahme der Schmerzintensität bei der Wahrnehmung eines rein trigeminalen Stoffes unter Beimengung eines Duftstoffs (Cain & Murphy, 1980).

2.2 Akupunktur

Die Akupunktur stellt einen Teil der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) dar, die sich aus den sogenannten „fünf Säulen“ zusammensetzt: 1.) die Akupunktur oder Moxibustion (Erwärmung von Akupunkturpunkten) und Schröpfen 2.) die Arzneimitteltherapie, 3.) Massagetechniken wie Tuina, 4.) Atem- und Bewegungsübungen wie Qigong und Taijiquan sowie 5.) die Diätetik (Ernährungslehre) mit Hinweisen zur Lebensführung. Dabei eignet sich die Akupunktur vor allem zur Ausleitung von schädlichen Energien und Lösung von Energie-Blockaden.

Bezüglich der Akupunktur haben sich in den letzten Jahrzehnten neben der klassischen konventionellen Akupunktur mittels Akupunkturnadeln auch Laserakupunktur (Akupunktur eines Punktes mittels eines Laserstifts) und Lasernadelakupunktur (Stimulation mehrerer Akupunkturpunkte über mehrere aufklebbare Lasernadeln) (Litscher et al., 2004a; Litscher & Schikora, 2002) etabliert.

Die klassische Akupunktur und die Lasernadelakupunktur werden im Folgenden genauer erläutert.

2.2.1 Klassische Akupunktur

2.2.1.1 Definition

Im klinischen Wörterbuch Pschyrembel (1998) findet man folgende Definition der Akupunktur: „Akupunktur (lat. acus - Nadel; pungere - stechen) f: (engl.) acupuncture; chin. Originalbezeichnung Zhen, d.h. Nadelstechen u. Räuchern (Moxibustion); aus der traditionellen chinesischen Medizin stammende Therapiemethode (ca. 20 versch. Techniken), bei der an charakteristischen Punkten der Körperoberfläche an Meridianen entlang Akupunkturnadeln unterschiedlich tief eingestochen werden, wodurch energetische Störungen innerhalb des Organismus ausgeglichen bzw. einzelne Organsysteme angeregt oder gedämpft werden sollen. Die vorwissenschaftliche Medizin Chinas unterschied 14 Meridiane mit ca. 700 Hauptakupunkturpunkten, die histologisch eine Anhäufung rezeptiver Hautelemente (wie Merkel-Tastscheiben, Meissner-Tastkörperchen) aufweisen. Klassische Akupunktur setzt eine an traditioneller Medizin orientierte Diagnostik und Vorstellung von Krankheit voraus; neuere Interpretationen ver-

stehen Akupunktur als lokalen Reiz mit reflexiver Wirkung entsprechend neurophysiologischer Grundlagen.“

Die chinesische Medizin im Allgemeinen und damit die Akupunktur im Speziellen beruht in erster Linie auf empirisch belegten Daten und steht in einem engen Zusammenhang mit dem chinesischen Welt- und Menschenbild (Hempfen, 2000), weswegen im Folgenden ein kurzer Abriss über den geschichtlichen und theoretischen Hintergrund gegeben wird.

2.2.1.2 Geschichtlicher Hintergrund

Erste schriftliche Überlieferungen der Akupunktur und Moxibustion gehen über 2000 Jahre zurück (Hempfen, 2000). Das älteste Werk, das eine ausführliche Abhandlung über die Leitbahnen, die Akupunkturpunkte, die Stichtechniken und die Indikationen für die Anwendung spezieller Akupunkturpunkte beinhaltet, ist der „Innere Klassiker des Gelben Fürsten“ (2. Jhd. vor Chr.- 2. Jhd. n. Chr.) (Huangdi Neijing).

In Europa wurde die Akupunktur erstmals durch Berichte von Marco Polo im 14. Jhd. bekannt. Allerdings führte erst 1683 der Arzt Dr. Willem Ten Rhyne den Begriff der Akupunktur in Europa ein und stellte die Wirkungen dar. Seine Erkenntnisse hatte er zuvor während seiner Zeit als Kompaniearzt in Ostindien erlangt. Zum klinischen Einsatz der fernöstlichen Heilmethode kam es erst 1809 durch den Pariser Arzt Louis Berlioz, dessen erfolgreiche Therapieergebnisse in Paris zu einer regelrechten Akupunktur-Euphorie führten (Hempfen, 2000). Im Zuge der Entwicklung der westlichen Wissenschaft wurde es jedoch für die alternative Heilmethode immer schwieriger, sich zu rechtfertigen: ein kausal-analytischer Hintergrund fehlte. 1931 lieferte der Franzose Soulie de Morant erste theoretische Grundlagen in Bezug auf die chinesische Physiologie und Diagnostik - beruhend auf einem 30-jährigen Studium der Heilkunst in China (Hempfen, 2000).

Weltweite Popularität erzielte die asiatische Heilmethode nach einem Aufenthalt von Richard Nixon 1972 in China, wo der Journalist James Reston, der den damaligen US-Präsidenten begleitet hatte, sich einer Operation unterziehen musste und die dafür notwendige Analgesie erfolgreich mittels Akupunktur vorgenommen wurde. Folglich setzten sich nicht nur Ärzte, sondern auch Wissenschaftler anderer Richtungen immer mehr mit dem Wirkmechanismus der Akupunktur auseinander. Vor allem in Bezug auf die analgetische Wirkung der Akupunktur wurden daraufhin zahlreiche Studien durchgeführt (Hempfen, 2000). 1979 befasste sich schließlich auch die World Health Organisation (WHO) erstmalig mit der Akupunktur und verfasste eine Liste mit Indikationen für die „neue“ Heilmethode. 1991 legte die WHO eine Standardisierung der Punktelokalisationen der 361 Akupunkturpunkte fest (Seung-hoon & Ken, 2008). 1997 wurde die Akupunktur vom National Institute of Health (NIH) schließlich als komplementäre und alternative Therapiemethode im Rahmen bestimmter Indikationen anerkannt und empfohlen (NIH-Consensus-Conference, 1998).

2.2.1.3 Theoretische Grundlagen

Die traditionelle chinesische Medizin und die Akupunktur im Speziellen stehen in einem engen Zusammenhang mit dem chinesischen Welt- und Menschenbild, das einem anderen Grundverständnis folgt als unsere westliche Anschauung. Dabei war die chinesische Medizin zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlichen politischen und philosophischen Ansätzen unterworfen, die jeweils ihren Einfluss nahmen. Die Akupunktur basiert in erster Instanz jedoch auf der taoistischen Lehre, dabei entsteht die Urenergie des Lebens aus dem Spannungsfeld der beiden gegensätzlichen Pole des Yin und Yang (Maciocia, 1997). Der Yin-Aspekt ist gleichbedeutend für das Ruhende, Kühle, Weibliche, Bewahrende, Organische, usw. während der Yang-Aspekt für das Dynamische, das Aktive, das Männliche, das Warme, usw. steht.

Ein jeder Mensch beherbergt nach chinesischer Anschauung beide Anteile in einem harmonischen Verhältnis zueinander in sich. Das Spannungsfeld zwischen Yin und Yang - wenn man es mit physikalischen Worten umschreiben will: sozusagen das daraus resultierende energetische Potential - wird als „Qi“ bezeichnet, das den menschlichen Körper durchströmt (Maciocia, 1997). Nach traditioneller Ansicht durchfließt dabei das Qi den Körper auf definierten Leitbahnen - den sogenannten Meridianen. Die Leitbahnen sind jeweils speziellen Organsystemen, den sogenannten Funktionskreisen (z.B. Funktionskreis Lunge, Herz, Dickdarm, Milz, Magen, usw.) zugeordnet. Allerdings darf man die jeweiligen Funktionskreise keinesfalls nur den einzelnen Organen gleichsetzen. Die Funktionskreise stellen vielmehr ein Entsprechungssystem dar, welches jeweils bestimmte Emotionen, Jahres- und Tageszeiten, Materialien, Farben, Geschmäcker, Gerüche usw. innehat (Focks & Hillenbrand, 2000).

Neben der Einteilung in Yin und Yang ist für das Verständnis der chinesischen Medizin die Einteilung in die sogenannten fünf Wandlungsphasen bzw. fünf Elemente Holz, Feuer, Erde, Metall und Wasser von herausragender Bedeutung. Sie stellen - wenn man so will - eine Verfeinerung von Yin und Yang dar. Beschreibt Yang und Yin das Oben und Unten, so sind die fünf Wandlungsphasen eine Abbildung eines sequenziellen Prozesses. Die wesentlichen fünf Funktionskreise des Menschen - Leber, Herz, Mitte, Lunge und Niere - sind dabei wie folgt den Wandlungsphasen zugeordnet: Leber-Holz, Herz-Feuer, Mitte-Erde, Lunge-Metall, Niere-Wasser. Auch die Wandlungsphasen hängen - ebenso wie die einzelnen Funktionskreise - eng verknüpft mit bestimmten Emotionen, Farben, Jahreszeiten, usw. zusammen.

Die Akupunkturpunkte liegen auf den insgesamt 12 paarigen und zwei unpaarigen Hauptleitbahnen und sind den jeweiligen Funktionskreisen zugeordnet, wobei jedem einzelnen Akupunkturpunkt eine eigene Aufgabe in dem jeweiligen Funktionskreis zugeschrieben wird (Hempfen, 2000) (siehe Abb. 2.3).

Kommt es zu einer Dysharmonie zwischen Yin und Yang oder innerhalb der Funktionskreise und Wandlungsphasen, so besteht die Gefahr, dass sich Krankheiten entwickeln. Das Entstehen der Dysharmonie bzw. einer Krankheit wird dabei als Resultat vieler Einflüsse (Kli-

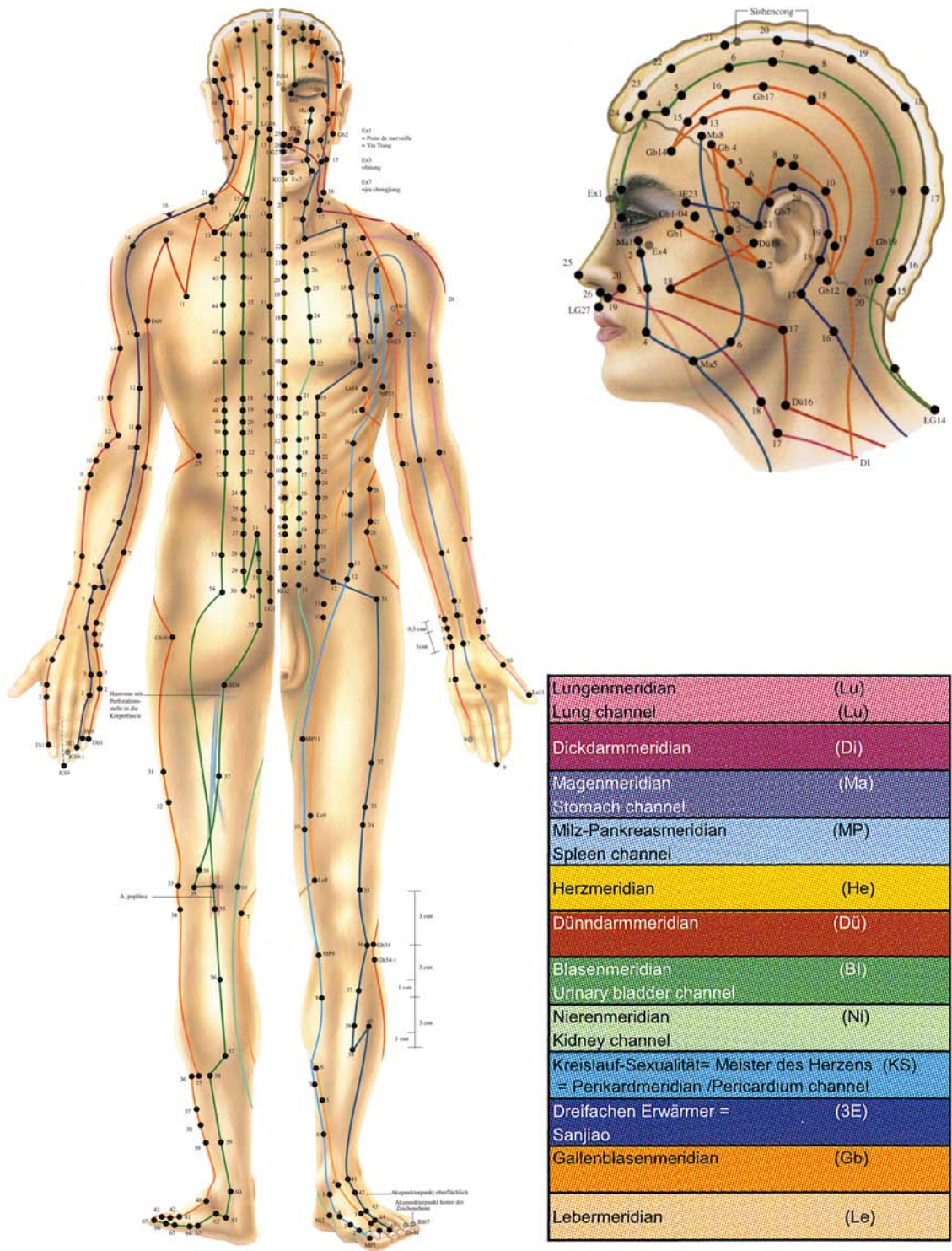


Abbildung 2.3: Darstellung der Leitbahnen der Körperakupunktur © by Rüdiger-Anatomie-Gesellschaft mbH (1985-2009).

ma, Ernährung, Soziales, Emotionales, Grundkonstitution) gesehen (Hempfen, 2000). Auf die Diagnostik der traditionell chinesischen Medizin wird in der vorliegenden Arbeit nicht näher eingegangen, da in der durchgeführten Studie ausschließlich gesunde Probanden untersucht wurden.

2.2.1.4 Arbeitstechnik

Anhand der diagnostischen Schritte, die die genannten Einflüsse (Klima, Ernährung, Soziales, Emotionales, Grundkonstitution) berücksichtigen, wird ein genaues Bild der Erkrankung und der Behandlungsstrategie gezeichnet. Im Falle einer Akupunkturbehandlung resultiert daraus meist eine genaue Punktekombination zur Beseitigung der krankmachenden Agenzien.

Normalerweise besteht eine Akupunkturbehandlung aus mehreren Sitzungen (in der Regel bis zu 10 Sitzungen). Bei den verwendeten Nadeln handelt es sich in der Regel um Einmalnadeln aus Stahl (neutrale Wirkung), Gold (stärkend) oder Silber (ableitend). Die Nadeln können zum erleichterten und schmerzärmeren Einstechen mit Silikon beschichtet sein. Die Nadelgrößen variieren zwischen 0,20 x 15 mm und 0,35 x 60 mm - je nach Anwendungsregion. Als Voraussetzung für eine Akupunkturbehandlung gilt, dass der Patient keine Drogen, Alkohol oder Sedativa konsumiert haben sollte, auch größere Mahlzeiten direkt vor einer Akupunkturbehandlung wirken sich nicht günstig aus. Es werden verschiedene Einstichmethoden unterschieden (Hautwickmethode, lange Nadel, Dehnungsmethode, Fingernageldrückmethode, Punktionsmethode, Fingerdruckmethode). Auch kommen unterschiedliche Einstichwinkel - je nach Körperregion, Muskeldicke und Stimulationsmethode zum Einsatz.

Unabhängig von der Lage des Akupunkturpunktes werden auch unterschiedliche Einstichtiefen angewandt. In manchen Fällen besteht auch die Möglichkeit von einer sogenannten „Mehrnadeltechnik“ im Bereich eines Akupunkturpunkts zur Reizverstärkung. Die Verweildauer der Nadeln ist von verschiedenen Kriterien abhängig (Alter, Erkrankung, Konstitution, Empfindlichkeit), dauert aber in der Regel 20 bis 30 Minuten (Focks & Hillenbrand, 2000).

Wird der Akupunkturpunkt in der richtigen Lokalisation und Tiefe getroffen kommt es zu einem dumpfen, drückenden oder ziehenden, wellenförmigen Schmerz - der sogenannten De-Qi-Sensation. Auch der Therapeut kann die De-Qi-Sensation im Sinne eines leichten Widerstands vernehmen. Beim Auslösen des De-Qi-Gefühls geht man in der chinesischen Medizin davon aus, dass das Qi, das in den Meridianen fließt, erreicht wurde. Entsprechende Stimulationsmethoden sollen dabei das De-Qi-Gefühl auslösen und je nach Krankheitsbild regulieren (Focks & Hillenbrand, 2000).

2.2.1.5 Forschung auf dem Gebiet der klassischen Akupunktur

In Bezug auf die Wirksamkeit von Akupunktur wurden in Abhängigkeit von diversen Indikationen bereits über 100 klinisch-kontrollierte Studien durchgeführt (Irnich & Beyer, 2002). Für spezifische Indikationen gibt es wissenschaftliche Wirkungsnachweise, jedoch bei einem Großteil der Indikationen konnte bislang weder eine Wirksamkeit noch eine Unwirksamkeit bezüglich der Akupunktur gezeigt werden.

Neurobiologische und neurophysiologische Grundlagen der Akupunkturanalgesie

Relativ gut erforscht ist die Wirkung der Akupunktur im Rahmen der Schmerztherapie. Man unterscheidet dabei lokoregionale, segmentale, heterosegmentale, autonom-viszerale und systemische Wirkungen.

(a) Lokoregionale Wirkungen

Zahlreiche Untersuchungen der Hauttemperatur und der Perfusion mittels Thermographie und Fingerplethysmographie ergaben vorwiegend eine Temperaturerhöhung und eine Zunahme der Durchblutung durch Akupunktur (Cao et al., 1983; Suter & Kistler, 1999).

Durch die klassische Akupunktur entsteht zudem eine kleine, kaum merkbare Wunde, die zur lokalen Ausschüttung von proinflammatorischen Neuropeptiden führt, wie Substanz P, CGRP, Calcitonin, Neurokinin A, Somatostatin, vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP), sowie Opioiden und Histamin (Carlsson, 2002; Takeshige, 1985). Dies bewirkt unter anderem lokal eine vermehrte Durchblutung - sichtbar als roter Hof um die Einstichstelle - sowie eine lokale Schmerzlinderung.

(b) Segmentale und heterosegmentale Wirkungen

Über die Aktivierung der primär afferenten A δ -Fasern wird im Hinterhorn des Rückenmarks im selben Segment die Nozizeption durch die Akupunktur unterdrückt (Handwerker et al., 1975; Irnich & Beyer, 2002).

Darüber hinaus spielt das Prinzip der Langzeit-Potenzierung und der Langzeit-Unterdrückung eine wichtige Rolle. Bei der Langzeit-Potenzierung werden über die A δ -Afferenzen schmerzhaft Reize wiederholt an den Thalamus und schließlich an den Cortex weitergegeben und führen im Rahmen der synaptischen Plastizität zu einer Erhöhung der synaptischen Kapazität und somit zu einer dauerhaften Wahrnehmung von Schmerzen - auch wenn bereits kein Schmerzreiz mehr erfolgt (Allodynie). Die Langzeit-Unterdrückung beschreibt im Prinzip genau den gegenteiligen Prozess: eine Abschwächung der synaptischen Kapazität und somit verminderte Schmerzwahrnehmung (Carlsson, 2002).

Bei niedrigfrequenter Stimulation afferenter A δ -Fasern konnte eine Langzeitunterdrückung exzitatorischer postsynaptischer Potentiale am Hinterhorn des Rückenmarks

nachgewiesen werden. Die Stimulation der $A\delta$ -Fasern zeigte aber nicht nur eine Langzeit-Unterdrückung der Nozizeption, sondern bewirkte auch eine langanhaltende Reversibilität einer zuvor bestehenden Langzeit-Potenzierung. Gerade letzteres Ergebnis stellt ein gutes Erklärungsmodell der Langzeitwirkung nach wiederholten Akupunktursitzungen dar (Carlsson, 2002).

(c) Autonome viszerale Wirkungen

Neben der segmentalen und heterosegmentalen Wirkung konnte auch ein Einfluss der klassischen Akupunktur auf sympathisch und parasympathisch beeinflusster kardiovaskulärer Parameter und auf das autonome viszerale System (z. B. Magensaftsekretion) nachgewiesen werden (Chao et al., 1999; Haker et al., 2000; Jin et al., 1996). Diese Wirkung der Akupunktur ist ebenfalls kein Novum: der Wirkmechanismus ist bereits durch die sogenannten Headschen Zonen und deren Verbindung zum viszeralen System bekannt. Dabei lösen Reize (z.B. Schmerzreize) auf der Haut somatoviszerale Reflexe aus, welche über vegetative Efferenzen die Funktion viszeraler Organe beeinflussen können (Thalman, 2005).

(d) Systemische Wirkungen

Mehrere Studien konnten auch systemische Wirkungen der Akupunkturanalgesie nachweisen. So fanden sich nach Akupunkturbehandlung erhöhte Mengen an endogenen Opioiden im zentralen Nervensystem (ZNS) (Irnich & Beyer, 2002; Pomeranz, 1999; Pomeranz & Chiu, 1976). Über Naloxon-Gabe konnte die endogene Opioid-Ausschüttung in verschiedenen Untersuchungen antagonisiert und somit die Akupunkturanalgesie unterdrückt werden, was folglich eine endogene Opioid-Ausschüttung belegte (Pomeranz & Chiu, 1976). Neben den endogenen Opioiden konnten zentral auch nichtopioide Neurotransmitter wie Noradrenalin, Dopamin, Serotonin (5-HT) und ACTH (adrenocorticotropes Hormon) nach Akupunkturanalgesie nachgewiesen werden (Hui et al., 2005; Irnich & Beyer, 2002). Auch Interaktionen mit Endorphinen werden diskutiert (Irnich & Beyer, 2002).

Überdies spielen wohl auch Neuropeptide wie Neurokinin A und Neuropeptid Y eine Rolle bei der zentralen Wirkung der Akupunkturanalgesie. Es wird vermutet, dass die Neuropeptide im Hippocampus eine antidepressive Wirkung vermitteln (Irnich & Beyer, 2002).

Einen weiteren sehr interessanten Aspekt stellt auch die Vermutung dar, dass das Octapeptid Cholecystokinin (CCK-8) für ein Ansprechen bzw. ein Nicht-Ansprechen auf Akupunktur verantwortlich ist: Tang et al. (1997) fanden bei Ratten, die kaum auf Akupunktur ansprachen (sogenannte low-responder), erhöhte Konzentrationen von Cholecystokinin (CCK-8) im Periaquäduktalen Grau im Vergleich zu high-respondern. Überdies konnten sie low-responder zu high-responder modifizieren, indem sie die Bildung von CCK-8 mittels einer spezifischen Antisense-RNA hemmten. Dies könnte auch eine Erklä-

rung dafür sein, dass beispielsweise der Kaffeekonsum, der mit einer Ausschüttung von Cholezystokinin einhergeht, vor Akupunkturbehandlungen vermieden werden soll.

Definitionen verschiedener Kontroll-Verfahren in der Akupunkturforschung

Die Auswahl geeigneter Kontrollverfahren spielt eine entscheidende Rolle bezüglich der Aussagekraft einer Untersuchung zur Wirksamkeit eines Akupunkturverfahrens. Leider werden die verschiedenen Begriffe in der Literatur zum Teil uneinheitlich verwendet (Fink et al., 2002). Daher sollen die verschiedenen Akupunktur-Kontroll-Verfahren nachfolgend kurz definiert werden:

(a) Real- oder Verumakupunktur:

Unter einer Real- oder Verumakupunktur versteht man die Stimulation von realen Akupunkturpunkten (Realpunkten), die entsprechend der traditionellen chinesischen Medizin, der Ohrakupunktur oder der koreanischen Handakupunktur definiert wurden. Die Stimulation kann sowohl durch klassische Nadelakupunktur, sowie durch Laserakupunktur oder Lasernadelakupunktur erfolgen.

(b) Placebostimulation:

Als Placebostimulation soll die Nichtstimulation von Realpunkten bezeichnet werden. Dies ist mit Streitbergernadeln (s.u.), der Laserakupunktur oder eben auch der Lasernadelakupunktur möglich und stellt das einzige „echte“ Placeboverfahren für Akupunktur dar.

(c) Shamakupunktur:

Bei der sogenannten Shamakupunktur wird eine Stimulation von Placebopunkten vorgenommen. Placebopunkte werden so definiert, dass sie weder mit Akupunkturpunkten der traditionellen chinesischen Medizin zusammenfallen, noch auf einem Meridian nach chinesischer Vorstellung liegen und darüber hinaus die Eigenschaft besitzen, dass sie mindestens in der zweiten Headschen Zone (= das von einem Spinalnerven innervierte Hautgebiet) von dem entsprechenden Realpunkt entfernt liegen. Die Shamakupunktur soll keine zu der Realakupunktur vergleichbare Wirkung zeigen (Thalmann, 2005).

(d) Streitbergernadeln:

Streitbergernadeln sind Nadeln, die zwar einen Hautreiz verursachen, jedoch nicht in die Haut eindringen. Der Hautreiz soll keine zu der Realakupunktur vergleichbare Wirkung zeigen. Sie werden in der Regel an Realpunkten verwendet und ihr Einfluss mit den Effekten der Realakupunktur verglichen (Streitberger & Kleinhenz, 1998).

Grenzen der klassischen Akupunkturforschung

Trotz der zahlreichen Erkenntnisse bezüglich der neurobiologischen und neurochemischen Grundlagen der Akupunkturanalgesie und auch trotz der zahlreichen positiven Behandlungserfolge gibt es nach wie vor viele Kritiker, die in erster Linie die Methodik der Akupunkturforschung in Frage stellen und einen Placebo-Effekt, sowie eine positive Erwartungshaltung

der Probanden bzw. Patienten für die Effekte verantwortlich machen (Pariante et al., 2005).

