

Pijnbestrijding met acupunctuur

Fysiologische aspecten
en hypothesen

Janneke Eppenga



"Nog ééntje maar. Dan voelt u
niets meer van die hoofdpijn!"

Begeleiders:
Maureen Butter (eindred.)
Jan Strubbe
Haren, oktober 2006

Pijnbestrijding met acupunctuur

Fysiologische aspecten en hypothesen

Janneke Eppenga

Begeleiders:

Maureen Butter (eindred.)

Jan Strubbe

Haren, oktober 2006

Voorwoord

Dit rapport is tot stand gekomen als afstudeerscriptie van Janneke Eppenga onder begeleiding van Dr. J.H.Strubbe (Dierfysiologie) en Dr. M.E. Butter (Wetenschapswinkel Biologie). Het is geschreven voor artsen en andere behandelaars, die zich met acupunctuur bezighouden en voor onderzoekers, die het fenomeen wetenschappelijk zouden willen onderzoeken. Acupunctuur komt voort uit een andere genezingstraditie en behoort tot de ‘ alternatieve’ geneeswijzen. Termen en procedures gaan uit van begrippen, die deels geen pendant hebben in westerse anatomie en fysiologie. Of het werkt is voor beoefenaren en hun patiënten geen vraag, maar hoe het werkt vaak wel. Acupunctuur heeft vele toepassingen, maar over pijnbestrijding is de meeste wetenschappelijke literatuur te vinden. Daar zijn ook de nodige fysiologische experimenten gedaan en vindt er een begin van hypothesevorming plaats. Dit rapport is *geen* onderzoek naar de mate van effectiviteit van acupunctuur als methode van pijnbestrijding. Wij, auteur en begeleiders, gaan ervan uit dat er een waarneembaar pijnverminderend effect is. In de hier bestudeerde literatuur lijkt er een consensus te zijn, dat zo’n effect bestaat, maar dat acupunctuur geen alternatief is voor chemische anesthesie. Wij hopen dat dit rapport voor beoefenaren bij kan dragen aan een beter begrip van hun vak en hopen dat het onderzoekers zal inspireren tot serieus wetenschappelijk onderzoek.

Colofon

Rapport 69

Janneke Eppenga, 2006. Pijnbestrijding met acupunctuur. Fysiologische aspecten en hypothesen.

ISBN 90-367-2512-7

Wetenschapswinkel Biologie der Rijksuniversiteit Groningen

Kerklaan 30/ Postbus 14 9750AA Haren

www.rug.nl/wewi

Tel: 050-3632385/ 7657

Inhoudsopgave

Voorwoord	1
Colofon	1
Inhoudsopgave.....	3
1. Inleiding	5
Acupunctuur algemeen	5
Acupunctuur in deze scriptie: vraagstelling en leeswijzer	7
2. Zenuwbanen van pijn en tast	9
2.1 Algemeen	9
2.2 Pijn	9
2.3 Bijzondere soorten pijn	11
Neuropathisch	11
Psychogeen	11
Chronisch	12
2.4 Tast	12
2.5 Tussentijdse discussie	14
3. Structuren	15
3.1 Traditionele Chinese theorie	15
Meridianen	15
Punten	15
3.2 Steektechnieken	15
3.3 Literatuur	16
3.4 Meridianen	16
Bio-elektrische mediatie	17
Perivasculaire ruimte	17
BongHan kanalen	17
3.5 Acupunctuurpunten	18
3.6 Tussentijdse discussie	19
4. Zenuwbanen.....	21
4.1 Algemeen	21
4.2 Naar het ruggenmerg	21
4.3 Het ruggenmerg	22
4.4 De hersenen	23
4.5 Tussentijdse discussie	24
5. Neurotransmitters	27
5.1 Algemeen	27
5.2 Serotonine	27
5.3 Noradrenaline	28
5.4 Dopamine	28
5.5 Acetylcholine	29
5.6 GABA	29
5.7 Tussentijdse discussie	29
6. Endogene opiaten	31
6.1 Algemeen	31
6.2 Enkefalines	31
6.3 β -Endorfine	32

6.4 Dynorfine	32
6.5 Interacties	33
6.6 Tussentijdse discussie	33
7. Theoriën	35
7.1 Algemeen	35
7.2 Analogie met lichamelijke oefening	35
7.3 Therapeutische werking	36
De huid rondom de naald	36
Het ruggenmerg	36
De hersenen	36
7.4 Stressverdooving	37
7.5 Referred pain	37
7.6 Hypnose en placebo	38
7.7 Tussentijdse discussie	39
8. Recapitulatie, discussie en aanbevelingen	41
8.1 Recapitulatie	41
Pijn	41
Anatomie van meridianen en acupunctuurpunten	41
Acupunctuurverdooving en het zenuwstelsel	42
De rol van neurotransmitters	42
Endogene opiaten	42
Wetenschappelijke theorieën over verdooving door acupunctuur	42
8.2 Discussie	42
Onderliggende anatomische structuur	42
Fysiologie	43
Theorieën over werkingsmechanismen	43
8.3 Aanbevelingen voor verder onderzoek	44
Literatuur	45

Het Chinese teken voor
de levensenergie 'Chi'



1. Inleiding

Acupunctuur algemeen

Acupunctuur is een traditionele Chinese geneeswijze, die teruggaat tot de prehistorie. De basisgedachte achter de acupunctuur is dat er een levensenergie in de mens is, 'Chi', met twee polen, Yin en Yang. Deze polen zijn in een gezond mens met elkaar in evenwicht. Wordt het evenwicht verstoord in een bepaald orgaan (door een zogenaamde 'perverse energie' van buiten) dan wordt de mens ziek. Het evenwicht kan hersteld worden door invloed uit te oefenen op de energiestromen (meridianen) van en naar het orgaan, door bepaalde punten op die meridianen te stimuleren [1].

Deze stimulatie vindt in de traditionele acupunctuur plaats door naalden in de huid te steken; het Nederlandse woord acupunctuur komt van *acus*, wat naald betekent, en *pungere*, steken (Latijn). Een andere manier van traditioneel punten stimuleren is moxibustie, waarbij onder een glazen stolpje kruiden worden verbrand op de huid. Een modernere variant van puntenstimulatie is elektro-acupunctuur, die bestaat uit het toedienen van stroomstootjes door een elektrode op de huid te zetten. De plekken waarop de stimulatie gebeurt, de acupunctuurpunten, zijn door 'trial-and-error' gevonden in de lange geschiedenis van de acupunctuur, en in eerste instantie bij gebruik van moxibustie [2]. De theorie over de levensenergie 'Chi' en de meridianen is daar waarschijnlijk uit voortgekomen.

Het westen kwam voor het eerst in aanraking met de acupunctuur door de bezigheden van de VOC. De heer Willem te Rhijne, chirurg in dienst van de VOC, rapporteerde in 1683 over de klinische werking van het prikken met naalden in China [3]. De publicatie leidde niet tot veel verder onderzoek naar het fenomeen. Het contact tussen de twee culturen had meer invloed op de geneeskunde in China; Westerse geneeskunde raakte in zwang en zorgde voor een stagnering in de ontwikkeling van de traditionele geneeskunde. Acupunctuur werd zelfs verboden, eerst door een keizer van de Ching dynastie in de 19^e eeuw, en later nog eens door de Kwo Min Tang. Waarschijnlijk had het verbod te maken met complicaties als ontstekingen en klaplongen door slecht gesteriliseerde naalden en anatomisch onkundige acupuncturisten.

Pas toen de communistische partij het roer overnam werd acupunctuur weer toegestaan. In zijn aversie tegen het Westen, blies Mao de traditionele geneeskunde nieuw leven in, en zorgde voor rapportages van ongelooflijke resultaten van acupunctuurbehandelingen. Er vond echter selectie plaats van mensen die het beste op de acupunctuur reageerden en deze werden uitgebreid psychologisch voorbereid en tijdens de behandeling vaak bijverdoofd [4;5].

Toen James Reston, een journalist van de New York Times, in 1971 naar China ging om een pingpong wedstrijd te verslaan, werd hij met acupunctuurverdooving (al dan niet in combinatie met andere verdovende middelen) behandeld voor de pijn na een operatie aan zijn blindedarm. Hij rapporteerde bij terugkomst uitbundig op de voorpagina van zijn krant, en dat maakte, samen met het bezoek aan China van de Amerikaanse president Nixon in hetzelfde jaar [4;6] dat de Westerse interesse nu definitief gewekt was. Allerlei bonafide en niet bonafide medici in Amerika gingen op de

loop met deze fascinerende geneeswijze, en ook de wetenschap kreeg een enorme impuls op dat gebied. Vanaf het midden van de zeventiger jaren werden er meer dan 100 artikelen met onderzoek aangaande acupunctuur gepubliceerd per jaar [7]. Het lijkt erop dat de interesse sinds die tijd alleen nog maar is gegroeid.

De World Health Organisation (WHO) heeft in 2002 een rapport gepubliceerd met de intentie een objectief oordeel te leveren over de effectiviteit van acupunctuur, wat nodig is om het te kunnen incorporeren in de westerse geneeskunde. In het rapport staat een lijst met ziektes en gebreken die behandeld kunnen worden met acupunctuur [8]. De Amerikaanse National Council Against Health Fraud is aan de andere kant nog lang niet overtuigd: in 1990 gaven ze een rapport uit met als voornaamste conclusie dat acupunctuur een onbewezen vorm van behandeling is [9]. Het rapport staat nog steeds op hun website als hun officiële position paper en in recentere jaren hebben zij tal van korte berichtjes geplaatst over onderzoek, dat de werking van acupunctuur in twijfel trekt (www.ncahf.org). Ook in Nederland staan de Nederlandse Artsen Acupunctuur Vereniging en de Vereniging tegen de Kwakzalverij lijnrecht tegenover elkaar. Dat beide partijen hun mening kunnen onderbouwen met wetenschappelijke literatuur komt doordat er een aantal problemen zijn met wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van acupunctuur.

In de eerste plaats is het lastig een goede controle groep te creëren: geen behandeling is geen goede optie, en ‘sham’ acupunctuur (het steken van de naald op een ander irrelevant acupunctuurpunt, naast het punt of op een ander ‘leeg’ stuk huid) stuit op kritiek van acupuncturisten. Een punt op de huid dat irrelevant lijkt kan in de ogen van acupuncturisten soms toch een genezende werking hebben op grond van relaties tussen organen, of wat geen acupunctuur punt lijkt, kan er wel één zijn volgens een andere atlas [10]. Naast het punt steken is ook geen goede optie omdat niet altijd duidelijk is hoe groot het punt precies is. Een ‘leeg’ stuk huid vinden is ook lastig, omdat het aantal punten groeit. Eén onderzoeker beweert zelfs na bestudering van moderne acupunctuuratlassen dat er bijna geen punt meer op het lichaam is dat geen acupunctuurpunt is [11].

In de tweede plaats is een (dubbel)blinde studie moeilijk. Patiënten die vaker met acupunctuur zijn behandeld beschrijven een bepaald gevoel (‘deqi’) als de naald op de goede plek wordt ingebracht, en weten vaak ook waar de naald ongeveer moet komen [8]. Bovendien weet de onderzoeker altijd welke patiënt hij/zij op de goede plek heeft gestoken.

In de derde plaats is er een probleem met de diagnose en beoordeling. Mensen met dezelfde kwaal volgens de westerse geneeskunde, bijvoorbeeld migraine, kunnen lijden aan heel verschillende kwalen volgens de acupuncturist. Volgens de acupunctuur theorie kan migraine namelijk het resultaat zijn van een diversiteit aan stoornissen in de energiestromen van meridianen, elk met hun eigen behandeling. Het omgekeerde is ook het geval: een aantal verschillende ziektes volgens Westerse diagnose kan in de acupunctuur theorie door een energiestoornis in dezelfde meridiaan komen, en wordt daarom op dezelfde manier behandeld [12]. De beoordeling van de resultaten van de behandeling is ook niet hetzelfde tussen de geneeswijzen [13].

Het enige geval waarbij de critici en de acupuncturisten elkaar enigszins tegemoetkomen is de effectiviteit bij pijnbestrijding. Acupunctuur als verdovingsmiddel wordt in vergelijking met andere toepassingen nog het meest geaccepteerd. In Nederland kan men bij een aantal tandartsen een acupunctuur verdoving krijgen, en ook in sommige ziekenhuizen wordt acupunctuur, meestal in combinatie met andere pijnbestrijdende middelen gebruikt. Acupunctuur alleen is niet genoeg om de pijn van een operatie te bestrijden [14]. Het mechanisme achter het mogelijk verdovende effect van acupunctuur is echter onduidelijk. De eerder filosofische dan fysiologische traditionele verklaring is voor de Westerse wetenschap onvoldoende, en hoewel voor incorporatie in de Westerse geneeskunde in de eerste plaats effectiviteit moet zijn bewezen, is het ook van belang dat de fysiologische processen erachter worden aangetoond.

Acupunctuur in deze scriptie: vraagstelling en leeswijzer

In dit literatuuronderzoek naar de wetenschappelijke achtergrond van acupunctuur zal ik mij beperken tot pijnbestrijding, door acupunctuur met niet permanente naalden, manueel of elektrisch gestimuleerd. Ik zal mij hierbij niet zozeer concentreren op de effectiviteit van acupunctuur, maar op de wetenschappelijke bevindingen en theorieën over de mechanismen erachter. Hierbij gebruik ik de volgende hoofdvraagstelling:

Welke fysiologische processen veroorzaken de verdovende effecten van niet-permanente (elektro-)acupunctuur?

Ik heb de hoofdvraagstelling opgedeeld in een aantal deelvragen die ik elk in een hoofdstuk behandel:

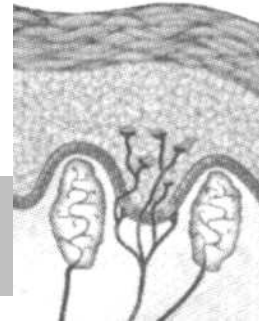
1. Langs welke weg bereikt tast- en pijninformatie de hersenen en waar wordt deze informatie verwerkt? (Hoofdstuk 2)
2. Wat zijn de anatomische/fysiologische eigenschappen van meridianen en acupunctuurpunten? (Hoofdstuk 3)
3. Op welke manier zijn de structuren van het zenuwstelsel betrokken bij de verdovende effecten van niet-permanente (elektro-)acupunctuur? (Hoofdstuk 4)
4. Welke neurotransmitters zijn betrokken bij de verdovende effecten van niet permanente (elektro-)acupunctuur? (Hoofdstuk 5)
5. Op welke manier zijn endogene opiaten betrokken bij de verdovende effecten van niet permanente (elektro-)acupunctuur? (Hoofdstuk 6)
6. Welke wetenschappelijke theorieën zijn er ter verklaring van de verdovende effecten van niet permanente (elektro-)acupunctuur? (Hoofdstuk 7)
7. In het slothoofdstuk worden conclusies getrokken over de meest plausibele hypothesen en enige suggesties gedaan voor verder onderzoek. (Hoofdstuk 8)

Op basis van de eerste deelvraag zouden twee aparte, zeer uitgebreide scripties in plaats van alleen één hoofdstuk geschreven kunnen worden. In dit literatuuronderzoek is een beter begrip van pijn en tast echter alleen nodig om aangrijpingspunten van een verdoving en de verwerking van acupunctuurprikkels door het zenuwstelsel beter te kunnen begrijpen. Ik zal dan ook niet dieper op de onderwerpen ingaan dan nodig is om de rest van de scriptie te verduidelijken.

De tweede deelvraag is een reflectie van de pogingen die zijn gedaan om de originele Chinese theorie wetenschappelijk te onderbouwen. Om deze reden heb ik dit hoofdstuk ook gebruikt om deze theorie iets verder toe te lichten, en ook de steektechnieken die er zijn. De drie hoofdstukken op basis van de deelvragen over het zenuwstelsel, de neurotransmitters en de endogene opiaten vormen de kern van de scriptie, met het onderzoek dat de Westerse wetenschapper het meest zal kunnen aanspreken. Met het hoofdstuk naar aanleiding van de laatste deelvraag keer ik weer terug naar speculatie, dit keer o.a. op basis van resultaten uit de vorige drie hoofdstukken. Aan het einde van elk hoofdstuk geef ik in de tussentijdse discussie antwoord op de deelvraag in een korte samenvatting van de resultaten, bediscussieer ik deze en leg ik verbanden. In het slothoofdstuk doe ik hetzelfde voor de hele scriptie.

Bij mijn literatuuronderzoek heb ik gebruik gemaakt van een aantal reviews [10;15-18], waarbij ik de resultaten heb aangevuld met eigen literatuuronderzoek. Ik heb de referenties zoveel mogelijk gecontroleerd, en waar dat niet kon, of het geciteerde tijdschrift onbetrouwbaar leek, zoveel mogelijk een keuze gemaakt voor de wel controleerbare, grotere tijdschriften. De referenties overgenomen uit de reviews zijn in de bibliografie te herkennen aan de beschrijving, waarin aan het eind auteur en jaar van de review is opgenomen.

Doorsnede van de huid met twee tastlichaampjes en kale pijnreceptoren



2. Zenuwbanen van pijn en tast

2.1 Algemeen

Om een goed beeld te kunnen krijgen hoe acupunctuur invloed zou kunnen hebben op de pijnbeleving, is het nodig eerst wat meer over pijn zelf te weten. Het onderzoek en de hoeveelheid literatuur over pijn is overweldigend. Pijn wordt door Cesare & McNaughton [19] gedefinieerd als een reactie op een buitensporige (mogelijk schadelijke) stimulatie van elke soort (o.a. aanraking, temperatuur, druk). Ondanks dat pijn een nare ervaring is, is het essentieel voor overleving; zonder pijn zouden we ons lichaam beschadigen zonder het in de gaten te hebben.

Dankzij onderzoek naar hersenactiviteit bij mensen die pijn lijden weten we dat pijn geen specifieke verwerkingscentra heeft in de hersenen zoals zicht, gehoor en tast dat wel hebben. Mensen die een hemisfeerectomie hebben ondergaan (verwijdering van een hersenhelft) voelen pijn in beide helften van hun lichaam. Verwijdering van de hersengedeelten waarvan bekend is dat ze informatie over aanraking, positie en beweging (proprioceptie), pijn en temperatuur verwerken (primaire en secundaire somatosensorische hersenschors) heeft geen verlaging van de pijngrens tot gevolg.

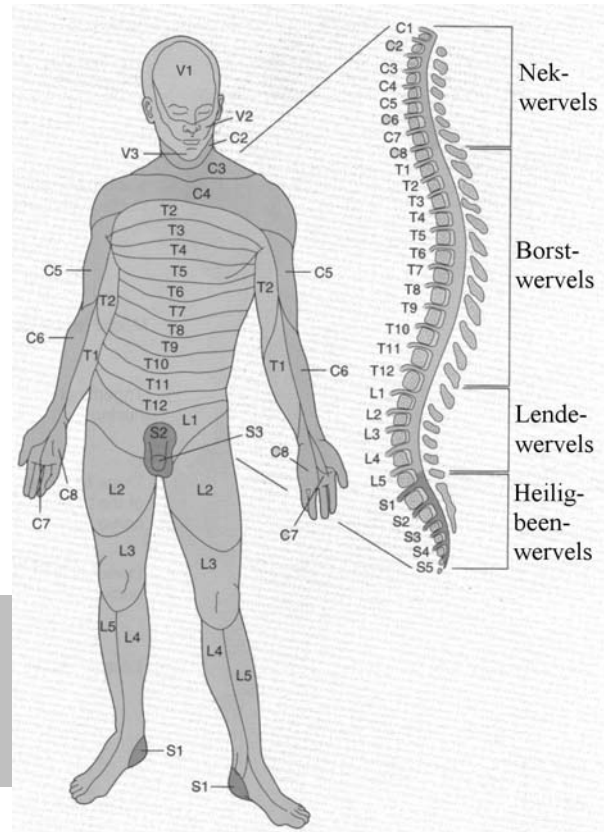
Korte pijnprikkels activeren andere plekken in de hersenschors dan chronische pijn bij ziekte, en ogenschijnlijk onbelangrijke variaties in de methode van pijnonderzoek hebben toch invloed op de hersenactiviteit [20]. Het gedeelte van de hersenschors wat het vaakst met pijn geassocieerd wordt is de achterste cingulate cortex, vlak achter het voorhoofd, maar dit gedeelte lijkt eerder betrokken te zijn bij de emotionele reactie op pijn dan de perceptie. Beschadiging van dit gedeelte van de hersenen vermindert de emotionele reactie op pijn, maar niet de pijngrens [21].

Het is ook nodig om wat meer te weten over de verwerking van tastinformatie. Het acupunctuursignaal zelf is misschien eerder een tast dan een pijnprikkel, en zal ook indien het zenuwstelsel betrokken is daar naartoe moeten worden geleid.

2.2 Pijn

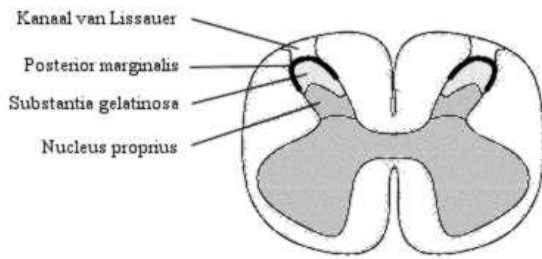
De pijn, bij bijvoorbeeld het stoten van een teen, is de pijn die iedereen kent, en die hoort bij een normaal functioneren van het zenuwstelsel. Voor de perceptie van dit soort pijn in de huid en de binnenkant van het spijsverteringskanaal (waar het lichaam in contact staat met de buitenwereld) en in de spieren en organen zijn geen gespecialiseerde structuren. De pijnreceptoren zijn kale zenuwuiteinden die soms wat gevoeliger zijn voor kou (aan de oppervlakte), soms voor warmte (dieper in de huid). Behalve voor temperatuur, zijn deze kale uiteinden ook gevoelig voor druk en tal van stoffen die worden uitgestoten door beschadigd weefsel, zoals endorfine, prostaglandine, histamine, substance-P, noradrenaline, serotonine en bradykinine.

Figuur 1. Verdeling van de huid in segmenten. De sensorische zenuwen van één segment komen samen in één spinale zenuw tussen twee wervels door het ruggenmerg binnen.



Er zijn twee soorten zenuwen waarvan de kale uiteinden zijn betrokken bij de perceptie van pijn, A δ -zenuwen en C-zenuwen. Dit zijn de twee langzaamste en dunste afferente zenuwen¹ die er zijn. A δ -zenuwen passen zich snel aan en zijn verantwoordelijk voor korte stekende pijn. De C-zenuwen passen zich langzaam aan en zijn verantwoordelijk voor een brandend, pijnlijk gevoel van langere duur. A δ -zenuwen hebben wel een myelineschede en C-zenuwen niet, daardoor zijn A δ -zenuwen sneller. Het lijkt erop dat de A δ -zenuwen een waarschuwing doorgeven dat er weefsel beschadigd is zodat verdere beschadiging voorkomen kan worden, en C-zenuwen ervoor zorgen dat de beschadigde plek ontzien wordt.

