



# Revista Internacional de Acupuntura

www.elsevier.es/acu



## Original

# Imagen por resonancia magnética funcional y acupuntura

Alberto Pérez Samartín

Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Leioa, Vizcaya, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de septiembre de 2013

Aceptado el 19 de septiembre de 2013

Palabras clave:

Resonancia magnética

Estímulo acupuntural

Dolor

### R E S U M E N

La resonancia magnética funcional es una herramienta de investigación de extraordinario interés, pues permite medir con gran resolución espacial y temporal la actividad cerebral, por lo que su aplicación al conocimiento de las bases de la acupuntura resulta de gran interés. Su uso, sin embargo, está sujeto a innumerables condicionamientos metodológicos. Varios autores han propuesto unos "criterios" para reducir la disparidad de resultados. Entre ellos aplicar el "análisis de componente independiente", el método estadístico del "modelo de efectos aleatorios" (o al menos el "modelo mixto"), un número mínimo de muestra de 12 sujetos y una significancia estadística mínima en la comparación de medias de  $p < 0,001$ . Aun así, los resultados hasta ahora resultan ser poco concluyentes, por lo que la tendencia actual es el estudio de cómo la acupuntura afecta a varias redes de conectividad nerviosa. Son muchas las regiones cerebrales que se activan ante un estímulo acupuntural. Es de destacar la correlación que hay entre estimulación y el lóbulo de la ínsula, región que está involucrada en el procesamiento del dolor. Se hace necesario un consenso en la aplicación de esta metodología para que los resultados sean más fácilmente comparables y concluyentes.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Functional magnetic resonance imaging and acupuncture

### A B S T R A C T

Keywords:

Magnetic resonance

Acupuncture stimulation

Pain

Functional magnetic resonance imaging is an extraordinarily powerful research tool, because it allows measurement of brain activity *in vivo*, with high spatial and temporal resolution. However, its use is subject to many methodological restrictions. Several authors have proposed "criteria" in order to minimize the disparity of the results obtained. Among these is the application of "independent component analysis", the statistical method of "random effect model" (or, at least, the "mixed effect model"), sampling of at least 12 individuals and a statistical significance in mean comparisons of  $p < 0.001$ . Nonetheless, results to date have been rather inconclusive and so the tendency nowadays is to study the effects of acupuncture on several brain connectivity networks. Many regions in the brain are activated when acupuncture is performed, but the consistent activation of the insula lobe, a region implicated in pain processing, is remarkable. A consensus on the use of this technique is necessary in order to standardize the results and achieve more appropriate and conclusive results.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: a.perez@ehu.es

## Introducción

A comienzos de la década de los noventa se introduce la imagen por resonancia magnética funcional (iRMf) como herramienta de estudio no invasivo del sistema nervioso central (SNC). No transcurrió mucho tiempo cuando se presentó ya la posibilidad de su uso para investigar los efectos de la acupuntura sobre la actividad cerebral (Yoshida et al, 1995)<sup>1</sup>. En 2 trabajos ya clásicos, Cho et al (1998)<sup>2</sup> (retractado posteriormente [Cho et al, 2006]<sup>3</sup>) y Hui et al (2000)<sup>4</sup>, se registraron los efectos de la estimulación acupuntural sobre las áreas visual y somatosensorial, respectivamente, mediante iRMf. Más que los hallazgos en sí, estos 2 estudios despertaron el interés en la aplicación de esta técnica de imagen a la acupuntura. Sin embargo, los datos obtenidos hasta la actualidad se muestran dispares y sus conclusiones en algún caso son contradictorias. La causa de todo ello es fundamentalmente metodológica y ha sido analizada por varios investigadores en la búsqueda de un acuerdo que permita la comparación de resultados entre los diferentes autores (Beissner y Henke, 2011)<sup>5</sup>.

Nuestro interés es mostrar al lector un resumen de las limitaciones de la iRMf y de cuáles son las tendencias de la aplicación de esta técnica en el estudio de la acupuntura, acompañándolo de una revisión bibliográfica acerca de estas limitaciones y propuestas.

