

Akupunktur inom sjukgymnastiken – ett behandlingsredskap för att lindra smärta och vissa sjukdomstillstånd

ELISABETH STENER-VICTORIN

Sammanfattning

Akupunktur har sedan 1984 varit en godkänd behandlingsmetod inom Svensk sjukvård. Nu, väl 25 år senare är akupunktur en av många behandlingsmetoder för att lindra olika smärttillstånd. Akupunktur används sällan som monoterapi, utan ges i kombination med annan behandling då en multidisciplinär behandlingsapproach är att föredra, särskilt för mer komplexa tillstånd. Sedan 1993 utvidgades indikationsområdet genom att restriktionerna togs bort och akupunktur likställdes därmed med andra behandlingsmetoder. I denna artikel diskuteras var vi står i dag, vanliga frågor och problem som är förenade med akupunkturforskning och tänkbara fysiologiska principer, hur akupunktur fungerar.

Elisabet Stener-Victorin, docent, specialistsjukgymnast, forskare vid Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sektionen för fysiologi, Göteborgs universitet.

Akupunktur inom sjukgymnastiken i Sverige

Akupunktur är en mångtusenårig behandlingsmetod, som är en del av traditionell kinesisk medicin (TKM) och bygger på naturfilosofiska och empiriska förklaringsmodeller. Efter utredning av Socialstyrelsen godkändes akupunktur 1984 som en behandlingsmetod för att lindra smärta inom svensk sjukvård.

Behandlingen ska utföras enligt västerländskt medicinskt perspektiv och kallas även västerländsk medicinsk akupunktur, vilket innebär att efter en sedvanlig sjukgymnastisk undersökning och bedömning görs ett val av akupunkturpunkt och stimulering utifrån smärtans orsak och ursprung. Sjukgymnaster fick under de första nio åren endast använda akupunktur om det på remissen var angivet att akupunkturbehandling fick prövas.

I början av 90-talet gjordes ytterligare en utredning och från 1993 togs tidigare restriktioner bort. Det innebär att indikationsområdet utvidgades och att även vissa sjukdomstillstånd kan behandlas med akupunktur enligt vetenskap och beprövad erfarenhet, i likhet med all annan sjukgymnastisk behandling,

samt enligt västerländskt medicinskt perspektiv.

Finns det tillräckligt med evidens?

När är då något att betrakta som vetenskap och beprövad erfarenhet, det vill säga evidensbaserat? Den högsta graden av evidens är när systematiska översiktsartiklar visar att en behandling har god klinisk effekt med få biverkningar utifrån sammanställning av all tillgänglig vetenskaplig litteratur.

När det gäller akupunktur uppvisar många systematiska översiktsartiklar olika resultat. Orsaken till detta kan vara att granskningsförfarandet varierar i form av att olika granskningsmetoder används och att de därmed inkluderar/exkluderar studier på olika grunder. Därmed varierar tolkningen av resultatet. Hur kan det vara möjligt? En tänkbar orsak är att studiernas kvalitet varierar, att urval och randomiseringsprocedurer är bristfälligt redovisade, att olika akupunkturtekniker och så kallade sham-metoder används och att granskare tolkar dessa olika.

Många akupunkturstudier är dessutom små och tillförlitlig power-beräkning redovisas inte alltid, vilket gör det svårt att värdera resultaten och de blir bedömda att ha låg kvalitet. Frågan är då, kan vi lita på de systematiska översiktsartiklarna som ska vara riktlinjer för kliniskt verksamma sjukgymnaster? Det viktigaste är givetvis att gå till originalartiklarna och granska dessa med kritiska ögon.

På senare tid har det genomförts stora randomiserade kliniska studier (RCT) på olika långvariga smärttillstånd, som gonartros [1-4], ländrygg/nacksmärta [5-9], huvudvärk (spänningshuvudvärk och migrän) [10-16]. Resultaten av dessa har på ett föredömligt sätt sammanfattats av Mike Cummings [17]. Studierna är av olika karaktär, dels efficacy-studier (specifika effekter av akupunktur och man jämför med någon form av sham), dels effectiveness-studier (pragmatisk studiedesign där akupunktur ges i tillägg till annan behandling) och dels kostnadseffektivitetsstudier.

