

Een systematische review en meta-analyse:

Neuro-immuunreacties na gewrichts- en zenuwmobilisatie bij neuro-musculoskeletale aandoeningen

Samenvatting van: Lutke Schipholt JJ, Coppieters MW, Meijer OG, Tompra N, de Vries RBM, Scholten-Peeters GGM. Effects of joint and nerve mobilisation on neuroimmune responses in animals and humans with neuromusculoskeletal conditions: a systematic review and meta-analysis. Pain reports 2021;6(2):e927. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000927

De laatste vijftien jaar is het inzicht in de rol van het neuro-immuunsysteem bij persisterende pijn spectaculair toegenomen.^{4,45} Het neuro-immuunsysteem is dan ook een therapeutisch target geworden van diverse behandelingen voor persisterende neuro-musculoskeletale aandoeningen.^{1,45}

Tekst: Ivo Lutke Schipholt, Michel Coppieters, Onno Meijer, Rob de Vries en Wendy Scholten-Peeters

Het immuunsysteem en het zenuwstelsel communiceren bi-directioneel met elkaar. Neuro-immuunreacties zijn processen en substanties (onder andere ontstekingsbevorderende en regulerende cytokinen, neuropeptiden en gliacellen) betrokken in de communicatie tussen het immuunsysteem en het zenuwstelsel.¹⁰ Het begrijpen van neuro-immuunreacties is belangrijk voor fysiotherapeuten, omdat ze voorkomen bij verschillende neuro-musculoskeletale aandoeningen waaronder rug-, nek-, knie- en zenuwpijn.^{2,24,27,32,49} Bij dreigende en/of actuele weefschade worden gevaarsignalen afgegeven die resulteren in neuroinflammatie, neuromodulatie en sensitisatie.^{1,4,25} Bij een compressie neuropathie zien we neuro-immuunreacties lokaal ter hoogte van de zenuwcompressie, maar ook in het dorsaal ganglion en het ruggenmerg.^{17,31,47,48} Er is een toename waarneembaar in ontstekingsbevorderende en regulerende mediators (onder andere interleukine(IL)-1 β , interleukine(IL)-10) en immuuncellen (onder andere astrocyten en microglia), zowel lokaal als in het bloed ('systemisch').^{4,12}

Ook in het ruggenmerg en brein zijn er neuro-immuunreacties die betrokken zijn bij de sensorische, cognitieve en affectieve aspecten van neuro-musculoskeletale pijn.³ De laatste jaren is er vanuit dierexperimenteel en klinisch onderzoek toenemend bewijs dat therapeutische beïnvloeding van neuro-immuunreacties gepaard gaat met een vermindering van de pijnsensatie, functieherstel en een toename in activiteiten.^{17,31,43} Gewrichts- en zenuwmobilisaties zijn vaak voorkomende interventies in de behandeling van neuro-musculoskeletale aandoeningen. Dierexperimentele en klinische studies tonen dat deze interventies een effect kunnen hebben op de aanwezige neuro-immuunreacties. Onder gewrichtsmobilisatie wordt hier verstaan het toedienen van passieve bewegingen aan het gewrichtscomplex (het gewricht en de omliggende weefsels) met het doel de beweeglijkheid en functie te optimaliseren en de pijn te verminderen.³⁹ Zenuwmobilisatie faciliteert beweging tussen de perifere zenuw en/of zenuwvortel en de omliggende weefsels. Het doel is om de verstoorde homeostase in en rondom de zenuw middels bewegingen te beïnvloeden c.q. te herstellen.^{6,13}

Doel

Gezien het toenemend aantal artikelen over de werking van gewrichts- en zenuwmobilisaties op het neuro-immuunsysteem en het gebrek aan geaggregeerde evidence, is deze systematische review opgezet. Het doel van dit literatuuronderzoek is gecontroleerde studies systematisch te zoeken, te beoordelen op kwaliteit en samen te vatten,

inzake de effectiviteit van gewrichts- en zenuwmobilisaties in vergelijking met placebo of geen interventie op neuro-immuunreacties bij dieren en mensen met neuro-musculoskeletale aandoeningen.