Mitunter stellt die eingeschränkte Möglichkeit einer Verblindung bei Untersuchungen zur Wirksamkeit von Akupunkturbehandlungen ein schwieriges Problem dar: zum einen kann der Proband durch das Setzen der Nadeln deutlich die Behandlungsmethode spüren und zum anderen weiß der ausführende Untersucher seinerseits stets um die Behandlung, da er die Nadeln gezielt bei den Akupunkturpunkten einstechen muss. Hinzu kommt, dass Akupunktur das sogenannte De-Qi-Gefühl auslöst, welches als schmerzhaftes, muskelkaterartiges, drückendes Gefühl und/oder als dumpfer Schmerz bei 71% der Akupunkturbehandlungen beschrieben wird (Molsberger et al., 2006a). Die Autoren gehen davon aus, dass es sich beim De-Qi-Gefühl um die Aktivierung eines breiten Spektrums an myelinisierten und nicht myelinisierten Nervenfasern, vor allem jedoch um die Aktivierung langsam leitender Nervenfasern der tendinomuskulären Schicht handelt.

Eine der deutschlandweit größten randomisierten und kontrollierten Akupunkturstudien wurde mit 3600 Patienten durchgeführt (Molsberger et al., 2006a; Molsberger et al., 2006b). Die Sham-Akupunktur dieser sogenannten GERAC-Studie (German Acupuncture Trials) führte zu zahlreichen Diskussionen, da zum Teil eine ähnliche Wirkung wie bei einer realen Akupunktur zu beobachten war (Diener et al., 2006). Streitberger und Kleinhenz vermuteten bereits 1998 (White et al., 2003), dass eine Sham-Akupunktur zu Effekten führt, welche einer realen Akupunkturbehandlung gleich kommen - dies führte zur Entwicklung der sogenannten Streitbergernadel. Jedoch blieb der Wert der Streitbergernadel als Kontrollmethode ebenfalls umstritten, da ca. 40% der Probanden einen Unterschied zwischen einem „echten“ Einstich einer Akupunkturnadel und dem bloßen oberflächlichen Stimulus der Streitbergernadel feststellen konnten (White et al., 2003). Außerdem sind auch bei der Streitbergernadel physiologische Effekte ähnlich einer Realakupunktur nicht ausgeschlossen (Pariante et al., 2005).

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass trotz diverser Kontrollverfahren im Rahmen der klassischen Akupunktur eine zuverlässige Aussage zur Wirkung von Akupunktur - wie sie von vielen Kritikern gefordert wird - nur eingeschränkt möglich erscheint.

2.2.2 Lasernadelakupunktur

Neben der klassischen Nadelakupunktur haben sich im Laufe der Zeit zahlreiche weitere Akupunkturverfahren entwickelt - so beispielsweise die Elektroakupunktur nach Voll 1955 (Tsuei, 1983), transkutane- bzw. punktförmige Elektrische Nervenstimulation (TENS bzw. PuTENS), Dry Needling (Gunn et al., 1980), periphere Somatotopie-Therapien wie die Ohrakupunktur nach Nogier um 1950 (Gori & Firenzuoli, 2007), Mundakupunktur nach Gleditsch um 1979

(Gleditsch, 1988) und Schädelakupunktur nach Yamamoto 1991 (Nissel, 1993), und schließlich moderne Verfahren wie die Laserakupunktur und Lasernadelakupunktur (Litscher et al., 2004a).

2.2.2.1 Definition

Man unterscheidet die Laserakupunktur von der Lasernadelakupunktur. Beiden gemeinsam ist eine Stimulation von traditionellen Akupunkturpunkten durch Bestrahlung mit einem nicht-thermischen Laser niedriger Intensität (Whittaker, 2004).

Der Unterschied der beiden Verfahren besteht vor allem in der Anzahl der gleichzeitig stimulierten Punkte. Während bei der Laserakupunktur - meist mittels eines Laserstifts oder einem sogenannten Handlasergerät durchgeführt - mehrere Punkte nur nacheinander und nicht zeitgleich aktiviert werden können, ist mit der Lasernadelakupunktur eine Simultanstimulation mehrerer Punkte möglich. Dabei werden bei der Lasernadelakupunktur entgegen dem Namen keine Nadeln wie bei der klassischen Akupunktur in die Haut eingestochen. Die sogenannten „Lasernadeln“ sind stumpfe optische Fasern von 0,5 mm Durchmesser, die auf die Haut über den jeweiligen Akupunkturpunkten aufgeklebt werden. Die Stimulation des jeweiligen Akupunkturpunkts erfolgt - wie bei der Laserakupunktur - über die Bestrahlung mit dem Laserlicht. Eine Stimulation von Nerven, Verletzungen der Haut oder Nerven oder irgendeine Form von Empfindungen wird dabei nicht hervorgerufen (Litscher et al., 2004a).

2.2.2.2 Entstehung und Entwicklung

Der erste Laser wurde von Theodor Maiman entwickelt (Maiman, 1960). Zunächst blieb der Laser jedoch ohne Anwendungsgebiet. Erst 1961 stellten Solon et al. (1961) physiologische und biomedizinische Einsatzgebiete vor. Mester et al. (1985) beschrieben einen stimulierenden Effekt von Laserlicht mit niedriger Intensität, während hohe Intensitäten hemmende Wirkung auf Zellen zeigten. Herausragend war auch die Entdeckung der wundheilungsfördernden Wirkung durch Laserstrahlen (Mester et al., 1985). Erste Untersuchungen hinsichtlich einer Wirkung von Laserbestrahlung an Akupunkturpunkten wurden von Friedrich Plog (1980) durchgeführt, was schließlich zur Entwicklung des ersten Laserakupunktursystems führte. Ab diesem Zeitpunkt fand die Laserakupunktur immer mehr Anwendung im klinischen Alltag, die Entwicklung der Geräte wurde weiter vorangetrieben, so dass in den frühen 1990ern die bis dahin verwendeten Standgeräte mit Helium-Neon-Röhren durch batteriebetriebene Handlaser mit Halbleiterlaserdioden abgelöst werden konnten. Ein großer Nachteil der Laserakupunktur stellte allerdings die mangelnde Möglichkeit einer simultanen Stimulation mehrerer Punkte dar, wie sie in der traditionellen Akupunkturbehandlung aber üblich ist. So führte Ende der 1990er Jahre die folgerichtige Entwicklung hin zur Lasernadelakupunktur, die eine Simultan-

stimulation von zunächst 8 und im Verlauf von insgesamt 12 Akupunkturpunkten gleichzeitig erlaubt (Litscher & Schikora, 2004).

2.2.2.3 Physikalische Grundlagen und Funktionsprinzip der Lasernadelakupunktur

Der Begriff Laser wurde Ende der 1950er Jahre durch Gordon Gould (1959) erstmalig eingeführt und ist ein englisches Akronym für „Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation“ (Gould, 1959). Die drei grundlegenden Komponenten eines Lasers sind das laseraktive Medium, die Pumpquelle und der Resonator (zum Beispiel bestehend aus zwei Spiegeln unterschiedlicher Durchlässigkeit) (siehe Abb. 2.4).

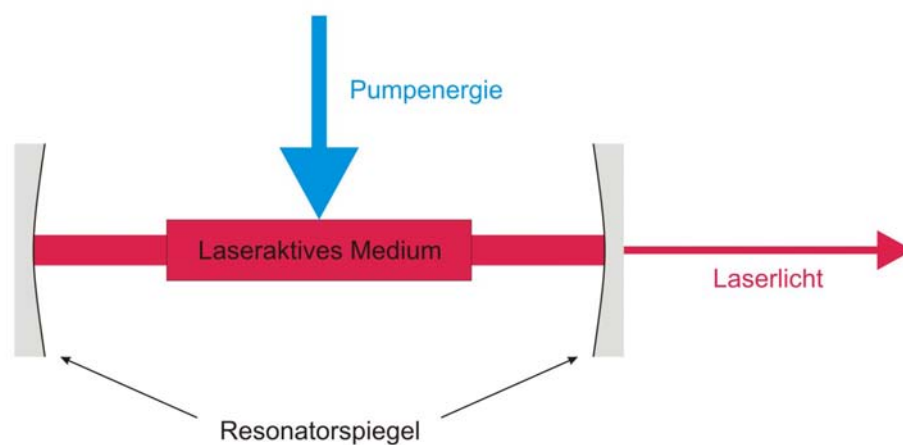


Abbildung 2.4: *Aufbau eines Lasers.*

Das laseraktive Medium wird dabei optisch oder elektrisch angeregt (= gepumpt). Die angeregten Teilchen versuchen im Folgenden zugunsten eines stabileren energetischen Zustands die Energie wieder abzugeben - meistens in Form von Emissionen von Lichtwellen (sogenannten Photonen), die spontan erfolgen (= Spontanemissionen). Mit wachsender Photonenzahl baut sich ein immer stärker werdendes elektromagnetisches Feld im Resonator auf, welches schließlich stimulierte Emissionen von Photonen aus den angeregten Atomen erwirkt (siehe Abb.2.5). Dabei bestimmt die abgegebene Energie der anfänglichen Spontanemissionen, die sich abhängig vom jeweiligen Medium ergibt, die Wellenlänge des resultierenden Laserlichts (Kneubühl & Sigrist, 1989) - z.B. entsendet das Helium-Neon-Gas als Medium Licht der Wellenlänge 632,8 nm, während Infrarotdioden Licht mit einer typischen Wellenlänge von ca. 750 nm und mehr entsenden. Laserstrahlen haben im Vergleich zu unseren klassischen Lichtquellen - wie die Glühbirne - bestimmte Eigenschaften, die sie von diesen unterscheiden und kennzeichnen: Monochromasie (einfarbiges Licht), parallel gebündelte Strahlen, sehr große Kohärenzlänge (= Weglängen-/ Laufzeitunterschied zweier Lichtstrahlen einer Quelle) (siehe Abb. 2.6a,b).

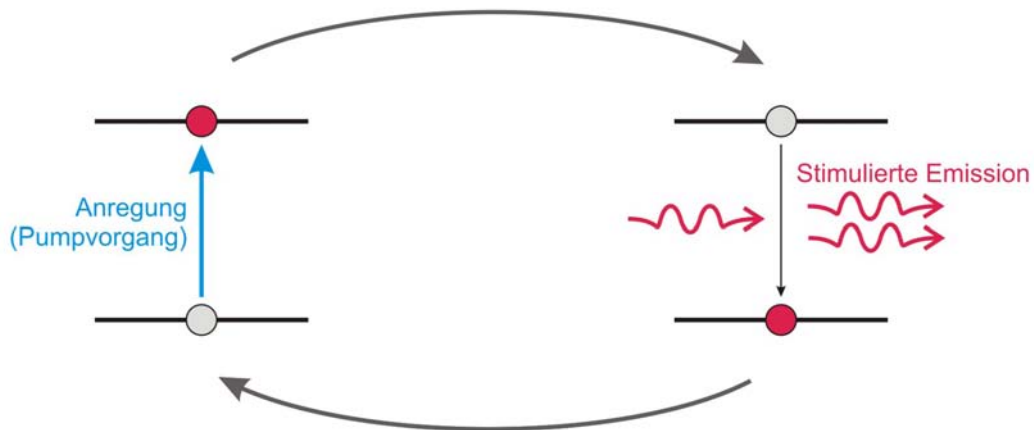


Abbildung 2.5: Funktionsprinzip eines Lasers: in einem zyklischen Prozess nehmen Atome im laseraktiven Medium die Energie der Pumpquelle auf und geben sie in Form von Lichtteilchen (Photonen) wieder ab, die ihrerseits wieder Atome anregen und zur Emission von Photonen stimulieren (stimulierte Emission).

Für die unterschiedlichen medizinischen Anwendungsgebiete des Lasers ist grundsätzlich die geeignete Wahl der Wellenlänge und damit des Lasersystems von Relevanz. Dabei erstreckt sich der zur Verfügung stehende Bereich vom UV-Licht (193 nm: Excimer-Laser) bis zum Infrarotlichtbereich (10,6 μm : CO₂-Laser). Je nach Wahl der Wellenlänge ergeben sich unterschiedliche Wechselwirkungen zu den einzelnen Beschaffenheiten der verschiedenen Gewebearten und damit eine unterschiedliche Eindringtiefe (Pöntinen & Pothmann, 2005; Roggan et al., 1999).

Über die Wellenlänge hinaus hängt die Wirkung eines Lasers auch von der Pulsdauer eines Lasers ab. So gibt es langgepulste, kurzgepulste und ultrakurzgepulste Laser. Auch kann ein Laser nicht gepulst, also im sogenannten continuous-wave-Modus (= cw-Modus) verwendet werden.

Außerdem spielt hinsichtlich der Gewebewirkung neben der Wellenlänge und der Pulsdauer vor allem die Leistungsdichte eine wesentliche Rolle. Die Leistungsdichte (Einheit: W/cm^2) eines Lasers berechnet sich aus der abgegebenen Leistung (in Watt) pro Bestrahlungsfläche (cm^2). Man unterscheidet diesbezüglich drei Gruppen von Laser in der Medizin: Powerlaser ($> 7 \text{ W}$), Middlelaser (100 mW - 7 W) und Softlaser (3-100 mW). Die sogenannten Powerlaser werden vor allem in der Chirurgie eingesetzt und erreichen zum Teil Leistungsdichten zwischen 10^4 und $10^6 \text{ W}/\text{cm}^2$. Aufgrund der gewählten Wellenlängen wird diese Form des Laserlichts bereits in den oberen Zellschichten absorbiert - dabei können Temperaturen bis zu 500°C entstehen. Das Gewebe verdampft folglich an dieser Stelle (Thermolyse), weswegen mit dieser Form des Laserstrahls ein Schneiden ähnlich einem Skalpell möglich ist (Romberg, 2005).

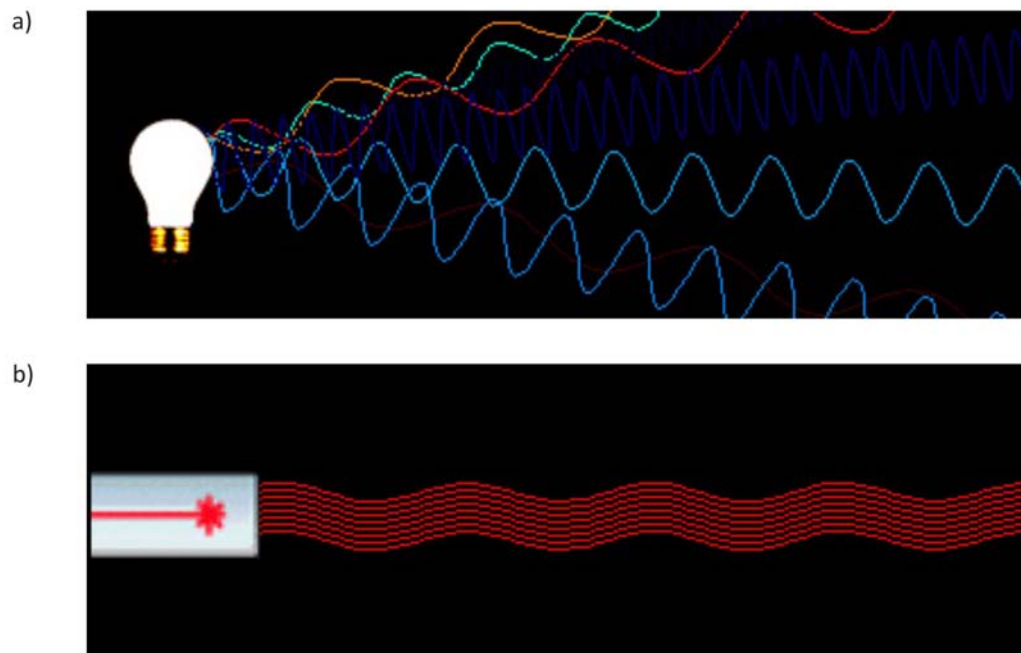


Abbildung 2.6: Darstellung der Eigenschaften von Licht einer „normalen“ Lichtquelle, wie z.B. einer Glühlampe (a) und von Laserlicht (b) (Wynands & Weis, 2000).

Die Middlelaser und Softlaser finden Ihre Anwendung vor allem in der physikalischen Medizin (Hashmi et al., 2010), aber auch in der Akupunktur. Man spricht von der sogenannten „lowlevel-laser-therapy“ (LLLT) oder „lowenergy-level-laser-therapy“ (LELT). Werden Akupunkturpunkte mit einem Soft- oder Middlelaser behandelt, spricht man von Laserakupunktur oder Lasernadelakupunktur.

Die Lasernadelakupunkturgeräte enthalten zumeist Halbleiter-Laserdioden mit einer Ausgangsleistung von 50 mW, die sichtbare rote Strahlung mit einer Wellenlänge von 685 nm und unsichtbare, infrarote Strahlungen der Wellenlänge von 880-950 nm emittieren. Es handelt sich also im Falle der Lasernadeln um zweifarbiges Licht - eine sogenannte bichromatische Emission. Die Strahlungsleistung einer einzelnen Lasernadel beträgt ca. 35 mW, die Leistungsdichte am Ausgang der Lasernadel beträgt 5-10 W/cm². Die Strahlung wird in Form von cw-Strahlung abgegeben. Die Kohärenz des Laserstrahls geht beim Eintritt in die Haut sofort verloren. Es wirken folglich diffuse Streuvorgänge (Litscher & Schikora, 2004).

Durch die Lasernadelakupunktur entsteht keine Hautverletzung, keine Nervenverletzung oder direkte Nervenstimulation. Die Intensität der Lasernadeln ist so optimiert, dass der Patient bzw. der Proband die Aktivierung der Nadel nicht spürt (Litscher et al., 2004a). Daraus ergibt sich die Möglichkeit eines doppelblinden Studiendesigns.

Die Lasernadelakupunktur wird in der Praxis v. a. bei schmerzempfindlichen Patienten und

Kindern eingesetzt. Die Indikationen sind ebenso breit wie die der klassischen Akupunktur selbst. Die Lasernadelstimulation ist, soweit bisher bekannt, nebenwirkungsfrei (Litscher & Schikora, 2004). Dennoch wird eine Behandlung für SchrittmacherpatientInnen, während der Schwangerschaft, bei TumorpatientInnen mit Rezidivverdacht, an Epiphysen der Röhrenknochen von Kindern, oder an Schilddrüse, Eierstöcken oder Hoden nicht empfohlen. Dies ist wohl auf die Effekte der Middle- und Softlaser auf zellulärer und Gewebeebene zurückzuführen, die bereits von Petri et al. (2010) und Hashmi et al. (2010) beschrieben wurden.

2.2.2.4 Lasernadelakupunktur in der Forschung: Biophysiologicaler und biochemischer Wirkmechanismus

Die Lasernadelakupunktur eröffnete der Akupunkturforschung einmalige Bedingungen: dadurch dass die Akupunktur für die Probanden nicht spürbar ist und auch der Untersucher nicht unmittelbar an der Akupunktur beteiligt sein muss (da die Nadeln ja lediglich auf die Haut geklebt werden und erst im Folgenden das Gerät eingeschaltet wird), ist erstmals eine doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Untersuchung möglich, die der Akupunkturforschung aussagekräftige, zuverlässige Studienergebnisse eröffnet. Doch trotz dieser Möglichkeit, wurde diese zunächst kaum genutzt: anfänglich stehen vor allem die Wirkungen des Laserlichts im Allgemeinen und schließlich der Wirkmechanismus und die Effizienz der Lasernadelakupunktur im Vergleich zur klassischen Akupunktur im Mittelpunkt der Forschungsarbeit.

So versuchte man zunächst anhand der typischen Eigenschaften des Laserlichts eine Wirkung abzuleiten und die unterschiedlichen Effekte des LLLT zum Powerlaser zu erklären. Litscher (2003) stellt hierbei fest, dass auch bei der peripheren Stimulation mit Lasernadeln ein thermischer Effekt mit einer lokalen Hauterwärmung von $0,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,02$) bei einer Wellenlänge von 685 nm und 60 mW Leistung über 20 Minuten vorliegt - wenngleich dieser thermische Effekt deutlich unter dem der Powerlaser mit einer lokalen Temperatur bis $500\text{ }^{\circ}\text{C}$ liegt. Schindl et al. (2000) und Stadler et al. (2004) konnten zeigen, dass die biologischen Effekte im bestrahlten Gewebe auf die photodynamische Wirkung des Lasers zurückzuführen sind und nicht auf den thermischen Effekt des low-level Laser. Schindl et al. (2000) bezeichnen die LLLT daher sogar als athermisches Verfahren. Wesentlich war in diesem Zusammenhang vor allem die Erkenntnis, dass die Behandlung mit Lasernadelakupunktur keine mikromorphologischen Veränderungen hervorruft - wie es histologische Untersuchungen im Tierexperiment bei Laserparametern von 685 nm Wellenlänge und einer Leistungsdichte bis 5 W/cm^2 zeigten (Litscher et al., 2004a). Somit unterscheidet sich der low-level Laser deutlich von dem in der Chirurgie verwendeten Powerlaser.

Auch spielt der Abstand der Lasergeräte zur Haut und somit zum Akupunkturpunkt eine wichtige Rolle in Bezug auf die Wirkung: die Bündelung des Laserlichts ermöglicht zwar eine

kontrollierte, gezielte Applikation, jedoch weisen die Lasergeräte auch eine gewisse Strahlendivergenz auf, sodass bei einem Abstand über 3 cm zur Hautoberfläche kein sinnvoller Behandlungseffekt mehr erzielt werden kann (Pöntinen & Pothmann, 2005). Trotzdem gibt es in der Literatur keine eindeutige Aussage hinsichtlich eines Einflusses der Eigenschaft der Bündelung des Lichts auf den gewünschten Effekt.

Bezüglich des Einflusses der Kohärenz des Laserlichts gibt es ebenfalls kontroverse Resultate: während Basford (1995) davon ausgeht, dass die Kohärenz durch die Streuung im Gewebe schnell verloren gehe, konnten Bihari und Mester (1989) signifikante Unterschiede bezüglich der Wirkung bei Wundheilungsstörungen zwischen kohärentem Laserlicht und nichtkohärentem monochromatischem Licht aufzeigen. Da sich Laserlicht aber auf jeden Fall durch eine höhere Intensität als herkömmliche Lichtquellen auszeichnet muss davon ausgegangen werden, dass die höhere Energiedichte des Laserlichts zu der erwünschten Wirkung führt (Pöntinen & Pothmann, 2005).

Letztlich muss man allerdings feststellen, dass der Einfluss der einzelnen Eigenschaften des Laserlichts auf den therapeutischen Effekt bislang nicht in Einzelheiten geklärt ist.

Wesentlich für die biologischen Effekte (Hashmi et al., 2010) scheinen photochemische und photobiologische Reaktionen zu sein (Basford, 1989; Basford, 1995). So wird offenbar der Calciumtransport auf zellulärer Ebene durch die Bestrahlung mit Laserlicht beeinflusst (Breitbart et al., 1996). Calcium spielt dabei eine wichtige Rolle bei Signalübermittlungen. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass über Laserlicht eine Aktivierung von mitochondrialer Cytochrome und Porphyrine (welche rotes und infrarotes Licht absorbieren können) erfolgt und somit die Atmungskette und die ATP-Produktion aktiviert werden (Lubart et al., 2005). Untersuchungen von Schindl et al. (1997) ergaben außerdem eine modulierende Wirkung von Laserlicht auf Immunzellen: nach Bestrahlung mit Laserlicht mit einer Wellenlänge von 660 nm und 632,8 nm kam es zu einer vorübergehenden erhöhten Anzahl der neutrophilen Granulozyten. Die Lymphozytenzahl nahm nach der Laserbehandlung hingegen ab.

Neben der bereits erwähnten Studie von Petri et al. (2010), die eine Modulation der Ausdifferenzierung von Osteoblasten nach Laserbestrahlung (780 nm, 70 mW) zeigte, konnten Bayat et al. (2004) mit einer Laserbehandlung von 632,8 nm und 10 mW Leistung beim Hasen eine signifikant höhere Chondroblastenzahl, sowie folglich auch eine signifikante Zunahme der Knorpeldicke nachweisen.

Über die rein zellulären Reaktionen hinaus wurde auch eine verbesserte Mikrozirkulation bei einer Laserbehandlung von Patienten mit diabetischer Mikroangiopathie beobachtet (632,8 nm, 30 J/cm²) (Schindl et al., 2002; Schindl et al., 1999).

Auch konnte ein Effekt der Laserbestrahlung auf Nerven nachgewiesen werden: bei einer Bestrahlung mit Laserlicht kam es zu einer Verzögerung der Leitgeschwindigkeit (Baxter et al., 1994), aber auch zu einer Verbesserung der Regeneration bei Nervenläsionen (Rochkind

et al., 2007) - ein subjektiv spürbarer Effekt kann hierbei aber wohl ausgeschlossen werden (Litscher et al., 2004a).

Hinsichtlich der Bestrahlung von Akupunkturpunkten mittels Laserlicht hatte man zunächst die Vermutung, dass die Wirkung über die identischen Mechanismen wie bei der klassischen Nadelakupunktur zustande kommt. Dies ist aber in dieser Form bei den doch sehr unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der beiden Akupunkturvarianten eher unwahrscheinlich. So fehlt bei der Laserstimulation mit Soft- oder Middlelasern der mechanische Aspekt, der bei der Nadelakupunktur im Vordergrund steht: dieser bewirkt eine Dehnung der Mechanorezeptoren und eine Reizung der Nozizeptoren und löst damit Aktionspotentiale aus - teilweise direkt durch Öffnung von Ionenkanälen durch die Dehnung (Klinke & Silbernagl, 2001). Allerdings wird vermutet, dass beide Signalwege eine gemeinsame Endstrecke haben und somit zu dem identischen erwünschten Effekt führen (Whittaker, 2004). Um dieser Vermutung nachzugehen, wurden verschiedene Studien durchgeführt, um z. B. eine Opioid-Freisetzung auch bei der Laser(nadel)akupunktur nachzuweisen. Der Versuch einer Inhibierung mittels Naloxon führte bisher allerdings zu kontroversen Ergebnissen: Ponnudurai et al. (1988) konnten eine Inhibierung der analgetischen Wirkung der Lasertherapie nur mit hohen Dosen Naloxon erzielen, wobei hier gleichzeitig an eine Inhibierung weiterer endogener antinozizeptiven Mechanismen ausgegangen werden muss und somit eine alleinige Inhibierung möglicher ausgeschütteter Opioide für diesen Effekt nicht verantwortlich gemacht werden kann. Andererseits konnten Peres e Serra und Ashmawi (2010) eine Inhibierung der analgetischen Wirkung der Lasertherapie mittels Naloxon belegen und führen dies auf eine Analgesie zurück, die über periphere Opioid-Rezeptoren vermittelt wird. Mangels einer Inhibierung unter der Verabreichung von Methysergid (Antagonist oder Partialagonist an Serotoninrezeptoren) schließen die Autoren gleichzeitig eine Serotonin-vermittelte Analgesie aus.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der genaue Wirkmechanismus der Lasertherapie und somit der Lasernadelakupunktur letztlich noch ungeklärt bleibt. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass gemeinsame Endstrecken der klassischen Akupunktur und der Laser(nadel)akupunktur vorliegen. So konnten Siedentopf et al. (2002) bei der Laserakupunktur des Punktes Blase 67 mittels funktioneller Magnetresonanztomographie vergleichbare und reproduzierbare Gehirnaktivitäten nachweisen, wie bei der klassischen Nadelakupunktur dieses Punktes. Auch Litscher und Schikora (2002) gehen von ähnlichen Basismechanismen der Lasernadelakupunktur und der klassischen Nadelakupunktur aus - wie sie in einer Untersuchung mittels computerkontrollierter Laserakupunktur an augenspezifischen Akupunkturpunkten im Vergleich zur herkömmlichen Nadelakupunktur zeigen konnten: bei beiden Verfahren kam es zu signifikanten Anstiegen der Blutflussgeschwindigkeit der A. ophthalmica, während in der A. cerebri media keine signifikante Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit nachgewiesen werden konnte.