Vid migrän och ländryggssmärta så visar dessa studier att sham-akupunktur i form av ytlig nålplacering är nästan lika effektivt som akupunktur då nålarna placeras i muskulaturen, och både sham-akupunktur och muskelakupunktur är lika effektivt som profylaktisk

medicinering mot migrän och det är överlägset standardbehandling för ländryggsmärta [17].

När det gäller gonartros så är muskelakupunktur mer effektivt i jämförelse med sham-akupunktur och standardbehandling. Studierna visar även att akupunktur är relativt kostnadseffektivt och med få biverkningar. Något som förvånar många är att längden på akupunkturutbildning inte påverkar resultatet. Dessa stora studier är genomförda i Tyskland, där det främst är läkare som ger akupunktur, och de förordar relativt lång utbildning enligt traditionell kinesisk medicin.

Trots dessa relativt övertygande resultat, så visar en sammanställning från 2009 där de stora studierna inkluderades att det inte finns tillräckligt med evidens för akupunkturbehandling för att lindra smärta [18]. De fann en moderat effekt mellan placeboakupunktur och standardbehandling, med en minskning motsvarande nio millimeter på visuell analog skala (VAS), men det var stor variation mellan studierna.

Effekten var något större i studier med hög kvalitet och störst effekt fann man för muskuloskeletal smärta. Författarna konkluderar att skillnaden mellan placeboakupunktur och standardbehandling kan förklaras med bias genom omedveten påverkan från den ”oblindade” terapeuten [18]. En annan minst lika tänkbar förklaring till det resultat Madsen och medarbetare finner i sin systematiska sammanställning är att placeboakupunktur är en aktiv behandling som ger en fysiologisk effekt och att de skillnader man ser mellan akupunktur, placeboakupunktur och standardbehandling är olika fysiologiska effekter [19].

Det man främst kan kritisera i översiktsartikeln av Madsen och medarbetare [18] är att de slagit samman studier med olika typer av smärttillstånd, vilket gör det omöjligt att avgöra om det är kliniskt relevant för ett specifikt tillstånd. Sammanställningen studerar även om akupunktur har en specifik biologisk effekt härutöver, och om akupunktur ska användas överhuvudtaget.

Vid studier av effekt av akupunktur används ofta så kallad sham-akupunktur. Shamakupunktur är ett försök att placebokontrollera akupunkturstudier; nålarna placeras i andra punkter än akupunkturpunkter eller placeras ytligt.

”Kan vi lita på de systematiska översiktsartiklarna som ska vara riktlinjer för kliniskt verksamma sjukgymnaster?”

”Många kliniskt verksamma sjukgymnaster önskar sig en lista med tillstånd som man får/inte får behandla med akupunktur”

Alternativt används en placebonål som inte penetrerar huden. Frågan är om de olika shamprocedurerna för akupunktur verkligen är placebo det vill säga helt överksamma. Många studier talar för att så inte är fallet. Ytterligare stöd för detta är att olika shamprocedurer för akupunktur har visat sig vara associerade med större biologiska effekter än andra fysiska shamprocedurer och farmakologisk placebo [20]. Just nu pågår en mycket stor genomgång av all tillgänglig data avseende akupunktur och smärtlindring, där man inhämtat originaldata från alla studier och därmed skapat en enorm databas.

Dessa data kommer att presenteras under 2011 och kommer sannolikt att reda ut många av de oklarheter som uppstått vid sedvanliga meta-analyser.

Akupunktur vid sjukdomstillstånd

Effekten av akupunktur har även studerats vid olika sjukdomstillstånd, såsom vallningar i samband med klimakteriet [21, 22], hormonstörningar hos kvinnor som leder till ägglossningsrubbing och metabol sjukdom [23], högt blodtryck [24], för att bara ge några exempel. Återigen är svårigheten att bedöma när akupunktur är tillräckligt evidensbaserat. För varje enskilt tillstånd bör den som behandlar göra en bedömning, och i bedömningen bör både eventuella biverkningar och risker och kostnader vägas in.

