Meridianen in metabolisch perspectief

Karin Krommenhoek 9 juni 2024

Regulier beschouwd is een meridiaan geen geaccepteerd begrip en niet aan te wijzen in het lichaam als een fysieke structuur. Binnen de traditionele Chinese geneeswijzen worden meridianen beschouwd als een verzameling van met elkaar samenhangende kenmerken. De verticale lijn waarmee een meridiaan meestal mee wordt afgebeeld op het lichaam is een abstractie is van deze kenmerken. Ik wil graag een beeld geven hoe meridianen zouden kunnen ontstaan, gebruik makend van de reguliere Westers-Medische biochemie en fysiologie. Een technisch verhaal. In het verhaal is ook aandacht voor de polsdiagnose, omdat deze informatie geeft over de te volgen strategie, en een indicatie of de behandeling op het goede spoor zit. Startpunt zijn de spieren langs het traject van een meridiaan, en de mitochondria in de spieren die energie leveren. Een set spieren is actief tijdens gedrag, inclusief de aansturing via betrokken zenuwen en hersenen. Na uitvoer van het gedrag herstelt het immuunsysteem de lichte slijtage die heeft plaatsgevonden in spieren, zenuwen en bindweefsel. Acupunctuur kan bij hapering in het herstelproces, een zetje geven aan dit herstel. Mits het zelf-genezend vermogen daartoe in staat is. De laatste jaren komt er steeds meer aandacht voor het feit, hoe belangrijk het is voor je gezondheid om te bewegen en goed te slapen. Dit fit met het voorgestelde model.

De inhoud van dit verhaal is geschreven aan de hand van persoonlijke inzichten. Gedeeltelijk is het wetenschappelijk onderbouwd, gedeeltelijk bestaat het uit hypotheses. De biochemie en fysiologie is voor mij toegankelijk vanuit mijn achtergrond, de universitaire studie Moleculaire levenswetenschappen, en vanuit mijn neurofysiologisch gerichte promotieonderzoek. Het is op geen enkel moment de bedoeling om hiermee medisch advies te verstrekken, of een medische diagnose te stellen. Ik wijs dan ook elke verantwoordelijkheid hieromtrent af. De manier waarop ik acupunctuur uitoefen in mijn praktijk, is gebaseerd op protocollen volgens de Traditionele Chinese Geneeswijze, zoals deze onderwezen wordt op de door mij in 2011 afgeronde acupunctuur opleiding en in 2008 afgeronde Shiatsu opleiding.

Inhoud:

1. Meridianen, gedrag en mitochondria 2
2. Mitochondria invloed op warmte, energie en bepaalde bouwstoffen 4
3. Locatie van de been meridianen en variatie in omgevingstemperatuur en spiergebruik 7
4. Hypothese: cofactoren koper zink en magnesium beïnvloeden biochemie tijdens jagen, eten en slapen 9
5. Circadiaans ritme in koper-, zink en magnesiumionen in bloedsomloop en in hersenen 11
6. Evolutie: ontstaan van rol van zinkionen en koperionen in het organisme 13
7. Kwaliteit van bindweefsel rond een acupunctuurpunt 14
8. Polsdiagnose 15
9. Lever: invloed op energie (Qi) in de meridianen 24
10. Een paar toepassingen van acupunctuur bij opvliegers, depressie, zwangerschapswens, pijn 29
11. Invloed van acupunctuur op hormonen en neurotransmitters (hypothetisch) 30
12. Neurofysiologie na acupunctuur voor pijnklachten 31
13. Het immuunsysteem, het autonome zenuwstelsel en acupunctuur 43
14. Acupunctuur: elke meridiaan is geassocieerd met een ander orgaan. 44
15. Samengevat: voorstel voor een werkingsmechanisme van acupunctuur 46

Bijlagen:

1.Tongdiagnose 49
2. Ontstaan van lichaamskaart afgebeeld op de oorschelp 50
3. Ontstaan van rechtshandigheid en asymmetrie tussen linker en rechtercortex 56
4. Regulatie van zink en metallothioneine in mitochondria 59
5. Wondgenezing, koper en zink 62
6. Slaapspindels afwezig bij chronische pijn, slaapspindels terug na acupunctuur 64
7. Voedende en controlerende cyclus (sheng en ke cyclus) 65
8. Damp en zwaarlijvigheid 68
9: Bijdrage van supplementaire motor area aan meridiaan mogelijk? 69
10: Effect van acupunctuur bij chronische pijn gemeten met somatosensorische evoked potentials 70
Literatuur 71

1. Meridianen, gedrag en mitochondria

Een manier om tegen meridianen aan te kijken is om ze te beschouwen als een hoofdroute van immuun cellen. Bepaalde immuun cellen inspecteren continu het lichaam, waarbij ze zich blijven verplaatsen. Gedrag leidt tot gebruik van een set spieren. Gebruik van deze spieren leidt lokaal tot slijtage, langs de set spieren die tijdens een bepaald gedrag actief is, en het lichaam in beweging zet, en een - gewenste - balansverandering geeft. We onderscheiden hier drie soorten bewegingsrichtingen: naar voren (eten, informatie verzamelen), naar achteren (overgang van staan naar liggen om te gaan slapen, of juist opstaan), en naar opzij, afwisselend naar links en naar rechts bewegen (jagen, oriënteren). Verderop in de tekst zal worden beschreven dat dit past bij drie grote meridianen: respectievelijk: maagmeridiaan aan de voorkant, blaasmeridiaan aan de achterkant en galblaasmeridiaan aan de zijkanten van het lichaam. Zie Figuur 1. Na een bepaald gedrag zijn de set betrokken spieren, langs een meridiaan vermoeid en wat versleten. Deze slijtage trekt immuun cellen aan, de route van immuun cellen beïnvloed. Behalve spieren, speelt bindweefsel ook een belangrijke rol, om krachten tijdens de beweging op te vangen, en is bindweefsel ook onderhevig aan slijtage. Bindweefsel zit tussen en rondom spieren en om organen, houdt alles op zijn plaats, en vormt daarmee een verbinding tussen spieren en organen. Lokaal prikken kan een stimulerende invloed hebben op deze stroom ''immuun cellen''. Net als gedurende de dag er vaste patronen zijn in het gedrag (circadiaans ritme), zullen bepaalde immuun cellen zich bewegen langs de vermoeide spieren van het net uitgevoerde gedrag, door acupuncturisten ''meridiaan'' genoemd. Uiteindelijk gaat acupunctuur over het herstellen van yin en yang. Voordat ik dit toelicht, is meer informatie nodig over de energievormen van yin en yang, waar regulier aan de basis de mitochondria staan. Aan het eind van deze tekst kom ik er op terug.

Acupunctuur, immuun cellen, koperionen en zinkionen

In het dagelijks leven hebben spierbewegingen uiteindelijk als resultaat dat zinkionen wat afnemen in het bloed [49]. De macrofagen van beschadigde weefsel (vermoeide spieren) geven cytokinen af die via de bloedsomloop de lever activeren om ceruloplasine (waaraan koperionen gebonden zijn) af te geven aan het bloed. Hierdoor kan de hoeveelheid zinkionen in het serum afnemen. Prikken helpt de vermoeidheid van de spieren om te zetten in herstelprocessen. Onderzoek heeft aangetoond dat rond een geprikt acupunctuurpunt (2 acupunctuurpunten in onderarm en 2 in onderbeen) een toename is gemeten in koper-, zink- en ijzer- en calciumionen, met gelijke verhoogde ratio's voor koper- en ijzerionen [62]. Dat koper- en ijzerionen gelijke ratio's vertonen, kan mogelijk indirect te maken hebben met het verschijnsel dat koperionen nodig zijn voor ijzeropname in de cellen [7].

Het immuun systeem speelt altijd een rol bij spiergebruik. Gebruik van bepaalde spiergroepen gedurende een bepaalde tijd, laat de spieren iets slijten, en erna is er wat herstel nodig, een normaal gezond proces. Monocyten, een type immuun cel dat zich door het hele lichaam begeeft, speurt naar plaatsen die beschadigd zijn. Na een beweging, waardoor iets slijtage van een aantal spiergroepen, zullen de monocyten zich verplaatsen naar dat traject, zich veranderen in macrofagen, eerst in macrofagen type M1, dat afval opruimt, vervolgens veranderen de monocyten in macrofagen type M2, dat herstelt. Een beweging heeft activiteit van hersenen nodig. De hersenen ontvangen sensorische input dat uiteindelijk via motorische output naar de spieren informatie stuurt. Ook dit circuit slijt bij gebruik en heeft herstel, update (en optimalisatie, leerprocessen) nodig. In de hersenen bevinden zich microglia, die zich kunnen transformeren in macrofagen type M1 en M2.

Acupunctuur heeft een anti-inflammatoir effect: divers onderzoek toonde aan dat acupunctuur invloed heeft op macrofagen en op microglia. Macrofagen hebben een sleutelpositie in het immuunsysteem: zij vormen een onderdeel van het niet-specifieke immuunsysteem, maar spelen ook een belangrijke rol bij het specifieke immuunsysteem. Ze produceren immuun regulerende moleculen, presenteren antigenen. Een ontsteking geeft toename van M1-fenotype macrofagen, die de ontsteking ''aanvalt''. Op den duur komen er lokaal meer macrofagen van het M2-fenotype die zich bezighouden met herstel van het weefsel. Acupunctuur (onder bepaalde omstandigheden beschreven in [103], zoals spierpijn, depressie, artritis, colitis, met acupunctuurpunten specifiek voor deze klacht en diagnose) stimuleert de overgang van M1 naar M2 macrofagen. Dit proces kan zich ook afspelen in de hersenen, waar het niet-specifiek afweersysteem zich o.a.

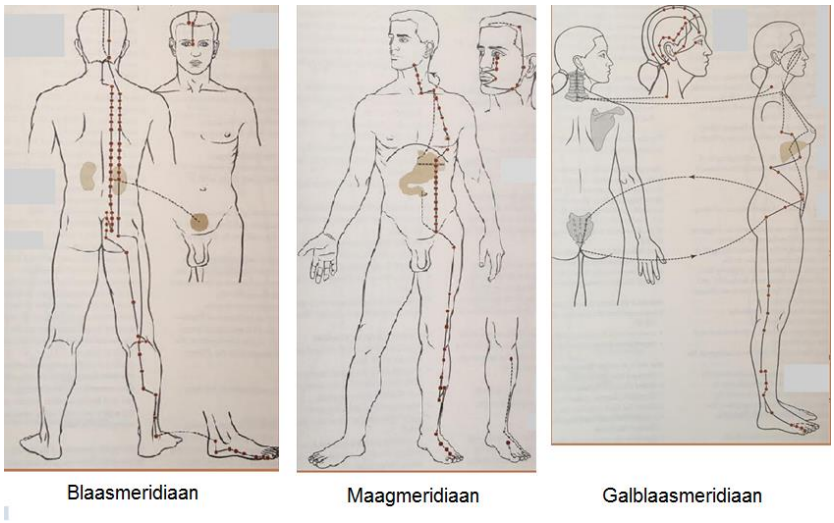
manifesteert als microglia, die veranderen in M1 respectievelijk M2 macrofagen [104]. Acupunctuur bij afsluiting van een cerebrale arterie in ratten, waar vervolgens na 6 uur geprikt werd in de acupunctuurpunten (LU-5, LI-4, SP-6 en ST-36), werd een toename van M2 microglia en rem van M1 microglia gemeten, en een gereduceerd infarct volume. Zie ook [150, 151]. Ook oor acupunctuur beinvloed de macrofagen M1 en M2 [196]. Acupunctuur heeft ook invloed op het adaptieve immuunsysteem, T-cellen en B-cellen.

Beweging van spieren (inclusief neurale route in de hersenen) geeft slijtage, gevolgd door een herstelperiode waar o.a. rondcirculerende immuun cellen (monocyten die kunnen veranderen in macrofagen) een rol bij spelen. Pijn of een ziekte kan dit proces van slijtage vergroten. Onderzoek heeft laten zien dat er aanwijzingen zijn dat acupunctuur dit proces kan versnellen [103, 104]. Prikken veroorzaakt een aantal minimale beschadigingen, die het gebied waar de klacht of infectie speelt activeert. De keus welke acupunctuurpunten hiervoor gebruikt worden is van belang: het gebied waarbij de pijn of ziekte betrokken is, dient te worden geactiveerd, direct of indirect. Zie voor details over zink bij wondgenezing bijlage 5.

Keuze van acupunctuurpunten (en meridianen) is cruciaal, en hangt af van anamnese, polsdiagnose en tongdiagnose. In acupunctuur staan termen als energie en warmteproductie centraal. Mitochondria die bijna in alle lichaamscellen voorkomen en die verantwoordelijk zijn voor energieproductie (ATP) en bijdragen aan warmteproductie. Ook zijn mitochondria belangrijk voor de vorming van bepaalde basisstoffen, zoals nucleïnezuren, omzetten van bepaalde aminozuren, bepaalde afweerstoffen, en citroenzuur (basis voor de vetzuur en cholesterolsynthese in de cel, o.a. nodig bij hormoonproductie) staan daarom centraal in deze beschrijving.
Ten eerste is belangrijk dat de mitochondria goed werken, daarna komen andere processen in de cel aan bod. Zoals b.v. de kwaliteit van bindweefsel, ook relevant, maar eerst moet er voldoende energie ATP b.v. gevormd worden. De stevigheid of elasticiteit in een bepaald acupunctuurpunt en ook de polsdiagnose (zoals deze bij acupunctuur uitgevoerd wordt) dat o.a. de elasticiteit van de bloedvatwand meet.
Belangrijk is dat acupunctuur gebruik maakt van een zelfgenezend vermogen, en dat mogelijk kan optimaliseren. Normaal werkende mitochondria, immuunsysteem, etc. Aangenomen dat acupunctuur de omzetting van M1 macrofagen naar M2 macrofagen versneld, is het van belang, dat de M1 macrofagen hun werk (infectie bestrijden) hebben gedaan, simpel gezegd. Feitelijk is er meestal een bepaalde verhouding tussen de hoeveelheid M1 en M2 macrofagen, die geleidelijk aan verandert.

Meridianen, beweging en balans van actieve spieren tijdens gedrag

Gedrag betekent dat je spieren gebruikt en is observeerbaar door beweging van een set spieren die betrokken zijn in een bepaalde bewegingsrichting/oriëntatie richting van het lichaam. Hierbij speelt zowel beweging als lichaamshouding, en handhaving van balans een rol. Verschillende gedragingen gaan samen met verschillende sets spieren. De volgende drie soorten gedrag worden beschouwd: (1) ''eten, informatie opnemen, naar voren bewegen'', (2) ''slapen/waakzaam worden, staan of gaan liggen, naar achter'' en (3) ''fysiek werk verrichten, keuzes maken, gaan we naar links of naar rechts''. Deze drie soorten gedrag passen dus bij drie soorten bewegingsrichting van het lichaam: naar voren (1), naar achteren/rechtop (2) en naar opzij/afwisselend naar links en rechts. Tijdens het wakker worden, opstaan, alertheid, worden spieren aan de achterkant van het lichaam geactiveerd (locatie van de blaasmeridiaan).
Spieren aan de voorzijde van het lichaam worden met name geactiveerd tijdens de maaltijd, het bewegen naar voedsel, een hap nemen, maar het kan ook figuurlijk zijn: een boek lezen, informatie tot je nemen. De maagmeridiaan bevindt zich aan de voorkant van het lichaam.
Tenslotte: de spieren aan de zijkant van het lichaam waar de galblaasmeridiaan verloopt zijn betrokken bij koerswijziging. Een voor de omgeving onverwachte en snelle koerswijziging vindt plaats bij dieren in de vorm van jagen en bij vluchten voor de jager, het plannen van een route om snel te jagen of snel te vluchten. In figuurlijke zin heeft de mens ook snel gedrag nodig, waarbij gepland wordt, voor een uitdaging, of andere werkzaamheden.



Figuur 1 [4]: Een meridiaan / groepje meridianen wordt geassocieerd met een bepaald gedrag en bijpassend gebruik van een set spieren, inclusief de bij het gedrag passende houding en balans van het lichaam.

De hersenen nemen het gedrag waar op verschillende manieren: via zintuigen, ogen, oren, via waarneming van bepaald gevoel (slaperigheid, eetlust, stress, diverse emoties) maar ook via proprioceptie via het zenuwstelsel. Proprioceptie is de waarneming van de hersenen van de stand, beweging en tonus van de ledematen, gewrichten en pezen, het gevoel van ''zwaarte'', vermoeidheid of alertheid van de spieren, het lichaamsbesef. Ook spelen hormonen en neurotransmitters hier een rol bij, daarover later meer.

Storing door littekens

Een litteken kan de energie stroom (Qi) langs de meridiaan belemmeren. Stel op een meridiaan met het litteken ontstaat een wondje, en na een week is het nog niet genezen. Monocyten langs deze meridiaan (het traject van de gebruikte spieren tijdens een bepaald gedrag) bewegen zich relatief gemakkelijk naar het wondje. Hoe meer monocyten hoe sneller de genezing (rekening houdend met een goede volgorde van ontwikkeling van typen macrofagen, eerst de aanvallende M1, dan de herstel bevorderende type M2).

Wanneer het genezingsproces traag verloopt kan acupunctuur kan dit genezingsproces mogelijk versnellen, door te prikken op de meridiaan van het wondje. Als er een litteken aanwezig is op het traject van de meridiaan waarop het wondje zich bevindt, zal maar een deel van de monocyten op deze meridiaan naar het wondje migreren. Prikken rondom dit litteken kan de werking van de acupunctuur behandeling verbeteren.

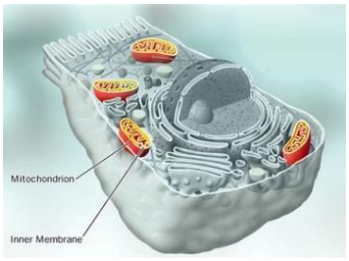
2. Mitochondria: invloed op warmte, energie en bepaalde bouwstoffen

De drie soorten gedrag slapen, eten en fysiek werk verrichten hebben elk een ander energieniveau en warmtebehoefte. Daarnaast beïnvloedt de temperatuur van de omgeving (het seizoen bijvoorbeeld), de behoefte van de cel aan warmte en energie. De energie en warmte van spier- en bindweefselcellen wordt geproduceerd in de vele mitochondria in de cel. Een goede afstemming van de mitochondria aan de gewenste energie en warmte binnen de cel is van levensbelang, en voorkomt de productie van teveel afvalstoffen en oxidanten. Glucose, vetten en zuurstof worden door het bloed aan de cellen afgegeven, die er pyrodruivezuur van maken. Pyrodruivezuur is de brandstof voor mitochondria.

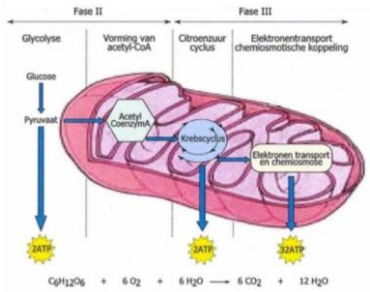
Mitochondria in (bijna) elke cel produceren uit het molecuul pyrodruivezuur verschillende zaken: (1) energie en (2) warmte, maar ook (3) een aantal bouwstoffen, voorlopers van aminozuren en nucleïnezuren, voorlopers van bepaalde moleculen van het afweersysteem en voorlopers van vetten. Mitochondria geven bijvoorbeeld

citraat af aan het cytoplasma, waar er vetten en cholesterol van gemaakt wordt. Ook worden er bouwstoffen door de mitochondria gevormd, nuttig bij het immuunsysteem. (1): oxidatieve fosforylering, (2): ontkoppelingseiwit en (3) : citroenzuur-cyclus.

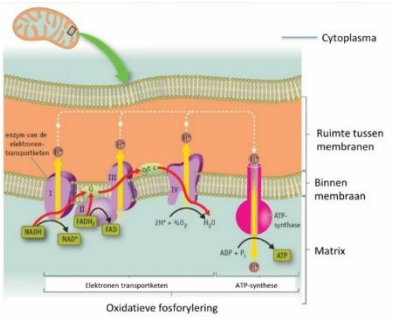
Figuur 2: A: mitochondria (oranje) in een cel. B:mitochondrium met daarin zichtbaar: de gevouwen binnenste membraan. C: binnen membraan vergroot, waarin de vijf complexen van de oxidatieve fosforylering aangegeven zijn.



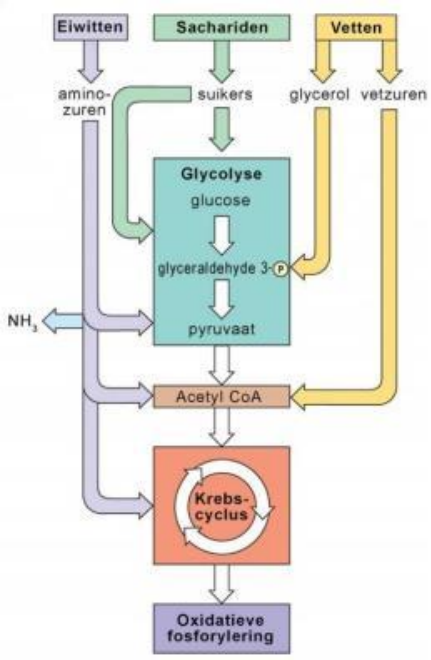
a



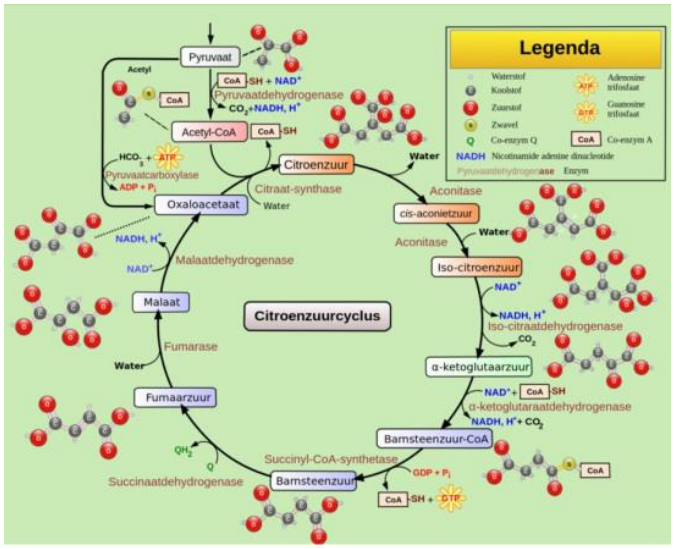
b



c

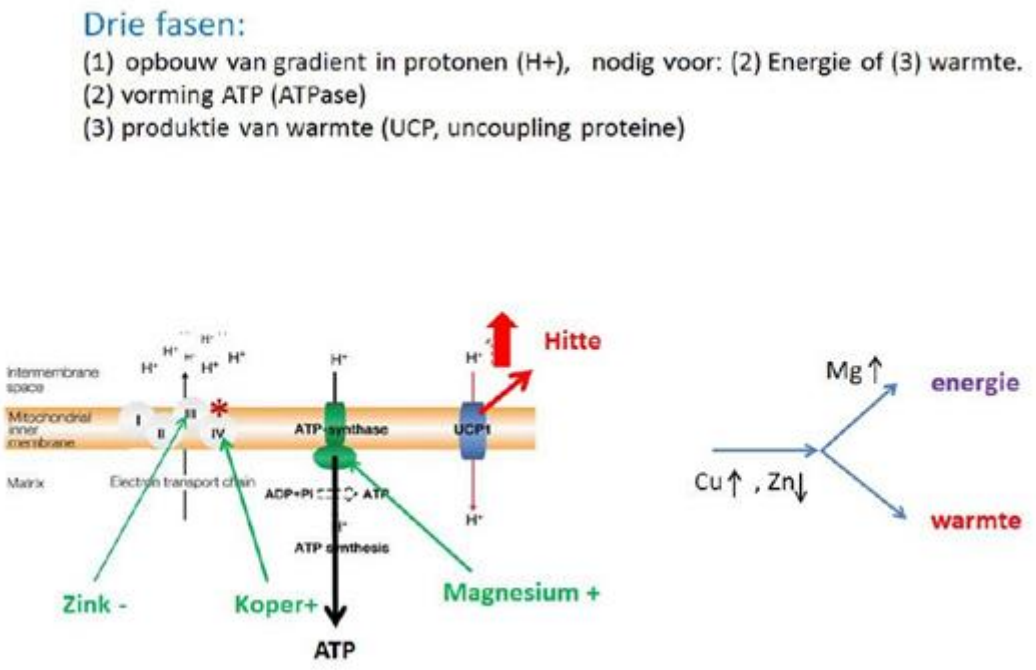


d



e

Figuur 2: D: In het cytoplasma wordt glucose gesplitst in twee pyruvaat moleculen (proces: glycolyse), de pyruvaat wordt in het cytoplasma omgezet in acetylcoenzym A. Vervolgens treedt acetylcoenzym A het mitochondrium binnen, waar het in de citroenzuurcyclus komt. D: input van de citroenzuurcyclus zijn: aminozuren, suikers en vetzuren. Figuur D en E: Krebscyclus ofwel citroenzuurcyclus in de matrix van het mitochondrium. Succinaatdehydrogenase vormt zowel een onderdeel van de citroenzuurcyclus als een van de oxidatieve fosforylering (complex II).



Figuur 2F: Oxidatieve fosforylering leidt tot een protonen (H+) gradiënt, dat omgezet kan worden in warmte productie en in energie productie. Ongebruikt zou de protonengradiënt leiden tot oxidatieve stress (ROS: reactive oxygen species), dat het mitochondrium kan beschadigen.

Uit bepaalde moleculen van de citroenzuurcyclus (andere naam: Krebs cyclus) worden bepaalde aminozuren, carbohydraten, neurotransmittters en bepaalde afweerstoffen, gemaakt. Van citroenzuur dat van mitochondrium naar cytoplasma verhuist, wordt in het cytoplasma vetzuren en cholesterol gemaakt, wat bestanddelen van membranen zijn en van steroïdhormonen. Interessant is dat in de hersenen (dag en nacht zijn de neuronen actief) een belangrijke energiebron glucose is (een suikermolecuul). Ook de neurotransmitter glutamaat is een energiebron, omdat glutamaat omgezet kan worden tot alfa-ketoglutaarzuur, dat in de citroenzuurcyclus terecht komt en verder wordt omgezet naar energie. 90% van de synaptische verbindingen werken met glutamaat. Alle zintuigcellen geven input aan neuronen via glutamaat, dat daarom als ''energie''versterkertje kan werken. Glutamaat is betrokken bij leerprocessen in de synapsen. Andersom kan glutamaat ook gevormd worden uit alfa-ketoglutaarzuur van de citroenzuurcyclus; E: biochemische reactie (oxidatieve fosforylering) in binnenste membraan. In dit laatste stuk, wordt de meeste ATP gevormd. Het maakt gebruik van NAPDH en FADH dat in de citroenzuurcyclus gemaakt wordt. In feite wordt de protonengradiënt heel geleidelijk opgebouwd, anders zou het mitochondrium ''in brand vliegen'', of oxideren en beschadigen.

In de oxidatieve fosforylering bouwen de vier enzymcomplexen (complex 1-4) achtereenvolgens de protonengradiënt op. Koperionen in complex 4 versnellen de vorming van de protonengradiënt (a.h.w. de batterij). Zinkionen vertragen deze vorming door binding aan alle vier de complexen, het meest aan complex 1 en complex 3 [84], [100]. In B-cellen bevindt 32 % van de totale zinkinhoud van de cel zich in de mitochondria [100]. Koperionen en zinkionen remmen elkaar af. Van de protonengradiënt wordt of energie (ATP) gevormd, of warmte. In de cel is een regulerend mechanisme van complex 5 (ATP synthase) voor de vorming van ATP: niet teveel ATP en niet te weinig ATP. De route via Cu (koperionen stimuleren) en Zn (zinkionen remmen) bouwt de protonengradiënt op (H+). Erna zijn er twee mogelijkheden: (1) het wordt gebruikt om warmte te produceren: met behulp van het ontkoppelingseiwit UCP1 wordt de protonengradiënt kleiner gemaakt via protonen lek, waarbij warmte vrijkomt. (2) de protonengradiënt wordt gebruikt om energie ATP van te maken.

De verdeling van de hoeveelheid warmte, hoeveelheid energie en hoeveelheid bouwstoffen die de mitochondria maken, is afhankelijk van de omstandigheden. De verdeling is afhankelijk van gedrag. Een bepaald gedrag, zoals eten, vindt niet continu plaats en daarmee is de aanspraak op de mitochondria (in

spieren b.v.) wisselend op een dag. De verdeling tussen de drie taken van de mitochondria wordt door hormonen en neurotransmitters ingesteld, wat afhankelijk van gedrag. De Omgevingstemperatuur speelt ook een belangrijke rol in de activiteit van de mitochondria: in de verdeling van warmteproductie, energieproductie en bouwstoffenproductie in de mitochondria in de ruimte dichtbij de huid. Dichtbij de huid is er meer fluctuatie van de temperatuur a.g.v. de temperatuur buiten het lichaam. Bij koud weer is er in de cellen dichtbij de huid relatief meer behoefte aan warmteproductie. Bij warm weer is veel minder behoefte aan warmteproductie.

Bovendien is de huid betrokken bij het afweersysteem, om lichaamsvreemde, toxische stoffen, bakterien en virussen te weren. Deze zaken hebben invloed heeft op de lokale mitochondriële activiteit. In termen van traditionele Chinese geneeskunde: dichtbij de huid is relatief yang, meer naar het centrum is relatief yin (In TCM wordt deze capaciteit van de huid geduid als ''Wei Qi").

Wordt men ziek of raakt men gewond, dan verandert het gebruik van energie en warmte: door in bed te liggen kan de energie gebruikt worden voor afweermechanismen en herstelprocessen, in plaats van spiergebruik en warmteproductie. Wanneer de meest acute fase van de ziekte voorbij is en de zieke mens zich gaat herstellen, komt acupunctuur in beeld om het herstelproces te versnellen.

Het is belangrijk dat de mitochondria precies zijn afgestemd op de behoeften aan diens producten. Mitochondria werken met zuurstof, wat de mitochondria ook kwetsbaar maakt: een verkeerde afstemming van aanvoer en gebruik van zuurstof (waardoor eerder oxidanten gevormd worden) kunnen de mitochondria beschadigen. Dit zijn processen die ook plaatsvinden tijdens afweermechanismen en bij veroudering. Een minder goede afstemming van mitochondria op de energie en warmte behoefte kan leiden tot kouwelijkheid, warmtegevoel, minder weerstand tegen snelle veranderingen in temperatuur, en vermoeidheid, veel of weinig energie hebben. Dit zijn vragen uit de anamnese voorafgaand aan de acupunctuur behandeling (het Ba Gang schema).

3. Locatie van been-meridianen en variatie in omgevingstemperatuur

De ligging van genoemde yang been meridianen op het lichaam (voor, opzij of achter) past bij de mate van afkoeling door omgevingstemperatuur op die lokatie. In Figuur 3 is de doorsnede van het lichaam weergegeven, waarop de ligging van de meridianen staat weergegeven.
De been meridianen hebben een ligging over de lengterichting van het lichaam. De drie yang beenmeridianen: maag-, blaas- en galblaasmeridianen zijn eerder in dit verhaal in verband gebracht met beweging tijdens het het gedrag: eten, wakker worden/alertheid versus slapen respectievelijk jagen. Vervolgens hebben de drie soorten gedrag elk een bepaald energieniveau ofwel een bepaalde stand van de mitochondria: produceren de mitochondria relatief meer energie (ATP), relatief meer lokale warmte (als gevolg van variatie in temperatuur in de omgeving), of relatief meer bouwstoffen via de citroenzuurcyclus. Deze drie processen zijn uitgedrukt in de bijdragen van de cofactoren van enzymen: cofactor magnesiumionen, cofactor koperionen, respectievelijk cofactor zinkionen.

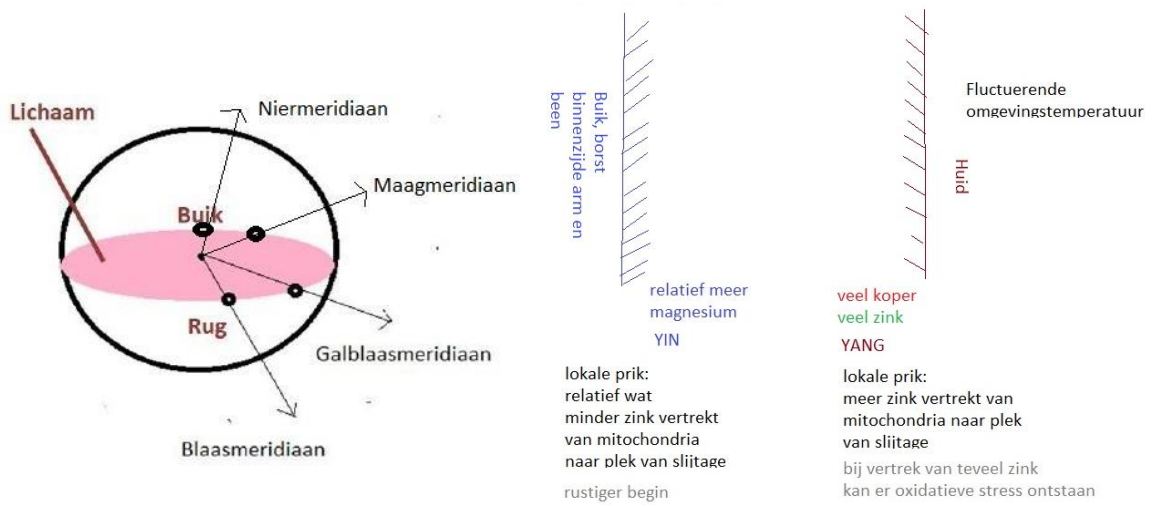
Galblaasmeridiaan. De ligging van genoemde yang been meridianen op het lichaam (voor, opzij of achter) past bij de mate van afkoeling door omgevingstemperatuur op die locatie. Aan de zijkanten kan de meeste afkoeling plaatsvinden, en bevinden zich in de cellen de meeste mitochondria met de meeste koperionen. Meer koperionen geeft een grotere protonengradiënt: meer potentiële warmteproductie. Dit past bij de galblaas meridiaan, het jagen: er wordt **snel afwisselend** naar links en naar rechts bewogen tijdens het jagen: wisselende energie. De grotere protonengradiënt kan naar keuze toegepast worden bij opwarmen van het lichaam, of voor snelle ATP productie voor het gebruik van spieren gelegen aan/in de zijkant van het lichaam. Meer precies geformuleerd: aan de zijkant van het lichaam zouden meer koperionen in de mitochondria aanwezig zijn. Temperatuur fluctuaties in de omgeving hebben baat bij snelle aanpassing via binding van zinkionen aan complex 3: er zal ook relatief meer zinkionen aanwezig zijn. Verwacht wordt, dat koper en zink een relatief grotere bijdrage aan het functioneren van de oxidatieve fosforylering leveren dan magnesiumionen.

Niermeridiaan. De nier meridiaan bevindt zich op de warmste locatie van het lichaam bevindt. Omdat daar de minste kans is op afkoeling, zal daar relatief de meest magnesium aanwezig zijn in de mitochondria van de spieren in het traject van de nier meridiaan. De nier meridiaan is geassocieerd met de nieren: nieren zijn

bepalend voor de magnesium ion concentratie in het lichaam, omdat zij betrokken zijn bij de terugresorptie van magnesium, vanuit urine naar de bloedsomloop [14]. Dit geldt ook voor andere ionen, bij magnesium heeft de terugresorptie van magnesium door de nieren de grootste invloed op het magnesiumgehalte. Meer precies uitgedrukt: in de mitochondria in de spieren langs het traject van de nier meridiaan, zal relatief meer magnesium (complex 5) aanwezig zijn, ten opzichte van koper (complex 4) en zink (complex 3).

Maagmeridiaan. De maagmeridiaan bevindt zich aan de voorzijde van het lichaam, die relatief beschut is. Zinkionen die de vorming van de protonen gradiënt afremmen op snelle wijze via binding aan de buitenkant van complex 3 (in dit opzicht is zink de tegenpool van koper: zink is relatief yin en koper Yang). Zinkionen kunnen de citroenzuurcyclus stimuleren ter productie van bouwstoffen. De maagmeridiaan bevindt zich aan de voorkant van het lichaam: spiergebruik bij beweging naar eten toe. Tijdens de vertering komen zinkionen vrij (via vertering van bepaalde zink-bevattende verteringenzymen en als de pancreas insuline tegelijk met zink afgeeft aan de bloedsomloop. Zinkionen zijn nodig voor een goede slijmlaag in de maag, waardoor het maagzuur de maagwand niet beschadigt, en er goede opname van het voedsel is [26,27]. Meer precies: in mitochondria in spieren rond het traject van de maagmeridiaan verwacht je relatief meer zink ten opzichte van de hoeveelheid koper.

Blaasmeridiaan. De blaasmeridiaan verloopt aan de achterkant van het lichaam en wordt geassocieerd met relatief wat meer zinkionen, dan de galblaas meridiaan aan de zijkanten van het lichaam. De blaasmeridiaan loopt over spierbuiken, en spieren bezitten veel zinkionen. In kernen van neuronen in de dorsale wortel is relatief veel zinkionen gemeten [40]. Het zou passen bij de TCM beschrijving van bepaalde acupunctuurpunten op de rug (de backshu punten), dat deze zowel voedende als stimulerende eigenschappen hebben. De aanpassing aan de omgevingstemperatuur kan hier snel verlopen door in de mitochondria zinkionen te binden aan de buitenkant van complex 3 van de oxidatieve fosforylering. De rugspieren in het traject van de blaasmeridianen aan de achterkant van het lichaam zijn groot en sterk, en houden het lichaam staande, een **relatief continu aanwezige kracht**.



A B

Figuur 3 (A): Locatie van enkele meridianen die over de lengteas van de romp lopen. Roze ellips: doorsnede van de romp, halverwege. Meridianen zijn geschetst op de rechterkant, en komen ook gespiegeld voor aan de linkerkant van de romp. Op de rug (iets opzij van de ruggengraat): blaasmeridiaan. Op de zijkanten: galblaasmeridiaan. Aan de voorkant in het midden: nier meridiaan. Aan de voorkant (iets opzij van het midden): de maagmeridiaan. Opzij is meer afkoeling dan voor of achter. Temperatuur speelt daarom een rol bij de locatie van de meridianen, en heeft invloed op de energetische kenmerken van de mitochondria ter plaatse van de meridiaan. (B): Afhankelijk van de locatie van de mitochondria (zijkant of voorkant) is de hoeveelheid zink in de mitochondria, en de hoeveelheid zink die vrijkomt bij het prikken (hypothese). Yang zet meer in beweging dan yin. Bij sommige diagnoses dient er voorzichtig geprikt te worden. Als minder magnesium in de mitochondria is, maar wel een ruime protonengradiënt (op de locatie van de yang meridiaan), blijft er na prikken veel protonengradiënt over, waaruit ROS kan ontstaan. In kleine hoeveelheden heeft ROS een signaleringsfunctie, maar in grotere hoeveelheden kan men zich even minder lekker voelen. Goed slapen herstelt de mitochondria (zie Hoofdstuk 4). Figuur 3B laat ook zien dat er aan de huidoppervlakte meer Wei Qi is, ofwel relatief meer zinkionen.

4. Hypothese: cofactoren koper zink en magnesium beïnvloeden biochemie tijdens jagen, eten en slapen

Elk van de drie soorten gedrag wordt hier geassocieerd met een ion: jagen met koper, eten met zink en slapen met magnesium.

Zink en eten: vertering en erna insuline (magnesium en zink naar cellen). Eetgedrag hangt mede samen met regulatie van zinkionen, die nodig zijn voor de productie van de vele verteringsenzymen na de maaltijd. Bepaalde verteringsenzymen bevatten veel zink, en omdat de verteringsenzymen mee worden verteerd, komt na de vertering de zink mee. Na de vertering neemt de glucose toe in het bloed. . De pancreas geeft insuline af aan het bloed, tegelijk met wat zinkionen. De glucose wordt via het bloed vervoerd naar alle lichaamscellen en daar opgenomen m.b.v. insuline en zinkafhankelijke processen. Zink - aangekomen in de cellen - zet de mitochondria aan tot productie van bepaalde bouwstoffen. Een voorbeeld is citroenzuur - een product in de citroenzuurcyclus - dat afgegeven wordt aan het cytoplasma, waar het gebruikt wordt in de productie van lipiden en steroïdskelet, belangrijke bestanddelen in membranen. Binnen de citroenzuurcyclus stimuleren zinkionen (nog effectiever als omgeving van het enzym lagere PH heeft) acotinase [6]. Hierdoor ontstaat er o.a. meer citroenzuur zodat dit van het mitochondrium naar het cytoplasma verhuist, om daar o.a. omgezet te worden in vetzuren en cholesterol. Andere bouwstoffen afkomstig van de citroenzuurcyclus zijn purines en pyrimidines, bouwstenen van DNA en RNA, en bepaalde aminozuren en bepaalde moleculen die een rol spelen in het immuunsysteem.

Een ander belangrijk aspect van zink is dat zinkionen cytochroom c reductase (complex 3 in de oxidatieve fosforylering) afremmen door daar aan de buitenkant aan speciale bindingsplaatsen te hechten. Binding van zink aan complex 3 remt de vorming van de protonengradiënt. (En kan zo voorkomen dat er teveel protonengradiënt ontstaat, waardoor er warmteproductie of ROS kan ontstaan). De skeletspieren bezitten veel mitochondria en kunnen veel arbeid verrichten. Deze spieren bezitten veel zink. Skeletspieren zijn niet continu actief, en zink kan de vorming van de protonengradiënt tijdelijk afremmen.

(Dit is het tegenovergestelde effect van adrenaline, dat magnesium de cellen uit laat stromen). Na een periode jagen/fysiek werk neemt homeostatische stress toe (tekort aan nutriënten in het bloed), en komt adrenaline vrij. Ook na een periode slapen , nemen op gegeven moment de nutriënten af in het bloed, en kan er homeostatische stress ontstaan. Na slapen kan daarom adrenaline (epinefrine) toenemen. Zie Figuur 4.

Koper en jagen: erna adrenaline (koper naar bloed, magnesium uit cellen) en cortisol (zink naar organellen). Tijdens fysiek werk, zoals jagen, ontstaat na verloop van tijd homeostatische stress, een tekort aan voedingsstoffen in het bloed (vetzuren, glucose). In reactie hierop komt adrenaline vrij in het bloed. Adrenaline (en in de hersenen noradrenaline ook) zorgen ervoor dat de lever ceruloplasmine met eraan gebonden een koperion aan het bloed gaat afgeven. De lever maakt de ceruloplasmine, een transporteiwit dat koperionen in het bloed vervoert [5]. Adrenaline en noradrenaline stimuleren de kopertoename in alle lichaamscellen [5].