La iRMf se basa en 3 principios. En primer lugar, el flujo sanguíneo local en un área del cerebro es indicativo de la actividad de las neuronas, hecho que ya había sido descrito por Roy y Sherrington a finales del siglo XIX. En segundo lugar, la hemoglobina manifiesta un comportamiento dentro de un campo magnético diferente si no está oxigenada (desoxihemoglobina, más magnetizable o paramagnética) que si no lo está (oxihemoglobina, menos magnetizable o diamagnética). Por último, y con el objeto de lograr un incremento del contraste, es muy utilizado el método de determinación de la constante del tiempo de relajación  $T_2$ . En resumen, la iRMf se basa en el análisis del contraste dependiente del valor de oxígeno en sangre o BOLD (*blood-oxygen-level-dependent contrast*), según el cual se pueden distinguir áreas cerebrales que se activan frente a otras que no lo hacen, tanto en lo que respecta a la actividad nerviosa basal como a la provocada por un determinado estímulo.

## Problemas metodológicos de análisis

La acupuntura basa sus principios en los efectos que la correcta introducción y manipulación de agujas en localizaciones específicas del cuerpo pueden provocar. La doctrina clásica, no hace especial hincapié en la convergencia de tales efectos en el cerebro, sino más bien en la restauración del flujo energético (Qi) entre diferentes partes del cuerpo cuyo equilibrio se ha alterado de una forma u otra. Bajo el prisma occidental, la punción per se debe tener consecuencias en el sistema nervioso, que pueden justificar, en parte o en su totalidad, los efectos beneficiosos que la terapia logre.

Parece evidente que el método más adecuado para investigar si la estimulación de un punto de acupuntura es capaz de

provocar una actividad cerebral específica es comparar dicho efecto en presencia o no de un estímulo acupuntural. Esta forma de estudio se conoce como “análisis por hipótesis” y tiene el inconveniente de considerar que el transcurso temporal (frecuencia de estimulación, duración de los estímulos, latencia de efectos, etc.) de las fases estímulos/no estímulos con la aguja coincide con los mecanismos de acción de la propia acupuntura. Este hecho está, desgraciadamente por el momento, muy lejos de ser esclarecido. En caso de no conocer el curso temporal se puede aplicar otro método, el de “análisis por datos”, que detecta señales relevantes en las imágenes obtenidas de grupos de sujetos analizados y no en un solo sujeto. La mayoría de los estudios de acupuntura publicados hasta la fecha aplican, sin embargo, el método citado o de “análisis por hipótesis”, por ser más simple su interpretación (Hui et al, 2000<sup>4</sup>, 2005<sup>6</sup>, 2009<sup>7</sup>; Zhang et al, 2001<sup>8</sup>, 2003a<sup>9</sup>, 2003b<sup>10</sup>, 2004<sup>11</sup>, 2009a<sup>12</sup>, 2012<sup>13</sup>; Napadow et al, 2002<sup>14</sup>, 2005a<sup>15</sup>, 2005b<sup>16</sup>, 2007a<sup>17</sup>, 2007b<sup>18</sup>, 2009a<sup>19</sup>, 2009b<sup>20</sup>; Siedentopf et al, 2002<sup>21</sup>, 2005<sup>22</sup>; Wu et al, 2002<sup>23</sup>; Li et al, 2003<sup>24</sup>, 2004<sup>25</sup>; Liu et al, 2004<sup>26</sup>, 2009a<sup>27</sup>, 2009b<sup>28</sup>, 2010a<sup>29</sup>; Weidemann et al, 2004<sup>30</sup>; Yoo et al, 2004<sup>31</sup>, 2007<sup>32</sup>; Parrish et al, 2005<sup>33</sup>; Yan et al, 2005<sup>34</sup>; Qin et al, 2006<sup>35</sup>, 2008<sup>36</sup>; Wang et al, 2006<sup>37</sup>; Xiao et al, 2006<sup>38</sup>; Kong et al, 2007<sup>39</sup>, 2009a<sup>40</sup>, 2009b<sup>41</sup>; Lu et al, 2007<sup>42</sup>; Chen et al, 2007<sup>43</sup>; MacPherson et al, 2008<sup>44</sup>; Deng et al, 2008<sup>45</sup>; Bai et al, 2009a<sup>46</sup>, 2009b<sup>47</sup>, 2010<sup>48</sup>; Na et al, 2009<sup>49</sup>; Chae et al, 2009<sup>50</sup>; Fang et al, 2009<sup>51</sup>; Asghar et al, 2010<sup>52</sup>). Tan solo una pequeña proporción de estudios utiliza la metodología de “análisis por datos”, sobre todo el denominado “análisis de componente independiente” (ICA) (Zhang et al, 2009a<sup>12</sup>, 2009b<sup>53</sup>; Li et al, 2010<sup>54</sup>; Liu et al, 2010b<sup>55</sup>; Dong et al, 2012<sup>56</sup>; Zhong et al, 2012<sup>57</sup>).