I de flesta fall har patienten provat sedvanlig medicinering utan att få tillräcklig lindring, eller har fått biverkningar. Ett klassiskt exempel är kvinnor med bröstcancer som åter antiöstrogen och därmed får klassiska övergångsbesvär med vallningar. Dessa kan lindras effektivt med akupunktur. Om det finns studier som indikerar att det kan lindra symptom så bör akupunktur givetvis prövas. Det är dock ingen rutinbehandling förrän det har gjorts en studie med adekvat poweranalys, där man jämför med standardbehandling, och det har visat sig vara bättre eller lika bra, men med färre biverkningar.

Många kliniskt verksamma sjukgymnaster önskar sig en lista med tillstånd som man får/inte får behandla med akupunktur. Någon sådan lista finns inte och kommer inte heller att finnas i framtiden. Forskning pågår ständigt, och när man arbetar med akupunktur är man

skyldig att ständigt hålla sig uppdaterad om vad som händer inom forskningen genom att delta i kongresser, söka efter vetenskaplig litteratur på nätet och genom olika seminarier.

Akupunkturbehandling – fysiologisk bakgrund

Utifrån vad som presenterats tidigare så bör man ställa sig frågan hur akupunktur fungerar för att kunna optimera själva behandlingen. Ett stort antal faktorer påverkar behandlingsresultatet, vilket bör beaktas vid varje behandling. Faktorer som kan påverka är framför allt antalet nålar, var nålarna placeras, typ av stimulering (manuell eller elektrisk), hur länge varje behandling varar och hur ofta behandlingen upprepas. Dessa faktorer har diskuterats i en översiktsartikel som kan vara till nytta även för kliniker [25].

Perifera mekanismer

Akupunktur nålar placeras i muskulaturen och ger afferent aktivitet i perifera nerver. Vid stimulering av nålarna genom rotation uppnås en sensation som ofta beskrivs som en utstrålande känsla av tyngd, värme och domnad i området runt nålen, vilket reflekterar en aktivering av tunna myeliniserade A-deltafibrer och troligen även C-fibrer [26]. Ett annat sätt att stimulera nålarna är med elektroakupunktur (EA) då nålarna stimuleras elektriskt med hög (80-100 Hz) eller lågfrekvens (1-15 Hz).

Lågfrekvent EA med en intensitet som ger synliga muskelkontraktioner, aktiverar troligen en grupp låg- och högtröskliga receptorer i muskulaturen, där ergoreceptorn ägnats störst uppmärksamhet. Dessa receptorer innehåller en rad olika neurotransmittorer, som calcitonin gene-related peptide (CGRP) som frisätts och resulterar i vasodilatation och därmed ett ökat nutritivt flöde [27], som kan tänkas påskynda regeneration och läkning av skadad vävnad. Akupunktur har även visat sig stimulera glukosupptag i muskulaturen och på så sätt förbättra insulinkänsligheten [28, 29].

Segmentella mekanismer

Lokala hämningsmekanismer i ryggmärgen utnyttjas genom stimulering i det smärtande området, den klassiska ”gate control-teorin”, som formulerades av Melzack och Wall 1965 [30]. I ett stort antal experimentella studier har man

visat att både smärtsam och icke smärtsam stimulering kan modulera spinala reflexer, vilket resulterar i en modulering av både sympatiskt utflöde och av smärtinflöde. Vid manuell stimulering eller högfrekvent (80 – 100 Hz) elektrisk stimulering sker hämningen genom aktivering av interneuron med olika neurotransmittorer, där enkefalin, glycin och gamma-amino smörtsyra (GABA) anses vara av betydelse [31]. Vid lågfrekvent stimulering har man dessutom visat på en långvarig hämning i den synaptiska transmission i ryggmärgens bakhorn där N-metyl-D-aspartat acid (NMDA) receptorn tros vara involverad [32].

På ryggmärgsnivå kan stimulering med akupunktur modulera aktiviteten i de inre organ som har en nervförsörjning som motsvarar det somatiska området som stimuleras, så kallade sympatiska reflexer [33, 34].