De sensorische zenuwen gaan in grote bundels tussen de wervels door aan de rugkant (dorsaal) het ruggenmerg binnen. Elke bundel heeft één ganglion, waar de cellichamen van de zenuwen in liggen. Het stuk huid dat geïnnerveerd wordt door één spinale zenuwbundel, heet een dermatoom, of een segment (zie figuur 1). Pijnzenuwen komen in de grijze stof van het ruggenmerg binnen, in de dorsale hoorn, en geven de prikkel bijna meteen door aan de secundaire afferent. Sommige zenuwen zijn hier een uitzondering op, en reizen eerst een paar werveldiktes omlaag of omhoog in het kanaal van Lissauer (zie figuur 2), net buiten de dorsale hoorn van de grijze stof van het ruggenmerg.



Figuur 2. Doorsnede van het ruggenmerg met het kanaal van Lissauer en de drie buitenste lagen van de dorsale hoorn aangegeven.

¹ Afferente zenuwen lopen naar het centrale zenuwstelsel (hersenen+ ruggenmerg) toe, efferente ervandaan.

A δ -zenuwen geven hun prikkel door aan de secundaire afferent in de buitenste laag van de dorsale hoorn, de posterior marginalis, of in de derde laag van buiten naar binnen, de nucleus proprius. C-zenuwen geven hun prikkel door in de tweede laag van de dorsale hoorn, de substantia gelatinosa (zie figuur 2). De prikkel wordt hier niet doorgegeven aan de secundaire afferent, maar aan een interneuron. Interneuronen zijn zeer korte, ongemyleerde zenuwen, waarvan de axonen niet buiten de substantia gelatinosa reiken. De grote hoeveelheid ongemyleerde zenuwen in dit gebied geven de laag een gelatineachtige verschijning en daarmee haar naam. Het interneuron geeft in de posterior marginalis of in de nucleus proprius de prikkel door aan de secundaire afferent. In beide gevallen steekt de secundaire afferent meteen over naar de andere kant, en stijgt dus contralateraal op naar de hersenen. Dit gebeurt in het ventrale gedeelte van het ruggenmerg, het spinothalamische kanaal.

Eenmaal bij de hersenstam aangekomen, aan het boven einde van het ruggenmerg, zijn er drie mogelijkheden voor verwerking van de informatie voordat die verder wordt uitgewisseld:

1. De zenuw komt uit in de reticulair formatie (het binnenste van de medulla, de brug (pons) en het tectum) en wordt daarna doorgestuurd naar de thalamus.
2. De zenuw komt uit in het tectum.
3. De zenuw komt direct uit in de thalamus.

Pijninformatie van het hoofd komt pas ter hoogte van de hersenstam binnen, in de trigeminale zenuwen. Deze steken over en stijgen op naar de thalamus, waar zij hun eerste synaps hebben. De thalamus geeft de informatie weer door aan de primaire en secundaire somatosensorische hersenschors, waar ook alle informatie over tast wordt verwerkt, en aan de achterste parietale schors en andere gedeelten van de hersenen (zie figuur 3) [21;22].

2.3 Bijzondere soorten pijn

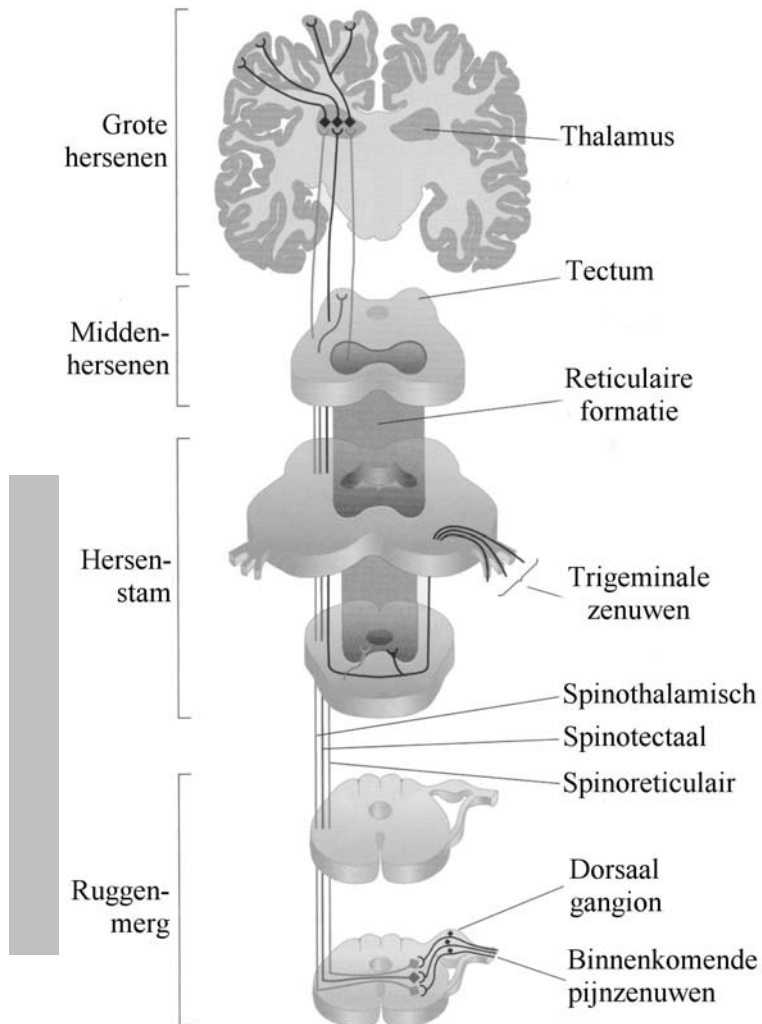
Neuropathisch

Neuropathische pijn of zenuwpijn is een soort pijn die niet veroorzaakt wordt door normaal geprikkelde zenuwuiteinden, maar één die veroorzaakt wordt door een beschadiging in het somatosensorische gedeelte van het zenuwstelsel. Voorbeelden zijn de fantoompijn in een geamputeerd lichaamsdeel, pijn in een litteken na een verwonding of een operatie, of pijn bij gordelroos, een virale ontsteking van uiteinden van een bepaalde zenuw.

Bij een gedeeltelijke beschadiging van een zenuw in de periferie van het lichaam kan het zijn dat de zenuw nog wel prikkels kan doorgeven naar het centrale zenuwstelsel, maar niet meer prikkels kan opvangen, doordat de drempel (slecht functionerende kaliumpoorten) voor het doorgeven van een prikkel zo laag is geworden dat hij constant een pijnsignaal doorgeeft. Bij deze soort neuropathische pijn wordt de pijn vaak erger bij het aanraken van de huid waar de pijn vandaan lijkt te komen, waarschijnlijk omdat de aanraking nog meer zenuwpulsen veroorzaakt. Ook als een zenuw zichzelf probeert te herstellen na een beschadiging kan er zenuwpijn ontstaan door zogenaamde neuroma's, nieuw gevormde zenuwknopen die niet goed functioneren. De pijn veroorzaakt door een beschadiging in het centrale zenuwstelsel wordt centrale pijn genoemd.

Psychogeen

Als een patiënt pijn heeft waar geen oorzaak voor gevonden kan worden, wordt die pijn idiopathisch of psychogeen genoemd. Idiopathisch betekent dat er geen aanwijsbare oorzaak is, en voor sommigen is dat een reden om de pijn psychogeen te noemen, i.e. de oorzaak is een geestelijke stoornis. Andere onderzoekers beweren dat psychogene pijn niet bestaat, en dat men gewoon niet in staat is geweest de oorzaak te benoemen.



Figuur 3. Het pad van de pijnprikkel naar de hersenen. Bijna direct na het binnenkomen in de grijze stof vindt er een synaps plaats. De secundaire afferent stijgt contralateraal op naar de reticulaire formatie, het tectum of de thalamus. Door de trigeminale zenuwen komt pijninformatie van het hoofd binnen. De thalamus geeft de informatie door aan de hersenschors.

Chronisch

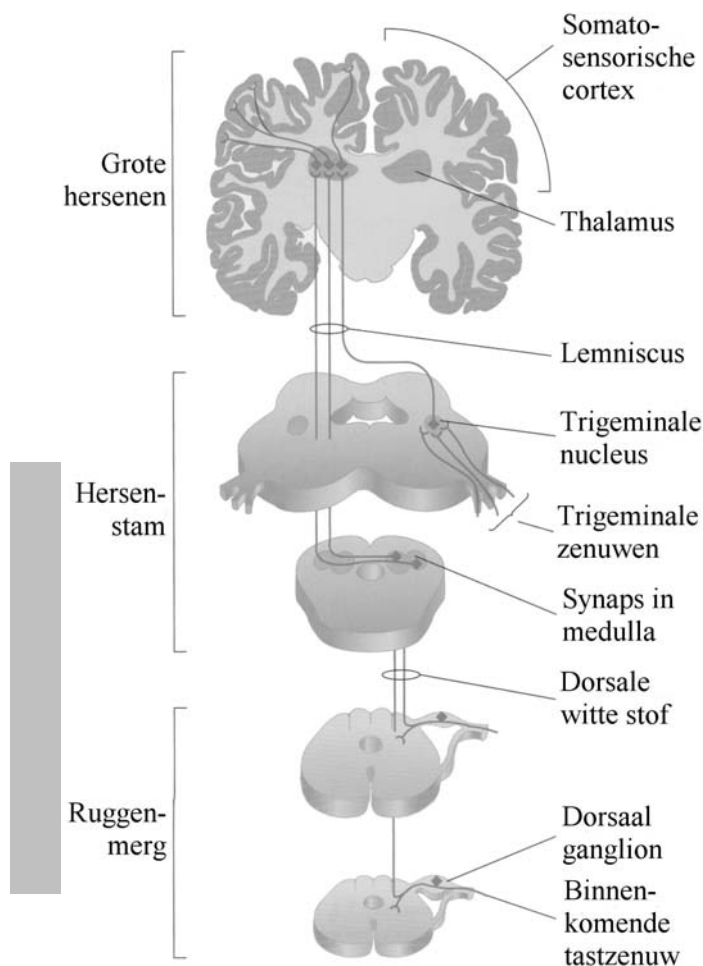
Chronische pijn kan zowel van een goed werkend zenuwstelsel afkomstig zijn als bestaan uit neuropathische of psychogene pijn, en de oorzaken zijn daardoor zeer divers. Het kenmerk van chronische pijn is dat ze aanhoudt ver nadat het nog van nut kan zijn voor het functioneren van het lichaam, zoals bij normale pijn, bijvoorbeeld door een ernstige ziekte. Bij chronische pijn worden ook andere plekken in de cortex geactiveerd dan bij korte pijnlijke stimuli [23].

2.4 Tast

Tast in de huid vindt in eerste instantie niet plaats door kale zenuwuiteinden, zoals bij pijn, maar door receptorlichaampjes. Deze lichaampjes zijn snel (bijvoorbeeld lichaampjes van Meissner en Pacini) of langzaam adapterend (bijvoorbeeld lichaampjes van Merkel en Ruffini). Uit de pulsen die zij veroorzaken kunnen de hersenen informatie over druk, trilling en textuur destilleren. De informatie wordt door $A\beta$ -zenuwen doorgegeven naar het ruggenmerg (primaire afferent). $A\beta$ -zenuwen zijn gemyelineerd en dikker en sneller dan beide soorten pijnzenuwen. De cellichamen van deze zenuwen liggen ook in de dorsale ganglia en nemen niet deel aan het doorgeven van de prikkel.

De axonen komen aan de rugkant het ruggenmerg binnen, en niet in de grijze maar in de witte stof. In tegenstelling tot de pijnzenuwen, is er ook geen directe synaps, en steken de axonen ook niet over

naar de andere kant. Er bestaan wel vertakkingen van tastzenuwen, die vlak na binnenkomst in het ruggenmerg afsplitsen en wel een synaps hebben in de dorsale hoorn van de grijze stof. In de witte stof stijgt de hoofdtak aan dezelfde kant als waar de prikkel vandaan komt (ipsilateraal) op naar de hersenen. Pas in de hersenstam (medulla) vindt er een synaps plaats in de grijze stof. De secundaire afferent steekt hier ook over naar de andere kant, en stijgt daar aan de buikzijde van het merg, in een kanaal dat de lemniscus heet, verder op naar de thalamus. In de thalamus is de tweede synaps, en de derde afferent (tertiare) stijgt op naar de primaire en de secundaire sensorische cortex. Tastinformatie van het hoofd komt net als bij pijn pas in de hersenstam het merg binnen door de trigeminale zenuwen. Na binnenkomst hebben ze een synaps in de trigeminale nucleus, waarna ze ook oversteken en opstijgen naar de thalamus (zie figuur 4) [21;22].



Figuur 4. Het pad van de tastprikkel naar de hersenen. De primaire afferent stijgt ipsilateraal op naar de hersenen en heeft pas in de medulla een synaps. De secundaire afferent stijgt contralateraal verder op in de lemniscus naar de thalamus. Door de trigeminale zenuwen komt tastinformatie van het gezicht binnen. Deze zenuwen hebben wel meteen een synaps. De thalamus geeft de informatie door naar de hersenschors.

2.5 Tussentijdse discussie

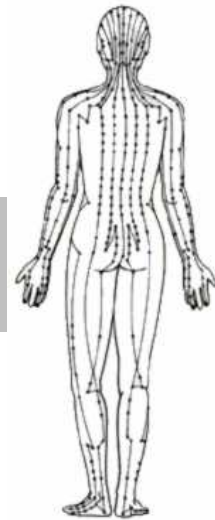
Pijn- en tastinformatie worden door specifieke soorten afferenten van de periferie naar het ruggenmerg geleid. Voor pijn zijn er de A δ - (snel) en de C-zenuwen (langzaam) en voor tast de A β -zenuwen (nog sneller). In beide gevallen ligt het cellichaam buiten het ruggenmerg en neemt niet deel aan de actiepotentiaal.

Afgezien van psychogene en centrale zenuwpijn, lijkt het of ongeacht de oorzaak van pijn, vanaf de aankomst bij het ruggenmerg hetzelfde pad wordt afgelegd naar de hersenen. Een fysiologisch effect van acupunctuur pijnbestrijding zou ergens op dat pad moeten aangrijpen. Het pijnpad en het tastpad zijn gelijk aan elkaar in die zin dat ze eerst een synaps hebben en dan oversteken naar de andere kant. Vóór de synaps bevindt de zenuw zich aan de rugkant van het merg, na de synaps aan de buikkant. De plaats waar die eerste synaps plaats vindt is alleen bij tast veel hoger in het centrale zenuwstelsel (vergelijk figuur 3 en 4).

Pijn- en tastinformatie van het hoofd is een apart verhaal. Er lijkt hier eerder het tegenovergestelde aan de hand te zijn dan met de informatie uit de rest van het lichaam wat de plaats van de synaps betreft. Pijninformatie steekt over naar de andere kant van het ruggenmerg en stijgt op naar de thalamus waar pas de eerste synaps plaatsvindt. Tastinformatie heeft direct een synaps, en steekt dan ook over om vervolgens op te stijgen naar de thalamus.

De verwerking van tastinformatie vindt in duidelijke plekken in de hersenen plaats: de primaire en secundaire sensorische cortex. De pijnverwerking in de hersenen is nog betrekkelijk onduidelijk. Er wordt pijninformatie naar de reticulaire formatie, naar het tectum en via de thalamus naar de sensorische cortex geleid, maar er lijken nog veel meer gedeelten van de hersenen betrokken bij de verwerking van pijn. Effecten van acupunctuur op zenuwactiviteit en aanwezigheid en hoeveelheid van bepaalde stoffen als neurotransmitters en endogene opiaten worden hierdoor lastiger te interpreteren.

De achterzijde van het
menselijk lichaam met
meridianen en punten



3. Structuren

3.1 Traditionele Chinese theorie

Meridianen

Volgens de oude Chinese theorie zijn meridianen de kanalen waar de levensenergie ('Chi') door stroomt. De meridianen vormen een netwerk over het lichaam. Er zijn 14 meridianen, die een Yang- en een Yin-stuk hebben, en elk van die meridianen is verbonden met een orgaan. Als een orgaan niet goed functioneert, dan komt dat of doordat het te weinig energie heeft (Yin) of juist teveel (Yang). Genezing kan plaatsvinden door de toevoer van energie af te zwakken of te versterken of de afvoer van energie af te zwakken of te versterken. Omdat organen op allerlei manieren aan elkaar zijn gekoppeld, (er zijn broederzuster relaties, moederzoon relaties, controle- en verstoringfuncties), kan een ziekte op veel meridianen tegelijk behandeld worden [1].

Punten

Op de meridianen liggen de belangrijkste acupunctuurpunten. Bij deze punten kan de energiestroom beïnvloed worden, onder andere door er een naald in te steken. Iedere meridiaan heeft een serie belangrijke punten waarop de invloed het sterkst is. Deze punten worden de antieke Chinese punten genoemd, en ze liggen altijd op een extremitet, op de handen en onderarmen, en op de voeten en onderbenen. Er zijn punten die een opwekkende werking hebben, en punten die een remmende werking hebben. Er zijn ook punten die een evenwicht teweeg moeten brengen, en punten die een belangrijke rol spelen bij de diagnose ('Ashi'- of alarmpunten), omdat ze pijnlijk zijn bij een bepaalde aandoening. Deze laatste punten liggen vooral op de romp.

De antieke Chinese punten en de alarmpunten zijn niet de enige. In de loop der tijd zijn er steeds meer extra punten ontdekt, die in aantal per atlas verschillen, maar kunnen oplopen tot 1500 [10]. Daarnaast is er nog cerebrale acupunctuur die gebruik maakt van punten op de schedel, rhinofaciale acupunctuur van punten op het gezicht en auriculo van punten in het oor. Behalve de aard van de punten, is de manier van prikken ook nog belangrijk. De richting waarin de naald gedraaid wordt kan opwekkend of remmend zijn, net zoals de snelheid van het inbrengen of uittrekken [1].

3.2 Steektechnieken

De meest gebruikte techniek is het vrij diep inbrengen de naald, tot in spierweefsel of onderhuids bindweefsel, en ze daar tot een half uur laten zitten. De naalden zijn van staal of van goud gemaakt, ze worden soms gedraaid terwijl ze erin zitten. Er wordt betekenis gegeven aan het tempo van insteken en uittrekken, de hoek waaronder ze erin worden gestoken en of hij geplaatst wordt op de inademing of de uitademing van de patiënt. Patiënten beschrijven een verdoofd, zwaar, soms wat pijnlijk gevoel als de naald op zijn plaats zit ('deqi').

Elektro-acupunctuur is moderner en er wordt onderscheid gemaakt tussen acupunctuur met een hoge frequentie (50-100 Hz) en een lage frequentie van elektrische pulsen (2-4 Hz). Het aantal milliampères verschilt ook en dat wordt aangeduid met 'intensiteit'. De elektro-acupunctuur gebruikt door behandelende acupuncturisten houdt meestal geen prikken in de huid in, alleen het plaatsen van een elektrode op de huid [24;25]. In wetenschappelijke experimenten wordt de huid vaak wel doorstoken, en de naald als elektrode gebruikt. Lage frequenties hebben vooral in combinatie met een grotere stroomsterkte spiercontracties tot gevolg en zijn vaak pijnlijk. Hoge frequenties in combinatie met hoge stroomsterktes zijn ook pijnlijk maar in combinatie met een lage stroomsterkte geeft het een gevoel alsof de gestimuleerde plek in slaap valt (paraesthesia), of een prettig, kietelend gevoel.

Als laatste zijn er nog triggerpunt acupunctuur en periosteale acupunctuur. Bij beide soorten wordt de naald snel en zeer diep ingestoken en ook snel weer uitgetrokken. Bij Triggerpunt acupunctuur wordt een pijnlijke plek op de huid op die manier 'gedeactiveerd', bij periosteale acupunctuur wordt de naald tot in het botvlies gestoken. Deze twee soorten acupunctuur zijn erg pijnlijk [23].

3.3 Literatuur

Het onderzoek naar de structuren lijkt vooral te zijn gedaan door reeds bekeerde onderzoekers, en de bladen waarin zij publiceren (American Journal of Acupuncture, Acupuncture Elektrotherapy Research, Journal of Traditional Chinese Medicine) behoren niet tot de algemeen geaccepteerde medische wetenschappelijke literatuur, of de publicaties zijn in het Chinees (Chinese Medical Journal). Deze bladen zijn moeilijk te pakken te krijgen. Een aantal duikt wel op in de wetenschappelijke zoekmachines (Web Of Science, Pubmed etc.), maar is gekenmerkt door geen of slechte samenvattingen, of is buitengewoon ongeloofwaardig.

Een voorbeeld van het laatste is het onderzoek van Omura. Hij beweert met een door hemzelf uitgevonden techniek (bi-digital o-ring) organen, meridianen en punten te kunnen visualiseren [26]. In de samenvatting licht hij de techniek niet toe, maar bij nader onderzoek blijkt het te gaan om het uit elkaar trekken van het oetje dat de patiënt maakt met zijn duim en wijsvinger terwijl hij met zijn andere hand een preparaat van het te onderzoeken orgaanweefsel vasthoudt. Een ander nadelig punt is dat er bij het onderzoek dat wel redelijk betrouwbaar lijkt, soms geen enkele poging tot verklaring van resultaten wordt gedaan, noch enige inbedding in een theorie over de werking van acupunctuur.

3.4 Meridianen

Het zoeken naar een anatomische structuur van meridianen is waarschijnlijk begonnen door Kellner in 1966. Hij vond in zijn preparaten spleetvormige ruimtes in de lederhuid, en dacht dat dit misschien meridianen zouden kunnen zijn [27]. Er is geen vervolgonderzoek wat laat zien of die kloofjes inderdaad samenvallen met meridianen, en er wordt verder ook helemaal niet aan het onderzoek gerefereerd.

Na Kellner zijn de grootste ontdekkingen gedaan met infraroodfotografie, het injecteren van isotopen in acupunctuur punten en het meten van huidweerstand. Wang [28] zag op de ruggen van zijn 23 proefpersonen in totaal 164 lijnen die meer infrarood afgaven dan de omgeving, en 40% van die lijnen vielen (gedeeltelijk) samen met meridianen die over de rug lopen. Verscheidene onderzoekers hebben isotonenonderzoek gedaan. Darras bijvoorbeeld [29] injecteerde een vloeistof met een radioactieve isotoop van technetium in acupunctuurpunten, en bekeek met een scintillatiecamera (gevoelig voor de gamma straling die de isotoop afgeeft) het traject wat de isotoop aflegde. Hij concludeerde dat het traject overeenkwam met dat van een meridiaan. Lazorthes deed in 1990 een vergelijkbaar onderzoek [30], en vond ook dat de tracer een bepaald traject aflegde. Hij concludeerde na een kritische beschouwing van de resultaten dat het traject behalve met een meridiaan ook samenviel met de normale afvoer via de bloedvaten. Bij het meten van huidweerstand vonden een aantal onderzoekers een veranderlijke maar lagere weerstand van huid boven meridianen in vergelijking met de omliggende huid. [31;32].

Het ontbreken van een duidelijke anatomische structuur van meridianen, en het geringe succes in het vinden van enig bestaansbewijs, heeft een aantal onderzoekers geïnspireerd tot het opstellen van theorieën over meridianen.