3 Fragestellungen und Hypothesen

3.1 Fragestellungen

Geruchsstörungen stellen, wie eingangs beschrieben, die Medizin vor ein großes Problem: Die Therapieoptionen sind deutlich eingeschränkt. In nur wenigen Fällen können medikamentöse oder chirurgische Behandlungsmaßnahmen die olfaktorische Funktion zufriedenstellend verbessern (Doty & Mishra, 2001). Auch spezielle Trainingsmaßnahmen erzielten in der Vergangenheit nur geringe Erfolge (Hummel et al., 2009). Zunehmend werden daher neben etablierten Verfahren auch alternative Behandlungsmaßnahmen wie die Akupunktur eingesetzt (Damm et al., 2004). Allerdings ist über die Wirksamkeit der Akupunktur in Bezug auf Geruchsstörungen nur wenig bekannt. Lediglich vereinzelte Studien berichten über eine Steigerung der Geruchssensitivität unter Akupunkturbehandlungen (Tanaka & Mukaino, 1999; Vent et al., 2010).

Die vorliegende Studie soll daher eine Aussage darüber ermöglichen, inwieweit Akupunktur die Geruchssensitivität beeinflussen kann und damit eine sinnvolle Therapieoption für Geruchsstörungen sein könnte. Auch sollte in der Untersuchung geklärt werden, wenn eine Steigerung der Geruchssensitivität nachzuweisen ist, wie lange diese anhält.

Auch fehlen nach wie vor gesicherte Erkenntnisse, ob bzw. inwieweit die Wirkung der Akupunktur in Abhängigkeit von der Einstellung bzw. der Erwartungshaltung der jeweiligen Patienten/Probanden moduliert wird (Pariante et al., 2005) - dies soll daher auch eine der Kernfragen der vorliegenden Studie sein.

Um reliable Ergebnisse zu erhalten, wurde bei der hier vorgelegten Studie als Akupunkturverfahren die Lasernadelakupunktur gewählt, die im Gegensatz zur klassischen Akupunktur ein geeignetes Placebo-Kontrollverfahren bietet und eine randomisierte Doppelblind-Studie ermöglicht.

Allerdings stellt sich angesichts möglicher thermischer Veränderungen (Litscher, 2003) durch die Lasernadelakupunktur die Frage, ob es unter der Lasernadelstimulation nicht auch zu spürbaren Effekten kommt, und inwieweit die Lasernadelakupunktur somit tatsächlich ein geeignetes Verfahren zur Verblindung in der Akupunkturforschung darstellt. Dies soll ebenfalls in der vorliegenden Studie geklärt werden.

Zusammenfassend sollen folgende Fragen mit der vorliegenden Studie geklärt werden:

1. Inwieweit kann Lasernadelakupunktur die Geruchssensitivität beeinflussen?
2. Inwieweit wird die potentielle Wirkung der Akupunktur in Abhängigkeit von der Einstellung der jeweiligen Patienten bzw. Probanden moduliert?
3. Wenn eine Wirkung nachzuweisen ist, wie lange hält diese nach einmaliger Stimulation an?
4. Gibt es spürbare Effekte im Rahmen der Lasernadelakupunktur? Und stellt die Lasernadelakupunktur in Abhängigkeit davon ein zuverlässiges Doppelblind-Verfahren dar?

3.2 Hypothesen

Im Einzelnen sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Die Lasernadelakupunktur verändert die Geruchssensitivität. Die Geruchsschwelle (die minimale wahrgenommene Konzentration eines Duftstoffes) sinkt nach einer Lasernadelstimulation realer olfaktorischer Akupunkturpunkte, d. h. die Geruchssensitivität wird verbessert. Eine Placebostimulation (Nichtstimulation von Realpunkten) führt im Gegensatz zur Stimulation zu keiner Veränderung der Geruchssensitivität.
2. Die Veränderung der Geruchssensitivität mittels Lasernadelakupunktur zeigt sich unabhängig von der Erwartungshaltung der Probanden gegenüber dem Verfahren. D.h. sowohl Skeptiker als auch Nichtskeptiker weisen eine voneinander nicht signifikant abweichende Modulation der Geruchssensitivität in Abhängigkeit von einer realen Lasernadelstimulation an entsprechenden Akupunkturpunkten auf.
3. Die möglichen Effekte einer Lasernadelakupunktur persistieren vermutlich noch eine gewisse Zeit nach der Behandlung und sind daher auch noch ca. eine Stunde nach Behandlungsabschluss nachweisbar.
4. Während der Lasernadelakupunktur treten keine objektivierbaren Sensationen auf.

4 Methoden

4.1 Untersuchtes Probandenkollektiv

Die Probanden wurden durch Aushänge im Klinikum Großhadern der Universität München, an den Münchener Universitäten und durch eine Anzeige im Intranet des Klinikums Großhadern, sowie durch persönliche Kontakte rekrutiert.

Insgesamt nahmen 64 gesunde Probanden - davon 32 männliche und 32 weibliche - an der Studie teil. Das Alter reichte von 21 bis 40 Jahren mit einem mittleren Alter von 27,9 Jahren (SD 4,6 Jahre). Das Alter unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen den männlichen (mittleres Alter 28,3 Jahre, SD 5,0 Jahre) und den weiblichen (mittleres Alter 27,4 Jahre, SD 4,3 Jahre) Probanden ($F(1, 62) = 0,7; p = \text{n.s.}$). Keiner der Probanden/Probandinnen litt jemals an einer neuropsychiatrischen Erkrankung oder an einer Depression - wie anhand des Beck Depression Inventory-Fragebogen (BDI (Beck et al., 1961)) ermittelt wurde. Alle Probanden/Probandinnen waren NichtraucherInnen und nahmen keinerlei Medikamente ein, die in irgendeiner Form mit der Sinneswahrnehmung interferieren würden (Doty & Bromley, 2004; Frye et al., 1990; Schiffman, 1994). Weitere Ausschlusskriterien für die Studie waren Herz-Kreislauf-, Lungen-, Stoffwechselerkrankungen, Erkrankungen der Nase, des Gehirns oder des Nervensystems, andere wesentliche Erkrankungen, eine bestehende Schwangerschaft, frühere Operationen an Kopf, Herz oder Gefäßen und eine Allergie gegen die verwendete Substanz. Die Probanden waren nicht drogenabhängig, sowie körperlich und geistig gesund.

Bezüglich der Erwartungshaltung der Probanden gegenüber der Wirksamkeit der Lasernadelakupunktur, wurden die Testpersonen in Nichtskeptiker und Skeptiker (jeweils 32 Probanden) anhand eines validierten Fragebogens zu komplementären und alternativen Heilmethoden (Holistic Complementary and Alternative Medicine Questionnaire, (Hyland et al., 2003)) eingeteilt. Darüber hinaus wurde zur Einteilung der Skeptiker und Nichtskeptiker eine zusätzliche Abfrage hinsichtlich der Einstellung gegenüber Akupunktur im Allgemeinen und der Lasernadelakupunktur im Speziellen miteinbezogen. Die Geschlechter waren dabei in den jeweiligen Gruppen gleichsam verteilt (16 weibliche und 16 männliche Nichtskeptiker und 16 weibliche und 16 männliche Skeptiker).

Nachdem jegliche stattgehabte Akupunkturbehandlung einen Effekt auf weitere Akupunkturbehandlungen hinsichtlich der Wirksamkeit ausüben kann (siehe Plastizitätstheorie und

langwirksame Effekte der Akupunktur (Carlsson, 2002)), wurden in die Studie lediglich Probanden eingeschlossen, die noch keine oder nur in sehr geringem Umfang (1-2 Sitzungen à ca. 20-30 Minuten) Akupunkturbehandlungen hatten. Bei einer bereits erfolgten Akupunkturbehandlung in geringem Umfang (1-2 Sitzungen à ca. 20-30 Minuten) musste diese mindestens 6 Monate zurückliegen. Ebenfalls konnten Probanden/Probandinnen in die Studie eingeschlossen werden, die zwischen 3-10 Akupunktur-Sitzungen à jeweils 20-30 Minuten erhalten haben, wenn diese mindestens 3-5 Jahre zurücklagen und nicht in Zusammenhang mit den zu untersuchenden Effekten standen. Von den 64 Probanden hatten 58 keinerlei Akupunkturbehandlungen in der Vergangenheit, zwei hatten 1-2 Akupunkturbehandlungen, die mehr als 6 Monate zurücklagen (MW 1,5 Sitzungen, SD 0,7) und vier Probanden hatten zwischen 4 und 10 Akupunktur-Sitzungen (MW 7,3 Sitzungen, SD 3,2) vor mehr als drei Jahren. Dabei interferierten die jeweiligen Behandlungsgründe (Beckenschmerzen, Rückenschmerzen, Verspannungen, gastrointestinale Beschwerden, Raucherentwöhnung) in keinsten Weise mit den zu untersuchenden Effekten dieser Studie. Keiner der Probanden hatte jemals eine Lasernadelakupunkturbehandlung in der Vorgeschichte. Keiner der Probanden wurde jemals wegen olfaktorischer Dysfunktion behandelt.

Die Probanden wurden angehalten, an Untersuchungstagen auf Parfum, Aftershave, geruchsintensive Hygieneartikel (Deos, Duschgels, Körpercremes), Make-up, geruchsintensive Lebensmittel, Medikamente (außer Kontrazeptiva), Alkohol und mindestens zwei Stunden vor Durchführung des Experiments sowie während der Messreihen auf Kaffee zu verzichten. Außerdem sollten die Probanden ausgeschlafen zu den jeweiligen Untersuchungsterminen erscheinen (so wurden z.B. Messtermine nach Nachtdiensten unsererseits abgesagt).

Das schriftliche Einverständnis der Probanden zur Teilnahme nach vorheriger schriftlicher und mündlicher Aufklärung über das Ziel der Studie lag zum Untersuchungszeitpunkt vor. Die Probanden konnten die jeweilige Untersuchung sowie die komplette Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen abbrechen. Sie erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung in Höhe von 20 Euro für ihre Teilnahme an den jeweiligen Untersuchungen. Der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkannt (Ethikantragsnummer: 015/06).

4.2 Olfaktorische Testung

4.2.1 Bestimmung der Geruchsschwelle

Die olfaktorische Funktion wurde über Mittelwerte der Geruchsschwelle durch den Schwellentest der Sniffin' Sticks Test-Batterie (Burghart Medizintechnik) bestimmt (Hummel et al., 1997). Der Schwellentest der Sniffin' Sticks ist ein validierter Test zur Bestimmung der Geruchsschwelle, der auch im klinischen Alltag zur Bestimmung einer Hyposmie oder Anosmie

Anwendung findet und auch zuverlässige Werte liefert, wenn er mehrmals und über einen langen Zeitraum durchgeführt wird (Albrecht et al., 2008; Hummel et al., 1997; Kobal et al., 2000; Lotsch et al., 2004). Gerade dieser Aspekt des Schwellentests ist in der vorgelegten Studie von großer Bedeutung, da mehrere wiederholte Testungen für die Untersuchungen nötig waren.

Die Sniffin' Sticks sind eine Test-Batterie bestehend aus Stiften, die Filzstiften gleichen und für die Geruchspräsentation verwendet werden, um die nasale chemosensorische Funktion zu überprüfen (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996).

Der Geruchsschwellentest selbst besteht aus 16 Stiften unterschiedlicher Konzentration des Duftstoffs n-Butanol (beginnend mit einer 4%igen n-Butanol-Lösung in deionisiertem Aqua Conservata als Lösungsmittel), sowie 32 Blanko-Stiften ohne Duftstoff (100% deionisiertem Aqua Conservata) (siehe Abb. 4.1).



Abbildung 4.1: *Der Schwellentest besteht aus 48 Riechstiften (32 Leerstifte und 16 Stifte mit Verdünnungen von n-Butanol).*

Die birhinale Geruchsschwelle über die sogenannte „single-staircase“-Methode (Cornsweet, 1962; Doty, 1991; Hummel et al., 1997) mit einer „three alternative forced choice (3-AFC)“-Aufgabe (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996) ermittelt. Dieses Vorgehen bietet eine verzerrungsfreie Methode zur Bestimmung der olfaktorischen Sensitivität (Dalton & Wysocki, 1996). Hinter den Begriffen „single-staircase“ und „three alternative forced choice“ verbirgt sich dabei folgender Ablauf der Testung: Zunächst wird jedem Probanden der Stift mit der höchsten Konzentration mit n-Butanol dargeboten, damit die Testperson den Geruchsstoff in der folgenden Testreihe auch erkennen kann. Daraufhin erfolgt die eigentliche Bestimmung der Geruchsschwelle: dem Probanden werden jeweils drei aufeinander folgende Stifte für jeweils ca. fünf Sekunden in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Dabei setzt sich das Triplet aus zwei Blanko-Stiften (geruchsneutral) und einem Stift mit n-Butanol aus der Verdünnungsreihe (beginnend mit der niedrigsten Konzentration) zusammen. Die Aufgabe des Probanden ist es, den Stift, der den Duftstoff enthält, zu identifizieren (siehe Abb. 4.2). Zwischen der Darbietung des ersten Stifts einer Dreiergruppe bis zur Darbietung des ersten Stifts der nächsten



Abbildung 4.2: *Darbietung der Sniffin' Sticks - Geruchsschwel-
lentestung mittels n-Butanol.*

Dreiergruppe ist ein Abstand von ca. 30 Sekunden einzuhalten. Jeder Stift wird jeweils nur einmal angeboten. Bei falscher Antwort wird ein Triplet mit einem Stift der nächsthöheren Konzentration von n-Butanol dargeboten. Nach einer richtigen Antwort wird das Triplet mit der gleichen Konzentration noch einmal getestet. Nach zwei aufeinander folgenden richtigen Identifikationen wird schließlich eine Dreiergruppe mit einem Stift nächstniedrigerer Konzentration gegeben (1. Wendepunkt). Wird auch diese Konzentrationsstufe zweimal richtig erkannt, so wird wieder ein Triplet mit einem Stift der nächstniedrigeren Konzentrationsstufe dargeboten. Dies wiederholt man solange bis der Proband falsch antwortet (2. Wendepunkt). Der vollständige Ablauf wird so oft wiederholt, bis der Proband insgesamt sieben Wendepunkte durchlaufen hat. Das arithmetische Mittel der letzten vier Wendepunkte wird schlussendlich als Geruchsschwelle definiert. Die ermittelten Schwellenwerte variieren dabei zwischen 1 (niedrigste Sensitivität = höchste Schwelle) und 16 (höchste Sensitivität = niedrigste Schwelle) entsprechend den einzelnen Verdünnungsstufen des Duftstoffs n-Butanol in den Stiften.

Während der gesamten Testung hatten die Probanden in der vorliegenden Studie zudem die Augen geschlossen und trugen eine enganliegende, lichtundurchlässige Keramikbrille, so dass eine visuelle Erkennung der Stifte unmöglich war (siehe Abb. 4.2).

4.3 Lasernadelakupunktur

Die Lasernadelakupunktur erfolgte mit einem LASERneedle® Gerät der Firma Ronbar (Ronbar AG, Steinengraben 22, CH-4051 Basel) (siehe Abb. 4.3). Dieses enthält Halbleiter-Injektionslaserdioden mit einer Ausgangsleistung von 50 mW kontinuierlicher Strahlung (cw), die sichtbare rote und unsichtbare, infrarote Strahlungen emittieren (Emissionswellenlängen bei 650 - 680 nm und 880 nm) (siehe Abb. 4.4). Die Strahlungsleistung einer einzelnen Lasernadel beträgt zunächst 50 mW, mit dem Verlust über die Lichtwellenleiter (2,5-3,0 m) verbleibt am distalen Ende schließlich eine abgegebene Strahlungsleistung von ca. 35 mW pro Nadel. Insgesamt verfügt das Gerät über acht Lasernadeln mit einem Durchmesser von jeweils

500 μm (siehe Abb. 4.3 und Abb. 4.4). Die Strahldivergenz am distalen Ende der Lasernadel wird mit ca. $17,5^\circ$ angegeben (RONBAR, 2004).



Abbildung 4.3: *LASERneedle®* Gerät der Firma Ronbar AG mit fünf aktivierten Lasernadeln.

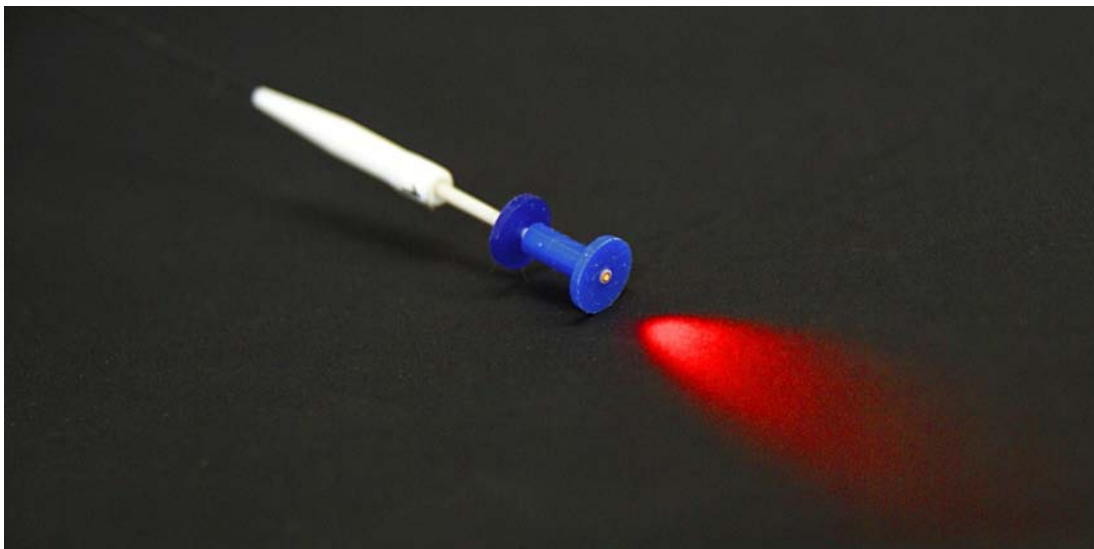


Abbildung 4.4: *Eine aktivierte Lasernadel des LASERneedle® Gerätes.*

Zum Schutz des Probanden sowie des Untersuchers wurden daher geeignete Schutzbrillen verwendet - für die Probanden die bereits erwähnte enganliegende, vollständig lichtundurchlässige Keramikbrille und für den Untersucher eine für den Wellenlängenbereich des LASERneedle® Gerätes selektiv lichtundurchlässige, blaue Schutzbrille, wodurch gleichzeitig eine doppelte Verblindung ermöglicht wurde.

Für die Untersuchung wurden insgesamt fünf bis sechs Lasernadeln - in Abhängigkeit von der Händigkeit des jeweiligen Probanden (Links-/Rechtshänder: fünf, Beidhänder: sechs Nadeln) - direkt auf die Haut über die entsprechenden Akupunkturpunkte geklebt. Die dabei auf die Haut direkt übertragene Energie pro Nadel betrug in einer 25 minütigen Behandlung ungefähr 55-60 J, sodass bei einer Lasernadelakupunktur nach folgendem Schema von einer übertragenen Gesamt-Strahlungsenergie von ca. 275-360 J ausgegangen werden muss (Litscher & Schikora, 2004). Dabei wurde in der vorgelegten Studie ein spezielles Akupunktur-Schema zur Verbesserung der Geruchssensitivität auf Empfehlung von Herrn Prof. mult. h.c./China Dr. med. Frank R. Bahr verwendet. Folgende Akupunkturpunkte wurden hierzu mittels Lasernadelakupunktur stimuliert oder einfach nur mit den inaktivierten Lasernadeln beklebt:

Dickdarm 4 (He Gu, Di 4) beidseits; Dickdarm 20 (Ying Xiang, Di 20) beidseits; „Meisterpunkt der Qi-Bewegung“ an der dominanten Seite. Bei Probanden die keiner konkreten Händigkeit zugeordnet werden konnten, wurde der „Meisterpunkt der Qi-Bewegung“ beidseits stimuliert bzw. nicht stimuliert.

Die Punkte sind wie folgt lokalisiert:

He Gu (Di 4): Auf dem Handrücken, radial der Mitte des zweiten Metakarpalknochen, im Musculus adductor pollicis (Lian et al., 1999) (siehe Abb 4.5a, b).

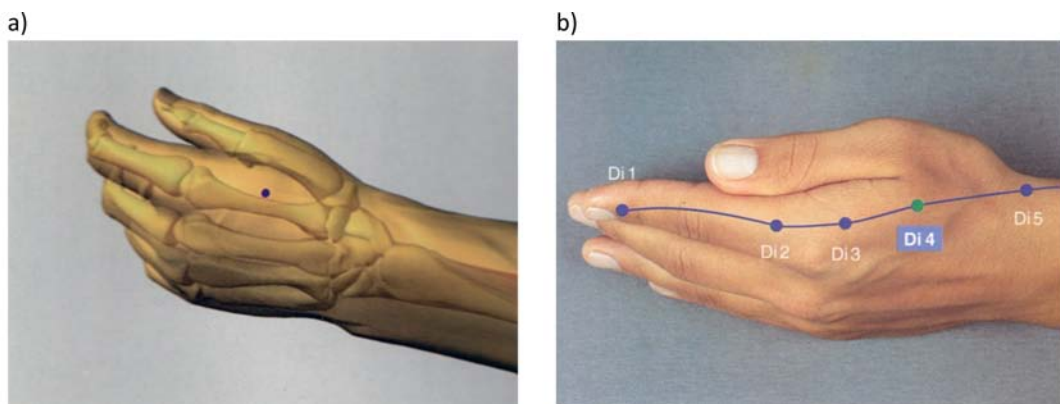


Abbildung 4.5: Lokalisation von Di 4 (He Gu) (Lian et al., 1999).

Ying Xiang (Di 20): In der Nasolabialfalte, neben dem Mittelpunkt des lateralen Nasenflügelrands (Lian et al., 1999) (siehe Abb. 4.6a, b).

„Meisterpunkt der Qi-Bewegung“: Auf dem Handrücken, an der Basis des dritten Metacarpal-Knochen, distal des Processus styloideus ossis metacarpi 3 (Beschreibung von Prof. mult. h.c./China Dr. med. Frank R. Bahr) (siehe Abb. 4.7).

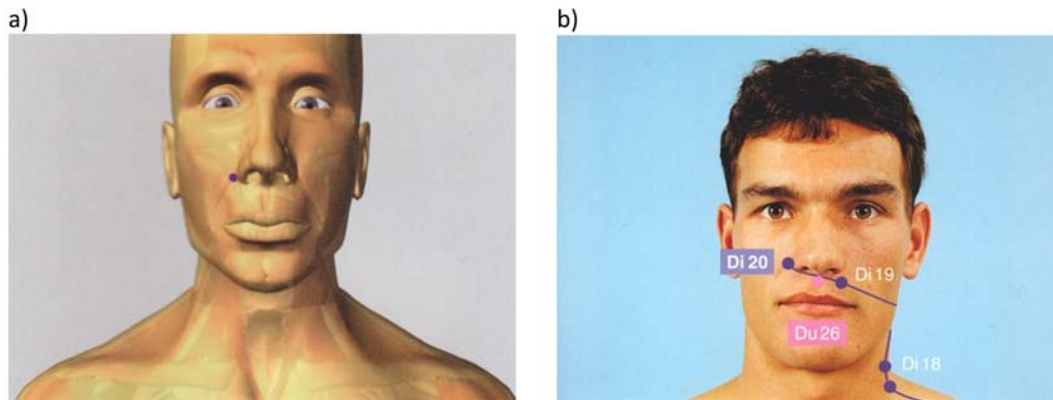


Abbildung 4.6: Lokalisation von Di 20 (Ying Xiang) (Lian et al., 1999).



Abbildung 4.7: Lokalisation des Meisterpunkts der Qi-Bewegung.

4.4 Fragebögen und psychometrische Tests

Die gesamte Untersuchung erfolgte an zwei Tagen mit einem Abstand von mindestens sechs Tagen. Sobald die Probanden für die Testung am ersten Tag eintrafen, mussten sie ihren aktuellen Hungerzustand (0 = überhaupt nicht hungrig, 100 = sehr hungrig), ihr Verlangen nach Essen (0 = sehr schwach, 100 = sehr stark) und ihr Völlegefühl des Magens (0 = überhaupt nicht voll, 100 = sehr voll) anhand einer visuellen Analogskala (Aitken, 1969) bewerten. Die Probanden wurden angehalten, am zweiten Untersuchungstag zur gleichen Zeit und im selben Sättigungszustand wie am ersten Untersuchungstag zu kommen. Auf diese Weise wurde eine mögliche Veränderung der Geruchssensitivität durch unterschiedliche Sättigungsgrade reduziert.