Denna mekanism är strikt topografiskt orienterad, vilket innebär att stimuleringen måste ske i motsvarande segment som det smärtande området för att uppnå optimal effekt av behandlingen. Effekten av segmentell stimulering är kortvarig. Vid långvarig effekt är en förklaring sannolikt den, att denna mekanism står under centralt inflytande.

Centrala – överordnande mekanismer

Både segmentella och centrala mekanismer är av stor vikt för den totala effekten av akupunktur. Akupunktur, både manuell och EA och även muskelarbete stimulerar till frisättning av kroppseget endorfin, vilket anses vara av stor vikt för att inducera funktionella omställningar i olika organsystem [35, 36].

Beta-endorfin produceras och frisätts genom två olika system. Genom komplexa mekanismer i centrala nervsystemet (CNS) aktiveras nedåtgående smärthämmande bansystem, vilka projicerar till ryggmärgens bakhorn och aktiverar smärthämmande interneuron, som hämmar impulsöverföringen av smärtinflöde i A-delta- och C-fibrer.

Förutom smärthämning på spinal nivå antas detta system även påverka autonoma funktioner genom hämning av vasomotor center (VMC), vilket kan resultera i en generell sympatikusinhibition. I det andra systemet omsetts neuronal information till endokrina reaktioner, då beta-endorfin frisätts ut i blodet via

främre delen av hypofysen. Beta-endorfin samt adrenocorticotropt hormon (ACTH) och melanocyststimulerande hormon (MSH) frisätts ut i blodbanan utövar sin effekt direkt på organet.

Även andra endokrina system, som exempelvis regleringen av luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) som frisätts från främre hypofysen och utöver sin effekt direkt på äggstockarna, den så kallade hypothalamus-hypofys-ovarieaxeln. Akupunktur (manuell/elektrisk stimulering) och fysisk träning modulerar sannolikt aktiviteten i både autonoma nervsystemet och i hormonsystemet.

Diffuse noxious inhibitory control (DNIC) är ytterligare en central, smärthämmande mekanism som troligtvis är involverad i akupunctureffekten. Den innebär att oavsett var på kroppen stimuleringen sker, bara den är kraftfull – smärtsam, fås en generell, ospecifik smärtlindring med projektion till ryggmärgens bakhorn på samtliga nivåer.

Upprepad behandling är av betydelse för långtidseffekt. Fysiologiskt kan detta förklaras med att upprepning inducerar ökad produktion av neurotransmittorer i cellkärnan genom påverkan på proteinsyntesen. För att denna produktion skall komma igång krävs det upprepade behandling som initialt är ca 2-3 gånger per vecka. Totalt brukar en behandlingsserie vara cirka 8 – 15 gånger, men kan variera beroende på vad det är för typ av smärta och/eller sjukdomstillstånd som behandlas.

Ospecifika mekanismer

Det är viktigt att komma ihåg att alla neurofysiologiska omställningar är relaterade till psykologiska faktorer. Akupunktur som behandlingsmetod har en stor potential att framkalla stark ”placebo”. Intressant i detta sammanhang är att även ”placebo” har visat sig aktivera endogena opioidsystem, liksom akupunktur. Med andra ord bör effekten av akupunkturstimuleringen kunna potentiellas genom att optimalt aktivera fysiologiska och psykologiska mekanismer.

Förväntanseffekten kan få motsatt effekt om patienten upplever behandlingen smärtsam, hotfull eller stressande. Med andra ord så är det av yttersta vikt att skapa en lugn och trygg behandlingssituation för att undvika

”Det är viktigt att komma ihåg att alla neurofysiologiska omställningar är relaterade till psykologiska faktorer”

denna typ av negativa effekter. Sammanfattningsvis kan det sägas att behandlingsutfallet till stor del beror på patientens respons till hela terapeutiska situationen.

Egen forskning

Min egen forskning startade med ett projekt avseende akupunktur hos kvinnor som genomgick provrörsbefruktning. Syftet var att studera om akupunktur kan förbättra genomblödningen i livmoders kärl. Vi fick mycket lovande resultat som så småningom publicerades i tidskriften *Human Reproduction* [37].