Bio-elektrische mediatie

Wei [33] oppert dat er een structurele basis is voor meridianen, maar dat die structuur bestaat uit de ordelijke schikking van normale weefsels op de meridiaanlijn. De theorie van de bio-elektrische mediatie bouwt daarop voort. De normale weefsels waar de meridiaan uit bestaat, verschillen van hun omgeving alleen in bio-elektrische weerstand en activiteit [34]. Er is tevergeefs geprobeerd de meridianen op grond van deze theoretische eigenschap zichtbaar te maken met Kirlian fotografie [35]. Dit is een omstreden onderzoekswijze waarbij het onderwerp op de lichtgevoelige plaat wordt blootgesteld aan een sterk elektromagnetisch veld. Pogingen om de meridianen te ontdekken door plaatselijke veranderingen in het magnetisch veld van het menselijk lichaam te meten waren ook vergeefs, misschien mede doordat het veld erg zwak is [36].

Perivasculaire ruimte

Een tweede theorie is dat de meridianen bestaan uit perivasculaire ruimte. Dit is ruimte vlak langs de bloedvaten, die in de hersenen, in de thymus en in de longen is aangetoond. In de hersenen is de perivasculaire ruimte onder andere belangrijk bij de afvoer van afvalstoffen, omdat er geen lymfevaten in de hersenen zijn. In de longen en de thymus is de ruimte aangetroffen bij mensen met een longoedeem, waarbij de ruimte wordt gebruikt om het extra vocht af te voeren. De onderzoeker die de theorie heeft opgesteld [37], vindt ook perivasculaire ruimte op andere plekken in gezonde konijnen. De perivasculaire ruimte wordt met een contrastvloeistof zichtbaar gemaakt in levende konijnen en in preparaten, en het wordt duidelijk zichtbaar dat de ruimte aldoor zeer dicht om de grotere bloedvaten heen zit. Uit weerstand en zuurstofdrukmetingen concludeert Ma dat de perivasculaire ruimte een lagere weerstand heeft dan het direct omliggende weefsel, en een hogere zuurstofdruk.

BongHan kanalen

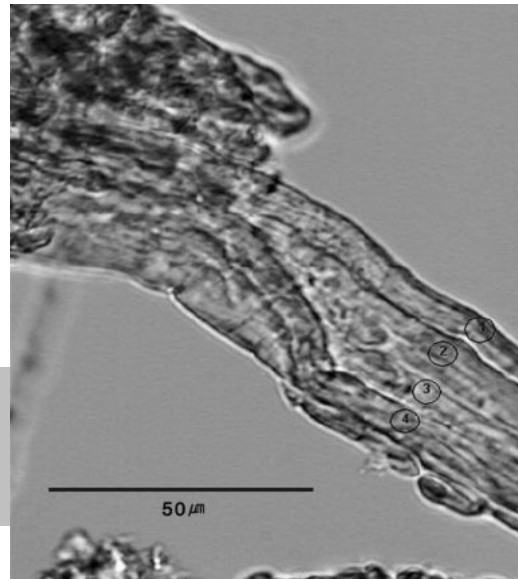
De derde en laatstgenoemde theorie bestaat uit het bestaan van een compleet derde vloeistofnetwerk over het hele lichaam naast het bloed en het lymfestelsel. De kanalen van dit systeem worden de BongHan kanalen genoemd, naar de ontdekker, BongHan Kim. Hij concludeerde na onderzoek met een contrastvloeistof van geheim recept dat de kanalen net onder de huid voorkomen, op de oppervlakken van de organen en zelfs in bloed- en lymfevaten voor, en dat hun verspreiding overeenkomt met meridianen [38].

H.S. Shin en zijn collega's [39] hebben onderzoek gedaan naar de BongHan kanalen op konijnenlevers met behulp van een contrast vloeistof die aan DNA bindt. Volgens de onderzoekers, bestaan de kanalen uit meerdere kleine kanaaltjes (zie figuur 5), en gaan ze af en toe door een onregelmatig gevormd lichaampje heen. De kanalen op de orgaanoppervlakken zitten er op een aantal punten aan vast, maar niet aldoor, zoals lymfevaten. In de kleine kanaaltjes stroomt volgens Kim een vloeistof, die zeer kleine cellen bevat, waarvan Shin en collega's nu denken dat het microcellen zijn op grond van de grootte van sommige zichtbaar gemaakte DNA structuren. Microcellen zijn cellen die in laboratoria gemaakt worden voor celfusiestudies, en die soms geproduceerd worden door kankergezwellen. Microcellen hebben bijna geen celplasma, en de kern bevat één of slechts enkele chromosomen. De positieve effecten van acupunctuur in deze theorie vindt plaats door de werking van deze cellen, die volgens Kim kleine stamcellen zijn.

B.C. Lee en zijn collega's [40] hebben onderzoek gedaan naar de BongHan kanalen in een aantal grote aders in de buikholte van ratten. Na het openen van de aders onder narcose onderzochten ze de aan elkaar vast plakkende stollingsdraden met een contrastvloeistof onder de microscoop. Deze

vloeistof (acrine orange) geeft een groene kleur als het aan DNA bindt en een rode als het aan RNA bindt. Ze zijn er een aantal keren in geslaagd in de bundel vastgeplakte stollingsdraden een groen oplichtende draad te vinden, die ze betitelen als BongHankanaal. Ze vermelden er wel bij dat de stollingsdraden en de BongHankanalen heel erg op elkaar lijken, en ze vermelden er niet bij op welke manier ze dan wel in uiterlijk of hoedanigheid van elkaar verschillen in aanwezigheid van de contrastvloeistof.

Figuur 5. Een foto van een gescheurd BongHan kanaal. Er zijn 4 kleinere kanaaltjes met nummers rechts in de foto aangegeven.

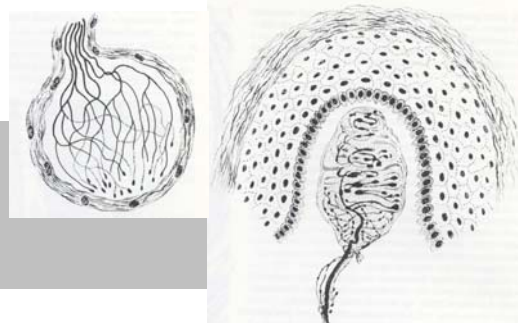


Dat de wetenschappelijke wereld nog niet enthousiast onderzoek doet naar dit derde circulatie systeem met zijn stamcellen, komt doordat het netwerk zeer moeilijk te vinden is. Het is heel klein (diameter 50-100 μm), de kanalen lijken erg op lymfevaten, stollingsdraden en losgeraakte sliertjes orgaanvlies (peritoneum), en ze zien er niet in elk lichaam hetzelfde uit [39]. Bovendien is nog steeds het recept van de contrastvloeistof die Kim gebruikte niet achterhaald.

3.5 Acupunctuurpunten

Ook bij de acupunctuurpunten is Kellner de eerste [41]. Hij publiceerde in 1966 een artikel over histologisch onderzoek, waarin hij tot de conclusie kwam dat er in acupunctuurpunten een grotere hoeveelheid tastlichaampjes voorkomen, namelijk lichaampjes van Krause en Meissner, en meer arterioveneuze anastomosen². Meissner lichaampjes worden gevonden in de haarloze huid en zijn gevoelig voor lichte aanraking, Krause lichaampjes zitten in dieper in de huid en worden in de lippen, tong en bij de ogen gevonden (zie ook figuur 6) [42;43]. Het wordt niet duidelijk uit Kellner's samenvatting van welke plek op het lichaam zijn preparaten komen, en het artikel zelf is ontoegankelijk.

Figuur 6. Links een gestileerde weergave van een lichaampje van Krause, rechts een weergave van een lichaampje van Meissner.



² Waar anders overgaan in slagaders, haarvaatjes.

Heine [44] stelt een histologische structuur van het acupunctuurpunt te hebben gevonden. Het punt wordt beschreven als een scherpe, cilindrische perforatie van de oppervlakkige fascia met een diameter van 2-8 millimeter, met daaroverheen een laag bindweefsel waardoor bloedvaten en zenuwen lopen. De oppervlakkige fascia is een laag vezelig bindweefsel met wisselende hoeveelheid vet dat een netwerk vormt over het hele lichaam onder de huid. Heine schrijft dat hij bij bijna alle acupunctuurpunten die hij heeft onderzocht een dergelijke structuur heeft gevonden.

Verder wordt er door verscheidene onderzoekers in overeenstemming met Kellner een relatie gevonden met de distributie van zenuwbundels, motorische eindplaatjes en bloedvaten [45-47]. Croley en Carlson vinden dat de door hen onderzochte vier acupunctuurpunten twee keer zoveel huidpapillen³ met zenuwweefsel erin bevatten dan de controle punten die ze op twee millimeter afstand van de punten hebben genomen[48]. Zhou concludeerde na een studie van kadavers en geamputeerde lichaamsdelen dat de meeste van de onderzochte punten (323 van de 324) teruggevoerd konden worden op takken van grote zenuwen[49]. Ook Liu et al [47] en Gunn [50] rapporteren dat nuttige acupunctuurpunten vaak motorpunten of gebieden dichtbij grote zenuwen zijn.

Net als bij de meridianen wordt er een andere, meestal lagere weerstand gevonden bij punten dan de omliggende huid [51;52], die nog verder af lijkt te nemen bij ziekte [53-55]. Deze eigenschap wordt gebruikt om de precieze locatie van punten te vinden, met een apparaatje dat de huidweerstand meet [24]. Als ook de meridianen een lagere weerstand hebben, wordt het des te lastiger een punt met ook een lagere weerstand erop te ontdekken met dit apparaat. Een hogere infrarood emissie wordt ook gerapporteerd [51;56], en Eory [57] beweert dat acupunctuurpunten een andere huidademhaling en huidtemperatuur hebben dan de omgeving, zonder er duidelijk bij te vermelden in welke richting ze verschillen.

Verder zijn er aanwijzingen dat in ieder geval een aantal acupunctuurpunten overeenkomt met triggerpunten en motorpunten. Triggerpunten zijn punten op het lichaam die gevoelig worden voor druk wanneer een individu ergens anders pijn heeft. Er is een vergelijkbare distributie van de punten bij verschillende patiënten, hoewel de precieze plek afhankelijk lijkt te zijn van de spierverdeling. Behandeling van het punt met druk of inspuiting van zoutoplossing kan de eerdere pijn verlichten [58]. Motorpunten zijn plekken op de huid waaronder een zenuw door de fascia de spier in gaat. Melzack, Stillwell en Fox [59] rapporteerden uit literatuurstudie dat 70% van de trigger punten dezelfde pijn kon behandelen als ‘meridiaan’ en ‘extra’ acupunctuurpunten op ongeveer dezelfde plek (binnen 3 cm). Deze claim is in 2003 door Birch aangevochten [60], die beweert dat überhaupt maar 40% van de genoemde acupunctuur punten die correleerden gebruikelijk zijn bij de behandeling van pijn, en als ook nog het doelweefsel in aanmerking genomen wordt er slechts een correlatie van ongeveer 18% kon hebben bestaan. Birch zegt wel dat de triggerpunten veel beter overeenkomen met de ‘ashi’- of alarmpunten, die ook slechts tevoorschijn komen bij ziekte, minder plaatsvast zijn dan meridiaanpunten en waarvan ook in de Chinese literatuur gerapporteerd wordt dat ze gevoelig zijn voor druk. De alarmpunten worden ook gebruikt voor de behandeling van pijn.

3.6 Tussentijdse discussie

Een groot aantal van de resultaten van onderzoek naar de meridianen is waarschijnlijk terug te voeren op de eigenschappen van grote bloedvaten waar een aantal meridianen mee samen valt of parallel aan loopt. Een groot bloedvat kan goed samengaan met een grotere infrarood emissie, afvoer van radioactieve isotopen, en zeker met perivasculaire ruimte.

Conclusies over een lagere weerstand in huid bij meridianen en acupunctuurpunten moeten met voorzichtigheid getrokken worden, want een iets grotere druk van de elektrode en een kleine hoeveelheid zweet kan al een verschil in weerstand geven [61]. Een lagere weerstand zou ook vooral bij elektro-acupunctuur een functie hebben, en minder snel bij acupunctuur zonder elektriciteit.

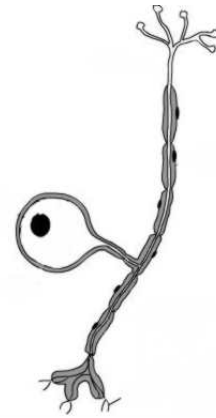
³ Instulpingen van de lederhuid in de opperhuid die eventueel bloed- en lymfevatjes met zich meedragen.

Vooraf bij het onderzoek naar de acupunctuurpunten komt een mogelijke relatie met het zenuwstelsel naar voren: meer papillen, meer eindlichaampjes van zenuwen, het samenvallen van acupunctuurpunten met een aantal motorpunten. Het prikkelen van zenuwen met de naald geeft een voor westerse wetenschap aantrekkelijker aanknopingspunt dan het beïnvloeden van energiestromen in meridianen. Dat triggerpuntmechanismen de hele acupunctuur verklaren lijkt mij geen goede conclusie op basis van het onderzoek van Melzack na de goed onderbouwde kritische studie van Birch. Het is wel een goede verklaring voor één soort acupunctuur, de behandeling van alarmpunten. Toch is ook nog steeds niet bekend wat het mechanisme achter de triggerpunten precies is.

Alledrie de genoemde theorieën over de aard van meridianen, bio-elektrische mediatie, perivasculaire ruimte, en BongHan kanalen lijken mij op dit moment niet sluitend. Bio-elektrische mediatie bouwt voort op een slecht aan te tonen lagere weerstand en niet waar te nemen verschil in magnetisch veld. De perivasculaire ruimte theorie veronderstelt dat alle meridianen samenlopen met grote bloedvaten, en dat is niet zo. De kleinere weerstand en grotere zuurstofdruk gevonden in deze studie zijn ook niet verbazingwekkend, de aanwezigheid van vloeistof en de nabijheid van het bloedvat in aanmerking genomen.

De BongHan kanalen blijven in mijn optiek theoretische structuren ondanks studies compleet met foto's van kanalen op konijnenlevers [39] en in grote bloedvaten van ratten [40]. De kanalen zijn namelijk niet onomstotelijk aan te tonen. De argumenten die de onderzoekers hebben om aan te geven dat het geen lymfevaatjes zijn (meerdere cellagen in het midden van de kanalen die volgens de studie aanduiden dat er meerdere kanaaltjes in één zijn), sluiten de mogelijkheid van een losgeraakte sliert peritoneum niet uit (zie ook figuur 5). De kanalen in bloedvaten kunnen heel goed bloedstollingsdraden zijn geweest tot stand gekomen bij het openen van de vaten. Ook het niet duidelijk aanwezig zijn van de kanalen in elk individu is net als verschillen in verschijningsvorm een reden om het bestaan van de kanalen te betwijfelen. Het eerste maakt wel een ad hoc verklaring mogelijk voor het feit dat acupunctuur niet bij iedereen werkt. De DNA kleuring gebruikt in de studie van Shin laat de microcellen in de kanalen zien als stippen die kleiner zijn dan de celkernen van de cellen waar de zogenaamde kanalen van gemaakt zijn. Het zou hier echter ook heel goed om mitochondriën kunnen gaan, die immers ook DNA bevatten. Dat het stamcellen en microcellen tegelijk zijn, lijkt mij ook zeer onwaarschijnlijk. Een stamcel, die alle mogelijke celvormen van het lichaam nog kan aannemen, heeft toch bij uitstek een complete DNA set met alle chromosomen nodig. Kortom, de BongHan kanalen als de paden van een acupunctuursignaal lijken mij onwaarschijnlijk, net als het bestaan van het werkzame deeltje.

Sensorische zenuw met
kort weergegeven axons



4. Zenuwbanen

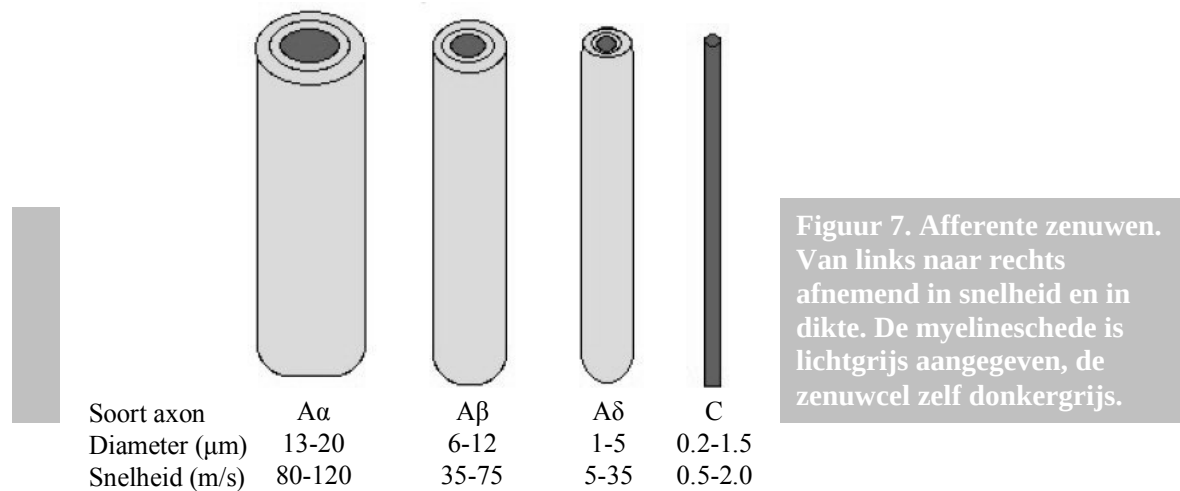
4.1 Algemeen

Er is vrij veel onderzoek gedaan naar de betrokkenheid van het zenuwstelsel bij de effecten van acupunctuur. Er is een intact en werkend zenuwstelsel nodig, wil acupunctuur een effect hebben. Mensen met een zenuwziekte [62], mensen waarbij de huid verdoofd is [63], en dieren waarbij zenuwen vernietigd zijn [46;64], kunnen wanneer de aangetaste zenuwen betrokken zijn, niet verdoofd worden met acupunctuur. Uit één experiment komt naar voren dat alleen een verdoving van de diepere huidlagen acupunctuur verhindert [65], maar het valt te betwijfelen of de verspreiding van het verdovende middel (procaine) zo selectief is dat er definitieve conclusies uit de resultaten getrokken kunnen worden [18].

4.2 Naar het ruggenmerg

Alle vier soorten primaire afferente zenuwen worden ervan verdacht de acupunctuurpuls door te geven naar het ruggenmerg: A α A β , A δ en C. A α -zenuwen zijn de dikste en de snelste, nog sneller dan de tastzenuwen, en geven informatie over proprioceptie door, d.w.z. informatie uit spieren en gewrichten over de stand van het lichaam. A β -zenuwen zijn tastzenuwen, A δ - en C-zenuwen geven informatie over pijn en temperatuur door (zie Hoofdstuk 3 Zenuwbanen van pijn en tast en figuur 7). De soort zenuw wordt in de experimenten geïdentificeerd door de snelheden van de impulsen te meten [66;67], of selectief soorten zenuwen te blokkeren [68-70] in een toestand van verhoogde pijngrens door acupunctuur. De hoogte van de pijngrens in experimenten met dieren wordt dan bepaald door de mate van onderdrukking van pijngestuurde reflexen, bijvoorbeeld de reflex van het openen van de kaak bij elektrische stimulatie van het tandmerg [67].

Afhankelijk van de studie wordt betrokkenheid van A β - en A δ -zenuwen [68;71] aangetoond of betrokkenheid van A δ - en C-zenuwen [66;72], al dan niet in combinatie met A α -zenuwen [23;68]. Bij de eerste soort studies worden de minder pijnlijke vormen van (elektro-)acupunctuur gebruikt, en er wordt gevonden dat de verdoving maximaal is zodra de stimulatiersterkte zo hoog is dat de tastzenuwen maximaal vuren [67;73], en voor het eerst de pijnzenuwen reageren. Dit is voor sommige onderzoekers reden te stellen dat de A β -zenuwen het belangrijkste zijn in de overdracht van het signaal, en dat de reactie van de A δ -zenuwen alleen een teken is dat de A β -activiteit op zijn hoogst is [67]. De resultaten zouden echter ook een aanwijzing kunnen zijn dat de A δ -zenuwen juist de belangrijke factor zijn. De maximale verdoving die hiermee bereikt werd is een afname van 50% in de activiteit van de spier die de reflex veroorzaakte.



Bij de tweede soort studies is er sprake van pijnlijke tot zeer pijnlijke vormen van (elektro-) acupunctuur. Er vindt soms directe elektrische stimulatie van zenuwen met een hoge stroomsterkte plaats bij dieren die bij bewustzijn zijn [74]. De remming op andere binnenkomende pijnsignalen die hiermee bereikt wordt is effectief. Soms reageert een dier zelfs helemaal niet meer na de prikkel, totdat er een nieuwe pijn prikkel in hetzelfde gebied wordt toegediend. Bij dergelijk pijnlijke vormen van acupunctuur is het mechanisme achter de werking waarschijnlijk DNIC: Diffuse Noxious Inhibitory Controls. Dit is de wetenschappelijke naam voor het fenomeen dat als er op twee plekken in het lichaam reden tot pijn is, alleen de ergste pijn gevoeld wordt. Lebars et al stellen dat DNIC tot op de dag van vandaag wordt toegepast bij staartamputaties en castraties bij vee waarbij de ‘verdovende’ prikkel bijvoorbeeld met een tang of strik aan de neus van het dier wordt toegediend [66].⁴

Dat DNIC een acupunctuurmechanisme is dat ook bij mensen optreedt wordt ondersteund door de rapportage dat het gevoel van de acupunctuurprikkel het ergste moet zijn dat de patiënt kan verdragen om een effectieve verdoving te veroorzaken [75], en sommige van de oude Chinese namen voor rigoureuze acupunctuurmethoden als ‘de draak en de tijger in gevecht’ en ‘bergvernietigend vuur’. Er moet bij gezegd worden dat bij de maximaal te verdragen prikkel nog steeds maar 10% van de proefpersonen van Man genoeg verdoofd door hem werden bevonden voor een operatie. Bij elektro-acupunctuur waarbij de stroomsterkte en frequentie zodanig zijn dat er bewegingen in de spieren worden veroorzaakt, wordt ook vuren van Aα-zenuwen geconstateerd [23;76].

4.3 Het ruggenmerg

Experimenten met verdovende acupunctuur bij konijnen met een beschadigd ruggenmerg [77] en andere studies tonen aan dat het acupunctuur signaal contralateraal en ventraal opstijgt naar de hersenen [77;78]. Dat komt overeen met het pad van de pijn prikkel. Een acupunctuursignaal door Aα-zenuwen gaat in dorsale en ventrale kanalen omhoog naar het cerebellum [76]. Behalve dergelijke opstijgende paden die de betrokkenheid van de hersenen verraden, lijken er ook nog mechanismen te zijn die alleen op het niveau van het ruggenmerg opereren. Zowel pijnlijke [66] als niet pijnlijke [79-81] prikkels kunnen, vooral als ze in hetzelfde segment plaatsvinden als de te behandelen pijn, een verdovend effect veroorzaken.