Nach jedem Schwellentest mussten die Probanden ihr emotionales Befinden (0 = negativ, 100 = positiv), ihren Grad der Aufregung (0 = ruhig, 100 = aufgeregt) und ihre Konzentration (0 = unkonzentriert, 100 = sehr konzentriert) während des Schwellentests bewerten. Direkt im

Anschluss darauf wurde den Probanden zudem der Stift mit der Konzentration, die um genau drei Konzentrationsstufen höher lag als die ermittelte Geruchsschwelle, und der Stift mit der höchsten Konzentration von n-Butanol dargeboten. Bezüglich dieser beiden Konzentrationen von n-Butanol wurden die Probanden ebenfalls gebeten, eine Bewertung abzugeben, wie angenehm bzw. unangenehm (0 = unangenehm, 100 = angenehm) sie die jeweilige Konzentration an n-Butanol empfunden haben und wie intensiv (0 = sehr schwach, 100 = sehr stark) sie die jeweilige Konzentration subjektiv wahrgenommen haben. Alle Bewertungen wurden mittels einer visuellen Analogskala (Aitken, 1969) erfasst. Die Bewertung zum emotionalen Befinden, zum Grad der Aufregung und die Bewertung, wie angenehm bzw. unangenehm die jeweiligen Konzentrationen empfunden wurden, erfolgte überdies mit Hilfe des „Self-Assessment Manikin“ (SAM (Bradley & Lang, 1994)).

Darüber hinaus wurden die Testpersonen befragt, ob sie während der Akupunktur bzw. der Placeboakupunktur irgendetwas verspürten. Falls ja, mussten sie angeben, wie lange die Empfindung angedauert hat und welche Art von Empfindung sie wahrgenommen haben. Sie wurden außerdem angewiesen, die Intensität des Stimulus (0 = sehr schwach, 100 = sehr stark) und sofern dieser schmerzhaft war, die Intensität des Schmerzes (0 = sehr schwach, 100 = sehr stark) mittels visueller Analogskala (Aitken, 1969) zu bestimmen.

Zusätzlich wurden die Probanden eingangs noch gebeten, Ihre Händigkeit (links, rechts, beidhändig) anzugeben, um die zu stimulierende Seite des Meisterpunkts der Qi-Bewegung zu bestimmen.

Zur Ermittlung einer Erwartungshaltung der Testpersonen in Bezug auf eine Wirkung der Lasernadelakupunktur mussten die Probanden zwei Fragebögen gleich zu Beginn des ersten Untersuchungstages ausfüllen, welche unter anderem den bewährten Fragebogen „Holistic Complementary and Alternative Medicine Questionnaire“ (HCAMQ (Hyland et al., 2003)) beinhalteten. Der HCAMQ erfasst dabei einerseits die Haltung der Probanden gegenüber komplementärer und alternativer Medizin (= complementary and alternative medicine, CAM) im Allgemeinen und andererseits den Glauben an einen ganzheitlichen Ansatz (= holistic health, HH). Anhand von 11 Fragen wird zunächst ein kumulativer HCAMQ-Punktwert (min = 11, max = 66) gebildet, der sich in Abhängigkeit von den randomisiert aufgeführten Fragestellungen in einen sogenannten CAM-Punktwert (min = 6, max = 36) und einen HH-Punktwert (min = 5, max = 30) untergliedert. Dabei weist ein niedriger Gesamtwert (HCAMQ-Punktwert), als auch niedrige Werte der CAM- und HH-Punktwerte, auf eine eher positive Haltung gegenüber komplementärer und alternativer Medizin, sowie gegenüber einem ganzheitlichen Konzept hin (Hyland et al., 2003). Darüber hinaus wurden die Probanden anhand einer Sechs-Punkte-Skala befragt, inwieweit sie die Akupunktur und speziell die Lasernadelakupunktur als effektive Heilmethode sehen. Dabei war die Sechs-Punkte-Skala unterteilt in drei Grade für eine nichtskeptische und drei Grade für eine skeptische Grundhaltung: 1-3 = starke - schwache Zustimmung, 4-6 = schwacher - starker Widerspruch). Für die

Einteilung Skeptiker/Nichtskeptiker war vor allem die Aussage zur Haltung in Bezug auf die Lasernadelakupunktur ausschlaggebend.

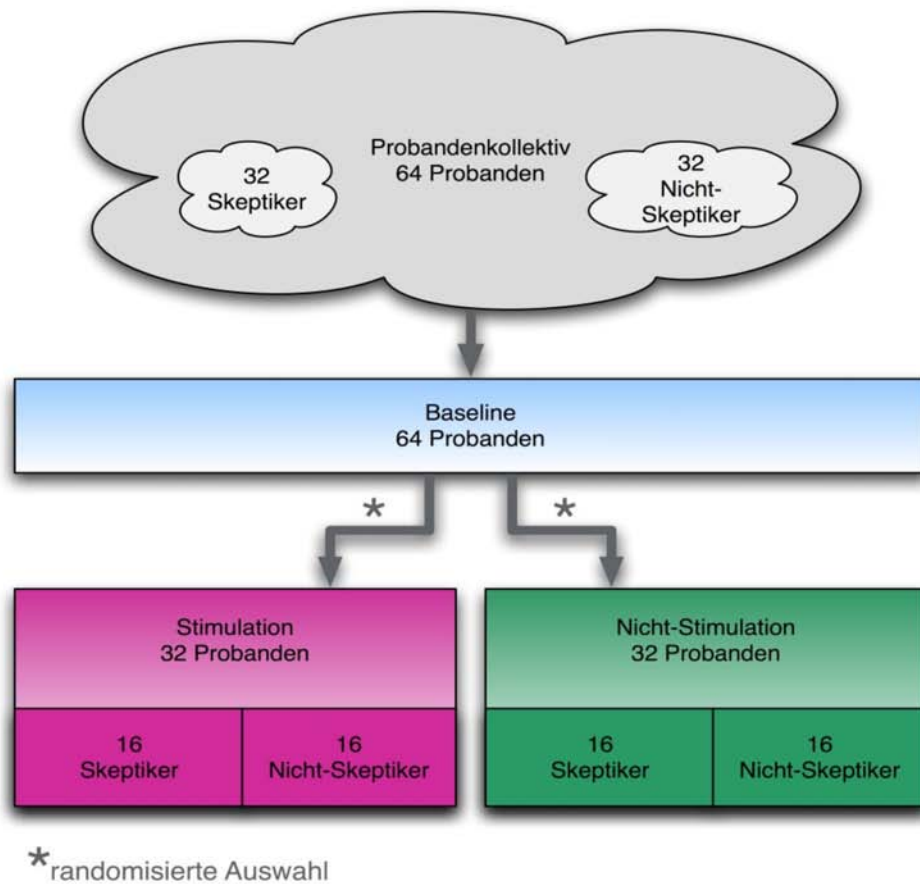
Depressive Symptome wurden mittels des „Beck Depression Inventory“-Fragebogens (BDI, (Beck et al., 1961) erfasst. Der BDI ist ein weit verbreiteter und bewährter Fragebogen für die Erfassung des Schweregrades von depressiven Symptomen anhand einer Punkteskala von 0 bis 63 (Beck et al., 1961). Diesbezüglich wurden insgesamt 21 Fragen mit einer vier Punkte Bewertungsskala (0 = überhaupt nicht zutreffend, 3 = immer zutreffend) entwickelt, um zu ermitteln, wie oft ein Patient in der letzten Woche depressive Symptome erlitten hat. In der Regel gelten dabei Punktwerte von 0 bis 9 als unauffällig, Werte zwischen 10 bis 18 als milde Depression, Werte zwischen 19 und 29 als mäßige Depression und Werte von 30 bis 63 weisen auf eine schwere Depression hin (Groth-Marnat, 2009). Da depressive Störungen die Geruchswahrnehmung verändern können (Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al., 2001; Pollatos et al., 2007a; Pollatos et al., 2007b; Serby et al., 1990), wurde in der vorliegenden Studie sichergestellt, dass Probanden nicht unter depressiven Symptomen litten. Bei BDI-Werten über 9 wurden die entsprechenden Probanden aus der Studie ausgeschlossen.

4.5 Experimenteller Ablauf

Die Experimente wurden im Zeitraum November 2005 bis Juli 2006 in der Abteilung für Neuroradiologie im Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Studie bestand aus zwei Untersuchungstagen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens sechs Tagen (Minimum = 6 Tage, Maximum = 224 Tage, MW = 35,1 Tage, SD = 49 Tage). Am Tag 1 wurden insgesamt drei Schwellentests mit n-Butanol ohne jegliche Lasernadelstimulation zu drei verschiedenen Zeitpunkten ermittelt (T1 = 0 min, T2 = 35 min, T3 = 105 min). Alle 64 Probanden durchliefen diese Untersuchung unter Ruhebedingungen. Am Tag 2 wurden weitere drei Schwellentests mittels n-Butanol nach den gleichen Zeitabständen wie an Tag 1 erhoben (T1* = 0 min, T2* = 35 min, T3* = 105 min). Allerdings wurden an diesem zweiten Untersuchungstag die Probanden randomisiert in zwei Gruppen untergliedert: jeweils 32 Probanden, aufgeteilt in 16 Nichtskeptiker und 16 Skeptiker und darunter jeweils 8 weibliche und 8 männliche Probanden erhielten in der einen Gruppe eine Realakupunktur mittels Lasernadelstimulation und in der anderen Gruppe eine Placeboakupunktur, d.h. eine Nichtstimulation mit lediglich aufgeklebten Lasernadeln auf den Akupunkturpunkten, ohne dass das LASERneedle® Gerät aktiviert wurde (siehe Abb. 4.8a, b).

Die Randomisierung wurde mittels einem speziellen Computerprogramm (LANEG Software) durchgeführt, das von Herrn Dr. D. Schikora entwickelt wurde, um eine Doppelblind-Studie zu ermöglichen. Das Programm teilte dabei eine bestimmte Anzahl von eingegebenen Probanden zufällig entweder der Stimulations- oder der Nichtstimulationsgruppe zu. Der Untersucher,

a)



b)



Abbildung 4.8: a) Einteilung der Probanden. b) Versuchsablauf. Die Probanden wurden an zwei Tagen mit mindestens 6 Tagen Zeitdifferenz gemessen (Tag 1: Kontrollbedingung (Baseline), Tag 2: Stimulation/Nichtstimulation). Zur Durchführung eines Schwellentests wurden jeweils ca. 10 Minuten benötigt.

der die Probanden testete, wusste dabei nicht, in welche Gruppe die jeweilige Testperson eingeteilt war. Eine dritte Person, die Zugriff auf die Datenbank hatte, schaltete das Lasernadel-Gerät entweder ein oder aus - in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Probanden. Diese dritte Person nahm darüber hinaus an keiner weiteren Untersuchung oder Auswertung der vorgelegten Studie teil.

Eine Randomisierung der beiden Untersuchungstage wurde nicht vorgenommen, nachdem die Länge eines möglichen Effekts und dessen mögliche Auswirkung auf weitere Messungen nicht abgeschätzt werden konnte.

An Tag 1 wurden alle 64 Probanden zunächst nochmals mündlich - nach einer zuvor bereits schriftlich übermittelten Aufklärung - über den genauen Versuchsablauf aufgeklärt. Hierbei wurde vor allem auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie hingewiesen. Alle 64 Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis. Anschließend erfolgte ein Screening der Probanden in Bezug auf die Ausschlusskriterien (Alter, Vorerkrankungen, aktuelle Medikation, frühere Akupunkturbehandlungen, Nikotinabusus, etc.). Daraufhin mussten die Probanden den BDI-Fragebogen beantworten, gefolgt von dem Fragebogen zur Einstellung gegenüber Akupunktur und Lasernadelakupunktur inklusive des HCAMQ (Hyland et al., 2003). Des Weiteren mussten sie ihren aktuellen Hungerzustand, ihr Verlangen nach Essen und ihr Völlegefühl des Magens bewerten und schließlich ihre Händigkeit angeben. Darauf folgte der erste Schwellentest ($T_1 = 0$ min). 35 und 105 Minuten nach Beginn des ersten Schwellentests wurden dann der zweite und der dritte Schwellentest durchgeführt ($T_2 = 35$ min, $T_3 = 105$ min). An Tag 1 wurden alle 64 Probanden zunächst nochmals mündlich - nach einer zuvor bereits schriftlich übermittelten Aufklärung - über den genauen Versuchsablauf aufgeklärt. Hierbei wurde vor allem auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie hingewiesen. Alle 64 Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis. Anschließend erfolgte ein Screening der Probanden in Bezug auf die Ausschlusskriterien (Alter, Vorerkrankungen, aktuelle Medikation, frühere Akupunkturbehandlungen, Nikotinabusus, etc.). Daraufhin mussten die Probanden den BDI-Fragebogen beantworten, gefolgt von dem Fragebogen zur Einstellung gegenüber Akupunktur und Lasernadelakupunktur inklusive des HCAMQ (Hyland et al., 2003). Des Weiteren mussten sie ihren aktuellen Hungerzustand, ihr Verlangen nach Essen und ihr Völlegefühl des Magens bewerten und schließlich ihre Händigkeit angeben. Darauf folgte der erste Schwellentest ($T_1 = 0$ min). 35 und 105 Minuten nach Beginn des ersten Schwellentests wurden dann der zweite und der dritte Schwellentest durchgeführt ($T_2 = 35$ min, $T_3 = 105$ min).

Am Tag 2 mussten die Probanden erneut den BDI-Fragebogen ausfüllen und ein weiteres Mal ihren aktuellen Hungerzustand, ihr Verlangen nach Essen und ihr Völlegefühl des Magens bewerten. Hieraufhin wurde der erste Schwellentest am Tag 2 ($T_1^* = 0$ min) erhoben. Im Folgenden wurden die Akupunkturpunkte durch Druck an den oben beschriebenen Lokalisationen aufgesucht. Die korrekte Lage der Akupunkturpunkte wurde angenommen, sobald die Probanden eine Druckschmerzhaftigkeit über dem entsprechenden Punkt äußerten. Zusätzlich

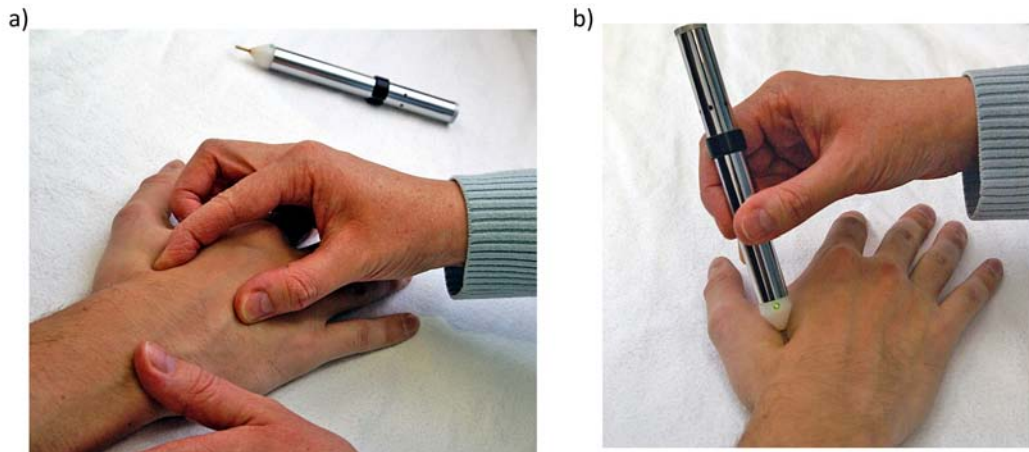


Abbildung 4.9: Aufsuchen (a) und Lagekontrolle mit Hilfe des Akupunkturpunktsuchgerätes „Silberbauer PS3“ (b) des Punktes Di 4 (He Gu) rechts.



Abbildung 4.10: Aufsuchen (a) und Lagekontrolle mit Hilfe des Akupunkturpunktsuchgerätes „Silberbauer PS3“ (b) des Punktes Di 20 (Ying Xiang).

wurde die Lage der Punkte noch mit Hilfe eines stiftähnlichen Akupunkturpunktsuchgerätes (Firma Karl Blum - Akupunktur-Bedarf, Silberbauer PS3) verifiziert (siehe Abb. 4.9a, b und Abb. 4.10a, b). Dieses Gerät misst den Hautwiderstand, der an Akupunkturpunkten niedriger ist (Hyvarinen & Karlsson, 1977). Nach der Bestimmung der Akupunkturpunkte wurden diese zunächst desinfiziert und anschließend die Lasernadeln direkt auf die definierten Punkte aufgeklebt. Von diesem Zeitpunkt an mussten sowohl die Probanden als auch der Untersucher die entsprechenden Schutzbrillen aufsetzen. Nach Überprüfung der korrekten Passform der Brillen und gegebenenfalls einer entsprechenden Nachjustierung, schaltete eine dritte Person die Lasernadeln an oder betätigte den „Off“-Schalter (um gleiche akustische Reize zu setzen) entsprechend der Eingruppierung des jeweiligen Probanden. Anschließend verließ die dritte Person umgehend den Raum. Die Lasernadeln blieben über insgesamt 25 Minuten im an- oder ausgeschalteten Zustand (siehe Abb. 4.11a, b und Abb. 4.12a, b). Während dieser Zeit wurden die Probanden angehalten, sich zu entspannen. Nach den 25 Minuten wurde die zweite

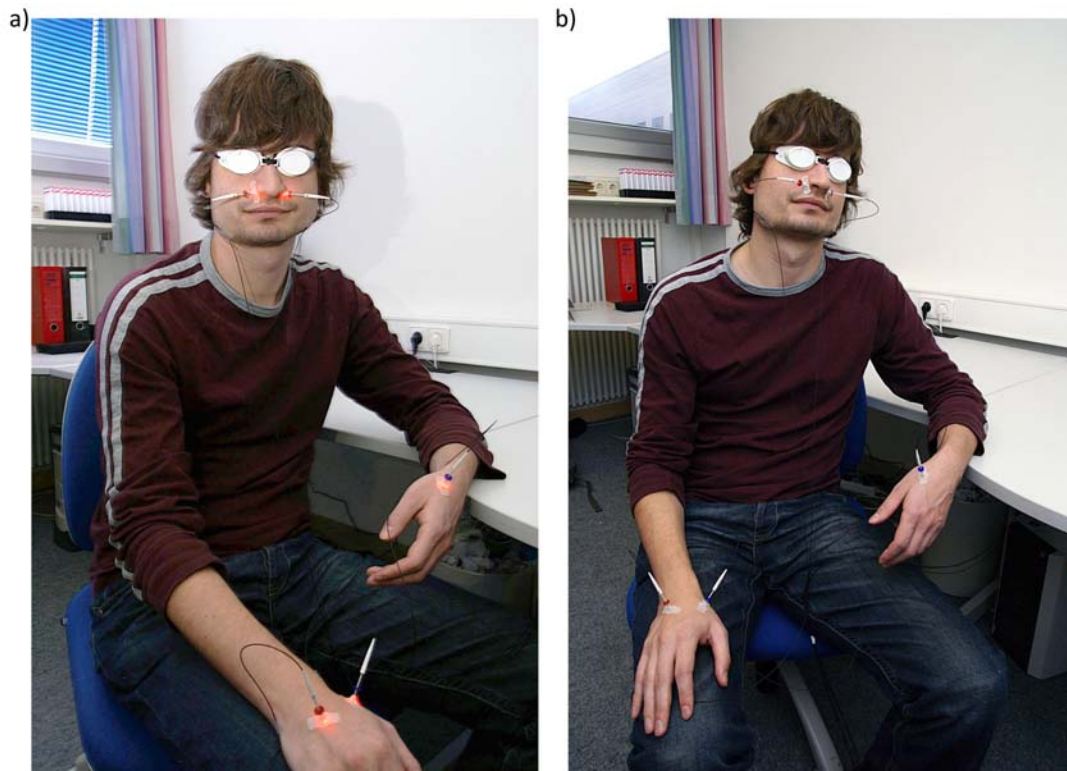


Abbildung 4.11: *Illustrierte Realakupunktur mittels Stimulation von Lasernadeln (a) und illustrierte Placeboakupunktur mittels Nichtstimulation von Lasernadeln (b).*

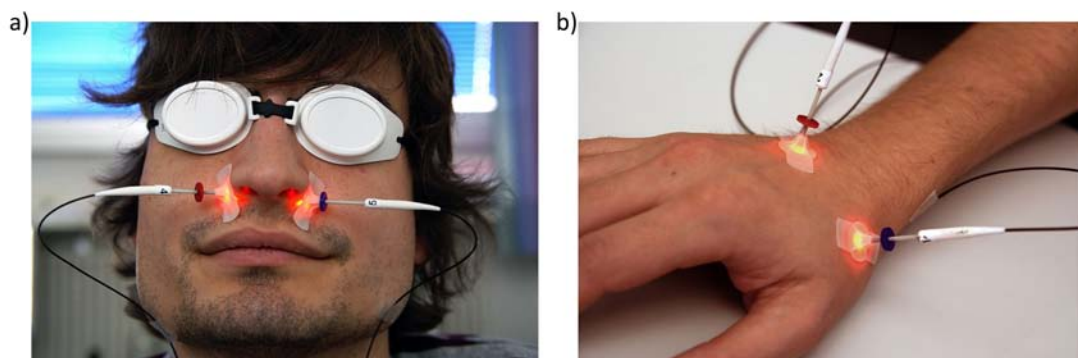


Abbildung 4.12: *Illustrierte Stimulation von Di 20 (Ying Xiang) beidseits (a) und von Di 4 (He Gu) mit dem Meisterpunkt der Qi-Bewegung rechts (b).*

Geruchsschwelle ermittelt ($T2^* = 35$ min). Während der Testung blieben die Lasernadeln weiterhin im an- oder ausgeschalteten Zustand (siehe Abb. 4.13), erst nach Abschluss des Schwellentests wurde der Stecker des Gerätes gezogen und die Lasernadeln, sowie die Brillen abgenommen. Die Probanden legten sodann eine Pause über 60 Minuten ein, gefolgt von dem letzten Schwellentest ($T3^* = 105$ min).

Nach jedem Schwellentest mussten die Probanden zudem ihr emotionales Befinden, den Grad ihrer Aufregung und ihrer Konzentration während des Schwellentests bewerten. Außerdem sollten sie angeben, wie angenehm bzw. unangenehm und wie intensiv sie den Stift mit der Konzentration genau drei Stufen höher als die ermittelte Geruchsschwelle, und den Stift mit der höchsten Konzentration von n-Butanol empfunden haben.



Abbildung 4.13: *Illustrierte Schwellentestung nach 25 Minuten Stimulation ($T2^* = 35 \text{ min}$).*

4.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS (Version 15.0 für Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) verwendet. Es wurden dabei Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der Mittelwerte bestimmt. Der Einfluss von Akupunktur auf die folgenden Daten wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) unter Verwendung des allgemeinen linearen Modells (General Linear Model, GLM) berechnet: Geruchsschwellenwerte, BDI-Werte, Alter, Bewertungen des Hungerzustands, des Verlangens nach Essen und des Völlegefühls des Magens, die HCAMQ-Werte sowie die CAM- und die HH-Werte und die Werte bezüglich der Erwartungshaltung gegenüber der (Lasernadel-) Akupunktur. Für die Empfindungen während der (Nicht-) Stimulation und die Art der Stimulation sowie die Intensität und die Schmerzhaftigkeit der wahrgenommenen Empfindungen wurden Häufigkeiten und ANOVAs unter Verwendung des allgemeinen linearen Modells erhoben. Auch wurden Freiheitsgrade unter Verwendung der Greenhouse-Geiser Methode angeglichen - sofern dies notwendig war. Es wurde dabei vor allem auf Haupteffekte überprüft, aber auch auf Wechselwirkungen zweiter Ordnung zwischen diesen Faktoren. Bestehende Wechselwirkungen zweiter Ordnung wurden mittels der Bonferroni-Methode korrigiert. Um Unterschiede zwischen den Schwellenwerten ($T2^*-T1^*$ und $T3^*-T1^*$) als auch Unterschiede des Zeitabstands zwischen Tag 1 und Tag 2 der Stimulations- und der Nichtstimulationsgruppe vergleichen zu können, wurden T-Testungen für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dabei wurden p-Werte $\leq 0,05$ als signifikant betrachtet.

5 Ergebnisse

5.1 Fragebögen und psychometrische Tests

5.1.1 Depressive Symptome

Die ausgewählten Probanden litten nicht an depressiven Symptomen (BDI-Werte: $MW_{\text{Tag 1}} = 1,8$ (SD 2,1), $\text{Spannweite}_{\text{Tag 1}}: 0-8$; $MW_{\text{Tag 2}} = 1,3$ (SD 1,7), $\text{Spannweite}_{\text{Tag 2}}: 0-6$). Die Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 2 waren gering, jedoch statistisch signifikant ($F(1, 63) = 10,4$; $p = 0,002$). Weibliche und männliche Probanden unterschieden sich in Bezug auf die BDI-Werte nicht signifikant (Tag 1: $MW_{\text{weiblich}} = 1,9$ (SD 2,2), $MW_{\text{männlich}} = 1,7$ (SD 2,0), $F(1, 62) = 0,3$; n.s.; Tag 2: $MW_{\text{weiblich}} = 1,3$ (SD 1,6), $MW_{\text{männlich}} = 1,2$ (SD 1,7), $F(1, 62) = 0,2$; n.s.).

5.1.2 Sättigungszustand

An beiden Untersuchungstagen gaben die Probanden ein leichtes Hungergefühl an ($MW_{\text{Tag 1}} = 30,2$ (SD 25,3), $MW_{\text{Tag 2}} = 32,0$ (SD 23,2)), sie hatten ein geringes Verlangen nach Essen ($MW_{\text{Tag 1}} = 25,6$ (SD 22,5), $MW_{\text{Tag 2}} = 28,9$ (SD 21,4)), und sie beschrieben ihren Magen als mäßig gefüllt ($MW_{\text{Tag 1}} = 44,0$ (SD 21,4), $MW_{\text{Tag 2}} = 46,7$ (SD 22,0)). Unterschiede diesbezüglich waren zwischen den beiden Untersuchungstagen statistisch nicht signifikant ($F_{\text{Hunger}}(1, 63) = 0,6$; n.s.; $F_{\text{Verlangen nach Essen}}(1, 63) = 3,2$; n.s.; $F_{\text{Völlegefühl des Magens}}(1, 63) = 1,3$; n.s.).