Denna första studie blev grogrunden till en forskningslinje som nu pågått sedan 1993. Avhandlingsarbetet studerade om akupunktur kan användas som smärtlindring vid äggutplock i samband med provrörsbefruktning [38, 39], och om akupunktur kan påverka oregelbunden menstruation hos kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) [40]. PCOS är den vanligaste hormonella sjukdomen hos kvinnor och de vanligaste symtomen är oregelbundna menstruationer, besvärande hårväxt och akne.

Det är även vanligt med metabola störningar och övervikt och fetma, vilket i sin tur gör alla besvär mer uttalade. Kvinnor med PCOS har även symtom av oro och depression och sänkt livskvalitet jämfört med kvinnor utan PCOS [41]. I den första studien fick vi spännande resultat men vi kunde inte uttala oss om bakomliggande mekanismer till de effekter vi såg hos kvinnor med PCOS. Därför började vi arbeta med en djurmodell, som till viss del liknar det humana PCOS.

Råttorna fick akupunktur eller träning och vi studerade allt från ägglossning till insulinkänslighet. Både akupunktur och träning påverkar ägglossning och insulinkänsligheten och molekylära mekanismer kan till viss del förklara resultaten [28, 42, 43]. Vi har även visat att effekten av akupunktur vid PCOS, åtminstone till en viss del, medieras via sympatiska nervsystemet [34, 42, 44]. Vi har nyligen visat att både akupunktur och träning förbättrar blödningsmönster och sänker höga nivåer av cirkulerande testosteron hos kvinnor med PCOS [23].

Vi avser även att studera om vi kan överföra våra fynd i djurmodeller, som visar att aku-

punktur förbättrar insulinkänsligheten till kvinnor med PCOS. Vi studerar även bakomliggande orsaker till PCOS i tvärsnittstudier.

Framtiden

Som tidigare nämnts så påverkas effekten av akupunktur av många olika faktorer. Därför är det av yttersta vikt att man i framtida studier mycket tydligt beskriver exakt hur behandlingen gjorts, på vilka grunder man väljer punkter och stimulering och antal behandlingar (tidigare studier, klinisk erfarenhet etc). Om man anser att tidigare studier inte har använt sig av ett optimalt behandlingsprotokoll så ska det tydligt motiveras och beskrivas hur förändringarna gjorts.

Det stora problemet med många tidigare studier är att behandlingen är bristfälligt beskriven och att det helt enkelt inte går att upprepa studien. För att kvaliteten av akupunkturstudier ska förbättrats, har man parallellt till CONSORT statement utvecklat Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture (STRICTA) [45].

Konklusion

Vi har kommit en bit på vägen att evidensbasera akupunktur som behandlingsmetod. Ännu återstår dock en lång sträcka, och behandlingsresultaten måste utvärderas i kliniska, välstrukturerade studier där man jämför akupunktur med förstahandsvalsbehandling vid olika smärt- och sjukdomstillstånd.

Det är dessutom av stor vikt att jämföra och utvärdera olika stimuleringstekniker, som exempelvis manuell och elektrisk stimulering, stimuleringens frekvens, intensitet och duration för att optimera behandlingen. Sist men inte minst – avsaknad av evidens för en effekt betyder inte evidens för ingen effekt.