De invloed van Aβ-zenuwen (bij een niet pijnlijke prikkel) wordt verklaard door een overbrenging van die prikkel in het ruggenmerg, lager dan de medulla, in de nucleus proprius van de dorsale hoorn [79;82]. De Aβ-zenuwen kunnen een vertakking hebben die wel een synaps heeft in deze regio, die

⁴ Men kan zich afvragen of DNIC de enig mogelijke verklaring is voor het vermeende pijnbestrijdende effect van deze toepassingen. Andere verklaringen zijn mogelijk, o.m. shock. Noot van de begeleiders.

remmende interneuronen stimuleert in de substantia gelatinosa. Op deze manier kunnen de binnenkomende pijnsignalen van C-zenuwen geremd worden [83]. In deze richting wordt ook de verdovende werking van aaien en massage gezocht.

Er zou ook een remmend mechanisme in het ruggenmerg plaatsvinden doordat A δ -zenuwen in de substantia gelatinosa zorgen voor het vrijkomen van enkefalines [18]. Deze endogene opiaten kunnen dan weer plaatselijk en dus segmentale remmingen veroorzaken. Eventuele verdovende effecten even buiten het segment van beide spinale mechanismen kunnen verklaard worden door de pijnzenuwen die een paar wervellengtes opstijgen of afdalen in het kanaal van Lissauer. Deze twee soorten plaatselijke verdoving komen prompt opzetten bij de prikkel inzet, maar zijn ook meteen weer weg als de prikkel ophoudt [82;84].

4.4 De hersenen

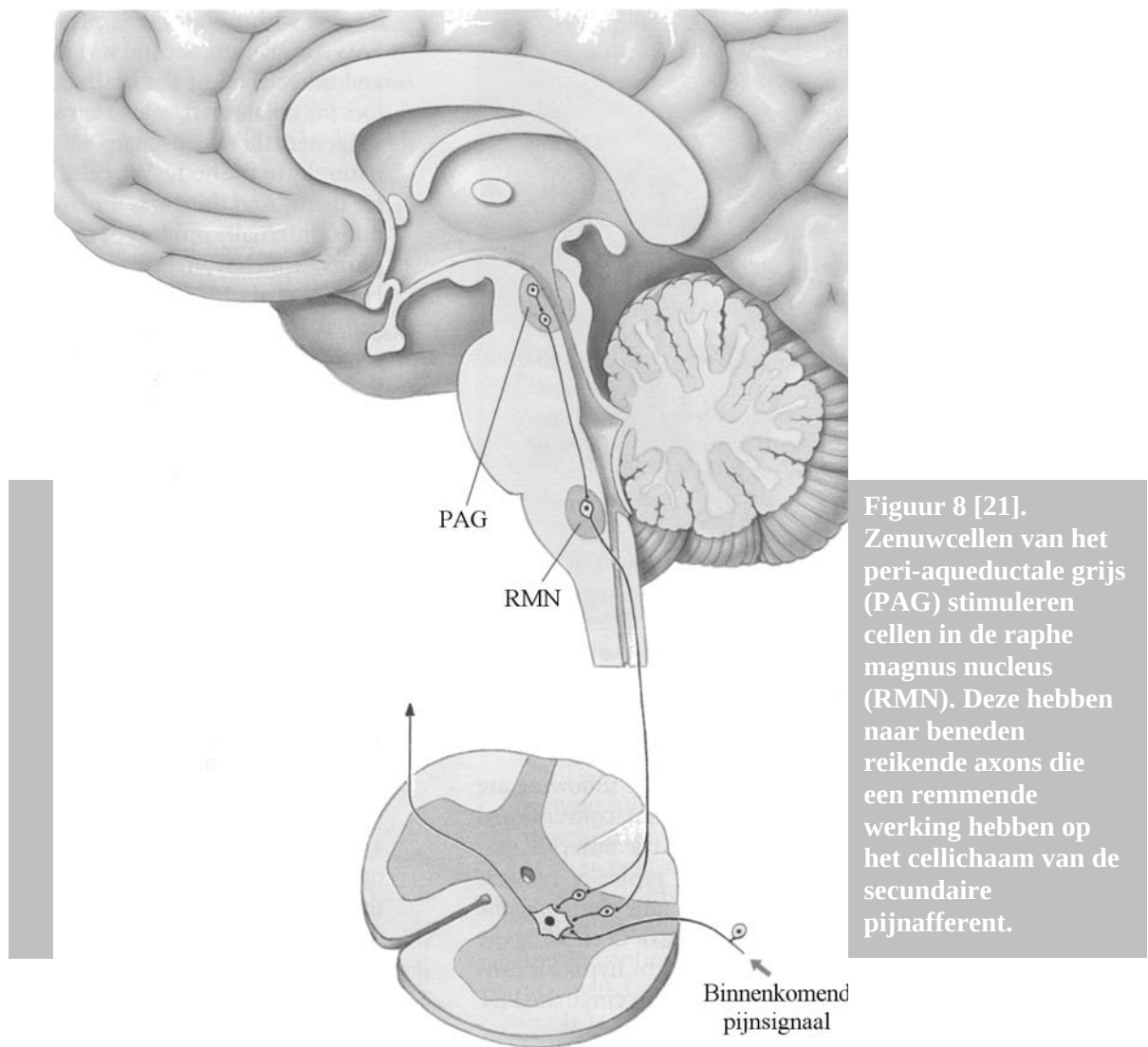
De meeste van de studies die als doel hebben de gedeelten van de hersenen te lokaliseren die betrokken zijn bij verdoving door acupunctuur bestaan uit het beschadigen van hersenweefsel en het bekijken van de invloed die dit heeft op de verdoving. De betrokkenheid van een plek midden in de thalamus (de centromediane nucleus, [85]), de raphe magnus nucleus (RMN) en de arcuate nucleus zijn door dergelijke studies aangetoond [86-92]. Chang [93] heeft met dergelijke studies en studies met micro-injectie van agonisten en antagonist van neurotransmitters en endogene opiaten ook nog de betrokkenheid van de volgende hersengedeelten plausibel gemaakt: de reticulaire formatie, de raphe dorsalis nucleus, de locus coeruleus, het peri-aqueductale grijs (PAG), het preoptisch gedeelte van de hypothalamus, de caudate nucleus, het septum, de nucleus accumbens, het putamen, de amygdala, de hippocampus en de cortex. Een intacte hypofyse is ook nodig voor het tot stand brengen van acupunctuurverdoving [94].

Van een aantal van deze gebieden in de hersenen is bekend dat ze naar beneden projecterende zenuwen hebben [95]. Deze reiken omlaag in de achterzijde van de witte stof van het ruggenmerg (de dorsolaterale funiculi) en kunnen dan plaatselijk in de substantia gelatinosa van de dorsale hoorn het doorgeven van pijn beïnvloeden [64]. Het PAG is een dergelijke plek [96], net als de RMN, eventueel als tussenstation vanuit het PAG (zie figuur 8) [97]. De reticulaire formatie wordt ook van een dergelijke actie verdacht, ook eventueel weer als tussenstation van signalen vanuit het PAG [98;99].

Bij elektrische stimulatie van cellen in het PAG en het RMN wordt door deze afdalende zenuwen een remming veroorzaakt [96]. Elektrische stimulatie van de reticulaire formatie veroorzaakte ook een verhoging van de pijngrens bij katten [100]. Bij extreme stress [101], bij toediening van morfine [92;102] en bij (elektro-)acupunctuur wordt dit mechanisme ook in werking gezet. Een eventuele somatotopische relatie tussen de cellen van het PAG en/of het RMN en het doelweefsel van de afdalende zenuwen zou een verklaring kunnen betekenen voor een plaats specifieke extrasegmentale verdovende werking [103;104].

De reticulaire formatie reageert vooral op elektro-acupunctuur van een lage frequentie, en wordt het best geactiveerd door A δ -zenuwen [98]. Oliveras et al [99] rapporteren ook dat A δ informatie naar de reticulaire formatie gaat, waar verwerking en modulatie plaatsvindt. Het onderste en achterste gedeelte van de reticulaire formatie (subnucleus reticularis dorsalis) wordt ook in verband gebracht met DNIC. Dit gedeelte van de hersenen reageert op pijnlijke acupunctuur over het hele lichaam. Het reageert ook als het *geen* acupunctuurpunt betreft [66;105].

Behalve het PAG en zijn tussenstations lijkt de thalamus ook belangrijk te zijn. Zowel pijninformatie als tastinformatie komt op zijn weg naar de cortex van de hersenen langs de thalamus. Pijnresponsen van bepaalde celgroepen in de thalamus kunnen geremd worden door elektro-acupunctuur [106] en andere pijnlijke prikkels [93]. Deze pijnresponsen kunnen ook beïnvloed worden door elektrische stimulatie van het PAG en de RMN [106;107].



Figuur 8 [21]. Zenuwcellen van het peri-aqueductale grijs (PAG) stimuleren cellen in de raphe magnus nucleus (RMN). Deze hebben naar beneden reikende axons die een remmende werking hebben op het cellichaam van de secundaire pijnafferent.

Van de caudate nucleus is ook bekend dat elektrische stimulatie de pijngrens kan verhogen [108]. De arcuate nucleus is misschien betrokken bij pijnmodulatie door verwerking van emotionele en cognitieve gegevens [18]. Deze cellen ontvangen informatie van de prefrontale cortex (hier vindt onder andere de emotionele reactie op pijn plaats, zie Hfst 2. Pijn en perceptie).

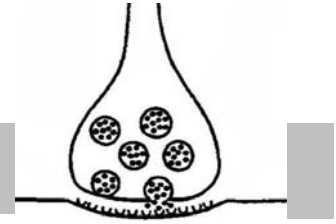
Van twee andere gedeelten van de hersenen is aangetoond dat ze als onderdelen van een circuit elkaar beïnvloeden. Het PAG bezit serotonerge zenuwen met opgaande axonen naar de nucleus accumbens, en deze projecteert weer terug naar het peri-aqueductale grijs, na onderweg de habenula aangedaan te hebben. De laatste schakel heeft als neurotransmitter met-enkefaline (MEK), dat aan opiaatreceptoren in het PAG hecht en de omlaag reikende remmende zenuwen aanstuurt. Elk van de drie gedeelten van de hersenen kan op deze manier in een doorlopende cirkel van signalen de mate van remming in het ruggenmerg beïnvloeden. De onderzoeker die deze cirkel heeft ontdekt, Han [109], heeft hem de meso-limbische lus van analgesie genoemd, omdat het PAG in het gedeelte van de hersenen ligt dat het mesencefalon heet, en de nucleus accumbens in het limbische systeem.

4.5 Tussentijdse discussie

In de gewone, niet experimentele acupunctuur moeten toch vooral A β - en A δ -zenuwen betrokken zijn. Het DNIC mechanisme waarvoor ook activiteit van C-zenuwen nodig is, is niet geschikt voor

Mechanismen die zijn beperkt tot het ruggenmerg zijn een goede verklaring voor verdovende effecten tijdens de behandeling. Ze zijn echter geen goede verklaring voor langer aanhoudende effecten, omdat de verdoving snel na het ophouden van de stimulatie ook ophoudt. Wat de hersenen betreft is er een scala aan groepen cellen die een mogelijk effect hebben. De afdalende remmende paden zijn een goede verklaring voor sommige verdovingen. Een somatotopische indeling van centra in de hersenen die remmende effecten in het ruggenmerg teweegbrengen is de enige theorie die een punt- en doelspecifieke verdoving aannemelijk maakt. Hierbij zouden deze centra moeten bestaan uit heel veel kleinere centra waar zenuwen uit specifieke gedeelten van de huid (nog preciezer dan dermatomen) effect hebben op remmende zenuwen die in het ruggenmerg naar beneden reiken naar de precieze ingang van bepaalde gevoelszenuwen. Een consequentie van deze theorie is ook dat alle centra in betrokken circuits ook een dergelijke somatotopische indeling moeten hebben, anders gaat het doelspecifieke effect verloren in de hersenen.





5. Neurotransmitters

5.1 Algemeen

Dat er chemische stoffen betrokken zouden kunnen zijn bij het tot stand brengen van een verdoving door acupunctuur werd al gestipuleerd vóór de ontdekking van endogene opiaten. Bij transfusie experimenten met ratten en konijnen werd duidelijk dat bloed en cerebrospinale vloeistof van verdoofde dieren in andere dieren ook een verhoogde pijndrempel veroorzaakte [110;111]. De ontdekking van endogene opiaten lichtte een tipje van de sluier op, maar naast endogene opiaten zijn er nog andere chemische stoffen betrokken bij het tot stand brengen van een verdoving door acupunctuur. Dat zijn de stoffen die zenuwen gebruiken om signalen aan elkaar door te geven: de neurotransmitters. Er zijn meer dan 20 neurotransmitters geassocieerd met de effecten van acupunctuur [18]. Serotonine, noradrenaline, dopamine, acetylcholine en gamma-aminoboterzuur (GABA) zijn in acupunctuur context uitvoerig bestudeerd.

Onderzoek naar de interactie tussen de neurotransmitters en de verdovende effecten van acupunctuur bestaat o.a. uit het remmen van de werking van de neurotransmitter tijdens een verdoving door acupunctuur. Dat gebeurt door het selectief blokkeren van de receptor van de neurotransmitter, het remmen of blokkeren van het enzym dat de synthese verzorgt, of de zenuwen die de specifieke neurotransmitter gebruiken, te vernietigen.

Ook het verhogen van de concentratie neurotransmitter wordt gebruikt. Dat gebeurt door extra neurotransmitter of een stof waar de neurotransmitter snel van gemaakt kan worden (precursor) in te spuiten. Het enzym dat de afbraak van de neurotransmitter verzorgt kan ook geremd of geblokkeerd worden, of het hersengedeelte dat de neurotransmitter produceert elektrisch gestimuleerd. Een derde manier is het bestuderen van de eventuele fluctuaties in de hoeveelheid neurotransmitter in de hersenen, het bloed of in de cerebrospinale vloeistof bij het tot stand brengen van een verdoving. Behalve de hoeveelheid neurotransmitter, kan ook de hoeveelheid van de metaboliet ervan bepaald worden. Dat is de stof waar de transmitter in wordt omgezet als hij zijn werk in de synapsspleet gedaan heeft. De hoeveelheid neurotransmitter zegt iets over de mate van synthese, de hoeveelheid metaboliet zegt iets over de mate van gebruik.

5.2 Serotonine

Serotonine is een neurotransmitter die is betrokken bij stemming, slaap, emotie, seksuele activiteit en eetlust. Belangrijk voor dit onderzoek is dat het ook een rol speelt bij de verwerking van pijnprikkels[112]. Met een histochemische fluorescentie methode is aangetoond dat zenuwen met serotonine als neurotransmitter vanuit de middenhersenen naar de frontale kwabben reiken, en vanuit de raphe nucleus magnus (RNM) door de achterzijkanalen van het ruggenmerg naar beneden [113]. Dat laatste komt overeen met het kanaal van het afdalende remmende signaal van acupunctuur, van lichaamseigen pijnmodulatie, en van morfineverdoving.

Een verhoogde activiteit van zenuwen die gebruik maken van serotonine gaat gepaard met een lagere pijndrempel, en een sterkere verdoving bij toediening van opiaten. Een verlaagde activiteit van deze zenuwen gaat gepaard met een hogere pijndrempel dan normaal en een verminderde gevoeligheid voor opiaten [113;114]. Experimenten met synthese blokkers en/of receptor blokkers [88;90;115-118], vernietiging van serotonergische zenuwen [88;90;115;116] laten zien dat drastische verlaging van de hoeveelheid serotonine in de hersenen een verdoving sterk vermindert, maar niet helemaal opheft. Bij injectie van een syntheseblokker in het peri-aqueductale grijs veranderde de pijngrens niet, maar verdoving door acupunctuur en morfine werd opgeheven.

Het verhogen van de concentratie serotonine in de hersenen door het toedienen van een precursor of een afbraakenzymremmer, of elektrische stimulatie van de raphe nucleus gaat gepaard met een versterking van een verdoving door acupunctuur [119]. Bij het meten van de hoeveelheid serotonine en de metaboliet van serotonine in de hersenen van ratten werd duidelijk dat zowel de synthese, als het gebruik van de neurotransmitter toegenomen was bij dieren die met een verdoving reageerden op acupunctuur [117;120;121]. Het feit dat acupunctuur minder effectief kan zijn in depressieve patiënten [122], strookt met de theorie dat depressie veroorzaakt kan worden door een te kleine hoeveelheid serotonine in de hersenen [123].

5.3 Noradrenaline

Noradrenaline is behalve een neurotransmitter ook een hormoon. Als neurotransmitter heeft het een opwekkende werking. Mensen met te weinig noradrenaline voelen zich depressief, met teveel euforische, gespannen, angstige of opgewonden gevoelens. Dat laatste is ook afhankelijk van de stemming en andere neurotransmitters zoals serotonine [112].

Experimenten met noradrenaline zijn lastig omdat de metaboliet ervan, dopamine, ook weer een neurotransmitter is met een invloed op verdoving door acupunctuur. Noradrenaline heeft ook twee soorten receptoren, α en β . De α -receptoren werken op de vaten en interne organen, de β -receptoren werken op het hart, de hersenen, longen en alvleesklier. Er leiden noradrenergische zenuwen van gedeelten van de achter- en zijkant van de pons (waar zich de reticulaire formatie bevindt) naar het ruggenmerg [124].

De interactie tussen noradrenaline en acupunctuur is complexer dan tussen serotonine en acupunctuur. In de hersenen zijn bij experimentele grotere hoeveelheden zowel verbetering [117;125] als verzwakking van verdoving aangetoond [125;126]. Bij blokkade van de α -receptoren werd de verdoving sterker, en bij het opheffen van die blokkade weer zwakker [15;125]. Bij blokkade van de β -receptoren werd er in de ene studie geen effect gevonden (konijnen), en bij de andere een verzwakking (ratten). Dit doet voorzichtig vermoeden dat het versterkende effect van noradrenaline in de hersenen wordt verzorgd door β -receptoren, en het verzwakkende effect door α -receptoren.

In het ruggenmerg heeft de neurotransmitter alleen een versterkend effect op de verdoving, en dit effect wordt in tegenstelling tot de hersenen in stand gebracht door de α -receptoren [125-128]. Zowel de synthese als het gebruik neemt toe bij dieren die reageren op de behandeling, in het ruggenmerg en in de hersenen. Desondanks neemt de hoeveelheid noradrenaline in de hersenen en in het ruggenmerg af [120;129]. Een sterker toegenomen verbruik dan synthese kan deze paradox verklaren.

5.4 Dopamine

Dopamine is net als noradrenaline zowel een neurotransmitter als een hormoon. Als neurotransmitter speelt het een belangrijke rol bij beweging en emoties. Het heeft ook een regulerende werking op adrenaline en noradrenaline, die metabolieten van dopamine zijn [112].

Als een antagonist van dopamine, een stof die de werking van dopamine tegengaat aan het bloed wordt toegevoegd, heeft dat een versterkend effect op een verdoving door acupunctuur. De pijngrens op zich wordt er niet door beïnvloed. Als er een agonist van dopamine, een stof die de werking van dopamine versterkt, wordt toegevoegd heeft dat een verzwakking van de verdoving tot gevolg [126]. In een ander experiment, overigens met een zeer kleine steekproef [117], wordt een omgekeerd effect

gerapporteerd: verbetering van elektro-acupunctuurverdooving na toediening van een agonist, verslechtering na toediening van een antagonist. Acupunctuur veroorzaakt in één studie geen verandering in hoeveelheid dopamine in de hersenen [129], in andere een vermindering [117]. Bij studie van aparte hersenlocaties werd ook gevonden dat de hoeveelheid dopamine in de caudate nucleus minder werd bij verdooving door acupunctuur [130].

5.5 Acetylcholine

Acetylcholine is een neurotransmitter, die vooral van belang is bij de overdracht van informatie naar spiercellen [112].

Bij een kleinere hoeveelheid acetylcholine in de hersenen door plaatselijke toediening van een synthese blokker, vindt er geen verandering in de pijndrempel plaats. Er is wel een vermindering in de verdooving door acupunctuur [131]. Ook bij toediening van een receptorblokker en een antagonist [132] vermindert de verdooving. De verdooving wordt weer sterker als de precursor van acetylcholine in de hersenen wordt toegediend, waardoor de hoeveelheid weer groter wordt. Verdooving wordt ook versterkt als een afbreekenzym blokker aan het bloed wordt toegevoegd [131].

Bij verhoging van de pijndrempel door elektro-acupunctuur bij konijnen, werd een toegenomen hoeveelheid acetylcholine in de cerebrospinale vloeistof aangetroffen [133]. Microinjectie van een blokker in de caudate nucleus verlaagde de pijndrempel weer [108]. In ratten werden er grotere hoeveelheden van het afbraakenzym van acetylcholine (acetylcholinesterase) aangetroffen in de hersenen na acupunctuur [132].

5.6 GABA

Gamma-aminoboterzuur, beter bekend als GABA is een aminozuur dat in het menselijk lichaam fungeert als neurotransmitter. De werking van GABA is vooral remmend. Een tekort aan GABA uit zich in angst, geïrriteerdheid en slapeloosheid [112].

In de hersenen heeft GABA een remmend effect op verdooving door acupunctuur [134]. Er wordt een remmend effect gevonden met een synthese remmer, dat teruggedraaid kan worden met een afbraakremmer [129;135]. Er wordt ook een remmend effect gevonden bij verhoogde activiteit van zenuwen die GABA als neurotransmitter gebruiken, dat opgeheven kan worden door een receptorblokker [136;137]. In het ruggenmerg heeft GABA een versterkend effect op de verdooving. Toediening van een stof die verhoogde activiteit van GABA zenuwen veroorzaakt in de cerebrospinale vloeistof in het ruggenmerg, verbeterde de verdooving [137;138].

5.7 Tussentijdse discussie

Serotonine is van positieve invloed bij het bewerkstelligen van verdooving. Dat het verhinderen van synthese van deze neurotransmitter in het peri-aqueductale grijs de verdooving verhindert strookt met het mesolimbische circuit van analgesie. Eén van de stappen van het circuit, van het PAG naar de nucleus accumbens wordt verzorgd door zenuwen die serotonine gebruiken. Dat er ook nog een grotere productie en een groter verbruik is bij acupunctuur maakt dat serotine een belangrijke schakel in de gevonden verdoovingen lijkt te zijn.

Noradrenaline geeft een veel onduidelijker beeld. Zolang het het ruggenmerg betreft is er overeenstemming tussen de onderzoeken: het is een stof met een positieve invloed die werkt door de α -receptoren. In de hersenen hebben dezelfde receptoren ineens een tegenovergesteld effect, en is er ook nog steeds een positief effect maar nu door middel van β -receptoren. Twee onderzoeken met verschillende dieren geven verschillende resultaten, dit maakt een conclusie over de invloed en betrokkenheid van noradrenaline nog wat voorbarig. Het is wel duidelijk dat de neurotransmitter in sterkere mate wordt aangemaakt en verbruikt.