Adrenaline [19,20] wordt door de hersenen afgegeven aan het bloed om de activiteit van mitochondria in de spieren te beïnvloeden. Adrenaline en noradrenaline kunnen beiden zowel als neurotransmitter werken als hormoon, afhankelijk van of het afgegeven wordt in een synaps of afgegeven wordt aan het bloed. Beiden worden geproduceerd tijdens acute stress, zoals angst, woede, kou, hitte, honger, dorst en pijn. Fysieke inspanning verhoogt de productie van adrenaline. Adrenaline stimuleert in lever de gluconeogenese (vorming glucose), remt insuline secretie door de pancreas, verhoogt lipolyse in het vetweefsel, en verhoogt zweetafscheiding. Zowel adrenaline als noradrenaline worden binnen een paar minuten weer afgebroken. Vorming en afbraak van adrenaline en noradrenaline ook plaats met een sleutelenzym dat afhankelijke is van een koperion als cofactor. Het enzym monoaminooxidase (met een koperion als cofactor) breekt adrenaline (en andere catecholamines) weer af [8], [51].
Koperionen zijn bovendien betrokken bij de ijzeropname van de cellen (het koperion (verandert van Cu2+ naar Cu+) pakt van het ijzerion een elektron (van Fe2+ naar Fe3+) waardoor het ijzerion opgenomen kan worden in de cellen [7]. . IJzerionen vormen een belangrijk bestanddeel van mitochondria, en komen voor in complex 1 t/m complex 4. Adrenaline zorgt er ook voor dat magnesiumionen de cellen verlaten en in het bloed komen ter verlaging van de bloeddruk, opdat de spieren goed doorbloed raken.

Tenslotte: adrenaline wordt gemaakt via het sleutelenzym dopamine beta hydroxylase, dat een koperion als cofactor heeft [160].

hormoon, neurotransmitter transporteiwit	van lever naar bloed	van bloed naar cel	in cel	van cel naar bloed
adrenaline (toename bij stress)	Cu gebonden aan ceruloplasmine			Mg
cortisol (toename bij stress)			Zn van cytoplasma naar organellen	
ceruloplasmine (toename bij stress en ontstekingfactor)		Cu Helpt Fe bij cel binnengaan		
melatonine			bindt Cu	
serotonine			bindt Cu	
insuline		Mg		
vasopressine		Mg		

Hormonen die de lever stimuleren tot afgifte aan het bloed van:
meer ceruloplasmine met cu : behalve adrenaline bij stress, ook
Noradrenaline, oestrogenen, progresteron, ontsteking (IL-1,IL-2,TNF)

Tabel 1: Rol van hormonen, neurotransmitters en transporteiwitten op verplaatsing van koperionen, zinkionen en magnesiumionen. Na het uitvoeren van een bepaald gedrag, komen hormonen vrij (onder anderen: adrenaline na slapen, jagen (of stress), insuline na vertering. Deze hormonen hebben invloed op de concentratie magnesium- en koperionen in de cellen. Adrenaline stimuleert de afgifte van ceruloplasmine door de lever. Ceruloplasmine brengt koperionen naar het bloed. Via het bloed bereiken de koperionen alle cellen, ook in de hersenen. Ceruloplasmine helpt de cellen ook om ijzer op te nemen (gebruik makend van de redox reactie van koperionen). IJzer is een belangrijk bestanddeel in de enzymen van de oxidatieve fosforylering in de mitochondria. Ceruloplasmine wordt ook gemaakt in gliacellen en astrocyten in de hersenen en is betrokken bij de koper-homeostase. Binnen de cel zorgt cortisol ervoor dat de zinkionen vanuit het cytoplasma, de organellen binnengaan [77,78]. Toename van o.a. glucose (suikers vetzuren) in het bloed laat de pancreas insuline en zinkionen afgeven aan het bloed. De lever geeft aan het bloed ceruloplasmine waaraan koperionen gebonden zijn af. Stress (adrenaline), ontstekingsfactoren (IL-1, IL-6, TNF), een toename van (nor)adrenaline, een toename van oestrogeen en van progesteron (tijdens de zwangerschap), laat de lever meer ceruloplasmine met koperionen aan het bloed afgeven [79]. Receptoren van glutamaat (verschillende typen, NMDA en AMPA), worden beïnvloed door koper-, zink- en magnesiumionen. Acetylcholine, een van de receptoren hiervan, nicotinerge acetylcholinereceptor wordt gemoduleerd door zinkionen [145].

Magnesium en slapen: tijdens slapen komt vasopressine vrij (magnesium naar cellen). Na de maaltijd komt insuline vrij. Insuline laat magnesiumionen de cellen binnenstromen. Naast andere functies speelt magnesium een belangrijke rol tijdens de slaap.
De neurotransmitter en hormoon vasopressine (anti diuretisch hormoon) zorgt tijdens slaap ervoor, dat men minder plast: vasopressine geeft een toename van de terugresorptie van water in de nieren. Vasopressine laat magnesiumionen de lichaamscellen binnenstromen. (Meeste magnesium bevindt zich in de botten, en de nieren bepalen de homeostase van magnesium in het lichaam [14].) Vasopressine speelt een rol bij geheugen consolidatie tijdens de slaap [144]. Vasopressine en insuline stimuleren het binnenstromen van magnesium in de cellen. Magnesiumionen die tijdens de slaap maximaal in de cel aanwezig zijn, spelen vermoedelijk een belangrijke rol in het herstelproces van mitochondria tijdens de diepe slaap. Slaap is nodig voor het herstel van het lichaam. Frequentie van hartslag en ademen nemen af, en de lichaamstemperatuur daalt. Tijdens de (diepe) slaap vindt consolidatie van het geheugen plaats.
Tijdens de slaap is gemiddeld in de thalamus meer noradrenaline gemeten dan tijdens een rustige waakperiode [60]. Het is niet duidelijk wat de functie hiervan is. Tijdens de slaap kunnen deze catecholamines weer afgebroken worden. Het magnesium-afhankelijke catecholamine-o-methyltransferase (dat ook met zinkionen i.p.v. magnesiumionen functioneert) breekt catecholamines af [10].

Tegen het einde van de slaap: afgifte van adrenaline en cortisol aan het bloed. Tegen het einde van de slaap kan er een tekort aan nutriënten ontstaan. Dit is een vorm van stress, homeostatische stress, waardoor eerst adrenaline en daarna cortisol vrijkomt in het bloed. Adrenaline heeft als effect dan er een toename komt van koperionen in de bloedsomloop. Cortisol heeft op zink het effect dat het in de lichaamscellen vanuit het cytoplasma naar de organellen laat verhuizen. In bijzondere omstandigheden, zoals als er een tekort aan

zuurstof (ook een vorm van homeostatische stress) is het handig dat men wakker wordt, en komt adrenaline vrij.

Herstel van mitochondria tijdens slaap en tijdens ''jagen''. Herstel van mitochondria hangt van veel zaken af. In de context van genoemde ionen wordt een voorstel beschreven hoe in de context van koper, zink en magnesium dit zou kunnen ontstaan. Dit is een voorstel, gebaseerd op een extrapolatie van een combinatie van genoemde wetenschappelijke resultaten. Tijdens ''jagen'' ontstaat er een kopertoename in het bloed, wat past bij de gemeten toename overdag van messengerRNA voor cytochroom c oxidase (complex 4 van de oxidatieve fosforylering, dat een koper ion als cofactor nodig heeft). Tijdens slaap vindt de meeste herstel plaats van de mitochondria: de nieuwe complex 4 arriveert in de mitochondria en veroorzaakt een toename van de protonengradiënt over de binnen membraan van de mitochondria.
De porie mrs2p in het binnenste membraan van het mitochondrium waardoor een (relatief groot) magnesium ion naar binnen stroomt, kan dit proces alleen uitvoeren, als er voldoende protonengradiënt aanwezig is [83]. Wanneer de binnengestroomde magnesiumionen in complex 5 worden ingebouwd, de protonengradiënt zal afnemen en de instroom van magnesiumionen stoppen. Tijdens de slaap, is er relatief meer magnesium in het bloed, en meer kans dat magnesium het mitochondrium binnenstroomt. Het magnesium ion kan niet via nrs2p naar buiten stromen [83]. Tijdens een bepaalde fase van de slaap is bovendien het ontkoppelingseiwit UCP minimaal [11]. Hierdoor kan UCP zelf de protonengradiënt niet meer laten afnemen. Dit bevordert de optimale fit van opgebouwde protonengradiënt met complex 5.
De fit van complex 5 op complex 4 vindt tijdens goede slaap plaats, zodat voldoende complex 5 in het mitochondrium aanwezig is. Slecht slapen kan leiden tot yin leegte (in dit verhaal gedefinieerd als een tekort aan magnesium in de mitochondria). Herstel van mitochondria is daarom mede afhankelijk van zowel **goed ''jagen''**, gemotiveerde werkzaamheden en beweging, als van **goed slapen**. Als er erg veel herstel nodig is, dient dit met kleine stapjes plaats te vinden, anders zou teveel ROS ontstaan, waardoor beschadigingen in de mitochondria zouden ontstaan.

Goed slapen na een acupunctuurbehandeling. Van belang is een goede nachtrust na een acupunctuur behandeling. Acupunctuur maakt kleine oppervlakkige wondjes wat zinkionen verplaatst uit de mitochondria. Cofactor zinkion regelt de snelheid van de biochemische reactie van een enzym, door aan de buitenkant van het enzym te binden, waardoor het enzym een conformatieverandering ondergaat. Het kan gemakkelijk eraf en er weer op. Alleen prikken zal de oxidatieve fosforylering in de mitochondria daarom tijdelijk versnellen en weer vertragen: het zinkion is snel weer terug, als het niet meer nodig is bij het wondje.
Tijdens het slapen wordt het ''afwezige beetje zink'' in de oxidatieve fosforylering vervangen door ''toename van de hoeveelheid te vormen complex 5 (met ingebouwde magnesium)''. Magnesium zit in het enzym, wat een steviger constructie is. Het mitochondrium is nu stabieler en blijft langer in deze stand actief.

Er is nog een andere, aanvullende manier om diverse verbanden tussen sets meridianen te beschrijven: de vijf elementenleer, al duizenden jaren bekend in klassieke Chinese boeken over acupunctuur. Voor elke element wordt de bijdrage van mitochondria aangegeven. De antagonistische relatie (competitie) tussen koper en zink en tussen zink en magnesium is hier herkenbaar. Zie bijlage 7.

5. Circadiaans ritme in koper-, zink en magnesiumionen in bloedsomloop en in hersenen (cerebrospinale vloeistof)

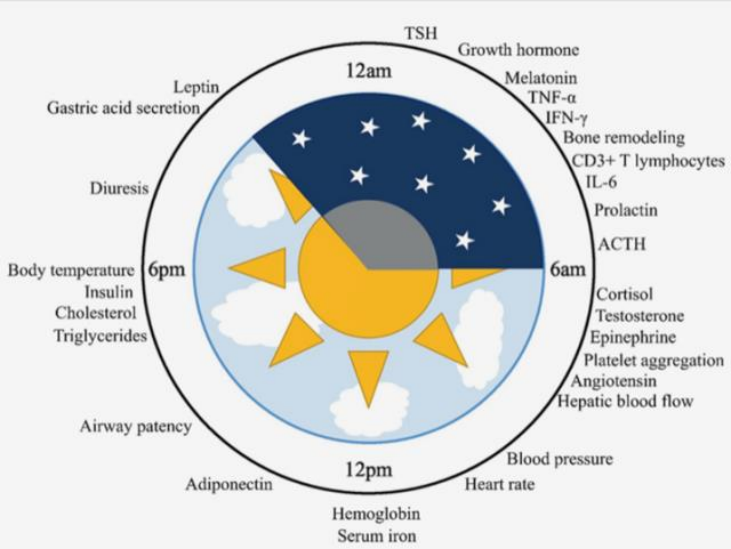
Circadiaans ritme in koper-, zink en magnesiumionen. Net als gedrag meestal een circadiaans ritme vertoont, is er een circadiaans ritme van de concentratie van zinkionen, maar niet van koperionen in het serum (bloed) gemeten [3],[34], [53].

Circadiaans ritme in zink. Gemeten is dat zinkionen in het serum in de vroege ochtend maximaal is, en gedurende de dag afneemt tot de late namiddag [3], [34], [53]. Mogelijk heeft de piek van zinkionen in het serum in de ochtend een verband met de piek in cortisol in de ochtend (zie Figuur 4). Cortisol geeft een productie van glucose in de cellen met receptoren voor cortisol. Hiervoor worden eiwitten in de spieren door cortisol afgebroken en de aminozuren ervan omgezet in glucose. Ook stimuleert cortisol de zink signalen in de cel, door toename van de hoeveelheid metallothioneine en ZnT1 (intracellulair transporteiwitten voor

zinkionen, om transport van zinkionen vanuit het cytoplasma naar de organellen, of vanuit het cytoplasma naar de extracellulaire ruimte) toe te laten nemen [66]. Zinkionen kunnen binnen de mitochondria de protonengradiënt indien nodig, wat afzwakken, ter voorkoming van beschadiging binnen de mitochondria. Kleinere zinkpieken in het serum ontstaan na een maaltijd.

Circadiaans ritme in koperionen en/of in magnesiumionen? Voor koperionen zijn de waarnemingen minder duidelijk, en wordt in het serum een constante concentratie koperionen gemeten [34]. Ander onderzoek mat wel een circadiaans ritme in koper- en in magnesiumionen met een maximum aan het einde van de middag [3][7][34].

Circadiaans ritme in metallothioneine. Ook is er een circadiaans ritme in metallothioneine gemeten [41]. Metallothioneine is een intracellulair transporteiwit voor koper- en zinkionen, waaraan koperionen sterker binden dan zinkionen. Koperionen kunnen zinkionen verdrijven van de metallothioneine. De vrijgekomen zinkionen kunnen het DNA triggeren om meer messenger RNA voor metallothioneine te maken, zodat er weer ruimte ontstaat om de vrije zinkionen in het cytoplasma te binden aan de metallothioneine [47].
Koperionen worden in de bloedsomloop vervoerd met het transporteiwit ceruloplasmine en blijkbaar gelijk afgegeven aan de cellen die het bloed bereikt. In de cellen worden de koperionen snel in het Golgi apparaat opgenomen, en bijvoorbeeld ingebouwd in complex 4 (cytochroom c oxidase).



Figuur 4: Circadiaans ritme in bepaalde hormonen en andere moleculen en processen *[40]. Tussen het maximum van adrenaline (ochtend) op een dag en het maximum van insuline (einde van de middag) op een dag zit 12 uur. Na de slaap kan door een tekort aan nutriënten optreden in het bloed, adrenaline (epinefrine) en cortisol toenemen in het bloed. Adrenaline stimuleert een toename van koperionen in het bloed, cortisol een intracellulaire toename van zinkionen (in de organellen). Na het avondeten neemt glucose en vetzuren toe in het bloed, waarna de pancreas insuline en zink aan het bloed afgeeft, dat, aangekomen bij alle lichaamscellen, meer magnesium de cellen binnen gaan.*

Circadiaans ritme van koper-, zink- en magnesiumionen in de hersenen. Voorwaarde voor een circadiaans ritme in de hersenen, is dat de koper-, zink- en magnesium ionen door de bloedhersenbarrierre kunnen gaan (aangenomen dat er een circadiaans ritme is in het bloedserum in koper en magnesiumionen) .

Zinkionen gaan door de bloed hersen barriëre [12]. Sommige soorten gliacellen bevatten veel metallothioneine die een voorraad zinkionen binden. Mogelijk zijn er hersencellen die insuline produceren. Choroid plexus kan insuline afgeven in reactie op serotonine [75]. Bekend is dat verspreid in de hersenen er insuline receptoren zijn [13]. De insuline receptoren in de hersenen zijn betrokken bij neurale plasticiteit bijvoorbeeld in het cerebellum en in de hippocampus. Neurale plasticiteit heeft bouwstoffen nodig: in de mitochondria stimuleren zinkionen de ''bouwstoffen route'', de citroenzuurcyclus. Ook denkt men dat insuline

in de hersenen invloed hebben op gedrag, verzadigingsgevoel na eten, spatieel en contextueel leren, stemming (angst, depressie) en cognitie [75]. Insuline in de hersenen reguleert de mitochondriële functie [75].

Magnesium komt ook de hersenen binnen via de bloed-hersen barrière [14], en wordt actief getransporteerd door choroid epitheelcellen van bloed naar CSF.

Ook (vrije) koperionen komen via de bloed-hersen barrière naar de choroid plexus [15], waar de homeostase van koperionen in de cerebrospinale vloeistof wordt geregeld. Koperionen zijn ook in de hersenen belangrijk, met name bij myelinisatie, angiogenese en endorfine acties. De regeling van koperhomeostase door de choroid plexus voorkomt vermoedelijk dat er teveel koperionen in het bloed in de hersenen komen. Het is de vraag of in de liquor van de hersenen een circadiaans ritme in koperionen te meten is. Catecholamines zoals dopamine en (nor)adrenaline kunnen gemakkelijk in aanwezigheid van koperionen in de cel oxideren en het DNA beschadigen [17].

Het einde van het gedrag ''jagen'' (als voedingsstoffen op raken, of bij zuurstof tekort) komt in beeld in de hersenen via hypothalamus, CO2 sensoren, etc. In reactie hierop stimuleren de hersenen (het sympathische zenuwstelsel) de bijnieren tot aanmaak van adrenaline. wordt bij stress gemaakt in de bijnieren, o.i.v. de hersenen. De lever bezit receptoren voor adrenaline, waardoor adrenaline de lever stimuleert tot de afgifte van ceruloplasmine (dat koperionen transporteert) aan het bloed. Via het bloed arriveert het koper bij alle cellen. In de hersenen komen de koperionen aan bij de hersenkern, de ''locus coeruleus'', dat noradrenaline aanmaakt met behulp van koperafhankelijke enzymen (dopamine beta hydroxylase [160]). Ook kunnen de koperionen de substantia nigra bereiken, dat dopamine aanmaakt. Uit dopamine kan noradrenaline gemaakt worden m.b.t. een koperafhankelijke enzym. Noradrenaline kan (via het sympathisch zenuwstelsel) de lever ook aanzetten tot de afgifte van ceruloplasmine met koperionen.

De aanwezigheid van een circadiaans ritme van koper, zink en magnesiumionen in de cerebrospinale vloeistof in de hersenen zou als volgt een rol kunnen spelen. De glutamaat receptoren NMDA en AMPA kunnen afgeremd worden door koper-, zink- en magnesiumionen.

Binnen de TCM kent men het begrip **orgaanklok.** Elke 2 uur van de 24 uur van de dag is een andere meridiaan optimaal actief. Tijdens het gebruik van een viertal meridianen geassocieerd met een bepaald gedrag, zal er in de spieren langs deze meridiaan wat slijtage optreden, dat monocyten aantrekt, die bij slijtage ter plaatste veranderen in M1 (of M2) macrofagen. Monocyten circuleren door het hele lichaam. TCM drukt deze circulatie van Qi in de meridianen volgens een circadiaans ritme als orgaanklok. Een vaste gewoonte over de dag van eten, werken en slapen geven zo een circadiaans ritme, die overeenkomst vertoont met de orgaanklok. Meridianen hebben een circadiaans ritme. Gao heeft gemeten wat het effect is van prikken in ST-36 op verschillende tijdstippen van de dag, en mat een optimum in het midden van de ochtend [130].

6. Evolutie: ontstaan van rol van zinkionen en koperionen in het organisme [18]

Gedurende de evolutie, kregen achtereenvolgens zink- en koperionen een belangrijke rol in het (multicellulaire) organisme. Williams [18] beschrijft dat Da Silva deze hypothese gelanceerd heeft. In het begin waren er in de meest primitieve eencelligen nog nauwelijk zink- en koperionen aanwezig. De concentratie van ionen natrium, chloor, magnesium en calcium in de eencelligen leek op die in hun leefomgeving: de zee. Natrium-, kalium- en calciumionen konden leiden tot een te hoge osmotische druk in de cel, daarom werden natrium- en chloorionen relatief buiten de cel gehouden. Ook calciumionen werden buiten de cel gehouden omdat deze gemakkelijk neerslaan. Wanneer er compartimenten in de cel ontstaan, wordt calcium nodig als boodschapper molecuul (en later als second messenger).

Koper- en zinkionen waren in die tijd gebonden aan sulfide, en daarom nog weinig in oplosbare vorm aanwezig in de zee. Dit kan de reden zijn dat koper- en zinkionen weinig aanwezig waren in de primitieve eencelligen. De energiebron van de eencelligen was in die periode zwavel, en nog geen zuurstof.

In sedimenten (bodem materiaal) is gevonden dat meer recent, er steeds meer zuurstof werd afgegeven aan de atmosfeer door prokaryoten. De vrijgekomen zuurstof verbrak de binding van sulfides met koper en zinkionen. Koper heeft een hogere bindingsaffiniteit (elektronegativiteit) dan zink, zodat zinkionen in een eerdere periode in de evolutie vrijkwamen dan koperionen. De zuurstof in de zee zette zinksulfide en kopersulfide om in de meer oplosbare zinkoxide en koperoxide. De compartimenten in de eencellige namen de zinkionen op (via endosymbiose). Op deze manier hield de eencellige zijn cytoplasma relatief vrij van zinkionen. In de compartimenten van de eencellige vinden relatief oxiderende reacties plaats, waarbij zink- en koperionen een rol kunnen spelen als katalysator. In het Golgi apparaat werden koperionen ingebouwd in een eiwit. Zinkionen spelen later een belangrijke rol in de celkern bij het aflezen van DNA.

Eerst kwamen zinkionen massaal in beeld in multicellulaire organismen met een spijsverteringskanaal. Zinkionen zijn gemakkelijker te oxideren dan koperionen. Daarom kwamen koperionen in een latere periode in het organisme in beeld, toen deze organismen zich begonnen te bewegen. In de multicellulaire eukaryoten spelen zink- en koperionen een rol bij enzymen met een extracellulaire functie. Zinkionen zijn betrokken bij de productie van hormonen en neurotransmitters, beiden vervullen hun functie in/via de extracellulaire ruimte. Natrium en chloorionen werden vanwege hun effect op de osmotische druk in de extracellulaire ruimte gehouden.

Wanneer spieren, zintuigen en hersenen een rol krijgen bij de hogere diersoorten is er een efficiëntere communicatie nodig: De natrium en chloorionen gaan een rol spelen in de elektrochemische depolarisatie bij de zenuwcellen. Bij dieren vindt continu afbraak en herstel van bindweefsel plaats. Koperionen spelen hier een rol door een binding te vormen tussen de collagenen in het bindweefsel. Het betrokken enzym in dit proces, lysyloxidase heeft koperione als cofactor. Lysyloxidase wordt in een bindweefselcel geproduceert en in inactieve vorm naar de matrix uitgestoten. Door schuifspanning tussen spieren onderling en spieren ten opzichte van botten gaan de bindweefselcellen meer lysyloxidase produceren [54] In de matrixruimte wordt lysyloxidase pas actief ter plaatse van de beschadiging van het bindweefsel, en kan het dit bindweefsel herstellen. Zinkionen spelen een rol bij afbraak van het bindweefsel (in de enzymen: proteasen, verteringsenzymen. Ook speelt zink een rol bij enzymen die organische stoffen hydrolyseren: m.b.v. water wordt een organische stof geoxideerd).

Een van de soorten compartimenten in de cel zijn de mitochondria. Deze zijn verantwoordelijk voor de grote hoeveelheid energie in de cel, de vorming van koolhydraten, vetten en aminozuren. Er is een intensieve feedback en feedforward tussen de vorming van bouwstoffen en de energieproductie door de mitochondria. Mitochondria spelen een belangrijke rol in de beschrijving van acupunctuur in fysiologische termen. (Zie ook bijlage 2).

7. Kwaliteit van bindweefsel rond een acupunctuurpunt

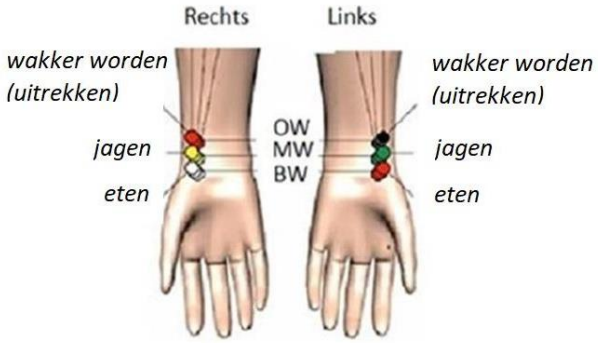
De kwaliteit van een acupunctuurpunt uitgedrukt in gevoeligheid bij druk. Een acupunctuurpunt kan leeg of stijf aanvoelen, soms is er bij druk pijn, of een uitstraling (Qi) naar een ander deel van het lichaam. Bij acupunctuur gaat het erom, dat er Qi is, in het kader van de hypothese die in dit verhaal, zou dit kunnen zijn: de route van de informatie van de klacht, van spier (of oorschelp) naar hersenen en terug. Wanneer dit geprikt wordt, kunnen macrofagen en/of microglia de route ‘’opschonen’’, ‘’herstellen’’, zodat aanpassingen of genezing (zelf genezende processen) kan plaatsvinden.
Een oude Chinese medische tekst, Ling Shu hoofdstuk 35, (vermoedelijk geschreven in 100 v chr.) beschrijft een acupunctuurpunt als ‘’Find the hole between the flesh’’. ‘’If you miss the hole, needling the acupuncture point does not result in an arrival of Qi’’.
In de evolutie spelen koper- en zinkionen een sturende rol. De kwaliteit van het bindweefsel (b.v. bij een acupunctuurpunt), wordt bepaald door het koperafhankelijke lysyloxidase en andere zinkafhankelijke enzymen. Ook bij de polsdiagnose spelen deze enzymen een rol in het bindweefsel rondom het bloedvat.

8. Polsdiagnose

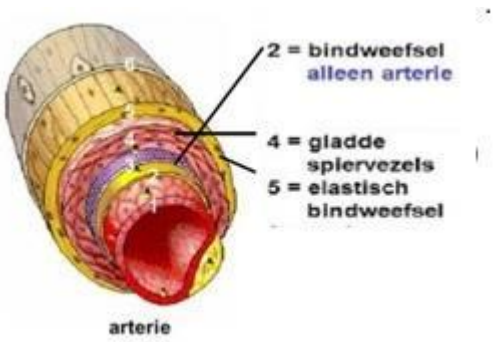
Een beschrijving van het werkingsmechanisme van acupunctuur kan echter niet zonder een beschrijving van polsdiagnose. Op basis van de polsdiagnose en anamnese wordt in veel gevallen al een prikformule gekozen. Regulier is deze werkwijze via polsdiagnose het minst voorstelbaar. Een regulier beeld van de polsdiagnose is nodig om meer inzicht geven in het werkingsmechanisme van acupunctuur. Deze beschrijving van het ontstaan van de polsbeelden (zoals gebruikt in acupunctuur) is gebaseerd op redenatie en niet bewezen, het zijn hypotheses.
Tijdens een armbeweging beweegt het bloedvat langs het styloid proces (een bot), waardoor enige slijtage optreedt van het bindweefsel rond het bloedvat. Na en al tijdens een periode van bewegen komt een periode van herstel van dit bloedvat, wat beschreven wordt als functie van koper- en zinkafhankelijke enzymen. Drie verschillende armbewegingen leiden tot slijtage in het bindweefsel van het bloedvat op drie verschillende plaatsen op de pols. Het herstel van dit bindweefsel is afhankelijk van de activiteit van de mitochondria in de fibroblasten, tijdens betreffende armbeweging.
De positie op de polspositie wordt bepaalt door gedrag, dat de richting van armbeweging, armgebruik bepaalt en daarmee de locatie van de slijtageplek (zie Figuur 5: 1e, 2e of 3e plek). Relevant hierbij is de positie van de onderarm. Deze beweegt rond de positie horizontaal naar voren (eten, boek lezen), of beweegt afwisselend van links naar rechts en terug, met een geconcentreerde snel opgebouwde kracht (''jagen''). De derde soort gedrag (slapen, onderarmen in ligstand versus alertheid, onderarmen klaar om omhoog te bewegen). De energietoestand tijdens het gedrag (uitgedrukt in de effectiviteit van de mitochondria) bepaalt - volgens de theorie van acupunctuur - het polsbeeld op die slijtageplek.
Een van de drie ''gedragssoorten'' gaat gepaard met veel stress en fysieke arbeid. Tijdens stress komt adrenaline vrij in het bloed, dat de lever activeert tot afgifte van koperionen aan het bloed. Spiercellen en bindweefselcellen verwerken deze koperionen o.a. in de mitochondria. De mitochondria staan centraal en hebben prioriteit. Mitochondria hebben ook magnesiumionen uit het bloed nodig. Deze magnesiumionen worden m.b.v. een aantal hormonen (o.a. insuline dat na het eten vrijkomt) uit het bloed naar de cellen vervoerd.
De linker pols geeft andere informatie dan de rechterpols. Er wordt beschreven hoe verschil tussen linker polsbeeld en rechter polsbeeld kan ontstaan, tijdens het herstel van mitochondria in de nacht, waarbij de lever (relatief rechts gelegen) de warmste plaats in het lichaam is.

Slijtage plekken en gedrag

De polsdiagnose is gebaseerd op de koppeling tussen armmeridianen en beenmeridianen. De drie armmeridianen zijn (qua evenwicht, balans, tijdens spierbewegingen die oriëntatie van het lichaam veranderen, dus in gedrag) gekoppeld met de drie beenmeridianen. Door gebruik van armspieren langs drie richtingen, passend bij de drie armmeridianen, (inclusief met een bepaalde stand van de hand t.o.v. de onderarm) vindt er op drie verschillende plaatsen slijtage plaats (en dus herstelwerkzaamheden) in het bindweefsel rond de slagader, ter hoogte van de styloid processus in de pols. Er is een polslocatie die het dichtst bij de hand zit, een locatie een centimeter richting pols en de derde locatie nog een centimeter. De polsdiagnose wordt tegelijk met drie vingers naast elkaar uitgevoerd. In termen van gedrag: de derde positie wordt toegewezen aan het gedag slapen/opstaan uitrekken en wakker worden. De tweede positie is geassocieerd met ''jagen'', keuzes maken om naar - het doel - links en/of naar rechts te bewegen. De eerste positie is tenslotte geassocieerd met ''eten'', analyseren, informatie tot je nemen. Wanneer op een bepaalde positie een bepaald polsbeeld waargenomen wordt, zegt dat iets over het betreffende recente gedrag. Het kan dan zinvol zijn om bepaalde acupunctuurpunten in de ermee geassocieerd meridiaan te prikken. Vaak wordt ook een andere meridiaan mee behandeld: het voert te ver om dit hier te beschrijven, maar een voorbeeld: na jagen en stress is het zinvol om te prikken op goed uitrusten (zoals b.v. op de blaasmeridiaan, waar te nemen op de derde positie op de pols). Na de behandeling is vaak waar te nemen dat het polsbeeld veranderd is in een evenwichtiger beeld, soms duurt het wat langer tot dit waargenomen wordt.



Figuur 5: Locatie van de polsdiagnose: drie (inwendige) kleine plekken op het bloedvat, die slijten als gevolg van beweging van de armen. Afhankelijk van de stand van de armen (afhankelijk van gedrag) ontstaan er drie verschillende slijtage plekken. Stand van armen bij eten, jagen en slapen/wakker worden en positie van slijtage op de pols, geven slijtage op respectievelijk: 1e positie, 2e positie en 3e positie. Slapen/uitrekken bij wakker worden: armen omhoog, rug strekken (spieren langs blaasmeridiaan); jagen: armen afwisselend draaien naar links en naar rechts (spieren aan zijkant lichaam, galblaasmeridiaan); eten: handen laag, eten, sorteren, boek lezen (spieren aan voorkant van het lichaam, niet heel actief, want meestal zittend).

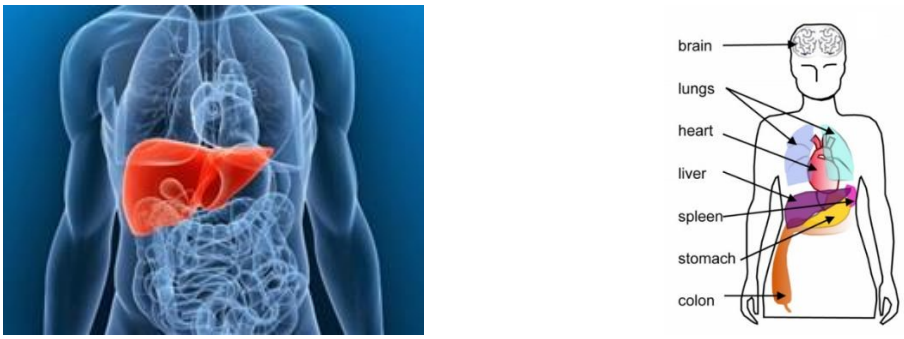


Figuur 6: doorsnede door een arterie: twee bindweefsel laagjes en een laagje spierweefsel. Het bindweefsel wordt na wat slijtage hersteld, waarbij de fibroblasten het enzym lysyloxidase produceren met een koperion als cofactor. Ook worden er zinkafhankelijke enzymen geproduceerd. De verhouding van koper en zink bepaalt de stevigheid van het bindweefsel rondom het bloedvat, en de kracht van de polsslag (afhankelijk van ATP), geproduceerd in de gladde spierweefsel rond het bloedvat.

Bindweefselcellen (fibroblasten) produceren lysyloxidase met koperionen als cofactor, en diverse andere zink-afhankelijke enzymen. Behalve een bindweefsellaagje, is er ook een spierlaagje om het bloedvat. Beiden spelen een rol in het polsbeeld.

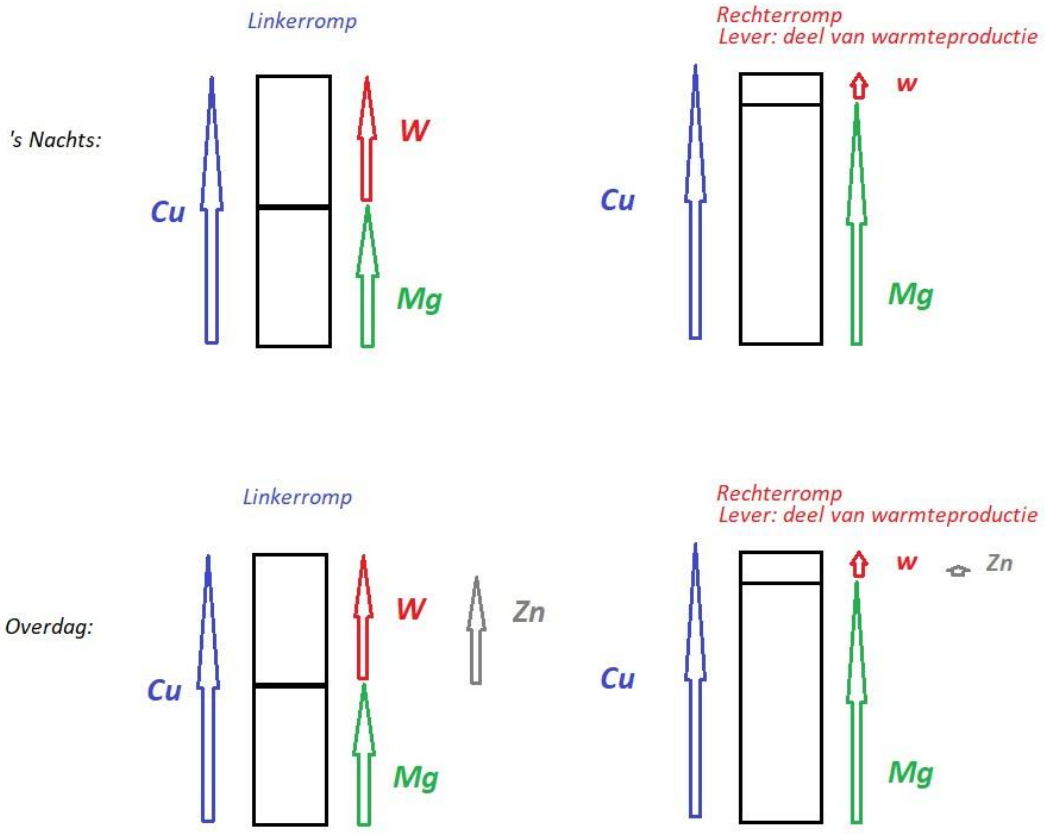
Verschil tussen linker pols en rechterpols door invloed van de lever

De linker pols heeft een andere diagnostische interpretatie dan de rechterpols. Dit heeft te maken met de asymmetrische ligging van de lever. Overdag heeft na een periode van lichamelijke arbeid, adrenaline het effect dat koperionen vanuit de lever aan het bloed worden afgestaan en deze koperionen via het bloed alle cellen van het lichaam binnenkomt. Deze cellen gaan dan cytochroom c oxidase (complex 4) met koperion als cofactor produceren (gemeten is dat overdag de mRNA hiervan het grootst is). De snelheid van vorming van complex 4 wordt bepaald door koperionen in het cytoplasma en door de verhouding tussen de concentraties ADP/ATP in het cytoplasma [19,20]. Links en rechts in het lichaam wordt een gelijke hoeveelheid complex 4 gevormd.



Figuur 7: Locatie van de lever in het lichaam: asymmetrisch, relatief rechts.

's Nachts is de relatief rechts gelegen lever de warmste plek van het lichaam, vanwege de vele biochemische reacties in de lever. Rechts, dichterbij de warmte van de lever, hebben de mitochondria meer protonen gradiënt om complex 5 te fitten op de bestaande gradiënt. Magnesium is cofactor bij complex 5, wat inhoudt dat de oxidatieve fosforylering in de mitochondria links, meer magnesium heeft, dan de oxidatieve fosforylering in de mitochondria rechts. Wanneer er in het lichaam minder magnesium is (ondanks de regulerende feedback op magnesium door de nieren), dan merk je dit minder aan de rechterpols dan aan de linker pols. De linker pols is het gevoeligst voor magnesium afname. Een gegeven van polsdiagnose volgens TCM is dat yin leegte eerder voorkomt in de linker pols dan de rechterpols (het is een trend, in principe kan yin leegte in beide polsen voorkomen). Elders in deze tekst is beschreven dat yin leegte verband houdt met magnesium tekort.Links (kouder) - de linker pols - wordt de protonen gradiënt deels gebruikt om warmte te genereren (via ontkoppeling van de protonen gradiënt).



Potentiaalverschil over de binnenmembraan van mitochondria:
verschil tussen linkerromp en rechterromp als functie van leverwarmte 's nachts (overdag geen verschil)

Figuur 8: Ontstaan van verschil tussen polsdiagnose aan de linkerkant en polsdiagnose aan de rechterkant, ’s nachts tijdens het herstel van de mitochondria. De asymmetrische ligging van de lever, relatief rechts, is ’s nachts de belangrijkste (globale) warmtebron van het lichaam. Overdag nemen koperionen toe, bij homeostatische en andere vormen van stress. De toename in koperionen is overdag links en rechts gelijk. 's Nachts wordt een bepaalde protonen gradiënt in de mitochondria opgebouwd, links en rechts gelijk. Echter, links wordt een deel van de protonen gradiënt gebruikt voor warmteproductie. Als magnesiumionen de mitochondria binnenstromen, gebruik makend van de aanwezige protonengradiënt, zal rechts daardoor eerder de protonen gradiënt ‘’op’’, zijn, en minder magnesiumionen binnenstromen.

Hierdoor zijn er links minder magnesiumionen, en minder complex 5 van de oxidatieve fosforylering. Een bepaalde magnesiumafname (voor links en rechts gelijk, via bloed) zal rechts meer waargenomen worden op het totaal, een grotere relatieve afname van ATP productiesnelheid. Yin leegte (afhankelijk van magnesium) wordt eerder in de linker pols gevoeld.

Overdag is de warmteproductie links en rechts gelijk, en (mede) afhankelijk van spierarbeid. Links is meer capaciteit tot warmteproductie, (maar ATP via complex 5 blijft gelijk). Er is links meer afremming nodig door binding van zink aan complex 3. Links meer zink in de oxidatieve fosforylering dan rechts, maakt rechts gevoeliger voor afname van zink, want rechts is de relatieve afname van zink groter. In de rechterpols is eerder yangleegte te meten (afhankelijk van zink (en koper).

Links is daardoor minder complex 5 in de mitochondria. Overigens is er uiteindelijk links en rechts in principe een gelijke hoeveelheid ATP (eigenlijk: passend naar omstandigheden), omdat er een terugkoppeling is vanuit het cytoplasma van ADP dat naar de mitochondria beweegt, om daar complex 5 te versnellen. Gesteld wordt daarom (bij gelijksoortige cellen en cel activiteit) dat ATP vorming links in principe minder snel plaatsvindt, dan ATP vorming rechts. Minder complex 5 links, ofwel minder magnesium aan complex 5, betekent dat een bepaald magnesiumafname voor links sneller in de mitochondria gemerkt wordt dan voor rechts.

Overdag heeft de linker pols evenveel warmteverlies (en variatie in warmteverlies), als de rechterpols, omdat de temperatuur van het lichaam nu bepaald wordt door spierarbeid en niet door de lever alleen. Fluctuaties in de temperatuur overdag worden opgevangen door zink aan complex 5 te binden. Zink beïnvloedt een enzym snel door aan de buitenkant van het enzym te binden, zodat het enzym een conformatie verandering krijgt, en zijn biochemische reactie minder goed kan uitvoeren.
De mitochondria in de linker pols hadden 's nachts echter minder warmteverlies (door de levertemperatuur) dan de mitochondria in de rechterpols. Links meer koperionen in de oxidatieve fosforylering, betekent dat er meer zinkionen in de mitochondria zijn om de vorming van de membraanpotentiaal af te remmen. De mitochondria in de spieren links hebben daarom zowel relatief meer koper als relatief meer zink in hun oxidatieve fosforylering.
Als er een bepaalde zinkafname is in het lichaam, dan zal dat rechts meer gevoeld worden, omdat de mitochondria rechts een kleinere hoeveelheid zink in hun oxidatieve fosforylering bezitten. Rechts is de relatieve afname het hoogst. Wanneer yangleegte geassocieerd wordt met zink tekort, zal dit eerder in de rechterpols waargenomen worden.

Een aantal polsbeelden :

Verschil tussen oppervlakkige en diepe palpatie: yin leegte en yang leegte

Yang leegte: aan de oppervlakte is meer invloed van variatie in omgevingstemperatuur en daarom meer warmteproductie nodig. In het schema in Figuur 2E is te zien dat bij de oxidatieve fosforylering in de mitochondria een toename van complex 4 (met koperionen) kan leiden tot zowel een toename van ATP productie als een toename in warmteproductie. De hoeveelheid koperionen spelen een rol. Wanneer er meer behoefte is aan warmteproductie (aan de oppervlakte) zal daar minder van de protonen gradiënt overblijven om ATP te produceren voor de slagkracht van de spieren, en ontstaat het polsbeeld ''yangleegte''.

Yin leegte: magnesium in complex 5 is verantwoordelijk voor de ATP productie. Bij een relatief tekort aan magnesium en gelijkblijvende opbouw van de protonen gradiënt zal een deel van de protonen gradiënt overblijven. Dit geeft ROS. Een oplossing is om de overgebleven protonen gradiënt om te zetten in warmte. TCM noemt dit ‘’lege hitte’’: hitte in de namiddag, rode wangen: vooral op plaatsen die minder goed afkoelen. Onderzoek heeft beschreven dat magnesiumdeficiente voeding leidt tot zinktekort in het serum [zie bij hoofdstukje lever].

De omgevingstemperatuur fluctueert, wat eenvoudig en snel is op te vangen door zinkionen. Zinkionen hoeven niet ingebouwd te worden in het enzym, maar kunnen door binding aan de buitenkant van complex 3 de snelheid van dit enzym voor productie van de protonen gradiënt bijregelen: afname van binding van zink geeft in principe een toename van warmteproductie. Zinkionen zijn redelijk flexibel, tenzij de lever relatief veel te ontgiften heeft. Achtereenvolgens worden de polsbeelden beschreven: yang leegte, yin leegte, snaar, kou, glijdend, leeg, en groot.