Referenser

1. Witt C, Brinkhaus B, Jena S, Linde K, Streng A, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Jul 9-15;366(9480):136-43.
2. Witt C, Jena S, Brinkhaus B, Liecker B, Wegscheider K, Willich SN. A Randomized, Controlled Trial With an Additional Nonrandomized Arm. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3485-93.
3. Scharf HP, Mansmann U, Streitberger K, Witte S, Kramer J, Maier C, et al. Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Jul 4;145(1):12-20.
4. Reinhold T, Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, Willich SN. Quality of life and cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with osteoarthritis pain. *Eur J Health Econ*. 2007 Jul 19.
5. Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, Linde K, Streng A, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 27;166(4):450-7.
6. Haake M, Muller HH, Schade-Brittinger C, Basler HD, Schafer H, Maier C, et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. *Arch Intern Med*. 2007 Sep 24;167(17):1892-8.
7. Witt CM, Jena S, Selim D, Brinkhaus B, Reinhold T, Wruck K, et al. Pragmatic randomized trial evaluating the clinical and economic effectiveness of acupuncture for chronic low back pain. *Am J Epidemiol*. 2006 Sep 1;164(5):487-96.
8. Willich SN, Reinhold T, Selim D, Jena S, Brinkhaus B, Witt CM. Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with chronic neck pain. *Pain*. 2006 Nov;125(1-2):107-13.
9. Witt CM, Jena S, Brinkhaus B, Liecker B, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture for patients with chronic neck pain. *Pain*. 2006 Nov;125(1-2):98-106.
10. Linde K, Streng A, Jurgens S, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005 May 4;293(17):2118-25.
11. Melchart D, Streng A, Hoppe A, Brinkhaus B, Witt C, Wagenpfeil S, et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. *Bmj*. 2005 Aug 13;331(7513):376-82.
12. Witt CM, Reinhold T, Jena S, Brinkhaus B, Willich SN. Cost-effectiveness of acupuncture treatment in patients with headache. *Cephalalgia*. 2008 Apr;28(4):334-45.
13. Jena S, Witt CM, Brinkhaus B, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture in patients with headache. *Cephalalgia*. 2008 Sep;28(9):969-79.
14. Streng A, Linde K, Hoppe A, Pfaffenrath V, Hammes M, Wagenpfeil S, et al. Effectiveness and tolerability of acupuncture compared with metoprolol in migraine prophylaxis. *Headache*. 2006 Nov-Dec;46(10):1492-502.
15. Endres HG, Bowing G, Diener HC, Lange S, Maier C, Molsberger A, et al. Acupuncture for tension-type headache: a multicentre, sham-controlled, patient- and observer-blinded, randomised trial. *J Headache Pain*. 2007 Oct;8(5):306-14.
16. Diener HC, Kronfeld K, Boewing G, Lungenhausen M, Maier C, Molsberger A, et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Lancet Neurol*. 2006 Apr;5(4):310-6.
17. Cummings M. Modellvorhaben Akupunktur - a summary of the ART, ARC and GERAC trials. *Acupunct Med*. 2009 Mar;27(1):26-30.
18. Madsen MV, Gotzsche PC, Hrobjartsson A. Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. *BMJ*. 2009;338:a3115.
19. White A, Cummings M. Does acupuncture relieve pain? *Bmj*. 2009;338:a2760.
20. Linde K, Niemann K, Meissner K. Are sham acupuncture interventions more effective than (other) placebos? A re-analysis of data from the Cochrane review on placebo effects. *Forschende Komplementärmedizin*. 2010(17):000-.
21. Borud EK, Alraek T, White A, Fonnebo V, Eggen AE, Hammar M, et al. The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause*. 2009 May-Jun;16(3):484-93.
22. Borud EK, Alraek T, White A, Grimsgaard S. The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women study: observational follow-up results at 6 and 12 months. *Menopause*. 2010 Mar;17(2):262-8.
23. Jedel E, Labrie F, Oden A, Holm G, Nilsson L, Janson PO, et al. Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo/amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011 Jan;300(1):E37-45.
24. Macklin EA, Wayne PM, Kalish LA, Valaskatgis P, Thompson J, Pian-Smith MC, et al. Stop Hypertension with the Acupuncture Research Program (SHARP): results of a randomized, controlled clinical trial. *Hypertension*. 2006 Nov;48(5):838-45.