Dopamine en GABA geven ook een tweeslachtig beeld. Op zichzelf heeft dopamine geen invloed op de pijngrens, dus het gaat puur om de interactie tussen dopamine en de processen die zorgen voor de verdooving. Het negatieve effect en het feit dat de hoeveelheid in de hersenen nauwelijks verandert

of vermindert, maakt dat dopamine geen kandidaat is voor het bewerkstelligen van de verdoving. GABA lijkt een negatief effect te hebben in de hersenen en een positief effect in het ruggenmerg.

Acetylcholine is wel weer een duidelijke versterker van het proces. Weer heeft de stof alleen geen invloed op de pijngrens, maar in combinatie met acupunctuur wel. De hoeveelheid acetylcholine neemt toe, maar de hoeveelheid afbraakenzym ook. Dit is een teken dat de productie, en het verbruik toenemen. Samen met het positieve effect op de verdoving maakt dit dat acetylcholine net als serotonine een stof is die een rol lijkt te hebben bij het tot stand brengen van de acupunctuurverdoving.

	Effect op verdoving		Synthese en gebruik
	Hersenen	Ruggenmerg	
Serotonine	+	+	+
Noradrenaline	+(β)/-(α)	+(α)	+
Dopamine	+/-	+/-	
Acetylcholine	+	+	+
GABA	-	+	

Tabel 1. Overzicht van de effecten van de behandelde neurotransmitters op een acupunctuurverdoving. Tussen haakjes de receptor die geacht wordt het effect te veroorzaken. Een leeg hokje betekent dat er geen effect is gevonden, een grijs hokje dat er geen onderzoek naar is gevonden. Alleen serotonine en acetylcholine hebben een eenduidig positief effect.

De plant die de naamgever
van de endogene opiaten
produceert: papaver



6. Endogene opiaten

6.1 Algemeen

Endogene opiaten zijn neuropeptiden. Signaalstoffen tussen zenuwcellen die groter en langzamer zijn, maar een langduriger effect hebben dan gewone neurotransmitters. Het peri-aqueductale grijs en andere gedeelten van de hersenen bevatten receptoren voor opiaten, waar ook morfine op aangrijpt, een niet lichaamseigen opiaat [21].

Een bekende antagonist van endogene en niet endogene opiaten is naloxon. Experimenten met naloxon hebben laten zien dat als acupunctuur een verdovend effect heeft, er bijna altijd endogene opiaten bij betrokken zijn [139-145]. Injectie van naloxon in verschillende hersengedeelten van konijnen laat zien dat de opiaatreceptoren in de nucleus accumbens, de amygdala, habenula en het peri-aqueductale grijs betrokken zijn bij het tot stand brengen van de verdoving van deze dieren door acupunctuur [146] en verdoving door toediening van morfine [135]. Een andere aanwijzing voor de betrokkenheid van endogene opiaten is de gerapporteerde tolerantie. Dieren reageren na meerdere behandelingen minder goed op acupunctuur, ook als de eerdere behandelingen niet uit acupunctuur, maar uit toediening van morfine bestonden [147;148].

Er zijn drie soorten endogene opiaten: enkefalines (onderverdeeld in leu- en met-enkefaline), β -endorfine en dynorfines. Ze worden gemaakt van verschillende stoffen, en hebben een verschillende verspreiding [149-153]. Ook hebben ze specifieke opiaatreceptoren: enkefalines vooral δ -receptoren, endorfines en dynorfines respectievelijk μ - en κ -receptoren. κ -receptoren zijn minder gevoelig voor naloxon [154].

6.2 Enkefalines

Injectie met antilichamen in de hersenen maakt het mogelijk selectief en plaatselijk de verschillende endogene opiaten uit te schakelen. Experimenten met antilichaaminjecties bij konijnen maken duidelijk dat met-enkefaline in het peri-aqueductale grijs en in het ruggenmerg werkt bij acupunctuur. Met-enkefaline is ook werkzaam in de nucleus accumbens bij verdoving door acupunctuur en door morfine [155]. In een studie waarbij de productie van met-enkefaline werd geremd met een syntheseremmer, werd gerapporteerd dat bij toediening van de stof de hoeveelheid met-enkefaline in het hersenweefsel afnam. In combinatie met acupunctuur nam de hoeveelheid wel toe, maar niet zoveel als bij acupunctuur alleen [149].

Middelen die de afbraak van met-enkefaline voorkomen, produceren een verdoving die naloxon terugdraait in muizen [155;156]. Toediening van een dergelijk middel bij verdoving door acupunctuur versterkt de verdoving [156;157], en geeft ook de grootste concentratie van enkefalines in de hersenen [158]. Alleen toediening van afbraakremmers geeft ook een verhoging van de enkefalines, maar kleiner dan bij acupunctuur alleen [135].

Bij dieren [94;159] en mensen [156;160] die niet met een verdoving reageren op acupunctuur, kan het toedienen van een afbraakremmer van met-enkefaline ervoor zorgen dat ze wel reageren. Elektro-acupunctuur zorgde voor meer enkefaline in vloeistof uit het PAG [149], meer leu-enkefaline in de cerebrospinale vloeistof [161] en meer met-enkefaline in het plasma [162].

6.3 β -Endorfine

Injectie met antilichamen in de hersenen van konijnen laten zien dat β -endorfine in het periaqueductale grijs werkzaam is bij acupunctuur, maar niet bij morfineverdoving [155;163]. Bij een aantal studies waar de endorfine productie van de hypofyse met een stof of met een operatie werd onderdrukt verdween de verdoving door acupunctuur [135;164-168]. Bij één studie verdween de verdoving niet na het verwijderen van de hypofyse [169]. Het verwijderen van de bijnieren verhoogt de endorfine concentratie in de hypofyse en verbetert verdoving door acupunctuur. De bijnieren maken adrenaline en noradrenaline. Zie hoofdstuk 5 voor een discussie van het dopamine (metaboliët/precursor adrenaline en noradrenaline) en noradrenaline.

Muizen die een defect gen hebben en daarom geen β -endorfine kunnen produceren worden minder goed verdoofd door elektro-acupunctuur met een lage frequentie en intensiteit. Als de frequentie verhoogd wordt, worden ze wel verdoofd [17].

Experimenten bij mensen [62;161;170-174], paarden en ratten [175;176] waarbij de cerebrospinale vloeistof werd onderzocht, lieten een verhoogde concentratie β -endorfine zien na elektro-acupunctuur bij individuen met en zonder daarvoor bestaande pijn. Bij mensen onder anaesthesie veroorzaakte elektro-acupunctuur (20mA, 10Hz) een hogere concentratie van β -endorfine [16]. De hoeveelheid β -endorfine in vloeistof uit het PAG was na elektro-acupunctuur verhoogd [149]. Ook in de cerebrospinale vloeistof was er meer β -endorfine na elektro-acupunctuur [161], maar niet in het plasma [162].

6.4 Dynorfine

Dynorfine werkt in het ruggenmerg tijdens verdoving door acupunctuur, volgens de antilichaam injectiestudie bij konijnen [155]. Er zijn ook aanwijzingen dat dynorfine vooral bij elektro-acupunctuur met hoge frequentie en hoge intensiteit (pijnlijk) plaatsvindt. De verdoving die ontstaat bij deze soort acupunctuur reageert slecht op naloxon [68]. Er is veel meer naloxon nodig om haar op te heffen dan bij lagere frequenties en intensiteiten [177]. De lagere gevoeligheid van de receptoren van dynorfine voor naloxon samen met deze resultaten voedde de hypothese dat dynorfine betrokken is bij de meer pijnlijke elektro-acupunctuur, en de andere endogene opiaten bij de minder pijnlijke elektro-acupunctuur [15].

Deze hypothese werd nog verder ondersteund door studies waarbij opiaatreceptoren selectief geblokkeerd werden, gewenningsstudies, studies met antisera en studies waarbij de cerebrospinale vloeistof na elektro-acupunctuur werd bestudeerd. Blokkade van de δ -receptoren verminderde de verdoving veroorzaakt door acupunctuur met lage frequentie en niet de verdoving veroorzaakt door acupunctuur met hoge frequentie. Blokkade van de κ -receptoren gaf het omgekeerde resultaat [178]. Ratten gewend aan acupunctuur met een hoge frequentie reageren niet met verdovingsverschijnselen op dynorfine, wel op enkefaline. Ratten gewend aan acupunctuur met een lage frequentie reageren wel op dynorfine en niet op enkefaline [178]. In de studies met antisera van endogene opiaten werd de verdoving door hoogfrequente acupunctuur alleen opgeheven door het antiserum van dynorfine, en de verdoving door laagfrequente acupunctuur alleen door het antiserum van enkefaline [179;180]. Fei en zijn collega's [181] bekeken de cerebrospinale vloeistof van ratten na hoog frequente elektro-acupunctuur en laag frequente elektro-acupunctuur. Bij de eerste soort vonden ze meer dynorfine, bij de tweede meer enkefaline.

6.5 Interacties

Het belang van serotonine bij acupunctuur verdoving komt naar voren uit het vorige hoofdstuk, en dit hoofdstuk laat zien dat endogene opiaten ook belangrijk zijn. De interactie tussen deze twee stoffen is ook onderzocht in twee studies: [182] en [72]. Naloxon, dat de werking van endogene opiaten vermindert, in het bloed verhoogt het serotoninegehalte in de hersenen bij ratten. Vermindering van de serotonine hoeveelheid in de hersenen door een synthesesremmer of vernietiging van de serotonine zenuwen gaat samen met een verhoging van endogene opiaten in de hersenen. Dit gebeurt niet bij ratten die niet reageren met een verdoving op acupunctuur. Het lijkt erop dat het lichaam een tekort aan de ene stof compenseert met productie van de andere stof als het reageert op acupunctuur. De beste verdoving vond plaats bij ratten met een verhoogde hoeveelheid serotonine en endogene opiaten in het centrale zenuwstelsel. Een minder goede verdoving als maar één van de twee stoffen in grotere hoeveelheden aanwezig was, en een slechte verdoving als geen van de stoffen meer aanwezig was.

6.6 Tussentijdse discussie

Experimenten met naloxon gaven de eerste aanwijzingen dat er endogene opiaten betrokken waren bij acupunctuur. Naloxon is echter maar één stof die mogelijk andere eigenschappen heeft dan opiaatreceptoren blokkeren [154;183], en naloxon maakt niet duidelijk welke opiaten precies betrokken zijn en waar. Studies met een verscheidenheid aan andere stoffen die de endogene opiaten selectief beïnvloeden hebben inmiddels veel preciezere informatie gegeven.

Vooraf enkefalines lijken belangrijk te zijn bij het tot stand brengen van een verdoving door acupunctuur, en dan speciaal met-enkefaline in het ruggenmerg en in de hersenen. Er is weinig onderzoek naar leu-enkefaline, dus er kan nog weinig gezegd worden over de betrokkenheid van deze stof. B-endorfine lijkt ook van invloed te zijn in de hersenen. Eén van de experimentele methoden bij het β -endorfine onderzoek, het wegsnijden van de bijniere, is waarschijnlijk ook een studie naar de invloed van noradrenaline geweest, aangezien de bijniere deze neurotransmitter produceren. Uit deze studie kan dus ook geconcludeerd worden dat bij minder noradrenaline de verdoving verbetert, wat overigens de rol van deze neurotransmitter niet verduidelijkt.

Van dynorfine is de betrokkenheid vooral aangetoond bij hoge frequenties, een pijnlijke vorm van acupunctuur, en het is daarom misschien eerder een stof die betrokken is bij DNIC. Dit wordt ondersteund doordat de verdoving door hoge frequenties waarbij dynorfine betrokken is snel opkomt en snel weer wegzakt [81]. Om dit te bevestigen zouden er ook studies moeten worden gedaan met verschillen in stroomsterktes.



7. Theoriën

7.1 Algemeen

In de wetenschappelijke theorieën die over de werking van acupunctuur gevormd zijn, wordt er vanuit gegaan dat er vooral wat de meridianen betreft, geen aparte anatomische structuur bestaat, waarschijnlijk omdat die niet onomstotelijk is aangetoond. Het idee dat overheerst is dat de stimulatie van acupunctuur bestaande reacties en fysiologische mechanismen en systemen van het lichaam aanstuurt en beïnvloedt, wat normaal door andere stimuli gebeurt. Daarbij zijn de paden waarlangs de informatie zich begeeft gewoon de zenuwbanen van het menselijk lichaam.

7.2 Analogie met lichamelijke oefening

De systemen en processen die geactiveerd worden bij acupunctuur zijn volgens de onderzoeker Lundeberg [23] identiek aan de geactiveerde systemen en processen bij lichamelijke oefening. Hij beschrijft een in eerste instantie verhoogde activiteit van het orthosympathische deel van het autonome zenuwstelsel, d.w.z. een verhoging van de hartslag, een groter slagvolume van het hart, vaatvernauwing in de huid en in de spijsverteringsorganen wat samen leidt tot een hogere bloeddruk en betere doorbloeding van de spieren. Op deze manier wordt het lichaam voorbereid op belasting van de spieren.

Als de lichamelijke oefening/acupunctuurbehandeling lang genoeg aanhoudt, komen er uiteindelijk endogene opiaten vrij, die alle autonome⁵ activiteit remmen en een verdovend effect hebben. Dat tijdens de behandeling/oefening niets gemerkt wordt van een afname in autonome activiteit, komt door een positief terugkoppelingseffect van flexion reflex afferenten (en metabolische effecten op chemoreceptoren). Op het moment dat de behandeling/oefening is afgelopen, blijven de endogene opiaten nog een tijdje in het lichaam. De remming van het autonome zenuwstelsel bereikt zijn maximum een paar uur erna en kan tot 12 uur aanhouden. Lundeberg presenteert het voorkomen van deze processen bij lichamelijke oefening als feit, en ondersteunt het voorkomen bij acupunctuur met een experiment van Moriyama [184] met elektro-acupunctuur aan het menselijke been [185].

Hij gebruikt elektro-acupunctuur die zodanig is dat er spiercontracties plaatsvinden. De acupunctuur pulsen worden volgens hem doorgegeven naar het centrale zenuwstelsel door A δ - en C-zenuwen, en A α -zenuwen door activering van een soort mechanoreceptoren in de skeletspieren, de ergoreceptoren. Deze receptoren zijn hoogdrempelig voor beweging, en zouden ook geprikkeld worden bij heftige bewegingen van zware lichamelijke oefening. Hij beschrijft het gevoel bij een correct ingebrachte naald ('deqi') als gevoelloosheid, zwaarheid en het in slaap vallen van

⁵ Het autonome gedeelte van het zenuwstelsel is het gedeelte dat zich met onwillekeurige en onbewuste functies bezighoudt.

lichaamsdelen, en voert aan dat vooral het laatste lijkt op een diepe spierpijn. Dit gevoel heeft vooral plaats bij het dieper insteken van de naald, en ook zonder elektrische stimulatie van de naalden.

7.3 Therapeutische werking

De ontwikkelaar van deze theorie, Carlsson [74], probeert de soms gevonden lange termijn verdovende effecten te verklaren van manuele, weinig pijnlijke acupunctuur. Hij stelt dat de meeste onderzoeken zich concentreren op zeer pijnlijke vormen met korte termijn effecten en dat dit niet representatief is voor een normale acupunctuur behandeling. Meestal zijn patiënten moe en ontspannen na een behandeling. Als ze er baat bij hebben, ondervinden ze pas na meerdere behandelingen een langdurige pijnverlichting tot soms wel 14 dagen na de stimulatie. Zijn theorie is eigenlijk opgebouwd uit een aantal kleine theorieën die op verschillende niveaus toegepast zijn, namelijk: de huid rondom de naald, het ruggenmerg en de hersenen.

De huid rondom de naald

In het eerste niveau, de huid rondom de naald, noemt hij twee mechanismen die een eventuele verklaring zouden moeten vormen. Het eerste is dat het stimuleren van A δ - en C-zenuwen zorgt voor een toename in de concentraties van neuropeptiden. Deze neuropeptiden zorgen voor een plaatselijke verwijding van de haarvaatjes, en kunnen op deze manier invloed uitoefenen op de aanvoering van voedingsstoffen naar de weefsels waarin ze actief zijn. Eén bepaald neuropeptide, CGRP (Calcitonine Gene Related Peptide), heeft in kleine hoeveelheden een ontstekingsremmende werking. In grotere hoeveelheden is het echter een stof die een ontstekingsreactie in de hand werkt. CGRP heeft ook invloed op de werking van klierweefsel. Door dit mechanisme zou acupunctuur als een stimulatie van A δ - en C-zenuwen plaatselijke herstelwerkzaamheden kunnen aanslingeren.

De tweede subtheorie wat de huid betreft is gestoeld op de aangetroffen endorfine receptoren op pijngevoelige zenuwen. Endorfine wordt afgescheiden door beschadigde cellen bij letsel. Het waarnemen van deze stoffen door de receptoren op de zenuwcellen kan in het bijbehorende dorsale ganglion reden zijn om meer receptoren en endorfines aan te maken. Deze worden vervolgens door het cytoplasma van de zenuw getransporteerd naar het uiteinde, waar ze zich na een paar dagen kunnen ophopen. Deze ophoping kan leiden tot een verdoving die pas een tijd na de behandeling inzet en langere tijd aanhoudt.

Het ruggenmerg

Het mechanisme dat in het ruggenmerg een rol kan spelen bij lange termijn effecten van acupunctuur is volgens de auteur een lange-termijndepressie van de activiteit in de dorsale hoorn. Perioden van een verhoogde gevoeligheid door opwekking van de dorsale hoorn, en verlaagde gevoeligheid door depressie van de activiteit wisselen elkaar normaliter af. Perioden van depressie kunnen bij dieren dagen of zelfs weken aanhouden. Als referenties staan hierbij studies met ratten waarbij door stimulatie van pijnzenuwen met laagfrequente elektro-acupunctuur in vitro en in vivo inderdaad een vermindering van de activiteit in de dorsale hoorn kan worden bereikt. Van relatief pijnloze manuele acupunctuur kan hier echter geen sprake zijn.

De hersenen

Wat de hersenen betreft zijn er twee mechanismen die een rol kunnen spelen. Waar pijnlijke acupunctuur een verhoging van de sympathische activiteit veroorzaakt, met hogere concentraties ACTH (hormoon dat vrijkomt bij stress) en β -endorfines, zorgt de niet pijnlijke versie waarschijnlijk voor een vermindering van de sympathische activiteit. Het lichaam wordt in een staat van rust gebracht. Carlsson ziet de stof oxytocine als een goede kandidaat om veel van deze effecten te verklaren. Oxytocine wordt afgescheiden na verschillende soorten niet-pijnlijke stimulaties (de

kietelige variant van elektro-acupunctuur, warmtestimulatie massage). Toediening van de stof lijkt effecten te veroorzaken die vergelijkbaar zijn met de niet-pijnlijke variant van acupunctuur. Stress is na een behandeling met oxytocine verminderd, en na een serie van behandelingen bij ratten is de pijngrens tot zeven dagen lang verhoogd. Bij deze verhoging waren waarschijnlijk ook endogene opiaten betrokken. Als laatste noemt de auteur het mogelijke effect dat meerdere behandelingen en daardoor veel persoonlijke aandacht kan hebben voor de mentale toestand van de patiënt.

7.4 Stressverdooving

Kritische onderzoekers stellen dat acupunctuur verdooving een lichaamseigen pijnmodulatie is in reactie op stress [18]. Zhang en zijn collega's [174] rapporteren dat een dergelijk mechanisme ook inderdaad kan optreden als de intensiteit van elektro-acupunctuur erg hoog wordt (en daarmee pijnlijk). De onderzoeker Carlsson stelt ook in zijn artikel [74] dat veel van de studies naar verdovende effecten van acupunctuur bij dieren (en een aantal bij mensen) eigenlijk studies zijn geweest van stress-symptomen. Bijna alle onderzoeken, zeker die bij dieren vinden plaats met elektro-acupunctuur waarbij de huid doorstoken wordt. Dit is zeker bij lage frequenties van een hoge intensiteit een pijnlijke kwestie. Bovendien wordt er vaak dezelfde naalddikte gebruikt als bij behandeling van mensen, wat bij bijvoorbeeld ratten, omdat ze veel kleiner zijn, in verhouding veel meer weefselschade en pijn veroorzaakt dan bij mensen.

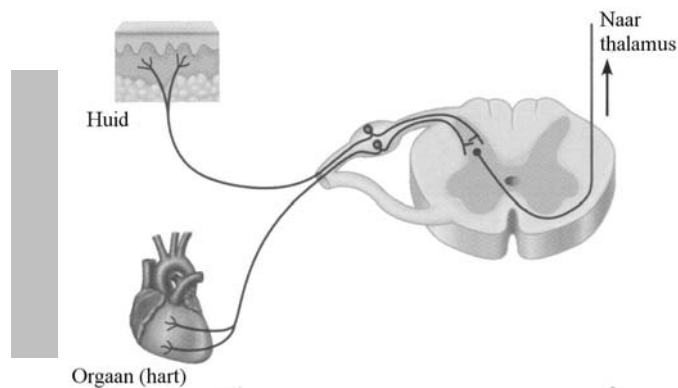
Stress veroorzaakt een toename van endorfine in de hersenen, en extreme stress kan bij mensen ook zeker een effectieve verdooving veroorzaken. Het meerdere malen toedienen van pijnlijke stimuli leidt ook tot adaptatie. Carlsson citeert studies waaruit blijkt dat als het dier kalm was, niet tegenspartelde of geluiden maakte, de acupunctuur ook geen verdooving veroorzaakte. De onderzoekers Bossut en Mayer [186] merken ook op dat als de intensiteit van de elektro-acupunctuur bij ratten geen stressreactie ten gevolg heeft, er ook geen vermindering van de gevoeligheid plaatsvindt. Als er een controlegroep is met minder pijnlijke manuele acupunctuur, wordt daar meestal geen verhoging in de pijngrens geconstateerd.

Bij een aantal studies komt ook duidelijk naar voren dat de acupunctuur die gebruikt is een stressvolle gebeurtenis is. De concentraties van β -endorfine en ACTH in het bloed stijgen. Deze studies maken allemaal gebruik van zeer pijnlijke soorten acupunctuur en dieren die bij bewustzijn zijn.