5.1.3 Erwartungshaltung

Die Testpersonen wurden anhand des HCAMQ-Fragebogens (Hyland et al., 2003) und anhand der Angaben zur Einstellung gegenüber (Lasernadel-) Akupunktur in Nichtskeptiker und Skeptiker (32 Nichtskeptiker, 32 Skeptiker) eingeteilt. Drei der klassifizierten Skeptiker bewerteten ihre Einstellung gegenüber der klassischen Akupunktur mit einer leichten Zustimmung hinsichtlich einer Wirksamkeit, während sie allerdings bei der Lasernadelakupunktur keine Wirksamkeit erwarteten. Unter Berücksichtigung der HCAMQ-, CAM- und HH-Werte wurden diese Probanden zu der Gruppe der Skeptiker zugeordnet, vor allem in Anbetracht

der Tatsache, dass die vorliegende Studie mit Lasernadelakupunktur und nicht mit klassischer Akupunktur durchgeführt wurde. Die angegebene Einstellung gegenüber (Lasernadel-) Akupunktur unterschied sich dabei signifikant zwischen den beiden Gruppen (Lasernadelakupunktur: $MW_{\text{Nichtskzeptiker}} = 2,6$ (SD 0,5), $MW_{\text{Skeptiker}} = 4,9$ (SD 0,8), $F(1, 62) = 196,9$; $p < 0,001$; Akupunktur: $MW_{\text{Nichtskzeptiker}} = 2,3$ (SD = 0,5), $MW_{\text{Skeptiker}} = 4,6$ (SD = 0,9), $F(1, 62) = 163,9$; $p < 0,001$). Der kumulative HCAMQ-Wert als auch der CAM- und der HH-Wert unterschieden sich ebenfalls signifikant zwischen den beiden Gruppen (kumulativer HCAMQ-Wert: $MW_{\text{Nichtskzeptiker}} = 30,3$ (SD 5,3), $MW_{\text{Skeptiker}} = 38,1$ (SD 6,2), $F(1, 62) = 28,9$; $p < 0,001$; CAM-Wert: $MW_{\text{Nichtskzeptiker}} = 20,6$ (SD 4,1), $MW_{\text{Skeptiker}} = 26,8$ (SD 4,8), $F(1, 62) = 30,7$; $p < 0,001$; HH-Wert: $MW_{\text{Nichtskzeptiker}} = 9,8$ (SD 2,5), $MW_{\text{Skeptiker}} = 11,3$ (SD 2,4), $F(1, 62) = 6,0$; $p = 0,017$).

5.1.4 Händigkeit

Von den 64 Probanden waren 56 rechtshändig (87,5 %), vier linkshändig (6,25 %) und vier beidhändig (6,25 %). Hinsichtlich der Händigkeit konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Nichtskzeptiker und Skeptiker, zwischen der Lasernadelstimulations- und der -nichtstimulationsgruppe, noch zwischen weiblichen und männlichen Probanden eruiert werden (Nichtskzeptiker vs. Skeptiker: $F(1, 62) = 2,0$; n.s.; Lasernadelstimulation vs. Lasernadelnichtstimulation: $F(1, 62) = 0,5$; n.s.; weibliche Probanden vs. männliche Probanden: $F(1, 62) = 0,5$; n.s.) (siehe Tab. 5.1).

	<i>n</i> _{rechtshändig}	<i>n</i> _{linkshändig}	<i>n</i> _{beidhändig}
Nichtskzeptiker	30	0	2
Skeptiker	26	4	2
Stimulation	27	2	3
Nichtstimulation	29	2	1
weiblich	29	1	2
männlich	27	3	2

Tabelle 5.1: Verteilung der Händigkeit in Abhängigkeit der Einstellung (Nichtskzeptiker/Skeptiker), Bedingung (Stimulation/Nichtstimulation) sowie des Geschlechts.

5.2 Olfaktorische Schwellentests

Der Mittelwert der Geruchsschwellentestung für n-Butanol für alle 64 Probanden betrug am Tag 1 für die Baseline-Messungen 8,9 (SD 2,3) bei T1 (0 min), 9,1 (SD 2,3) bei T2 (35 min),

und 9,2 (SD 2,3) bei T3 (105 min) (siehe Tab. 5.2).

<i>Tag 1</i>	<i>Einstellung</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
Geruchsschwelle bei T1 (0 min)	Nichtskeptiker	9,2	2,3	32
	Skeptiker	8,7	2,4	32
	Gesamt	8,9	2,4	64
Geruchsschwelle bei T2 (35 min)	Nichtskeptiker	9,4	2,5	32
	Skeptiker	8,9	2,1	32
	Gesamt	9,1	2,3	64
Geruchsschwelle bei T3 (105 min)	Nichtskeptiker	9,7	2,5	32
	Skeptiker	8,7	2,0	32
	Gesamt	9,2	2,3	64

Tabelle 5.2: *Ermittelte Geruchsschwellenwerte für n-Butanol am Tag 1 (Baseline-Messung, n = 64, T1 = 0 min, T2 = 35 min, T3 = 105 min).*

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Zeitpunkten festgestellt ($F(2, 126) = 1,1$; n.s.) (siehe Abb. 5.1). Auch Skeptiker und Nichtskeptiker unterschieden sich nicht signifikant in der ermittelten Geruchsschwelle für n-Butanol am Tag 1 ($F(2, 124) = 1,1$; n.s.) (siehe Abb. 5.2). Die Mittelwerte der Geruchsschwelle für n-Butanol der 32 Probanden der Nichtstimulationsgruppe (Placebogruppe) belief sich am Tag 2 auf 9,7 (SD 2,8) bei T1* (0 min), auf 9,9 (SD 2,8) bei T2* (35 min) und auf 9,5 (SD 2,6) bei T3* (105 min) (siehe Tab. 5.3). Die Geruchsschwellenwerte der Nichtstimulationsgruppe unterschieden sich dabei weder signifikant zwischen den Zeiten T1* und T3*, noch zu den Werten der Baseline, die am ersten Tag gemessen wurden (siehe Abb. 5.1). Auch bei separater Betrachtung der Skeptiker und Nichtskeptiker in der Nichtstimulationsgruppe ergaben sich die gleichen Resultate. Darüber hinaus lieferte der Vergleich zwischen Skeptiker und Nichtskeptiker in der Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede zu irgendeinem der Zeitpunkte (siehe Tab. 5.4, 5.5, Abb. 5.3).

Im Gegensatz dazu wurden signifikante Effekte in der Lasernadelstimulationsgruppe nachgewiesen. Der mittlere Geruchsschwellenwert vor der Lasernadelakupunktur (T1*) unterschied sich nicht signifikant von den Schwellenwerten, die am Tag 1 gemessen wurden. Allerdings direkt nach der Stimulation (T2*) und eine Stunde später (T3*) wurden signifikant niedrigere Geruchsschwellenwerte für n-Butanol erfasst. Die mittleren Geruchsschwellenwerte betragen dabei 8,8 (SD 2,2) bei T1*, 12,1 (SD 2,6) bei T2* und 12,5 (SD 2,1) bei T3* (siehe Tab. 5.3). T2* und T3* unterschieden sich unterdessen nicht signifikant voneinander (siehe Abb. 5.1). Dieser Sachverhalt blieb auch bestehen, wenn man Skeptiker und Nichtskeptiker in der Stimulationsgruppe getrennt voneinander analysierte (siehe Tab. 5.4, 5.5, Abb. 5.3). In beiden Gruppen wurden nach Lasernadelakupunktur signifikant niedrigere Geruchsschwellenwerte ge-

messen (Nichtskeptiker: $F(2, 30) = 39,0$; $p < 0,001$; $T1^*$ vs. $T2^*$: $p < 0,001$; $T1^*$ vs. $T3^*$: $p < 0,001$; Skeptiker: $F(2, 30) = 28,4$; $p < 0,001$; $T1^*$ vs. $T2^*$: $p < 0,001$; $T1^*$ vs. $T3^*$: $p < 0,001$). Auch waren die Schwellenwerte, die zu den Zeitpunkten $T2^*$ und $T3^*$ gemessen wurden, bei beiden Gruppen - Skeptikern und Nichtskeptikern - nicht signifikant unterschiedlich.

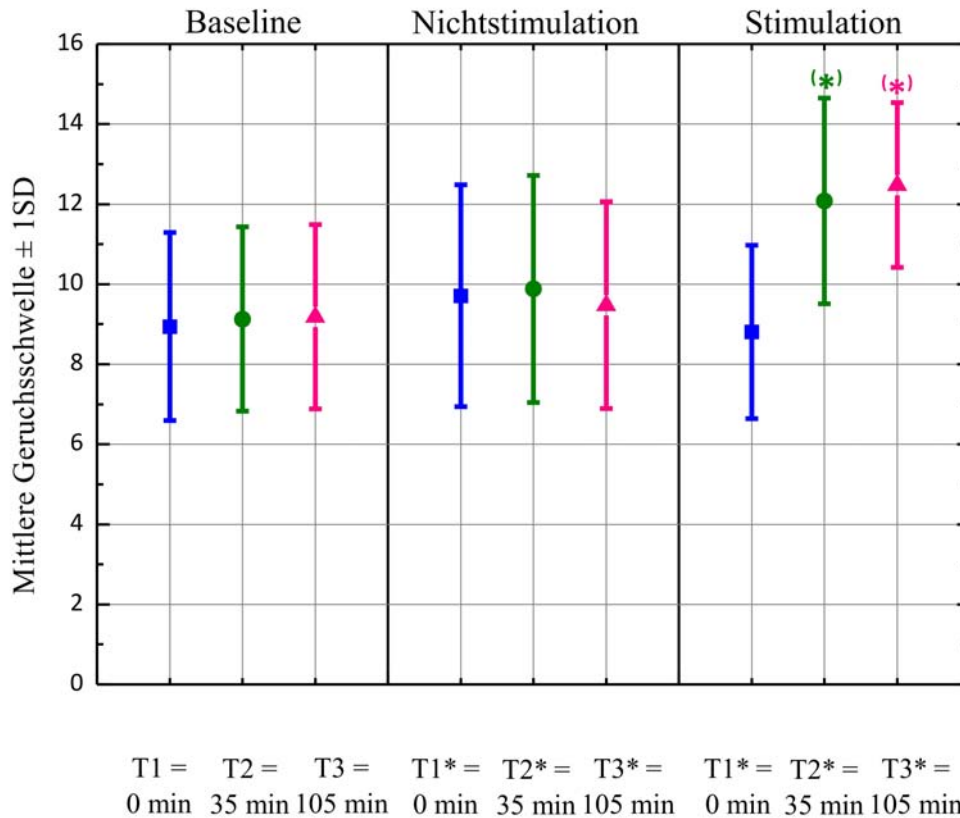


Abbildung 5.1: Mittelwerte der Geruchsschwellen zu den verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von der Bedingung (Baseline: $n = 64$, Nichtstimulation: $n = 32$, Stimulation: $n = 32$). Die Unterschiede zwischen $T1^*$ und $T2^*$, sowie zwischen $T1^*$ und $T3^*$ sind in der Stimulations-Bedingung statistisch signifikant, wohingegen zwischen $T2^*$ und $T3^*$ keine Unterschiede beobachtet wurden. (*) signifikant mit $p < 0,001$.

Die Geruchsschwellenwerte der Skeptiker unterschieden sich folglich zu keinem Zeitpunkt signifikant von den Geruchsschwellenwerten der Nichtskeptiker.

Vergleicht man die Differenzen der Geruchsschwellenwerte zwischen den Zeitpunkten $T2^*$ - $T1^*$ und $T3^*$ - $T1^*$ der Nichtstimulationsgruppe (Placebogruppe) mit denen der Stimulationsgruppe (Lasernadelakupunkturgruppe), so führte dies zu einem signifikanten Ergebnis ($T2^*$ - $T1^*$: $t(1, 62) = 6,4$; $p < 0,001$; $T3^*$ - $T1^*$: $t(1,62) = 9,4$; $p < 0,001$). Folglich verändert

Lasernadelakupunktur die Geruchsschwelle signifikant direkt nach der Stimulation (T2*) als auch noch eine Stunde danach (T3*).

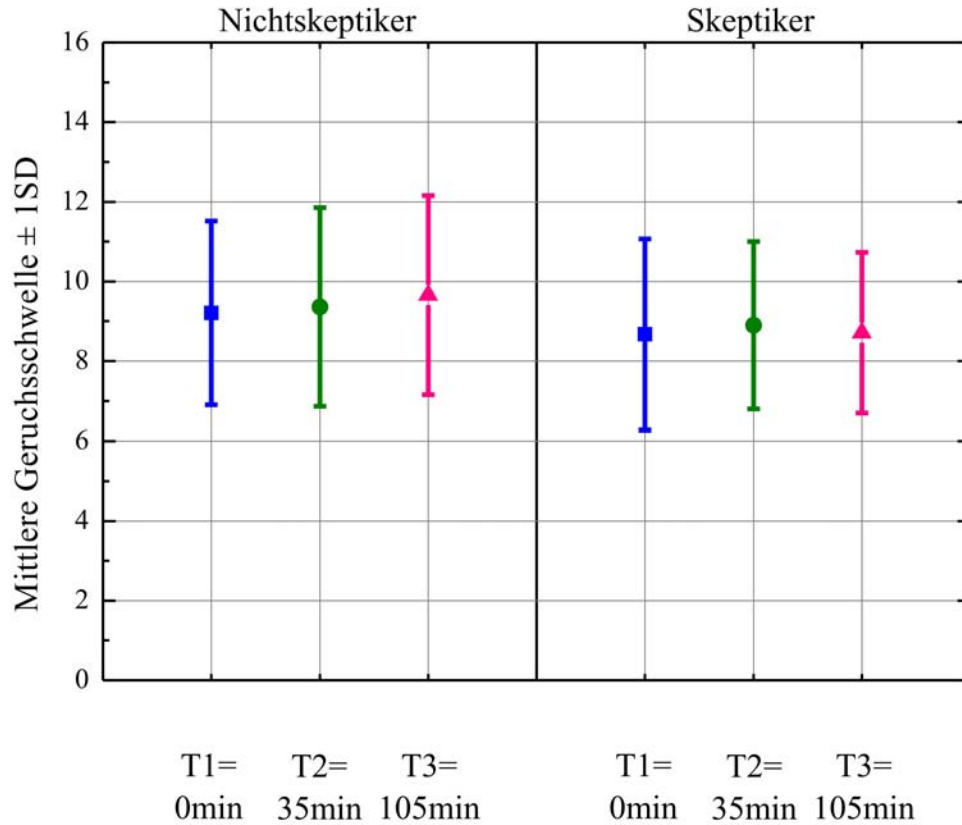


Abbildung 5.2: Mittelwerte der Geruchsschwellen zu den verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von der Einstellung an Tag 1 (Nichtskeptiker: $n = 32$, Skeptiker: $n = 32$).

Zwischen männlichen und weiblichen Probanden unterschied sich die Geruchsschwelle nicht signifikant. Dieser Sachverhalt war zu allen Zeitpunkten und für alle analysierten Untergruppen nachweislich $F_{\text{Tag 1}}(2, 124) = 0,9$; n.s., $F_{\text{Nichtstimulation}}(1,6, 48) = 0,8$; n.s., $F_{\text{Stimulation}}(2, 60) = 0,1$; n.s.).

<i>Tag 2</i>	<i>Bedingung</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
Geruchsschwelle T1* (0 min)	Nichtstimulation	9,7	2,8	32
	Stimulation	8,8	2,2	32
	Gesamt	9,3	2,8	64
Geruchsschwelle T2* (35 min)	Nichtstimulation	9,9	2,8	32
	Stimulation	12,1	2,6	32
	Gesamt	11,0	2,9	64
Geruchsschwelle T3* (105 min)	Nichtstimulation	9,5	2,6	32
	Stimulation	12,5	2,1	32
	Gesamt	11,0	2,8	64

Tabelle 5.3: *Ermittelte Geruchsschwellenwerte für n-Butanol am Tag 2.*

<i>Nichtskeptiker</i>	<i>Bedingung</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
Geruchsschwelle T1* (0 min)	Nichtstimulation	9,8	3,0	16
	Stimulation	8,5	2,4	16
	Gesamt	9,2	2,8	32
Geruchsschwelle T2* (35 min)	Nichtstimulation	10,4	3,2	16
	Stimulation	12,3	2,9	16
	Gesamt	11,3	3,1	32
Geruchsschwelle T3* (105 min)	Nichtstimulation	9,6	2,7	16
	Stimulation	12,7	2,1	16
	Gesamt	11,2	2,9	32

Tabelle 5.4: *Ermittelte Geruchsschwellenwerte der Nichtskeptiker für n-Butanol am Tag 2.*

<i>Skeptiker</i>	<i>Bedingung</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
Geruchsschwelle T1* (0 min)	Nichtstimulation	9,6	2,6	16
	Stimulation	9,1	1,9	16
	Gesamt	9,4	2,3	32
Geruchsschwelle T2* (35 min)	Nichtstimulation	9,4	2,4	16
	Stimulation	11,9	2,3	16
	Gesamt	10,6	2,7	64
Geruchsschwelle T3* (105 min)	Nichtstimulation	9,4	2,5	16
	Stimulation	12,2	2,1	16
	Gesamt	10,8	2,7	32

Tabelle 5.5: *Ermittelte Geruchsschwellenwerte der Skeptiker für n-Butanol am Tag 2.*

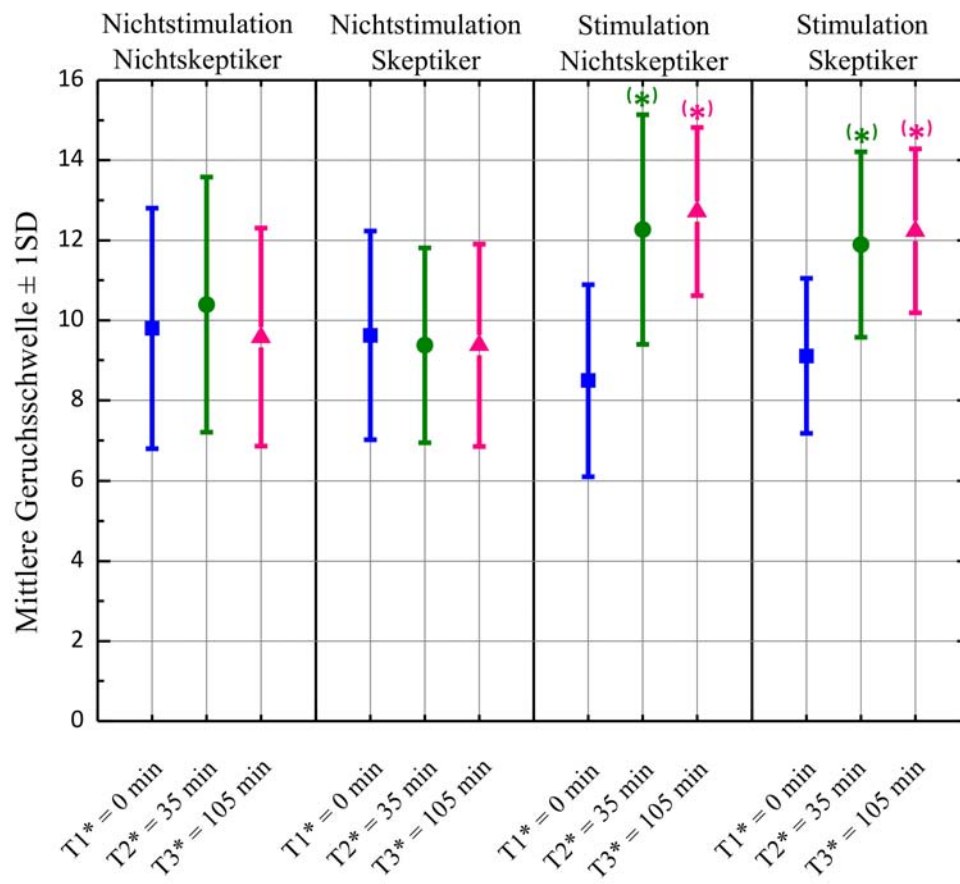


Abbildung 5.3: Mittelwerte der Geruchsschwellen zu den verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von der Einstellung an Tag 2 ($Nichtstimulation_{Nichtskeptiker}$ / $Nichtstimulation_{Skeptiker}$ / $Stimulation_{Nichtskeptiker}$ / $Stimulation_{Skeptiker}$: je $n = 16$). (*) signifikant mit $p < 0,001$.

5.3 Subjektive Bewertung

5.3.1 Emotionales Befinden

Die Probanden fühlten sich am Tag 1 vorwiegend positiv gestimmt (64 Probanden: MW 71,2 (SD 19,1) bei T1, 70,7 (SD 18,5) bei T2 und 70,2 (SD 17,7) bei T3). Unterschiede zwischen den Zeitpunkten waren am Tag 1 statistisch nicht signifikant ($F_{\text{Tag 1}}(2, 126) = 0,2$; $p = \text{n.s.}$). Am Tag 2 wurden ähnliche Ergebnisse bezüglich des subjektiv gewerteten emotionalen Befindens erhoben, so dass auch hier keine signifikanten Unterschiede eruiert werden konnten (MW 70,6 (SD 17,5) bei T1*, 68,9 (SD 13,2) bei T2*, 71,7 (SD 15,1) bei T3*; $F_{\text{Stimulation}}(2, 62) = 0,9$; n.s.). Lediglich in der Nichtstimulationsgruppe zeichnete sich eine leichte Abnahme des emotionalen Befindens ab, die auch statistisch signifikant war (MW: 72,8 (SD 15,5) bei T1*, 65,2 (SD 19,2) bei T2*, 67,5 (SD 18,5) bei T3*; $F_{\text{Nichtstimulation}}(2, 62) = 4,8$; $p = 0,011$; T1* vs. T2*: $p = 0,024$; T1* vs. T3*: n.s. ; T2* vs. T3*: n.s.).

5.3.2 Aufregung

Am Tag 1 schätzten sich die Probanden eher ruhig ein. Im Verlauf der Untersuchung nahm der Grad der Aufregung noch weiter ab, so dass sich die Probanden im Vergleich zu Beginn der Messungen als signifikant ruhiger bewerteten (64 Probanden: MW 22,5 (SD 16,4) bei T1, 19,1 (SD 15,6) bei T2 und 17,1 (SD 12,5) bei T3; $F_{\text{Tag 1}}(1,8, 111,2) = 8,7$; $p = 0,001$, signifikant; T1 vs. T2: $p = 0,009$, signifikant; T1 vs. T3: $p = 0,002$, signifikant; T2 vs. T3: n.s.). Bei genauerer Betrachtung ergaben sich diese Unterschiede in der Gruppe der Skeptiker, die zu Beginn der Untersuchung sich auch etwas aufgeregter bewerteten als die Nichtskeptiker (32 Skeptiker: MW 23,3 (SD 15,5) bei T1, 17,5 (SD 14,4) bei T2 und 15,6 (SD 9,8) bei T3; $F_{\text{Skeptiker}}(1,7, 51,7) = 8,4$; $p = 0,001$, signifikant; T1 vs. T2: $p = 0,002$, signifikant; T1 vs. T3: $p = 0,007$, signifikant; T2 vs. T3: n.s. ; 32 Nichtskeptiker: 21,7 (SD 17,4) bei T1, 20,7 (SD 16,9) bei T2 und 18,6 (SD 14,7) bei T3; $F_{\text{Nichtskzeptiker}}(2, 62) = 1,7$; n.s.).

Am zweiten Untersuchungstag konnten keine signifikanten Unterschiede weder in der Nichtstimulations- noch in der Stimulationsgruppe bezüglich der subjektiv gewerteten Aufregung evaluiert werden ($F_{\text{Nichtstimulation}}(2, 62) = 1,6$; n.s. ; $F_{\text{Stimulation}}(2, 62) = 2,8$; n.s.).

5.3.3 Konzentration

Die subjektiv eingeschätzte Konzentration nahm am ersten Untersuchungstag über die Zeit ein wenig ab (64 Probanden: MW 76,3 (SD 10,9) bei T1, 71,1 (SD 16,8) bei T2 und 71,0 (SD 15,5) bei T3; $F_{\text{Tag 1}}(2, 126) = 4,6$; $p = 0,012$, signifikant; T1 vs. T2: $p = 0,032$; T1 vs. T3: $p = 0,014$; T2 vs. T3: n.s.). Auch hier ergaben sich die signifikanten Unterschiede in der Gruppe der Skeptiker, nicht aber bei den Nichtskeptikern (32 Skeptiker: MW 77,6 (SD 9,5)

bei T1, 72,1 (SD 17,2) bei T2 und 70,2 (SD 17,2) bei T3; $F_{\text{Skeptiker}}(2, 62) = 3,2$; $p = 0,049$, signifikant; T1 vs. T2: n.s.; T1 vs. T3: $p = 0,045$, signifikant; T2 vs. T3: n.s.; 32 Nichtskeptiker: 75,0 (SD 12,1) bei T1, 70,1 (SD 16,6) bei T2 und 71,9 (SD 13,7) bei T3; $F_{\text{Nichtskeptiker}}(2, 62) = 1,9$; n.s.). Am zweiten Untersuchungstag konnten keine signifikanten Unterschiede weder in der Nichtstimulations- noch in der Stimulationsgruppe bezüglich der subjektiv gewerteten Konzentration nachgewiesen werden ($F_{\text{Nichtstimulation}}(2, 62) = 1,7$; n.s.; $F_{\text{Stimulation}}(2, 62) = 2,5$; n.s.).

5.3.4 Annehmlichkeits-/Intensitäts-Bewertung der verschiedenen n-Butanol-Konzentrationen

Zur Auswertung der Annehmlichkeits-/Intensitäts-Bewertung der verschiedenen n-Butanol-Konzentrationen sei vorweggenommen, dass es am Tag 2 nicht möglich war, Bewertungen eines einzelnen Nichtskeptikers der Nichtstimulationsgruppe zum Zeitpunkt T1* (0 min) zu erhalten, so dass diese Werte bei der Analyse nicht berücksichtigt werden konnten.