Los datos obtenidos por iRMf tienen que ser posteriormente procesados para que se puedan establecer comparaciones. Este tratamiento exige tener que decantarse por alguno de los modelos estadísticos que se manejan en la actualidad. Sin entrar en detalles, se puede decir que son 3 los modelos empleados más frecuentemente en el análisis de datos procedentes de iRMf: el “modelo de efectos fijos”, el “modelo de efectos aleatorios” y el “modelo mixto”. Básicamente se aplica el “modelo de efectos fijos” cuando la variable se determina con seguridad medible (p. ej., efecto de la dosis de un fármaco sobre una respuesta concreta). El “modelo aleatorio” se usa cuando el factor a estudiar puede tener infinitas posibilidades teóricas de presentación (p. ej., relación entre un manipulador de una máquina y la calidad del producto elaborado por él). Como criterio de calidad se considera que como mínimo se debería aplicar el “modelo mixto” a los estudios en disciplinas como la física, la biología o la medicina.

Otro factor a tener en cuenta es el tamaño de la muestra y, según ello, y con el propósito de alcanzar una significancia estadística que permita aseverar un dato con un error menor al 1/1.000 ( $p < 0,001$ ), se calcula que el mínimo número de individuos a introducir en un ensayo de estas características debería ser de 12.

Estos 4 son los factores de exclusión que se consideran adecuados para ser aplicados a metaanálisis de iRMf en acupuntura (Beissner, 2013)<sup>58</sup>. Es, sin embargo, de reseñar que muy pocos de los trabajos publicados hasta este momento cumplen estos “criterios de calidad”.

## ¿Qué zonas del cerebro se activan por acupuntura?

La aplicación de un estímulo acupuntural, sea con estimulación manual o con electricidad, provoca el aumento o la disminución de la actividad neuronal en diferentes áreas del SNC. Es lógico encontrar que unas de las regiones donde más variación se presenta sean las áreas somatosensoriales corticales correspondientes a la región donde el estímulo se produce (áreas S1 y S2 del córtex somatosensorial), en la principal estación de relevo de las señales sensoriales, el tálamo, o en otras áreas subcorticales y sistema límbico (Hui et al, 2000<sup>4</sup>, 2005<sup>6</sup>, 2010<sup>59</sup>; Weidemann et al, 2004<sup>30</sup>; Napadow et al, 2005a<sup>15</sup>; Dhond et al, 2007<sup>60</sup>; MacPherson et al, 2008<sup>44</sup>; Asghar et al, 2010<sup>52</sup>). Resultan controvertidos, pero muy sugerentes, los hallazgos en los que se correlacionan la estimulación de puntos de acupuntura con áreas corticales en absoluto relacionadas por su función, pero sí según la descripción en los textos clásicos de la Medicina Tradicional China (MTC). Pese a su controversia, sigue siendo muy citado el trabajo de Cho et al por ser el pionero en esta línea de investigación y en el que se mostraba cómo la estimulación de puntos de acupuntura del canal de vejiga en el pie puede activar la corteza visual. A partir de entonces, muchos más fueron los intentos de mostrar cómo la estimulación de puntos de acupuntura provocaba reacciones en regiones cerebrales activadas relacionadas según los principios de la MTC, tanto en el mismo sistema visual (Siedentopf et al, 2002)<sup>21</sup> como en otros. Un buen ejemplo es el estudio de Parrish et al (2005)<sup>33</sup>, donde se relacionan la activación de 60 V (el canal de vejiga está involucrado en la visión según los textos de la MTC) y la corteza visual, 3 R (el canal de riñón se relaciona con la audición según la MTC) y 6 B con cerebelo y ganglios basales (el canal de bazo no tiene relación con los 2 sistemas anteriores, pero sí con la digestión).