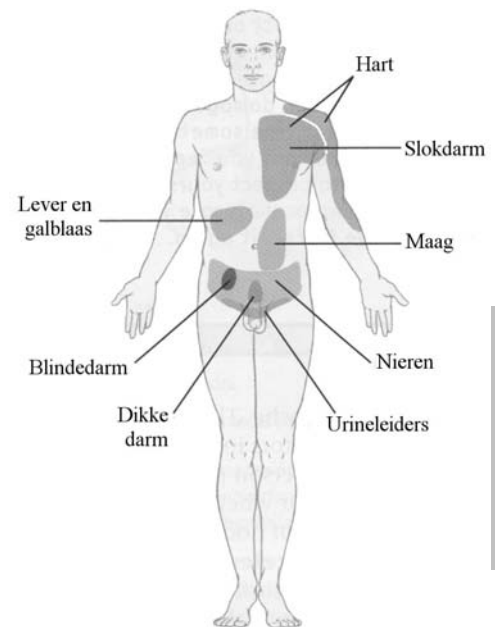
7.5 Referred pain

In 1893 rapporteerde Henry Head, een Duitse onderzoeker, dat mensen met een orgaanziekte behalve in dat orgaan, ook pijn in bepaalde plekken van hun huid voelden. Wanneer deze plekken op de plaats waar de gevoeligheid het hoogst was op hun beurt weer pijnlijk werden geprikkeld, verminderde dat soms de pijn in het zieke orgaan. Het gedeelte van de huid dat pijnlijk was behoorde tot hetzelfde segment of een nabijgelegen segment als het zieke orgaan (zie figuur 11a en b en vergelijk met figuur 1 p. 9), en vooral chronisch zieken hadden aan beide kanten van het lichaam deze pijnlijke plekken [187].

Deze plekken staan inmiddels bekend als triggerpunten, (zie ook structuren, paragraaf 3.5), en het samenvallen van triggerpunten en sommige acupunctuurpunten is voor onderzoekers een reden om te speculeren dat de twee verdovingseffecten stoelen op eenzelfde mechanisme. Een eventuele verklaring voor het voorkomen van 'referred pain' en de omgekeerde invloed die zich ook kan laten gelden, is naast de genoemde spinale mechanismen in hoofdstuk 4 die niet plaatsspecifiek zijn, het beïnvloeden van de ene zenuw door de actiepotentiaal in een naastliggende zenuw.



Figuur 11a. Misschien wel het bekendste voorbeeld van 'referred pain'. Bij pijn in het hart door bijvoorbeeld een hartaanval, kan een gedeelte van de huid ook pijn lijken te doen doordat de sensorische zenuwen elkaar beïnvloeden.



Figuur 11b. De zones van 'referred pain' aangegeven op het menselijk lichaam met de organen waarmee ze via dit mechanisme verbonden zijn.

7.6 Hypnose en placebo

Sommige onderzoekers menen dat de verdovende werking van acupunctuur een gevolg is van hypnose. De acupuncturist hypnotiseert de patiënt tijdens de behandeling en deze hypnose en de na-effecten ervan zijn de oorzaken van de positieve effecten die de patiënt tijdens en na de behandeling ondervindt. Een tegenargument is dat dieren vaak ook effecten ondervinden van acupunctuur. Sommigen mensen zeggen echter dat dieren ook gehypnotiseerd kunnen worden.

Een eigenschap van acupunctuur verdoving is dat ze, tenzij er erg veel pijn bij komt kijken, is op te heffen met naloxon. Knox en Shum [188] en Goldstein en Hilgard [189] rapporteerden dat een verdoving door hypnose niet op te heffen was met naloxon. Mayer [190] vond naast hetzelfde resultaat ook dat de verdoving door hypnose beter was, en dat ze direct gestopt kon worden door de hypnotiseur, in tegenstelling tot de verdoving door acupunctuur door de acupuncturist.

Er zijn ook drie studies gedaan door dezelfde persoon naar de correlatie tussen de hypnotiseerbaarheid van mensen en hun reactie op acupunctuur [191-193]. Er was geen correlatie tussen de hypnotiseerbaarheid en het wel reageren op acupunctuur. Het was zelfs eerder het omgekeerde: mensen die goed te hypnotiseren zijn, reageren slecht op acupunctuur. De hypothese van de onderzoeker om dit te verklaren is dat de hypnotiseerbare patiënt bang is voor de naalden en zichzelf hypnotiseert.

De onmogelijkheid een echte dubbelblinde studie te doen en de problemen met controlegroepen genoemd in de inleiding, maakt de acupunctuurverdoving een makkelijke prooi voor de personen die menen dat het alleen een placebo effect betreft. Een aantal eigenschappen van een acupunctuur verdoving lijken ook op placebo verschijnselen. Mensen die geloven dat ze sham acupunctuur krijgen terwijl ze een 'echte' acupunctuurbehandeling krijgen om hun tandpijn te verdoven ervaren een veel

minder goed verdovend resultaat in vergelijking met de mensen die geloven dat ze een ‘echte’ behandeling krijgen en die ook inderdaad ondergaan [194]. Daarnaast is het zo dat een placebo-effect na meerdere behandelingen afneemt, wat ook soms gerapporteerd wordt bij acupunctuureffecten [74].

Het eerste is echter ook goed te zien als een invloed die het placebo-effect op het acupunctuureffect heeft, zoals het placebo-effect een invloed zal hebben bij veel geaccepteerde geneesmiddelen en symptoombestrijders. Het tolerantie effect van acupunctuur wordt ook vooral waargenomen bij de meer pijnlijke vormen van acupunctuur; bij minder pijnlijke vormen die goed aanslaan is er eerder een effect dat bij meerdere behandelingen toeneemt in plaats van afneemt [74]. Los van dit argument kan een toenemende tolerantie ook gezien worden als een ondersteuning voor de betrokkenheid van endogene opiaten. Deze grijpen op dezelfde receptoren aan als morfine, en voor morfine wordt ook na verloop van tijd tolerantie ontwikkeld.

7.7 Tussentijdse discussie

De theorie van Lundeberg, een vergelijkbare reactie op acupunctuur en zware lichamelijke inspanning, heeft een aantal gaten als het gaat om het verklaren van acupunctuureffecten: acupunctuur zonder elektriciteit word niet besproken en specifieke effecten van specifieke punten ook niet. Het is niet zo raar dat er mechanoreceptoren gaan vuren als de elektrische pulsen door de naalden van zodanige aard zijn dat er spieren gaan samentrekken. Dit zal niet gebeuren bij niet-elektro-acupunctuur. Carlsson, die ook de studie over de therapeutische werking opstelde, heeft in hetzelfde artikel zware kritiek op de studie van Lundeberg. Hij beweert dat de prikkels die Carlsson heeft gebruikt (6-16 keer de drempel voor spiercontractie op de hele heupzenuw bij bewuste ratten) veel te sterk en te pijnlijk was om ook maar in de verste verte op behandelende acupunctuur te lijken. De verdovende resultaten waren er niet als de ratten een kalmeringsmiddel kregen, en Carlsson concludeert dat ze eerder het gevolg waren van stress dan van acupunctuur.

In de algemeenheid heeft Carlsson hiermee een goed punt dat hij uitbouwt in zijn theorie van verdoving door stress. Het gebruik van elektro-acupunctuur op ingestoken, relatief dikke naalden zal zeker bij dieren vaker stressverdoving opleveren in de studies, en zo niet dan toch ook vaak DNIC tot resultaat hebben. Deze mechanismen zouden ook bij mensen kunnen plaatsvinden, maar dan is het toch de vraag of de cliënten bij de acupuncturist terugkomen na een behandeling. De behandeling kan op deze manier niet prettig aanvoelen, en de effecten kunnen ook niet lang erna aanhouden. Hij snijdt echter zichzelf met deze argumenten in de vingers bij het onderdeel van zijn eigen theorie voor lange termijn effecten op ruggenmerghoogte. De lange-termijndepressies van pijnzenuwactiviteit die zijn aangetoond bij proefdieren, zijn het resultaat van zeer pijnlijke prikkels. Van de mechanismen die hij oppert op huidniveau: vaatverwijding en beïnvloeding van klierweefsel door het vrijkomen neurotransmitters en productie en transport van endorfine, zal het eerste mechanisme toch ook vooral weer van tijdelijke aard zijn. De betrokkenheid van oxytocine in de hersenen is veelbelovender.

De theorie van referred pain is een goede inbedding voor een specifiek soort acupunctuur, namelijk die op trigger- of ‘ashi-’ punten. De effecten waar deze theorie op stoelt zijn alleen op zichzelf ook nog niet goed verklaard. Bij de hypnose theorie is er veel meer literatuur die erop gericht is de theorie te ontkrachten dan te ondersteunen, en naar mijn mening slaagt die literatuur daar ook in. De zelfhypnose theorie van Liao zou een goede verklaring zijn als de omgekeerde correlatie ook inderdaad was gevonden, maar na drie studies was er nog steeds slechts sprake van een trend. Het placebo-effect heeft zeker een invloed op de resultaten van verdovende acupunctuur, maar dat acupunctuur alleen bestaat uit placebo-effecten kan niet overtuigend worden gemaakt door de problemen die er bestaan met effectstudies.



Sensorische zenuw met
acupuncturnaald

8. Recapitulatie, discussie en aanbevelingen

8.1 Recapitulatie

Hieronder volgt een recapitulatie van de bevindingen uit de vorige hoofdstukken. In de hierop volgende paragrafen zullen deze bevindingen worden bediscussieerd. Tot slot geef ik enige suggesties voor nader onderzoek.

Pijn

Pijn- en tastinformatie worden door specifieke soorten zenuwen van de periferie naar het ruggenmerg geleid. Pijninformatie wordt via de snelle A δ - en de langzamere C-zenuwen doorgegeven. Tastinformatie bereikt het ruggenmerg nog sneller via de A β -zenuwen. Zowel voor pijn- als voor tastzenuwen liggen de cellichamen buiten het ruggenmerg. Het cellichaam neemt niet deel aan de actiepotentiaal. Het pad van ruggenmerg naar hersenen van de pijnprikkel lijkt niet afhankelijk van de oorzaak van de pijn, met uitzondering van psychogene of centrale zenuwpijn. Als er een fysiologisch effect is van acupunctuur pijnbestrijding, dan zou het ergens op dat pad moeten aangrijpen.

Bij pijn- en tastinformatie van het hoofd lijkt eerder het tegenovergestelde aan de hand te zijn. Pijninformatie steekt over naar de andere kant van het ruggenmerg en stijgt dan op naar de thalamus waar pas de eerste synapsoverdracht plaatsvindt. Over pijnverwerking in de hersenen is nog lang niet alles bekend. Pijninformatie gaat naar de reticulaire formatie en het tectum en via de thalamus naar de sensorische cortex, maar waarschijnlijk zijn meer hersengebieden actief bij pijnverwerking. Effecten van acupunctuur op zenuwactiviteit en neuroactieve stoffen zijn hierdoor moeilijk te interpreteren.

Anatomie van meridianen en acupunctuurpunten

Verscheidene auteurs postuleren een onderliggende anatomische of histologische structuur voor meridianen en acupunctuurpunten. Sommige onderzoekers beschrijven specifieke anatomische structuren, maar hun resultaten zijn niet gedupliceerd. Wat de meridianen betreft heb ik drie theorieën gevonden. De theorie van de BongHankanalen veronderstelt een compleet extra vloeistofnetwerk dat samenvalt met de meridianen onder de huid, op orgaanoppervlakken en in bloedvaten. Door dit netwerk worden microstamcellen (stamcellen met maar één of twee chromosomen) vervoerd die beschadigd weefsel kunnen genezen. Een tweede theorie veronderstelt dat meridianen geen aparte anatomische structuur zijn, maar normale weefsels die verschillen van hun omgeving in bio-elektrische weerstand en activiteit. De derde theorie oppert dat de meridianen bestaan uit perivasculaire ruimte, ruimte gevonden om de grotere bloedvaten heen. Evenals bij meridianen wordt bij acupunctuurpunten een verhoogde emissie van infrarood gerapporteerd. Zowel bij acupunctuurpunten als bij de meridianen rapporteren verscheidene onderzoekers een lagere elektrische weerstand van de huid. Verscheidene onderzoekers vonden in de acupunctuurpunten een grotere hoeveelheid huidpapillen, zenuwweefsel, motorische eindplaatjes en bloedvaten. Op zijn minst een aantal van de acupunctuurpunten komt overeen met triggerpunten en motorpunten. Deze eigenschappen suggereren een relatie met het zenuwstelsel.

Acupunctuurverdooving en het zenuwstelsel

Vermoedelijk zijn de A β en A δ de belangrijkste zenuwen, die betrokken zijn bij acupunctuurverdooving. Het acupunctuursignaal volgt hetzelfde pad als de pijn prikkel. Lokale mechanismen in het ruggenmerg verklaren verdooving, die aanhoudt zolang de behandeling duurt. Verschillende hersengebieden, de raphe magnus nucleus en de arcuate nucleus zijn aantoonbaar betrokken en van andere structuren, o.m. de reticulair formatie en het peri-aqueductale grijs is de betrokkenheid plausibel. Van een aantal van deze hersengedeelte is de betrokkenheid bij het verwerken van pijninformatie bekend.

De rol van neurotransmitters

Er zijn meer dan 20 neurotransmitters geassocieerd met de effecten van acupunctuur. Hiervan zijn serotonine, noradrenaline, dopamine, acetylcholine en GABA uitvoerig bestudeerd in relatie tot acupunctuur. Deze stoffen kunnen met uitzondering van dopamine allemaal pijnverdooving bevorderen via het ruggenmerg. In de hersenen kunnen serotonine en acetylcholine eveneens verdooving bevorderen.

Endogene opiaten

Er zijn veel aanwijzingen dat lichaamseigen opiaten een rol spelen bij verdooving door acupunctuur. Vooral enkefalines, in het bijzonder metenkefaline lijken belangrijk te zijn, zowel in het ruggenmerg als in de hersenen. Ook β -endorfine lijkt van invloed te zijn in de hersenen. De betrokkenheid van dynorfine is tot nog toe alleen aangetoond bij hoge stroomsterkten, een pijnlijke vorm van electroacupunctuur, die in reguliere behandelingen niet wordt toegepast.

Wetenschappelijke theorieën over verdooving door acupunctuur

Behalve het placebo effect of hypnose zijn er vier in of meer uitgewerkte theorieën over verdooving door acupunctuur. Andere auteurs beperken zich tot ad hoc speculaties over de door hun gevonden of gerefereerde verschijnselen. De theorie van Lundberg postuleert, dat het effect van acupunctuur vergelijkbaar is met lichamelijke oefening, waarbij endogene opiaten vrijkomen. Acupunctuur zou ergoreceptoren in de skeletspieren activeren, die anders alleen geprikkeld worden bij zware lichamelijke inspanning. De tweede theorie, die van Carlsson gaat uit van lokale productie van endorfinen in de huid rondom de naald, een vermindering van de activiteit in de dorsale hoorn van het ruggenmerg en een vermindering van de sympathische activiteit. De derde theorie stelt dat verdooving een bij-effect is op stress, veroorzaakt door de behandeling. Zo'n mechanisme is aangetoond bij experimenten met zeer pijnlijke vormen van acupunctuur. De vierde theorie, van 'referred pain', is gebaseerd op de triggerpunten. Dit zijn gedeelten van de huid, die corresponderen met organen, die in hetzelfde lichaamssegment liggen. Behandeling van deze punten met druk, of het inspuiten van een zoutoplossing vermindert pijn in het corresponderende orgaan. Een verklaring zou zijn gelegen in beïnvloeding van dichtbij elkaar gelegen zenuwvezels.

8.2 Discussie

Onderliggende anatomische structuur

Theorieën over de werking van acupunctuur met meridianen als uitgangspunt zijn naar mijn mening weinig plausibel.

Van de drie meridiaantheorieën zouden de BongHan kanalen acupunctuureffecten het best kunnen verklaren, maar het bestaan van deze kanalen is twijfelachtig. Onrealistische aannamen als kanalen in bloedvaten en microstamcellen, en de gerapporteerde verschillen in aanwezigheid en verschijningsvorm tussen individuen maken de BongHan kanalen nogal ongeloofwaardig. Het geheimhouden van de enige contrastvloei stof waar de structuren goed mee zouden zijn waar te nemen is ook geen handige zet geweest van ontdekker BongHan Kim, als hij de kanalen tenminste echt heeft gevonden. Het idee van de bio-elektrische mediatie vereist onderzoek dat verder reikt dan het meten van huidweerstand voordat het een kans heeft geloofwaardig te worden. De theorie over de meridianen als perivasculaire ruimte is in strijd met de traditionele opvattingen over meridianen omdat in dat geval meridianen compleet zouden samenlopen met de grotere bloedvaten. De locaties van bloedvaten die waar te nemen zijn door de huid worden in sommige gevallen wel gebruikt om meridianen en

acupunctuurpunten op het lichaam te bepalen, maar van volledig samenvallen van grotere bloedvaten en meridianen is geen sprake. Bovendien zijn deze perivasculaire ruimten niet aangetoond.

Fysiologie

Uit de resultaten van het onderzoek naar de fysiologische achtergrond van acupunctuureffecten komt naar voren dat het zenuwstelsel een grote rol speelt bij de werking van acupunctuur: acupunctuurpunten zijn fijner bezenuwd, het insteken van naalden veroorzaakt zenuwpulsen, bepaalde neurotransmitters en groepen hersencellen zijn van invloed. Deze rol wordt echter steeds onduidelijker naarmate er hogere centra worden bereikt.

De zenuwen die de acupunctuur informatie naar het ruggenmerg brengen, zijn de tastzenuwen en de snelle pijnzenuwen. Zij veroorzaken een vrij plaatselijk en tijdelijk verdovend effect door hun actie in het ruggenmerg. In de hersenen stimuleren ze waarschijnlijk meerdere groepen hersencellen die zowel elkaar, als het doorgeven van pijninformatie in het ruggenmerg en in de thalamus kunnen beïnvloeden. Zenuwcellen in een aantal hersengedeelten (het peri-aqueductale grijs, de raphe magnus nucleus en mogelijk ook de reticulaire formatie) hebben naar beneden reikende axons die de overdracht van het pijnsignaal in het ruggenmerg kunnen remmen. Twee van deze gedeelten (het peri-aqueductale grijs en de raphe magnus nucleus) kunnen het doorgeven van pijnsignalen hoger in de hersenen (van de thalamus naar de sensorische cortex) ook remmen. Een voorbeeld van hersengedeelten die elkaar beïnvloeden is het meso-limbische circuit: drie hersengedeelten (het peri-aqueductale grijs, de habenula en de nucleus accumbens) waarvan er één ook de naar beneden reikende remmende axons heeft, reageren beurtelings op elkaar. Hierdoor kunnen ze ook alledrie de activiteit van de naar beneden reikende axons beïnvloeden (zie figuur 9 p. 25). De effecten waar de hersenen bij betrokken zijn, komen langzamer op gang, en houden langer aan.

Het onderzoek naar de invloed van neurotransmitters geeft geen verduidelijking. Van slechts twee transmitters (serotonine en acetylcholine) kan gezegd worden dat ze een duidelijk positieve rol spelen. De anderen die toch ook van invloed lijken te zijn, geven een verwarrend en dubbelzinnig beeld. Dit komt ongetwijfeld onder andere door de aard van veel dierproeven, die door hun pijnlijke methoden eerder verdoving door stress en extreme pijn (DNIC) onderzoeken dan verdoving door acupunctuur.

De meest langdurige effecten van acupunctuur berusten waarschijnlijk op het vrijkomen van endogene opiaten. Deze kunnen fungeren als neurotransmitter (bijvoorbeeld in het meso-limbische circuit) en aangrijpen op opiaatreceptoren in de hersenen. Vooral enkefalines en endorfines in de hersenen en in het ruggenmerg lijken een rol te spelen bij het tot stand komen van acupunctuur. De derde soort endogene opiaat, dynorfine, lijkt door de pijnlijke soort stimulatie waarbij hij optreedt, eerder betrokken te zijn bij verdoving door pijn (DNIC). Dit alles kan het begin zijn van een voor de Westerse wetenschap bevredigende verklaring van een verdovende werking van acupunctuur.

Theorieën over werkingsmechanismen

De hier besproken theorieën ter verklaring van de effecten van acupunctuur zijn gebaseerd op onderzoeksresultaten en niet op de originele Chinese acupunctuurtheorie.

Lundeberg's theorie over vergelijkbaarheid van acupunctuur met zware lichamelijke oefening is niet van toepassing zodra er geen pijn, electriciteit en daarmee spiercontracties gemoeid zijn met de stimulatie, en biedt dus onvoldoende verklaring. De theorie van 'referred pain' en behandeling van triggerpunten is wel een aardige verklaring voor een gedeelte van de acupunctuur, de behandeling van alarmpunten. Het is alleen jammer dat nog niet precies bekend is welk mechanisme er achter de triggerpunten en 'referred pain' zit. Een aantal van de theorieën van de onderzoeker Carlsson: 'synthese van endorfines en endorfine receptoren, en betrokkenheid van oxytocine', bieden een goed uitgangspunt voor verder onderzoek. Met zijn theorie over verdoving door stress snijdt hij ook een belangrijk punt van kritiek aan wat betreft de dierproeven met acupunctuur.

De laatste theorie van verdoving door hypnose in plaats van acupunctuur wordt minder waarschijnlijk door het feit dat mensen die reageren op hypnose vaak juist niet reageren op acupunctuur. Placebo-effecten hebben zeker invloed op acupunctuureffecten, maar kunnen op zichzelf niet alle effecten verklaren. Tegen het placebo-effect pleit overigens, dat een acupunctuurverdoving kan worden opgeheven door naloxon, in tegenstelling tot een door hypnose geïnduceerde verdoving. (Hypnose en placebo worden beide geacht zijn gebaseerd op suggestie). In het algemeen valt het op dat weinig onderzoek en theorieën een punt- en doelspecifiek effect ondersteunen. Er is een grove indeling van korte en langere termijn effecten die respectievelijk vrij plaatselijke verdovingen en meer algemene verdovingen kunnen veroorzaken. Ook is er een aanwijzing dat acupunctuurpunten beter werken dan niet acupunctuurpunten vanwege een fijnere bezenuwing.

Sims' hypothese van een somatotopische indeling van centra in de hersenen die remmende effecten in het ruggenmerg teweegbrengen is de enige verklaring die een punt- en doelspecifieke verdoving aannemelijk maakt. Dit is echter nog steeds vrij mager wanneer de zorgvuldige keuze van punten voor behandeling op grond van opwekkende en remmende effecten op ingewikkelde orgaanrelaties in beschouwing wordt genomen. Het zou natuurlijk zo kunnen zijn, dat die keuze niet terzake doet en dat er geen doelspecifieke effecten zijn. Dit laatste wordt ondersteund door de resultaten van het onderzoek van Klaus Linde in opdracht van de Duitse ziektekostenverzekeraars waarvan kort geleden verslagen verschenen in de wetenschappelijke bijlage in de Volkskrant [195] en Bionieuws [196]. Hij vond dat mensen met spanningshoofdpijn verlichting ondervonden van acupunctuur ongeacht of ze geprikt werden op acupunctuurpunten of niet-acupunctuurpunten. Een laatste algemene conclusie die ik op basis van studie van de literatuur kan trekken is dat ze vaak zeer gekleurd is door de vooropgestelde mening van de onderzoeker. Dezelfde referentie wordt de ene keer gebruikt om een theorie te ontcrachten en de andere keer om hem te bevestigen. Dit maakt het des te lastiger en kwalijker dat een aantal studies niet te pakken te krijgen waren. Ondanks deze moeilijkheden denk ik dat er toch een behoorlijk compleet beeld tevoorschijn is gekomen van de fysiologische werking van verdovende acupunctuur

8.3 Aanbevelingen voor verder onderzoek

Om de mechanismen achter eventuele punt- en doelspecifieke effecten te ontdekken is er in ieder geval meer onderzoek nodig naar de hersencentra die remmende effecten aansturen. Dit is ook in het belang van het onderzoek naar pijn. Onderzoek naar acupunctuureffecten heeft al eerder belangrijke gegevens opgeleverd over de verwerking van pijn. De 'gate-control' theorie van lichaamseigen pijnmodulatie is opgesteld door Melzack en Wall [197], onderzoekers die zich toch vooral bezighouden met wetenschappelijk onderzoek naar acupunctuur. Het zou überhaupt voor een beter begrip van de mechanismen achter acupunctuur goed zijn om meer te weten van pijn en de verwerking van pijn in de hersenen.