25. White A, Cummings M, Barlas P, Cardini F, Filshie J, Foster NE, et al. Defining an adequate dose of acupuncture using a neurophysiological approach—a narrative review of the literature. *Acupunct Med*. 2008 Jun;26(2):111-20.
26. Kagitani F, Uchida S, Hotta H, Aikawa Y. Manual acupuncture needle stimulation of the rat hindlimb activates groups I, II, III and IV single afferent nerve fibers in the dorsal spinal roots. *Jpn J Physiol*. 2005 Jun;55(3):149-55.
27. Sato A, Sato Y, Shimura M, Uchida S. Calcitonin gene-related peptide produces skeletal muscle vasodilation following antidromic stimulation of unmyelinated afferents in the dorsal root in rats. *Neurosci Lett*. 2000;283(2):137-40.
28. Johansson J, Yi F, Shao R, Lonn M, Billig H, Stener-Victorin E. Intense Acupuncture Normalizes Insulin Sensitivity, Increases Muscle GLUT4 Content, and Improves Lipid Profile in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010 Jul 27;299:E551-E9.
29. Higashimura Y, Shimoju R, Maruyama H, Kurosawa M. Electro-acupuncture improves responsiveness to insulin via excitation of somatic afferent fibers in diabetic rats. *Auton Neurosci*. 2009 Oct 5;150(1-2):100-3.
30. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: A new theory. *Science*. 1965;150:971-9.
31. Lundeberg T. Pain physiology and principles of treatment. *Scand J Rehabil Med Suppl*. 1995;32:13-41.
32. Sandkuehler J, Chen JG, Cheng G, Randic M. Low frequency stimulation of afferent A δ -fibers induces long-term depression of primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J Neurosci*. 1997;17:6483-91.
33. Sato A, Sato Y, Uchida S. Reflex modulation of visceral functions by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats. *International Congress Series*. 2002;1238:111-23.
34. Stener-Victorin E, Fujisawa S, Kurosawa M. Ovarian blood flow responses to electroacupuncture stimulation depend on estrous cycle and on site and frequency of stimulation in anesthetized rats. *J Appl Physiol*. 2006 Jul;101(1):84-91.
35. Andersson S, Lundeberg T. Acupuncture - from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Med Hypotheses*. 1995;45(3):271-81.
36. Stener-Victorin E, Jedel E, Manneras L. Acupuncture in polycystic ovary syndrome: current experimental and clinical evidence. *J Neuroendocrinol*. 2008 Mar;20(3):290-8.
37. Stener-Victorin E, Waldenström U, Andersson SA, Wikland M. Reduction of blood flow impedance in the uterine arteries of infertile women with electro-acupuncture. *Hum Reprod*. 1996 Jun;11(6):1314-7.
38. Stener-Victorin E, Waldenström U, Nilsson L, Wikland M, Janson PO. A prospective randomized study of electro-acupuncture versus alfentanil as anaesthesia during oocyte aspiration in in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1999 Oct;14(10):2480-4.
39. Stener-Victorin E, Waldenström U, Wikland M, Nilsson L, Haggglund L, Lundeberg T. Electro-acupuncture as a peroperative analgesic method and its effects on implantation rate and neuropeptide Y concentrations in follicular fluid. *Hum Reprod*. 2003 Jul;18(7):1454-60.
40. Stener-Victorin E, Waldenström U, Tagnfors U, Lundeberg T, Lindstedt G, Janson PO. Effects of electro-acupuncture on anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Mar;79(3):180-8.
41. Jedel E, Waern M, Gustafson D, Landen M, Eriksson E, Holm G, et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Hum Reprod*. 2010 Feb;25(2):450-6.
42. Manneras L, Cajander S, Lonn M, Stener-Victorin E. Acupuncture and exercise restore adipose tissue expression of sympathetic markers and improve ovarian morphology in rats with dihydrotestosterone-induced PCOS. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Apr;296(4):R1124-31.
43. Manneras L, Jonsdottir IH, Holmang A, Lonn M, Stener-Victorin E. Low-frequency electro-acupuncture and physical exercise improve metabolic disturbances and modulate gene expression in adipose tissue in rats with dihydrotestosterone-induced polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2008 Jul;149(7):3559-68.
44. Stener-Victorin E, Jedel E, Janson PO, Sverrisdottir YB. Low-frequency electroacupuncture and physical exercise decrease high muscle sympathetic nerve activity in polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Aug;297(2):R387-95.
45. MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R, Youping L, Taixiang W, White A, et al. Revised Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement. *PLoS Med*. 2010;7(6):e1000261.