Al no conocerse el curso temporal del mecanismo de acción de la acupuntura, resulta difícil extraer conclusiones de los estudios de iRMf, por lo que los investigadores recientemente comenzaron a interesarse no tanto en qué áreas se activan o inactivan ante un estímulo acupuntural, sino en cómo se afecta la conectividad neuronal por dicho estímulo. Hay muchos métodos propuestos para el análisis de conectividad por iRMf, es decir, cuáles son las diferentes áreas corticales que están involucradas en un mismo proceso o que comparten una misma secuencia temporal de actividad. De todos ellos, 2 son los más empleados. Uno podría ser traducido por "análisis basado en vóxel de interés" (*seed-voxel connectivity analyses*) o "región de interés" (Qin et al, 2006<sup>35</sup>; Bai et al, 2009a<sup>46</sup>; Zhang et al, 2009a<sup>12</sup>). Se basa en realizar correlaciones de señales captadas en un vóxel o varios vóxeles de interés respecto a otras regiones cerebrales. El otro método frecuentemente aplicado es el ya mencionado ICA (Zhang et al, 2009a<sup>12</sup>, 2009b<sup>53</sup>; Dong et al, 2012<sup>56</sup>).

De todas las regiones del SNC cuya actividad se modifica por la estimulación acupuntural destaca en muchos trabajos el lóbulo de la ínsula, un área cortical de características especiales que no se puede ver desde la superficie al estar "enterrada", cubierta por los polos parietal y temporal (Liu et al, 2009b<sup>28</sup>). Esta relativamente reducida área de la corteza está involucrada

en numerosas funciones que incluyen desde la integración de diferentes sentidos, el procesamiento de emociones y hasta la experiencia de la sensación de dolor. Su activación por estímulo acupuntural fue destacada ya desde hace más de una década (Hui et al, 2000)<sup>4</sup>.

## Conclusión

Actualmente, pocas técnicas pueden ofrecer tanto al estudio de las bases biológicas de la acupuntura como la iRMf. Su uso está fuertemente sujeto a innumerables condicionamientos técnicos, analíticos y neurofisiológicos y su inadecuada aplicación puede conducir a interpretaciones erróneas. Sería deseable que se estableciera un consenso entre especialistas, en el que se delinearán claramente los criterios de exclusión, metodologías de análisis, etc. para poder estandarizar los datos obtenidos haciéndola evolucionar paralelamente a los avances de esta técnica de tanta potencialidad.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yoshida T, Tanaka C, Umeda M, Higuchi T, Fukunaga M, Naruse S. Non-invasive measurement of brain activity using functional MRI: toward the study of brain response to acupuncture stimulation. *Am J Chin Med.* 1995;23:319-25.
2. Cho ZH, Chung SC, Jones JP, Park JB, Park HJ, Lee HJ, et al. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *PNAS USA.* 1998;95:2670-3.
3. Cho ZH, Chung SC, Lee HJ, Wong EK, Min BI. Retraction. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *PNAS USA.* 2006;103:10527.
4. Hui KK, Liu J, Makris N, Gollub RL, Chen AJ, Moore CI, et al. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects. *Hum Brain Mapp.* 2000;9:13-25.
5. Beissner F, Henke C. Methodological problems in FMRI studies on acupuncture: a critical review with special emphasis on visual and auditory cortex activations. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;607-37.
6. Hui KKS, Liu J, Marina O, Napadow V, Haselgrove C, Kwong KK, et al. The integrated response of the human cerebro-cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at ST 36 as evidenced by fMRI. *Neuroimage.* 2005;27:479-96.
7. Hui KKS, Marina O, Claunch JD, Nixon EE, Fang J, Liu J, et al. Acupuncture mobilizes the brain's default mode and its anti-correlated network in healthy subjects. *Brain Res.* 2009; 1287:84-103.
8. Zhang Q, Lindberg L-G, Kadefors R, Styf J. A non-invasive measure of changes in blood flow in the human anterior tibial muscle. *Eur J Appl Physiol.* 2001;84:448-52.
9. Zhang W-T, Jin Z, Cui G-H, Zhang K-L, Zhang L, Zeng Y-W, et al. Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low vs. high frequency electrical acupoint