Yang leegte en kou

Yangleegte gaat samen met een koude gevoel en vermoeidheid, en kan optreden na een periode intensief spiergebruik. **Bij een ''tekort aan koperionen''** is oppervlakkig de slag niet voelbaar, maar in de diepte drukkend op de polsvat wordt de slag waargenomen. De vorming van stevigheid in het bindweefsel rondom de ''slijtageplaats'' van het bloedvat bij de pols (gedurende het gedrag met beweging van bloedvat langs botje bij de pols) verloop traag of minder. Zoals eerder beschreven vindt deze vorming van stevigheid plaats met het enzym lysyloxidase dat koperionen als cofactor heeft. Yangleegte kan samengaan met kouwelijkheid (te weinig koper om te verwarmen) en vermoeidheid (te weinig koper om ATP van te maken).

Yin leegte en ‘’lege hitte’’

Slecht slapen kan leiden tot yin leegte, een diepere vermoeidheid dan yangleegte, en kan samengaan met plaatselijk warmteopwellingen (binnen TCM ‘’lege hitte’’ genoemd), zoals alleen rode wangen, of alleen een warmtegevoel op de borst. **Een ‘’tekort aan magnesiumionen’’** wordt in de polsdiagnose alleen in de oppervlakte duidelijk waargenomen, maar niet waargenomen in de diepte drukkend op de pols.
Dieper in de pols is er minder invloed van omgevingstemperatuur, daarom minder warmteproductie nodig. Dichter aan de oppervlakte wordt een groter deel van de protonen gradiënt besteed aan de vorming van warmte (door ontkoppeling van de protonen gradiënt). Aan de oppervlakte is er relatief meer koper en meer zink, beiden reguleren temperatuur en energie. De protonengradiënt is in de diepte kleiner, en er is geen marge voor extra ATP. Aan de oppervlakte is er meer marge (zink) voor ATP vorming, en is slagkracht waar te nemen.
Tijdens de slaap worden de mitochondria hersteld. Als tijdens het herstel van mitochondria niet voldoende magnesium binnenkomt (bijvoorbeeld er is minder tijd om te slapen) wordt er door complex 5 minder ATP gevormd. Er blijft een deel van de protonen gradiënt over. Dit is reactief en kan leiden tot beschadiging van het mitochondrium. Daarom wordt het omgezet in warmte (ontkoppeld). Dit is het warmtegevoel. Met name blijft het warm als de afvoer van de warmte slechter is, b.v. midden op de wang.

Snaar: toename van koperionen en/of afname van zinkionen

De hartslag in de snaarpols is goed waarneembaar, er is voldoende ATP vorming. De snaarpols kan bij stress ontstaan. Dit kan homeostatische stress zijn waardoor adrenaline vrijkomt om de lever koperionen (gebonden aan ceruloplasmine) af te staan aan het bloed, die de koperionen naar de cellen in het hele lichaam transporteren.
Er heeft nog niet genoeg herstel plaatsgevonden in de mitochondria. In de bindweefselcel neemt daardoor in de mitochondria de verhouding koper/zink toe, waardoor er in de fibroblasten relatief meer lysyloxidase (met koperion als cofactcor) gemaakt wordt. Lysyloxidase is gerelateerd aan de stevigheid van het bindweefsel. Het bindweefsel rondom ‘’de slijtplek’’ van het bloedvat (ontstaan tijdens het gedrag waar de stress optrad) wordt hersteld met stijver bindweefsel (om het bloedvat). Dit wordt waargenomen in de pols als een kleinere amplitude van de polsslag.

Relatief meer koper dan zink kan een snaar beeld geven. Behalve een toename van koperionen kan een snaar polsbeeld ook veroorzaakt worden door een afname van zinkionen. Een oorzaak voor te weinig aanvoer van zinkionen treedt op, als de lever druk is met ontgiften. De lever onttrekt dan lever zink uit de bloedsomloop.

Grote slag in de pols

Een grote polsslag in de pols als polsbeeld past bij een temperatuurverhoging. In de zomer, bij relatief hogere omgevingstemperatuur is een grote pols normaal. Als het warm in de omgeving is, is er minder protonengradiënt nodig voor warmteproductie, en blijft er meer over voor vorming ATP. Bij een lichte verhoging zoals een verkoudheid kan een oppervlakkig polsbeeld ontstaan in de rechterpols.

De lever produceert m.n. de ceruloplasmine. Onder sommige omstandigheden wordt extra ceruloplasmine geproduceerd in de lever: tijdens zwangerschap (oestrogenen en progesteron laten de expressie van ceruloplasmine toenemen). Ook diabetes kan de productie van ceruloplasmine vergroten. Schildklier hormonen T3 en T4 verhogen de productie van ceruloplasmine [30]. Wanneer door stress adrenaline vrijkomt dat de lever stimuleert tot afgifte van koperionen gebonden aan ceruloplasmine, zal er meer koper via de bloedsomloop arriveren in de andere lichaamscellen. Meer koper in de lichaamscellen, betekent meer protonen gradiënt in de mitochondria, zodat er meer warmte kan ontstaan, en een steviger wand van het bloedvat met name op de locatie van de levermeridiaan. Dit alles kan leiden tot een grote pols: veel ATP, elastische wand, grote uitslag.

Duurt de ontgifting in de lever langer, dan kan er stijgend yang optreden en hitte ontstaan. Dit heeft vermoedelijk te maken met het feit dat ontstekingscytokines zoals IL-1, IL-6 en TNF afgegeven door de type M1 macrofagen, die relatief veel in de lever voorkomen. Door deze ontstekingscytokines (transcriptiefactoren) neemt de expressie van ceruloplasmine in de lever toe [30]. Meer koper geeft meer warmteproductie, wat bij stijgend yang voor kan komen. Dit kan leiden tot een ‘’groot’’ polsbeeld.

Ook kan de grote pols op een andere meridiaan dan de lever ontstaan, bij een ontsteking op een locatie van een andere meridiaan (en/of in het orgaan dat met de meridiaan geassocieerd wordt, zoals blaasontsteking geassocieerd wordt met de blaas meridiaan).
Gedurende een ontsteking elders in het lichaam produceren ter plaatse lokale macrofagen en monocyten in het bloed ook meer ceruloplasmine. Ceruloplasmine wordt ook gemaakt in astrocyten en neuroglia in de hersenen (trauma), en in kleine hoeveelheden in hart, lever, nieren en testis.
Koper- en zinkionen zijn belangrijk bij processen in immuuncellen, zoals monocyten en macrofagen, die door het lichaam, zoals langs de spieren circuleren. In bepaalde macrofagen type M1 is het koperbindend ceruloplasmine aanwezig, waarbij koperionen betrokken zijn bij de oxidanten die M1 ter verdediging af kan vuren op beschadigde onderdelen en indringers zoals virussen.
Tenslotte: M2 type macrofagen kunnen mitochondria opnemen van bepaalde lichaamscellen (zoals adipocyten, vetcellen) [105].

Kou

Een wat heviger stagnatie kan leiden tot een ‘’koude beeld’’. Mitochondria besteden bij kou de meeste energie om warmte te genereren. Bij pijn kan dit beeld optreden. De aanvoer van zuurstof via de kleinere bloedvaten kan wat belemmerd raken.

Moxibustion (moxa, een sigaar gemaakt van bijvoetkruid) is een manier binnen de traditionele Chinese geneeskunde om lokaal op een acupunctuurpunt meer warmte te toe voegen. De mitochondria hoeven dan minder van de protonen gradiënt te besteden aan warmteproductie, en is er meer energie over voor de productie van ATP.
Diverse transportprocessen hebben energie (ATP) nodig, zoals bij actief transport van ionen over het membraan, bij transport van voedingsstoffen, afvalstoffen en ionen, en bij handhaving van osmotische balans, belangrijk bij dit transport. Dit heeft invloed op ''vrije energiestroom (Qi) in de meridianen''.

Glijdende pols (damp)

De glijdende pols kan ontstaan, na een zoete maaltijd. Insuline en zinkionen worden door de alvleesklier aan het bloed afgegeven en bereiken alle cellen [67]. In de mitochondria komt een nadruk op productie van bouwstoffen (het effect van zinkionen op de citroenzuurcyclus in de mitochondria). Relatief meer glucose in de bloedsomloop kan leiden tot meer glycoproteinen (glucose gebonden aan een proteine), een wat meer slijmerige substantie. Ook komen de zinkionen in het cytoplasma van de fibroblasten, waar zink-afhankelijke enzymen gevormd worden voor het bindweefsel. Zink-afhankelijke enzymen produceren losser bindweefsel, waardoor er een ''glijdende, slippery'' indruk ontstaat. Bovendien remt zink complex 3, en zal door de toename van zinkionen er langzamer een protonengradiënt in de mitochondria opgebouwd worden. ATP wordt dan mogelijk ook langzamer geproduceerd door complex 5. Dit kan zich uiten door een vertraging in de polsslag, een ''slippery'' of ‘’glijdend’’ beeld is dan aanwezig (zie ook bijlage 8: rol van oestrogenen en cortisol bij damp.)

Dun polsbeeld

Een dun polsbeeld kan ontstaan bij yangleegte, yin leegte, damp en bloedleegte. Bij yangleegte is er lokaal een kopertekort, bij yin leegte een magnesiumtekort, bij damp een teveel aan zinkionen (t.o.v. koperionen). Als deze tekorten toenamen kan mogelijk een dun polsbeeld ontstaan.

Bloedleegte heeft als kenmerken o.a.: een bleek gelaat, bleke nagels, tong, instabiel gevoel. Bij een dun polsbeeld is zowel oppervlakkig als diep in de pols maar een kleine slag voelbaar. Bloedleegte kan ook een dun polsbeeld geven, en is gerelateerd aan een koper tekort. Het TCM begrip Bloedleegte is niet hetzelfde als bloedarmoede, maar omgekeerd kan bloedarmoede soms wel een ‘’dun polsbeeld’’ geven (bijvoorbeeld op de 2^{e} positie in linker en rechterpols). Stel we beschouwen ijzerionen als bijdragen aan bloedleegte.
Koperionen gebonden aan ceruloplasmine helpen bij het transport van ijzerionen vanuit het bloed naar de lichaamscellen. Aangezien koperionen nodig zijn om in de cellen ijzerionen op te nemen, hebben koperionen indirect ook invloed op de oxidatieve fosforylering. De ijzerionen toevoer is daarom afhankelijk van de hoeveelheid aanwezige koperionen in de bloedsomloop. Koperionen kunnen een elektron doneren aan het ijzer, zodat dit transport mogelijk is.
In de oxidatieve fosforylering in de mitochondria, het proces dat de protonen gradiënt produceert, zijn in alle 4 complexen ijzerionen nodig. In complex 1, 2, 3 en 4 zijn een aantal ijzer-zwavel clusters ingebouwd, in complex 3 en 4 bovendien drie cytochromen, in complex 4 nog twee ijzer bevattende haem groepen erbij. In de lever komen veel macrofagen voor.

Eerder is beschreven dat een dun polsbeeld ook kan ontstaan uit een langere periode van yin leegte (complex 5), yangleegte (complex 4) en damp (complex 3). Het is voor te stellen dat elk van deze drie polsbeelden na verloop van tijd gaat balanceren met afnames in de andere complexen. Door de afname van complexen 1,2,3 en 4 kan er een dun polsbeeld ontstaan. Later, in de tekst van ‘’lever en wind’’ wordt beschreven, dat het TCM begrip ‘’interne wind’’ uit bloedleegte kan ontstaat.

Niets waar te nemen in het polsbeeld: een lege pols

Als er tijdens een bepaald gedrag nooit bewogen wordt, kan een lege pols ontstaan op de polspositie die dat gedrag representeert. Iemand die altijd in een rolstoel zit zal lege derde polsposities in beide polsen vertonen. Een andere reden voor een lege pols is als de yang leegte, yin leegte, of bloedleegte langduriger aanwezig is, verandert het polsbeeld naar een lege pols.

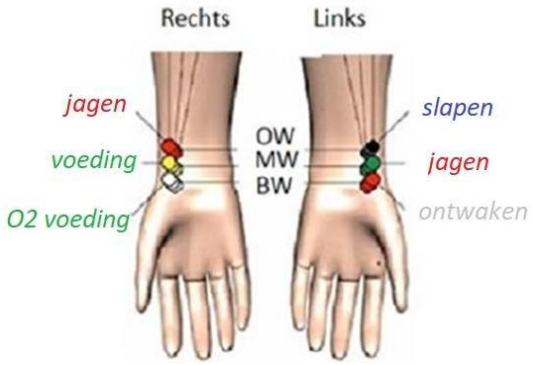
Invloed van seizoen op het polsbeeld

Invloed van seizoenen neigt tot de volgende polsbeelden: winter (koud: yang leeg), zomer (warm: groot), voorjaar (nog niet veel nutriënten, er ontstaat eerder homeostatische stress, adrenaline komt vrij en laat de lever koperionen afgeven, zie bij snaarpols), nazomer (veel zoet eten, minder bewegen: zink komt vrij uit de pancreas tegelijk met de afgifte van insuline, als glucose in het bloed toeneemt, waardoor er relatief meer zink dan koper ontstaat. Weinig stress, weinig adrenaline minder koper om in te bouwen in de mitochondria: glijdend) en najaar (oppervlakkig).
In het najaar is er minder zon dan zomer: en neemt de vorming van vitamine D3 af. Vitamine D3 remt het ontkoppelingseiwit UCP) [57,58]. Bij een afname van vitamine D3, zal er meer van de protonengradiënt gebruikt worden voor lokale warmteproductie, en er minder overblijven voor complex 5 (met magnesium als cofactor). Dit schijnbare tekort aan werkzaamheid van complex 5 lijkt op het polsbeeld yin leegte.

Gedrag gerelateerd aan plaats in de polsdiagnose

De twee polsen hebben in totaal 6 plekken waarop gepalpeerd wordt. Elke plek heeft een andere betekenis, in termen van conditie van een meridiaan. Elke plaats kan geassocieerd zijn met een ander gedrag. Dit hoeft niet het geval te zijn, vanwege verbanden tussen 2 posities, die niet in dit boekje beschreven worden (ke cyclys en sjeng cyclus, ofwel voedende en controlerende cyclus).

Plaats van polsdiagnose kan verband houden met gedrag (versimpeld). Bijvoorbeeld als men slecht slaap, kan de derde positie links zwak zijn. Uitgaande van: eten, jagen en slapen en de ermee geassocieerde yang beenmeridiaan (balans): zie figuur 9.

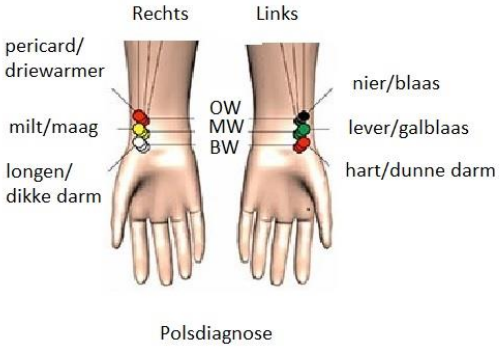


Figuur 9: Plaats van polsdiagnose kan verband houden met gedrag (versimpeld). Bijvoorbeeld als men slecht slaap, kan de derde positie links zwak zijn. Uitgaande van: eten, jagen en slapen en de ermee geassocieerde yang beenmeridiaan (balans): Positie (1) is proximaal dichtstbij de duim, positie (2) in het midden, en positie (3) distaal, het verst van de duim. (1) ''jagen'', afwisselend keuze veranderen om naar links of naar rechts te bewegen: 2e positie in de linker pols en 3e positie rechterpols (vermoeidheid). (2) slapen/uitrekken en opstaan: herstel van mitochondria past bij 3e positie van linker pols. Bij ontwaken zijn mitochondria optimaal hersteld. (3) "voeding ontvangen": eten, drinken, uitademen, vertering past bij 2e positie van rechterpols.

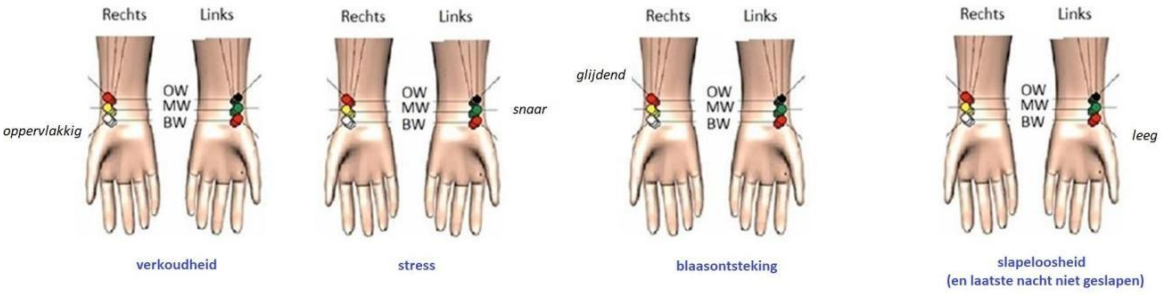
Orgaanfunctie in het polsbeeld

De lever vormt de bron van koperionen. Bij homeostase stress komt adrenaline vrij dat de lever activeert tot de afgifte van koperionen aan het bloed. De pancreas geeft insuline af aan het bloed, na de vertering in de darmen van het voedsel, en er een toename van koolhydraten in het bloed plaatsvindt. Samen met insuline worden zinkionen aan het bloed afgegeven [67]. Insuline wordt in de pancreas opgeslagen in blaasjes, waarin zich ook zinkionen bevinden, en afgifte van insuline aan het bloed vindt plaats samen met deze zinkionen, met een rol voor zink in de targetcellen in de periferie [67]. De pancreas heeft de hoogste zink-turnover. Zink als cofactor is nodig bij synthese, opslag en secretie van insuline [23]. De hoogste koperconcentratie is gemeten in de lever [24].
Koper stimuleert de opname van ijzer. Omdat koperionen op ceruloplasmine in het bloed ervoor zorgen dat ijzerionen kunnen worden opgenomen door de cellen [7], wordt de lever, behalve met hitte ook geassocieerd met het TCM begrip ''bloedleegte''. Hoe goed deze processen plaatsvinden, heeft zijn weerslag op de mitochondria in spieren en bindweefselcellen.
Koper-, zink- en magnesiumionen zijn ook betrokken bij de andere biochemische reacties in deze organen die van genoemde ionen afhankelijk zijn. Zo hebben de longen een zinkafhankelijk enzym dat betrokken is bij de vorming van het dunne laagje slijm (surfactant, een glycoproteïne) op de longblaasjes dat voor een optimale uitwisseling van zuurstof en kooldioxide zorgt. Een goede uitademing is het belangrijkst voor een optimale zuurstof inname. De meting van kooldioxide in het bloed is efficiënter dan de meting van zuurstof in het bloed. De kooldioxide uitwisseling bij de uitademing is afhankelijk van het enzym carboanhydrase, dat een zink ion als cofactor heeft [25]. Aan de andere kant, een slechte longfunctie, slecht ademen kan leiden tot een zuurstoftekort, waardoor adrenaline vrijkomt, dat koperionen uit de lever vrijmaakt, wat via het bloed naar de lichaamscellen vervoerd wordt.
Zink speelt een belangrijke rol voor de maagfunctie: zink stimuleert de synthese van maagslijm, waardoor de maagwand beter bestand is tegen maagzuur [26, 27]. Ook stimuleert zink de maagzuurvorming, die belangrijk is bij opname van voedsel, met name ook van zink- en, magnesiumionen.
De nieren reguleren de hoeveelheid magnesium- en zinkionen in het bloed. Bij veel urineren of zweten kan er verlies van zinkionen optreden. Het gaat hierbij niet om alle functies van het orgaan, maar alleen dat, wat betrekking heeft op genoemde ionen (en erdoor beïnvloed wordt). Zie Figuur 10A.

Figuur 10 A: polsdiagnose en meridiaan naam met orgaan, zoals later door het Westen benoemd is.



Figuur 10 B: 4 voorbeelden van polsdiagnose, met 1 positie van de 6 posities afwijkend. Maciocia [28].



9. Lever: invloed op energie (Qi) in de meridianen (mitochondria) en op polsbeeld

De lever speelt een belangrijke rol bij de regulatie van goed werkende mitochondria in het hele lichaam. De lever is een opslagplaats voor zink- en koperionen. De lever bezit zelf ook veel mitochondria nodig voor de ontgifting van het verteerde voedsel.

In het algemeen heeft de lever een belangrijke taak bij het metabolisme, vorming en opslag en opruimen van diverse moleculen (o.a. koperionen en ijzerionen die ingebouwd worden in alle mitochondria in het lichaam, vitamine A, D, B12,K). Via de leverpoortader ontvangt de lever bloed van darmen, maag, milt en alvleesklier, dat de lever dient te ontgiften. De lever is een bloeddepot, het produceert gal. Opruimen van afvalstoffen en ontgiften van de bloedsomloop, afkomstig van de darmen, en milt b.v., afbraak van hormonen en bilirubine (afbraakproduct van rode bloedcellen) en ureum (afbraak van aminozuren), afbraak van medicatie (door deze om te zetten in metabolieten, zodat deze makkelijker uit te scheiden zijn. Het metabolisme van koolhydraten, vetten en eiwitten (o.a. voor bloedstolling en eiwitten in de afweer, en productie van albumine voor handhaving van de colloidale osmotische druk in de bloedvaten). De lever is bovendien een warmtebron die het lichaam op temperatuur kan houden.

De ontgiftende werking van de lever heeft invloed op de beschikbaarheid van koperionen en zinkionen. Tijdens een toename van ontgiftings activiteit in de lever, zijn er in dit opzicht twee processen te onderscheiden: (1) de lever onttrekt zink uit de bloedsomloop en (2) de lever verhoogt de productie van ceruloplasmine. Wanneer de adrenaline in het bloed toeneemt, zal dit de lever stimuleren tot meer afgifte van koperionen (gebonden aan de ceruloplasmine. De verhoogde productie van ceruloplasmine zal gemakkelijker door de lever worden afgegeven aan het bloed.

(1) Toename van ontgiftingsactiviteit: de lever onttrekt zink uit de bloedsomloop

Zink oefent zijn werking als cofactor op een enzym uit, door relatief aan de buitenkant te binden, wat een kleine conformatie verandering geeft aan het enzym, en daarmee de reactiesnelheid van de biochemische omzetting uitgevoerd door dit enzym wat vertraagt. Dit geldt b.v. voor complex 3 van de oxidatieve fosforylering. Overal in het lichaam, speelt zink een belangrijke rol in de mitochondria: het doceert de vorming van de protonen gradiënt, passend bij de gewenste hoeveelheid lokale warmteproductie in de cel en passend bij de gewenste hoeveelheid ATP in de cel. Als de lever zink laat afnemen in de cellen, bijvoorbeeld uit spieren en bindweefsel, kan dit de ATP vorming en warmteaanpassende vorming minder smooth laten verlopen. Dit past in de rol die TCM heeft toebedacht aan de lever, namelijk het soepel verlopen van de Qi (energie) in de meridianen. Dit is hier vertaald in mitochondria.

De lever gaat meer metallothioneine produceren dat zinkionen bindt. Rol van metallothioneine in de lever: toename van metallothioneine bij toxische metalen en radicalen. Een manier om te ontgiften vindt (in lever en in darmen) plaats via het (m.n.) intracellulaire transport- en opslageiwit metallothioneine. dat met name zinkionen en koperionen bindt (zie Bijlage 4). Wanneer er met de vertering toxische stoffen, zoals Hg (kwik) meekomt, kan dit binden aan metallothioneine, een zinkion verdrijven van deze metallothioneine, dat in de cel het DNA stimuleert om meer metallothioneine te produceren, en zinkionen te binden. Het netto effect kan zijn dat zinkionen uit het bloed naar de lever verhuizen.
In de lever is gemeten dat tijdens bacterie- (LPS) of virusinfecties een toename van metallothioneine (een intracellulair transporteiwit dat koper en zinkionen naar de mitochondria vervoert). Metallothioneine neemt ook toe bij influenza en bij hepatitis C [29]. Cytokine IL-6 stimuleert de aanmaak van messenger RNA voor de synthese van metallothioneine. Een toename van metallothioneine in de lever geeft een afname van zinkionen in het bloed. Ook gaat de lever meer zinkreceptoren produceren (Zn7) die een voorrang geeft aan zinkionen die de lever binnenkomen.
Het ontgiftingsmolecuul superoxide dismutase heeft behalve cofactor koper ook cofactor zink nodig. Minder zink in de mitochondriële oxidatieve fosforylatie zal wat sneller de protonengradiënt opbouwen, wat een compensatie kan zijn.

(2) Toename van ontgiftingsactiviteit: in de lever toename van productie van ceruloplasmine

Situaties, waarbij de lever veel ontgiften moet, of bij zwangerschap, schildklierhormonen, diabetes, leiden ertoe dat de lever een grotere productie van ceruloplasmine heeft. Hierdoor kan er een groot polsbeeld ontstaan. De lever produceert m.n. de ceruloplasmine. Onder sommige omstandigheden wordt extra ceruloplasmine geproduceerd in de lever: tijdens zwangerschap (oestrogenen en progesteron laten de expressie van ceruloplasmine toenemen). Ook diabetes kan de productie van ceruloplasmine vergroten. Schildklier hormonen T3 en T4 verhogen de productie van ceruloplasmine [30]. Wanneer door stress adrenaline vrijkomt dat de lever stimuleert tot afgifte van koperionen gebonden aan ceruloplasmine, zal er meer koper via de bloedsomloop arriveren in de andere lichaamscellen. Meer koper in de lichaamscellen, betekent meer protonen gradiënt in de mitochondria, zodat er meer warmte kan ontstaan, en een steviger wand van het bloedvat met name op de locatie van de levermeridiaan. Dit alles kan leiden tot een grote pols: veel ATP, elastische wand, grote uitslag.

Duurt de ontgifting in de lever langer, dan kan er stijgend yang optreden en hitte ontstaan. Dit heeft vermoedelijk te maken met het feit dat ontstekingscytokines zoals IL-1, IL-6 en TNF afgegeven door de type M1 macrofagen, die relatief veel in de lever voorkomen. Door deze ontstekingscytokines (transcriptiefactoren) neemt de expressie van ceruloplasmine in de lever toe [30]. Meer koper geeft meer warmteproductie, wat bij stijgend yang voor kan komen. Dit kan leiden tot een ‘’groot’’ polsbeeld.

Als de lever druk is met ontgifting, maakt het ook gebruik van de enzymen superoxide dismutase en katalase, die als cofactor een koperion bezitten. Ceruloplasmine is in de lever nodig en in macrofagen type 1 (die zich zowel – normaal gesproken - in de lever als in de rest van het lichaam bevinden bij een ontsteking).
Mogelijk zal hierdoor adrenaline minder gemakkelijk de lever koperionen (gebonden aan ceruloplasmine) afgeven aan de bloedsomloop.
Na een periode van spierarbeid kan de homeostase in het bloed verstoord raken, en kan vermoeidheid optreden. Wanneer er bij verstoring van homeostase (zuurstof, glucose, ATP) er adrenaline vrijkomt, zal in principe adrenaline de lever koperionen laten afgeven aan het bloed, gebonden aan hun transporteiwit ceruloplasmine. Overdag maken de spiercellen en fibroblasten m.b.t. de aangeleverde koperionen (o.a.) cytochroom c oxidase, complex 4 van de oxidatieve fosforylering in de mitochondria. Als er minder koper aankomt bij de cellen, is er minder cytochroom c oxidase.
Herstel van mitochondria ’s nachts zal dan wat minder efficiënt zijn. ’s Nachts worden de nieuwe cytochoom c oxidases ingebouwd in mitochondria, en ontstaat er een protonengradiënt in de mitochondria. De porie die magnesiumionen de mitochondria laat binnenstromen werkt alleen als er een potentiaal verschil aanwezig is. De magnesium wordt als cofactor in de nieuwe complex 5 ingebouwd, zodat het potentiaalverschil afneemt. Bij minder cytochroom c oxidase, zal dit proces eerder klaar zijn, en zal er minder complex 5 ingebouwd worden, en zal overdag de ATP vorming minder snel zijn. Bovendien kan een verminderde werking van complex 5 (met magnesium als cofactor) leiden tot een verhoogde protonengradiënt, dat ''ongebruikt'' oxidatieve stress geeft. Op deze manier kan de lever de verhouding koperionen: zinkionen in het bloed beïnvloeden. Deze afwijkende ratio Cu/Zn kan plaatsvinden bij depressie, bij ADHD, bij autisme en bij bepaalde leveraandoeningen [68].

Verschillende polsbeelden kunnen verband houden met de lever: een snaar, yin leegte, bloedleegte beeld, of een grote pols

Een snaar beeld kan in de pols ontstaan. Als gevolg van de afname van zink, pakken de mitochondria elders in het lichaam zink van de fibroblasten (die bindweefselonderdelen produceren). Hierdoor is in de fibroblasten het enzym lysyloxidase relatief meer actief voor de productie van stevig bindweefsel, en zullen de fibroblasten minder zink-gerelateerde, lossere onderdelen van het bindweefsel produceren. De bloedvatwand voelt relatief stijf aan (snaarbeeld). Bij voldoende magnesium in de lichaamscellen, kan het polsbeeld op een snaar lijken.
Een yinleegte polsbeeld kan ontstaan bij een tekort ontstaat aan magnesium
Als in de mitochondria in de spieren b.v. koper toeneemt en zink afneemt, is er het risico dat de protonengradiënt niet volledig benut wordt, en er ROS ontstaat. ROS kan wat schade aanbrengen in de mitochondria.

Ook kan een langdurig aanwezigheid van adrenaline ervoor zorgen dat magnesium uit de lichaamscellen vertrekt [9]. Een yin leegte pols beeld kan b.v. ontstaan op de leverpositie van de pols. Bij een grotere yin leegte kan een lege pols ontstaan.
Als er sprake is van meer ontgifting en van ontsteking in de lever of buiten de lever kan een groot polsbeeld ontstaan. Hier is vaak sprake van bij ontsteking ergens in het lichaam, of sterke ontgifting in de lever met een toename van productie van ceruloplasmine, gecombineerd met afname van zink in de bloedsomloop. De protonengradiënt wordt op twee manieren groter: door meer koper, en door minder afremmende activiteit van zinkionen.

Lever en interne wind

Het TCM begrip interne wind kan ontstaan uit het polsbeeld bloedleegte. TCM hanteert het begrip ''interne wind'' (trillingen, dof gevoel, verspringen van (pijn) klachten) en brengt dit in verband met pathologie van de lever. Bloedleegte in de lever kan leiden tot symptomen van ‘’interne wind’’, en werd eerder in deze tekst gerelateerd aan een ‘’tekort aan koperionen’’. Bepaalde kenmerken van neuropathie en fibromyalgie kunnen b.v. beschreven worden als ‘’interne wind’’.
Bij veel ontgifting neemt in de lichaamscellen (zoals spiercellen, bindweefselcellen) het aanbod van zinkionen af, en het aanbod van koperionen toe. Echter, bij bloedleegte speelt er ook een afname van koperionen. Op de volgende manier zou uit deze situatie symptomen van wind kunnen ontstaan.

Hoe ontstaat het verspringen van symptomen zoals pijn? Pijn ontstaat mede door de vorming van teveel ROS. De afname van zink en toenam van koper in de oxidatieve fosforylering laat de vorming van ROS in de mitochondria toenemen. Als er bovendien te weinig ATP wordt gemaakt via de oxidatieve fosforylering, zal er via glycolyse ATP gemaakt worden, waarbij lactaat ontstaat. Lactaat kan leiden tot verzuring en kramp. Pijnsignalen worden via glutamaat doorgegeven aan zenuwen in het ruggenmerg. Met glutamaat in de synaps op diens receptor gaan ook calcium ionen de cel in. Deze calciumionen en glutamaat kunnen de mitochondria nog meer activeren, waardoor en nog meer kans op ROS ontstaat, in spieren en mogelijk ook in neuronen. Ook ATP en adenosine gaan als signaalmoleculen de synaps in en dragen bij aan de excitatie. Meer ROS geeft meer pijn, en slijtage in de route van spier via neuronen naar sensoren.
Zinkionen oefenen hun remmende werking op de vorming van protonen gradiënt uit, door aan de buitenkant van complex 3 te binden. Dit kan ook overdag, want zink hoeft niet in een molecuul ingebouwd te worden. Hoe meer ontgifting in de lever, hoe meer zink onttrokken wordt aan de bloedsomloop.
Zink heeft andere functies bij de toevoer van nutriënten (glucose, vetzuren) en de toevoer van zuurstof (via transport en uitwisseling van CO_2 te vergemakkelijken met het zink afhankelijke enzym carboanhydrase). Zink heeft ook functies in het immuunsysteem.
Een afname van zink in de mitochondria, veroorzaakt een afname van mogelijkheden voor een smooth bijstelling van de vorming van de protonengradiënt. Er zal dan gemakkelijk een fluctuatie ontstaan in de productie van ATP, warmte, en fluctuatie in ontstaan van ROS en dus van de pijn op die locatie.
Met betrekking tot neuropathie: de geleiding van actiepotentialen in de zenuwcellen heeft veel ATP nodig, en goede mitochondria. In deze context het volgende: neuropathie wordt hier mogelijk niet veroorzaakt door de ontgifting in de lever, maar de klachten worden mogelijk eerder waargenomen bij een ontgiftende lever.

Koper deficientie kan leiden tot neuropathie [139]. Koper deficientie gemeten in organen of weefsels, en via afname van metabolische routes die afhankelijk zijn van koper wordt steeds meer gemeten in Europa en Noord-Amerika [139]. Koper deficientie kan leiden tot osteoporose, ischemische hartziekten, afname van gezichtsvermogen, en perifere neuropathie. Koper deficientie kan leiden tot toename van cholesterol in serum. In sommige gevallen van neuropathie helpt extra slikken van vitamine B12 niet, maar wel koper [139]. Koper inname verbetert de bot mineralen dichtheid. Veel vitamine C of veel zink slikken verslechterd de koper deficientie. Tandvullingen met zink kunnen ook bijdragen aan koper deficientie.

De volgende pathologische situatie beschrijft een verband tussen neuropathie en de lever: Er is een correlatie (mechanisme onbekend) gemeten tussen lever fibrose en een toename van het risico op perifere neuropathie dat door diabetisch (DM2) veroorzaakt wordt [102]. Lever fibrose en steatose ontstaat door een verstoring in het metabolisme van vet in de lever. Oorzaken van steatose kunnen zijn: alcohol, malnutritie, zwangerschap en medicatie. Afhankelijk van de mitochondriële kwaliteit in de levercellen wordt voldoende gal aangemaakt. Deze gal komt in de darmen, maar wordt deels ook weer opgenomen in het

lichaam. Neuronen bezitten receptoren (TGR5) voor bepaalde onderdelen uit de gal. Als gal op TGR5 bindt, wordt de ''nucleair factor kB activatie'' (sleutelenzym in regulatie van immuunrespons op infectie) geremd [102]. Neuropathie kan betrokken zijn op dit mechanisme.

Acupunctuur bij ''lever wind'': Bij interne wind worden ''windpunten'' geprikt, sterk yang acupunctuurpunten gebruikt (met relatief veel koper en zink: zink laat gemakkelijker los van complex 3 (om een rol te spelen bij de genezing van het wondje, waardoor de protonen gradiënt sneller wordt opgebouwd, zodat dit gemakkelijker tot ATP of warmte wordt omgezet: dit is yang). Zie bijlage 5. Deze wind acupunctuurpunten bevinden zich op de galblaasmeridiaan, op de dumai meridiaan en op de blaasmeridiaan.
Het stimuleren van het gedrag dat met deze meridianen geassocieerd is, ''jagen'' en ''slapen'' kan misschien op de volgende wijze koperionen laten toenamen in het bloed. Bewegen vanuit eigen motivatie (doel of planning maken) geeft de mogelijkheid om via adrenaline de lever tijdelijk extra koperionen te laten afgeven aan het bloed. Goed slapen 's nachts heeft mogelijk als resultaat dat er 's nachts in de mitochondria meer cytochroom c oxidase ingebouwd, waardoor meer complex 5 met magnesium ingebouwd wordt. Goed uitrusten en slapen na een acupunctuurbehandeling is daarom van belang. Bij acupunctuur dient er bovendien een goede balans te zijn tussen yin en yang: vaak is het belangrijk om eerst ''yin'' goed in balans te krijgen (een sterk punt van Japanse acupunctuur, waar ik vaak mee start tijdens de behandeling).

Ook lokaal prikken in pijnlocatie in de meridiaan of een stuk verderop op de meridiaan waar de pijn locatie zich bevindt. Onder ''lokaal prikken'' kan ook oor acupunctuur verstaan worden, die in de primaire motorcortex een ''lokale projectie'' activeert. Zie hoofdstuk over neurofysiologie en bijlage 2.
(Een andere methode is methode van Richard Tan, die uit een groep van 4 bij elkaar horende meridianen kiest. Bij ernstige chronische pijn (met verlaagde werking van het immuunsysteem) werk ik met de methode van Tan, waarbij een andere (b.v. contralaterale) meridiaan/(-en

Doel is de macrofagen beter hun best laten doen om herstelprocessen (veroorzaakt door de ROS) te activeren. Hetzelfde geldt voor de neurale route die door het prikken in de buurt van de klacht wordt geactiveerd: de microglia zullen ook de neurale route die met de pijnklacht samengaat, beter herstellen (indien het ''zelf genezend vermogen dit toestaat''). Althans, dit geldt volgens de hypothese over het werkingsmechanisme van acupunctuur die hier gepresenteerd is.

Magnesium arm dieet leidt in de lever tot toename van metallothioneine (dat zink uit het lichaam aantrekt)

Ratten die een magnesium-deficient dieet kregen, leidend tot magnesiumdeficientie in het serum, vertoonden een toename van zinkionen in de lever [47]. In het serum van de ratten bleef de zinkconcentratie onveranderd. Gemeten is dat dit ontstaat door een toename van DNA expressie van zinktransporters type Zip14, waardoor zinkionen gemakkelijker de levercellen binnenkwamen [47]. In het cytoplasma van de levercel leidde de toename van zinkionen tot een verhoogde DNA expressie van metallothioneine, dat de vrije zinkionen in het cytoplasma bindt [47]. Een andere reden voor toename van metallothioneine expressie is de toename van oxidatieve stress, veroorzaakt door de magnesium deficientie [47]. Zie figuur 2E: een verminderde werking van complex 5 (met magnesium als cofactor) kan leiden tot een verhoogde protonengradiënt, dat ''ongebruikt'' leidt tot oxidatieve stress.

Bij hepatitis met cirrose: TCM diagnose damp heeft in serum een tekort aan zinkionen, TCM diagnose lege hitte heeft in het serum een tekort aan magnesiumionen

Hepatitis, TCM diagnose (damp of lege hitte) en serum zink- en magnesiumionen.
Teng heeft serumconcentraties van zink- , ijzer-, koper-, en magnesiumionen gemeten bij patiënten met hepatitis gecombineerd met levercirrose [132]. Deze patiënten werden onderverdeeld in twee groepen met twee verschillende TCM diagnoses, met bijbehorende polsdiagnose (die onderverdeeld waren in twee groepen met twee verschillende polsdiagnoses [35]. Bij de groep met de diagnose ''damp'' mat hij in het serum een afname van zinkionen, bij de andere groep met ''lege hitte'' (yin leegte) mat hij een afname in het serum van magnesiumionen. Een zinktekort kan ontstaan als de lever erg druk is met ontgiften. Zinkionen kunnen afnemen bij ontsteking (een vorm van damp) in de lever. (Mogelijk kan een slechter functionerende lever

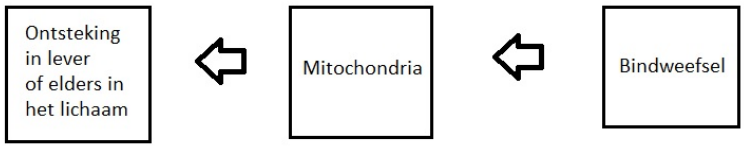
(cirrhose) minder koperionen afstaan aan de bloedsomloop). Lege hitte kan ontstaan als de lever meer ceruloplasmine produceert, zodat er bij adrenaline in het bloed, de lever meer koper aan het bloed afstaat. Lege hitte kan ontstaan bij toename van koper. Bij een gelijkblijvende complex 5 (magnesium) wordt de grotere protonengradiënt niet volledig gebruikt, en kan het resterende deel van de protonengradiënt m.b.v. ontkoppelingseiwitten omgezet worden in hitte.
Gemeten is bij de rat [46] dat bij magnesium deficient dieet er in de lever een toename is van metallothioneine en van zinktransporters. Overigens is dit ook gemeten bij een calcium deficient dieet. Het effect van zowel een magnesium deficient als een calcium deficient dieet is additief [46].

Koperionen in het bloed en in ander weefsel. Gedurende een ontsteking produceren de macrofagen (type 1) en monocyten in het bloed ook meer ceruloplasmine. Ceruloplasmine wordt ook gemaakt in astrocyten en neuroglia in de hersenen, en in kleine hoeveelheden in hart, lever, nieren en testis.

Samenvatting van de polsdiagnose

Vooraf aan het prikken is de polsdiagnose bepaald. Een van de doelen van acupunctuurbehandeling is, om door het prikken van een aantal acupunctuurpunten, en de naalden daar 10 tot 30 minuten te laten zitten, het polsbeeld te veranderen naar een normaal polsbeeld. Soms is dit na de behandeling waar te nemen, soms heeft het een paar dagen nodig, b.v. een paar nachten goed slapen. Samen met de verandering in het polsbeeld, kan de cliënt een afname gewaarworden in pijn, vermoeidheid, of afname van de andere klacht waarop de behandeling gericht is.
In de beschrijving van deze zes polsbeelden wordt uitgegaan van effect van temperatuur in de buitenwereld, en effect hiervan op de mitochondria en het effect in het spierlaagje en bindweefsellaagje rondom het bloedvat. Een slijtageplek in dit bloedvat ter hoogte van het styloid proces bij de pols, is afhankelijk van recent gedrag (met bijbehorende lichaamshouding, en set van vier meridianen). Herstel van het bloedvat vindt plaats met koper- en zinkafhankelijke eiwitten, die de elasticiteit van het bindweefsel rondom het bloedvat bepalen. Mitochondria in de fibroblasten hebben beschikking tot koper-, magnesium- en zinkionen, wat de mate van ATP vorming, de mate van warmteproductie in de mitochondria en de mate van vorming van bouwstoffen in de mitochondria bepaalt. Bepaalde aminozuren worden in de mitochondria in de citroenzuur cyclus omgezet in andere aminozuren. Purines en pyrimidines worden ook in de citroenzuur cyclus geproduceerd, en ingebouwd in messenger RNA om enzymen zoals lysyloxidase te produceren.

Bij een acupunctuur behandeling wordt er daarom meestal eerst een balans tussen yin en yang hersteld, gebaseerd op polsdiagnose tongdiagnose en anamnese. Op passende wijze, passend bij context en gedrag, zullen goed werkende mitochondria, effect hebben op de klacht. Hierna wordt specifieker op de klacht geprikt, wat bij mitochondria ‘’in balans’’ effectiever is.



Figuur 10c: Processen die voorrang hebben bij te weinig zink, koper en magnesium. Een ontsteking dient als eerste aangepakt te worden: de lever bijvoorbeeld, trekt zink weg uit de mitochondria. De mitochondria op hun beurt halen genoemde ionen weer weg uit het bindweefsel. Het veranderde bindweefsel is diagnostische informatie.

Tongdiagnose
Bijlage 1 beschrijft de tongdiagnose, uitgedrukt in mitochondriele functie en een biochemische reactie ter bescherming van virussen,. Beide processen in verband met cofactoren koper-, zink- en magnesiumionen.