Dierproeven naar acupunctuureffecten waarbij de toegepaste acupunctuur meer lijkt op die die bij mensen wordt toegepast, zou ook een verbetering zijn ten opzichte van veel van het hier gerefereerde materiaal. Ik vermoed dat de onderzoekers zeer pijnlijke prikkels gebruiken omdat er dan meer dieren met een verdoving reageren. Een acupunctuur behandeling bij mensen is ook niet geheel pijnloos, maar zeker niet zo pijnlijk dat het een stressverdoving of pijnverdoving tot gevolg heeft. Zelfs met deze pijnlijke prikkels zijn er nog altijd in bijna elk experiment dieren die niet reageren. Niet reagerende individuen zijn ook bij mensen een vast onderdeel van acupunctuur onderzoek en behandeling. Ik denk dat het voorkomen van deze individuen juist omhelsd moet worden bij experimenten gericht op het ontdekken van de mechanismen, in plaats van zo weinig mogelijk benadrukt. Verschillen in aanwezigheid van soorten neurotransmitters en endogene opiaten, bezenuwing etc., tussen deze groep en de groep van wel reagerende mensen en dieren zouden juist de sleutel kunnen vormen tot succes bij het onderzoek naar de mechanismen die achter acupunctuur steken.

Literatuur

1. Molen Cvd: Leer- en handboek van de praktische acupunctuur. Lochem, Elsevier/De tijdstroom, 1999
2. Harper DJ: Early chinese medical literature: the Mawangdui medical manuscripts. London, Royal Asiatic Society, 1998
3. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM: Geschiedenis van acupunctuur. Ores 2005
<http://www.ores.nl/>
4. Bonica JJ: Acupuncture anaesthesia in the Peoples Republic of China. Implications for American medicine. Journal of the American Medical Association 1974; 229:1317-1325. (ref.nr. 6 in Carlsson 2002)
5. Kaada B: Acupuncture analgesia in the People's Republic of China. Report from a Norwegian medical study group. Tidsskrift for den Norske Laegeforening 1974; 94:417-442. (ref.nr. 7 in Carlsson 2002)
6. Wolpe PR: The maintenance of professional authority: acupuncture and the American physician. Social Problems 1985; 32:409-424. (ref. in Birch 2003)
7. U.S. Department of Health, Education and Welfare: Cumulated Index Medicus 1970;
8. WHO. Acupuncture: review and analysis of reports on controlled clinical trials. 2002. Report (rapport)
9. Position paper on acupuncture. National Council Against Health Fraud 1990
<http://www.ncahf.org/pp/acu.html>
10. Liao SJ: Recent advances in the understanding of acupuncture. Yale Journal of Biology and Medicine 2000; 73(1-6):321-331
11. MacDonald AJR: Acupuncture's non-segmental and segmental analgesic effects: the points of the meridians; in: Filshie J, White A, (eds): Medical acupuncture: a western approach. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1998, pp 83-104
12. Liem KS: Misconceptions in modern diagnostics of certain disorders and their treatment with acupuncture. Acupunctuur / Nederlandse Artsen Acupunctuur Vereniging 1997; 1:5-11
13. Barrett S: Acupunctuur, qigong en "Chinese geneeskunde". Vereniging Tegen de Kwakzalverij 2002
<http://www.kwakzalverij.nl/php/display/ap/145/7>
14. Xu SF, Cao XD, Mo WY: Effect of combination of drugs with acupuncture on analgesic efficacy. Acupuncture and Electrotherapeutics Research 1989; 14:103-113. (ref. in Cao 2002)
15. Kho HG, Robertson EN: The mechanisms of acupuncture analgesia: review and update. American Journal of Acupuncture 1997; 25(4):261-281
16. Kho HG. Acupuncture in anaesthesia and surgery. Studies in China and the Netherlands. [1], 1-28. 1991. Kampen, Katholieke Universiteit Nijmegen. Thesis/Dissertation
17. Cao X: Scientific bases of acupuncture analgesia. Acupuncture and Electrotherapeutics Research 2002; 27(1):1-14
18. Sims J: The mechanism of acupuncture analgesia: a review. Complementary Therapies in Medicine 1997; 102-111
19. Cesare P, McNaughton P: Peripheral pain mechanisms. Current Opinion in Neurobiology 2005; 4:493-499
20. Vania Apkarian A: Functional imaging of pain: new insights regarding the role of the cerebral cortex in human pain perception. Seminars in the Neurosciences 1995; 7(4):279-293
21. Pinel JPJ: Somatosensation: touch and pain; in: Merrill C, (ed): Biopsychology. Boston, Pearson, Allyn and Bacon, 1999, pp 204-213
22. Kandel ER, Schwartz JM, Jessell TM: Anatomy of the somatic sensory system; in: Kandel ER, Schwartz JM, Jessell TM, (eds): Principles of neural Science. New York, Elsevier, 1991, p 357
23. Lundberg T, Stener-Victorin E: Is there a physiological basis for the use of acupuncture in pain?; in: Sato A, Li P, Campbell J, (eds): Acupuncture: is there a physiological basis? Amsterdam, Elsevier, 2002, pp 3-10
24. Molen Cvd: Electroacupunctuur. Lochem, De Tijdstroom, 2001

25. Medisana. Acustim/acustim professional. 2000. Meckenheim.
Generic (Gebruiksaanwijzing van een electroacupunctuur apparaat en puntzoeker, Acustim type SW-103 F)
26. Omura Y, Takeshige C, Shimotsuura Y, Suzuki M: Imaging of the stomach, and localization of the stomach meridian & its acupuncture points in a human cadaver by the use of the indirect 'bi-digital O-ring test imaging technique'. *Acupuncture and Electrotherapeutics Research* 1988; 13:153-164
27. Kellner G: On the presence of fissures in the corium of human skin. *Zeitschrift für Mikroskopisch-Anatomische Forschung* 1966; 74(3):330-336
28. Wang P, Hu X, Wu B: Displaying of the infrared radiant track along meridians on the back of the human body. *Acupuncture Research* 2005; 18:90-93
29. Darras JC, de Vernejoul P, Albarede P: Nuclear medicine and acupuncture: a study on the migration of radioactive tracers after injection at acupoints. *American Journal of Acupuncture* 1992; 20(3):245-256. (ref.nr. 103 in Sims 1997)
30. Lazorthes Y, Esquerré SJ: Acupuncture meridians and radiotracers. *Pain* 1990; 40:109-112. (ref. in Hfst 1 Kho 1991)
31. Hu XL, Cheng XN: Meridian research (Chinese national climbing project). Hunan, Hunan Science and Technology Press, 1997. (ref. in Ma 2003)
32. Zhang WB: What is meridian. Beijing, Chinese Science and Technology Press, 1997. (ref. in Ma 2003)
33. Wei H, Huang LCL, Kong J: The substrate and properties of meridians: a review of modern research. *Acupuncture in Medicine* 1999; 17:134-139
34. Luciani RJ: Direct observations and photography of electroconductive points on the human skin. *American Journal of Acupuncture* 1978; 4:311-317. (ref.nr. 100 in Sims 1997)
35. Schaar WWvd: Organ pathology diagnosis and acupuncture. *American Journal of Acupuncture* 1976; 4:252. (ref.nr. 101 in Sims 1997)
36. Jessel-Kenyon J, Cheng N, Blott B, Hopwood V: Studies with acupuncture using an SQUID biomagnetometer: a preliminary report. *Complementary Medical Research* 1992; 6:142-151. (ref.nr. 102 in Sims 1997)
37. Ma W, Tong H, Xu W, Hu J, Liu N, Li H, Cao L: Perivascular space: possible anatomical substrate for the meridian. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2003; 9(6):851-859
38. Kim BH: On the Kyunrak system. *Journal of Academic Medical Science of the People's Republic of Korea* 1963;1-41. (ref. uit Shin 2005)
39. Shin HS, Johng HM, Lee BC, Cho SI, Soh KS, Baik KY, Yoo JS, Soh KS: Feulgen reaction study of novel threadlike structures (BongHan ducts) on the surfaces of mammalian organs. *Anatomical Record - Part B New Anatomist* 2005; 284(1):35-40
40. Lee BC, Baik KY, Johng HM, Nam TJ, Lee J, Sung B, Choi C, Park WH, Park ES, Park DH, Yoon YS, Soh KS: Acridine orange staining method to reveal the characteristic features of an intravascular threadlike structure. *Anatomical Record - Part B New Anatomist* 2004; 278:27-30
41. Kellner G: Bau und Funktion der Haut. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 1966; 3:1-31. (ref. in Hfst 1 Kho 1991)
42. Germann WJ, Stanfield CL: The nervous system: sensory systems; in: Brassert C, (ed): *Principles of human physiology*. San Fransisco, Benjamin Cummings, 2002, pp 261-310
43. Junqueira LC, Carneiro J: *Zintuigen; Functionele histologie*. Utrecht, Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, 1981, pp 200-234
44. Heine H: Anatomische Struktur der Akupunkturpunkte. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 1988; 31:26-30
45. Dung HC: Acupuncture points of the typical spinal nerves. *American Journal of Chinese Medicine* 1985; 13(1-4):39-47
46. Bossy J: Morphological data concerning the acupuncture points and channel network. *Acupuncture and Electrotherapeutics Research* 1984; 9(2):79-106. (ref.nr. 8 in Sims 1997)
47. Liu KY, Varela M, Oswald R: The correspondence between acupuncture point and motor points. *American Journal of Chinese Medicine* 1975; 3:347-358. (ref. in Ulett 1998)
48. Croley ME, Carlson M: Histology of the acupuncture point. *American Journal of Acupuncture* 1991; 19:247-253
49. Zhou PH, Qian PD, Huang DK, Gu HY, Wang HR: A study of the relationships between the points of the channels and peripheral nerves. *National Symposium of Acupuncture and Moxibustion and Acupuncture Anaesthesia* 1979;302. (ref. uit Cao 2002)

-
50. Gunn CC: Motor points and motor lines. *American Journal of Acupuncture* 1978; 6:55-58. (ref. in Ulett 1998)
 51. Bergsman O, Wooley-Hart A: Differences in electrical skin conductivity between acupuncture points and adjacent skin areas. *American Journal of Acupuncture* 1973; 1:27-32
 52. Comunetti A, Laage S, Schiessl N, Kistler A: Characterisation of human skin conductance at acupuncture points. *Experientia* 1995; 51:328-331
 53. Rabischong P, Niboyet JE, Terral C: Experimental basis of acupuncture analgesia. *La Nouvelle Presse Medicale* 1975; 4:2021-2026. (ref.nr. 97 in Sims 1997)
 54. Reichmanis M, Marino AA, Becker RO: Electrical correlates of acupuncture points. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 1975; Nov.:533-535. (ref.nr. 98 in Sims 1997)
 55. Zhu ZX: Research advances in the electrical specificity of meridians and acupuncture points. *American Journal of Acupuncture* 1981; 9:203-216. (ref.nr. 99 in Sims 1997)
 56. Ovechkin A, Lee SM, Kim KS: Thermovisual evaluation of acupuncture points. *Acupuncture and Electrotherapeutics Research* 2001; 26(1-2):11-23
 57. Eory A: In-vivo skin respiration (CO₂) measurements in the acupuncture loci. *Acupuncture and Electrotherapeutics Research* 1984; 9(4):217-223
 58. Travell J, Rinzler SH: The myofascial genesis of pain. *Postgraduate Medicine Journal* 1952; 11:425-434
 59. Melzack R, Stillwell DM, Fox EJ: Trigger points and acupuncture points for pain: correlation and implications. *Pain* 1977; 3:3-23. (ref.nr. 31 in Liao 2000, ref.nr. 20 in Sims 1997)
 60. Birch S: Trigger point-acupuncture point correlations revisited. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2003; 9(1):91-103
 61. Chan SHH: What is being stimulated in acupuncture; evaluation of the existence of a specific substrate. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1984; 8:25-33. (ref. in Hfst. 1 Kho 1991)
 62. Chen GB, Li SC, Jiang CC: Clinical study on neurophysiological and biochemical basis of acupuncture analgesia. *American Journal of Chinese Medicine* 1986; 14:86-95. (ref.nr. 141 in Kho 1997)
 63. Levy B, Matsumoto T: Pathophysiology of acupuncture: nervous system transmission. *American Surgery* 1975; 41:378-384
 64. Shen E: Participation of descending inhibition in acupuncture analgesia; in: Zhang XT, (ed): *Research on acupuncture, moxibustion and acupuncture analgesia*. Beijing, Science Press, 1986, pp 31-38. (ref.nr. 9 in Sims 1997)
 65. Chiang CY, Chiang CT: Peripheral afferent pathways for acupuncture analgesia. *Scientia Sinica* 1973; 16:210-217. (ref. nr. 41 in Kho 1997, ref. nr. 12 in Sims 1997)
 66. LeBars D, Willer JC: Pain modulation triggered by high-intensity stimulation: implication for acupuncture analgesia?; in: Sato A, Li P, Campbell J, (eds): *Acupuncture: is there a physiological basis?* Amsterdam, Elsevier, 2002, pp 11-29
 67. Toda K: Afferent nerve characteristics during acupuncture stimulation; in: Sato A, Li P, Campbell J, (eds): *Acupuncture: is there a physiological basis?* Amsterdam, Elsevier, 2002, pp 49-61
 68. Pomeranz B, Paley D: Electroacupuncture hypalgesia is mediated by afferent nerve impulses: an electrophysiological study in mice. *Experimental Neurology* 1979; 66:398-402. (ref.nr. 25 in Kho 1997)
 69. Lu GW: Characteristics of afferent nerve fibre innervation on point zusanli. *American Journal of Physiology* 1983; 245:606-612. (ref.nr. 44 in Kho 1997)
 70. Wagman IH, Dong WK, McMillan JA: Possible physiological basis for acupuncture analgesia. *American Journal of Chinese Medicine* 1976; 4:31-331. (ref.nr. 45 in Kho 1997)
 71. Han JS: On the mechanism of acupuncture analgesia. *Acupuncture Research* 1984; 3:236-245. (ref.nr. 15 in Sims 1997)
 72. Han JS, Terenius L: Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1982; 22:193-220. (ref.nr. 165 in Kho 1997, ref.nr. 14 in Sims 1997)
 73. Chung JM, Lee KH, Hori Y, Endo K, Willis WD: Factors influencing peripheral nerve stimulation produced inhibition of primate spinothalamic tract cells. *Pain* 1984; 19:277-293. (ref.nr. 46 in Kho 1997)
 74. Carlsson CPO: Acupuncture mechanisms for clinical long-term effects, a hypothesis; in: Sato A, Li P, Campbell J, (eds): *Acupuncture: is there a physiological basis?* Amsterdam, Elsevier, 2002, pp 31-48
 75. Man F: Acupuncture analgesia. Report of 100 experiments. *British Journal of Anaesthesia* 1974; 46:361-364. (ref.nr. 8 in Carlsson 2002)
 76. Wall PD, Dubner R: Somatosensory pathways. *Annual Review of Physiology* 1972; 34:315-336. (ref.nr. 9 in Liao 2000)
-

77. Chiang CY, Liu JY, Chu TH, Pai YH, Chang SC: Studies on spinal ascending pathway for effect of acupuncture analgesia in rabbits. *Scientia Sinica* 1975; 18:651-658. (ref.nr. 53 in Kho 1997, ref.nr. 8 in Liao 1997)
78. Section of acupuncture anesthesia of the second laboratory of Shanghai institute of Physiology: Knowing the mechanism of acupuncture anaesthesia in practice. *Scientia Sinica* 1976; 22:342-347. (ref.nr. 6 in Liao 2000)
79. Yaksh TL, Hammond DL: Peripheral and central substrates involved in the rostral transmission of nociceptive information. *Pain* 1982; 13:1-85. (ref.nr. 1 in Kho 1997)
80. Chapman CR, Chen AC, Bonica JJ: Effects of intrasegmental electrical acupuncture on dental pain: evaluation by threshold estimation and sensory decision theory. *Pain* 1977; 3:213-227. (ref.nr. 27 in Kho 1997)
81. Wu CP, Chao CC, Wei JY: Inhibitory effect produced by stimulation of afferent nerves on response of cat to noxious stimulus. *Scientia Sinica* 1974; 17:688-697. (ref.nr. 68 in Kho 1997)
82. Dickhaus Hv, Pauser G, Zimmermann M: Inhibition in the spinal cord: a neural mechanism of hypalgesia produced by acupuncture. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 1978; 90:59-64. (ref.nr. 20 in Kho 1997)
83. Duggan AW, Foong FW: Bicuculline and spinal inhibition produced by dorsal column stimulation in the cat. *Pain* 1985; 22:249-259. (ref.nr. 17 in Sims 1997)
84. Handwerker HO, Iggo A, Zimmermann M: Segmental and supraspinal actions on dorsal horn neurons responding to noxious and non-noxious skin stimuli. *Pain* 1975; 1:147-165. (ref.nr. 50 in Kho 1997)
85. Zhang XT: Interaction in thalamus of afferent impulses from acupuncture point and site of pain. *Chinese Medical Journal* 1980; 93:1-8. (ref.nr. 54 in Kho 1997)
86. Hamba M, Toda K: Rat hypothalamic arcuate neuron response in electroacupuncture-induced analgesia. *Brain Research* 1988; 21:31-35. (ref.nr. 55 in Kho 1997)
87. Yin QZ, Duanmu ZX, Guo SY, Yu XM: Role of hypothalamic arcuate nucleus in acupuncture analgesia: a review of behavior and electro-physiological studies. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 1984; 4:103-110. (ref.nr. 56 in Kho 1997)
88. Du HJ, Chao YF: Localization of central structures involved in descending inhibitory effect of acupuncture on viscerosomatic reflex discharges. *Scientia Sinica* 1976; 19:137-148. (ref.nr. 57 in Kho 1997)
89. Shen E, Ma WH, Lan C: Involvement of descending inhibition in the effect of acupuncture on the splanchnically evoked potential in the orbital cortex of the cat. *Scientia Sinica* 1978; 21:677-685. (ref.nr. 58 in Kho 1997)
90. Kaada B, Jorum E: Analgesia induced by trigeminal nerve stimulation (electroacupuncture) abolished by nuclei raphe lesions in the rat. *Acupuncture and Electrotherapeutics Research* 1979; 4:221-234. (ref.nr. 59 in Kho 1997)
91. Toda K: Response of raphe neurons after acupuncture stimulation in the rat. *Brain Research* 1982; 242:350-353. (ref.nr. 60 in Kho 1997)
92. Du HJ, Kitahata LM, Thalhammer JG, Zimmermann M: Inhibition of nociceptive neuronal responses in the cat's spinal dorsal horn by electrical stimulation and morphine microinjection in nucleus raphe magnus. *Pain* 1984; 19:249-257. (ref.nr. 61 in Kho 1997)
93. Chang HT: Integrative action of thalamus in the process of acupuncture for analgesia. *Scientia Sinica* 1973; 16:25-60. (ref.nr. 11 in Liao 2000)
94. Takeshige C: Differentiation between acupuncture and non-acupuncture points by association with an analgesic inhibitory system. *Acupuncture and Electrotherapeutics Research* 1985; 10:195-203. (ref.nr. 16 in Kho 1997, ref.nr. 28 in Sims 1997)
95. Andersson SA, Ericson T, Holmgren E, Lindqvist G: Electroacupuncture effect on pain threshold measured with electrical stimulation of teeth. *Brain Research* 1973; 63:393-396. (ref.nr. 33 in Sims 1997)
96. Huang C, Li XC, Zhang CC: Effect of electrical stimulation of midbrain periaqueductal grey on acupuncture analgesia in rats. *Acta Physiologica Sinica* 1982; 34:343-357. (ref.nr. 35 in Sims 1997)
97. Behbehani MM: Evidence that an excitatory connection between the PAG and nucleus raphe magnus mediates stimulation produces analgesia. *Brain Research* 1979; 170:85-93. (ref.nr. 36 in Sims 1997)
98. Bowsher D: Role of the reticular formation in responses to noxious stimulation. *Pain* 1976; 2:361-378. (ref.nr. 16 in Liao 2000)