Annehmlichkeits-Bewertung der n-Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle

Die Mittelwerte der empfundenen Annehmlichkeit der n-Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle unterschieden sich nicht signifikant zu den verschiedenen Zeitpunkten am ersten Untersuchungstag (64 Probanden: MW 48,2 (SD 18,9) bei T1, 51,7 (SD 20,1) bei T2 und 48,4 (SD 20,3) bei T3; $F_{\text{Tag 1}}(2, 126) = 2,6$; n.s.). Am zweiten Untersuchungstag konnten keine signifikanten Unterschiede in der Nichtstimulationsgruppe eruiert werden (32 Probanden: MW 60,3 (SD 20,9) bei T1*, 63,6 (SD 19,4) bei T2*, 63,2 (SD 21,2) bei T3*; $F_{\text{Nichtstimulation}}(1,6, 48,7) = 1,1$; n.s.). In der Stimulationsgruppe stiegen die Werte der Annehmlichkeit der n-Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle im Laufe der Untersuchung, d.h. die Probanden empfanden den n-Butanol-Duft zunehmend angenehmer ($F_{\text{Stimulation}}(2, 62) = 11,5$; $p < 0,001$, signifikant; T1* vs. T2*: $p = 0,01$, signifikant; T1* vs. T3*: $p < 0,001$, signifikant; T2* vs. T3*: n.s.) (siehe Tab. 5.6). Dies zeigte sich auch unabhängig von der Einstellung, wobei die Skeptiker den n-Butanol-Duft drei Konzentrationsschwellen über der Geruchsschwelle im Laufe der Messungen früher als angenehmer werteten als die Nichtskeptiker ($F_{\text{Stim., Nichtsk.}}(2, 30) = 9,7$; $p = 0,001$, signifikant; T1* vs. T2*: n.s.; T1* vs. T3*: $p = 0,001$, signifikant; T2* vs. T3*: $p = 0,019$, signifikant; $F_{\text{Stim., Skep.}}(2, 30) = 6,6$; $p = 0,004$, signifikant; T1* vs. T2*: $p = 0,025$, signifikant; T1* vs. T3*: $p = 0,014$, signifikant; T2* vs. T3*: n.s.) (siehe Tab. 5.6).

Annehmlichkeits-Bewertung der höchsten n-Butanol-Konzentration

Die Mittelwerte der empfundenen Annehmlichkeit der höchsten n-Butanol-Konzentration

<i>Annehmlichkeit 0-100 (unangenehm-angenehm) der n-Butanol-Konz. drei Stufen über der Geruchsschwelle</i>	<i>Bedingung</i>	<i>Einstellung</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
bei T1* (0 min)	Stimulation	Nichtskeptiker	46,4	21,0	16
		Skeptiker	43,4	24,8	16
		Gesamt	44,9	22,7	32
bei T2* (35 min)	Stimulation	Nichtskeptiker	51,0	23,6	16
		Skeptiker	58,6	21,8	16
		Gesamt	54,8	22,7	32
bei T3* (105 min)	Stimulation	Nichtskeptiker	58,9	18,6	16
		Skeptiker	55,3	23,6	16
		Gesamt	57,1	21,0	32

Tabelle 5.6: Mittelwerte und Standardabweichungen der empfundenen Annehmlichkeit der n-Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle am Tag 2 in der Stimulationsgruppe.

unterschieden sich nicht signifikant zu den verschiedenen Zeitpunkten am ersten Untersuchungstag (64 Probanden: MW 33,9 (SD 25,5) bei T1, 36,5 (SD 26,5) bei T2 und 34,3 (SD 25,2) bei T3; $F_{\text{Tag 1}}(2, 126) = 1,6$; n.s.). Und auch am zweiten Untersuchungstag ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse - weder in der Nichtstimulations-, noch in der Stimulationsgruppe ($F_{\text{Nichtstimulation}}(2, 60) = 1,0$; n.s.; $F_{\text{Stimulation}}(2, 62) = 0,1$; n.s.).

Intensitäts-Bewertung der n-Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle

Die Mittelwerte der empfundenen Intensität der n-Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle wiesen am ersten Untersuchungstag keine signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Zeitpunkten auf (64 Probanden: MW 46,1 (SD 19,1) bei T1, 44,0 (SD 20,0) bei T2 und 45,1 (SD 18,6) bei T3; $F_{\text{Tag 1}}(2, 126) = 0,4$, n.s.). Am zweiten Untersuchungstag konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Nichtstimulationsgruppe nachgewiesen werden (32 Probanden: MW 37,9 (SD 19,0) bei T1*, 34,3 (SD 17,6) bei T2*, 34,5 (SD 17,9) bei T3*; $F_{\text{Nichtstimulation}}(2, 60) = 1,2$; n.s.). In der Stimulationsgruppe zeigte sich im Verlauf der Untersuchung allerdings eine Abnahme der empfundenen Intensität der n-Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle ($F_{\text{Stimulation}}(2, 62) = 14,5$; $p < 0,001$, signifikant; T1* vs. T2*: $p = 0,017$, signifikant; T1* vs. T3*: $p < 0,001$, signifikant; T2* vs. T3*: $p = 0,049$, signifikant) (siehe Tab. 5.7). Dies zeigte sich auch unabhängig von der Einstellung gegenüber der Wirksamkeit von Lasernadelakupunktur (Skeptiker/Nichtskeptiker):

$F_{\text{Stim.,Skep.}}(2, 30) = 5,2$; $p = 0,012$, signifikant; $F_{\text{Stim.,Nichtsk.}}(2, 30) = 10,7$; $p < 0,001$, signifikant (siehe Tab. 5.7).

<i>Intensität 0-100 (sehr schwach - sehr stark) der n-Butanol-Konz. drei Stufen über der Geruchsschwelle</i>	<i>Bedingung</i>	<i>Einstellung</i>	<i>MW</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
bei T1* (0 min)	Stimulation	Nichtskeptiker	55,0	20,9	16
		Skeptiker	48,7	21,7	16
		Gesamt	51,9	21,2	32
bei T2* (35 min)	Stimulation	Nichtskeptiker	44,4	21,6	16
		Skeptiker	35,2	19,9	16
		Gesamt	39,8	21,0	32
bei T3* (105 min)	Stimulation	Nichtskeptiker	34,2	16,6	16
		Skeptiker	31,4	18,7	16
		Gesamt	32,8	17,5	32

Tabelle 5.7: Mittelwerte und Standardabweichungen der empfundenen Intensitäten der n-Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle an Tag 2 in der Stimulationsgruppe.

Intensitäts-Bewertung der höchsten n-Butanol-Konzentration

Auch die Varianzanalyse der Mittelwerte der subjektiv empfundenen Intensität der höchsten n-Butanol-Konzentration ergaben keine signifikanten Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten am Tag 1 (64 Probanden: MW 79,7 (SD 11,7) bei T1, 79,2 (SD 13,7) bei T2 und 77,5 (SD 15,3) bei T3; $F_{\text{Tag 1}}(2, 126) = 1,1$; n.s.). Auch am zweiten Untersuchungstag konnten keine signifikanten Unterschiede in der Nichtstimulations- oder Stimulationsgruppe verzeichnet werden ($F_{\text{Nichtstimulation}}(2, 60) = 0,1$; n.s.; $F_{\text{Stimulation}}(2, 62) = 0,1$; n.s.).

Der Vergleich der Differenzen des emotionalen Befindens von T3*-T1* zwischen der Nichtstimulationsgruppe (Placebo) und der Stimulationsgruppe (Lasernadelakupunktur) lieferte ein signifikantes Ergebnis ($t(1, 62) = 2,0$; $p = 0,05$), ebenso wie der Vergleich der Differenzen der Intensität der n-Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle T3*-T1* zwischen der Nichtstimulationsgruppe und der Stimulationsgruppe ($t(1, 62) = 3,4$; $p = 0,001$).

5.3.5 Berichtete Empfindungen während der Lasernadelstimulation/ -nichtstimulation

21 der insgesamt 64 Probanden (32,8%) berichteten über Empfindungen während der Behandlung bzw. „Nicht-Behandlung“ mittels Lasernadelakupunktur am Tag 2. Dabei wurden Empfindungen in beiden Probandengruppen wahrgenommen - in der Stimulationsgruppe genauso wie in der Nichtstimulationsgruppe. Außerdem wurden die wahrgenommenen Empfindungen im Durchschnitt als sehr schwach (MW = 28,7; SD = 22,3) und wenig schmerzhaft (MW = 9,5; SD = 16,5) eingestuft.

In der Gruppe der Stimulationsgruppe berichteten insgesamt neun der 32 Probanden (28,1%) über Empfindungen während der Behandlung (Kribbeln: drei Probanden (9,4%); Wärmegefühl: ein Proband (3,1%), Schmerz: ein Proband (3,1%), Schwindel: ein Proband (3,1%), Kribbeln mit Wärmegefühl: ein Proband (3,1%), Kribbeln mit Schmerzen: ein Proband (3,1%), Wärmegefühl und Schmerzen: ein Proband (3,1%)). In der Placebogruppe (Nichtstimulationsgruppe) beschrieben insgesamt 12 der 32 Probanden (37,5%) Empfindungen während der „Nicht-Behandlung“ (Kribbeln: fünf Probanden (15,6%); Wärmegefühl: zwei Probanden (6,3%), Schmerz: zwei Probanden (6,3%), Kribbeln mit Schmerzen: zwei Probanden (6,3%), Kribbeln, Wärmegefühl und Schmerzen: ein Proband (3,1%)) (siehe Abb. 5.4). Weder die Häufigkeit aller berichteter Empfindungen zusammen, noch die Häufigkeiten der einzelnen Empfindungen, noch die Intensität oder die Schmerzhaftigkeit unterschieden sich signifikant zwischen der Stimulations- und Nichtstimulationsgruppe ($F_{\text{gesamt}}(1, 62) = 0,6$; n.s.; $F_{\text{Kribbeln}}(1, 62) = 0,9$; n.s.; $F_{\text{Wärme}}(1, 62) = 0,0$; n.s.; $F_{\text{Schmerz}}(1, 62) = 0,6$; n.s.; $F_{\text{Schwindel}}(1, 62) = 1,0$; n.s.; $F_{\text{Intensität}}(1, 19) = 0,5$; n.s.; $F_{\text{Schmerzhaftigkeit}}(1, 19) = 0,0$; n.s.). Genauso wenig ergaben sich signifikante Unterschiede im Vergleich der berichteten Empfindungen zwischen nichtskeptischen und skeptischen Probanden ($F_{\text{gesamt}}(1, 62) = 0,6$; n.s.; $F_{\text{Intensität}}(1, 19) = 0,3$; n.s.; $F_{\text{Schmerzhaftigkeit}}(1, 19) = 0,0$; n.s.).

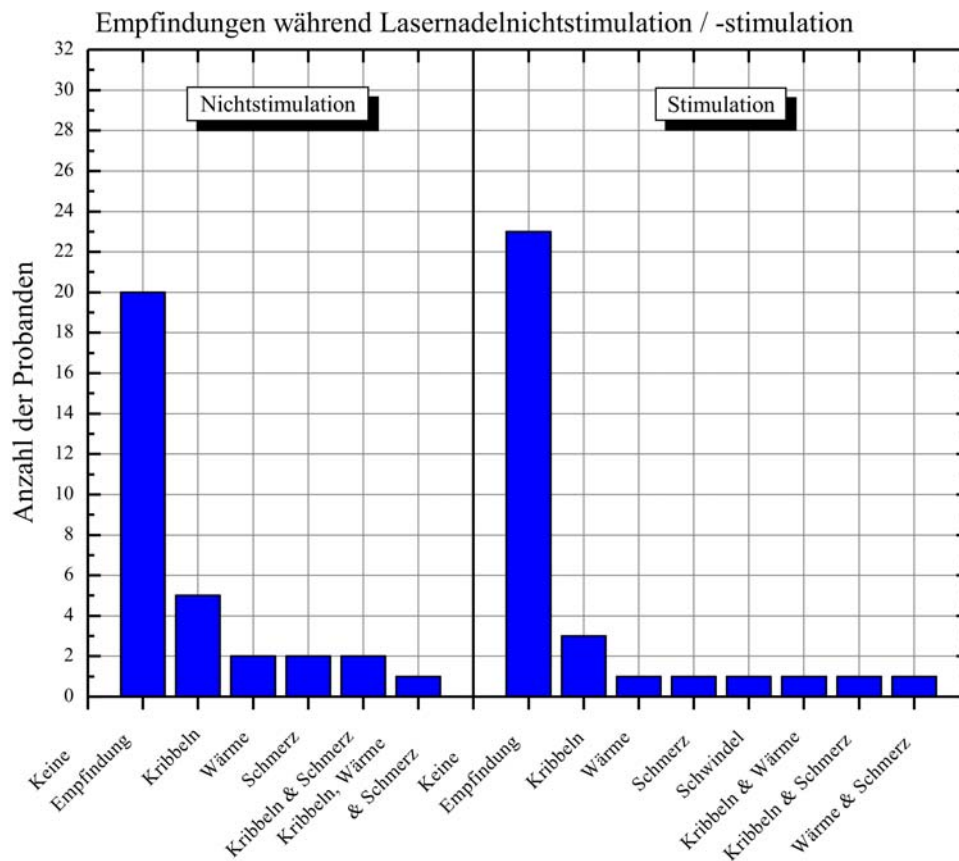


Abbildung 5.4: Häufigkeiten der jeweiligen Empfindungen während der Nichtstimulation bzw. der Stimulation mit Lasernadeln (Nichtstimulation: $n = 32$, Stimulation: $n = 32$).

6 Diskussion

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Lasernadelakupunktur einen spezifischen Effekt auf das menschliche Geruchssystem hat. Im Einzelnen konnte nachgewiesen werden, dass die Lasernadelakupunktur im Gegensatz zur Placeboakupunktur die Geruchsschwelle senkt, d.h. dass niedrigere Konzentrationen eines Duftstoffes wahrgenommen werden können. Herausragend ist bei der vorliegenden Studie auch die Feststellung, dass die Wirkung der Lasernadelstimulation auf das Geruchssystem kein Placeboeffekt ist und sich unabhängig von der Erwartungshaltung - respektive der Einstellung der Probanden gegenüber der Lasernadelakupunktur - ergibt.

6.1 Wirkung der Lasernadelstimulation

Wie bereits erwähnt, ist der Wirkmechanismus von Low Level Laser und somit der Lasernadelakupunktur letztlich noch nicht genau geklärt.

Der Wirkmechanismus der Lasernadelstimulation, der in dieser Studie zur Veränderung der Geruchssensitivität geführt hat, könnte - entsprechend der Annahme von Peres e Serra und Ashmawi (2010) - auch auf eine vermehrte Ausschüttung von Opioiden zurückzuführen sein. Schließlich bestehen rege Interaktionen zwischen dem trigeminalen und dem olfaktorischen System. Da eine trigeminale Aktivität eine Hemmung der olfaktorischen Aktivität bewirkt (Kobal & Hummel, 1988) scheint eine Hemmung der trigeminalen Aktivität und somit eine gesteigerte olfaktorische Aktivität durch ausgeschüttete Opioiden mittels Lasernadelstimulation plausibel. Auch würde dieser Effekt die signifikant zunehmende Annehmlichkeit, sowie die subjektiv gewertete Intensitätsabnahme der n-Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle in der Stimulationsgruppe im Untersuchungsverlauf erklären, da durch eine Freisetzung von Opioiden durch die Lasernadelstimulation auch die trigeminale Komponente des n-Butanol unterdrückt werden würde. Von großer Bedeutung ist im Rahmen der Annahme einer opioidvermittelten Wirkung auch die Erkenntnis von Pomeranz (1999) und Mayer (2000), dass die durch Akupunktur ausgelöste Opioidfreisetzung nicht stressinduziert ist. Schließlich ist eine stressinduzierte Analgesie im Gegensatz zur Akupunkturanalgesie nicht von anhaltender Wirkung wie Hayes (1978) unter anderem anhand des Tail-Flick-Tests bei Ratten nach Elektroschocks oder zentrifugaler Rotation zeigen konnte. Insofern muss die

Opioidfreisetzung als spezifische Wirkung der Akupunktur gewertet werden.

Auch könnten biochemische Reaktionen eine Rolle bei der Verbesserung der Geruchssensitivität durch Lasernadelstimulation spielen. Die Lasernadelstimulation wirkt vor allem auf tiefere Hautschichten ein, so dass die Energie des Laserlichts auch von Cytochromen und Porphyrinen absorbiert werden kann, welche maßgeblich an der Zellatmung und Energiekonservierung beteiligt sind (Basford, 1989; Basford, 1995; Hashmi et al., 2010; Lubart et al., 2005). Folglich könnte hierdurch die Atmungskette stimuliert werden und daraus wiederum ein höheres Membranpotential resultieren (Lubart et al., 2005). Auf diese Weise könnten bereits geringere konzentrierte Gerüche eine Aktivierung auslösen.

Möglicherweise kann die Lasernadelstimulation auch eine Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und folglich eine Expression von protektiven, antiapoptotischen, antioxidativen und proliferativen Genprodukten bedingen (Hashmi et al., 2010), die eine verlängerte Lebensdauer oder eine vermehrte Teilung der Sinneszellen in der Riechschleimhaut zur Folge haben könnte. Auf diese Weise würden mehr Rezeptoren zur Verfügung stehen. In diesem Zusammenhang ist auch an eine Regeneration von durch Noxen beschädigte Neuronen zu denken, die die Geruchssensitivität somit verbessern. Allerdings ist dieser Wirkmechanismus sicher eher im Rahmen einer Langzeitwirkung bei wiederholten Lasernadelstimulationen ähnlich dem Mechanismus der Langzeit-Potenzierung, sowie Langzeit-Unterdrückung durch synaptische Plastizität bei der Akupunkturanalgesie zu sehen (Carlsson, 2002). Hierbei kommt es durch wiederholte Akupunkturbehandlungen zu einer Reduktion bis hin zu einer kompletten Unterdrückung der Schmerzempfindung durch Abschwächung der synaptischen Kapazität (Carlsson, 2002). Innerhalb der 60 Minuten-Messungen nach einmaliger Stimulation, wie sie in der vorliegenden Studie erfolgten, scheint dieser Mechanismus als Erklärungsmodell für die verbesserte Geruchssensitivität allerdings eher unwahrscheinlich.

Ein weiteres Erklärungsmodell für die verbesserte Geruchssensitivität durch Lasernadelakupunktur wäre möglicherweise eine erhöhte Serotoninausschüttung unter Lasernadelstimulation. Eine auf diese Weise bedingte positivere Stimmungslage könnte die Geruchssensitivität ebenfalls positiv beeinflusst haben. Allerdings wird in der Literatur der Einfluss der Stimmungslage und im Speziellen der Einfluss einer schweren depressiven Störung (= major depression disorder, MDD) auf die Geruchswahrnehmung kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite wurde ein eindeutiger Nachweis einer Beeinträchtigung des Geruchsvermögens durch eine MDD erbracht (Lombion-Pouthier et al., 2006; Pause et al., 2001; Pollatos et al., 2007a; Pollatos et al., 2007b; Serby et al., 1990). Jedoch konnten andere Untersuchungen keine Wirkung von depressiven Störungen auf die Geruchswahrnehmung nachweisen (Amsterdam et al., 1987; Warner et al., 1990). Die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten Studie weisen allerdings auf eine verminderte Geruchssensitivität bei Probanden mit depressiven Symptomen hin (Pollatos et al., 2007a). Deshalb wurde in der vorliegenden Studie auch sichergestellt, dass die Probanden nicht unter depressiven Symptomen litten und wurden bei BDI-Werten über

9 ausgeschlossen. Ein möglicher Wirkmechanismus der Lasernadelakupunktur aufgrund einer Veränderung der Stimmungslage kann allerdings in dieser Studie eher ausgeschlossen werden. Zum einen sprechen die an beiden Untersuchungstagen unauffälligen BDI-Werte der Probanden als auch die subjektiv konstant gewertete emotionale Befindlichkeit - vor allem innerhalb der Stimulationsgruppe - dagegen. Zum anderen konnten Peres e Serra und Ashmawi (2010) in ihren Untersuchungen eine serotoninvermittelte Wirkung von Lasertherapie ausschließen.

Entsprechend dem Einfluss der Gemütslage auf die Geruchswahrnehmung gibt es in der Literatur auch zum Einfluss der Aufmerksamkeit auf die Geruchswahrnehmung eher kontroverse Ergebnisse. Einerseits legen die Untersuchungen von Romanos et al. (2008) nahe, dass eine erhöhte Aufmerksamkeit zu einer verminderten Geruchssensitivität führt, da unbehandelte Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eine bessere Geruchssensitivität aufweisen als gesunde Probanden oder behandelte ADHS-Patienten. Andererseits zeigten fMRT-Studien bei geschlossenen Augen unter anderem vermehrt aktivierte olfaktorische Areale (Wiesmann et al., 2006), was vermuten lässt, dass unter der Bedingung geschlossener Augen eine verstärkte Interozeption oder Konzentration auf sensorische Vorgänge wie die Geruchswahrnehmung ermöglicht und diese somit verbessert wird (Wiesmann et al., 2006). Dass durch die Lasernadelakupunktur in der vorliegenden Studie eine mögliche Modulation der Aufmerksamkeit erwirkt wurde und sich dadurch die Geruchssensitivität verbessert hätte, kann allerdings durch die nicht signifikant unterschiedlich gewertete Konzentration während des zweiten Untersuchungstages - sowohl in der Stimulations- als auch in der Nichtstimulationsgruppe - weitestgehend widerlegt werden.

Welchen Einfluss die Auswahl spezifischer olfaktorischer Akupunkturpunkte auf die verbesserte Geruchssensitivität nach Lasernadelstimulation hat, bleibt noch offen. Es scheint zwar, als würde über die Vernetzung der Meridiane eine spezifische, für die Olfaktorik relevante Stimulation ausgelöst werden, allerdings ist die genaue Funktionsweise der Punktekombinationen sowie der Meridiane letztlich nicht geklärt. Eine zunächst plausibel erscheinende Feststellung, dass Meridiane eine Art Lichtleiter darstellen und somit auch die Photonen des Laserlichts und damit Energie direkt weiterleiten würden (Schlebusch et al., 2005), konnte nicht reproduziert werden: die nach Moxibustion in der Thermographie dargestellten Meridiane beruhten vielmehr auf einem Artefakt (Litscher, 2005). Somit lässt sich der Wirkmechanismus der Lasernadelstimulation über eine direkte Weiterleitung von Energie und folglich direkter Stimulation der zentralen olfaktorischen Areale wohl nicht erklären. Möglicherweise kommt aber eine verbesserte Mikrozirkulation der Riechschleimhaut durch die spezifische Punktekombination in Betracht. Bereits Schindl et al. (2002; 1999) konnten bei einer Laserbehandlung von Patienten mit diabetischer Mikroangiopathie eine deutlich verbesserte Mikrozirkulation beobachten. Eine verbesserte Mikrozirkulation der Riechschleimhaut würde ihrerseits eine lokal gesteigerte Temperatur und damit beschleunigte chemische Reaktionen bedingen. Auf diese Weise ist ein rascherer Transport der Duftstoffmoleküle durch den Riechschleim hin zu den olfaktorischen

Rezeptorproteinen möglich. Auch liegt eine gesteigerte Produktion des durch die Glandulae olfactoriae sezernierten Schleims durch eine gesteigerte Mikrozirkulation nahe, der wiederum eine höhere Anzahl an Duftstoffmolekülen lösen könnte. Über die intrazelluläre Signalkaskade würde auf diese Weise leichter eine Depolarisation der Membran der olfaktorischen Neuronen und somit eine Auslösung von Aktionspotentialen erfolgen. Diese würden im Weiteren somit früher die entsprechende Geruchssensation bedingen.

6.2 Erwartungshaltung und Placeboeffekt

In vorangegangenen Studien wurde die Lasernadelakupunktur unter anderem mit klassischer Akupunktur, Akupressur bzw. mit Akupunktur von nicht meridianbezogenen Placebopunkten verglichen (Litscher, 2004; Litscher et al., 2004b; Litscher et al., 2005). Die vorliegende Studie ist allerdings die erste, die die Wirksamkeit der Lasernadelakupunktur im Vergleich zu einem Placeboverfahren in Form eines doppelblinden und randomisierten Designs setzt.

Die hier dargelegten Ergebnisse bestätigen und erweitern hierbei die Erkenntnisse von Tanaka und Mukaino (1999), die bereits über eine niedrigere Geruchsschwelle nach Ohrakupunktur berichteten. Im Gegensatz zu Tanaka und Mukaino konnte diese Untersuchung dank der Lasernadelakupunktur allerdings mit einem doppelblinden, randomisierten Studiendesign und einer effektiven Placebomethode durchgeführt werden. Darüber hinaus wurde zur Untersuchung der olfaktorischen Funktion in der vorliegenden Studie gezielt die Bestimmung der Geruchsschwelle gewählt, da diese eine wiederholte intraindividuelle Testung ohne Auftreten eines Lerneffekts oder einer Adaptation erlaubt und somit ein mögliches falsch-positives Ergebniss unter Placebostimulation ausschließt (Albrecht et al., 2008).

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten unter anderem, dass sich Nichtskeptiker und Skeptiker in ihrer Reaktion auf eine Lasernadelstimulation nicht unterscheiden. Das heißt die Erwartungshaltung hat keinen Einfluss auf die Wirkung oder das Ausmaß der Wirkung der Lasernadelstimulation. Diese Erkenntnis bestärkt die Ergebnisse von Pariente et al. (2005), die ebenfalls in einer Studie darlegen konnten, dass die Erwartungshaltung keinen Einfluss auf die Wirkung der Akupunktur hat.