10. Enkele toepassingen van acupunctuur.

Acupunctuur bij opvliegers

Hitte: binnen de acupunctuur wordt onderscheid gemaakt tussen ''volle hitte'' en ''lege hitte''. **Volle hitte** kan ontstaan, als er veel complex 4 (koperionen) en eventueel minder zinkionen is (zie schema in Figuur 2F). Er blijft genoeg protonen gradiënt over om ATP van te maken via complex 5. Lege hitte kan ontstaan als er te weinig complex 5 is (vermoeidheid, want minder ATP). In dat geval blijft er protonengradiënt over, dat ROS genereert en de mitochondria kan beschadigen. De mitochondria zetten daarom de resterende protonengradiënt om in warmte, met behulp van het ontkoppelingseiwit UCP. Yin leegte kan optreden bij overwerktheid, wanneer men tussendoor weinig rust en weinig ontspant of te weinig slaapt. In de slaap wordt complex 5 opgenomen in de mitochondria, een proces dat dan niet goed wordt afgemaakt.
Opvliegers, kunnen als polsbeeld geven: yinleegte (met lege hitte) m.n. kan dit in 1e en 3e positie van linkerpols ontstaan, en als tongdiagnose: rode tip en zijkanten. Acupunctuur tegen hitte opwellingen, zoals opvliegers kan binnen de mitochondria omdat bij prikken zinkionen vrijkomen uit de spieren. Zinkionen binden aan bepaalde enzymen (van de citroenzuur cyclus in de mitochondria) wat een kleine verandering van de structuur van het enzym geeft, waardoor deze langzamer gaan werken. Er wordt in dat geval minder warmte geproduceerd, en er blijft meer ruimte over voor de bouwstoffenproductie (in de citroenzuurcyclus), waaronder onderdelen van het steroïdskelet van hormonen, wat mogelijk kan verbeteren tijdens het prikken.

Acupunctuur bij depressie

In de traditionele Chinese geneeskunde wordt in het algemeen irritatie en boosheid, en depressie beschouwd als stagnatie van Qi (algemene TCM uitdrukking voor energie). Depressie is een voorbeeld van stagnatie, waar volgens TCM de lever een rol bij speelt. Bij een depressie lukt het komen en gaan van emoties niet goed. Acupunctuur kan depressie - tijdelijk - verminderen. Depressie gaat samen met een verlaagd zink nivo in het serum en een verhoogd koper niveau in het serum. Er is onderzocht dat bij een antidepressivum (dat de heropname van serotonine, noraderenaline, en/of dopamine afremt) de depressie afneemt en de ratio koper/ zink afneemt [9, 37]. Zhou heeft gemeten dat ook bij acupunctuur deze ratio van koper: zink weer toeneemt. Waarom zou een afname in zinkionen een stagnatie kunnen geven? Zinkionen kunnen de oxydatieve fosforylering door binding aan complex 3 gedoseerd de snelheid van energievorming laten afnemen en toenemen. Optimaal functionerende mitochondria kunnen neurotransmitters getimed aanmaken en afbreken. Eerder (in de context van een circadiaans ritme in zinkionen in het bloed) is beschreven dat wat grotere hoeveelheden zinkionen in de synaps, de receptoren voor glutamaat afremmen [45]. Voor kleine hoeveelheden (picomolair) zinkionen beschrijft Zhang dat de zinkionen meegaan met glutamaat vanuit de synaps via de NMDA of AMPA receptor de cel in [33]. In het laatste geval heeft zink mogelijk een regulerende rol in de mitochondria. Zinkionen moduleren excitatoire en inhibitoire postsynaptische stromen. Binnen de mitochondia wordt de zinkionen nauw gereguleerd, met de ZnT9 tranporter (Ren et al. [40]). Dorsale root gangion neuronen (die zich bevinden op de locatie van de backshu acupunctuur punten) zijn permeabel voor zinkionen [40]. Zinkionen spelen een belangrijke rol in de hersenen. In corticale neuronen kunnen zinkionen zich verzamelen (en accumuleren in de kern van deze neuronen) (zie ook bij hoofdstuk thalamo-corticale circuits). Knock down expermenten van het zinkion-transporteiwit ZnT3 geeft betrokkenheid aan van synaptisch zinkionen in leren, geheugen, sensorische functie en sociale interactie [(Ren et al. [40]). Moeite met sociale interactie, met irritatie, depressie of boosheid wordt binnen de traditionele Chinese geneeskunde gezien als stagnatie in driewarmer- en pericard meridianen, respectievelijk de lever- en galblaasmeridianen. Deze groep meridianen worden in dit verhaal over het werkingsmechanisme geassocieerd met '''jaaggedrag'', selectieve interactie met de buitenwereld: welke interactie laat je binnen, wat laat je buiten en kun je je voor afsluiten.
Voor een ongestagneerde energie in de meridianen kan de lever een bijdrage leveren via de aanvoer van koperionen (vanuit de lever m.b.t. ceruloplasmine) en van zinkionen (vanuit de lever m.b.t. albumine) Met name geldt dit voor zinkionen, omdat die de oxidatieve fosforylering in de mitochondria snel en geleidelijk kunnen afremmen, of minder laten afremmen, door binding aan de buitenkant van complex 3, waardoor een kleine conformatieverandering. Dit is veel sneller dan de bijstelling door de cofactoren koper- en magnesiumion, die ingebouwd dienen te worden bij de synthese van complex 4 respectievelijk complex 5. Een goede conditie van alle mitochondria - langs de meridiaan - geeft een ''ongestagneerde'' Qi stroom.
Zie ook [145,146] waarbij immuunsysteem en bepaalde receptoren voor acetylcholine een rol spelen bij depressie en bij effect van acupunctuur op depressie.

Acupunctuur bij een zwangerschapswens

Acupunctuur kan behulpzaam zijn bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden [140]. In de oestrogene fase van de menstruatiecyclus tot de ovulatie kunnen bepaalde yin punten geprikt worden op de buik. Ook kan moxa helpen, bij kouwelijkheid, of lage rugpijn. Meer zink bij de baarmoeder kan de citroenzuurcyclus in de mitochondria stimuleren tot de vorming van vetzuren, die in het cytoplasma worden verwerkt tot cholesterol, het basisbestanddeel van oestrogenen en progesteron. Op deze wijze kan er een passsende toename ontstaan van je natuurlijke hormonen. Moxa, warmte toevoegen aan de buik kan ervoor zorgen dat de protonengradiënt efficiënter gebruikt wordt, en er meer ATP gevormd wordt. Energie hoeft dan minder voor warmteproductie gebruikt te worden, en kan gebruikt om de innesteling te stimuleren. Bij de fase van ovulatie tot menstruatie (progesteron) wordt geadviseerd om ook bepaalde punten op de rug te prikken, om de doorbloeding te stimuleren. Ten eerste is ook hier belangrijk om een goede balans tussen yin en yang te vinden, afleesbaar via o.a. de pols- en tongdiagnose, en anamnese. Daarnaast dient de genoemde prikformule bij voorkeur overeen te komen met anamnese, pols en tongdiagnose.

Acupunctuur bij pijn

Pijn bijvoorbeeld in de heupen kan als polsdiagnose geven: grote of slippery pols op de tweede positie van de linker pols, passend bij een ontsteking. Tongdiagnose kan zijn: rode randen op zijkanten (galblaas/lever-gebied). Na een acupuntuur behandeling kan de pols weer normaal zijn, gelijk aan de andere polsposities, en de tong egaal van kleur.
Bij pijn ontstaat een grotere activiteit van de zenuw die de informatie van de pijnlijke locatie naar de hersenen geleidt. Bij pijn produceren de zenuwen in het ruggenmerg meer (van de neurotransmitter) glutamaat en de mitochondria meer ATP. Glutamaat en ATP worden afgegeven in de synaps naar de volgende zenuwcel, binden aan receptoren van glutamaat en receptoren voor ATP of adenosine (purinerge codering). Aangetoond is dat bij pijn er meer van deze receptoren ontstaan, en dat afname van pijn deze receptoren laat afnemen. Na een acupunctuurbehandeling is een afname van deze receptoren gemeten door Burnstock [36, 37]).
Een van de mogelijkheden die bijdragen aan een tijdelijke afname van de neurale geleiding bij pijn is een toename van zinkionen in de zenuw. Zinkionen kunnen via de glutamaat receptor (NMDA en AMPA) de cel binnenkomen (mits niet teveel concurrentie van calciumionen). Deze zinkionen kunnen in de mitochondria de producties een accent verschuiven: naar minder productie van energie en naar meer vorming van bouwstoffen. Bovendien oefenen zinkionen een remmende werking uit op de NMDA receptoren. Ook koperionen kunnen de glutamaatreceptor afremmen [63]. In het hoofdstuk over neurofysiologie wordt meer duidelijkheid geschetst.

11. Invloed van acupunctuur op hormonen en neurotransmitters (hypothetisch)

Beschreven is dat acupunctuur invloed heeft op beweging (geassocieerd met gedrag), en context hiervan, balans tijdens de beweging en emoties. Mitochondria in alle cellen, de hersenen en het immuunsysteem spelen een centrale rol in het werkingsmechanisme van acupunctuur. Acupunctuur kan echter ook effect hebben op klachten die betrekking hebben op hormonen, zoals verbeteren van menstruatie, bij klachten tijdens de menopauze, en bij stress. Om dit effect te beschrijven keren we terug naar de mitochondria, die in bijna alle cellen voorkomen. De drie eerder genoemde gedrag soorten, jagen, eten en slapen hebben elk een ander energieniveau, ofwel een andere instelling van de mitochondria in de bij de beweging betrokken spieren.

De mitochondria produceren energie (ATP) dat gebruikt kan worden voor de spierbeweging, of voor de temperatuur lokaal in de cel op de juiste waarde te houden, maar de ATP kan ook gebruikt worden voor biochemie, vorming en afbraak van hormonen en neurotransmitters. Beschreven is dat deze bijstelling van mitochondria ook afhankelijk is van de ionen koper zink en magnesium.
Genoemde ionen (koper, zink en magnesium) komen ook voor als cofactor in bepaalde sleutelenzymen, die betrokken zijn bij de aanmaak en afbraak van bepaalde neurotransmitters en hormonen, wat de link kan leggen bij bepaalde vragen uit de anamnese. Wanneer mitochondria optimaal werken, tijdens eten, ‘’jagen (beweging plannen)’’, en slapen, met voldoende (niet teveel en niet te weinig koper, zink en magnesium) zal het

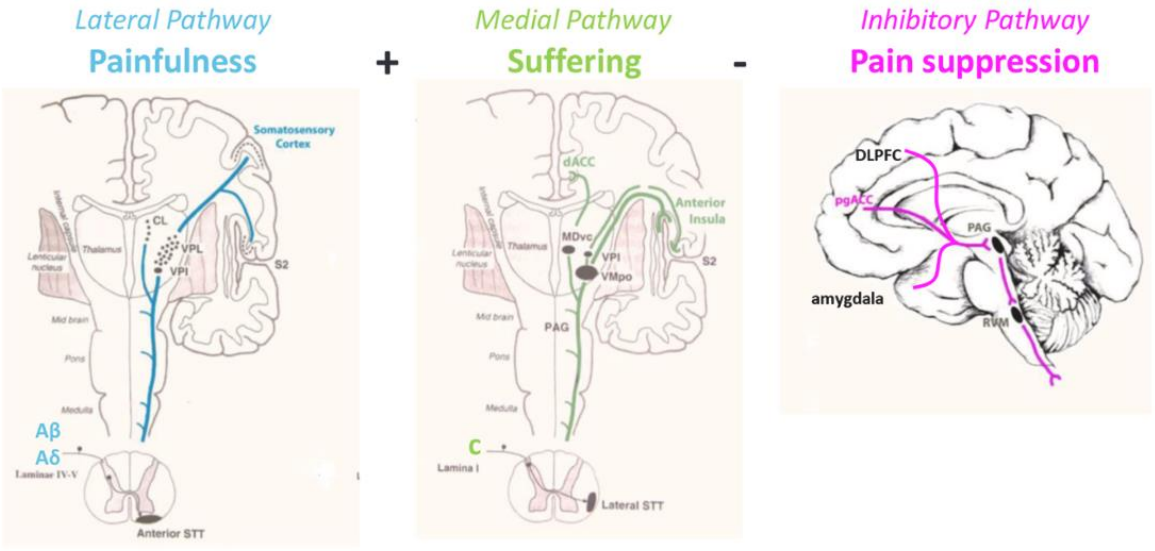
bindweefsel verbeteren. Omdat koper, zink en magnesium centraal staan in routes van vorming en afbraak van bepaalde hormonen en neurotransmitters, zou het daar ook een goede invloed op kunnen uitoefenen.
Een goede timing van productie en afbraak van hormonen en neurotransmitters kan leiden tot een betere regulatie van fysiologie en gedrag, passend bij iemands conditie en omgeving. Het past bij een betere afstemming op de omgeving. Je kunt beter waarnemen wanneer je het beste kunt beginnen en stoppen met je werkzaamheden.
Belangrijke biochemische processen zijn vorming en afbraak van hormonen en neurotransmitters: koperionen bij de vorming van catecholamines (waaronder adrenaline), koper en/of magnesium ionen bij de afbraak van de catecholamines, zink- en magnesiumionen bij serotonine en melatonine, etc. Deze veronderstelde optimalisering van de hoeveelheid benodigde hormonen en neurotransmitters kan mogelijk een interessant effect zijn van acupunctuur. Deze optimalisering geldt dan zowel voor aanmaak en voor afbreken van hormonen en neurotransmitters.
Na de uitvoer van een bepaald gedrag, correlerend met bepaalde spierbewegingen rond een groep meridianen, komen bepaalde hormonen in actie: zoals bijvoorbeeld adrenaline en noradrenaline na jagen (waardoor koperionen uit lever naar de bloedsomloop verhuizen), zinkionen vrijkomen in het bloed na de vertering van het voedsel, waardoor insuline aan het bloed wordt afgegeven, dat magnesium de cellen binnen laat stromen.
Tijdens de slaap worden de mitochondria het meest efficiënt hersteld, is de aanname volgens het werkingsmechanisme. Voor een optimale werking van de mitochondria is het belangrijk - zo is de aanname - dat er gedrag (spiergebruik) is, zoals fysiek werk (jagen, eindigend met een korte periode van werken en stress, zodat adrenaline vrijkomt), afgewisseld met rustig eten, en afgewisseld met slaap.

12. Neurofysiologie na acupunctuur voor pijnklachten

Verondersteld wordt dat acupunctuur het aspecifieke immuunsysteem beïnvloedt: de verhouding tussen M2 macrofagen (type M2 is herstellend) en M1 macrofagen (type M1 is aanvallend) [103]. Onderzoek heeft aangetoond dat na acupunctuur op een acupunctuurpunt op een meridiaan, invloed kan hebben op een locatie verderop op de meridiaan, waar een ontsteking is. Na acupunctuur is gemeten dat ter plaatse van de ontsteking de hoeveelheid M2 is toegenomen en de hoeveelheid M1 is afgenomen. Bij een lokale ontsteking in de hersenen kunnen de plaatselijke microglia ook die M2 en M1 gedaante aannemen en is gemeten dat acupunctuur invloed heeft op de verhouding van de hoeveelheden M2: M1 [104].
Er is veel onderzoek gedaan naar het effect van pijn op de hersenen, welke gebieden in de hersenen betrokken zijn bij pijn en bij onderdrukking van pijn en naar welke hersengebieden actief zijn vlak na acupunctuur bij pijnbestrijding. Daarom starten we bij pijnbestrijding.

Pijn (waardoor lokale ontsteking) hindert de normale neurale route (circuit), waardoor een omweg ontstaat. Deze andere route belemmert ontwikkeling van inhibitie van pijn. Acupunctuur kan de ontsteking (via beïnvloeding van microglia) laten afnemen, zodat de pijn inhiberende route weer gebruikt kan worden. Dit is de hypothese waar we mee verder gaan.
Zoals al eerder is beschreven, ontstaat bij pijn een grotere activiteit van de zenuw die de informatie van de pijnlijke locatie naar de hersenen geleidt. De zenuwen in het ruggenmerg produceren bij pijn meer (van de neurotransmitter) glutamaat en de mitochondria in deze zenuwen meer ATP. Glutamaat en ATP worden afgegeven in de synaps naar de volgende zenuwcel, binden aan receptoren van glutamaat en receptoren voor ATP of adenosine (purinerge codering). Aangetoond is dat bij pijn er meer van deze receptoren ontstaan. Overactiviteit van glutamaat en van de purinerge codering vergroot de kans op ROS, dat de mitochondria kan beschadigen. In reactie hierop worden mogelijk de microglia meer actief (als type M1). Een lokale ontsteking kan de neurale route van de pijn trager laten werken, tot mogelijk een andere route wordt genomen voor de verwerking van pijn.
Acupunctuur verandert de verhouding M2/M1, waardoor er meer kans is op wat herstel in de neurale route, die de originele route kan vervolgen, stel dat dit leidt tot de pijn inhiberende route (als 1 van de drie neurale routes van pijn). Daarover later meer.

Bij pijn zijn drie neurale routes in de hersenen mogelijk [106]



Figuur 11: Er bestaan voor chronische pijn drie routes in de hersenen: een laterale, een mediale en een inhiberende route naar de prefrontale cortex [106]. PFC heeft een rol bij pijncontrole en pijn inhibitie. In de pijn inhiberende route zijn de neurotransmitters noradrenaline en serotonine actief [157]. In Bijlage 10 is een experiment beschreven waarbij met somatosensorische evoked potentials het effect van chronische pijn en vervolgens van electroacupunctuur wordt beschreven (met effect ergens tussen dorsale wortel van het ruggemerg en de thalamus).

Primaire motor cortex en rol bij adaptatie van beweging en pijn inhibitie

Bekend is dat de primaire motorcortex analgetische eigenschappen heeft: bij stimulatie op de representatie van het pijnlijke lichaamsdeel in de primaire motorcortex kan de pijn in dat lichaamsdeel afnemen.
Evolutionair voordeel kan zijn, dat als men snel weg wil vluchten of bij jagen, het handig is dat de pijn gedempt wordt.

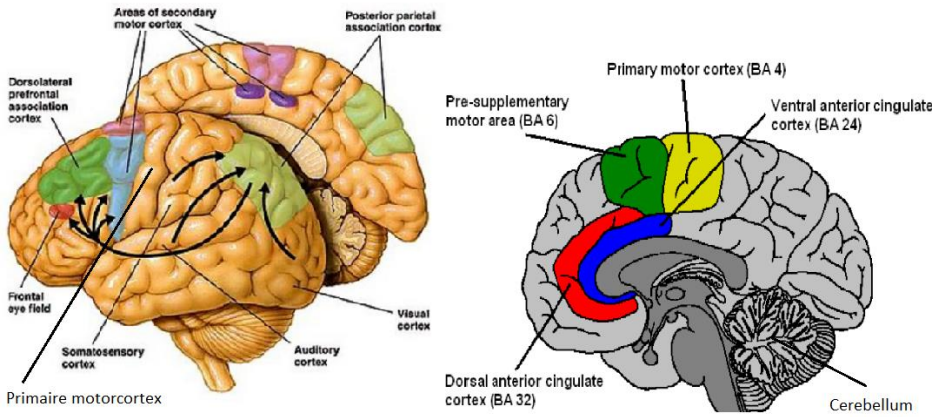
De primaire motorcortex is alleen actief in de situatie dat er geleerd wordt [114].
De primaire cortex ontvangt veel input van de andere cortexgebieden, zodat deze input betrokken kan worden bij het (bewust) leren.
Laesie van de primaire motorcortex na het leerproces van een specifieke actie laat de geleerde handelingen intact) [114]. Als met behulp van de primaire motorcortex eenmaal een actie geleerd is, dan is de primaire motorcortex niet meer noodzakelijk voor de uitvoer van deze specifieke actie. Blijkbaar (mogelijk) nemen subcorticale structuren (zoals cerebellum, basale ganglia en amygdala) de opslag van het geleerde van de specifieke actie en de uitvoer van deze specifieke actie over. Bij routine handelingen is er subcorticale activiteit.

Tijdens het leerproces zijn op de representatie van de primaire motorcortex glutamaat, en GABA actief en ook acetylcholine en dopamine spelen een rol [114]. Zoals eerder beschreven, kunnen koper, zink en magnesium een remmende invloed op NMDA receptoren (voor glutamaat) uitoefenen. Ook oefent de nervus vagus indirect (via thalamus) invloed uit op de primaire motorcortex, m.b.t. acetylcholine en noradrenaline [116]. Zie ook bijlage 6 waarin spindels in het EEG gerelateerd worden aan pijnafname en motorische cortex.

Cerebellum

Het cerebellum speelt een rol bij het leren omgaan met pijn. Een laesie in het cerebellum kan dit leerproces verstoren [117]. Het cerebellum speelt waarschijnlijk een rol bij de pijn-inhiberende route. ([106] beschrijft drie corticale routes die actief worden bij pijn: de laterale route, de mediale route (beide series van actieve hersengebiedjes zijn betrokken bij pijnwaarneming) en een route die betrokken is bij inhibitie van pijn). Het cerebellum (m.b.t. leren pijn te onderdrukken) is niet betrokken bij reflexen bij onverwachte bewegingen, maar alleen actief bij bewegingen die men bewust ziet aankomen [118]. Reflexen zijn met name van belang bij onverwachte bewegingen. Het is goed voorstelbaar, dat het leerproces beter verloopt bij voorspelbaarheid (betrouwbaarheid) van beweging. Tijdens een acupunctuur behandeling ligt de cliënt op een bed, in een rustige omgeving, waarbij vooraf wordt aangegeven waar geprikt gaat worden.

Figuur 12: Locatie van een aantal hersengebieden: primaire motor cortex, somatosensorische cortex, pre-supplementaire motor area, dorso-laterale prefrontale associatie cortex, anterior cingulate cortex en cerebellum.



Samenwerking tussen cerebellum en frontale cortex [164]

Derde plaatje in Figuur 11 is een weergave van de pijn onderdrukkende route. Pijn onderdrukking is een proces dat aangeleerd wordt, waarbij het cerebellum een rol speelt. Nu volgt de beschrijving van onderzoek op een aangeleerde vaardigheid in het kader van beweging zonder betrokkenheid van pijn, uitgevoerd bij ratten [164]. Het zijn andere omstandigheden, met een ander doel, en niet hetzelfde als pijninhibitie, maar het geeft een analogie, hoe cerebellum en frontale cortex zouden kunnen samenwerken.
Tijdens het leren maakt het cerebellum gebruik van informatie afkomstig van de frontale cortex [164]. Schade aan het cerebellum veroorzaakt defecten in planning en werkgeheugen van bewegingen. Een korte verstoring in de fastigial nucleus (gelegen binnenin het cerebellum) verstoort de aangeleerde doelkeuze, maar niet de executie van de beweging naar de verkeerde doelkeuze. Gedurende seconden vooraf aan de beweging was de voorbereidende activiteit aanwezig in zowel frontale cortex als in de cerebellaire kernen. Stilleggen van de activiteit in de frontale cortex gaf als resultaat dat de voorbereidende activiteit in de cerebellaire kernen verdween. Fastigial activiteit was nodig om te kiezen voor het gedragsrelevante deel in de frontale cortex (via de thalamus).
Gedurende het delay tussen sensorische input en motorgedrag, is voorbereidende activiteit in anterior lateral motor cortex (ALM, locatienaam voor hersengebied in de rat) kritisch voor opvolgende bewegingen. ALM projecteert naar het cerebellum. Een laesie in fastigial nucleus beschadigt de initiatie van contralaterale uitvoer van de beweging (rat likt naar een doel). Voorbereidende activiteit werd in alle drie cerebellaire kernen (fastigial (input o.a. vestibulaire kernen), dentate (input o.a. premotor cortex, sma) en interposed nucleus) gemeten. Dit neurale circuit, ofwel cortico-cerebellaire loop (frontale cortex thalamus – cerebellum en cerebellum - thalamus– ALM), is onderzocht door Gao [164]. Het cerebellum speelt een kritische rol bij coderen van toekomstige bewegingen in de frontale cortex. Het cerebellum speelt daarnaast ook een belangrijke rol in ALM in voorbereiding van de bewegingen, nodig voor motorplanning [164].

Samenwerking tussen cerebellum en primaire motorische motorcortex (o.a.)

Een kenmerkend stukje EEG tijdens de slaap (slow wave slaap fase 2), spindels die mogelijk staan voor leerprocessen, het leren van een motorische, of visuele training tijdens de dag die aan de slaap vooraf gaat. De primaire motorcortex en het cerebellum (o.a.) zijn daarbij betrokken [174]. Bij chronische pijn zijn er geen spindels [38]. Als de pijn verdwenen is, komen in het EEG de spindels tevoorschijn [38]. Zie verder bijlage 6.

Lichaams-acupunctuur en oor acupunctuur kunnen de primaire motorcortex activeren

Zowel lichaams-acupunctuur als oor acupunctuur activeert de primaire motorcortex [109-112, 141,142]. Onderzoek d.m.v. transcraniale magnetische stimulatie (TMS) op de primaire motorcortex heeft dit beschreven voor het SF1 punt in de oorschelp, voor **oor acupunctuur** [111]. Oor acupunctuur in het linkeroor op de representatie van de vinger (SF1 zie homunculus op oor kaart in bijlage 2) heeft als resultaat dat een vingertest verbeterd. Bij de vingertest met rechtervinger verschijnt er op de ipad een random plaats een cirkeltje waar men met de wijsvinger in het centrum (maar niet op de rand) op tikt. Het gaat erom dat zoveel mogelijk stippen in het centrum worden aangeraakt. Na oor acupunctuur op SF1 had de vingertest een betere performance dan na oor acupunctuur op een neutraal controlepunt op de oorschelp (SO4 in de oor kaart). Met TMS werd als volgt de excitabiliteit van de linker primaire motorcortex gemeten. Bij de vinger van de dominante hand werden elektrodes aangelegd om de motor evoked potential (MEP) te meten. Vooraf aan de oor acupunctuur werd bepaald met TMS op de hoofdhuid, welke plek op de primaire motorcortex een minimale MEP gaf, ofwel lokaal de laagste drempel had tot elektrische activiteit in de vinger.
Voor en na de oor acupunctuur werd getest met TMS op de gevonden locatie op het hoofd (die de vinger representeert), hoe groot MEP was op de vinger. Na de oor acupunctuur bleek de MEP vergroot te zijn ten opzichte van deze meting vooraf aan de behandeling. De drempel om te stimuleren was verlaagd.
Een behandeling met oor acupunctuur (op het geschikte punt SF1) had als resultaat dat bij transcraniale magnetische stimulatie op de primaire motorcortex een grotere MEP op de hand is gemeten [111]. Een sham behandeling (punt SO4) op de oorschelp gaf een verlaging van de waarde van de MEP op de hand. Oor acupunctuur geeft een verhoogde corticospinal excitabiliteit, en een verbetering van de vingertest. Met TMS is gemeten dat de primaire motorcortex hierbij betrokken is.

Ook na lichaamsacupunctuur werd een verhoogde excitabiliteit (verlaagde drempel) in de primaire motorcortex gemeten:

1. Sun [112] mat na lichaams-acupunctuur op het onderbeen op ST-36 ook een verhoogde excitabiliteit in de primaire motorcortex (vergeleken met sham stimulatie).
2. Ook Xiaopeng [141] mat na acupunctuur verhoogde activiteit in de motor cortex [141]. Het acupunctuurpunt op de hand tussen duim en wijsvinger LI-4, Hegu, heeft analgetische eigenschappen. Onderzoek van acupunctuur in LI-4 (op de hand) gaf als effect een toename van activiteit van de bilaterale primaire motor cortex en de bilaterale prefrontale cortex [141]. Beide gebieden spelen een analgetische ofwel pijn inhiberende rol. Xiaopeng [141] Na acupunctuur in het punt Hegu (LI-4) op de hand (met deQi en naald manipulatie), mat hij met multi-channel functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) de activiteit van de cortex. Hij vond bilateraal een aantal actieve gebieden in de prefrontale cortex en in de motor cortex. Eerst werd de hersenstam actief, daarna subcorticale regio's zoals thalamus, cerebellum en amygdala, en tenslotte de cerebrale cortex, zoals prefrontal en sensorimotor cortex.
3. Zhang heeft gemeten met MRI dat acupunctuur het motor gerelateerde netwerk in de hersenen reorganiseert: de primaire cortex (M1), premotor cortex, supplementary motor area SMA, fronto parietale netwerk, sensorimotor netwerk, en default mode netwerk, maar ook taal en cognitie gerelateerde hersengebieden. Dit onderzoek is verricht bij stroke, met de acupunctuurpunten: GB-34 en DW-5 [142]. Een overzicht van acupunctuur en geactiveerde hersengebieden staat in [110].

Andere vormen van bestrijding van pijn door centrale neuropathie via de primaire motor cortex:

Transcraniale stimulatie op motor cortex als pijnbestrijding. rTMS (repetitieve transcraniale magnetische stimulatie) kan in het kader van pijn bestrijding worden toegepast bij centrale neuropathische pijn, indien medicatie niet helpt. rTMS wordt dan toegepast op de primaire motor cortex [178]. Dit werkt bij 2/3 van de patienten waarop de rTMS is toegepast (net als bij acupunctuur bij chronische pijn vaak werkt, maar niet altijd, en met enige regelmatig herhaald wordt om de pijn onder controle te houden).

Elektrische stimulatie binnen de schedel. Bij centrale neuropathische pijn die ontstaat na stroke, wordt – als medicatie niet werkt – er binnen de schedel elektrisch gestimuleerd op de cortex (een wat oppervlakkiger vorm van deep brain stimulatie). Het blijkt dat op de motorcortex dit beter de pijn bestrijdt, dan op de somatosensorische cortex [177]. Een elektrode aanleggen onder de schedel tegen de somatosensorische cortex kan de pijn verergeren [177]. Samengevat: activatie van de primaire motorcortex kan een middel voor pijnbestrijding zijn en voor verbetering van motoriek, of dit nu via acupunctuur, rTMS of elektrische stimulatie binnen de schedel bij M1 is. In het kader van pijnbestrijding is het denkbaar dat de verhoogde excitibiliteit lokaal in M1 wordt gebruikt om de pijn inhibitie te genereren/leren, via de route van pijn inhibitie in Figuur 11.

Supplementaire motorcortex (SMA)

SMA is betrokken bij planning van bewegingsvolgorden [201] en geeft ''readyness potentiaal'' vlak voor de start van de beweging [126]. De activiteit van SMA wordt intern gegenereerd (niet sensorisch) en heeft een link met cognitie en emotie: SMA en cinguliere cortex hebben onderling reciproke connecties [125]. De SMA wordt actief als men alleen een object roteert [226]. Dit is een cognitieve actie.

Bijlage 3 beschrijft lateraliteit in de hersenen, waarin onderzoek wordt beschreven, dat naast de doelgerichte lokale prikformule, de rol van SMA als balans handhavend, contralateraal geprikte distale formule laat zien. Acupunctuur op ST-36 geeft activatie in de posterior cingulate cortex (deze heeft een connectie met de dorsolaterale prefrontale cortex) [170]. De – aan posterior cingulate cortex aangrenzende - anterior cingulate cortex (verbonden met insula) is een onderdeel van de pijn inhiberende route (Figuur 11).

Meridianen zijn in deze tekst beschreven als betrokken bij een doelgerichte lichaamsbeweging (b.v. iets pakken) gecombineerd met een balans handhavende contralaterale spierspanning of beweging, wat voor een betere coordinatie zorgt en "gevoel van controle, veiligheid en, eigen initiatief''. Er wordt meestal niet geprikt in de pijnlijke locatie, maar in de meridiaan, waarop de locatie van de pijn zich bevindt.
Lichaamsacupunctuur maakt daar soms gebruik van, zoals de pijnbestrijding van Richard Tan. Oor acupunctuur (prikken in de oorschelp) geeft signaal aan de primaire motorcortex (maar niet de SMA).
Ook bij lichaamsacupunctuur (acupunctuurpunten ST-36 respectievelijk GB-34) kan de primaire motorcortex geactiveerd worden. Bij de lichaamsacupunctuur is bovendien gemeten dat daar ook de supplementaire motor area (SMA) actief is [110-112]. Bijlage 9 beschrijft een redenatie hoe SMA betrokken zou kunnen zijn aan houdingsstabilisatie.

Acupunctuur en emotie: bijdrage van het cerebellum

Eerder is beschreven dat meridianen, geduid als spierbewegingen gerelateerd aan gedrag, ook invloed ondergaan van gevoelstoestanden en cognitie, zie figuur. Emotie kan waarschijnlijk het starten van/de mate van versnelling en vertraging beïnvloeden: stimuleren, remmen of corrigeren.
Het cerebellum is vermoedelijk uitgebreid verbonden met de anterior cingulate cortex, een gebied dat deel uitmaakt van het limbische systeem en betrokken is bij emoties en cognitie. Onderzoek toont aan dat tijdens sociaal gedrag, de activiteit in bepaalde cerebellaire neuronen (afname in rechter Crus I en toename in dentate nucleus) sterk correleert met de activiteit in de anterior cingulate cortex [72]. Het posterior deel van de cerebellaire cortex is betrokken bij cognitie. De vermis van het cerebellum is betrokken bij angst, en speelt een

rol bij het doceren van emoties [98]. Deze gebieden kunnen ook direct of indirect betrokken zijn bij het te stimuleren gebied.
Het cerebellum speelt een rol bij motor controle en motor leren, en bij het voorspellende controle van beweging. MRI bij mensen laat zien dat het cerebellum ook betrokken is bij cognitie en emotionele processen, en voorspelling van deze processen. Achtereenvolgens wordt de invloed van het cerebellum op angst, op agressie, op de dosering van emoties en op sociaal gedrag beschreven.

Cerebellum en angst. [153] Een belangrijke emotie voor overleven is angst. Acquisitie en extinctie van geleerde angst word gedreven door fouten in voorspelling. Het cerebellum speelt een rol bij voorspellen van aversieve onderwerpen, en voorspelling van fouten, wat ook gerelateerd is aan timing. Het cerebellum heeft verbindingen met periaquaduct grijs, amygdala, hypothalamus, hippocampus en de prefrontale cortex. Amygdala en pons zijn mogelijk betrokken bij extinctie van aangeleerde angst. De prefrontale cortex (vmPFC) en hippocampus zijn mogelijk betrokken bij modulatie van context-gerelateerde processen in extinctie leren. Het cerebellum is betrokken bij de acquisitie en consolidatie van geleerde angst responsen, maar ook bij het leren van extinctie (uitdoven) van angst. Angst acquisitie vond als volgt plaats: gezonder vrijwilligers werd random een foto getrokken uit 2 verschillende foto's, (boekenkast of bureau) aangeboden, terwijl ze een elektrisch schokje ontvingen op het linker scheenbeen (de geconditioneerde stimulus). Hierna werd 6x alleen de foto (die eerst gecombineerd was met een elektrisch schokje) nu zonder schokje vertoond. Uiteindelijk werd de overgebleven foto werd gepresenteerd, zonder elektrische schok. De volgende dag was de training van extinctie van angst: 16 x foto (voorheen met schok, nu geen schok) en 16 x de andere foto zonder schok. Gemeten is, dat het cerebellum niet alleen betrokken is bij het leren van de angst, maar ook bij afleren.

Presentatie van aversieve stimulus US:	Vroege fase:	Activatie in cerebellaire vermis Activatie in **linker** cerebellaire hemisfeer (ipsi tov US)
	Late fase:	Activatie in cerebellaire vermis Activatie in beide cerebellaire hemisferen
Training van extinctie van angst CS+ en CS-:		Activatie in cerebellaire vermis
Herinneren achteraf na extinctie	Vroege fase:	Activatie in vermis en in beide hemisferen
	Late fase:	Activatie in linker cerebellaire vermis

Tabel 2: resultaat van angst aanleren en extinctie van angst op activiteit in het cerebellum, gemeten met fMRI [153].

Cerebellum en agressie[154]
Het cerebellum is betrokken bij reactieve agressie. Met functionele magnetische resonantie is gemeten dat de **posterior cerebellaire cortex en vermis** een belangrijke rol spelen bij impuls regulatie. Impulsiviteit is positief geassocieerd met volume aan grijze massa in de cerebellaire vermis, en negatief gecorreleerd met grijze massa volume van rechter posterior lobule. Een kleiner volume van de **rechter** posterior lobule is geassocieerd met meer fysieke agressie. Intracraniale stimulatie van de vermis vermindert de impulsieve agressie respons.

Deze bevindingen zijn mogelijk als volgt te duiden met behulp van de verbindingen van cerebellum met basale ganglia, met prefrontale cortex en reticulaire systeem in de pons. De vermis is functioneel verbonden met beloningsgevoelige basale ganglia. Sterke signaal afhankelijkheid tussen deze gebieden zijn geassocieerd met lager niveau van impulsiviteit. Het cerebellum is via het reticulaire systeem (in de hersenstam) betrokken bij arousal en activiteit van het autonome zenuwstelsel. Dit zijn reciproke verbindingen: informatie gaat (heen en terug) van medulla oblongata naar anterior lob en naar posterior vermis. Er is een link tussen arousal en impulscontrole (emotie regulatie). Elektrische stimulatie van de anterior lob van de vermis en van de fastigial nucleus heeft invloed op het autonome zenuwstelsel. De **linker** prefrontale cortex is betrokken bij proces van boosheid, toenadering-gerelateerde motivatie en agressief gedrag. [154].

Cerebellum en affect [155]
In het verleden had het cerebellum een rol in vrijwillige bewegingen, gang, houding en praten.
Het cerebellum heeft een lerend vermogen en past de bewegingen aan. Cerebellaire schade kan leiden tot opvallende veranderingen motor gedrag, maar ook tot opvallende veranderingen in niet-motor gedrag: emotionele veranderingen, zoals pathologisch lachen en huilen, bipolair gedrag, depressie en gemengde stemmingswisselingen. Een cerebellaire beschadiging in de posterior lob van het cerebellum, kan leiden tot een vervlakking van affectie, afname van emotionele expressie, ongeremde kinderlijk gedrag en verandering in linguistic output. Een verwijdering van een cerebellaire tumor bij een patiënt kan leiden tot een verandering in diens cognitie, affectie en sociaal gedrag. Cerebellaire degeneratie kan leiden tot pervasief gedrag, emotionele veranderingen, en heftige emoties in termen van ''oorlog voerend'', psychotische episodes, manisch gedrag en euforia.
Hoe het cerebellum de motoriek beïnvloedt is te projecteren op affectie: normaal gesproken checkt het cerebellum continu op afwijkingen van de geleerde verwachte toestand. De waarneming van een afwijking, resulteert in een recalibratie van het interne model over de verwachte toestand. De reactie is afgenomen of toegenomen in een context specifieke manier. Zonder cerebellum zou de omzetting van sensorische informatie naar gedrag, een aan/uit stap zijn.

Beloning en emotie gerelateerde processen geeft een dopaminerge signaal vanaf ventral tegmental area VTA naar het striatum. Cerebellair vermis heeft anatomische verbindingen met hersenstam kernen die de autonome functies aansturen, zoals hartslag en ademhaling. Verbindingen van vermis naar amygdala, is belangrijk voor angst-gerelateerd leren. Bij proefdieren veroorzaakt inhiberen van cerebellaire Purkinje cellen een afname sociaal gezellig gedrag (sociability) en toename van herhaling van poets gedrag. Bij een andere studie op proefdieren van overactieve purkinje cellen (overactief gemaakt door microglia, in reactie op de aanwezigheid van een pathogeen) werd gevonden dat de dieren minder sociaal werden en minder bewogen wat lijkt op depressie.

Cerebellum en sociaal gedrag. [156] Het cerebellum speelt een rol bij motor gedrag, cognitie en affect, maar speelt ook een belangrijke sociale rol. Sociale cognitie: interpreteren van doelgerichte acties vanuit bewegingen van individuen, sociale spiegeling. Het gaat over sociaal begrip van andere individuen, mentale toestand, intentie, geloof, gedrag in verleden en aspiraties in de toekomst en persoonlijkheidstrekken. Voorspelling van toekomstige sociale interacties en samenwerkingen.
Het cerebellum heeft een ordenende rol, neemt de volgorde van opeenvolgende handelingen waar, en optimaliseert deze (motorisch, maar ook cognitief en emotioneel). Dit is van belang bij het onderscheid maken in de volgorde van : ''een persoon verlaat de ruimte'', b.v. voordat of nadat een ander persoon een geliefd speelgoed verstopt of geheim verklapt [156].

Cerebellum en acupunctuur
Achtereenvolgens is de invloed van het cerebellum op angst, op agressie, op de dosering van emoties en op sociaal gedrag beschreven. Hierin is in termen van traditionele Chinese geneeskunde de fases: water (o.a. blaasmeridiaan, angst), hout (o.a. galblaasmeridiaan, agressie) en vuur (pericard meridiaan, sociaal gedrag en hartmeridiaan, dosering van emoties) te herkennen.
Met betrekking tot links rechts lateraliteit in het cerebellum is de. gemeten neurale activiteit:

1. Extinctie van angst: gemeten verhoogde neurale activiteit **in linker** cerebellaire posterior cortex
2. Aangeleerde angst: gemeten verhoogde neurale activiteit **bilateraal** in posterior cerebellaire cortex
3. Agressie toename gecorreleerd **met kleiner volume van rechter** posterior cerebellaire cortex.

De cerebrale cortex projecteert (indirect) contralateraal naar de cerebellaire cortex. Bij rechtshandigen is de linker cerebrale cortex meer betrokken op doelgerichtheid, en de rechter cerebrale cortex op context. Dit zou je kunnen doorredeneren tot het volgende. Bij agressie is de rechter posterior cerebellaire cortex meer betrokken, en geassocieerd met de doelgerichtheid (linker cortex). In twee situaties is een relatief actieve linker cerebellaire posterior cortex gemeten: als angst nog niet is aangeleerd, en als angst weer is afgeleerd. Dit past bij het idee dat alleen de context wordt waargenomen, maar dat het de doelgerichtheid niet verandert. Is de angst aangeleerd, en dient er vermijdend gedrag op te treden, dan is ook de doelgerichtheid (van het gedrag) betrokken. Zie ook bijlage 3.

Verwerking van emoties. Nare emoties kunnen worden omzeild, en soms op termijn bepaald gedrag in bepaalde context beïnvloeden. Een manier van psychologische verwerking is om deze emotie op te roepen (ofwel de neurale route met ontsteking, actievere microglia te activeren) waardoor een gebeurtenis in het verleden verwerkt kan worden. De ''verbinding'', beter gezegd: ''het circuit waar het cerebellum (maar ook amygdala en prefrontale cortex, misschien het ''periaquaduct gay'', betrokken bij pijn). Dit lijkt analogiëen te hebben met acupunctuur bij een pijnklacht. De pijn of emotie wordt a.h.w. opgeroepen, zodat geleerd wordt om de emotie te doceren. (indien zelf-genezende capaciteit aanwezig).
Zoals al beschreven is: er zijn aanwijzingen dat de emotie docerende/verwerkende route zich in het cerebellum (posterior cerebellaire cortex) bevindt.