99. Oliveras JL, Besson JM, Guilbad G, Liebeskind JC: Behavioural and electrophysiological evidence of pain inhibition from midbrain stimulation in the cat. *Experimental Brain Research* 1974; 20:32-44. (ref.nr. in Sims 1997)
100. Melzack R, Melinkoff RF: Analgesia produced by brain stimulation: evidence of a prolonged onset period. *Experimental Neurology* 1974; 43:369-374. (ref.nr. 15 in Liao 2000)
101. Randall DJ, Burggren W, French K: Behavior: initiation, patterns and control; in: Allen D, Ueno K, Ahr K, (eds): *Eckert Animal physiology*. San Fransisco, Freeman, 1997, pp 405-463
102. Hammond DL: Control systems for nociceptive afferent processing: the descending inhibitory pathways; in: Yaksh TL, (ed): *Spinal afferent processing*. New York, Plenum, 1986, pp 363-390. (ref.nr. 65 in Kho 1997)
103. Bowsher D: The physiology of stimulation produced analgesia. *Acupuncture in Medicine* 1991; 9:58-62. (ref.nr. 13 in Sims 1997)
104. Ju G, Shu S: Somatotopic projection of the raphe nuclei to spinal dorsal horn in the cat - a horseradish peroxidase study; in: Zhang XT, (ed): *Research on acupuncture, moxibustion and acupuncture anaesthesia*. Beijing, Science Press, 1986, pp 516-528. (ref.nr. 40 in Sims 1997)
105. Bing Z, Villaneuva L, LeBars D: Acupuncture-evoked responses of nubucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla. *Neuroscience* 1991; 44:693-703. (ref.nr. 26 in Sims 1997)
106. Zhao ZQ, Shao DH, Yang ZQ: Inhibition of evoked discharges of posterior nuclear group of thalamus induced by stimulation of central grey matter, caudate nucleus by electroacupuncture in waking rabbits; in: Zhang XT, (ed): *Research on acupuncture, moxibustion and acupuncture anaesthesia*. Beijing, Science Press, 1986. (ref.nr. 29 in Sims 1997)
107. Zhang G, Wei J, Zhou L: Effect of stimulation of midbrain raphe nucleus on discharges of nociceptive neurons in the nucleus parafascicularis of the thalamus and its significance in acupuncture analgesia; in: Zhang XT, (ed): *Research on acupuncture, moxibustion and acupuncture anaesthesia*. Beijing, Science Press, 1986, pp 82-92. (ref.nr. 30 in Sims 1997)
108. He LF, Xu SF, Jiang CC: Role of caudate nucleus in acupuncture analgesia; in: Zhang AZ, Chang HT, (eds): *Research on acupuncture, moxibustion and acupuncture anaesthesia*. Beijing, Science Press, 1986, pp 146-157. (ref. in Cao 2002)
109. Han JS, Yu LC, Shi YS: A mesolimbic loop of analgesia, III: a neuronal pathway from nucleus accumbens to periaqueductal grey. *Asia Pacific Journal of Pharmacology* 1986; 1:17-22. (ref.nr. 167 in Kho 1997)
110. Lung CH, Sun CJ, Tsao YL: An observation of the humoral factor in acupuncture analgesia in rats. *American Journal of Chinese Medicine* 1974; 2:203-205. (ref.nr. 72 in Kho 1997)
111. Ulett GA, Han S, Han JS: Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. *Biological Psychiatry* 1998; 44(2):129-138
112. Martini A: Neural tissue; in: Corey PF, (ed): *Fundamentals of anatomy and physiology*. Upper saddle river, New Jersey, Prentice Hall, 2001, pp 360-405
113. Messing RB, Lytle LD: Serotonin-containing neurons: their possible role in pain and analgesia. *Pain* 1977; 4:1-21. (ref.nr. 76 in Kho 1997)
114. Li SJ, Han JS: Analgesic effect of serotonin and morphine in spinal cord of the rat. *Acta Physiologica Sinica* 1986; 38:19-25. (ref.nr. 77 in Kho 1997)
115. McLennan H, Gilfillan K, Heap Y: Some pharmacological observations on the analgesia induced by acupuncture in rabbits. *Pain* 1977; 3:229-238. (ref.nr. 18 in Kho 1997)
116. Chiang CY, Tu HC, Chao YF, Pai YH, Ku HK, Cheng JK, Shan HY, Yang FY: Effects of electrolytic lesions or intracerebral injections of 5,6-dihydroxytryptamine in raphe nuclei on acupuncture analgesia in rats. *Chinese Medical Journal* 1979; 92:127-136. (ref.nr. 82 in Kho 1997)
117. Jin G, Zhang Z, Yu L: Role of brain serotonergic and catecholaminergic systems in acupuncture analgesia; in: Zhang XT, (ed): *Research on acupuncture, moxibustion and acupuncture anaesthesia*. Beijing, Science Press, 1986, pp 317-331. (ref.nr. 78 in Sims 1997)
118. Du HJ, Shen E, Dong XW: Effect on acupuncture analgesia by (sic) injection of 5,6-dihydroxytryptamine in cat: a neurophysiological, neurochemical and fluorescence histochemical study. *Acta Zoologica Sinica* 1978; 24:11-20. (ref.nr. 81 in Sims 1997)
119. Han JS, Tang J, Ren MF, Zhou ZF, Fan SG, Qiu XC: Central neurotransmitters and acupuncture analgesia. *American Journal of Chinese Medicine* 1980; 8:331-348. (ref.nr. 84 in Kho 1997)
120. Han CS, Chou PH, Lu CC, Lu LH, Yang TH, Jen MF: The role of central 5-hydroxytryptamine in acupuncture analgesia. *Scientia Sinica* 1979; 22:91-104. (ref.nr. 79 in Kho 1997)

121. Tsai HY, Lin JG, Inoki R: Further evidence for possible analgesic mechanism of electroacupuncture: effects on neuropeptides and serotonergic neurons in rat spinal cord. *Japanese Journal of Pharmacology* 1989; 49:181-185. (ref.nr. 87 in Kho 1997)
122. MacDonald AJR: Getting under the skin. *Nursing Times* 1986; 14:47-48. (ref.nr. 82 in Sims 1997)
123. Praag HMv: Depression. *Lancet* 1983; 2:912. (ref.nr. 83 in Sims 1997)
124. Payne R, Gonzales G: Pathophysiology of pain in cancer and other terminal diseases; in: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, (eds): *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford, Oxford Medical Publications, 1993, pp 140-148
125. Su SY, Han JS, Zhai QZ, Liang XN, Tang J, Ren MF, Wu WY: The effect of dihydroxyphenylserine (DOPS) on electroacupuncture analgesia in rats; in: Han JS, (ed): *The neurochemical basis of pain relief by acupuncture; A collections of papers*. Beijing, Medical Science Press, 1984, pp 122-123. (ref.nr. 90 in Kho 1997)
126. Han JS, Re MF, Tang J, Fan SG, Xu JM, Guan XM: The role of central catecholamine in acupuncture analgesia. *Chinese Medical Journal* 1979; 92:793-800. (ref.nr. 88 in Kho 1997)
127. Cao XD, He LF, Xu XF: The role of PAG in acupuncture analgesia. *Second National Symposium of Acupuncture and Moxibustion and Acupuncture Anaesthesia* 1984;639. (ref.nr. 92 in Sims 1997)
128. Xie CW, Tang J, Han JS: Central norepinephrine in acupuncture analgesia: differential effects in brain and spinal cord; in: Takagi H, Simon EJ, (eds): *Advances in endogenous and exogenous opioids: proceedings of the international narcotics research conference*. Tokyo, Medical Science Press, 1987, pp 288-290. (ref.nr. 91 in Kho 1997)
129. Zhang WH, Shen YC: Change in levels of monoamine neurotransmitters and their main metabolites of rat brain after electric acupuncture treatment. *International Journal of Neuroscience* 1981; 15:147-149. (ref.nr. 86 in Kho 1997)
130. Sun AY, Boney F, Lee DZ: Electroacupuncture alters catecholamines in brain regions of rats. *Neurochemical Research* 1984; 10:251-258. (ref.nr. 89 in Kho 1997)
131. Ren MF, Tu ZP, Han JS: The effect of hemicholine, choline, atropine and eserine on electroacupuncture analgesia in rats; in: Han JS, (ed): *The neurochemical basis of pain relief by acupuncture ; a collection of papers*. Beijing, Medical Science Press, 1987, p 151. (ref.nr. 95 in Kho 1997)
132. Ge Z, Huang W, Wang Z, Song W: The relation between acupuncture anaesthesia and neurotransmitters and enzymes of locus coeruleus and raphe nucleus; in: Zhang XT, (ed): *Research on acupuncture, moxibustion and acupuncture anaesthesia*. Beijing, Science Press, 1986, pp 558-567. (ref.nr. 86 in Sims 1997)
133. Wang CY, Yu B, Liu XC: The influence of electroacupuncture on the acetylcholine levels in various regions of rat brain. *National Symposium of Acupuncture and Moxibustion and Acupuncture Anaesthesia*, 1979
134. Zhu JQ, Li CB, Xu F, Liang WJ: Relationship of the metabolism of GABA in mice brain to electroacupuncture analgesia; in: Zhang XT, (ed): *Research on acupuncture, moxibustion and acupuncture anaesthesia*. Beijing, Science Press, 1986. (ref.nr. 89 in Sims 1997)
135. Han JS: Central neurotransmitters and acupuncture analgesia; in: Pomeranz B, Stux G, (eds): *Scientific bases of acupuncture*. Berlin, Springer Verlag, 1989, pp 7-33. (ref.nr. 97 in Kho 1997)
136. Fan SG, Qu ZC, Zhe QZ, Han JS: GABA: antagonistic effect on electroacupuncture analgesia and morphine analgesia in rat. *Life Science* 1982; 31:1225-1228. (ref.nr. 96 in Kho 1997)
137. Pomeranz B: Acupuncture research related to pain, drug addiction and nerve regeneration; in: Pomeranz B, Stux G, (eds): *Scientific bases of acupuncture*. Berlin, Springer Verlag, 1989, pp 35-52. (ref.nr. 99 in Kho 1997)
138. Pomeranz B, Nguyen P: Intrathecal diazepam suppresses nociceptive reflexes and potentiates electroacupuncture effects and pentobarbital rats. *Neuroscience Letters* 1987; 77:316-320. (ref.nr. 98 in Kho 1997)
139. Mayer DJ, Price DD, Barber J, Raffi A: Acupuncture analgesia: evidence for activation of a pain inhibitory system as a mechanism of action; in: Bonica JJ, Albe-Fessard D, (eds): *Advances in pain research therapy*. New York, Raven Press, 1976, pp 751-754. (ref.nr. 106 in Kho 1997)
140. Pomeranz B, Chiu D: Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. *Life Science* 1976; 19:1757-1762. (ref.nr. 107 in Kho 1997, ref.nr. 12 in Liao 2000)
141. Ha H, Tan EC, Fukunaga H, Aochi O: Naloxone reversal of acupuncture analgesia in the monkey. *Experimental Neurology* 1981; 73:298-303. (ref.nr. 110 in Kho 1997, ref. nr. 65 in Sims 1997)

142. Chung JM, Fang ZR, Cargil CL, Willis WD: Prolonged, naloxone-reversible inhibition of the flexion reflex in the cat. *Pain* 1983; 15:35-53. (ref.nr. 112 in Kho 1997)
143. Jiang ZY, Ye Q, Shen YT, Zhu FX, Tang SQ, Liang NJ, Zeng XC: Effects of naloxone on experimental acupuncture analgesia evaluated by sensory decision theory. *Acta Zoologica Sinica* 1978; 24(1):1-10. (ref. in Cao 2002)
144. Sjölund B, Eriksson M: Electroacupuncture and endogenous morphines. *Lancet* 1976; 2:1085. (ref.nr. 21 in Liao 2000)
145. Zhang AZ, Pan XP, Xu SF: Endorphins and acupuncture analgesia. *Chinese Medical Journal* 1981; 93:673-680. (ref.nr. 50 in Sims 1997)
146. Peets JM, Pomeranz B: Acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation analgesia is influenced by spinal cord endorphins but not serotonin: an intrathecal pharmacological study; in: Fields HL, (ed): *Advances in pain research and therapy*. New York, Raven Press, 1985, pp 519-525. (ref.nr. 126 in Kho 1997)
147. Han JS: Tolerance to electroacupuncture and its cross tolerance to morphine. *Neuropharmacology* 1981; 20:593-596. (ref.nr. 145 in Kho 1997 en ref. in Ulett 1998)
148. Zhou Z, Xuan Y, Wu W, Han J: Tolerance to electroacupuncture and its cross tolerance to morphine in rabbits; in: Han JS, (ed): *The neurochemical basis of pain relief by acupuncture; a collection of papers*. Beijing, Medical Science Press, 1987, p 360. (ref.nr. 146 in Kho 1997)
149. He LF: Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. *Pain* 1987; 31:99-121. (ref.nr. 119 in Kho 1997)
150. Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control systems: brain stem spinal pathways & endorphin circuitry. *Annual Review of Neuroscience* 1984; 7:309-338. (ref.nr. 158 in Kho 1997)
151. Vacca-Galloway LL, Naftchi NE, Arakawa K, Guan XM, Ai MK: Alterations of immunoreactive substance P and enkephalins in rat spinal cord after electroacupuncture. *Peptides* 1985; 6:177-188. (ref.nr. 159 in Kho 1997)
152. Conrath-Verrier M, Dietl M, Arluisson M, Cesselin F, Burgoin S, Hamon M: Localization of met-enkephalin-like immunoreactivity within pain-related nuclei of the cervical spinal cord, brainstem and midbrain in the cat. *Brain Research Bulletin* 1983; 11:587-604. (ref.nr. 160 in Kho 1997)
153. Dirksen R: Opioid receptors and pain. *Pharmaceutisch Weekblad* 1990; 12:41-45. (ref.nr. 161 in Kho 1997)
154. Hayes R, Price DD, Dubner R: Naloxone antagonism as evidence for narcotic mechanisms. *Science* 1977; 196:600. (ref.nr. 102 in Kho 1997)
155. Jin WQ, Zhou ZF, Han JS: Electroacupuncture and morphine analgesia potentiated by bestatin and thiorphan administered to the nucleus accumbens of the rabbit. *Brain Research* 1986; 380(2):317-324. (ref.nr. 105 in Kho 1997)
156. Ehrenpreis S: Pharmacology of enkephalinase inhibitors: animal and human studies. *Acupuncture and Electrotherapeutics Research* 1985; 10:203-308. (ref.nr. 116 in Kho 1997)
157. Cheng RS, Pomeranz B: A combined treatment with D-amino acids and electroacupuncture produces a greater analgesia than either treatment alone; naloxone reverses these effects. *Pain* 1980; 8(2):231-236. (ref.nr. 117 in Kho 1997)
158. Zhou K: Neurochemical mechanisms of acupuncture analgesia. *Pain and Headache* 1987; 9:266-282. (ref.nr. 104 in Kho 1997)
159. Takeshige C: Mechanism of acupuncture analgesia based on animal experiments; in: Pomeranz B, Stux G, (eds): *Scientific bases of acupuncture*. Berlijn, Springer Verlag, 1989, pp 53-78. (ref.nr. 118 in Kho 1997)
160. Hyodo M, Kitade T, Hosoka E: Study on the enhanced effect induced by phenylalanine during acupuncture analgesia in humans; in: Bonica JJ, Lindblom U, Iggo A, (eds): *Advances in pain research and therapy*. New York, Raven Press, 1983, pp 577-582. (ref.nr. 120 in Kho 1997)
161. Clement-Jones V, MacLoughlin L, Tomlin S, Besser GM, Rees LH, Wen HL: Increased β -endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *Lancet* 1980; ii:946-948. (ref.nr. 138 in Kho 1997, ref.nr. 47 in Sims 1997)
162. Kiser RS, Khatami MJ, Gatchel RJ: Acupuncture relief of chronic pain syndrome correlates with increased plasma met-enkephalin concentrations. *Lancet* 1983; ii(8364):1394-1396. (ref.nr. 48 in Sims 1997)

163. Xie GX, Han JS, Holtt V: Electroacupuncture analgesia blocked by microinjection of anti- β -endorphin antiserum into periaqueductal grey of the rabbit. *International Journal of Neuroscience* 1983; 18:287-292. (ref. in Ulett 1998)
164. Cheng R, Pomeranz B: Dexamethasone partially reduces an 2% saline-treatment abolished electroacupuncture analgesia: these findings implicate pituitary endorphins. *Life Science* 1979; 24:1481-1486
165. Pomeranz B, Cheng R, Law P: Acupuncture reduces electrophysical and behavioral responses to noxious stimuli: pituitary is implicated. *Experimental Neurology* 1977; 54:172-178. (ref.nr. 123 in Kho 1997, ref.nr. 13 in Liao 2000)
166. Tang J, Han JS: Changes in opioid activity in brain and pituitary during electroacupuncture analgesia in rat; in: Han JS, (ed): *The neurochemical bases of pain relief by acupuncture; a collection of papers*. Beijing, Medical Science Press, 1987, p 203. (ref.nr. 127 in Kho 1997)
167. Tang J, Wang W, Yang XS, Han JS: Pituitary opioids as related to electroacupuncture analgesia in the rat: the effect of adrenalectomy and dexamethocin; in: Han JS, (ed): *The neurochemical basis of pain relief by acupuncture; a collection of papers*. Beijing, Medical Science Press, 1987, p 204
168. He L, Lu R, Zhuang S, Zhang X, Pan X: Possible involvement of opioid peptides of caudate nucleus in acupuncture analgesia. *Pain* 1985; 23:83-93. (ref.nr. 129 in Kho 1997)
169. Fu TC, Halenda SP, Dewey WL: The effect of hypophysectomy on acupuncture analgesia in the mouse. *Brain Research* 1980; 202:33-39. (ref.nr. 124 in Kho 1997, ref.nr. 67 in Sims 1997)
170. Salar G, Job I, Mingrino S, Bosio A, Trabucchi M: Effect of transcutaneous electrotherapy on CSF β -endorphin content in patients without pain problems. *Pain* 1981; 10:169-172. (ref.nr. 135 in Kho 1997)
171. Sjölund B, Terenius L, Erikson M: Increased cerebrospinal fluid levels of endorphins after electroacupuncture. *Acta Physiologica Scandinavica* 1977; 100:382-384. (ref.nr. 136 in Kho 1997)
172. Xu SL, Fu ZL, Xiang MJ, Lu ZS, Yang J, Zhao SL: The effect of manual acupuncture analgesia and its relation to blood level of endorphins and histamine and the suggestibility in humans; in: Han JS, (ed): *The neurochemical basis of pain relief by acupuncture; a collection of papers*. Beijing, Medical Science Press, 1987, pp 232-233. (ref.nr. 137 in Kho 1997)
173. Panerei AE, Martini A, Abbate D, Villani R, de Benedittis G: β -endorphin, met-enkephalin and β -lipotropin in chronic pain and electroacupuncture; in: Bonica JJ, Lindblom U, Iggo A, (eds): *Advances in pain research and therapy*. New York, Raven Press, 1983, pp 543-547. (ref.nr. 139 in Kho 1997)
174. Zhang AZ: Endorphin and acupuncture analgesia research in the People's Republic of China (1975-1979). *Acupuncture and Electrotherapeutics Research* 1980; 5:131-146
175. Port A, Dionne R, Ng L, Bragin E, Moody TW, Pert CB: Alterations in rat central nervous system endorphins following transauricular electroacupuncture. *Brain Research* 1981; 224:83-93. (ref.nr. 142 in Kho 1997)
176. Lagerwey E, Nelis PC: The twitch in horses: a variant of acupuncture. *Science* 1984; 225:1172-1173. (ref.nr. 143 in Kho 1997)
177. Han JS, Ding XZ, Fan SG: The frequency as the cardinal determinant for electro acupuncture analgesia to be reversed by naloxone. *Acta Physiologica Sinica* 1986; 38:475-482. (ref. in Cao 2002)
178. Cheng RSS, Pomeranz B: Electro-acupuncture analgesia could be mediated by at least two pain-relieving mechanisms; endorphin and non-endorphin systems. *Life Science* 1979; 25:1957-1962. (ref.nr. 62 in Sims 1997)
179. Han JS: Antibody microinjection technique as a tool to clarify the role of opioid peptides in acupuncture analgesia. *Pain* 1984; 2:667. (ref.nr. 130 in Kho 1997)
180. Xie GX, Han JS: Analgesia produced by electroacupuncture of different frequencies is mediated by different varieties of opioid peptides in the spinal cord. *Science Bulletin* 1988; 30:385-391. (ref. in Cao 2002)
181. Fei H, Xie GX, Han JS: Differential release of met-enkephalin and dynorphin in spinal cord by electroacupuncture of different frequencies. *Chinese Science Bulletin* 1986; 31:1512-1515. (ref. in Ulett 1998)
182. Han CS, Tang J, Fan SG, Jen MF, Zhou ZF, Zhan WQ, Liang XN: Central 5-hydroxytryptamine, opiate-like substances and acupuncture analgesia; in: Way EL, (ed): *Endogenous and exogenous opiate agonists and antagonists*. New York, Pergamom, 1980, pp 205-208. (ref.nr. 164 in Kho 1997)
183. Sawynok J, Pinsky C, LaBella FS: Minireview on the specificity of naloxone as an opiate antagonist. *Life Science* 1979; 25:1621-1632. (ref.nr. 101 in Kho 1997)

-
184. Moriyama T: Microneurographic analysis of the effects of acupuncture stimulation on sympathetic muscle nerve activity in humans: excitation followed by inhibition. *Journal of the Physiological Society of Japan* 1987; 49:711-721. (ref. uit Andersson 1995)
 185. Andersson S, Lundeberg T: Acupuncture from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Medical Hypotheses* 1995; 45:271-281. (ref.nr. 1 in Lundeberg 2002)
 186. Bossut DF, Mayer DJ: Electroacupuncture analgesia in rats: naltrexone antagonism is dependent on previous exposure. *Brain Research* 1991; 549:47-51. (ref.nr. 29 in Carlsson 2002)
 187. Head H: On disturbances of sensation with especial reference to the pain of visceral diseases. *Brain* 1893; 16:1-133. (ref.nr. 27 in Liao 2000)
 188. Knox VJ, Shum K: Reduction of cold pressure pain with acupuncture analgesia in high and low hypnotic subjects. *Journal of Psychology* 1977; 86:639-643. (ref.nr. 112 in Sims 1997)
 189. Goldstein A, Hildgard ER: Failure of opiate antagonist naloxone to modify hypnotic analgesia. *Proceedings of the National Academy of Science* 1975; 72:2041-2043. (ref.nr. 41 in Liao 2000)
 190. Mayer DJ, Price DD, Raffi A: Acupuncture hypalgesia: evidence for activation of a central control system as a mechanism of action. *Proceedings of the First World Congress on Pain* 1977. (ref.nr. 40 in Liao 2000)
 191. Liao SJ, Wen KK: Patient's hypnotizability and their responses to acupuncture treatments for pain relief. A preliminary statistical study. *American Journal of Acupuncture* 1976; 4:263-268. (ref.nr. 37 in Liao 2000)
 192. Liao SJ: Acupuncture, hypnotizability and chronic low back pain syndrome. *International Association for the Study of Pain Eastern USA, Regional Chapter First Annual Scientific Meeting* 21-10-1977 (ref.nr. 39 in Liao 2000)
 193. Liao SJ: Use of acupuncture for relief of head pain. *American Dental Association, 118th Annual Session* 10-10-1977 (ref.nr. 38 in Liao 2000)
 194. Barker-Bausell R, Lao L, Bergman S, Lee WL, Berman BM: Is acupuncture analgesia an expectancy effect? Preliminary evidence based on participants' perceived assignments in two placebo-controlled trials. *Evaluation and the Health Professions* 2005; 28(1):9-26
 195. Broek Mvd. Zo'n naald doet altijd wel iets. *Acupunctuur; ook prikken op verkeerde plaatsen in de huid hebben volgens studies effect. De Volkskrant* , B03. 2005.
 196. Eek A. Lukraak prikken helpt ook. *Bionieuws* 14, 5. 2005.
 197. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150(699):971-979

Figuren:

Voorkant	Huiddoorsnede	[42], p. 272
	Naald	© Janneke Eppenga
Inleiding	Chi	http://www.pswift.freemove.co.uk/Taichikung.htm
Hfst. 2	Pijn- en tastsensoren	Uitsnede uit [42], p. 272
	Fig. 1 Segmenten	[21], p. 205
	Fig. 2 Dorsale hoorn	Bewerkt van http://thalamus.wustl.edu/course/body.html
	Fig. 3 Pijnpad	[21], p. 207
	Fig. 4 Tastpad	[21], p. 206
Hfst. 3	Meridianen en punten	http://www.holistic-online.com/Acupuncture/acp_meridians.htm
	Fig. 5 BongHan	[39]
	Fig. 6 Meissner/Krause	[43], p. 201
Hfst. 4	Sensorische zenuw	Bewerkt van http://fourteen.apptechnc.net/~windelspecht/nervous/
	Fig. 7 Afferenten	http://faculty.washington.edu/chudler/cv.html
	Fig. 8 PAG remming	[21], p. 212
	Fig. 9 Hersenschema	© Janneke Eppenga
Hfst. 5	Synaps	Bewerkt van http://www.unis.org/UNIScienceNet/Synapse.jpg
Hfst. 6	Papaver	http://www.2020site.org/opium/
Hfst. 7	Denker	http://www.werner-blattner.de/downloads/downloads.html
Conclusie	Zenuw met naald	Bewerkt van http://fourteen.apptechnc.net/~windelspecht/nervous/