Auch werfen die vorgelegten Daten ein neues Licht auf die GERAC-Studie. Wie bereits im theoretischen Hintergrund kurz skizziert, stellte sich in der GERAC-Studie bei der Behandlung von Migräne-Kopfschmerz sowohl die Verum-Akupunktur (Akupunktur von realen Akupunkturpunkten) als auch die Sham-Akupunktur (Akupunktur von definierten nicht meridianbezogenen Punkten) als wirksam dar (Diener et al., 2006). Die hier vorgelegten Resultate widerlegen die Spekulationen, dass die Ergebnisse der Sham-Gruppe der GERAC-Studie im Rahmen einer positiven Erwartungshaltung der Patienten (Endres et al., 2007) oder aufgrund eines starken Placeboeffekts (Diener et al., 2006) zu werten seien. Stattdessen bekräftigen

die Ergebnisse der vorgelegten Studie die Ausführungen von Thalmann (2005). Er kritisierte hierbei vor allem, dass die Sham-Akupunktur der GERAC-Studie suboptimal gewählt worden sei, da die Akupunkturpunkte der Sham-Akupunktur in den sogenannten Headschen Zonen definiert wurden, die wiederum über einen Reflexbogen mit bestimmten Organen verbunden sind und diese damit in Ihrer Funktion beeinflussen können. Auf diese Weise scheint auch eine Schmerzreduktion über Sham-Akupunktur möglich zu sein, die folglich auch ähnlich effektiv wie die der Real-Akupunktur erscheinen mag, sofern die Stimulationspunkte beider Methoden in derselben Headschen Zone gewählt werden (Thalmann, 2005). Thalmann schlägt infolgedessen eine Wahl von Sham-Akupunkturpunkten in einem Mindestabstand von zwei Headschen Zonen zu dem entsprechenden Real-Akupunkturpunkt vor. Noch leichter lässt sich diese Problematik mit der in dieser Studie gewählten Placebo-Akupunktur im Sinne einer Nichtstimulation umgehen, wodurch man ein „echtes“ Placeboverfahren erhält.

6.3 Subjektive Bewertungen

In einer Zwischenanalyse der GERAC-Studie zeigten sich zwei Drittel der Frauen und nur die Hälfte der Männer zufrieden mit dem erzielten Effekt der Akupunkturbehandlung (Litscher et al., 2004c). In der vorliegenden Studie konnten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern erhoben werden. Weder in den olfaktorischen Schwellentestungen, noch in den psychometrischen Bewertungen (emotionales Befinden, Aufregung, Konzentration, Annehmlichkeit und Intensität des dargebotenen Duftstoffs) ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Probanden. Allerdings wurden in der vorliegenden Studie deutlich weniger Probanden im Vergleich zur GERAC-Studie untersucht. Ob dieser Unterschied der geschlechtsbezogenen Daten allerdings der untersuchten Probandenzahl zugrunde liegt oder aber insuffizienter Punktekombinationen in der GERAC-Studie mangels einer Abstimmung auf ein individuelles Krankheitsbild (wie es der GERAC-Studie auch vorgeworfen wird) (Thalmann, 2005), bleibt letztlich offen.

Darüber hinaus zeigen die vorgelegten Ergebnisse, dass die Lasernadelstimulation keinerlei Einfluss auf die subjektiven Bewertungen hinsichtlich der Aufregung oder der Konzentration sowie der empfundenen Annehmlichkeit und Intensität der höchsten Konzentration von n-Butanol aufweist. Allerdings beeinflusste die Lasernadelstimulation wohl die Annehmlichkeit und Intensität der n-Butanol Konzentration drei Stufen oberhalb der bestimmten Geruchsschwelle eine Stunde nach der Stimulation (T3*): zu diesem Zeitpunkt empfanden die Probanden der Stimulationsgruppe die Konzentration von n-Butanol drei Stufen oberhalb der bestimmten Geruchsschwelle deutlich angenehmer und bewerteten die Intensität dieser n-Butanol Konzentration als weniger intensiv im Vergleich zur Nichtstimulations-Gruppe. Dieses Resultat würde sich im Rahmen einer opioidvermittelten Wirkung der Lasernadelstimulation - wie bereits oben aufgeführt - erklären.

Darüber hinaus unterstützen die Daten dieser Studie die Annahme, dass Lasernadelakupunktur wenn überhaupt nur wenige Nebenwirkungen aufweist. Sowohl die Probanden der Stimulationsgruppe als auch die Probanden der Nichtstimulationsgruppe (Placebogruppe) berichteten über ähnliche Empfindungen (Kribbeln, Wärmegefühl, Schmerzen, Schwindel) und dies in der gleichen Häufigkeit sowie in der gleichen Intensität. Diese Ergebnisse wiederum bestätigen die Erkenntnisse von Litscher et al. (2004a; 2002), dass die Lasernadelstimulation für den Probanden nicht spürbar und somit von einem Nichtstimulationsmodus nicht unterscheidbar ist. Genau dieser Aspekt ist von wesentlicher Bedeutung, da somit die Lasernadelstimulation ein validiertes Placeboverfahren im Bereich der (Lasernadel-)Akupunkturforschung darstellt und folglich ein effektives doppelblindes Studiendesign ermöglicht.

7 Ausblick

Zusammenfassend lässt sich die beobachtete verbesserte Geruchssensitivität durch einmalige Lasernadelstimulation am ehesten durch biochemische Reaktionen im Sinne einer photochemischen Stimulation der Atmungskette erklären. Auch eine Ausschüttung von Opioiden und somit einer Beeinflussung des trigeminalen und konsekutiv des olfaktorischen Systems muss in Betracht gezogen werden. An dieser Stelle wäre eine nachfolgende Untersuchung mittels Naloxon-Gabe und somit Hemmung einer opioidbedingten Wirkung - entsprechend der Studien zur Akupunkturanalgesie (Irnich & Beyer, 2002) - sicherlich aufschlussreich.

Die in dieser Studie erfasste Wirkung von Lasernadelstimulation auf die Geruchssensitivität konnte bereits am Ende der Stimulationszeit, das heißt nach 25 Minuten, gemessen werden. Diese Wirkung hielt bis zum Ende der vorgegebenen Untersuchungszeit an, also bis mindestens 70 Minuten nach der Stimulation. Dabei unterschieden sich die Geruchsschwellenwerte, die zu beiden Zeitpunkten nach Stimulation gemessen wurden, nicht signifikant voneinander. Leider konnte mit dem hier zugrunde liegenden Studiendesign nicht ermittelt werden, wie lange dieser Effekt anhielt und ob es im weiteren Verlauf zu einem Anstieg oder gar weiterem Abfall der Geruchsschwelle kam oder ob diese auf dem neu ermittelten Niveau stabil blieb. Dies sollte in weiterführenden Studien geklärt werden.

Eine dauerhafte Veränderung der synaptischen Plastizität und demzufolge einer dauerhaften Verbesserung der Geruchssensitivität entsprechend dem von Carlsson (2002) beschriebenen Mechanismus bei der Akupunkturanalgesie scheint durch einmalige Lasernadelstimulation eher unwahrscheinlich. Jedoch gilt es diesbezüglich zu prüfen, ob durch mehrmalige Stimulationen der Effekt gegebenenfalls verlängert werden oder sogar dauerhaft bestehend erwirkt werden kann. Dies sollte ebenfalls Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Vom Standpunkt der Ergebnisse dieser Studie aus ist zwar noch nicht klar, ob Akupunktur eine effektive Behandlungsmethode bei olfaktorischen Dysfunktionen darstellt, allerdings legen die Ergebnisse nahe, dass Akupunktur - und im Speziellen Lasernadelakupunktur - spezifische Effekte auf das Geruchssystem hat. Dies liefert wiederum eine logische Begründung, um die therapeutische Wirksamkeit von Akupunktur bei olfaktorischen Dysfunktionen zu untersuchen. In vorangegangenen Studien konnten Baxter et al. (1994) und Rochkind et al. (2007) bei Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung von Laserbestrahlung auch einen direkten Effekt auf Nerven aufzeigen. Es liegt daher nahe, dass wiederholte Lasernadelstimulationen auf

diesem Wege auch bei Nervenläsionen des N. olfactorius - z.B. bei olfaktorischer Dysfunktion infolge eines grippalen Infekts - von Nutzen sein könnten und eine Verbesserung der Geruchssensitivität bewirken könnten. Auch dieser Aspekt sollte im Rahmen weiterführender Studien mittels hyp- oder anosmischer Patienten untersucht werden.

8 Zusammenfassung

Bisherige Studien verglichen die Lasernadelakupunktur lediglich mit der klassischen Akupunktur, der Akupressur oder der Akupunktur von nicht meridianbezogenen Placebopunkten, nicht aber mit einer zuverlässigen Placebomethode. Die vorgelegte Studie ist wohl die erste, die die Wirkung der Lasernadelakupunktur mit einer zuverlässigen Placebomethode in einem doppelblindem, randomisierten Design untersucht.

Das Ziel dieser Studie war, auf der einen Seite die Wirkung der Lasernadelakupunktur auf die Geruchssensitivität zu untersuchen, und auf der anderen Seite darzustellen, ob die individuelle Einstellung der Probanden gegenüber (Lasernadel-) Akupunktur die Wirkung beeinflusst. Hierzu wurde die olfaktorische Sensitivität an zwei Tagen zu jeweils drei festgelegten Zeitpunkten mittels der Sniffin' Sticks Schwellentestung bei 64 gesunden Probanden untersucht. Die Probanden wurden untergliedert in 32 Testpersonen, die eine positive Haltung gegenüber der Wirkung von Lasernadelakupunktur zeigten (Nichtskeptiker) und 32 Testpersonen, die eine skeptische Position gegenüber der Wirkung bezogen (Skeptiker). Die Schwellentestung wurde dabei dreimal am Tag 1 (zu den Zeitpunkten $T1 = 0$ min, $T2 = 35$ min und $T3 = 105$ min) ohne Lasernadelakupunktur als Kontrollbedingung (Baseline) und am Tag 2 (zu den Zeitpunkten $T1^* = 0$ min, $T2^* = 35$ min und $T3^* = 105$ min) in randomisierten Gruppen (Stimulation/Nichtstimulation) durchgeführt. Weibliche und männliche Probanden als auch Skeptiker und Nichtskeptiker wurden dabei gleichsam auf die jeweiligen Gruppen aufgeteilt. Die Stimulation bzw. Nichtstimulation erfolgte gemäß einem doppelblinden Design. Unter Lasernadelakupunktur zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Geruchssensitivität, d. h. eine Verbesserung der olfaktorischen Sensitivität, sowohl zum Zeitpunkt $T2^*$ als auch zum Zeitpunkt $T3^*$. Wohingegen sich keine Veränderungen der Schwellen in der Kontrollbedingung (Baseline) am Tag 1 oder in der Placebo-Gruppe nachweisen ließen. Die beobachtete Wirkung der Lasernadelakupunktur auf die olfaktorische Sensitivität unterschied sich dabei zu keinem Zeitpunkt zwischen Skeptikern und Nichtskeptikern.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die Lasernadelakupunktur eine effektive Methode darstellt, um die Geruchssensitivität nach einer einmaligen Stimulation für mindestens eine Stunde zu verbessern. Darüber hinaus unterstreichen diese Ergebnisse auch die Annahme, dass (Lasernadel-) Akupunktur im Allgemeinen eine effektive Behandlungsmethode bieten könnte, da in der vorgelegten Studie gezeigt wurde, dass die beobachtete Wirkung nicht auf einen Placeboeffekt zurückzuführen ist und sich unabhängig von der Er-

wartungshaltung bzw. Einstellung gegenüber der Methode ergibt. Diese Befunde belegen, dass Akupunktur spezifische Effekte auf das Geruchssystem hat und somit eine effektive Behandlungsmethode für verschiedene olfaktorische und gustatorische Störungen darstellen könnte. Dies soll in weiterführenden Studien untersucht werden.

9 Summary

In previous studies laserneedle acupuncture has been compared to classic acupuncture, acupressure, or acupuncture of non-meridian placebo-points, but not to a reliable placebo method. To our knowledge our study is the first to validate the effectiveness of laserneedle acupuncture in comparison to placebo in a double-blinded, randomized design.

The object of the present study was to investigate the influence of laserneedle acupuncture on the olfactory sensitivity on the one hand and on the other hand whether the attitude towards laserneedle acupuncture would affect the results. Therefore olfactory sensitivity was tested on two days at three times each day using the olfactory detection threshold subtest of the Sniffin' Sticks test battery in sixty-four healthy subjects. The subjects were subdivided into thirty-two test persons showing a positive attitude towards the effects of laserneedle acupuncture (non-sceptics) and thirty-two test persons who were sceptic about its effects (sceptics). The testing was conducted three times on day one (at T1 = 0 min, T2 = 35 min and T3 = 105 min) without any laserneedle acupuncture (baseline) and three times on day two (at T1* = 0 min, T2* = 35 min and T3* = 105 min), when subjects were randomized in a non-stimulation (i.e. placebo) and a stimulation (i.e. laserneedle acupuncture) group. Female and male subjects as well as sceptics and non-sceptics were uniformly distributed. Stimulation or non-stimulation was performed in a double-blinded design. Regarding laserneedle acupuncture a significant increase in olfactory sensitivity was observed at both, T2* and T3*, whereas no significant changes were found in the baseline or placebo group. The observed effects of laserneedle acupuncture on olfactory sensitivity did not differ between sceptics and non-sceptics.

In conclusion, the results of this study reveal that laserneedle acupuncture is an effective method to improve olfactory sensitivity after one session of stimulation for at least one hour. Moreover, these results support the assumption that (laserneedle) acupuncture is effective in general, as we were able to show that the effects are not due to a placebo effect, and were independent from the attitude or expectancy towards the stimulation method. These results demonstrate that acupuncture has specific effects on the olfactory system and therefore possibly provide an effective treatment for several olfactory and gustatory dysfunctions, which should be investigated in further studies.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Aufbau des peripheren olfaktorischen Systems	10
2.2	Aufbau des zentralen olfaktorischen Systems	11
2.3	Darstellung der Leitbahnen der Körperakupunktur	18
2.4	Aufbau eines Lasers	25
2.5	Funktionsprinzip eines Lasers	26
2.6	Darstellung der Eigenschaften von Licht	27
4.1	Schwellentest	35
4.2	Darbietung der Sniffin' Sticks	36
4.3	LASERneedle® Gerät der Firma Ronbar AG	37
4.4	Aktivierete Lasernadel des LASERneedle® Gerätes	37
4.5	Lokalisation von Di 4 (He Gu)	38
4.6	Lokalisation von Di 20 (Ying Xiang)	39
4.7	Lokalisation des Meisterpunktes der Qi-Bewegung	39
4.8	a) Einteilung der Probanden. b) Versuchsablauf.	42
4.9	Aufsuchen (a) und Lagekontrolle (b) des Punktes Di 4	44
4.10	Aufsuchen (a) und Lagekontrolle (b) des Punktes Di 20	44
4.11	Illustrierte Realakupunktur mittels Stimulation (a) und illustrierte Placeboakupunktur mittels Nichtstimulation von Lasernadeln (b)	45
4.12	Illustrierte Stimulation von Di 20 (a) und Di 4 (b)	45
4.13	Illustrierte Schwellentestung nach 25 Minuten Stimulation	46
5.1	Mittelwerte der Geruchsschwellen zu den verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von der Bedingung	50
5.2	Mittelwerte der Geruchsschwellen zu den verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von der Einstellung an Tag 1	51
5.3	Mittelwerte der Geruchsschwellen zu den verschiedenen Zeitpunkten in Abhängigkeit von der Einstellung an Tag 2	54
5.4	Häufigkeiten der jeweiligen Empfindungen während der Nichtstimulation bzw. der Stimulation mit Lasernadeln	60

Tabellenverzeichnis

5.1	Verteilung der Händigkeit	48
5.2	Ermittelte Geruchsschwellenwerte für n-Butanol am Tag 1	49
5.3	Ermittelte Geruchsschwellenwerte für n-Butanol am Tag 2.	52
5.4	Ermittelte Geruchsschwellenwerte der Nichtskeptiker für n-Butanol am Tag 2	52
5.5	Ermittelte Geruchsschwellenwerte der Skeptiker für n-Butanol am Tag 2 . . .	53
5.6	Mittelwerte und Standardabweichungen der empfundenen Annehmlichkeit der n-Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle am Tag 2 in der Stimulationsgruppe	57
5.7	Mittelwerte und Standardabweichungen der empfundenen Intensitäten der n- Butanol-Konzentration drei Stufen über der Geruchsschwelle an Tag 2 in der Stimulationsgruppe.	58

Literaturverzeichnis

- Aitken, R.C., 1969. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc R Soc Med* 62, 989-993.
- Albrecht, J., Anzinger, A., Kopietz, R., Schopf, V., Kleemann, A.M., Pollatos, O., Wiesmann, M., 2008. Test-retest reliability of the olfactory detection threshold test of the Sniffin' sticks. *Chem Senses* 33, 461-467.
- Albrecht, J., Kopietz, R., Frasnelli, J., Wiesmann, M., Hummel, T., Lundstrom, J.N., 2010. The neuronal correlates of intranasal trigeminal function - an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Res Rev* 62, 183-196.
- Albrecht, J., Wiesmann, M., 2006. [The human olfactory system: Anatomy and physiology]. *Nervenarzt* 77, 931-939.
- Amsterdam, J.D., Settle, R.G., Doty, R.L., Abelman, E., Winokur, A., 1987. Taste and smell perception in depression. *Biol Psychiatry* 22, 1481-1485.
- Basford, J.R., 1989. Low-energy laser therapy: controversies and new research findings. *Lasers Surg Med* 9, 1-5.
- Basford, J.R., 1995. Low intensity laser therapy: still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med* 16, 331-342.
- Baxter, G.D., Walsh, D.M., Allen, J.M., Lowe, A.S., Bell, A.J., 1994. Effects of low intensity infrared laser irradiation upon conduction in the human median nerve in vivo. *Exp Physiol* 79, 227-234.
- Bayat, M., Ansari, A., Hekmat, H., 2004. Effect of low-power helium-neon laser irradiation on 13-week immobilized articular cartilage of rabbits. *Indian J Exp Biol* 42, 866-870.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4, 561-571.
- Bihari, I., Mester, A., 1989. The biostimulative effect of low level laser therapy of long-standing crural ulcers using helium neon laser, helium neon plus infrared lasers, and noncoherent light: preliminary report of a randomized double blind comparative study. *Laser Therapy* 1, 97-98.
- Boyle, J.A., Frasnelli, J., Gerber, J., Heinke, M., Hummel, T., 2007a. Cross-modal integration of intranasal stimuli: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 149, 223-231.
- Boyle, J.A., Heinke, M., Gerber, J., Frasnelli, J., Hummel, T., 2007b. Cerebral Activation to Intranasal Chemosensory Trigeminal Stimulation. *Chem Senses* (electronic publication ahead of print).
- Bradley, M.M., Lang, P.J., 1994. Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 25, 49-59.
- Brand, G., 2006. Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neurosci Biobehav Rev*

30, 908-917.

Breitbart, H., Levinshal, T., Cohen, N., Friedmann, H., Lubart, R., 1996. Changes in calcium transport in mammalian sperm mitochondria and plasma membrane irradiated at 633 nm (HeNe laser). *J Photochem Photobiol B* 34, 117-121.

Bromley, S.M., 2000. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician* 61, 427-436, 438.

Buchel, C., Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., 2002. Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22, 970-976.

Buck, L., Axel, R., 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65, 175-187.

Cain, W.S., 1976. Olfaction and the common chemical sense: some psychophysical contrasts. *Sens Processes* 1, 57-67.

Cain, W.S., Murphy, C.L., 1980. Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature* 284, 255-257.

Calof, A.L., Hagiwara, N., Holcomb, J.D., Mumm, J.S., Shou, J., 1996. Neurogenesis and cell death in olfactory epithelium. *J Neurobiol* 30, 67-81.

Cao, X.D., Xu, S.F., Lu, W.X., 1983. Inhibition of sympathetic nervous system by acupuncture. *Acupunct Electrother Res* 8, 25-35.

Carlsson, C., 2002. Acupuncture mechanisms for clinically relevant long-term effects – reconsideration and a hypothesis. *Acupunct Med* 20, 82-99.

Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D., Julius, D., 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389, 816-824.

Chao, D.M., Shen, L.L., Tjen, A.L.S., Pitsillides, K.F., Li, P., Longhurst, J.C., 1999. Naloxone reverses inhibitory effect of electroacupuncture on sympathetic cardiovascular reflex responses. *Am J Physiol* 276, H2127-2134.

Cleland, T.A., Linster, C., 2003. Central olfactory structures. In: Doty, R.L. (Ed.), *Handbook of olfaction and gustation*, Marcel Dekker, New York, 165-180.

Cometto-Muniz, J.E., Cain, W.S., 1998. Trigeminal and olfactory sensitivity: comparison of modalities and methods of measurement. *Int Arch Occup Environ Health* 71, 105-110.

Cornsweet, T.N., 1962. The staircase-method in psychophysics. *Am J Psychol* 75, 485-491. Dade, L.A., Zatorre, R.J., Jones-Gotman, M., 2002. Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain* 125, 86-101.

Dalton, P., Wysocki, C.J., 1996. The nature and duration of adaptation following long-term odor exposure. *Percept Psychophys* 58, 781-792.

Damm, M., Temmel, A., Welge-Lussen, A., Eckel, H.E., Kreft, M.P., Klussmann, J.P., Gudziol, H., Huttenbrink, K.B., Hummel, T., 2004. [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany,

Austria and Switzerland]. *HNO* 52, 112-120.

de Leeuw, R., Albuquerque, R., Okeson, J., Carlson, C., 2005. The contribution of neuroimaging techniques to the understanding of supraspinal pain circuits: implications for orofacial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100, 308-314.

Deems, D.A., Doty, R.L., Settle, R.G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A.F., Kimmelman, C.P., Brightman, V.J., Snow, J.B., Jr., 1991. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117, 519-528.

Devinsky, O., Morrell, M.J., Vogt, B.A., 1995. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118 (Pt 1), 279-306.

Diener, H.C., Kronfeld, K., Boewing, G., Lungenhausen, M., Maier, C., Molsberger, A., Tegenthoff, M., Trampisch, H.J., Zenz, M., Meinert, R., 2006. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol* 5, 310-316.

Doty, R.L., 1986. Odor-guided behavior in mammals. *Experientia* 42, 257-271.

Doty, R.L., 1991. Olfactory system. In: Getchell, T.V., Doty, R.L., Bartoshuk, L.M., Snow, J.B., Jr (Eds.), *Smell and taste in health and disease*, Raven Press, New York, 175-199.

Doty, R.L., 1997. Studies of human olfaction from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Chem Senses* 22, 565-586.

Doty, R.L., 2005. Clinical studies of olfaction. *Chem Senses* 30 Suppl 1, i207-i209.

Doty, R.L., 2009. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol* 29, 74-81.

Doty, R.L., Bromley, S.M., 2004. Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 37, 1229-1254.

Doty, R.L., Brugger, W.E., Jurs, P.C., Orndorff, M.A., Snyder, P.J., Lowry, L.D., 1978. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav* 20, 175-185.

Doty, R.L., Mishra, A., 2001. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope* 111, 409-423.

Doty, R.L., Philip, S., Reddy, K., Kerr, K.L., 2003. Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. *J Hypertens* 21, 1805-1813.

Doty, R.L., Shaman, P., Applebaum, S.L., Giberson, R., Siksorski, L., Rosenberg, L., 1984. Smell identification ability: changes with age. *Science* 226, 1441-1443.

Endres, H.G., Diener, H.C., Maier, C., Boewing, G., Trampisch, H.J., Zenz, M., 2007. Akupunktur bei chronischen Kopfschmerzen. *Deutsches Ärzteblatt* Jg. 104, 114-125.

Fink, M., Wolkenstein, E., Karst, M., Gehrke, A., 2002. Acupuncture in chronic epicondylitis: a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 41, 205-209.

Focks, C., Hillenbrand, N., 2000. Leitfaden Traditionelle Chinesische Medizin - Schwerpunkt Akupunktur. Urban & Fischer Verlag, München, 40-149.

Frasnelli, J., Hummel, T., 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262, 231-235.

- Frasnelli, J., Schuster, B., Hummel, T., Olfactory dysfunction affects thresholds to trigeminal chemosensory sensations. *Neurosci Lett* 468, 259-263.
- Frye, R.E., Schwartz, B.S., Doty, R.L., 1990. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *Jama* 263, 1233-1236.
- Gleditsch, J., 1988. *Mundakupunktur. Ein Schlüssel zum Verständnis regulativer Funktionssysteme.* Biologisch-Medizinische Verlagsgesellschaft, Schorndorff.
- Gori, L., Firenzuoli, F., 2007. Ear acupuncture in European traditional medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* 4, 13-16.
- Gottfried, J.A., 2006. Smell: central nervous processing. *Adv Oto-Rhino-Laryngol* 63, 44-69.
- Gould, G., 1959. The LASER, Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, In: The Ann Arbor conference on optical pumping, the University of Michigan, June 15 through June 18, 1959. Franken, P., Sands, H., Michigan, 128.
- Graziadei, P.P., Graziadei, G.A., 1979. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. *J Neurocytol* 8, 1-18.
- Graziadei, P.P., Karlan, M.S., Graziadei, G.A., Bernstein, J.J., 1980. Neurogenesis of sensory neurons in the primate olfactory system after section of the fila olfactoria. *Brain Res* 186, 289-300.
- Groth-Marnat, G., 2009. *Handbook of Psychological Assessment.* John Wiley & Sons, New Jersey.
- Gunn, C.C., Milbrandt, W.E., Little, A.S., Mason, K.E., 1980. Dry needling of muscle motor points for chronic low-back pain: a randomized clinical trial with long-term follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)* 5, 279-291.
- Haker, E., Egekvist, H., Bjerring, P., 2000. Effect of sensory stimulation (acupuncture) on sympathetic and parasympathetic activities in healthy subjects. *J Auton Nerv Syst* 79, 52-59.
- Handwerker, H.O., Iggo, A., Zimmermann, M., 1975. Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious skin stimuli. *Pain* 1, 147-165.
- Hashmi, J.T., Huang, Y.Y., Osmani, B.Z., Sharma, S.K., Naeser, M.A., Hamblin, M.R., 2010. Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation. *Pm R* 2, S292-305.
- Hayes, R.L., Bennett, G.J., Newlon, P.G., Mayer, D.J., 1978. Behavioral and physiological studies of non-narcotic analgesia in the rat elicited by certain environmental stimuli. *Brain Res* 155, 69-90.
- Heilmann, S., Huettenbrink, K.B., Hummel, T., 2004a. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 18, 29-33.
- Heilmann, S., Just, T., Goktas, O., Hauswald, B., Huttenbrink, K.B., Hummel, T., 2004b. [Effects of systemic or topical administration of corticosteroids and vitamin B in patients with olfactory loss]. *Laryngorhinootologie* 83, 729-734.
- Hempfen, C.-H., 2000. *dtv-Atlas Akupunktur.* Deutscher Taschenbuch Verlag GmbH & Co. KG, München, 11-55.
- Herz, R.S., Eliassen, J., Beland, S., Souza, T., 2004. Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia* 42, 371-378.