Cinguliere cortex, beweging, herinnerde beweging en emotie

Chen 2014 beschrijft een experiment waarbij acupunctuur bij epilepsie leidde tot inactivatie van de posterior cinguliere cortex inactiever, en tot activatie van de anterior cinguliere cortex (en andere hersengebieden) [169]. Hoe past dit in de neurologische route van pijn en pijninhibitie, en hoe acupunctuur de pijninhibitie kan stimuleren hun werk te doen, zoals in Figuur 11 is weergegeven?
Hersenen bestaan om te kunnen bewegen. Beweging vindt plaats naar een doel (eten, prooi). Als doel bereikt is. Neurotransmitters en hormonen spelen hier een rol bij. Het doceren van beweging is van belang bij balans, zodat het lichaam niet omvalt tijdens de doelgerichte beweging. De beste sportprestaties vinden plaats behalve door veel oefenen, ook door niet te gespannen maar ook niet te ontspannen te zijn. Gevoelens worden hier toegepast als context van de doelgerichte beweging.
Gevoelens (basiszekerheid, motivatie, planning, groepsideeën, enthousiasme, kritische evaluatie, opruimen (goed werkend immuunsysteem) sturen de snelheid van beweging aan, of remmen deze enigszins af. Deze gevoelens zijn elk geassocieerd met één van de vijf elementen van de Wu Xing cyclus. De posterior cingulate cortex geeft input aan de supplementaire motor cortex, die de lichaamshouding beïnvloedt (Is deze passend bij de doelgerichte beweging? Is balans te handhaven?). Deze gevoelens zijn volgens het schema van Wu Xing in Figuur B12 van bijlage 7 geassocieerd met bepaalde meridianen. In dit verhaal is er een vertaalslag gemaakt naar mitochondriële activiteit en beschikbare energie (ATP). Angst (fase water, nier- en blaasmeridiaan) remt af, motivatie, planning en enthousiasme stimuleren (fase hout en vuur; lever- en galblaasmeridiaan, respectievelijk hart- en dunne darm meridiaan). Een kritische houding, evaluatie, wat is van nut en wat niet, reparatie van immuunsysteem heeft enige afstand en teruggetrokkenheid nodig (dikke darm- en longmeridiaan). Hierin is de dynamiek van motorische activiteit in herkenbaar: van voorzichtige toename, naar volle activiteit en weer afname, de afweging of alles goed verlopen is, tot rust en herstel.
Uiteraard kunnen gevoelens zonder motoriek ook bestaan. Mogelijk worden hier bewegingen (of terugtrekgedrag) uit het geheugen (prefrontale cortex) mee geassocieerd. Dit past bij de pijn inhiberende route. Met betrekking tot pijn in het schema in Figuur 11: stel het ging bij Chen 2014 niet om epilepsie maar om pijn [169]. De route van gevoel naar motoriek (met de beweging die pijn oproept) wordt afgeremd. De posterior cinguliere cortex remt de balans ongelijkheid af: motoriek dient rustiger te verlopen, zo mogelijk gestopt voor herstel etc.
De pijninhiberende route kan worden gestimuleerd, door de anterior cinguliere cortex te activeren, de prefrontale cortex (waarmee de anterior cinguliere cortex mee verbonden is) welke deel uitmaakt van (het leerproces van de) pijn inhiberende route.
Pijn heeft als origine dat er teveel activiteit is, waardoor ROS en beschadiging kan optreden in het circuit van pijnlocatie (spier bijvoorbeeld) via zenuwen naar hersenen en terug. Nut van acupunctuur is herstel van de route (relatief meer M2 dan M1 macrofagen en idem voor microglia), maar ook leerprocessen (zink) van de inhiberende route.

Het autonome zenuwstelsel en pijn

Dit hoofdstuk beschrijft de rol van het parasympathische zenuwstelsel bij het immuunsysteem, zoals macrofagen, T-cellen en B-cellen.
Het autonome zenuwstelsel (ook onwillekeurige, vegetatieve of viscerale zenuwstelsel genoemd) regelt vooral de werking van inwendige organen, onder andere de ademhaling, de spijsvertering, het verwijden en vernauwen van bloedvaten, en bijregeling van de hartslag. Het autonome zenuwstelsel wordt onderverdeeld in het (ortho)sympathische zenuwstesel en hat parasympathische zenuwstelsel. De meeste organen worden door zowel ortho als parasympathische zenuwstelsel bijgeregeld. Echter de bijregeling van bijnieren, de spieren verantwoordelijk voor vasoconstrictie en kippevel worden alleen bijgeregeld door het orthosympathisch zenuwstelsel. Het orthosympathische zenuwstelsel is betrokken bij de vecht of vluchtreactie.
Het parasympathische zenuwstelsel zorgt voor een toestand van rust, opbouw en herstelmechanismen. Het parasympathische zenuwstelsel oefent zijn werking op het lichaam uit via de nervus vagus (VN) de tiende hersenzenuw. Van de vezels van de nervus vagus naar het lichaam is 80% afferent (informatie van lichaam naar hersenen), 20% efferent (informatie van hersenen naar lichaam). De informatie is sensorisch, motorisch en parasympathisch.

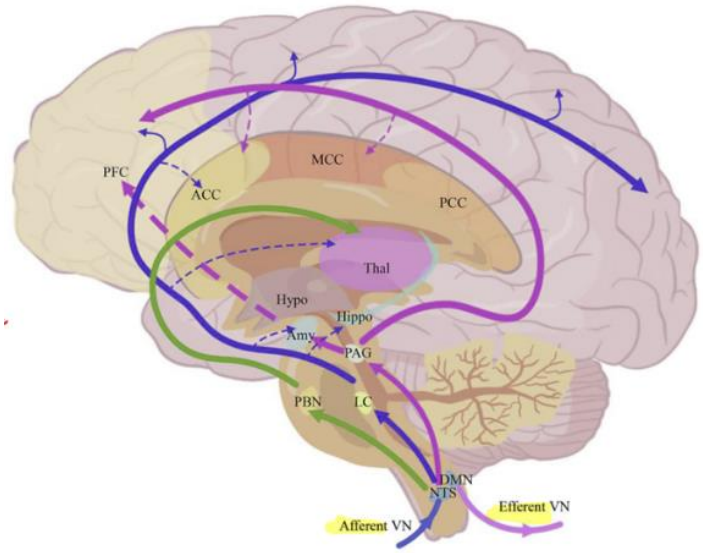
Pijninhibitie ofwel anti-nociceptie maakt gebruik van de **afferente** route van viscerale organen via de VN naar de hersenen. Dit is gemeten bij elektrische stimulatie van VN in diermodellen. 70% van alle VN vezels zijn betrokken bij afferente informatie van verschillende viscerale organen naar de VN.
De nervus vagus heeft vermoedelijk ook een regulerende functie op de milt. De milt staat centraal in het immuunsysteem , en bevat ook veel macrofagen (o.a. monocyten en macrofagen type M2) die aan de bloedsomloop afgegeven wordt [183]. Later wordt hierop teruggekomen.

Nervus vagus en pijn inhiberende route in hersenen

Er zijn vier kernen in de hersenen (medulla, verlengde merg) die directe invloed op de VN uitoefenen.: spinale nucleus van trigeminal zenuw, nucleus of solitary tract (NTS), dorsal motor nucleus en nucleus ambiguus. De NTS ontvangt sensorische input van de meeste viscerale organen. Deze informatie van viscerale organen wordt via de NTS (1 van de 4 hersenkernen waar de VN mee verbonden is) doorgeschakeld naar de hogere hersencentra, zoals thalamus, hypothalamus, parabrachial nucleus, periaqueduct grijs, amygdalae en locus coeruleus. Deze hersengebieden spelen ook een rol bij de pijn inhiberende route.

Elektrische stimulatie van de nervus vagus kan pijn inhiberen. Deze techniek is toegepast bij fibromyalgie, buikpijn en hoofdpijn, chronische neuropathische pijn, en diabetische perifere neuropathische pijn, chronische musculoskeletal pijn, autoimmuun ziektes, zoals rheuma en chronische onderrugpijn [183]. Mogelijk vormt een deel van dit mechanisme, de connectie tussen de nervus vagus en de pijn inhibitie route [183].

Ooracupunctuur op de concha heeft effect op een zijtak van de nervus vagus, en zou via deze route effect op een pijnklacht kunnen hebben, via contact in de centrale hersenen met de route van pijn inhibitie.
Ooracupunctuur kan de verhouding tussen M2 en M1 type macrofagen beinvloeden in het voordeel van de M2 macrofagen [185]. Dit zou als volgt kunnen plaatsvinden: de nervus vagus ontvangt informatie via de zijtak van de VN via de concha van de oorschelp. In reactie hierop regelt de nervus vagus de milt, via allerlei cytokinen etcetera, zodanig, dat uiteindelijk M2 type macrofagen worden gestimuleerd.



Figuur 13: output van nervus vagus (VN) naar het centrale deel van de hersenen, betrokken bij pijninhibitie. De VN ontvangt afferente input uit het lichaam en stuurt efferente input terug naar het lichaam. NTS (en DMN, en via LC) stuurt de informatie door via kern NTS naar hersengebieden die betrokken zijn bij de pijn inhiberende route: ACC: anterior cingulate cortex, Amy:amygdala (negatieve emotie, angst), Hippo: hippocampus, MCC: middle cingulate cortex, PAG: periaqueductal grey, PBN: parabrachial nucleus, PCC: posterior cingulate cortex; PFC: prefrontal cortex (beslissingen, emotieregulatie, anticipatie); Thal: thalamus. [183].

Meridianen en anesthetisch effect via afferente route van viscerale organen via VN naar de hersenen

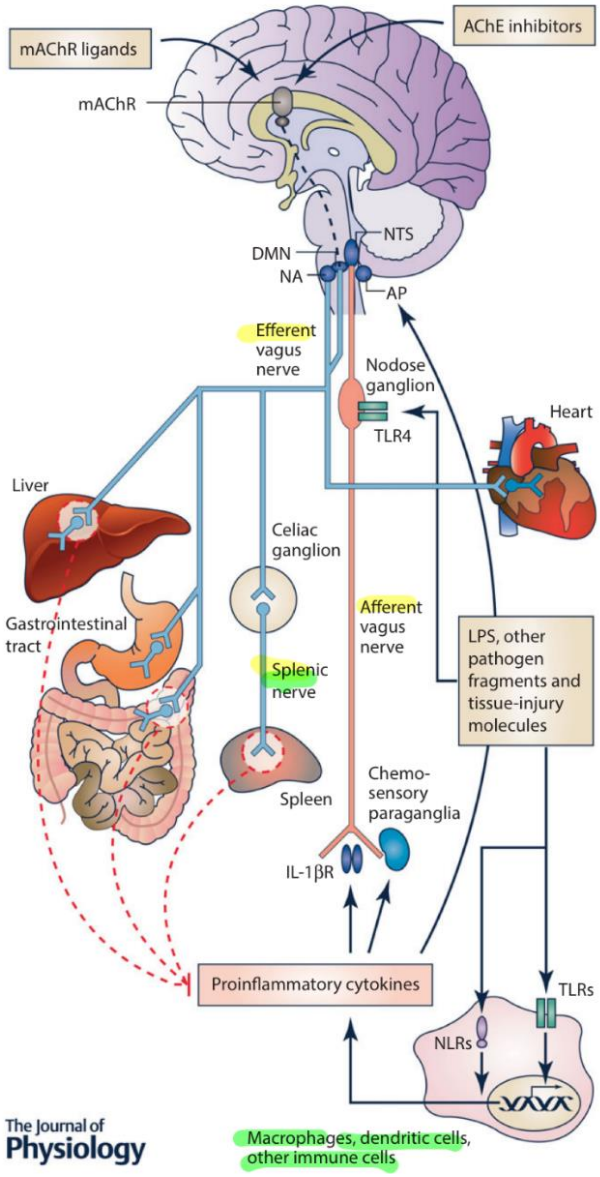
Hoe kan het mechanisme beschreven worden van de invloed van de nervus vagus op pijn inhibitie, bij b.v. een pijnlijke beschadiging in de hand? De TCM, die meer dan 2000 jaar geleden al de wetmatigheden binnen acupunctuur beschrijft, associeert de twaalf meridianen met twaalf organen: elke meridiaan heeft een associatie met een ander orgaan.

Gemeten is dat het anesthetisch effect van pijninhibitie via elektrische stimulatie van de nervus vagus gebruik maakt van de afferente route van de viscerale organen naar de nervus vagus [183]. Theorie van acupunctuur zou het als volgt uitleggen: de wond op de hand bevindt zich op een bepaalde meridiaan. Prikken in deze meridiaan (vaak niet bij de wond maar een eindje verderop op de meridiaan) kan leiden tot genezing en pijninhibitie.

Normaal gesproken wordt na een gedrag soort, met een periode van spiergebruik langs de met het gedrag geassocieerde meridiaan, tijdens de rustperiode na dit gedrag, spieren in de meridiaan als geheel hersteld. Een prik in deze meridiaan kan dit herstel, van de gehele meridiaan, versnellen. Omdat het over de meridiaan als geheel gaat, komt de gedachte op dat het over een balanshandhaving gaat, tijdens de doelgerichte beweging.

Zou het zo kunnen zijn dat dit herstel ook tegelijkertijd voor het orgaan dat met de meridiaan geassocieerd wordt. In het herstel van het bij deze meridiaan geassocieerde orgaan is het parasympathische zenuwstelsel betrokken. Dit past bij het gemeten effect dat het anesthetisch effect van pijninhibitie via elektrische stimulatie van de nervus vagus gebruik maakt van de afferente route van de viscerale organen naar de nervus vagus [183].

Omdat het herstel na een beweging over de meridiaan als geheel gaat, doet dit denken aan de associatie van meridianen met lichaamsbeweging: een meridiaan heeft effect heeft op een balanshandhaving, tijdens de doelgerichte beweging. Dit slaat op andere meridianen dan de meridiaan waarop de klacht zich bevindt. Tijdens een acupunctuurbehandeling wordt niet alleen in de meridiaan geprikt van de locatie van de klacht, maar ook contralateraal ervan (of, bij sommige acupunctuur technieken alleen maar contralateraal).



Figuur 14: connecties van de nervus vagus van en naar organen en immuun cellen in het lichaam. NTS: nucleus tractus solitarii. LPS: lipopolyaccharide (endotoxine); DMN: dorsal motor nucleus van VN; NA: nucleus ambiguus; AP: area postrema; TLR: toll like receptor. Ach: acethylcholine; [184].

Pijn inhiberende route, noradrenaline en serotonine

Noradrenaline en koper-afhankelijke enzymen

Gemeten is dat acupunctuur zijn pijn inhiberende werking kan uitoefenen via noradrenaline en serotonine. De locus coeruleus produceert noradrenaline (NA) en geeft de NA via neurale verbindingen o.a. af in de dorsale hoorn van het ruggenmerg. De dorsale hoorn bevindt in de pijn inhiberende route, en heeft twee receptoren voor NA: Alfa2 receptoren, betrokken bij antinociceptie, en Alfa1 receptoren, betrokken bij pijn facilitatie. Gemeten is dat alfa 2 receptoren voor NA bij elektroacupunctuur gebruikt worden [157].

- Met onderzoek is gemeten dat de ontsteking bij osteoartritis in de knie van knaagdieren afneemt na elektroacupunctuur in GB34 en ST36 [80]. Dit is gemeten aan de afname van TNFalfa, IL1beta en IL-6.

Noradrenaline in het synovium (in knie) is hierbij verhoogd. In het synovium is gemeten dat de expressie van dopamine beta hydroxylase was afgenomen in de groep proefdieren met de osteoartritis, en toegenomen na de elektroacupunctuur in GB34 en ST36 [80]. Er is echter geen verhoging van systematische noradrenaline of systematische adrenaline gevonden. Overigens stimuleren adrenaline en noradrenaline de kopertoename in alle lichaamscellen, voor de synthese van enzymen die een koperion als cofactor hebben, zoals dopamine beta hypdroxylase [5].

- Ander onderzoek laat zien dat GB34 een acupunctuurpunt is dat een gunstig effect kan hebben op de motorfunctie van mensen met de ziekte van Parkinson. Bij proefdieren met de ziekte van Parkinson, is na elektroacupunctuur in GB34 een toename van vrijkomen van dopamine gemeten, waardoor meer dopamine in de synaps kan worden afgegeven [99]. Deze toename van dopamine turnover is gemeten in het striatum in de hersenen [99].

De vorming van noradrenaline maakt gebruik van een sleutelenzym met een koperion als cofactor (dopamine beta hydroxylase [160]. Alle catecholamines, zoals dopamine, adrenaline en noradrenaline worden gevormd via het sleutelenzym beta hydroxylase met als cofactor een koperion. (Dit enzym heeft ook een ijzerion als cofactor: koperionen zijn nodig voor het importeren van het ijzerion in de de cellen [7]).

Serotonine

De dalende serotonerge route heeft als origine de nucleus raphe magnus (NRM). Elektroacupunctuur voor pijnbestrijding activeert de nucleus raphe magnus en de locus coeruleus. Elektroacupunctuur op ST-36 triggert NRM. Elektroacupunctuur op ST-36 met antagonisten op 5ht1 en 5ht3 receptor heeft veel minder effect [158].
In de context van ‘’Meridianen in metabolisch perspectief’’: de maagmeridiaan is geassocieerd met ‘’zinkionen’’, zo ook serotonine.

Draagt het lerend vermogen van het cerebellum bij aan de instelling van de pijn inhiberende neurale route?

De nervus vagus stuurt informatie afkomstig van organen door naar verschillende gebiedjes in de centrale hersenen, die betrokken zijn bij pijn inhibitie. De volgende hypothese wordt nu voorgesteld. Als de herstelwerkzaamheden (o.a. door M2 type macrofagen) bij de pijnlijke locatie, in b.v. een handspier heeft plaatsgevonden, dient de motoriek goed passend gemaakt te worden. Het cerebellum speelt in het leerproces een rol (zonder cerebellum geen pijn inhibitie, zie eerder in de tekst). Het cerebellum heeft verbinding met PAG (periaquaduct grijs)[159]. Er wordt pas geleerd als de beweging niet chaotisch is , dat wil zeggen niet bij een reflexbeweging bij pijn: de beweging moet betrouwbaar en te herhalen zijn op dezelfde wijze. Eerder in de tekst is beschreven dat bij deze reproduceerbaarheid de primaire somatosensorische cortex S1 dan niet actief is en het cerebellum wel. Bij onverwachtse reflexen het is andersom: de primaire somatosensorische cortex is actief en het cerebellum niet (dit is eerder in de tekst beschreven). Activiteit in de primaire motorcortex M1 wordt geassocieerd met het resultaat van de beweging, en teruggekoppeld aan het cerebellum, die (met kleine leerstapjes) tot verbeteringen leidt.
Activiteit in M1 treedt ook op bij transcraniele magnetische stimulatie (TMS), terwijl de proefpersoon rustig ligt. Zou dit het directe analgetische effect zijn (namelijk de S1 overslaand)?
Antidepressiva kunnen bijdragen aan verlichting van pijn. Het feit dat bepaalde activerende neurotransmitters, zoals dopamine, noradrenaline, en serotonine (5-HT) een pijn stillende werking kunnen hebben, zou misschien (mede) kunnen bijdragen aan een gemakkelijker activatie van de primaire motorcortex (en van de andere hersengebieden van b.v. de pijn inhiberende route). Ook de nervus vagus maakt gebruik van noradrenaline, en van acetylcholine.

13. Het immuunsysteem, het autonome zenuwstelsel en acupunctuur

Acupunctuur: effect op het aangeboren immuunsysteem en op het adaptieve immuunsysteem

Eerder is beschreven dat acupunctuur werkzaam is bij het aangeboren afweersysteem. Acupunctuur verandert een situatie met relatief meer M1 macrofagen in een situatie met relatief meer M2 macrofagen. Hetzelfde geldt voor de microglia in de hersenen. Acupunctuur werkt echter ook voor het adaptieve immuunsysteem [193]. T-cellen presenteren fragmenten (van een lichaamsvreemd deeltje (antigeen, b.v. een fragmentje van een extracellulair virus) aan B cellen in de lymfeknopen. B cellen maken receptoren waaraan specifiek het antigeen kan binden. Als het adaptieve immuunsysteem geactiveerd is, is het aangeboren immuunsysteem ook altijd actief. Als het lichaamsvreemde deeltje al eerder aanwezig is geweest, kan het adaptieve immuunsysteem echter veel sneller reageren.

Het aangeboren immuunsysteem (zoals macrofagen) en het adaptieve immuunsysteem (zoals T-cellen en B-cellen) is een complex van cellen die reageren op cytokinen (b.v. afkomstig van het beschadigde weefsel of van bloedplaatjes bij het beschadigde weefsel). Deze immuun cellen geven zelf weer andere cytokinen af. Macrofagen type M1 (inflammatoir) scheiden o.a. interleukine type 6, IL-6 en TNFalfa af. Macrofagen type M2 (anti-inflammatoir) scheiden o.a. IL-10 af, en een groeifactor. Van de T-cellen zijn Th1 en Th17 inflammatoir, en zijn Th2 en Treg anti-inflammatoir. Acupunctuur verschuift de balans Th1/Th2 en van Th17/Treg in de richting van de anti inflammatoire herstelfase. [193] beschrijft de details hiervan.

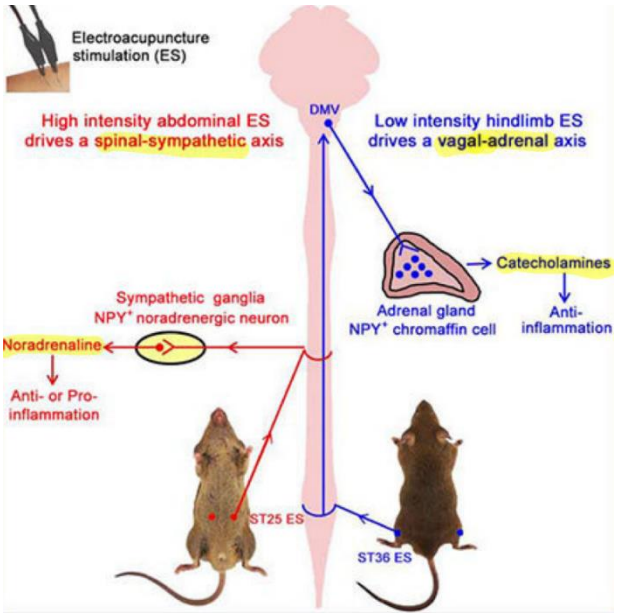
Macrofagen type M1 en M2 en mitochondria

Macrofagen type M1 produceren ATP via glycolyse, en .., en maken geen gebruik van mitochondria voor de ATP vorming. Slijtage en lichaamsvreemde deeltjes aanvallen staat bovenaan. HIF1alfa dat vrijkomt bij zuurstoftekort en bij teveel ROS stimuleert de vorming van M1 macrofagen [195]. M2 macrofagen met mitochondria kunnen wel enigszins gemoduleerd of beinvloed worden door gedragsomstandigheden, rust, beweging, slaap (hypothetisch via de mitochondria, dit is niet wetenschappelijk aangetoond). Sowieso geldt, dat als iemand ernstig ziek is (weinig mitochondriele power) is er minder kracht tot herstel, en kan acupunctuur minder geschikt zijn.

Acupunctuur en het sympathische zenuwstelsel

Een kenmerk van acupunctuur is dat prikken in een acupunctuurpunt effect kan hebben op de fysiologie van een intern orgaan, zoals maagperistaltiek. Acetylcholine (aanwezig in de nervus vagus) heeft anti inflammatoire eigenschappen. Bepaalde acupunctuurpunten, de backshu punten oefenen hun invloed uit op het met het Backshu punt geassocieerde orgaan. Zie Figuur 17.

De sympathische route geeft noradrenaline af, wat het vrijmaken van cytokinen kan onderdrukken (of promoten) via adrenerge receptoren. Vanaf een acupunctuurpunt gaat het signaal via een sensorische zenuw naar de hersenen, zoals hypothalamus en enkele hersenstamkernen. De sympathische route verloopt via sympathisch ganglia (waarin cellen met tyrosine hydroxylase) bij het ruggenmerg (bij de nieren) en via de bijnieren. Noradrenaline heeft een ontstekingsremmend effect [192]. Immuun cellen hebben verschillende receptoren voor neurotransmitters: voor acetylcholine, adrenaline, noradrenaline, dopamine en GABA. Noradrenaline stimuleert B-cellen tot secretie van IL-10 [192]. Wang heeft bij proefdieren de myeline in de hersenen beschadigd met deoxydopamine. Vervolgens is er acupunctuur toegepast op ST-36 en erna gemeten welke immuuncellen zich in de milt en de lymfeknopen bevonden. Gevonden is dat er een relatieve toename was van bepaalde anti inflammatoire B- en T-cellen. Tenslotte is de proef herhaald meet een inactief gemaakte milt. In deze situatie was er veel minder toename van anti inflammatoire B- en T-cellen. In een celcultuur bleek dat T-cellen alleen significant relatief meer anti inflammatoir werden, als er ook B-cellen aanwezig waren [192].



Figuur 15: Elektrische stimulatie (ES) in acupunctuur punt op de buik (ST-25) oefent zijn werking uit via de sympathische ganglia. Elektrische stimulatie in een acupunctuurpunt op het onderbeen/pootje oefent zijn werking uit via de nervus vagus, via de bijnieren [194]. Elektrische stimulatie in ST-25 op onderbuik onderdrukt de ontsteking in de milt. Te hoge intensiteit van elektrische stimulatie verergert echter de ontsteking. Lage intensiteit elektrische stimulatie in ST-36 op onderbeen heeft effect op andere weefsels dan de milt.

Elektrische stimulatie van nervus vagus kan systemische ontsteking onderdrukken.

14. Acupunctuur: elke meridiaan is geassocieerd met een ander orgaan.

Volgens de traditionele Chinese geneeskunde is elke meridiaan geassocieerd met een ander orgaan. Hoofdstuk 1 (Figuur 1) beschrijft dat een (subgroepje) meridianen samengaat met bewegingen, intentie tot lichaamsverplaatsing, en een bepaald gedrag. Een set spierbewegingen langs het traject van een meridiaan, wordt waargenomen door het sympathische zenuwstelsel. Het orgaan dat met de meridiaan geassocieerd is, wordt waargenomen door het parasympathisch zenuwstelsel. Zou dit kunnen passen in de context van het voorgestelde werkingsmechanisme van acupunctuur?
Bij acupunctuur gaat men er vanuit dat prikken in een acupunctuurpunt invloed kan hebben op het orgaan waarmee de meridiaan geassocieerd is. Uiteraard is dit geen groot effect, het zou dan gaan om een hele kleine bijsturing van het immuunsysteem bij/rondom het orgaan. Hoe precies de samenwerking is tussen meridiaan en ermee geassocieerde orgaan is niet duidelijk. De spieren gelegen rond de meridiaan staat onder sympathische controle, het orgaan staat onder parasympathische controle.

Het bepalen van de toestand van spieren en van de bloedvaten en bindweefsel rondom de spieren is een taak is van het sympathische zenuwstelsel. Zweetklieren, adrenerge klieren in de bijnieren en de spieren, verantwoordelijk voor de vasoconstrictie en de spieren die zorgen voor kippenvel, ontvangen alleen input van het sympathische zenuwstelsel. Het resultaat van de spierbewegingen, arbeid, zou de nervus vagus misschien wel kunnen waarnemen (of een modulatie van de waarneming) van de mechanoreceptoren in het bindweefsel rondom de organen.

In het serum, in de bloedsomloop is een circadiaans ritme in koper, zink en magnesiumionen gemeten. De actieve spieren tijdens het gedrag ontvangen uit het bloed de genoemde ionen. Dezelfde (samenstelling van de) bloedsomloop bereikt ook alle organen. Eerder is beschreven dat de diverse organen (en bepaalde hormonen en neurotransmitters) ook bepaalde afhankelijkheden van koper, zink en magnesium hebben.

Behalve uit het bloed, worden de ionen ook opgeslagen in bepaalde organen, en uitgescheiden via andere organen. Als een orgaan of een spier desondanks een tekort aan de ionen ondervindt, kunnen deze ionen ''geleend worden'' van het bindweefsel rondom het meest actieve orgaan op dat moment en bij de spieren langs de meridiaan, tijdens het gedrag op dat moment. Organen en meridianen kunnen elkaar in een bepaalde mate via deze ionen invloed op elkaar uitoefenen. Moeite met een bepaalde beweging hoeft niet aan de beweging te liggen, maar kan diagnostisch zijn voor een benodigde herstelfase van het orgaan, en vice versa. Regulier gesproken is het belangrijk om meer grip te krijgen om de samenwerking tussen orgaan en meridiaan, ook via de invloed van de nervus vagus en invloed op orgaan en immuunsysteem, en waarom prikken in bepaalde punten hier het zelfgenezend vermogen enigszins kan verbeteren.

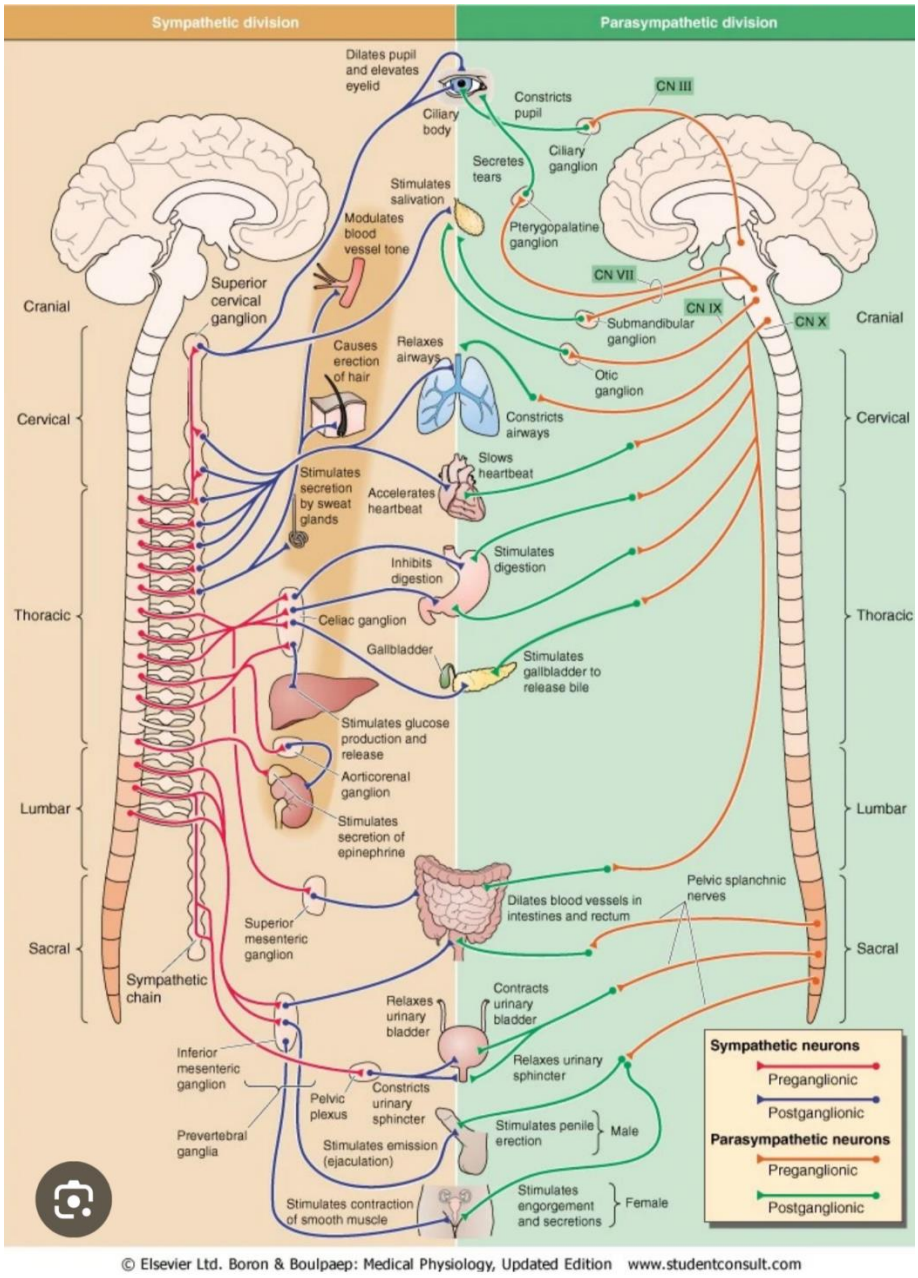
Circadiaans ritme in activiteit van organen

Bij een set '' meridiaan + orgaan'' past het idee, dat: organen een circadiaans ritme hebben in hun activiteitsniveau. Verschillend gedrag gaat samen met een verschillend niveau van energieverbruik. Organen zijn tijdens een bepaald gedrag in verschillende mate actief.
Volgens de ''orgaanklok beschreven door TCM'' heeft bijvoorbeeld de lever een ander maximum dan de milt. De nervus vagus kan mogelijk onderhevig zijn aan een circadiaans ritme, via modulatie van het afweersysteem, afhankelijk van het tijdstip van de dag, en afhankelijk van het orgaan. Het gaat hier om een circadiaans ritme, pathologie doorbreekt dat patroon, zeker als dit beweging, eten en slapen verstoord. Aan de andere kant kan een circadiaans ritme bovenop deze pathologie voor kleine variaties zorgen in het immuunsysteem.

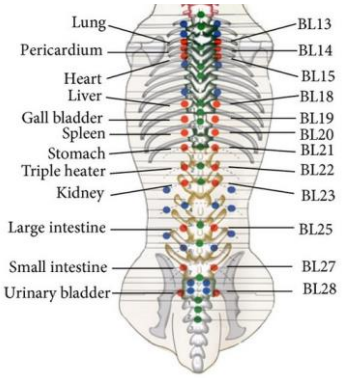
De nervus vagus maakt contact met verschillende organen: elektrische stimulatie van de nervus vagus (VNS) bij proefdieren is ook toegepast op longen [189] en op nieren [190], waarin een ontsteking is opgewekt in genoemd orgaan. Na VNS stimulatie namen bepaalde ontstekingsfactoren af. De nervus vagus maakt bovendien contact met de lever, een belangrijk orgaan m.b.t. het immuunsysteem. Na de vertering in de darmen, komen de nutrienten in het bloed, dat eerst de lever aandoet. Het contact van de nervus vagus met de lever blijkt onafhankelijk te zijn van het contact tussen de nervus vagus, de milt en de bijnieren [187].

Uiteraard spelen de hersenen, het autonome zenuwstelsel en de hypothalamus de centrale rol bij vaststelling of herstel van een set (''meridiaan+orgaan'') tegelijk plaatsvindt in een circadiaans ritme. Zie Figuur 16. De nervus vagus en het sympathische zenuwstelsel ontvangen ook relevante efferente input van organen. De nervus vagus heeft vele soorten sensoren waarmee ze de toestand van de organen aflezen, zowel chemische als mechanische [186]. Mechanosensoren van de nervus vagus in het bindweefsel rondom de organen nemen de stevigheid van het bindweefsel waar. Het bindweefsel kan stijver worden (stagnatie na intensieve arbeid van het orgaan of ontstekingsprocessen en ROS in de mitochondria die zich ook in het bindweefsel bevinden) of te slap zijn bij zwakte of langduriger inactiviteit. Dit doet denken aan de beschreven hypotheses over koper, zink en magnesium, en invloed van gedrag en mitochondria.

(Para) sympathische zenuwstelsel invloed op macrofagen
Als een set (meridiaan en orgaan) tegelijk hersteld wordt van slijtage door het immuunsysteem, is het ook efficient dat er een tijdvak is op een dag (2 uur van de 24 uur) waarin deze set hersteld wordt (onafhankelijk van de andere sets van meridiaan en orgaan).
Herstel van het orgaan en van de skeletspieren wordt mogelijk beinvloed door parasympathisch zenuwstelsel (nervus vagus) en het sympathische zenuwstelsel. Zie Figuur 16. Als het (para)sympathische zenuwstelsel actief wordt, scheid het neurotransmitters in orgaan/skeletspier. Macrofagen ter plekke van orgaan/skeletspier bezitten receptoren voor verschillende neurotransmitters, zoals noradrenaline, en acetylcholine. Zo zou het (para)sympathische zenuwstelsel de biochemie van macrofagen kunnen beinvloeden.



Figuur 16: Interacties tussen het sympathische zenuwstelsel en parasympathische zenuwstelsel betrokken bij de aansturing van de organen.



Figuur 17: Acupunctuurpunten ''Backshu punten'' met locatie op de rug nabij de wervelkolom, op de blaasmeridiaan.

15. Samengevat: voorstel voor een werkingsmechanisme van acupunctuur

Acupunctuur beïnvloedt de verhouding van M2 macrofagen (herstellend) : M1 macrofagen (aanvallend) [103]. Ook heeft acupunctuur invloed op het adaptieve immuunsysteem. Op het nivo van de hersenen bij de microglia die M2 en M1 gedaante aan kunnen nemen in de hersenen lijkt acupunctuur deze werking te hebben [104]. Van belang is welke acupunctuurpunten geprikt worden, om een bepaalde route te doorlopen, die verband houdt met de klacht, b.v. pijn. Van spieren (macrofagen) naar zenuwen (microglia), om bijvoorbeeld de pijn inhiberende route te optimaliseren, en weer terug naar de spieren. Via polsdiagnose, tongdiagnose, anamnese en eventueel palpaties wordt bepaald welke route van belang is, en geactiveerd dient te worden.
Bij een ontsteking, toename van M1/M2 in de hersenen is er kans dat de neurale geleiding, de vorming van actiepotentialen daar minder efficiënt is. Mogelijk verbetert deze neurale route. Acupunctuur kan ook werkzaam zijn bij depressie of andere emoties uit balans, waarbij vermoedelijk de lerende eigenschappen van het cerebellum aan bijdraagt.
Uiteindelijk is het doel van acupunctuur om een bepaald circuit in het lichaam te activeren (van spieren naar hersenen en terug), zodat dit circuit optimaal werkt, en het afweersysteem erna voor herstel zorgt, en de motoriek verder optimaliseert via een leerproces waarbij het cerebellum en de primaire motorcortex bij betrokken is. Het herstelproces door het afweersysteem is een normaal proces dat elke dag plaatsvindt, en dat o.a. gebruik maakt van macrofagen en microglia, cellen van het afweersysteem, zoals eerder in deze tekst beschreven is. Als er teveel stagnatie is, b.v. door een ziekte, kan dit een bijkomende nevenklacht (zoals pijn, of vermoeidheid) geven.

De te prikken punten dienen zo precies mogelijk bepaald te worden. Hiervoor worden allerlei diagnoses gesteld, onder andere de stevigheid of losheid van het bindweefsel in een te prikken acupunctuurpunt, maar ook polsdiagnose en tongdiagnose, en lichaamskaarten. Acupunctuur maakt gebruik van lichaamskaarten. In deze kaart speelt energienivo (ATP, voor spierarbeid, voor metabolische activiteit) en gevoeligheid voor verandering in omgevingstemperatuur een rol.

Ook bij ooracupunctuur staat een kaart van het lichaam centraal: op de oorschelp is de homunculus afgebeeld. Een andere type kaart dat ook regelmatig wordt toegepast bevindt zich op meridianen zelf op het traject onderbeen of onderarm. Hierop is een kaart te projecteren, waar de ''shu transporting punten zich bevinden. Hierbij zou je kunnen zeggen: hoe meer distaal het punt gelegen is, hoe meer onderhevig aan afkoeling, en hoe meer ''yang'' (energie gevend) het effect kan zijn, als bijdrage aan de prikformule.

Bij oor acupunctuur wordt eerst bepaald (huidweerstand of aanraken met naald) welk punt het gevoeligst reageert. Bij pijn in b.v. de hand als klacht, is dit de locatie van de hand van de omgekeerde homunculus op de oorschelp Het meest gevoelige punt wordt gezocht om te prikken, omdat de pijnroute heel precies geactiveerd moet worden. Alleen dan worden de actieve microglia bereikt en gestimuleerd om hun aanval en herstelproces te versnellen, zodat uiteindelijk herstel plaatsvindt en de pijnroute een goede neurale geleiding heeft. Hierdoor kan de pijn inhibiterende route actief worden en aangezet tot optimalisatie van de pijn inhibitie. Volgens deze redenatie is een combinatie van oor acupunctuur en lichaamsacupunctuur erg zinvol, omdat beide technieken een route naar de primaire motorcortex activeren. Beschreven wordt hoe deze kaarten kunnen ontstaan vroeg in de embryonale fase, tijdens de ontwikkeling van de neurale plaat in het ectoderm. Een hypothese.

Dat de polsdiagnose links anders geinterpreteerd wordt dan de polsdiagnose rechts heeft te maken met het herstel van mitochondria: ‘s nachts is de asymmetrisch gelegen lever de voornaamste centrale warmtebron. Met dezelfde mitochondria-gerelateerde redenatie kan de ontwikkeling van rechtshandigheid beschreven worden, inclusief de lateraliteit (bij rechtshandigen).

Voortbewegen van het lichaam kost energie. De hoeveelheid energie is afhankelijk van gedrag, bewegingsrichting etc. Verplaatsing van het lichaam (naar voren, naar opzij respectievelijk naar achter (rechtop) maken gebruik van verschillende sets spieren langs de lengte as van het lichaam. Doelgerichtheid en balans handhavend (context) kunnen uitgedrukt worden in beweging en in meridianen. Hersenen bestaan om te kunnen bewegen. Beweging vindt plaats naar een doel (eten, prooi). Als doel bereikt is. Neurotransmitters en hormonen spelen hier een rol bij. Het doceren van beweging is van belang bij balans, zodat het lichaam niet omvalt tijdens de doelgerichte beweging. De beste sportprestaties vinden plaats behalve door veel oefenen, ook door niet te gespannen maar ook niet te ontspannen te zijn. Een voorbeeld van context is gevoel van basiszekerheid, motivatie, planning, groepsideeën, enthousiasme, evaluatie en opruimen (goed werkend immuunsysteem). Deze kunnen de snelheid van beweging aansturen, of remmen deze enigszins af. De snelheid van bewegen wordt door spieren en zenuwen bepaald, m.n. door de beschikbare energie, gemaakt door de

mitochondria in de spier- en zenuwcellen. Verplaatsing en bijbehorende balans en context worden in een acupunctuurbehandeling uitgedrukt worden in meridianen.

De client komt met een klacht bij de acupuncturist. Als deze klacht, b.v. pijn bevindt zich op een meridiaan, dan is de klacht ook goed aan te pakken via een andere locatie op deze meridiaan, die meer effect heeft bij prikken. Vaak is dat een punt bij enkel, pols, ellenboog of knie. Dit zijn punten die veel bijdragen aan lichaamshouding en beweging.

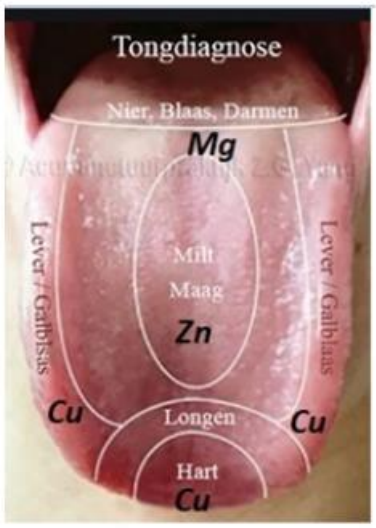
Een meridiaan heeft zijn ligging langs de lengteas van het lichaam, en geeft potentiele beweging aan. Er is een combinatie van andere symptomen die ook naar deze meridiaan verwijzen. Dit is het beginpunt van een behandeling. Er zijn een aantal strategieen, passend bij de klacht, gecombineerd met de antwoorden op een aantal vragen en met waarnemingen. Veel oude literatuur en veel recente ontwikkelingen (o.a. via pubmed) zijn hierbij behulpzaam. Het resultaat is dat punten op verschillende meridianen geprikt worden. Na de behandeling wordt gecheckt of de pols in balans is. Uiteindelijk is het doel van acupunctuur om een bepaald circuit in het lichaam te optimaliseren en herstellen, van spieren naar hersenen en terug.

Dit verhaal is gebaseerd op redenatie en aannames vanuit een reguliere wetenschappelijke metingen in andere context gezet, met een bril vanuit de TCM bekeken. Doel was om acupunctuur inzichtelijker te maken. Meer wetenschappelijke experimenten zijn nodig.