- stimulation in different subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res.* 2003a;982:168-78.
10. Zhang W-T, Jin Z, Huang J, Zhang L, Zeng Y-W, Luo F, et al. Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI. *Neuroreport.* 2003b;14:1591-6.
  11. Zhang W-T, Jin Z, Luo F, Zhang L, Zeng Y-W, Han J-S. Evidence from brain imaging with fMRI supporting functional specificity of acupoints in humans. *Neurosci Lett.* 2004;354:50-3.
  12. Zhang Y, Liang J, Qin W, Liu P, Von Deneen KM, Chen P, et al. Comparison of visual cortical activations induced by electro-acupuncture at vision and nonvision-related acupoints. *Neurosci Lett.* 2009a;458:6-10.
  13. Zhang Y, Glielmi CB, Jiang Y, Wang J, Wang X, Fang J, et al. Simultaneous CBF and BOLD mapping of high frequency acupuncture induced brain activity. *Neurosci Lett.* 2012;530:12-7.
  14. Napadow V, Liu J, Li M, Kettner N, Kwong KK, Vangel M, et al. Central processing of acupuncture stimuli in carpal tunnel syndrome. *Pain.* 2002;420:14075.
  15. Napadow V, Dhond RP, Purdon P, Kettner N, Makris N, Kwong KK, et al. Correlating acupuncture fMRI in the human brainstem with heart rate variability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005a;5:4496-9.
  16. Napadow V, Makris N, Liu J, Kettner NW, Kwong KK, Hui KKS. Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI. *Hum Brain Mapp.* 2005b;24:193-205.
  17. Napadow V, Kettner N, Liu J, Li M, Kwong KK, Vangel M, et al. Hypothalamus and amygdala response to acupuncture stimuli in Carpal Tunnel Syndrome. *Pain.* 2007a;130:254-66.
  18. Napadow V, Liu J, Li M, Kettner N, Ryan A, Kwong KK, et al. Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome treated by acupuncture. *Hum Brain Mapp.* 2007b;28:159-71.
  19. Napadow V, Dhond R, Park K, Kim J, Makris N, Kwong KK, et al. Time-variant fMRI activity in the brainstem and higher structures in response to acupuncture. *Neuroimage.* 2009a;47:289-301.
  20. Napadow V, Dhond RP, Kim J, LaCount L, Vangel M, Harris RE, et al. Brain encoding of acupuncture sensation--coupling on-line rating with fMRI. *Neuroimage.* 2009b;47:1055-65.
  21. Siedentopf CM, Golaszewski SM, Mottaghy FM, Ruff CC, 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.* 2002;327:53-6.
  22. Siedentopf CM, Koppelstaetter F, Haala IA, Haid V, Rhomberg P, Ischebeck A, et al. Laser acupuncture induced specific cerebral cortical and subcortical activations in humans. *Lasers Med Sci.* 2005;20:68-73.
  23. Wu M, Sheen J, Chuang K, Yang P, Chin S. Neuronal specificity of acupuncture response: a fMRI Study with Electroacupuncture. *Neuroimage.* 2002;1037:1028-37.
  24. Li G, Cheung RTF, Ma Q-Y, Yang ES. Visual cortical activations on fMRI upon stimulation of the vision-implicated acupoints. *Neuroreport.* 2003;14:669-673
  25. Li G, Huang L, Cheung RTF, Liu S-R, Ma Q-Y, Yang ES. Cortical activations upon stimulation of the sensorimotor-implicated acupoints. *Magn Reson Imaging.* 2004;22:639-44.
  26. Liu W-C, Feldman SC, Cook DB, Hung D-L, Xu T, Kalnin AJ, et al. fMRI study of acupuncture-induced periaqueductal gray activity in humans. *Neuroreport.* 2004;15:1937-40.
  27. Liu P, Qin W, Zhang Y, Tian J, Bai L, Zhou G, Liu J, et al. Combining spatial and temporal information to explore function-guide action of acupuncture using fMRI. *Journal of magnetic resonance imaging: J Magn Reson Imaging.* 2009a;30:41-6.
  28. Liu P, Zhang Y, Zhou G, Yuan K, Qin W, Zhuo L, et al. Partial correlation investigation on the default mode network involved in acupuncture: an fMRI study. *Neurosci Lett.* 2009b;462:183-7.