- Hui, K.K., Liu, J., Marina, O., Napadow, V., Haselgrove, C., Kwong, K.K., Kennedy, D.N., Makris, N., 2005. The integrated response of the human cerebro-cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at ST 36 as evidenced by fMRI. *Neuroimage* 27, 479-496.
- Hummel, T., Barz, S., Lotsch, J., Roscher, S., Kettenmann, B., Kobal, G., 1996. Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity. *Chem Senses* 21, 75-79.
- Hummel, T., Livermore, A., 2002. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occup Environ Health* 75, 305-313.
- Hummel, T., Livermore, A., Hummel, C., Kobal, G., 1992. Chemosensory event-related potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84, 192-195.
- Hummel, T., Nordin, S., 2005. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol* 125, 116-121.
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hahner, A., Weidenbecher, M., Huttenbrink, K.B., 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 119, 496-499.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S.R., Pauli, E., Kobal, G., 1997. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22, 39-52.
- Hyland, M.E., Lewith, G.T., Westoby, C., 2003. Developing a measure of attitudes: the holistic complementary and alternative medicine questionnaire. *Complement Ther Med* 11, 33-38.
- Hyvarinen, J., Karlsson, M., 1977. Low-resistance skin points that may coincide with acupuncture loci. *Med Biol* 55, 88-94.
- Iannilli, E., Del Gratta, C., Gerber, J.C., Romani, G.L., Hummel, T., 2008. Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli. *Pain* 139, 376-388.
- Irnich, D., Beyer, A., 2002. [Neurobiological mechanisms of acupuncture analgesia]. *Schmerz* 16, 93-102.
- Jin, H.O., Zhou, L., Lee, K.Y., Chang, T.M., Chey, W.Y., 1996. Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta-endorphin and somatostatin. *Am J Physiol* 271, G524-530.
- Klinke, R., Silbernagl, S., 2001. *Lehrbuch der Physiologie*. Georg Thieme Verlag, 639-644, 547-548, 553-576.
- Kneubühl, F.K., Sigrist, M.W., 1989. *Laser*. B.G. Teubner Stuttgart, Stuttgart.
- Kobal, G., Hummel, C., 1988. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71, 241-250.
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., Wolf, S., 1996. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 34, 222-226.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C.M., Seeber, H., Pauli, E., Hummel, T., 2000. Multicenter investigation of 1036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and

- olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257, 205-211.
- Koizuka, I., Yano, H., Nagahara, M., Mochizuki, R., Seo, R., Shimada, K., Kubo, T., Nogawa, T., 1994. Functional imaging of the human olfactory cortex by magnetic resonance imaging. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 56, 273-275.
- Landis, B.N., Scheibe, M., Weber, C., Berger, R., Bramerson, A., Bende, M., Nordin, S., Hummel, T., 2005. Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *J Neurol* 257, 1303-1308.
- Levy, L.M., Henkin, R.I., Hutter, A., Lin, C.S., Martins, D., Schellinger, D., 1997. Functional MRI of human olfaction. *J Comput Assist Tomogr* 21, 849-856.
- Lian, Y.-L., Chen, C.-Y., Hammes, M., Kolster, B.C., 1999. *Seirin-Bildatlas der Akupunktur - Darstellung der Akupunkturpunkte*. Koenemann Verlagsgesellschaft mbH, Marburg.
- Linde, K., Witt, C.M., Streng, A., Weidenhammer, W., Wagenpfeil, S., Brinkhaus, B., Willich, S.N., Melchart, D., 2007. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain* 128, 264-271.
- Litscher, G., 2003. Cerebral and peripheral effects of laser needle-stimulation. *Neurol Res* 25, 722-728.
- Litscher, G., 2004. Effects of acupressure, manual acupuncture and Laserneedle acupuncture on EEG bispectral index and spectral edge frequency in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 21, 13-19.
- Litscher, G., 2005. Infrared thermography fails to visualize stimulation-induced meridian-like structures. *Biomed Eng Online* 4, 38.
- Litscher, G., Nemetz, W., Smolle, J., Schwarz, G., Schikora, D., Uranus, S., 2004a. [Histological investigation of the micromorphological effects of the application of a laser needle – results of an animal experiment]. *Biomed Tech (Berl)* 49, 2-5.
- Litscher, G., Rachbauer, D., Ropele, S., Wang, L., Schikora, D., Fazekas, F., Ebner, F., 2004b. Acupuncture using laser needles modulates brain function: first evidence from functional transcranial Doppler sonography and functional magnetic resonance imaging. *Lasers Med Sci* 19, 6-11.
- Litscher, G., Schikora, D., 2002. Cerebral vascular effects of non-invasive laserneedles measured by transorbital and transtemporal Doppler sonography. *Lasers Med Sci* 17, 289-295.
- Litscher, G., Schikora, D., 2004. *Lasernadel-Akupunktur - Wissenschaft und Praxis*. Pabst Science Publishers, Lengerich, Berlin, Bremen, Miami, Riga, Viernheim, Wien, Zagreb.
- Litscher, G., Wang, L., Huber, E., Schikora, D., Schwarz, G., 2004c. [Quantification of gender specific thermal sensory and pain threshold before and after laser needle stimulation]. *Biomed Tech (Berl)* 49, 106-110.
- Litscher, G., Wang, L., Schwarz, G., Schikora, D., 2005. [Increases of intracranial pressure and changes of blood flow velocity due to acupressure, needle and laser needle acupuncture?]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 12, 190-195.
- Lombion-Pouthier, S., Vandell, P., Nezelof, S., Haffen, E., Millot, J.L., 2006. Odor perception in patients with mood disorders. *J Affect Disord* 90, 187-191.
- Lotsch, J., Lange, C., Hummel, T., 2004. A simple and reliable method for clinical assessment of odor

thresholds. *Chem Senses* 29, 311-317.

Lubart, R., Eichler, M., Lavi, R., Friedman, H., Shainberg, A., 2005. Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity. *Photomed Laser Surg* 23, 3-9.

Maciocia, G., 1997. *Die Grundlagen der Chinesischen Medizin - Ein Lehrbuch für Akupunkteure und Arzneimitteltherapeuten*. Verlag für Ganzheitliche Medizin Dr. Erich Wühr GmbH, Kötzing/Bayer. Wald, 1-15, 46-53.

Mackenzie, R.A., Burke, D., Skuse, N.F., Lethlean, A.K., 1975. Fibre function and perception during cutaneous nerve block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38, 865-873.

Magrassi, L., Graziadei, P.P., 1995. Cell death in the olfactory epithelium. *Anat Embryol (Berl)* 192, 77-87.

Maiman, T., 1960. Stimulated Optical Radiation in Ruby. *Nature* 187, 493-494.

Mainland, J.D., Johnson, B.N., Khan, R., Ivry, R.B., Sobel, N., 2005. Olfactory impairments in patients with unilateral cerebellar lesions are selective to inputs from the contralesional nostril. *J Neurosci* 25, 6362-6371.

Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., Buck, L.B., 1999. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 96, 713-723.

Mayer, D.J., 2000. Biological mechanisms of acupuncture. *Prog Brain Res* 122, 457-477.

Mester, E., Mester, A.F., Mester, A., 1985. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med* 5, 31-39.

Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R.M., DiNardo, L.J., Reiter, E.R., 2001. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127, 497-503.

Molsberger, A.F., Boewing, G., Diener, H.C., Endres, H.G., Kraehmer, N., Kronfeld, K., Zenz, M., 2006a. Designing an acupuncture study: the nationwide, randomized, controlled, German acupuncture trials on migraine and tension-type headache. *J Altern Complement Med* 12, 237-245.

Molsberger, A.F., Streitberger, K., Kraemer, J., Brittinger, C.S., Witte, S., Boewing, G., Haake, M., 2006b. Designing an acupuncture study: II. The nationwide, randomized, controlled German acupuncture trials on low-back pain and gonarthrosis. *J Altern Complement Med* 12, 733-742.

NIH-Consensus-Conference, 1998. NIH Consensus Conference. Acupuncture. *Jama* 280, 1518-1524.

Niimura, Y., Nei, M., 2005. Evolutionary changes of the number of olfactory receptor genes in the human and mouse lineages. *Gene* 346, 23-28.

Nissel, H., 1993. Pain treatment by means of acupuncture. *Acupunct Electrother Res* 18, 1-8.

Nordin, S., Lotsch, J., Kobal, G., Murphy, C., 1998. Effects of nasal-airway volume and body temperature on intranasal chemosensitivity. *Physiol Behav* 63, 463-466.

Pariente, J., White, P., Frackowiak, R.S., Lewith, G., 2005. Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture. *Neuroimage* 25, 1161-1167.

Pause, B.M., Miranda, A., Goder, R., Aldenhoff, J.B., Ferstl, R., 2001. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 35, 271-277.

- Peres e Serra, A., Ashmawi, H.A., 2010. Influence of naloxone and methysergide on the analgesic effects of low-level laser in an experimental pain model. *Rev Bras Anesthesiol* 60, 302-310.
- Petri, A.D., Teixeira, L.N., Crippa, G.E., Beloti, M.M., Oliveira, P.T., Rosa, A.L., 2010. Effects of low-level laser therapy on human osteoblastic cells grown on titanium. *Braz Dent J* 21, 491-498.
- Plog, F., 1980. Lasers in medicine, In: Biophysical application of the laser beam. Koebner, H.K. (Hrsg.), Wiley & Sons-Verlag, Chichester, 21-37.
- Pollatos, O., Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Schoepf, V., Kleemann, A.M., Schreder, T., Schandry, R., Wiesmann, M., 2007a. Reduced olfactory sensitivity in subjects with depressive symptoms. *J Affect Disord* 102, 101-108.
- Pollatos, O., Kopietz, R., Linn, J., Albrecht, J., Sakar, V., Anzinger, A., Schandry, R., Wiesmann, M., 2007b. Emotional stimulation alters olfactory sensitivity and odor judgment. *Chem Senses* 32, 583-589.
- Pomeranz, B., 1999. In: Stux, G., Stiller, N., Pomeranz, B., Akupunktur - Lehrbuch und Atlas. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 5-55.
- Pomeranz, B., Chiu, D., 1976. Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. *Life Sci* 19, 1757-1762.
- Ponnudurai, R.N., Zbuzek, V.K., Niu, H.L., Wu, W.H., 1988. Laser photobiostimulation-induced hypoalgesia in rats is not naloxone reversible. *Acupunct Electrother Res* 13, 109-117.
- Pöntinen, P.J., Pothmann, R., 2005. Laser in der Akupunktur. Hippokrates-Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG, Stuttgart.
- Price, J.L., 2004. Olfactory system. In: Paxinos, G., Mai, J.K. (Eds.), *The Human Nervous System*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, 1197-1211.
- Pschyrembel, W., Zink, C., Dornblüth, O., 1998. *Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 34.
- Quint, C., Temmel, A.F., Hummel, T., Ehrenberger, K., 2002. The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol* 122, 877-881.
- Rochkind, S., Drory, V., Alon, M., Nissan, M., Ouaknine, G.E., 2007. Laser phototherapy (780 nm), a new modality in treatment of long-term incomplete peripheral nerve injury: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg* 25, 436-442.
- Roggan, A., Beuthan, J., Schründer, S., Müller, G., 1999. Diagnostik und Therapie mit dem Laser. *Physikalische Blätter* 3, 25-30.
- Romanos, M., Renner, T.J., Scheckmann, M., Hummel, B., Roos, M., von Mering, C., Pauli, P., Reichmann, H., Warnke, A., Gerlach, M., 2008. Improved odor sensitivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 64, 938-940.
- Romberg, H., 2005. Physikalische Grundlagen der Lasertherapie. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 48, 33.
- RONBAR, 2004. Gebrauchsanweisung - LASERneedle® medical/LASERneedle® frequency. RON-

BAR AG, Steinengraben 22, CH-4051 Basel.

Rüdiger-Anatomie-Gesellschaft, 1985-2009. Körperakupunktur.

Savic, I., Berglund, H., 2000. Right-nostril dominance in discrimination of unfamiliar, but not familiar, odours. *Chem Senses* 25, 517-523.

Savic, I., Gulyas, B., 2000. PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. *Neuroreport* 11, 2861-2866.

Schiffman, S., 1994. Changes in taste and smell: drug interactions and food preferences. *Nutr Rev* 52, S11-14.

Schindl, A., Heinze, G., Schindl, M., Pernerstorfer-Schon, H., Schindl, L., 2002. Systemic effects of low-intensity laser irradiation on skin microcirculation in patients with diabetic microangiopathy. *Microvasc Res* 64, 240-246.

Schindl, A., Schindl, M., Pernerstorfer-Schon, H., Kersch, K., Knobler, R., Schindl, L., 1999. Diabetic neuropathic foot ulcer: successful treatment by low-intensity laser therapy. *Dermatology* 198, 314-316.

Schindl, A., Schindl, M., Pernerstorfer-Schon, H., Schindl, L., 2000. Low-intensity laser therapy: a review. *J Investig Med* 48, 312-326.

Schindl, L., Schindl, M., Polo, L., Jori, G., Perl, S., Schindl, A., 1997. Effects of low power laser-irradiation on differential blood count and body temperature in endotoxin-preimmunized rabbits. *Life Sci* 60, 1669-1677.

Schlebusch, K.P., Maric-Oehler, W., Popp, F.A., 2005. Biophotonics in the infrared spectral range reveal acupuncture meridian structure of the body. *J Altern Complement Med* 11, 171-173.

Serby, M., Larson, P., Kalkstein, D., 1990. Olfactory sense in psychoses. *Biol Psychiatry* 28, 830.

Seung-hoon, C., Ken, C., 2008. WHO Standard ACUPUNCTURE POINT LOCATIONS in the Western Pacific Region. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Siedentopf, C.M., Golaszewski, S.M., Mottaghy, F.M., Ruff, C.C., Felber, S., Schlager, A., 2002. Functional magnetic resonance imaging detects activation of the visual association cortex during laser acupuncture of the foot in humans. *Neurosci Lett* 327, 53-56.

Sobel, N., Prabhakaran, V., Hartley, C.A., Desmond, J.E., Zhao, Z., Glover, G.H., Gabrieli, J.D., Sullivan, E.V., 1998. Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci* 18, 8990-9001.

Solon, L.R., Aronson, R., Gould, G., 1961. Physiological implications of laser beams. *Science* 134, 1506-1508.

Stadler, I., Lanzafame, R.J., Oskoui, P., Zhang, R.Y., Coleman, J., Whittaker, M., 2004. Alteration of skin temperature during low-level laser irradiation at 830 nm in a mouse model. *Photomed Laser Surg* 22, 227-231.

Stenner, M., Vent, J., Huttenbrink, K.B., Hummel, T., Damm, M., 2008. Topical therapy in anosmia: relevance of steroid-responsiveness. *Laryngoscope* 118, 1681-1686.

Streitberger, K., Kleinhenz, J., 1998. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet*

352, 364-365.

Suter, B., Kistler, A., 1999. [Demonstration of the effective of acupuncture on the autonomic nervous system by examination of the microcirculation]. *Forsch Komplementarmed* 6 Suppl 1, 32-34.

Szallasi, A., Nilsson, S., Farkas-Szallasi, T., Blumberg, P.M., Hokfelt, T., Lundberg, J.M., 1995. Vanilloid (capsaicin) receptors in the rat: distribution in the brain, regional differences in the spinal cord, axonal transport to the periphery, and depletion by systemic vanilloid treatment. *Brain Res* 703, 175-183.

Takeshige, C., 1985. Differentiation between acupuncture and non-acupuncture points by association with analgesia inhibitory system. *Acupunct Electrother Res* 10, 195-202.

Tanaka, O., Mukaino, Y., 1999. The effect of auricular acupuncture on olfactory acuity. *Am J Chin Med* 27, 19-24.

Tang, N.M., Dong, H.W., Wang, X.M., Tsui, Z.C., Han, J.S., 1997. Cholecystokinin antisense RNA increases the analgesic effect induced by electroacupuncture or low dose morphine: conversion of low responder rats into high responders. *Pain* 71, 71-80.

Temmel, A.F., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., Hummel, T., 2002. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128, 635-641.

Thalmann, H., 2005. Stellungnahme zur Gerac-Akupunktur (Sham) im Vergleich zur TCM-Akupunktur beim Kreuzschmerz. *Schmerz & Akupunktur* 1, 6-9.

Torebjork, H.E., Hallin, R.G., 1970. C-fibre units recorded from human sensory nerve fascicles in situ. A preliminary report. *Acta Soc Med Ups* 75, 81-84.

Treede, R.D., Kenshalo, D.R., Gracely, R.H., Jones, A.K., 1999. The cortical representation of pain. *Pain* 79, 105-111.

Trepel, M., 2004. *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. Urban & Fischer Verlag, 56-61.

Tsuei, J.J., 1983. Recent developments in clinical acupuncture. *Am J Chin Med* 11, 150-158.

Vent, J., Wang, D.W., Damm, M., 2010. Effects of traditional Chinese acupuncture in post-viral olfactory dysfunction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 142, 505-509.

Wallace, D.G., Gorny, B., Whishaw, I.Q., 2002. Rats can track odors, other rats, and themselves: implications for the study of spatial behavior. *Behav Brain Res* 131, 185-192.

Warner, M.D., Peabody, C.A., Csernansky, J.G., 1990. Olfactory functioning in schizophrenia and depression. *Biol Psychiatry* 27, 457-458.

Weismann, M., Yousry, I., Heuberger, E., Nolte, A., Ilmberger, J., Kobal, G., Yousry, T.A., Kettenmann, B., Naidich, T.P., 2001. Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. *Neuroimaging Clin N Am* 11, 237-250.

White, P., Lewith, G., Hopwood, V., Prescott, P., 2003. The placebo needle, is it a valid and convincing placebo for use in acupuncture trials? A randomised, single-blind, cross-over pilot trial. *Pain* 106, 401-409.

Whittaker, P., 2004. Laser acupuncture: past, present, and future. *Lasers Med Sci* 19, 69-80.

- Wiesmann, M., Kettenmann, B., Kobal, G., 2004. Functional magnetic resonance imaging of human olfaction. In: Taylor, A.J., Roberts, D.D. (Eds.), Flavor perception, Blackwell, Oxford, 203-227.
- Wiesmann, M., Kopietz, R., Albrecht, J., Linn, J., Reime, U., Kara, E., Pollatos, O., Sakar, V., Anzinger, A., Fesl, G., Bruckmann, H., Kobal, G., Stephan, T., 2006. Eye closure in darkness animates olfactory and gustatory cortical areas. *Neuroimage* 32, 293-300.
- Winston, J.S., Gottfried, J.A., Kilner, J.M., Dolan, R.J., 2005. Integrated neural representations of odor intensity and affective valence in human amygdala. *J Neurosci* 25, 8903-8907.
- Wynands, R., Weis, A., 2000. Physik 2000 - Laser, URL: <http://www.iap.uni-bonn.de/P2K/lasers/index.html>, zuletzt aufgerufen am: 10.02.2011.
- Yamamura, H., Iwata, K., Tsuboi, Y., Toda, K., Kitajima, K., Shimizu, N., Nomura, H., Hibiya, J., Fujita, S., Sumino, R., 1996. Morphological and electrophysiological properties of ACCx nociceptive neurons in rats. *Brain Res* 735, 83-92.

Publikationen

Anzinger A, Albrecht J, Kopietz R, Kleemann AM, Schöpf V, Demmel M, Schreder T, Eichhorn I, Wiesmann M, 2009 Jun. Effects of laserneedle acupuncture on olfactory sensitivity of healthy human subjects: a placebo-controlled, double-blinded, randomized trial; *Rhinology* 47(2): 153-9.

Albrecht J*, Anzinger A*, Kopietz R, Schöpf V, Kleemann AM, Pollatos O, Wiesmann M, 2008 Jun. Test-retest reliability of the olfactory detection threshold test of the Sniffin' sticks, *Chem Senses* 33(5): 461-7. * Authors contributed equally

Albrecht J, Kopietz R, Linn J, Sakar V, Anzinger A, Schreder T, Pollatos O, Brückmann H, Kobal G, Wiesmann M, 2008 Mar. Activation of olfactory and trigeminal cortical areas following stimulation of the nasal mucosa with low concentrations of S(-)-nicotine vapor- An fMRI study on chemosensory perception; *Hum Brain Mapp* 30(3): 699-710.

Pollatos O, Kopietz R, Linn J, Albrecht J, Sakar V, Anzinger A, Schandry R, Wiesmann M, 2007 Jul. Emotional stimulation alters olfactory sensitivity and odor judgment, *Chem Senses* 32(6): 583-9.

Wiesmann M, Kopietz R, Albrecht J, Linn J, Reime U, Kara E, Pollatos O, Sakar V, Anzinger A, Fesl G, Brückmann H, Kobal G, Stephan T, 2006 Aug 1. Eye closure in darkness animates olfactory and gustatory cortical areas, *Neuroimage* 32(1): 293-300.

Albrecht J, Schreder T, Kleemann AM, Schöpf V, Kopietz R, Anzinger A, Demmel M, Linn J, Kettenmann B, Wiesmann M, 2009 Jun. Olfactory detection thresholds and pleasantness of a food-related and a non-food odour in hunger and satiety, *Rhinology* 47(2): 160-5.

Schreder T, Albrecht J, Kleemann AM, Schöpf V, Kopietz R, Anzinger A, Demmel M, Linn J, Pollatos O, Wiesmann M, 2008 Sep. Olfactory performance of patients with anorexia nervosa and healthy subjects in hunger and satiety, *Rhinology* 46(3): 175-83.

Fesl G, Demmel M, Albrecht J, Kopietz R, Schöpf V, Kleemann AM, Pollatos O, Anzinger A, Schreder T, Brueckmann H, Wiesmann M, 2010 Aug. Bad mood - bad activation? : The influence of emotions on the BOLD signal during finger tapping, *Clin Neuroradiol* 20(3): 153-9.

Kopietz R, Albrecht J, Linn J, Pollatos O, Anzinger A, Wesemann T, Fesl G, Stephan T, Brückmann H, Wiesmann M, 2009 Dec. Echo time dependence of BOLD fMRI studies of the piriform cortex, *Klin Neuroradiol* 19(4): 275-82.

Stellungnahme

Die Arbeit entstand im Rahmen eines Promotionsvorhabens von Frau Andrea Sabine Schulz-Anzinger an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Danksagung

An der Fertigstellung dieser Dissertation waren eine Vielzahl von Personen mitbeteiligt, denen ich allen von Herzen danken möchte.

Ein besonderes Wort des Dankes gilt meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. Martin Wiesmann, Direktor der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums Aachen, für die tatkräftige Unterstützung und das in mich gesetzte Vertrauen sowie die Ermutigung, auch auf fachübergreifenden Gebieten, Studien zu entwickeln und durchzuführen. Vor allem durch seine zahlreichen wertvollen Diskussionen sowie die Bereitstellung der Ressourcen und nicht zuletzt der finanziellen Mittel, hat Herr Univ.-Prof. Dr. med. Martin Wiesmann die Realisierung meiner Arbeit überhaupt erst ermöglicht und auch meinen wissenschaftlichen Fortschritt enorm gefördert.

Des Weiteren möchte ich einen außerordentlichen Dank an Prof. Dr. Jessica Freiherr (geb. Albrecht) aussprechen sowie an Dr. Rainer Kopietz, Dr. Jennifer Linn, Dr. Anna M. Kleemann, Dr. Veronika Schöpf und Prof. Dr. Olga Pollatos, die mich sowohl während des Aufbaus, als auch in der Durchführung und Auswertung meiner Studie mit Rat und Tat und durch zahlreiche Anregungen unterstützten und somit maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Daneben bedanke ich mich auch herzlichst bei Dr. med. Tatjana Schreder, Maria Demmel, Vehbi Sakar und Tim Wesemann für die geistige und emotionale Unterstützung während der Vorbereitungen und Durchführung der Messungen und auch für die physische Unterstützung als "Versuchskaninchen".

Nicht vergessen möchte ich an dieser Stelle alle Mitarbeiter der Abteilung für Neuroradiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Prof. Dr. Hartmut Brückmann dafür, dass sie sich und die entsprechenden Räumlichkeiten für die Messungen zur Verfügung stellten.

Mein Dank richtet sich auch an Herrn Prof. mult. h.c./China Dr. med. Frank R. Bahr für die fachliche Beratung in der Auswahl eines geeigneten Akupunkturpunktschemas, sowie Herrn Prof. Dr. Litscher und Herrn Dr. Schikora für die zur Verfügung gestellten Gerätschaften, die enge Zusammenarbeit und den bereichernden wissenschaftlichen Erfahrungsaustausch.

Weiterhin möchte ich mich bei all den Versuchspersonen bedanken, die sich die Zeit genom-

men haben, an meinen Experimenten teilzunehmen und somit ein wichtiger Teil dieser Arbeit geworden sind.

Außerdem gilt ein ganz besonders herzlicher Dank meiner Trauzeugin und Freundin Dr. med. Isabel Briegel für die Freundschaft, Kraft und liebevolle Unterstützung nicht zuletzt in Form von vielen hilfreichen Korrekturvorschlägen.

Ein außerordentlicher Dank geht auch an meine Eltern, Renate und Josef Anzinger, welche mich allzeit durch Ihren unerschütterlichen Glauben an mich motivierten und bestärkten und auch finanziell zur Seite standen.

Und schließlich möchte ich meinem Ehemann Dr. Robert Schulz danken für seine Liebe, Kraft und Motivation sowie tatkräftige Unterstützung während dieser Zeit - sei es technisch oder moralisch, während der Messungen an zahlreichen Wochenenden oder Auswertung der Daten und dem Layout der Dissertation.