Tenslotte: een reguliere behandeling, advies van huisarts en ziekenhuis staat altijd op de eerste plaats. Mogelijk kan acupunctuur als aanvullende techniek bijdragen aan herstel, net als fysiotherapie helpt het herstel te bevorderen. Acupunctuur benadert dit op andere wijze, spitst dit toe op details gediagnosticeerd op een meridiaan, polsdiagnose, gedrag (type meridiaan en meridiaan energie), en andere kenmerken waarnaar in de anamnese gevraagd wordt.

Bijlage 1: Tongdiagnose

Bij de tongdiagnose speelt de kleur een rol, de aanwezigheid van barstjes en het beslag op de tong. Hieruit (gecombineerd met anamnese en met polsdiagnose) een diagnose gesteld, b.v. yin leegte in maag meridiaan: barstjes (crack) in het midden van tong, eventueel met een rode kleur. Na een aantal acupunctuurbehandelingen kan dit tongbeeld veranderen in roze zonder barstjes. Bij yangleegte is de tong bleek en nat. Bij hitte is de tong rood. Er is meestal een beetje beslag op de tong. Een ontsteking, of verkoudheid (externe pathogene factor) kan het beslag laten toenemen. Uit Maciocia [28].



Figuur B1: Tongdiagnose en interpretatie volgens werkingsmechanisme voor acupunctuur. Cu = koperionen, waar relatief de meeste koperionen voorkomen. Zn = zinkionen, en Mg = magnesiumionen, elk op een gebied waar ze relatief veel voorkomen. Kans op afkoeling a.g.v. buitentemperatuur bepaalt gebied op tong.

Bij de tongdiagnose wordt de tong uitgestoken om te bekijken. Dit geeft wat afkoeling van temperatuur in de randen van de tong. De kleur die daarbij ontstaat is afhankelijk van de snelheid van de productie van warmte door de mitochondria in de tong. Wanneer de tong in drie delen beschouwd wordt, heeft het puntje en de zijkanten van de tong de meeste afkoeling (accent op warmte vorming in mitochondria), past bij koper, galblaasmeridiaan. Het achterste van de tong is het minst onderhevig aan verandering van temperatuur in de buitenlucht (het accent ligt ATP vorming in mitochondria, past bij magnesium, niermeridiaan). Het middelste, tussenliggende gebied van de tong past zich aan, soms minder warmteproductie nodig, soms meer (past bij zink, maagmeridiaan). Deze aanpassing kan snel plaatsvinden, met binding van zinkionen aan de buitenkant van complex 3 in oxidatieve fosforylering in de mitochondria.

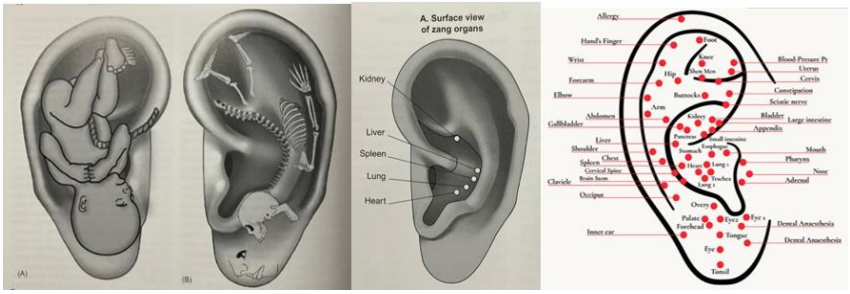
In de traditionele Chinese geneeskunde staan cracks (barstjes) in de tong voor yin leegte. In de huid van de tong bevinden zich snel delende cellen, waarbij conditie van de mitochondria een rol spelen. Bij een magnesiumtekort is er wat minder energie beschikbaar voor deze snel delende cellen, worden de cellen iets minder snel vervangen en kunnen er tijdelijk cracks ontstaan.

Veel beslag op de tong kan wijzen op een onderliggende infectie, zoals een verkoudheid. Beslag op de tong is mogelijk te relateren aan het enzym furin, dat o.a. betrokken is in gastcellen bij de synthese van virussen. Zuurstof, koperionen en zinkionen (in voldoende mate aanwezig) remmen furin af, waardoor er lokaal op de tong voorkomen wordt dat er teveel toename van beslag is.

Net zoals het polsbeeld zowel bepaald kan worden door temperatuur van de buitenwereld, als door beschikbare energie ATP, geldt dit ook voor de tongdiagnose.

Bijlage 2: Ontstaan van lichaamskaart afgebeeld op de oorschelp m.b.v Cu-Zn-Mg hypothese

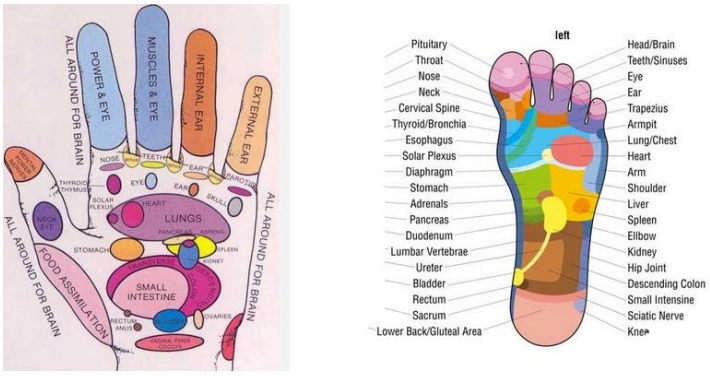
Bij oor acupunctuur wordt gebruik gemaakt van het feit dat de oorschelp het lichaam representeert: het hoofd is afgebeeld op de oorlel en benen aan de bovenkant van de oorschelp. Zie Figuur B2. Er wordt eerst gezocht naar een punt met de laagste elektrische weerstand (respectievelijk grootste gevoeligheid van aanraken met de achterkant van de naald). Bijvoorbeeld, bij pijn in de duim, wordt in de oorschelp meestal (maar niet altijd) als punt met laagste weerstand het punt op de oorschelp dat de duim representeert. Zie FiguurB2. Acupunctuur in dit punt kan leiden tot inhibitie van de pijn in de duim.



Figuur B2: homunculus op oorschelp

Gemeten is dat prikken in de oorschelp op de duimrepresentatie effect heeft op de duimrepresentatie van de primaire motorcortex gestimuleerd wordt, en een toename van hoe snel de proefpersoon kan vinger ''trommelen'' [109]. Oor acupunctuur heeft blijkbaar invloed op de excitabiliteit van de representatie van de duim op de motorcortex. Hoe deze kaart van het hele lichaam op de oorschelp ontstaat is wordt alleen toegepast bij acupunctuur en niet algemeen geaccepteerd. In deze bijlage probeer ik te redeneren hoe deze kaart op het oor zou kunnen ontstaan, gebruik makend van de Cu-Zn-Mg hypothese zoals beschreven.

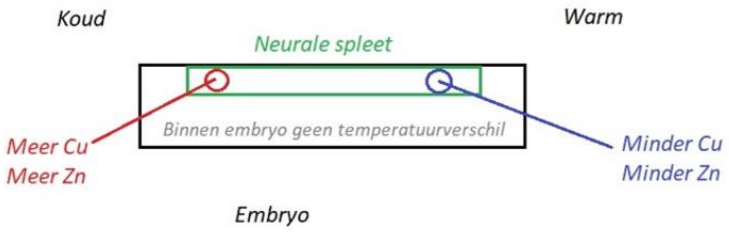
Voet reflexologie beschrijft ook kaarten van het lichaam op de onderkant van de voeten. Ook handen bezitten een kaart van het lichaam. Zie Figuur B3. Wat hier opvalt is dat het hoofd zich altijd bevindt op de plaats van (hand, voet of oor) dat het gemakkelijkst afkoelt: oorlel, vingertop van middelvinger en grote teen. Deze koudste locatie moet de meeste warmte-genererende potentie hebben in diens mitochondria, om dezelfde temperatuur te behouden als de rest van het lichaam.



Figuur B3: lichaamskaart op hand en voet

Een embryo van drie weken ontwikkelt uit het ectoderm de neurale spleet, die zich naar binnen gaat instulpen. Een (klein) temperatuurverschil in de baarmoeder heeft effect op deze neurale spleet, zolang deze nog contact heeft met de buitenwereld. De neurale spleet bezit als het ware een kaart met een temperatuurgradiënt. Gesteld wordt dat mitochondria in deze neurale spleet zich gaan aanpassen, zodanig, dat de temperatuur in de

neurale spleet gelijk blijft. Door koper (en zink) te laten toenemen, wordt de potentiaalgradiënt in de mitochondria groter en kan meer warmte geproduceerd worden. Als de neurale plaat is ingesnoerd, is de kaart van temperatuurgradiënt verandert in een kaart met een gradiënt van mitochondria met meer koper (en zink) ionen. De kaart heeft inmiddels overal dezelfde temperatuur, maar op de plek met de grootste protonengradiënt is de meeste ATP vorming en vorming van bouwstoffen in de citroenzuurcyclus mogelijk. Zie Figuur B4.



Figuur B4: Insnoering van neurale spleet leidt tot vorming van een kaart als functie van temperatuur. Door de insnoering verandert de gradiënt in temperatuur in gradiënt in snelheid van energievorming (ATP). De insnoering van de neurale plaat tot een neurale spleet, vindt plaats terwijl de embryo nog geen armen of benen heeft en dus nog niet draait. Zie Figuur B7c.

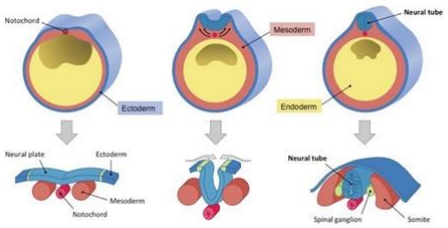
Kaart op oorschelp

Bij de ontwikkeling van de oorschelp vindt een dergelijk proces plaats. Als de embryo een leeftijd heeft van vier weken ontstaat op eerste en tweede kieuwboog drie knobbeltjes die in drie weken tijd gaan uitgroeien tot een ronde wal. Deze wal kan invloed van de temperatuurgradiënt ondergaan, en deze veranderen in een gradiënt van mitochondria met meer koper.

Gesteld wordt dat beide processen zowel in de hersenen als op de oorschelp plaatsvinden. De omgevings-temperatuur fluctueert: als er meer koper in de mitochondria is ingebouwd, zal er meer zink moeten zijn, om op deze fluctuatie te reageren (koper wordt minder gemakkelijk ingebouwd in complex 4, dan dat zink invloed uitoefent op complex 3 (bindt aan de buitenkant, dat de snelheid van het enzym beïnvloedt). Als het even warmer wordt, is er zink over, dat de citroenzuurcyclus in de mitochondria kan stimuleren om meer nucleïnezuren en aminozuren te vormen, en citroenzuur voor de vorming van vetzuren. Een plek op de kaart waar voorheen de meeste afkoeling plaatsvond, zal het snelst meer cellen vormen en de axonen van de neuronen laten uitgroeien, en synapsen vormen.

Eerste contact tussen deel van de neural crest en de oorkaart

De twee kaarten (oorschelp, hersenen) de ''kaart die voorheen uitgedrukt was in temperatuur gradiënten'' zoeken verbinding met elkaar. De snelst groeiende deel in beide kaarten zoeken het eerst verbinding. Dit zoeken begint bij de representatie van de kop (waar de mitochondria de grootste protonengradiënt vormen), en eindigend bij de representatie van de voeten (waar mitochondria relatief de kleinste protonengradiënt vormen). Later kan de betekenis van de neurale activiteit van een verder ontwikkeld neuron in de primaire motorcortex of in een verder ontwikkeld sensorische neuron in de oorschelp ingevuld worden (de oren zijn sterk doorbloed en gevoelig voor warmte en tast).
In het ruggenmerg van het embryo ontwikkelt zich in of bij het toekomstige ruggenmerg eerst de dorsale zijde (alar plaat), waarin de informatie van "voorstadia van de oorschelp'' naar ''voorstadia van de primaire motorcortex'' gaat. Daarna ontwikkeld zich de ventrale zijde van het ruggenmerg (basal plaat) waarin de informatie van hersenen naar oorschelp verzonden wordt. Echter, de oorschelp bezit geen spieren, en behoudt daarom mogelijk de informatie zoals deze in het embryonale stadium is vastgelegd.

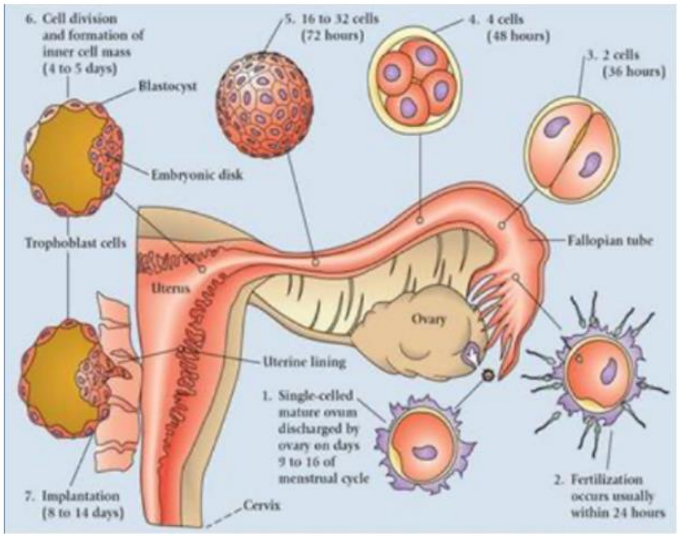


Figuur B5: vorming van neurale buis van opzij gezien.

In feite ontwikkelt de neurale plaat zich eerst rond vijf blaasjes, en zenuwcellen rond een blaasje kunnen misschien afzonderlijk als geheel een fit maken met een ander deel van het lichaam dat zich op dat moment ontwikkeld. Rond dit blaasje zou je misschien kunnen stellen dat een deel van de ''van temperatuurgradiënt omgezette gradiënt in mitochondriële potentie tot protonengradiënt (koper)''.

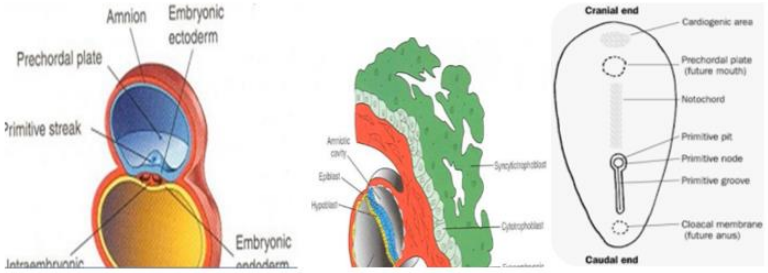
In het embryo ontstaat een kaart van temperatuur die verandert in een mitochondriële kaart

Voor het ontstaan van de kaart van het lichaam gerepresenteerd op de oorschelp, wordt eerst beschreven hoe een hypothetische kaart van een temperatuurverschil in het embryo kan ontstaan. Vanuit de ectoderm ontstaat eerst een speciale zone (streak) die op gegeven moment instulpt. Na bevruchting reist het ei via de eileider naar de baarmoederwand, blijft het eitje klein, wel zijn er vele celdelingen. Op dag 5 arriveert het bevruchte eitje in de baarmoederwand (nummer 7 in Figuur B6).



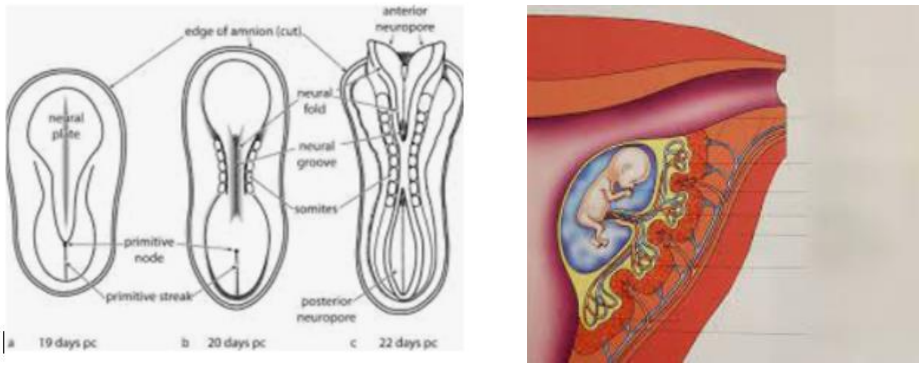
Figuur B6: ontwikkeling van de eerste twee weken van het bevruchte eitje. Nadat het bevruchte eitje zich heeft ingenesteld in de baarmoederwand, begint de ontwikkeling van boven-onder en links-rechts.

Eind week 2 is het ingenesteld in de baarmoederwand en ontstaat een embryoblast, met twee holtes. Dit is de gastrulofase. Eerst ontstaan er twee ruimtes in de blastula: amnion (blauw in Figuur B6, waarin het vruchtwater) en de dooierzak (geel in Figuur B6). Tussen deze twee blazen ontstaat een kiemlaag, aan de kant van de dooierzak het endoderm, dan mesoderm en het ectoderm. De endoderm groeit het langzaamst, zodat de plaat zich gaat oprollen, met ectoderm aan de buitenkant Er ontstaat er in het ectoderm een primitieve streak, die zich gaat instulpen. Zie figuur B7.



Figuur B7: Na innesteling in de baarmoederwand

Boven de primitieve groeve ontstaat rond dag 21 de neurale plaat, die zich op gegeven moment ook gaat instulpen, rond dag 22. De cranio-caudale as is ontstaan. Ook zal er een begin van de ventrale dorsale as, en links-rechts as ontstaan. De embryo is ontstaan en groeit verder. Ectoderm wordt huid en zenuwstelsel, mesoderm wordt spieren, botten, bloedvaten en hart, en urogenitaal stelsel, en endoderm wordt spijsverteringskanaal en longen.



Figuur B8: Wat later na innesteling in de baarmoederwand. De embryo zou rondom de insnoering van de neurale plaat in 1 stand moeten blijven liggen, om de temperatuurgradiënt invloed te geven op de kop-staart ''kaart'', uitgedrukt in mitochondriële aspecten. Eerst start het ''zenuwstelsel'' en daarna start pas de aanleg van botten en spieren. Daarom zou het mogelijk kunnen zijn dat de embryo rondom de insnoering van de neurale plaat in 1 positie blijft.

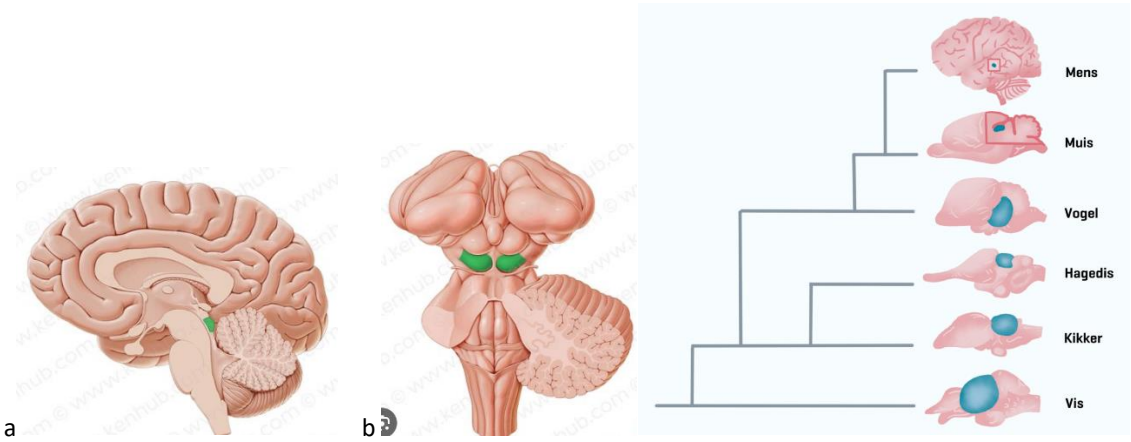
In Figuur B8 is te zien dat het hoofd van de embryo zich boven bevindt en de beentjes onder. De twee blaasjes (dooierzak en amnionholte) zijn zodanig georiënteerd, dat de voorzijde (navelstreng) van het embryo gericht is naar de baarmoederwand. Einde van de vierde week is er een holle buis van (latere) mond naar (latere) anus, de oerdarm, die onder te verdelen is in voordarm, middendarm en einddarm. Lever en alvleesklier ontwikkelen zich uit de voordarm (een knopje aan de voorzijde, waarvan het posteriore deel zich tot pancreas zal ontwikkelen en het anteriore deel tot de lever[138]) in week 4 tot week 10. De lever draait van voor naar rechts, en de milt draait van achteren naar links (hier is discussie over). De lever speelt dan al een rol in de bloedaanmaak. Een paar weken verder krijgt het embryo meer bewegingsvrijheid en kan het zich omdraaien. Als het embryo 5 weken oud is nemen hepatoblasten toe, beïnvloedt door een interleukine-6 soort molecuul , dat afgescheiden wordt door hematopoietic progenitors. Misschien gaat dit samen met een zijwaartse groei van de lever naar rechts, naar de locatie van deze op IL-6 lijkende moleculen, om de lever op een later moment geschikt te maken voor ontgifting (met IL-6 producerende macrofagen).

Nu volgt het hypothetische deel. Hoe kan er een temperatuur kaart in de neurale plaat ontstaan? Stel, op het moment dat de neurale plaat ontstaat, is het embryo nog relatief een ronde schijf. Er is een temperatuurverschil over de lengteas van de baarmoeder. Stel, aan de craniale zijde van het embryo is het kouder. En stel, in de gastrulafase kan het embryo zich nog niet omdraaien. De toekomstige craniale zijde van de neurale plaat krijgt meer mitochondria (meer koper en magnesium, zink), voor meer warmteproductie in de

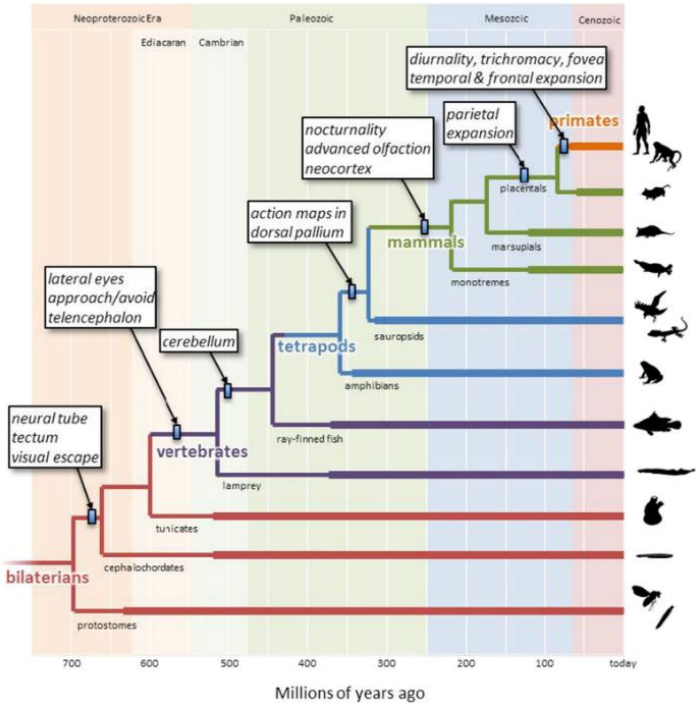
cel waar het mitochondrium zich bevindt. In de neurale plaats is overal evenveel ATP behoefte (gesteld). Na de instulping is het in de neurale groeve overal even warm. Aan de craniale zijde is er in dat geval meer protonengradiënt om ATP te vormen, en van de citroenzuurcyclus gebruik te maken en zal er een snellere (genetisch gestuurde) ontwikkeling plaatsvinden. Deze hypothese heeft nodig dat er een aflopende temperatuurgradiënt in de baarmoeder wand is, in de richting van de craniale zijde van het embryo. Als de temperatuur richting hoofd of lever van de moeder toeneemt, zal de craniale zijde zich ontwikkelen aan de voetzijde van de moeder. Mogelijk maakt de oriëntatie van het embryo in de baarmoeder niet uit, als deze maar past bij de gradiënt in temperatuur in de baarmoeder. Eenmaal ingenesteld, ontwikkelt pas de craniale zijde zich het sterkst en wordt duidelijk in welke lengterichting het embryo zich ontwikkeld.

Bij oor acupunctuur wordt eerst bepaald (huidweerstand of aanraken met naald) welk punt het gevoeligst reageert. Bij pijn in b.v. de pols als klacht, is dit de locatie van de pols van de omgekeerde homunculus op de oorschelp (ervaringsfeit maar tegenwoordig ook te meten met Transcraniele Magnetische Stimulatie), zie Figuur 2B. Het meest gevoelige punt prikken is van belang, omdat de pijnroute heel precies geactiveerd moet worden. Alleen dan worden de actieve microglia bereikt en gestimuleerd om hun aanval en herstelproces te versnellen, zodat uiteindelijk herstel plaatsvindt en de pijnroute een goede neurale geleiding heeft. Hierdoor kan de pijn inhibiterende route actief worden en aangezet tot optimalisatie van de pijn inhibitie. Volgens deze redenatie is een combinatie van oor acupunctuur en lichaamsacupunctuur erg zinvol, omdat beide technieken een route naar de primaire motorcortex activeren.

Voor het gehoor en evenwichtsorgaan een soortgelijke instulping plaats als bij de neurale plaat: de otische placode (plaat). Het gehoorzintuig rolt zich uiteindelijk op, zodat het op een slakkenhuis lijkt. Het uiterste puntje binnen, de apicale zijde, detecteert de laagste frequentie (laagste energie nivo). De basale zijde van het gehoorzintuig, gelegen op een plek dat ietsje sneller afkoelt, detecteert de hoogste frequenties (hoogste energienivo). Ook hier past de temperatuur volgende mitochondriele hypothese.



Figuur B9: Hypothetische ontwikkeling van de colliculi uit de neurale plaat. Locatie van colliculi in de hersenen: (a) zijaanzicht; (b) bovenaanzicht. (c) in de evolutie wordt de colliculus steeds kleiner en de cortex steeds groter. Bij vissen bevindt de cortex zich voor en niet boven de colliculi. Bij de mens is de cortex boven de colliculi uitgebreidt. In de embryonale ontwikkeling worden verschillende evolutionaire stadia doorlopen. A en b: inferior colliculus (Superior colliculi bevinden zich anterior ten opzichte van de inferior colliclil, en is betrokken bij oogbewegingen naar een visueel doel, zie mijn promotie onderzoek [182]). C: blauw: superior colliculus. Gemeten is dat bepaalde zink afhankelijke enzymen die betrokken zijn in de embryogenese, type Zic4, voorkomen in de dorsale deel van de spinale neurale buis. Postnataal wordt zic4 aangemaakt in het cerebellum, bepaalde delen van de thalamus, en het anteriore deel van de superior colliculus [171]. Er was voorgesteld dat bij de ontwikkeling van een kaart in het organisme, een temperatuur gradient omgezet werd in een gradient van koper, zink en magnesium in de mitochondria. Zink zou daarbij een snelle korte termijn modulerende rol kunnen spelen.



Figuur B10: Phylogenetische boom van bilateraal symmetrische dieren. De neurale buis en tectum ontstaan al vrij vroeg. Het tectum bestaat uit vier heuvels: de colliculi superior en colliculi inferior. Insecten behoren tot de groep protostomen. Bij hen vindt geen ontwikkeling van een neurale buis plaats. Metallothioneine is een enzym dat gebruikt wordt bij de hypothetische ontwikkeling van kaarten uit een temperatuurgradient. Alle organismen, behalve bakterien hebben mitochondria, die betrokken zijn bij energie en warmte productie. Hierin spelen metallothioneine, koper, zink en magnesium een rol in. Zie ook hoofdstuk 6 over evolutie van koper-, zinkionen. Metallothioneine (laag molecuulgewicht, veel cysteine) komt al bij insecten voor. Ook bij insecten heeft metallothioneine een rol bij koperion binding (meer dan zinkion binding, aldus [172]). Bij insecten die meer onderhevig zijn aan zware metalen in de diverse leefomgevingen, speelt de detoxificatie door metallothioneine een belangrijke rol [172]. Figuur uit [173].

De evolutionaire ontwikkeling van het cerebellum past in het rijtje. Het cerebellum speelt een rol bij beweging: bij de controle van beweging en bij leren van bewegingen. Het cerebellum maakt hiervoor gebruik van multisensorische en sensory-motor integratie. De embryonale oorsprong van het cerebellum is de alar plaat, het dorsale deel van de neurale buis, dat een bron van sensorische structuren is [188]. Behalve het cerebellum ontwikkelen de craniale zenuwen V, VII, VIII, IX en X ontwikkelen zich ook uit de alar plaat.
Ook de nervus vagus, die o.a. het immuunsysteem van de interne organen kan beinvloeden, heeft een kern in de hersenstam (nucleus of solitary tract) met een topografische kaart van interne organen op basis van positie in het lichaam [191].
Ook [198] beschrijft een embryologische ontwikkeling van een (tonotopische) kaart, waarbij latere stadia naar cortex eerder ontwikkelen,nog zonder input van de voorafgaande tonotopische input. Is in een bepaald stadium een temperatuursgradient aangelegd?

Ooracupunctuur: in oorschelp prikken ipsilateraal t.o.v. de locatie van de klacht

Als men de regel aanhoudt van [Oleson, 181] ''oor ipsilateraal ten opzichte van de klacht'' (indien klacht aanwijsbaar zich bij 1 zijde van het lichaam bevindt), dan zou linkeroor naar rechter primaire motor cortex verbinden. De rechterhand krijgt aansturing van de linker motor cortex, omdat de motorcortex contralateraal naar romp en ledematen projecteert.

Onderzoek met transcraniele magnetische stimulatie (TMS) bij rechtshandigen gaf het volgende resultaat: Stimulatie met TMS op de **primaire rechter motor cortex** (M1) op de topologische plek van de rechterduim geeft een twitch van de duim. Gemeten werd wat de drempel hiervan was.

Acupunctuur in het **linkeroor** op de ‘‘duimrepresentatie’’ gaf een **afname** van de reactie op TMS stimulatie (van de rechter motorcortex) op de twitch. Ofwel de drempel tot bewegen van de duim werd verhoogd. Het lijkt erop dat het linkeroor een projectie heeft op de rechter motor cortex die inhibeert, ofwel de reactie op TMS op de rechter motorcortex laat afnemen [111].

In een ander onderzoek is een toepassing van acupunctuur bij stroke gemeten, ter verbetering van de motorische functie, geeft aan om ipsilateraal ten opzichte van de laesie in de hersenen te prikken [179, 180]. In dit onderzoek werd met TMS gemeten wat de activiteit van de primaire motor cortex links en rechts (ipsi en contralateraal) t.o.v. het geprikte oor was. Er werd gevonden dat de contralaterale primaire motor cortex geinhibeerd wordt, en de ipsilaterale primaire motorcortex geactiveerd.

Tussen de linker en rechter M1 bestaan wederzijds inhiberende verbindingen. In termen van het onderzoek bij stroke: een actieve ipsilaterale M1 kan tot een inactieve contralaterale M1 leiden, en vice versa.
De oorkaart (lichaamsrepresentatie op het oor) is fysiologisch nooit gebruikt. Beschreven is hoe de kaart alleen in het embryonale stadium als een temperatuurgradient is ontstaan, door de bouw van het oor, en een veronderstelde temperatuurgradient in de neurale plaat. Er is wel een neurale verbinding ontstaan, mogelijk eerder in de evolutie van nut, toen de oren nog bewogen voor het orienteren op een doel. In andere woorden: er is geen reden om een contralaterale projectie te genereren. Dit past bij de waarneming dat ooracupunctuur het beste werkt bij een klacht ipsilateraal ten opzicht van het oor.

Bijlage 3: Ontstaan van rechtshandigheid en asymmetrie tussen linker en rechtercortex

Van de mensen is 90% rechtshandig. Het laatste woord is nog niet gezegd over het ontstaan van rechtshandigheid. Stel dat dit hetzelfde proces is als in eerdere beschrijving hoe de asymmetrie in de polsdiagnose ontstaat. Uitgangspunt is de asymmetrische warmteproductie door de relatief rechts liggende lever, wat de herstelwerkzaamheden van de mitochondria ‘s nachts zou beïnvloeden. Figuur 8 (hoofdstuk polsdiagnose) laat zien dat links in het lichaam (romp en ledematen) eerder een magnesium tekort optreedt, en rechts eerder een zinktekort. Volgens de Cu-Zn-Mg redenatie zullen in de mitochondria rechts in romp en ledematen, dus in de rechterhand, snellere ATP vorming plaatsvinden, waardoor voor de spieren in de rechterhand sneller energie beschikbaar is voor actie, en de rechterhand handiger wordt.
De rechterhand wordt aangestuurd door de linker cortex. Is er een redenatie op te zetten van rechtshandigheid naar asymmetrie tussen linker cortex en rechtercortex in de hersenen? Als de rechterhand vaker gebruikt wordt, gaat de linker cortex zich meer ontwikkelen tot snelle actie, en zich richten op snelle ATP vorming. Snelheid is vooral te verbeteren bij sequentiele handelingen. Het contralaterale deel van de hersenen, de rechtercortex blijft dan over voor de parallelle informatie. Het deel dat iets trager de ATP vormt. Precisie is voor 1 ding minder belangrijk, omdat veel informatie tegelijkertijd wordt gebruikt.
Gemeten is dat de rechter hippocampus 20% meer zink bevat dan de linker hippocampus [131]. De hippocampus heeft een functie in geheugen en oriëntatie. Parallelle informatieverwerking en geheugenopslag vereist verandering in de neuronen (membranen, receptoren). Dit zou kunnen passen bij het proces, waarbij de mitochondria via de citroenzuurcyclus basisstoffen aanlevert. De citroenzuurcyclus wordt gestimuleerd door zinkionen in de mitochondria.
Tabel B1 geeft een overzicht van specialisatie voor linker cortex en rechtercortex. De vraag is, of de rechtercortex zich meer gaat specialiseren in parallelle geheugenprocessen, die veel basisstoffen, gevormd door de citroenzuurcyclus nodig hebben. Zink stimuleert de citroenzuurcyclus. De dorso-laterale prefrontale cortex verbonden met area LIP en area 7a (beiden liggen in de posterior parietale cortex, en zijn betrokken bij bepaalde doelgerichte oogbewegingen: saccades).

Cerebellaire activiteit bij angst aanleren en extinctie en bij agressie en lateraliteit links en rechts

1. Extinctie van angst: gemeten verhoogde neurale activiteit in linker cerebellaire posterior cortex
2. Aangeleerde angst: gemeten verhoogde neurale activiteit bilateraal in posterior cerebellaire cortex
3. Agressie toename gecorreleerd met kleiner volume van rechter posterior cerebellaire cortex.

De cerebrale cortex projecteert (indirect) contralateraal naar de cerebellaire cortex. Bij rechtshandigen is de linker cerebrale cortex meer betrokken op doelgerichtheid, en de rechter cerebrale cortex op context. Dit zou je kunnen doorredeneren tot het volgende. Bij agressie is de rechter posterior cerebellaire cortex meer betrokken, en geassocieerd met de doel gerichtsheid (linker cortex). In twee situaties is een relatief actieve linker cerebellaire posterior cortex gemeten: als angst nog niet is aangeleerd, en als angst weer is afgeleerd. Dit past bij het idee dat alleen de context wordt waargenomen, maar dat het de doelgerichtheid niet verandert. Is de angst aangeleerd, en dient er vermijdend gedrag op te treden, dan is ook de doelgerichtheid (van het gedrag) betrokken.

Rechterhand (rechtshandig: vaak meer gespecialiseerd in hersenhelften)	**Linkerhand** (linkshandig: vaak beide hersenhelften bij taak betrokken, b.v. bij gezichtsherkenning)
Linker cortex	**Rechter cortex**
Chronologie en tijdsbesef (snelle ATP vorming is handig)	Ruimtelijke orientatie, parallelle informatieverwerking (snelle ATP vorming telt minder)
Geheugen voor verbale zaken Beweging: taal ontwikkeld uit gebarentaal	Inschatting diepte, afmeting, wiskunde Inzicht in eigen gedrag, gezichtsherkenning
Mediatie van positief gevoel	Mediatie van negatief gevoel
Laesie: onzeker, teruggetrokken, moeite met drukte	Laesie: impulsief, zichzelf overschatten
Linker insula: parasympathisch zenuwstelsel	Rechter insula: sympathische zenuwstelsel
Rechterdeel van cerebellaire cortex	Linkerdeel van cerebellaire cortex
Pijnbestrijding: alleen stimulatie van linker dorsolaterale prefrontale cortex (niet rechts) heeft invloed op pijn	

Tabel B1: Overzicht van een aantal verschillen tussen linker cortex en rechtercortex [119,120]. Het vermoeden is, dat de rechter amygdala (centrale kern ervan) betrokken is bij pijn, en de linker, betrokken bij pijnbestrijding [149].

De vestibulaire cortex en lateraliteit. Een snelle (vrijwillige) hoofddraai naar rechts (yaw) test het rechter horizontale kanaal. Daarbij kijkend naar een stip dient er een reflexbeweging van de ogen naar links plaats te vinden (een nystagmus naar links met langzame slag naar rechts). Een dergelijk verhaal geldt ook voor een snelle hoofddraai naar links. Calorisatie (spoelen met warm water in het rechteroor geeft activiteit aan de ipsilaterale (de rechter) temporo-parietal cortex (vestibulaire cortex) [199]. Ook meting van de sacculus (otoliet) in 1 oor geeft activiteit aan de ipsilaterale vestibulaire cortex, gemeten bij [199].

Spraak, muziek en lateraliteit. Afhankelijk van het soort geluid is de verwerking in de ipsilaterale cortex of in de contralaterale cortex (bij rechtshandigen). Bij stimulatie van beide oren tegelijk, activeert muziek de rechter auditieve cortex, en spraak de linker auditieve cortex. De linker hemisfeer is meer betrokken bij de temporele volgorde van geluiden, zoals bij spraak [199]. De rechterhemisfeer is meer gespecialiseerd in spectrale kenmerken van muziek [199]. Bij een hogere verwerkingssnelheid, in de linker cortex, wordt spraak beter verwerkt. Bij muziek worden de tonen parallel verwerkt via tonotopische kaarten.

Hoe kunnen de hersenen doel en context van elkaar scheiden in een route links en een route rechts? Misschien gaat dit bij het visuele systeem als volgt. De twee ogen vormen in de hersenen 1 driedimensionaal beeld van de kijkrichting en diens omgeving. Diepte is zichtbaar. Het doel komt het snelst aan in de linker cortex (sneller dan naar de rechter cortex. De dominante cortex voert inhibitie uit op de rechter cortex op de corresponderende locatie. Over blijft in cortex gebied: de context.

Onderzoek van rol van zink- en koperionen bij de ontwikkeling van links rechts lateraliteit

De zoektocht is naar genexpressies die de ontwikkeling tot linksrechts asymmetrie aansturen. Onderzoek naar de ontwikkeling van links rechts asymmetrie in het lichaam (organen, hart, lever) geeft aan dat de links rechts asymmetrie in organen begint in het blastula stadium, waarbij diverse genexpressies een rol spelen [129]. Bij kikkers, is tijdens het gastrula stadium, de transcriptie activator voor genexpressie Zic3 (met zinc finger domein, met een zinkion als cofactor), betrokken bij de start van de vorming van cellen in de neurale spleet, aan de linkerzijde in de grootste hoeveelheid aanwezig [129]. Manipulatie waarna Zic3 het meest rechts tot uitdrukking komt, spiegelt de organen.

Wetenschappelijk onderzoek bij ratten laat zien dat bij prenatale zink deficientie de lateraliteit van de hersenen verdwijnt (rechterhemisfeer dominant voor spatieel leren en interpretatie van gelaatsuitdrukking en linker hemisfeer dominant voor soort-specifieke communicatie, zoals taal bij mensen) [64], [65].
Onderzoek van [35] laat zien dat koperionen een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van linksrechts asymmetrie: wanneer aan ratten embryo's in het gastrula stadium een agonist van alfa1-adrenerge receptoren (fenylepinephrine) is toegediend, vertoont erna rond de 50% van deze embryo's in een later stadium een situs inversus, ofwel een links rechts spiegeling van de organen (inclusief de ligging van de lever). Vertaald naar koperionen: als continu een agonist van adrenaline de werking van adrenaline stimuleert, zal adrenaline continu de lever stimuleren tot afgifte van koperionen aan het bloed. Bovendien zal adrenaline uit lichaamscellen wat magnesiumionen laten wegstromen. Het updaten van mitochondria (fitten van het Mg afhankelijke complex 5 aan het Cu afhankelijke complex 4) is dan trager en mogelijk te klein. Mogelijk ontstaat er op deze wijze te weinig verschil tussen links en rechts.
Een voorbeeld van asymmetrie in de cortex van toepassing op acupunctuur is de dorsolaterale prefrontale cortex [124]. De linker versie hiervan is actief bij pijn links, actief bij pijn rechts. De rechterversie is niet actief bij pijn. Bij pijn wil je de beweging ernaartoe vermijden, en is een snelle reactie van belang.
Een ander voorbeeld: [137] beschrijft een gepostuleerd verschil tussen de linker en rechter ‘’thalamo-parieto-insular-vestibulaire cortex’’, waar linker en rechter circuit in de hersenen op thalamusniveau gescheiden zijn. Bij rechtshandigen is de linker cortex dominant voor egocentrische manipulatie van objecten en de rechtercortex dominant voor de lokalisatie van het zelf in de omgeving, gebrek aan oriëntatie en spatieel geheugen. De hersenen hebben blijkbaar twee kompassen, met links en rechts een verschillend frame.

Voorbeeld van acupunctuur met lokale en distale punten, en met fMRI gemeten hersenactiviteit, en links-rechts asymmetrie: doelgericht en context gerelateerde bijdrage

Maeda [127] voerde lichaamsacupunctuur uit op 59 patiënten met chronische pijn bij carpaal tunnel syndroom (CTS). Uitsluitingscriteria waren: diabetes, cardiovasculaire ziekte, respiratoire ziekte, neurologische ziekte, reuma, polsfractuur in verleden, perifere neuropathie, opioiden gebruik of als de patiënt eerdere acupunctuur behandelingen had ondergaan. Van de 59 patiënten had 25% unilaterale CTS. Van de overige CTS patiënten werd de meest pijnlijke pols gekozen (bij 38 patiënten rechts, bij 21 patiënten links).
Zowel bij een groep van deze patiënten als bij een groep gezonde mensen voerde zij 1 van de 3 elektrische acupunctuur behandelingen toe van 2 Hz: (1) lokaal (PE-7 en SJ-5); (2) distaal (LE-4 en MI-6) en (3) en lokaal en distaal gecombineerd: PE-7, SJ-5, LE-4 en MI-6. tegelijk lokaal + distaal. Een vierde meting (nulmeting) vond plaats met stimulatie op een locatie halverwege de onderarm, dat geen acupunctuurpunt was. Lokaal betekent dat er geprikt wordt in de pols met carpaal tunnel syndroom. Distaal betekent geprikt ver weg van de aangedane pols: in contralaterale enkel.
Patiënten werden verdeeld in 4 groepen. Vooraf wordt een (structurele) MRI scan gemaakt. Daarna ligt de patiënt (naalden in) op de rug in de MRI scanner gedurende ruim 5 minuten. Gedurende deze 5 minuten ontvangt de patiënt de elektrische stimulatie Gedurende 5 minuten werd 27 keer een stimulatie gegeven van 6 seconde met een protocol van 1 van de vier metingen. Erna krijgt de patiënt in deze scanner een functionele MRI. Globaal is de meest opvallende uitkomst dat de combinatie van distaal en lokaal prikken de grootste activiteit gaf in de primaire somato-sensorische cortex S1, in de supplementaire motor area SMA, en in de prefrontale cortex PFC.

	lokaal (Pe7+Dw5)	distaal (Mi6 + Le4)	lokaal + distaal (Pe7+Dw5+Mi6+Le4)
Toename van activiteit:	contralateraal: S1 bilateraal: S2 en insula	 bilateraal: S2 en insula **bilateraal: SMA**	links: S1 bilateraal: S2 en insula **rechts: SMA**
Afname van activiteit:	ipsilateraal: S1	posterior cingulate cortex	

Tabel B2: Overzicht van de resultaten van fMRI van acupunctuur bij patiënten met carpaal tunnel syndroom. Effect van lokale stimulatie, van distale stimulatie en van gecombineerde lokale en distale stimulatie is weergegeven. (Ben niet

helemaal zeker, of ik het artikel goed begrepen heb en de auteur de data zo gemeten heeft). Effect van sham meting is niet in de tabel weergegeven. De proefpersonen die in de MRI scanner stil liggen, vertonen geen activiteit in de primaire motorcortex. De hypothese over koper-, zink- en magnesium bij mitochondria toegepast op (1): het ontstaan van rechtshandigheid en asymmetrie tussen linker- en rechtercortex.