  29. Liu J, Qin W, Guo Q, Sun J, Yuan K, Liu P, et al. Distinct brain networks for time-varied characteristics of acupuncture. *Neurosci Lett.* 2010a;468:353-8.
  30. Weidemann J, Meister IG, Fang JL, Krings T, Thron A. Functional MRI in healthy subjects during acupuncture: different effects of needle rotation in real and false acupoints. *Neuroradiology.* 2004;46:359-62.
  31. Yoo SS, Teh EK, Blinder R, Jolesz F. Modulation of cerebellar activities by acupuncture stimulation: evidence from fMRI study. *Neuroimage.* 2004;22:932-40.
  32. Yoo SS, Kerr CE, Park M, Im DM, Blinder RA, Park H, et al. Neural activities in human somatosensory cortical areas evoked by acupuncture stimulation. *Complement Ther Med.* 2007;15:247-54.
  33. Parrish TB, Schaeffer A, Catanese M, Rogel MJ. Functional magnetic resonance imaging of real and sham acupuncture. Noninvasively measuring cortical activation from acupuncture. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2005;24:35-40.
  34. Yan B, Li K, Xu J, Wang W, Li K, Liu H, et al. Acupoint-specific fMRI patterns in human brain. *Neurosci Lett.* 2005;383:236-40.
  35. Qin W, Tian J, Pan X, Yang L, Zhen Z. The correlated network of acupuncture effect: a functional connectivity study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;1:480-3.
  36. Qin W, Tian J, Bai L, Pan X, Yang L, Chen P, et al. fMRI connectivity analysis of acupuncture effects on an amygdala-associated brain network. *Mol Pain.* 2008;4:55.
  37. Wang WD, Kong KM, Xiao YY, Wang XJ, Liang B, Qi WL, et al. Functional MR imaging of the cervical spinal cord by use of electrical stimulation at LI4 (Hegu). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;1:1029-31.
  38. Xiao YY, Chen XK, Du L, Pei RQ, Chen FY, Liu GR, et al. The brain mapping on reinforcement acupuncture stimulation at ST36 (zusanli) evidenced by fMRI. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;1:1036-9.
  39. Kong J, Gollub RL, Webb JM, Kong J-T, Vangel MG, Kwong K. Test-retest study of fMRI signal change evoked by electroacupuncture stimulation. *Neuroimage.* 2007;34:1171-81.
  40. Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, Kirsch I, Vangel M, Zyloney C, et al. Expectancy and treatment interactions: a dissociation between acupuncture analgesia and expectancy evoked placebo analgesia. *Neuroimage.* 2009a;45:940-9.
  41. Kong J, Kaptchuk TJ, Webb JM, Kong J-T, Sasaki Y, Polich GR, et al. Functional neuroanatomical investigation of vision-related acupuncture point specificity—a multisession fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2009b;30:38-46.
  42. Lu N, Shan B-C, Xu J-Y, Wang W, Li K-C. Improved temporal clustering analysis method applied to whole-brain data in acupuncture fMRI study. *Magn Reson Imaging.* 2007;25:1190-5.
  43. Chen YX, Kong KM, Wang WD, Xie CH, Wu RH. Functional MR imaging of the spinal cord in cervical spinal cord injury patients by acupuncture at LI 4 (Hegu) and LI 11 (Quchi). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:3388-91.
  44. MacPherson H, Green G, Nevado A, Lythgoe MF, Lewith G, Devlin R, et al. Brain imaging of acupuncture: comparing superficial with deep needling. *Neurosci Lett.* 2008;434:144-9.
  45. Deng G, Hou BL, Holodny AI, Cassileth BR. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) changes and saliva production associated with acupuncture at LI-2 acupuncture point: a

- randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2008;8:37.
46. Bai L, Qin W, Tian J, Dai J, Yang W. Detection of dynamic brain networks modulated by acupuncture using a graph theory model. *Prog Nat Sci*. 2009a;19:827-35.
  47. Bai L, Qin W, Tian J, Liu P, Li L, Chen P, et al. Time-varied characteristics of acupuncture effects in fMRI studies. *Hum Brain Mapp*. 2009b;30:3445-60.
  48. Bai L, Yan H, Li L, Qin W, Chen P, Liu P, et al. Neural specificity of acupuncture stimulation at pericardium 6: evidence from an fMRI study. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31:71-7.
  49. Na B, Jahng G-H, Park S, Jung W, Moon S, Park J, et al. An fMRI study of neuronal specificity of an acupoint: electroacupuncture stimulation of Yanglingquan (GB34) and its sham point. *Neurosci Lett*. 2009;464:1-5.
  50. Chae Y, Lee H, Kim H, Sohn H, Park J-H, Park H-J. The neural substrates of verum acupuncture compared to non-penetrating placebo needle: an fMRI study. *Neurosci Lett*. 2009;450:80-4.
  51. Fang J, Jin Z, Wang Y, Li K, Kong J, Nixon et al. The salient characteristics of the central effects of acupuncture needling: limbic-paralimbic-neocortical network modulation. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:1196-206.
  52. Asghar AUR, Green G, Lythgoe MF, Lewith G, MacPherson H. Acupuncture needling sensation: the neural correlates of deqi using fMRI. *Brain Res*. 2010;1315:111-8.
  53. Zhang Y, Qin W, Liu P, Tian J, Liang J, Von Deneen KM, et al. An fMRI study of acupuncture using independent component analysis. *Neurosci Lett*. 2009b;449:6-9.
  54. Li L, Qin W, Bai L, Tian J. Exploring vision-related acupuncture point specificity with multivoxel pattern analysis. *Mag Reson Imaging*. 2010;28:380-7.
  55. Liu P, Zhou G, Zhang Y, Dong M, Qin W, Yuan K, et al. The hybrid GLM-ICA investigation on the neural mechanism of acupoint ST36: an fMRI study. *Neurosci Lett*. 2010b;479:267-71.
  56. Dong M, Qin W, Sun J, Liu P, Yuan K, Liu J, et al. Tempo-spatial analysis of vision-related acupoint specificity in the occipital lobe using fMRI: an ICA study. *Brain Res*. 2012;1436:34-42.
  57. Zhong C, Bai L, Dai R, Xue T, Wang H, Feng Y, et al. Modulatory effects of acupuncture on resting-state networks: a functional MRI study combining independent component analysis and multivariate Granger causality analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35:572-581.
  58. Beissner F. Functional magnetic resonance imaging in basic acupuncture Research. En: Xia Y, Ding G, Wu G-C, editors. *Current research in acupuncture*. New York: Springer Science+ Business Media; 2013. p. 89-109.
  59. Hui KKS, Napadow V, Liu J, Li M, Marina O, Nixon EE, et al. Monitoring acupuncture effects on human brain by FMRI. *J Vis Exp*. 2010;38:1190.
  60. Dhond RP, Kettner N, Napadow V. Do the neural correlates of acupuncture and placebo effects differ? *Pain*. 2007;128:8-12.