De prefrontale cortex speelt een belangrijke rol in aangeleerde pijn onderdrukking. De toename van deze activiteit correleerde met door de patiënt gerapporteerde pijn reductie. Lokaal prikken gaf geen invloed op de PFC. Distaal prikken had wel invloed op de PFC, maar de combinatie distaal en lokaal gat de grootste activiteit. De dorsolaterale prefrontale cortex (meer precies : middle frontal gyrus) moduleert pijn. Chronische pijn patiënten hebben in dit gebied een kleiner volume grijze stof [127]. Een andere opvallende uitkomst is dat bij gecombineerd distaal en lokaal prikken de supplementaire motor area (SMA) actief is. De SMA moduleert de communicatie tussen de somatosensorische en motor systemen, en is actief bij stimulatie bij pijn. Vermoedelijk staat de gecombineerde acupunctuurbehandeling, lokaal en distaal voor de meest natuurlijke neurofysiologische route bij beweging en gedrag, vergeleken met alleen lokaal of alleen distaal prikken. Tabel B2, derde kolom is in overeenstemming met de lateraliteit in hersenen (bij rechtshandigheid): de linker cortex voor de representatie van de doelgerichte beweging van de rechterhand, en de rechtercortex voor oriëntatie, contralaterale balans, en beweging ondersteunende motivatie of afremming (cognitie en gevoel).

De derde kolom (''lokaal + distaal") was het meest effectief bij de pijnbestrijding in het artikel. Het ''optimaal gebruikte circuit'' heeft een doelgerichtheid-circuit en een context-circuit. De context kan een balans corrigerende spierspanning van contralaterale spieren (zie figuur 1, een contralaterale meridiaan) zijn. Oriëntatie kan betrekking hebben op context. Bij oriëntatie past ook de cinguliere cortex (beloning of weerzin), die input levert aan de SMA. Er is een grote diversiteit tussen de verschillende onderzoeken met fMRI en resultaten van acupunctuur [148].
Bij handhaving van lichaamshouding spelen visus en tonische spieren een belangrijke rol, maar ook de otolieten dragen ook wat bij. Meting van soleus (miltmeridiaan ter hoogte van de enkel, en tibialis anterior (maagmeridiaan ter hoogte van onderbeen) gaf het volgende resultaat. Bij galvanische vestibulaire stimulatie tijdens staan op een hellend vlak gaf een amplitude van reflex van tibialis anterior. Bij galvanische vestibulaire stimulatie tijdens staan op een platvorm, waardoor er voorover geleund werd, werd een reflex van de soleus gemeten [136]. De onderbeenspieren zijn nauw betrokken bij houdingsbalans, en het is niet verbazingwekkend dat juist acupunctuurpunten zoals ST36 en GB34 (en MI6) veel gebruikt worden bij acupunctuur, en invloed kunnen hebben op SMA. Vermoedelijk spelen acupunctuurpunten rond de polsen ook een rol bij balans handhaving.
Naast 12 hoofdmeridianen zijn er acht extrameridianen [4]. Deze worden geactiveerd met een acupunctuurpunt op pols of enkel. Vaak worden deze extrameridianen in tweetal geprikt met een acupunctuurpunt op de enkel, en een acupunctuurpunt op de pols. Hier is een lichaamshouding herkenbaar.

De acupunctuur pijnbestrijding bij chronisch en heftige pijn, volgens de methode van Richard Tan [], maakt gebruik van punten op meridianen, waar de chronische pijn zich niet bevindt, maar meridianen die betrokken zijn bij houdingsdisbalans. Het lijkt op kolom 2 van Figuur B2. Voorwaarde is dat de gekozen punten gevoelig zijn op de locatie waar geprikt wordt. Men kan zich voorstellen, dat als de ''pijnroute van spieren naar hersenen en terug'' chronisch heftig pijn doet, er in deze route - de doelgerichte route die pijn doet - gemakkelijk beschadigingen ontstaat. Een voorzichtig begin via de ''balans handhavende meridianen'', kan beter werken.

Bijlage 4: regulatie van zink en metallothioneine in mitochondria

Mitochondria produceren 95% van de cellulaire energie via de elektron transport keten. Zij bufferen intracellulair calcium, produceren ROS (reactive oxygen species), reguleren apoptose en moduleren synaptische activiteit. Half-life van een mitochondrium is ongeveer een maand [71]. Mitochondria ondergaan continu fission (deling) en fusion (samenvoeging), om hun structuur en functie te behouden. Fission van mitochondria vindt plaats als het mitochondrium tijdelijk bindt met het endoplasmatisch reticulum. In neuronen verplaatsen de mitochondria zich in de axonen naar de synaps via binding aan microtubuli. Dit proces gebruikt ATP. Ter plaatse van de synaps wordt veel ATP gebruikt. Alleen de gezondste mitochondria bereiken

het eindpunt van de axon [71]. Het ruwe endoplasmatische reticulum heeft een belangrijke rol in eiwitsynthese. Fission en fusion vindt gedurende het hele etmaal plaats.

De in deze tekst voorgestelde herstelwijze van mitochondria: Aangenomen dat - in deze tekst - het voorgestelde herstelmechanisme als volgt plaatsvindt: overdag (delen van) complex 4 (apo enzym) bij het contact van ER naar mitochondrium verhuizen. Vanuit het cytoplasma kan metallothioneine koperionen naar de mitochondria verplaatsen [79], waardoor koper in complex 5 arriveert. Tijdens het slapen (meestal 's nachts) kan complex 5 (apo enzym) tijdens het contact tussen ER en mitochondrium, naar het mitochondrium verhuizen. De cofactor van complex 5, een magnesium-ion, kan gemakkelijk van cytosol door het buitenste membraan van het mitochondrium naar binnen. De passage van het magnesium-ion door het binnenste membraan van het mitochondrium is echter afhankelijk van de membraanpotentiaal over dit binnenste membraan, en maakt gebruik van de mrs2p porie in de binnen membraan [83]. Dit membraanpotentiaal wordt opgebouwd via complex 1 t/m complex 4 (zie figuur 2F). Magnesium stroomt naar binnen, totdat de resterende membraanpotentiaal te klein is geworden om complex 5 te laten toenemen.

Mitochondria met veel ROS hebben meer zinkionen toevoer. Wanneer de protonengradiënt te hoog is voor de cel (risico op ROS), dan helpen zinkionen met vertragen van de opbouw van deze protonengradiënt, doordat zink bindt aan complex 3. Twee routes: (1) zinkionen kunnen mogelijk via het contact tussen ER en mitochondria naar de mitochondria verhuizen. (2) Zinkionen gebonden aan metallothioneine bewegen zich direct van cytoplasma naar mitochondrium.
Ad (1): In het cytoplasma is de concentratie vrije zinkionen (ongebonden aan proteïne) veel lager, dan in mitochondria, in ER en in het Golgi apparaat (dat blaasjes gevuld met zink produceert). In de nucleus zijn de zinkionen zelfs nauwelijk ongebonden aanwezig [81]. Gemeten is dat de hoeveelheid zinkionen in het endoplasmatisch reticulum (ER) en in het golgi-apparaat 100x zo weinig is als de hoeveelheid zinkionen in het cytoplasma [74]. Zinkionen kunnen via het contact tussen ER en mitochondria naar de mitochondria verhuizen. Bijdrage van cortisol in dit proces vindt vooral overdag plaats: bij stress, komen adrenaline en cortisol vrij in het bloed: adrenaline brengt koperionen naar de cel. Cortisol verhuist zinkionen van cytoplasma naar organellen zoals ER [77, 78] (cortisol geeft een toename van de vorming van metallothioneine en van Zip14 en Zip 1[77]. Hierdoor kan via ER ook wat meer zink naar het mitochondrium stromen. 's Morgens is er een piek van cortisol in het bloed, mogelijk bedoeld om zinkionen naar het ER te vervoeren.
In de avond voor het slapen gaan is te zien in Figuur 4 dat er minder cortisol aanwezig is. Mogelijke reden: 's Avonds is het efficiënter om niet teveel zinkionen overdag van ER naar mitochondrium te verhuizen, omdat anders de opgebouwde protonengradiënt met minder complex 5 gefit wordt. Mogelijk is er in de nacht tijdens het slapen minder contact tussen ER en de mitochondria. Het magnesium-ion dat van cytoplasma naar binnen in mitochondria komt via de porie van het mitochondrium heeft geen transporteiwit nodig.
Ad (2): Een andere route voor zinkionen naar de mitochondria kan plaatsvinden via metallothioneine [84]. Metallothioneine komt vermoedelijk de mitochondria binnen via een mechanisme vergelijkbaar met dat van apocytochrome c [84]. Metallothioneine is een belangrijk eiwit, vele fysiologische toestanden stimuleren de productie van metallothioneine en thioneine (MT/T), zoals: uitputting, koude, hitte, en stress [84]. Metallothioneine is betrokken bij fine tuning van mitochondriële energie metabolisme door modulatie van reversibele zink binding. Hierdoor (door de controle van de output van reactieve oxygen species, ROS) heeft MT invloed op bepaling van leven en dood [84]. Bij een toename van oxidatieve stress in de mitochondria, door een grotere protonengradiënt, bijvoorbeeld bij een ontsteking, komt meer metallothioneine in expressie en kan deze zink binden en naar het mitochondrium brengen. Dit proces vindt met name plaats bij ontgifting in de lever, kan metallothioneine met zinkionen de mitochondria binnengaat en daar zinkionen afgeven [84]. Aangekomen in de mitochondria, zal bij een ''ongebruikte protonengradiënt'' ROS ontstaan, dat aan metallothioneine kan binden en zinkionen vrij kan maken. Op deze manier voegen de zinkionen zich naar de ATP en warmteproductie wens van de cel [73].

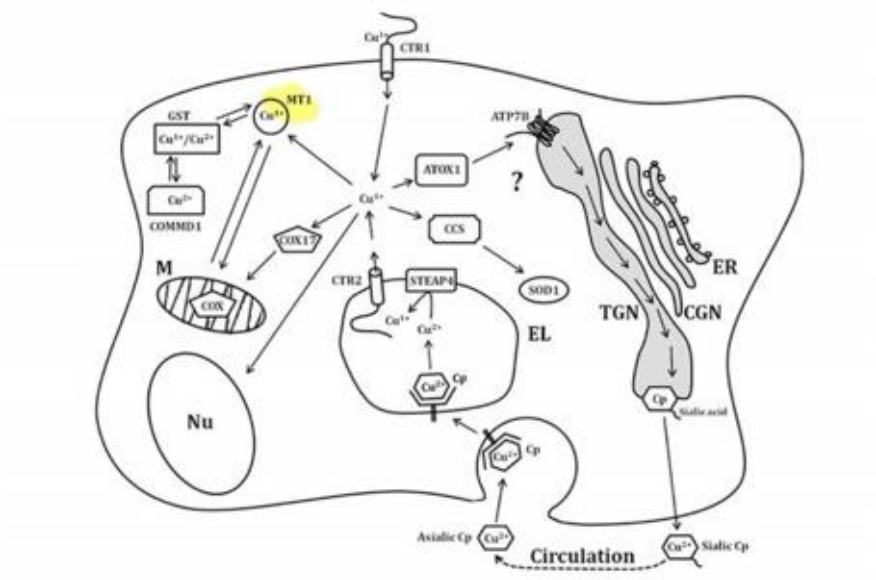
Beta cellen in de alvleesklier (pancreas). De beta cellen in de alvleesklier heeft een relatief grote behoefte aan zinkionen. In deze cellen is gemeten dat een toename van zinkionen als volgt kan ontstaan: bepaalde calcium kanalen (voltage-gate calciumkanalen (VGCC)) zorgen ervoor dat er meer zinkionen binnenkomen, in het geval dat er meer glucose bij de cel arriveert. De metabolische status van de cel bepaalt in dat geval de binnenkomst van zinkionen in de cel [82].Na afscheiding van insuline aan de intercellulaire ruimte rond de beta cellen, ontstaat een toename van zinkionen na afscheiding van insuline aan de intercellulaire ruimte [82].

Metallothioneine, een intracellulair transporteiwit voor zinkionen. Metallothioneine is een bijzonder peptide. Het is een intracellulair transporteiwit voor zinkionen. Glutathion is nodig om zinkionen van metallothioneine los te halen. Het is belangrijk dat zink niet gemakkelijk loslaat van MT, want zink kan snel de werking van zink afhankelijke enzymen afremmen, door te binden aan de buitenkant van dit enzym (mits deze plek aan de buitenkant bestemd is voor zink, qua lading en grootte). Daarom is het belangrijk dat de zinkionen niet in grote getale los aanwezig zijn in het cytoplasma.
Bij toename van vrije zinkionen in het cytoplasma zal zink aan de transcriptiefactor voor MT binden (MT1), dat de DNA aflezing van MT stimuleert [47]. Koperionen binden sterker sterker aan metallothioneine dan zinkionen, zodat koperionen zinkionen kunnen verdrijven van de metallothioneine.
Er zijn meer transcriptiefactoren voor MT, namelijk voor cortisol en voor thyroid hormonen, en voor ROS. Er zijn bijzondere omstandigheden die de beschikbaarheid van meer vrije zinkionen nodig hebben. Dit is belangrijk als de protonengradient in de mitochondria te groot wordt, en er een toename van ROS optreedt. Teveel ROS in de mitochondria beschadigt de mitochondria. Metallothioneine brengt zinkionen naar de mitochondria om daar de vorming van de protonengradiënt af te remmen via binding van zinkionen aan complex 3 van de oxidatieve fosforylering.
Zware metalen kunnen zink verdrijven van metallothioneine, omdat zware metalen sterker binden aan MT dan zink. Zware metalen binden aan het metal respons element (ook een transcriptiefactor voor MT). Ook vasten en lichamelijke oefeningen kunnen de hoeveelheid MT laten toenemen. Magnesiumionen remmen de aflezing van het DNA voor metallothioneine [47]. Er is een circadiaans ritme in metallothioneine gemeten [41].

Andere triggers om sneller de DNA expressie van MT te laten verlopen, zijn thyroid hormoon, cortisol en zware metalen. Elk heeft zijn respons element op het DNA, ter stimulatie van mRNA van MT expressie. De schildklier geeft thyroid hormoon T4 af aan het bloed. In de lever wordt T4 omgezet naar thyroid hormoon T3. De werking van T3 is veel efficienter dan T4. Schildklierhormoon T3 stimuleert de vorming van extra mitochondria en optimalisatie van het cytoskeleton, waarlangs de mitochondria zich verplaatsen in de cel [167]. Een goed werkende lever (voldoende mitochondria, en niet overbezet door ontgifting) zal de omzetting van T4 naar T3 goed doen. De kans is dan groot dat er ook voldoende capaciteit is voor de lever om ceruloplasmine te produceren, dat bij een passende trigger, koperionen in de bloedsomloop brengt.

M.b.t. cortisol, kan, uitgaande van de hypotheses van deze scriptie mogelijk het volgende geredeneerd worden. Normaal gesproken komen na stress adrenaline en erna, iets later, cortisol vrij in de bloedsomloop. Stress kan ook homeostatische stress zijn waarbij er een tekort aan glucose, vetzuren of zuurstof is. Cortisol stimuleert de afbraak van eiwitten naar aminozuren en vervolgens stimuleert cortisol de gluconeogenese in de lever, de omzetting van aminozuren naar glucose. Ook stimuleert cortisol de lipolyse, afbraak van vetten waarbij vetzuren beschikbaar komen voor verbranding, energie dat te pas komt bij vecht of vluchtgedrag.

Cortisol en (nor)adrenaline maken koper beschikbaar en laten zinkionen in het cytoplasma opgeslagen worden in het endoplasmatsich reticulum. Figuur 3B (zie eerder in dit verhaal) liet zien dat yang staat voor koper en zink, beiden in grotere hoeveelheid. Adrenaline verhoogt intracellulair de koper, cortisol verhoogt zink intracellulair in het endoplasmatisch reticulum. Cortisol heeft als effect dat zinkionen van het cytoplasma naar bepaalde organellen (zoals endoplasmatisch reticulum) verhuizen [77]. Mogelijk is vindt dit plaats, omdat bij vecht en vluchtgedrag er een grote protonen gradient in de mitochondria gevormd dient te ontstaan, zodat energie, ATP gemaakt kan worden. Teveel zinkionen zouden de protonen gradient afremmen (zie Figuur 2). Teveel zinkionen zouden kunnen ontstaan, bij het vrijkomen van glucose (gestimuleerd door cortisol). Glucose stimuleert de pancreas tot afgifte van insuline en zinkionen. Handiger om deze zinkionen even op te slaan in het endoplasmatisch reticulum. Ook tijdens het herstelproces van mitochondria tijdens de slaap kan het handig zijn, als er niet teveel zinkionen gebonden zijn aan de enzymcomplexen in de oxidatieve fosforylering. Tijdens de verschillende soorten gedrag, wordt de activiteit van de mitochondria – lokaal – bijgesteld: als een protonen-gradient wat groot is, kan ROS ontstaan. ROS stimuleert de vorming van metallothioneine dat zinkionen (en koperionen) naar de mitochondria vervoert. Zie Figuur B10. Zink zorgt voor subtiele bijstellingen, omdat zink snel de snelheid van een enzym kan veranderen door aan de buitenkant van dat enzym te binden of ervan los te komen. Een verschijnsel dat centraal in het hypothetische werkingsmechanisme voor acupunctuur staat.
Metallothioneine kan ROS binden (aan cysteine). Deze binding van ROS kan een binding met een zinkion vervangen. Deze zinkionen kunnen in het DNA waar metallothioneine wordt afgelezen, binden aan een metal respons element, een promotor van de expressie van metallothioneine. Hierdoor word er meer metallothioneine aangemaakt. Daarnaast heeft metallothioneine als promotor: glucocoritcoid respons element, en thyroid respons element.



Figuur B11: route van koperionen transport binnen de levercel. Rol van metallothioneine in een hepatocyt (levercel). MT kan zich verplaatsen tussen cytoplasma en mitochondria, om de koperionen aan de mitochondria te doneren.

Bijlage 5: Wondgenezing, koper en zink

Zink is een spoorelement die intracellulair het meest voorkomt, en in het hele lichaam op ijzer na het meest voorkomende spore element is [135] . Een Zinc finger domain zit in 10% van de zink proteïnen (mens). Een zink finger is een sequentie van aminozuren (een stukje van een eiwit (enzym), dat goed geconserveerd is tijdens de evolutie, en dat betrokken is bij de interactie van proteïnen met nucleïnezuren.
Zink deficientie kan ontstaan door inadequate intake, gereduceerde absorptie, toename van verlies (zweten, veel plassen) of een toename van vraag naar zink [135]. Een zink tekort kan leiden tot o.a. verlate puberteit, ruwe huid, slechte eetlust, afwijkende smaak, reuk, nachtblindheid en vertraagde wondgenezing, diarree, infecties, tumoren, tuberculose, chronische wonden en chronische nier insufficiëntie.

Rol van zinkionen bij wondgenezing. Zink deficiency geeft vertraging in wondgenezing, immuun dysfunctie en heeft invloed op sensorische systemen [135]. Bij een wat grotere wond, zoals gedurende acute fase van chirurgie, trauma en infectie, neemt de zink concentratie in het bloed af, en neemt in de lever de zink concentratie toe (MT speelt bij deze herverdeling een rol).
Acupunctuur prikjes maken echter kleine wondjes en activeren het immuunsysteem op subtielere wijze. Bij een wond kan metallothioneine (waaraan zink gebonden) vrijkomen uit de cel en vertrekken naar de extracellulaire ruimte in het bindweefsel, en eventueel zelfs in de bloedsomloop terecht komen (100). Gedurende de vroege ontstekingsfase van wondgenezing neemt zink toe in de wondranden [135]. Deze toename wordt veroorzaakt door verhoogde expressie van metallothioneine (MT) in de wondranden, in macrofagen en in de lokale fibroblasten.
De toename van zink bij een klein prikje, kan gebruikt worden door metalloproteinases (MMPs), een klasse van zink afhankelijke proteïnes zijn cruciaal in wond genezing. MMPs breken collageen fragmenten af. In een later stadium van wondgenezing neemt de hoeveelheid zinkionen af.

Macrofagen. In een natuurlijke situatie zonder prikken, slijten spieren wanneer er gedurende een bepaalde periode een bepaald gedrag (b.v. jagen) heeft plaatsgevonden. Spieren langs een meridiaan hebben herstel nodig: er zal gelijktijdig reparatie zijn over het traject van de meridiaan. Monocyten verplaatsen zich door het hele lichaam, en waar slijtage is, settelen ze zich als M1 en/of M2 type macrofaag voor aanval respectievelijk

herstel van spieren en bindweefsel. Kleine prikjes geven een klein wondje, dat relatief snel in de herstelfase komt.
De kleine beschadiging trekt monocyten aan die na het verlaten van de bloedvaten veranderen in M1- of M2 macrofagen. Gesteld dat prikken een minimale beschadiging geeft, dan duurt de M1 fase korter, tot een toename van zinkionen plaatsvindt. Macrofagen type M1 zijn dan snel klaar met aanvallen van pathogenen en beschadigde delen van cellen. In reactie daarop ontstaan macrofagen type M2 voor de uitvoer van herstelwerkzaamheden. Macrofagen type M2 geeft IL-10 (een interleukine) af, dat analgetische en anti-ontstekings eigenschappen heeft [52]. M1 macrofagen zijn pro-inflammatoir en ruimen op. M1 macrofagen produceren op snelle wijze ATP via de glycolyse, en bezitten geen mitochondria [1]. M2 macrofagen zijn anti-inflammatoir, herstellen het weefsel . M2 macrofagen bezitten wel mitochondria. Bij prikken in huid en spieren komen zinkionen vrij, waardoor M2 macrofagen (met mitochondria met citroenzuurcyclus gestimuleerd door zink, voor de vorming van bepaalde bouwstoffen). Bouwstoffen die de mitochondria maken m.b.t. het immuunsysteem zijn o.a. succinaat en itaconaat: succinaat speelt een rol bij secretie van cytokines; itaconaat heeft anti-inflammatoire eigenschappen. Een voorbeeld hiervan is interleukine 10 (IL-10). M2 produceert IL-10 en geeft dit af: IL-10 heeft analgetische en anti-ontstekings eigenschappen [52]. Zink kan de productie van IL-10 versnellen. Toevoegen van zink (b.v. zinkzalf), verbetert het immuunsysteem (Teveel supplement van zink beschadigt echter het immuunsysteem, de B cellen) [133].

Acupunctuur geeft toename van ratio van de relatieve hoeveelheid M2/M1 macrofagen. Gemeten is dat na prikken op dezelfde meridiaan, op afstand van de aangedane locatie, er in de aangedane locatie een toename van M2 macrofagen ontstaat (51). De pijnlijke locatie is dan al min of meer in de herstelfase beland.
In deze context van M1 en M2 macrofagen past de volgende oude tekst. Oude Chinese literatuur (Su wen hoofdstuk 37, teksten verzameld in de Han Dynasty, 762 na Chr., onder meer teksten waarvan verondersteld wordt teksten van Huangdi Neijing te zijn uit 1053 voor Chr.) stelt dat bij een ernstige ziekte als malaria, acupunctuur het effectiefst is, op het tijdstip vooraf aan het begin van de koortsaanval. Met andere woorden: een acupunctuurbehandeling is het meest effectief tijdens de koortsvrije periode. (Malaria is een ziekte met koortsaanvallen, afgewisseld met koortsvrije perioden).
Prikken in twee acupunctuurpunten (Pe6 en Dm26) leidt bij ratten tot een toename van messenger RNA voor metallothioneine-1 [2]. ROS kan metallothioneine laten toenemen. Ook cytokinen (IL-1, IL-6 en TNFalfa), cortisol, en indirect divalente metaalionen (zoals zilver) kan metallothioneine laten toenemen. Metallothioneine kan worden afgescheiden door de cel [55] en door middel van chemotaxis, de monocyten aantrekken [56].

Toenam van koperionen bij wondje. Een wond triggert stress en leidt tot lokale en systemische productie van adrenaline en cortisol [61]. Een kenmerk van het hormoon adrenaline is, dat het indirect in de cel de koperionen laat toenemen: adrenaline stimuleert de lever tot afgifte aan het bloed van koperionen (gebonden aan het transporteiwit voor koperionen in het bloed, ceruloplasmine, dat in de lever wordt geproduceerd) [7]. Keratonicyten (cellen van de opperhuid) kunnen zelf adrenaline maken: hun cytoplasma bezit blaasjes gevuld met twee sleutelenzymen voor de sythese van adrenaline (tyrosinehydroxylase en phenylethanolamine-N-methyltransferase). Adrenerge receptoren kunnen adrenaline binden, maar ook noradrenaline en dopamine. Fibroblasten bevatten ook receptoren voor adrenaline (alfa1 enbeta2). Adrenaline is cruciaal voor de ontstekingsfase van de wondgenezing [61]. In de ontstekingsfase neemt adrenaline toe, waardoor er meer beta2-adrenerge receptoren in de macrofagen ontstaan, en de IL-6 productie door de macrofagen toeneemt. Onderzoek heeft aangetoond dat rond een geprikt acupunctuurpunt (2 acupunctuurpunten in onderarm en 2 in onderbeen) een toename is gemeten in koper-, zink- en ijzer- en calciumionen, met gelijke verhoogde ratio's voor koper- en ijzerionen [62]. Dat gemeten was dat koper- en ijzerionen gelijke ratio's vertonen, kan mogelijk verband houden met het feit dat koperionen nodig zijn voor ijzeropname in de cellen [7].

Bijlage 6: Slaapspindels afwezig bij chronische pijn, terug na acupunctuur

In het EEG komen tijdens een bepaalde fase in de slaap (non-REM slaap, fase 2), korte periodes van wat grotere golven voor, in een wat lagere frequentie (9-16 Hz), geleidelijk toenemend en weer geleidelijk afnemend in het signaal van het EEG. De spindel dichtheid is voorspellend voor verbetering van het procedureel leren dat de dag voorafgaand aan het slapen heeft plaatsgevonden [174].
Spindels staan voor een geactiveerd thalamo-corticaal circuit. De spindels kunnen afkomstig zijn van elektrische potentialen in de motorische cortex (pyramidaalcellen zijn goed zichtbaar op het EEG), of frontale cortex, in feite zijn het thalamo-corticale circuits. De thalamus heeft een rol bij aandacht (dat een rol speelt bij cognitie en affectie) en invloed van ontvangen van sensorische informatie. Slaapspindels in het EEG worden gemeten, als er leerprocessen plaatsgevonden hebben. Afname van spindel activiteit gedurende slaap, is geassocieerd met epilepsie en andere neuropsychiatrische ziekten (fibromyalgia, aandachtsproblemen, schizofrenie, dementie) [39], of chronische pijn [38].
Zowel in de primair motorcortex als het cerebellum kunnen spindels gemeten worden bij een elektrische afleiding [174]. Xu heeft gemeten in primaire motorcortex, en ipsilaterale thalamus (TRN thalamus reticulaire nucleus), en contralaterale diepe kernen van het cerebellum. Alle genoemde hersengebieden vertoonden de slaapfase ‘slow wave sleep’ met daarin spindels. Wanneer de cortex verwijderd wordt, zijn spindels nog steeds in de thalamus aanwezig. Wanner TRN in de thalamus gelaedeerd wordt, verdwijnen de spindels [174]. De thalamus is dus een essentieel onderdeel bij de vorming van spindels, maar het kan een neuraal circuit zijn met meer essentiele hersengebieden.
Tijdens de slaap gaat er informatie van neocortex naar het cerebellum. Tijdens waken (waarin ook blijkbaar bepaalde pieken in het EEG) gaat er informatie van cerebellum via thalamus naar de neocortex [174]. Mensen met cerebellaire atrofie, zoals spinocerebellaire ataxie, schizofrenie of autisme vertonen een afname in neocorticale spindel dichtheid.
Gemeten is bij ratten met elektroden in primaire motorcortex en in de dorsolaterale striatum dat deze tijdens de slaap spindels vertonen na training van de reik en grijp reflex [175]. Cortex en basale ganglia (zoals de dorsolaterale striatum) zijn betrokken bij ontwikkelen van gewoontes en vaardigheden [175].
Slaapspindels kunnen ook in de occipitale cortex ontstaan, na het leren van een visuele motortaak [176]. Na het leren van een visuele motortaak is gemeten dat er een toename van de N1 en N2 en P3 componenten van de visuele evoked potentials is ontstaan [176].
Bij chronische pijn is een significante afname in slaapspindel activiteit gemeten [38]. Bij ratten zijn spindels in het EEG gemeten met elektrodes op de prefrontale cortex en bilateraal op de primaire somato-sensorische cortex (representatie van achterpootje). Lichte pijn in achterpootje werd opgewekt met een injectie van CFA (complete freund’s adjuvant).Tijdens de slaap is bij deze ratjes akoestische stimulatie (random roze ruis) aangeboden met interval van 10 seconde, random optredend. Dit gaf gelijk een toename van spindel dichtheid. Na gedurende 14 dagen deze akoestische stimulatie te ondergaan tijdens slapen, gaf dit afname van pijn (getest met mechanische allodynia, terugtrek reflex van pootje bij warmte).

Het slaap spindel genererende mechanisme kan bij pathologische verstoring leiden tot epileptiforme activiteit in het EEG. Dit treedt bijvoorbeeld op bij een bepaald type epilepsie, absences, ook wel petit mal genoemd, wat samengaat met spike wave complexen in het EEG. Bij dit soort EEG is een thalamo-cortical circuit actief. Chen mat het EEG na 24 weken behandelen met oor acupunctuur (stimuleert de nervus vagus) bij epilepsie [169]. De epilepsie nam bij de helft van de behandelde mensen af. Ook lichaamsacupunctuur wordt genoemd als behandeling voor allerlei vormen van epilepsie, zoals petit mal, grand mal, mixed epilepsie, gegeneraliseerde tonisch clonische epilepsie en status epilepticus [169].

Diverse methodes om slaap spindels te herstellen, zijn geassocieerd met afname van pijn symptomen [38]. Via het meten van spindels tijdens de slaap zou het effect van acupunctuur op chronische pijn gemeten kunnen worden. Als na een aantal acupunctuur behandelingen de spindels weer aanwezig zijn, is de pijnbestrijding via acupunctuur gelukt.

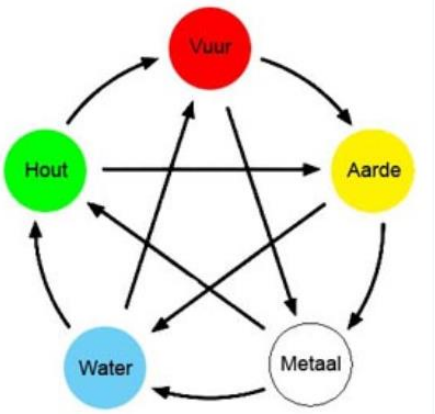
Bijlage 7: Voedende en controlerende cyclus in de vijf elementen

De twaalf meridianen worden geassocieerd met vijf elementen: aarde metaal water hout en vuur (Nei Jing, teksten: Suwen en Lingshu, rond 200 jaar voor Chr.) [162]. Deze oude geschriften beschrijven tussen twee elementen, een voedend verband (moeder voedt kind, bijvoorbeeld aarde voedt metaal) en een controlerend verband (grootmoeder controleert kleinkind, bijvoorbeeld aarde controleert water). Deze verbanden geven aan dat je – in geval van voedend - eerst het element dat de moeder representeert in balans moet brengen, erna volgt eventueel het kind. Of – in het geval van controlerend – eerst de grootmoeder in balans moet brengen, daarna volgt eventueel het kleinkind.
Bij elk element hoort een tweetal meridianen ,een yin en een yang meridiaan, bijvoorbeeld maagmeridiaan en miltmeridiaan horen bij de fase aarde (zie Tabel B3). Het element vuur is een uitzondering, bij dit element zijn 4 meridianen betrokken. Het onderscheid tussen over controle en rebellie is dat de pijl van rebellie tegengesteld gericht is aan de pijl van over controle. Je zou kunnen zeggen dat, omdat koper en zink antagonisten zijn van elkaar, koper het effect van zink afremt, en – ook omgekeerd - remt zink het effect van koper af.

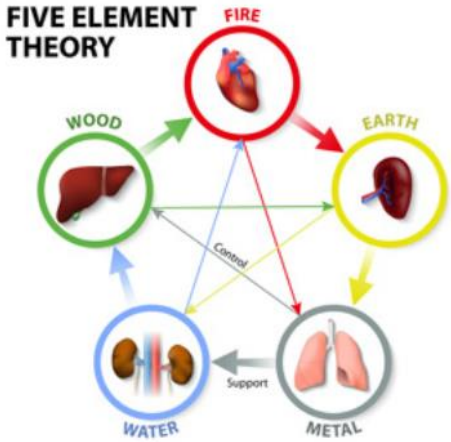
Hout controleert Aarde en Aarde controleert Water.

Koperionen en zinkionen zijn in sommige situaties antagonisten van elkaar: als de een groter wordt, wordt de ander kleiner en andersom. **Een tweetal controlerende verbanden** zijn hieruit te herleiden:

- **Hout controleert aarde.** Hout is geassocieerd met koper, en aarde met zink: koper en zink zijn antagonisten in de mitochondria m.b.t. de vorming van de protonengradient. In de oxidatieve fosforylering wordt complex 3 geremd door zinkionen, en complex 4 bezit een koperion als cofactor.
- **Aarde controleert water.** Aarde is geassocieerd met zink, en water met magnesium. In de mitochondria zij zinkionen en magnesium ionen antagontische van elkaar m.b.t. de vorming van het energierijke molecuul ATP. De vorming van ATP wordt gestimuleerd door complex 5 waar magnesium een cofactor is, en geremd door complex 3, als zink aan complex 3 bindt.



Voedend (Sheng cyclus)



Controlerend (Ke cyclus)

Figuur B12 : voedende (Sheng cyclus) en controlerende cyclus (Ke cyclus) [162]. Een aantal van deze onderlinge verbanden is te herleiden naar een rol voor koper, zink en magnesium ionen.

De drie andere controlerende verbanden worden beschreven nadat de voedende relaties besproken zijn. Naast de controle relatie is er ook de rebellie relatie in omgekeerde richting. Bijvoorbeeld: water rebelleert tegen aarde. Dit past bij het antagonisme in de mitochondria tussen koper en zink en tussen zink en magnesium. Dit vormde toendertijd bij mij de inspiratie om verder te zoeken naar een regulier mechanisme voor acupunctuur.

Voedende verbanden

De mitochondriele invloed van koper, zink en magnesium is als volgt te beschrijven in de vijf voedende relaties:

- **Aarde voedt metaal.** Aarde gaat over voeding . Na de maaltijd geeft de alvleesklier insuline af aan het bloed, gecombineerd met zinkionen. Zinkionen zijn nodig om insuline ervoor te zorgen dat glucose de cellen binnentrekt. Na de maaltijd komt zink vrij in het bloed en arriveert in de spiercellen en bindweefselcellen b.v.
- **Metaal voedt water.** Als eenmaal wat zink wat uit de mitochondria vertrokken is (voor afweer verdediging), is er meer protonengradient, om 's nachts te gebruiken voor het herstel van de mitochondria, er kan dan meer complex 5 in de mitochondria ingebouwd worden.
- **Hout voedt vuur.** Hout: jagen, werken, stress, na verloop van tijd raken nutrienten in het bloed op, en ontstaat stress. Hierdoor komt adrenaline vrij, dat de lever koperionen aan het bloed af laat geven. Koperionen helpen bij de opname van ijzerionen in alle lichaamscellen. Koperionen zijn nodig voor de vorming van dopamine.

Vuur: Hout voedt vuur (koperionen). Stelling: Aarde voedt vuur (zinkionen), in plaats van Vuur voedt Aarde. Tijdens fase Vuur kan veel warmteproductie en veel energieproductie plaatsvinden. Een goede dosering van energie en warmte, passend bij de situatie is van belang (dan ook voldoende zink om emoties te doceren): eigen behoeften (hart, darmen) en behoeften van omgeving (pericard en driewarmer). Een toename van koper en zink, is een dynamisch krachtige combinatie is voor de mitochondria: voldoende kracht en emotie (koper stimuleert de protonengradient) maar ook goed af te remmen, te passen aan de wensen van de omgeving. Zzink remt de protonengradient. Bij de regulatie van emoties passend bij situaties in de omgeving, speelt zink-binding aan complex 3 mogelijk ook een rol. Zink ionen doceren bovendien in de receptoren van glutamaat in de synaps (NMDA, AMPA), de neurale communiciatie, signaaloverdracht door glutamaat.

- **Metaal voedt water en aarde voeden water?** Toename magnesium door insuline en vasopressine. Magnesium maakt rustig, en is nodig om fase hout, het slapen goed te laten plaatsvinden. Tijdens de slaap worden de mitochondria hersteld.
- **Water voedt hout.** Adrenaline laat magnesium de cel uit vertrekken (om bloeddruk te regelen tijdens ''jagen''). Adrenaline stopt fase water, je kunt niet altijd maar doorslapen. Bij teveel stress, adrenaline, moeite met slapen. Fase water zorgt voor een goed herstel van de mitochondria. Hierdoor is er meer energie beschikbaar om te jagen.

Overige drie controlerende verbanden

Metaal controleert hout. Deze controle gaat over het afweersysteem. Het luchtwegstelsel, is bevattelijk voor virussen. Metaal gaat over opruimen, scheiden wat bewaard moet blijven en wat afval is. Het immuunsysteem trekt zinkionen uit de mitochondria van de spieren. Het immuunsysteem ruimt op. Een infectie trekt zinkionen aan, waardoor elders in het lichaam een relatief zinktekort dreigt. Bij veel ontsteking gaat de lever meedoen met ontgiften). Na de maaltijd is de lever het orgaan dat de verteerde zaken ontgift. Om het ontgiften beter te laten verlopen haalt de lever zinkionen uit de bloedcirculatie waardoor er minder zink beschikbaar is voor (de mitochondria in) spieren en bindweefsel. Het (zink afhankelijke) enzym carbo-anhydrase is betrokken bij een goede uitwisseling van CO_2 in het bloed in longen, om CO_2 te verwijderen uit het bloed en in de ander lichaamscellen die CO_2 afgeven aan het bloed. Als de lever veel ontgift, is er ''rebellie van hout t.o.v. metaal''.

- **Water controleert vuur** (water is de fase van herstel van de mitochondria met voldoende koperionen en magnesiumionen). Vuur heeft voldoende koperionen nodig: Hout voedt vuur. Vuur heeft ook voldoende zinkionen nodig: Aarde voedt vuur.

- **Vuur controleert metaal.** Metaal beschrijft het actieve immuunsysteem. Metaal selekteert wat goedgekeurd wordt, en gooit weg wat niet goed is. Dit zou je het aanvallende deel van het niet specifieke immuunsysteem kunnen beschouwen, ofwel de macrofagen type M1, die afval opruimen.

Dopamine en energie. Vuur hoort bij dopamine. De vorming van dopamine is afhankelijk van koper en van ijzer ionen. Vuur heeft als kenmerk: extra energie en warmte. Dopamine is een neurotransmitter die tijdens fase vuur een belangrijke rol speelt. Voor de vorming van dopamine is koper en ijzer nodig. IJzer is belangrijk voor de rode bloedcellen. Dopamine is betrokken bij beweging, beloningsgedrag en cognitie.

Dopamine en herstelwerkzaamheden van het niet specifieke immuunsysteem. Recent is gevonden dat dopamine ook een rol speelt in het immuunsysteem [161]. Macrofagen zijn de schoonmakers van het lichaam en ruimen de ontsteking plek op. Dopamine onderdrukt de vorming van IL-12 (proinflammatoir) en stimuleert de secretie van IL-10 (anti inflammatoire cytokine in macrofagen). Speciale dopamine subtypes beinvloeden ook de microglia of ze M1 of M2 geactiveerd worden.

Perifere immuun cellen zoals macrofagen kunnen dopamine vormen en afbreken en bezitten dopamine receptoren. Immuun cellen in de hersenen die bij neurale ontsteking een rol spelen zijn microglia. Zowel in microglia als in perifere immuun cellen, de macrofagen, wordt dopamine gevormd en afgebroken, en bezitten deze cellen dopamine receptoren.

Twee soorten gedrag waartussen een controlerend verband niet tegelijktijdig aanwezig is

Over twee soorten gedrag die onderling een controlerend relatie hebben, kan nog het volgende gezegd worden. Jagen, eten en slapen kunnen niet goed tegelijk voorkomen. Twee elementen naast elkaar (met onderling een voedende relatie) kunnen wel tegelijk voorkomen. Bijvoorbeeld: Aarde en Metaal (eten, vertering en ontgifting van het resultaat van de vertering door de lever). Ook Hout en vuur kunnen samen voorkomen (jagen en gezelligheid). Vuur en Aarde kunnen ook goed samengaan (gezelligheid en eten). Tenslotte kunnen ook Hout en Vuur goed samengaan: jagen en goede samenwerking.

Element:	**Hout**	**Vuur**	**Aarde**	**Metaal**	**Water**
Gedrag:	Jagen, planning, doelgericht	Levendigheid, voldoening,	Eten, geheugen, verbondenheid	Analyseren, opruimen, orde	Slapen, basiszekerheid
Orgaan:	Lever, galblaas	Hart, dunne darm	Maag, milt	Long, dikke darm	Nieren, blaas
Emotie:	Actie, bruikbaarheid initiatief wat te doen boosheid	Medeleven, Intuitie, Communicatie, Hoe groot is mijn bereik plezier	Dienstbaarheid Harmonie, Onderhandelen, Wat is mijn rol Sympathie, zorgen	Beheersing, zuiverheid, Onderscheidend, grenzen wie ben ik en wie ben ik niet verdriet	Kennis, waarheid Duurzaamheid, Verbeelding, verleden toekomst bestemming. angst
Zintuig:	ogen	Stem, praten	smaak	reuk	gehoor
Kwetsbaar:	wind	warmte	vocht	droogte	Kou
Meridianen:	Lever= en galblaas-	Hart-, dunne darm-, pericard-, driewarmer-	Maag-. Milt-	Long-, dike darm-	Nier-, blaasmeridiaan.

Tabel B3: kenmerken van de vijf elementen (Beinfield [163]). De vijf elementen leer wordt m.n. toegepast bij Shiatsu therapie, die in Japan is ontwikkeld. Bepaalde werkwijzen van acupunctuur, hanteren ook de vijf elementen leer. De traditionele Chinese geneeswijze (en bepaalde vormen van Japanse acupucntuur) gebruikt onderdelen van de vijf elementen leer, maar combineert meer meridianen met elkaar. Voor alle soorten strategie is de hypothese van dit boekje ''Meridianen in metabolisch perspectief'' toepasbaar: zoek de route van spier en bindweefsel naar hersenen en terug, die hersteld moet worden, zodat deze weer optimaal kan functioneren. Binnen het zelfgenezend vermogen. Vijf elementen leer gaat er vanuit, wanneer 1 of 2 elementen weer in balans zijn, de andere elementen op den duur vanzelf meegaan.

Prikken voegt zink toe: (1) om metaal beter te laten verlopen (2) om aarde beter te laten verlopen, vertering, werking insuline (3) om water beter te laten verlopen; (4) Zink is nodig om insuline tot de cellen in het lichaam te laten doordringen, samen met glucose. Insuline zorgt ervoor dat magnesium vanuit de bloedsomloop weer terugstroomt naar de lichaamscellen. Mg nodig voor het slapen. (5) om hout beter te laten verlopen, langer te kunnen jagen, om adrenaline niet te snel te laten stijgen. (6) om vuur, nodig om het gedrag een goede afstemming op de omgeving te geven.

Bijlage 8: Damp en zwaarlijvigheid

Menopauze en vetophoping rond de organen (buikvet)

Figuur 3 laat zien dat temperatuurschommelingen (in de buitenwereld) invloed kunnen hebben op de verhouding tussen koper en zink in de mitochondria. Een locatie in het lichaam die meer onderhevig is aan temperatuur schommelingen heeft daardoor meer koper en zink in de mitochondria/meer mitochondria in deze cellen. Dit yange lichaamsdeel kan deze temperatuur schommelingen goed opvangen.
Lichaamsgebieden die minder onderhevig zijn aan temperatuurverschillen in de omgeving, zijn bijvoorbeeld relatief aan de voorkant van het lichaam, of dieper in het lichaam rond de organen (meer yin gebied).

Een absolute hoeveelheid koperafname in alle lichaamsdelen in gelijke mate geeft een toename van de verhouding van zink/koper in de mitochondria. Dit heeft een groter effect in yin gebied rond de organen, het gebied met minder koper en zink, minder koper/zink.
Een voorbeeld van een absolute hoeveelheid koperafname in alle lichaamsdelen in gelijke mate vindt plaats na de menopauze bij vrouwen neemt de hoeveelheid oestrogenen in het lichaam sterk af. Hierdoor gaat de lever minder ceruloplasmine aanmaken [5] en zie Tabel 1. Hierdoor worden, op momenten dat er meer adrenaline in de bloedsomloop is, er wat minder koperionen door de lever aan het bloed worden afgegeven.

Toename van zink in de mitochondria kan leiden tot de vorming van meer basisstoffen via de citroenzuurcyclus. Er kunnen daardoor meer basisstoffen, zoals vetzuren en cholesterol gemaakt worden van citroenzuur dat uit de mitochondria naar het cytoplasma kan vertrekken. In het cytoplasma worden er vetten en cholesterol van gemaakt. Ook kan de citroenzuurcyclus meer basisstoffen voor purine en pyrimidine (onderdelen van DNA) vormen. Na de menopauze is er daarom meer kans op vet ophoping rond de organen, dan vetophoping rond spieren van de ledematen. Obesitas wordt in TCM beschouwd als een vorm van damp.

Langdurig stress en cortisol en buikvet

Bij veel stress geven de bijnieren meer cortisol en adrenaline af aan het bloed. Adrenaline heeft als effect dat de lever meer koperionen gaat afgeven aan het bloed [77,78]. Cortisol heeft als effect dat intracellulair zink zich gaat verplaatsen naar de organellen in de cel zoals naar het endoplasmatisch reticulum (ER). Zink kan tijdelijk opgeslagen worden in ER. Het mitochondrium heeft op gezette tijden contact (in het fission proces, zie bijlage 4) contact met ER*. Wanneer adrenaline en cortisol afnemen door bijnieruitputting, kan er mogelijk meer zink in het cytoplasma ontstaan bij stress. Dit zink kan rechtstreeks vervoerd worden naar de mitochondria, alwaar de citroenzuur productie laat toenamen en er meer vetzuren geproduceerd worden in de cel.
TCM associeert een lege pols met een aantal zaken, waarvan er een ervan zwaarlijvigheid is, en buik vet rond de organen. Bij een koolhydraat arm dieet zal de pancreas minder insuline afscheiden voor de vertering van koolhydraten. Omdat tegelijk met insuline, de pancreas ook zink afscheid aan het bloed, zal er minder zink in het bloed arriveren. Minder zink kan leiden tot minder vorming van vetzuren in de citroenzuurcyclus. Hierdoor ontstaat mogelijk minder buikvet?
Een dieet met minder suiker of minder koolhydraten zou chronische ontsteking kunnen laten afnemen. Behalve koolhydraten bevatten melkproducten ook relatief veel suiker (lactose). TCM kan bij leegte van de milt (damp) het advies geven om minder zuivelproducten te eten.

*) Normaliter is er weinig zink in het endoplasmatisch reticulum (ER) en in het Golgi-apparaat (100x zo weinig is als de hoeveelheid zinkionen in het cytoplasma) [74].

Zuurstoftekort, chronische laaggradige ontsteking en macrofagen type M1
Macrofagen type M2 produceert energie, ATP met mitochondria. Macrofagen type M1 (aanwezig bij grotere hoeveelheid ROS of hypoxia (zuurstof tekort), dat mitochondria kan beschadigen) produceert ATP via de glycolyse [195]. Hypoxia en andere oorzaken van vrijkomen van ROS in de mitochondria zijn een aanleiding voor vrijkomen van HIF1alfa (transcriptiefactor hypoxia inducable factor), dat de vorming van M1 type macrofagen stimuleert. ATP vorming zonder mitochondria (kwetsbaar voor ROS) maakt M1 minder kwetsbaar voor ROS.

Bijlage 9: Bijdrage van supplementaire motor area aan meridiaan?

Het zijn in de hersenen eerder neurale circuits, dan een locatie die een betekenis hebben, wat ook voor meridianen geldt. Met betrekking tot handhaving van balans, zou misschien de supplementaire motor area SMA een kandidaat kunnen zijn in de bijdrag aan handhaving van balans d.m.v. contralateraal in het lichaam gelegen spieren. SMA heeft connecties o.a. met de cingulaire cortex en met de primaire motor cortex. SMA is betrokken bij volgorden van bewegingen [201]. SMA heeft een effect op de ipsilateraal ervan gelegen primaire motorcortex M1, maar ook (via de corpus callosum) op de contralaterale M1. Kortdurende intercorticale microstimulatie van SMA heeft een faciliterend effect, en langer durende intercorticale microstimulatie van SMA heeft een inhiberend effect op de M1 output (gemeten via EMG op armen, bij apen) [201].

SMA is betrokken bij de coordinatie van twee handen die samenwerken, zoals bij pianospelen. Met functionele MRI en met transcraniale magnetische stimulatie (TMS) is het effect van de linker SMA op de rechter primaire motor cortex M1 gemeten [202]. Met TMS is de rechter SMA tijdelijk uitgeschakeld. Subject krijg op een tijdstip een cue dat hij na een delay een beweging dient te maken. Na een tijdsdelay, bij de tweede cue mag de beweging uitgevoerd worden. Als een linker of rechter (caudale portie van) SMA buiten werking is, heeft de persoon moeite met asymmetrische handbewegingen. De proefpersoon wordt geinstrueerd een beweging alleen met de rechterhand te maken (waarbij met fMRI de hersenactiviteit van de linker primaire motorcortex gemeten wordt. Gemeten is dat bij de beweging van alleen 1 hand, de linker SMA een remmende invloed heeft op de rechter primaire motor cortex. Wanneer de instructie was om beiden handen te laten samenwerken, heeft de linker SMA een stimulerende (versterkende) input op de rechter primaire motor cortex [202].

Tot zover de meting. In de meting werd met de linker SMA de beide primaire motorcortexen geregeld m.b.t. coordinatie van de twee handen, bij de beweging van twee handen tegelijk. Stel dat de handbewegingen groot zijn, als bij een balletdanseres, of er wordt iets van een hoge plank gepakt, met actieve linker SMA. Kan de rechter SMA de rol van balanshandhaving uitvoeren in het contralaterale lichaamsdeel, met een projectie naar de linker en rechtercortex, maar nu bijvoorbeeld van de rug- en beenspieren voor balans.
Balans en evenwicht bestaat uit diverse onderdelen: proprioceptie, vestibulaire input van de evenwichts-organen, visuele input, en andere sensoren. Proprioceptie van de spieren en coactivatie van spieren hebben betrekking op balans tijdens een doelgerichte beweging, waarbij de hypothese in deze bijlage 9 is gesteld dat de rechter SMA bij rechtshandigen hierbij betrokken is. De vraag is hoe de proprioceptie samenhangt met vestibulaire input en visuele input. Mogelijk is voor rechtshandigen de balans samenhangend met ipsilaterale zaken rechts zoals coactivatie van spieren in de rechter SMA, de vestibulaire cortex en de context van de visuele input. De vestibulaire ‘’cortex’’ (eigenlijk multisensorisch) in de parietale cortex (o.a. insula) is actief bij stimulatie van het evenwichtsorgaan (calorisatie met warm water en otolietfunctie). Bij rechtshandigen is in dat geval het ipsilaterale deel van de vestibulaire cortex actief [199]. Een hoofdbeweging naar rechts maakt gebruikt van zowel het linker- als het rechterlabyrint. Zie bijlage 3 waarin doel en context in het visuele veld worden onderscheiden. Een ipsilaterale samenwerking tussen de uitvoer van motoriek qua balans, vestibulaire input en context van het visuele veld kan efficient zijn.

Bijlage 10: Effect van acupunctuur bij chronische pijn gemeten met somatosensorische evoked potentials

Wanneer aan een zintuig een stimulus wordt gepresenteerd (bijvoorbeeld bij het oor een geluid, bij de ogen een lichtstimulus elektriciteit (een klein potentiaalveld, evoked potential) gemeten worden. Als dit vele malen herhaald wordt en het signaal op de hersenen gesommeerd (gestart op tijdstip van begin van het signaal) kunnen een aantal pieken in de tijd gemeten worden. De stimulus kan somatosensorische zijn, die tast en pijn waarnemen. Dit is toegepast bij mensen die minstens 4 jaar chronische pijn door artritis bij schouders of nek hebben, waarna 10 behandelingen met elektroacupunctuur ondergingen [200]. Gemeten wordt vooraf aan de eerste behandeling, en na 10 behandelingen. Locatie van de stimulus was op de huid bij de medial nerve bij de pols (verantwoordelijk voor twitch van de duim). Elektrische potentiaal werd gemeten met een elektrode op de hoofdhuid (2 cm achter vertex en 7 cm lateraal van de middenlijn door de vertex) vergeleken met een elektrode op de oorlel en een aardelektrode. Gemeten werd dat vergeleken met gezonde mensen (a): mensen met chronische pijn de negatieve piek N19 een (significante) vertraagde latentietijd had, maar de positieve piek P22 gelijk bleef. Piek N19 staat voorde thalamus. Piek N22 staat voor de parietale cortex. De route van pijnwaarneming vanaf ruggenmerg (dorsale wortels) via een schakelcentrum in de hersenstam via de mediale lemnicus naar de thalamus, verder nar de fronto-parietale, sensorische en motorcortex. De pijninhiberende route van frontale cortex via een aantal schakelingen terug naar de dorsale wortel van het ruggenmerg. Na 10 behandelingen elektroacupunctuur was de latentietijd van piek N19 terug naar het nivo van gezonde mensen, de controlegroep en de pijn afgenomen (gemeten met visual analogue scale, VAS).

Literatuur

(1) Chowdhurry D. et al. (2019). Metallothionein 3 controls the phenotype and metabolic programming of alternative activated macrophages. Cell Rep. 27(13): 3873-86.
(2) Wen T. et al. (2006). Changes of metallothionein 1 and 3 mRNA levels with age of senescence accelerated mice and the effects of acupuncture. AmJ. Chin.Med. 34, 435-47.
(3) McMaster D, McCrum E, Patterson CC. (1992) Serum copper and zinc in random samples of the population of Northern Ireland. Am J. Clin. Nutr 56, 440-6.
(4) Deadman P., Al-Khafaji M., Baker K. (2007). A manual of acupuncture. East Sussex. ISBN 978-0-9510546-5-9
(5) Burstein R, Noseda R, Borsook D (2015). Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. J. of Neurosc., 35(17): 6619-29.
(6) Muchowska K.B. et al. (2017). Metals promote sequences of the reverse Krebs cycle. Nat Ecol Evol. 1(11): 1716-21.
(7) Siliburska J. Bogdanski P., Jakabowski H. (2014). The influence of selected anti hypertensive drugs on zinc, copper and iron status in spontaneously hypertensive rats. Eur. J. Pharmocol. http://dx.doiorg/10.1016/j.ejphar2014.06.uc.
(8) Shepard EM, Dooley DM (2015). Inhibition and oxygen activation in copper amine oxidases. Acc Chem Res 48(5): 1218-26.
(9) Romani AMP, Scarpa A (2000). Regulation of cellular magnesium. Frontiers in Bioscience 5, d720-734.
(10) Bastos P, Gomes T, Ribeiro L. (2017). Catechol-O-Methyltransferase (COMT): an update on its role in cancer, neurological and cardiovascular diseases. In: Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology, 173. Springer. Editors: Nilius, Tombe, Gudermann, Jahn, Lill, Petersen ISBN 978-3-319-61366-6, 7-39
(11) Kapas L., Szetirmai E. (2014). Brown adipose tissue at the intersection of sleep and temperature regulation. Temperature 1:1, 16-17. Lands bioscience.
(12) Yorulmaz et al. (2013). The effects of zinc treatment on the blood-brain barrier permeability and brain element levels during convulsions. Biol trace elem res 151: 256-62.
(13) Pomytkin et al. (2018). Insulin receptor in the brain: mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. CSN Neurosci Ther. 24: 763-774.
(14) Ghabriel M.N., Vink R. (2011). Magnesium transport across the blood-brain barriers. The university of Adelaide, South Australia 5005, Australia.
(15) Choi B. et al. (2009). Copper transport to the brain by the blood-brain barrier and blood-CSF barrier. Brain res. 1248, 14-21.
(16) Rahman K, Rahman F, Rahman T. (2009). Dopamine-beta hydroxylase, its cofactors and other biochemical parameters in the serum of neurological patiënts in Bangladesh. Int J of Biomed Sc. 5(4). 395-401.
(17) Wang et a. (2021). An unrecognized fundamental relationship between neurotransmitters: glutamate protects against catecholamine oxidation. Antioxidants. 10, 1564.
(18) Williams RJP (2002). The fundamental nature of life as a chemical system: the part played by inorganic elements. J of Inorg. Biochem 88, 241-50.
(19) Cripani G., urchi VM, Fanni D et al. (2010). Copper related diseases: from chemistry to molecular pathology. Coord. Chem. Rev. 254, 876-89.
(20) Grubman A. White AR (2014). Copper as a key regulator of cell signaling pathways. Expert reviews in molecular medicine 16, 1-16.
(21) Bouron A, Oberwinkler J (2014). Contribution of calcium-conducting channels t the transport of zinc ions. Pflugers Arch – Eur j Physiol. 466:381-87.
(22) O'Dell B.L. et al. (2013). Impaired calcium entry into cells is associated with pathological signs of zinc deficiency. Am. Soc. for nutrition. 4: 287-93
(23) Liuzzi JP, Bobo JA et al. (2005). Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. PNAS 101(40) 14355-60.9.
(24) Matsumoto Matsumoto Kiiko, Euler D. (2002). Kiiko Matsumoto's clinical strategies. In the spirit of master Nagano, vol.1. ISBN 0-97196695-0-7
(25) Lomelino CL, Supuran CT, McKenna R (2016). Non-classical inhibition of carbonic anhydrase. In J of MolSci. 17(1150).
(26)Kirchoff P, Sacrates T, Sidani S et all. (2011). Zinc salts provide a novel prolonged and rapid inhibition of gastric acid secretion. Am. J. Gastro.enterol. 106(1): pp: 62-70.
(27) Odashima M, Otaka M, Jin M. et al. (2002). Induction of 72-kDa heat shock proteïn in cultured rat gastric mucosal cells and rat gastric mucosa by zinc-L carnosine. Dig.Dis Sci 47(12), pp: 2799-804.
(28) Maciocia G. (2003). De grondslagen van de Chinese Geneeskunde. SATAS NV Brussel, Belgie, ISBN 872930809.
(29) Read SA, Parnell G et al. (2018). The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. J. Viral Hepat. 25, 491-501.
(30) Mittag J. Behrends T. et al. (2012). Serum copper as a novel biomarker for resistance tot thyroid hormone. Biochem. J. 443, 103-9.
(31) Mlyniec K, Ostachowicz B et al. (2014). Chronic but not acute antidepressant treatment alters serum zinc copper ratio under pathological/zinc-deficiënt conditions in mice. Journal of physiology and pharmacology 65,5,673-8.
(32) Zhou H.H. et al. (2011). Effect of electroacupuncture on serum copper, zinc, calcium and magnesium levels in the rats depression. J. Tradit.Chin Med 31(2), 112-4.

(33) Zhang C. et al. (2022). Neuronal signaling of zinc: from detection and modulation to function. Open biology. Royalsocietyorg/journal/rsob.dept of biological sciences, University of Denver, CO 80210, USA
(34) Yokoyama K, Araki S, Sato H, and AONO H (2000). Circadian rhythms of seven heavy metals in plasma erythrocytes and urine in men: observation in metal workers, Industrial health, 38, 205-12.
(35) Fujinga M., Baden J.M. (1991). Evidence for an adrenergic mechanism in the control of body asymmetry. Dev.Biol. 143: 203-5.
(36) Burnstock G. (2009). Acupuncture: a novel hypothesis or the involvement of purinergic signalling. Medical Hypotheses 73: 470-472.
(37) Acuna-Castillo C, Coddou c, Bull P. et al. (2007). Differential role of extracellular histidines in copper, zinc, magnesium and proton modulation of the P2X7 purinergic receptor. J of Neurochemistry 101, 17-26.
(38) Caravan et al. (2020). Sleep spindles as a diagnostic and therapeutic target for chronic pain. Molecular pain, 16, blz1-9.
(39) Fernandez L.M.J, Luthi A. (2019). Sleep spindles: mechanisms and functions. Review Physiologial reviews. 10.1152,00042.2018.
(40) Smolensky M.H. et al. (2007). Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. Adv Drug Deliv. Rev. 59, (9-10).
(41) Zhang D, Jin T, Xu Y et al. (2012). Diurnal and sex-related difference of metallothionein expression in mice. J of Circ Rhy. 10:2.
(42) Tulving et al. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. Proc. Natl. Ac.Sci. USA, 91, 2016-20.
(43) Davidson, R.J. (1993). Cerebral asymmetry and emotion: conceptual and methodological conumdrums. cognition and emotion, 7, 115-38.
(44) Nagai M. (2021). The insular cortex as a vestibular area in relation to autonomic function. Clinical autonomic research 31: 179-185.
(45) Fujiwra M. et al. (2017). Species difference in sensitivity of huam and mouse P2X7 receptors to inhibitory effects of divalent metal cations. Biol. Pharm.Bulletin 40, 375-80.
(46) Ren W. et al. (2021). Inherent P2X7 receptors regulate macrophage functions during inflammatory diseases. Int. J. of Molecular sciences, 23, 232.
(47) Megumi K. et. al. (2013). Magnesium and calcium deficiencies additively increase zinc concentrations and metallothionein expression in the rat liver. 109(3): 425-32.
(48) Oosting K. (2020). Balance method acupuncture for the treatment of pain and discomfort. ISBN 978-90-830938-8-8.
(49) Chu A. et al. (2017). Plasma/serum zinc status during exercise recovery: a systematic review and metaanlaysis. Sports Med. 47(1): 127-34.
(50) Shepard EM, Dooley DM (2015). Inhibition and oxygen activation in copper amine oxidases. Acc Chem Res 48(5): 1218-26
(51) Da Silva MD, Bobinski F, Sato KL at al. (2015). IL-10 cytokine released from M2 macrophages is crucial for analgesic and anti-inflammatory affects of acupuncture in a model of inflammatory muscle pain. Mol Neurobiol 51: 19-31.
(52) Shepard EM, Dooley DM (2015). Inhibition and oxygen activation in copper amine oxidases. Acc Chem Res 48(5): 1218-26
(53) Markowitch ME, et l (1985). Circadian variations in serum zinc (Zn) concentrations: correlation with blood ionized calcium, serum total calcium and phosphate in humans. Am.J.C.in.Nur 41(4): 689-96.
(54) Prins J.N. et al. (2014). Cd2+ induced alteration of the global proteome of human skin fibroblast cells. J. of proteome research, 13, 1677-87.
(55) Penkowa M. (2006). Metallothioneins are multipurpose neuroprotectants during brain pathology FEBS Journal 273, 1857-70.
(56) Yin Z., Knecht DA et al. (2005). Metallothioneine mediates leukocyte chemotaxis. BMC Immunology 6:21.
(57) Shi H, et al. (2002). 1 alpha-25-dihydroxyvitamin D3 inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes 10.1096/fj.02-0255fje ASEB journal.
(58) Bouillon R, et al. (2014). Vitamin D and energy homeostasis of ice and men. Nat Rev Endocrinol, 10, 79-87.
(59) Kaptchuk TJ. (1990). Handboek Chinese geneeswijzen. The web that has no weaver. blz 155. Servire, 8e druk. ISBN -10: 9021589443
(60) Matosevich N, Nir Y. (2021). Noradrenaline: sleep on it. Current biology dispatches. 31, R1467-90.
(61) Luqman A., Gotz F. (2021). The ambivalent role of skin microbiota and adrenaline in wound healing and the interplay between them. Int. J. Mol. Sci., 22, 4996.
(62) Yin X., Zhang X., Liu C. et al (2009). Do acupuncture points exist? Phys. Med. Biol. 54(9), 143-50.
(63). Weiser T et al. (1996). The effects of copper ions on glutamate receptros in cultured rat cortical neurons. Brain Res 2(741), 211-8.
(64) Wallwork J.C. et al (1983). Severe zinc deficiency: effects on the distribution of nine elements (potassium, phosphorus, sodium, magnesium, calcium, iron, zinc, copper and mangane) in regions of the rat brain. J. Nutr. 113, 1895-1905.
(65) Grabrucker S. et al. (2018). Brain lateralization in mice is associated with zinc signaling and altered in prenatal zinc deficient mice that display features of autism specturm disorder. Frontiers in molecular neuroscience, 10, 450.
(66) Bury N.C. et al. (2008). Cortisol stimulates the zinc signaling pathway and expression of metallothioneins and ZnT1 in rainbow trout gill epithelial cell.s Am. J. Physiol. Regul Integr Comp physiol. 294: R623-9.
(67) Kelleher S.L. et al. (2011). Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. Am.Soc. for nutrition. Adv.Nutr. 2: 101-111.

(68) Skalny A.V. et al. (2020). Serum zinc, copper zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). J. of trace elements in mediine and biology 58, 126445.
(69) Bjorklund (2013). The role of zinc and copper in autism spectum disorders. Acta neurobiol. exp, 73: 225-36.
(70) Abumaria N. et. al. (2011). Effects of elevation of brain magnesium on fear conditioning, fear extinction and synaptic plasticity in the infralimbic prefrontal cortex and lateral amygdala. J. of Neuroscience, 31(42): 14871-81.
(71) Roberts R.C. (2017). Postmortem studies on mitochondria in schizophrenia. Schizophr. Ros. 187: 17-25.
(72) Hur S.W. et al (2023). Correlated signatures of social behavior in cerebellum and anterior cingulate cortex. eLife 13, RP88439.
(73) Sensi SL. et al. (2003). Modulation of mitochondrial function by endogenous zn2+ pools. PNAS 100(10), 6157-62.
(74) Qin Y. et al. (2011). Measuring steady-state and dynamic endoplasmic reticulus and golgi zn2+ with genetically encoded sensors. PNAS 108(18), 7351-6.
(75) Chen W. et al. (2022). Insulin action in the brain: cell types, circuits, and diseases. Trends in Neuroscineces 45(5)
(76) Wang B. et al. (2019). Does ceruloplasmin defend against neurodegenerative diseaeses. Current neuropharmacology, 17, 539-49.
(77) Morais, JBS et al. (2019). Association between cortisol, insulin resistance and zinc in obesity: a mini-review. Biological trace element research 191: 323-30.
(78) Bury NR. et al. (2007). Cortisol stimulates the zinc signaling pathway and expression of metallothioneins and ZnT1 in rainbow trout gill epithelial cells. Am. J. Physiol Regul integr comp physiol 294: R623-9.
(79) Zatulovskaia YA et al. (2016). The features of copper metabolism in the rat liver during development. PlosOne:doi: 10.1371
(80) Wei C. et al. (2023). Electroacupuncture activated local sympathetic noradrenergic signaling to relieve synovitis and referred pain behaviors in knee osteoarthritis rats. Frontiers in molecular neuroscience, 10.3389.
(81) Lu Q. et al. (2016). Intracellular zinc distribution in mitochondria, ER and the Golgi apparatus. Int J. Physiol Pathophysiol PHarmacol 8(1): 35-43.
(82) Li Y.V. (2014). Zinc and insulin in pancreatic beta-cells. Endocrine 45: 178-89.
(83) Kolisek M., Zurka G. et al. (2003). Mrs2p is an essential component of the major electrophoretic Mg2+ influx system in mitochondria. EMBO J. 22(6):1235-44.
(84) Ye B., Maret W., and Vallee B.L. (2001). Zinc metallothionein imported into liver mitochondria modulates respiration. PNAS 98(5), 2317-32.
(85) Bian XL, et al. (2019). Anterior cingulate cortex to ventral hippocampus circuit mediates contextual fear generalization. The journal of neuroscience, 39(29): 5728-5739.
(86) Crew L.A. et al. (2021). Aggression: how the anterior cingultae cortex hepls to ensure a fair fight. Current biology 31, R714-R740.
(87) Gabay A. et al. (2022). Does obesity-associated insulin resistance affect brain structure and function of adolescents differentially by sex? Psychiatry res Neuroimaging, 319, 111417.
(88). Liu B. r sl. (2021). Robust vestibular self-motion signals in macaque posterior cingulate region. eLife 10:e64569.
(89) Ruehl R.M. et al. (2021). The cingulate oculomotor cortex. Cortex 138, 341-55.
(90) Alsalman O. et al. (2016). The neural correlates of chronic symptoms of vertigo proneness in humans. Plos one DOI 10.1371, 0152309.
(91) Althubeati S. et al. (2022). Mapping brain activity of gut-brain signaling to appetite and satiety in healthy adults: a systematic review and functional neuroimaging meta-analysis. Neurosci Biobehav rev. 136, 104603.
(92) Fasold F. et al. (2008). Proprioceptive head posture-related processing in human polysensory cortical areas. Neuroimage 40, 1232-42.
(93) Rolls E.T. (2019). The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action and memory. Brain structure and function 224: 3001-18.
(94) Rolls E. (2008). Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. Acta Physiologica Hungarica 95(2).
(95) Yi M. et al. (2011). Anterior cingulate cortex is crucial for contra- but not ipsi-lateral electro-acupuncture in the formalin-induced inflammatory pain model of rats. Molecular Pain. 7: 61.
(96) Xiao X. et al. (2021). Role of the anterior cingulate cortex in translational pain research. Neurosci.bull. 37(3): 405-22.
(97) Coffman K.A. et al. (2011). Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral ocotex. PNAS 108(38) 16068-73.
(98) Utz A. et al. (2015). Cerebellar vermis contributes to the extinction of conditioned fear. Neuroscience letters 07.026.
(99) Seung-Nam K. et al. (2011). Acupuncture enhances the synaptic dopamine availability to improve motor function in a mouse model of Parkinson's Disease. Plos One 6(11), e27566.
(100) Si M., Lang J. (2018). The roles of metallothioneins in carcinogenesis. J of hematology and oncology 11_107.
(101) Tsuda M et al. (2017). Neuronal and microglial mechanisms for neuropathic pain in the spinal dorsal horn and anterior cingulate cortex. J. of neurochemistry 141, 486-98.
(102) Huang J. et al. (2021). Liver fibrosis is independently associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. J. Diabetes Invest. 12, 2019-27.
(103) Wang J. et al. (2021). The role of macrophage polarization and associated mechanisms in regulating the anti-inflammatory action of acupuncture: a literature review and perspectives. Chinese Medicine, 16-56.

(104) Yao et al. (2023). Electroacupuncture alleviates neuroinflammation by regulating microglia polarization via STAT6/PPARy in ischemic stroke rats. Neuroscience. 532, 23-36.
(105) Brestoff J.R. et al. (20221). Intercellular mitochondria transfer to macrophages regulates white adipose tissue homeostasis and is impaired in obesity. Cell metabolisme 33(2) 270-82.
(106) Ridder de D. et al. (2021). The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. Neuroscience and biobehavioral reviews 130, 125-46.
(107) Dougherty DD et al. (2008). A combined 11C diprenorphine PET study and fMRI study of acupuncture analgesia. Behav. Brain res 193(1): 63-8.(130)
(108) Katsuki F. et al. (2012). Unique and shared roles of the posterior parietal and dorsolateral prefrontal cortex in cognitive functions. Front integr neursci 6,17.
(109) Zhang J. et al. (2022). Effect of auricular acupuncture stimulation on healthy adults upper limb motor-evoked potentials: a randomized crossover, double blind study. Frontiers in Neuroscience. 10.3389.
(110) Zhang J. et al. (2021). Progress of acupuncture therapy in diseases based on magnetic resonance image studies: a literature review. Frontiers in human neuroscience 694919.
(111) Zhang J. et al. (2023). Functional magnetic resonance imaging studies of acupuncture at ST36: a coordinate-based meta-analysis. Frontiers in Neuroscience, review.
(112) Sun Z. et al. (2019). Effect of acupuncture at ST36 on motor cortical excitation and inhibition. Brain and behavior 10.1002.brb3.1370.
(114) Kawai R. (2015). Motor cortex required for learning but not executing a motor skill. Neuron 86(3): 800-12.
(115) Papale A.E. et al. (2018). Circuits changes in motor cortex during motor skill learning. Neuroscience 368: 283-97.
(116) Morrison R.A. et al. (2019). Vagus nerve stimulation intensity influences motor cortex plasticity. Brain. Stimul. 12(2): 256-62.
(117) Ruschewey et al. (2014). Altered experimental pain perception after cerebellar infarction. Pain 155, 1303-12.
(118) Blakemore S.L. et al (1999). The cerebellum contributes to somatosensory cortical activity during self-produced tactile stimulation. Neuroimage 10, 448-59.
(119) Scharoun S.M. et al (2014). Hand preference, performance abilities and hand selection in children. Frontiers in psychology 5 (82): 82.
(120) Papadatou-Pastou M. et al. (2020). Human handedness: a mta-analysis. Psychological bulletin 146(6): 481-524.
(121) Flanagan J.A. (1996). Self-organization in Kohonen's SOM. Neural networks 9(7), 1185-97.
(122) www.audiologieboek.nl
(123) Kovel de, C.G.F. et al. (2018). Subtle left-right asymmetry of gene expression profiles in embryonic and foetal human brains. Scientific reports 8:12606.
(124) Ong W. et al (2010). Role of the prefrontal cortex in pain processing. Molecular Neurobiologie 56: 1137-66.
(125) Nguyen V.T. et al. (2014). Reciprocal interactions of the SMA and cingulate cortex sustain premovement activity for voluntary actions. J. of neuroscience, 34(49), 16397-407.
(126) Cona G. et al. (2017). TMS of supplementary motor area facilitates mental rotation performance: evidence for sequence processing in SMA. Neuroimage 146: 770-7.
(127) Maeda Y. et al. (2013). Acupuncture-evoked response in somatosensory and prefrontal cortices predicts immediate pain reduction in carpal tunnel syndrome. Evidence based and complementary and alternative medicine ID 795906.
(128) Jung M. et al. (2015). Macophage iron homeostasis and polarization in the context of cancer. Immunobiology 220, 295-304.
(129) Tetsuya Kitaguchi et al. (2000). Zic3 is involved in the left-right specification of the Xenopus embryo. Development 127, 487-95.
(130) Gao J. et al. (2015). Evidence of timing effects on acupuncture: a functional magnetic resonance imaging study. Exp and ther medicine, 9, 59-64.
(131) Grabrucker et al (2016). Gender dependent evaluation of autism like behavior in mice exposed to prenatal zinc deficiency. Front. Behav. Neurosci. 10:37.
(132) Teng L, Zhang J, Dai M, Wang F, Yang H. 2015. Correlation between traditional Chinese medicine symptom patterns and serum conc. of zinc, iron, copper and magnesium in patiënts with hepatitis B and associated liver cirrhosis. J. of TCM, 35(5): 546-550.
(133) Wang M. et al. (2020). Zinc: roles in pancreatic physiology and disease. Pancreatology 20(7): 1413-20.
(134) Muneoka S. et al. (2018). G protein-coupled receptor 39 plays an anti-inflammatory role y enhancing IL-10 production from macrophages under inflammatory conditions. European J. of Pharmacology. 834, 240-5.
(135) Kogan S. et al. (2017). Zinc and wound healing : a review of zinc physiology and clinical applications review. Index Wounds 29(4): 102-6.
(136) Lee Son G.M. et al. (2008). Short-duration galvanic vestibular stimulation evokes prolonged balance responses. J. app. Physiol. 105: 1210-17.
(137) Brandt T. et al. (2019). Thalamocortical network ; a core structure for integrative multimodal vestibular functions. Neurology. 32(1).
(138) Gordillo M. et al. (2015). Orchestrating liver development. The company of biologists development. 142, 2094-2108.
(139) Klevay L.M. (2022). The contemporaneous epidemic of chronic copper deficiency. J of nutritional science. 11. E89.
(140) Lyttleton J. (2004, reprint 2008). Treatment of infertility with Chinese Medicine. Elsevier limited. Osbn-13 978-0-443-06640-5

(141) Xiaopeng S. et al. (2021). Acupuncture with deqi modulates the hemodynamic response and functional connectivity of the prefrontal-motor cortical network. Frontiers in neuroscience aug. 15, 693623.
(142) Zhang J. et al. (2021). Neuroplasticity of acupuncture for stroke: an evidence-based review of MRI. Hindawi Neural plasticity 2662585.
(143) Miao D. et al. (2020). Auricular intradermal acupuncture as a supplementary motor rehabilitation strategy in poststroke patiënts: a randomized preliminary clinical study. Hindawi evidence-based complementary and alternative medicine 5094914.
(144) Torok B. et al. (2022). Vasopressin as a possible link between sleep-disturbance and memory problems. In.t J. of molecular sciences. 23, 15467.
(145) Hsiao B. et al. (2001). Subunit-dependent modulation of neuronal nicotinic receptors by zinc. J. of Neuroscience, 21(6): 1848-56.
(146) Lui C. et al. (2020). Neural networks and the anti-inflammatory effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in depression. J. of neuroinflammation 17:54.
(147) Butt M.F. et al. (2019). The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. J of anatomy 236(4), 588-611.
(148) Huang W. et l. (2012). Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI. A systematic review and eta-analysis of the literature. PLos One 7(4) e3976.
(149) Allen H.N. et al. (2021). Left and right hemispheric lateralization of the amygdala in pain. Prog. Neurobiol. 196. 101891.
(150) Choi D.C. et al. (2010). Acupuncture-mediated inhibition of inflammation facilitates significant functional recovery after spinal injuiry. Neurobiology of disease 39(3) 272-82.
(151) Xie L. et al. (2021). Electroacupuncture improves M2 Microglia polarization and glia ant-inflammation of hippocampus in Alzheimer's disease. Frontiers in Neuroscience 15, 689629.
(152) Zhao T. et al. (2019). Zinc and its regulators in pancreas. Inflammo-pharmacology 27: 453-64.
(153) Batsikadze G. et al. (2022). The cerebellum contributes to context-effects during fear extinction learning: A 7T fMRI study. Neuroimage 253, 119080.
(154) Wolfs E.M.L. et al. (2023). Cerebelllar grey matter volumes in reactive aggression and impulsivity in healthy volunteers. The cerebellum 22:223-233.
(155) Frazier M.R. et al. (2022). A missing link in affect regulation: the cerebellum. Social cognitive and affectieve neuroscience, 17, 1068-81.
(156) Overwalle, F. van et al (2020). Consensus paper: cerebellum and social cognition. 19: 833-368.
(157) Lv Q., et al. (2019). The involvement of descending pain inhibitory system in Electroacupuncture-induced analgesia. Frontiers in integrative neuroscience. 10.3389.
(158) Seo B. et al. (2016). The electroacupuncture-induced analgesic effect mediated by 5-HT1, 5HT-3 receptor and muscarinic cholinergic receptors in rat model of collagenase-induced osteoarthritis. Complementary and alternative medicine 16: 16212.
(159) Cacciola A. et al (2019). Mapping the structural connectivity between the periaqueductal gray and the cerebellum in humans. Brain structure and function 224:2153-63.
(160) Hasan N.M. et al. (2012). Regulation of copper transporters in human cells. Curr top membr 69, 137-61.
(161) Broome S.T. et al. (2020). Dopamine : an immune transmitter. Neural regeneration research. 15(12): 2173-85.
(162) Hicks A. et al. (2011) Five elements constitutional acupunture.Churchill Livingstone Elsevier. ISBN 978-0-7020-3175-5
(163) Beinfield et al. (2007) Basisboek Chinese geneeswijzen, theorie, typologie en therapie. ISBN 978 90 6963 501 9.
(164) Gao Z. et al. (2018). A cortico-cerebellaire loop for motor planning. Nature, 563(7729) 113-6.
(165) Babola T.A. et al. (2018). Homeostatic control of spontaneous activity in the developing auditory system. Neuron 99(3), 511-24.
(166) Cao X.J. et al. (2008). Connections and synaptic function in the posteroventral cochlear nucleus of deaf jerker mice. J. Comp. Neurol. 510(3): 297-308.
(167) Cheng S.J. et al. (2010). Molecular aspects of thyroid hormone actions. Endocrine reviews, 31(2): 139-70.
(168) Zhang J.L. et al. (2008). Antiepileptic effects of electroacupuncture vs vagus nerve stimulation on cortical epileptiform activities. J. Neurol. Sci 270(1-2): 114-21.
(169) Chen S. et al. (2014). Acupuncture for refractory epilepsy : role of thalamus. Evid. Based Compl Alternat Med 950631.
(170) You Y. et al. (2013). Altered Hub configurations within default mode network following acupuncture at ST36: a multimodal investigation combining fMRI and MEG. Plos One 8(5) e64509.
(171) Gaston-Massuet C et al. (2005). Zic4, a zinc-finger transcription factor, is expressed in the developing mouse nervous system. Developmental dynamics 233(3), 1110-5.
(172) Luo M. et al. (2020). The evolution of insect metallothioneine.Proc of the royal biological sciences.5178251.
(173) Hommel B. et al. (2019). No one knows what attention is. Atten Percept Psychophys 81(7): 2288-2303.
(174) Xu W. et al (2021). Communication from the cerebellum to the neocortex during sleep spindles. Progress in Neurobiology. 199, 101940.
(175) Lemke S.M. et al. (2021). Coupling between motor cortex and striatum increases during sleep over longterm skill learning. Elife. E64303.

(176) Lutz N.D. et al. (2021). Occipital sleep spindles predict sequence learning in a visuo-motor task. Sleep research society, 1-18.
(177) Robert L. et al. (2010). Intracranial neurostimulation for pain control: a review. Paun Physician 13: 157-65.
(178) Gatzinsky K. et al. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in management of chronic neuropathic pain: a systemetic review. Scan J Pain 21(1): 8-21.
(179) Peng X. et al. (2023). Left or right ear ? A neuroimaging study using combined taVSN/fMRI to understand the interaction between ear stimulation target and lesion location in chronic stroke. Brain stimulation 16, 1144-53.
(180) Yang Y. et al. (2017). Neuroplasticity changes on human motor cortex induced by acupuncture therapy: a preliminary study. Neural Plasticity 4716792.
(181) Oleson T. Auriculotherapy manual. 4th edition ISBN 978-0-7020-3572-2. (2014).
(182) Krommenhoek K.P., van Opstal A.J., Gielen C.C., van Gisbergen J.A. (1993).Remapping of neural activitiy in de motor cortex. A neural netwerk study. Vision Research.33(9): 1287-98.
(183) Peiqi S.et al (2023). Pole of vagus nerve stimulation in the treatment of chronic pain. Neuroimmunomodulation. 30. 167-83.
(184) Bonaz B. et al. (2016). Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation J Physiol 594, 20, 5781-90.
(185) Guang Z. et al. (2023). Auriculotherapy modulates macrophage polarization to reduce inflammatory response in a rat model of acne. Hindawi Mediators of inflammation 6627393.
(186) Prescott S.L. et al. (2022). Internal senses of the vagus nerve. Neuron 110. 579-99.
(187) Cristelli Fonseca R. et al. (2019). Vagus nerve regulates the phagocytic and secretory activity of resident macrophages in the lever. Brain Behav. Immun. 444-54.
(188) Mennink L.M. et al. (2020). The cerebellar (para)flocculus: a review on its auditory function and a possible role in tinnitus. Hearing research 398, 108081.
(189) Hu W. et al. (2021). Protective effect of electrical stimulation of the vagus nerve in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. Mol Med Rep. 23(5): 365.
(190) Deng S. et al. (2022). Vagus nerve stimulation attenuates acute kidney injuri induced by hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. Nature. 12:21662.
(191) Ran C. et al. (2022). A brainstem map for visceral sensations. Nature 609, 320.
(192) Wang J. et al. (2023). Acupuncture at ST36 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis via affecting the function of B cells. International Immunopharmacology 123, 110748.
(193) Shenbin Liu (2020). Somatotopic arganization and intensity dependence in driving distinct NPY-expressing sympathetic pathways by el7ectroacupuncture. (2020). Neuron 108(3), 436-450.
(194) Liu F. et al. (2024). Acupuncture and its ability to restore and maintain immune homeostasis. QJM: an international J. of medicine 117(3): 167-76.
(195) Corcoran S.E. et al. (2016). HIF1alfa and metabolic reprogramming in inflammation. J of clinical investigation 126(10). 3699-3707.
(196) Guang Zuo et al. (2023). Auriculotherapy modulates macrophage polarization to reduce inflammatory response in a rat model of acne. Hindawi Mediators of inflammation. 6627393, 9 pages.
(197) Mossel D. et al. (2020). Epigenetic regulation of S100A9 and A100A12 expression in monocyte-macrophage system in hyperglycemic conditions. Frontiers in Immunology 3 juni 2020.
(198) Minzi Chang et al. (2021). Development of auditory cortex circuits. Jaro 237-59.
(199) Janzen J. et al. (2008). Neural correlates of hemispheric dominance and ipsilaterality within the vestibular system. Neuroimage 52, 1508-18.
(200) Kumar A. et al. (1995). Somatosensory evoked potential change following electro-acupuncture therapy in chronic pain patients. 50, 411-14.
(201) Cote S.L. et al. (2020). Modulatory effects of the supplementary motor area on primary motor cortex outputs. J. Neurophysiol. 123: 407-19.
(202) Welniarz Q. et al. (2019). The supplementary motor area modulates interhemispheric interactions during movement preparation. Hum. Brain Mapp. 40: 2125-2142.