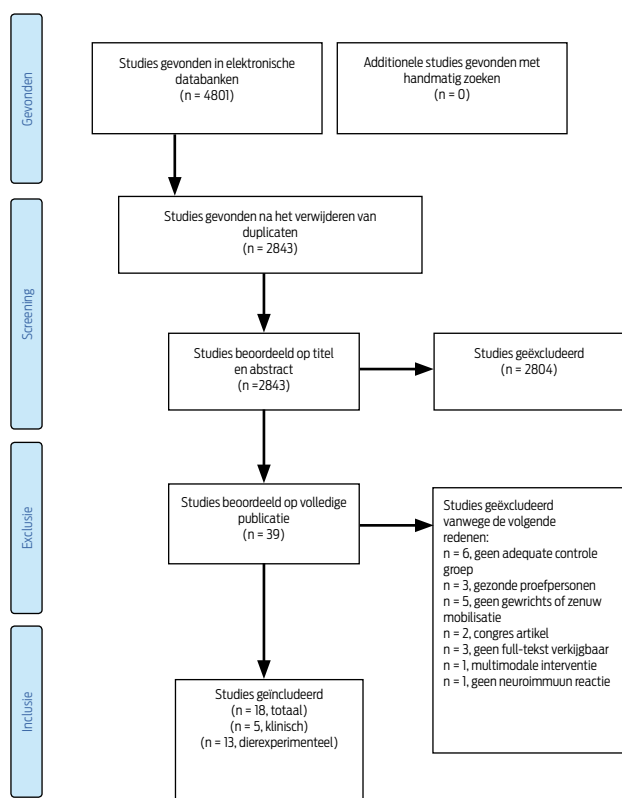
Methoden

In vier medische databanken (PubMed, Embase, CINAHL en Web of Science) is gezocht naar gecontroleerde studies naar de effectiviteit van gewrichts- en zenuwmobilisaties op neuro-immuunreacties bij dieren of mensen met neuro-musculoskeletale aandoeningen. Door twee reviewers werden – onafhankelijk van elkaar – relevante data geëxtraheerd en werd de risk of bias van de artikelen beoordeeld. Voor de dierexperimentele studies werd de SYRCLE risk of bias tool gebruikt en voor de humane studies de Cochrane risk of bias tool.^{20,22} De neuro-immuunreacties werden gepresenteerd als standardised mean differences (SMD). Meta-analyses werden uitgevoerd indien de studies klinisch en statistisch voldoende homogeen waren ($I^2 < 40\%$). De mate van evidence werd bepaald met behulp van de Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).^{19,21}

Resultaten

In totaal werden er 4.801 studies geïdentificeerd. Van deze 4.801 studies bleven er 2.483 over na het verwijderen van duplicaten. Na titel en abstract screening werden er 2.804 geëxcludeerd. De overgebleven 39 studies werden beoordeeld aan de hand van de volledige publicatie. Op basis van de in- en

Figuur 1



Studieverloop volgens de PRISMA-methode

exclusiecriteria werden er in totaal 18 studies geïncludeerd, waarvan 13 dierexperimentele studies en 5 humane klinische studies.^{15-17,30,31,36,38,40,42-44,47,48 28,35,41,51,52.}

Neuro-immuunreacties dierexperimenteel onderzoek

In het dierexperimenteel onderzoek werd de effectiviteit van gewrichts- en zenuwmobilisaties op neuro-immuunreacties vooral bestudeerd in neuropathische pijnmodellen. Daarnaast werden inflammatie van de enkel, immobilisatie van de knie, NGF-geïnduceerde rugpijn en een CRPS-1 diermodel gebruikt.^{15-17,30,31,36,38,40,42,44,47,48} Verschillende neuro-inflammatie markers, neurotrofines, neuropeptiden, receptoren, cytokinen, oxidatieve stress markers en gen expressies werden onderzocht (zie figuur 2).^{15,17,30,31,36,38,40,42-44,47,48}

Voor de neuropathische pijnmodellen kon een meta-analyse worden uitgevoerd. Hieruit bleek dat enkele sessies gewrichts- en zenuwmobilisatie vergeleken met geen interventie leidde tot een vermindering van pro-inflammatoire (ontsteking bevorderende) markers in het ruggenmerg (astrocyten-activering) en dorsaal

ganglion (IL-1 β , non-neurale cellen).^{31,43,47,48} Enkele behandelingen spinale manipulaties in vergelijking met geen interventie resulteerde in een toename van anti-inflammatoir (ontsteking regulerend) IL-10 in het ruggenmerg (zie figuur 3).⁴⁸

Neuro-immuunreacties klinisch onderzoek

In de klinische studies werd de effectiviteit van gewrichtsmobilisatie en gewrichtsmanipulatie onderzocht bij patiënten met aspecifieke rugpijn en aspecifieke nekpijn (zie figuur 3). De gebruikte neuro-immuunreacties waren speeksel/serum cortisol, plasma β -endorfine en serum IL-1 β .^{28,35,41,51,52} De resultaten toonden dat bij patiënten met persisterende rug- of nekpijn één manipulatiebehandeling ter hoogte van de wervelkolom geen significant effect had op β -endorfine of IL-1 β .^{41,52} Er was een trend waarneembaar dat enkele behandelingen thoracale manipulaties een verlaging in IL-1 β gaven ten opzichte van sham-manipulatie bij patiënten met persisterende nekpijn.⁵² Inconsistent bewijs werd gevonden voor de effectiviteit van gewrichtsmanipulatie en gewrichtsmo-

Figuur 2

Categorieën neuro-immuun reactie	Model	Interventie	Effect op neuro-immuun reacties
Gen expressie	Inflammatie van het enkelgewricht Neuropathische pijn	knie mobilisatie Zenuw mobilisatie	= genoom expressie (ruggenmerg) = BDNF mRNA (zenuw) = NGF mRNA (zenuw)
Cytokinen	Neuropathische pijn	Lumbale manipulatie	↓ non-neurale cellen (dorsaal ganglion) = IL-10, = TNF- α , = IL-1 β (serum) = IL-10, = TNF- α , ↓ IL-1 β (dorsaal ganglion) ↑ IL-10, = TNF- α , = IL-1 β (ruggenmerg)
Neuroinflammatie	Neuropathische pijn	Zenuw mobilisatie Enkel mobilisatie	↓ astrocyt en microglia activatie markers (thalamus) ↓ astrocyt en microglia activatie markers (PAG) ↓ astrocyt activatie markers (ruggenmerg)
Neurotrofines	Neuropathische pijn	Zenuw mobilisatie	↓ BDNF (thalamus & PAG) ↑ NGF (zenuw) ↓ NGF (ruggenmerg) = NGF (dorsaal ganglion)
Receptoren	Neuropathische pijn	Zenuw mobilisatie	↑ δ opioide receptor, = μ opioide receptor, ↑ κ opioide receptor (PAG) = δ opioide receptor, ↑ μ opioide receptor, = κ opioide receptor (dorsaal ganglion) ↓ TRPV-1 (dorsaal ganglion)
Neuropeptiden	Neuropathische pijn NGF-geïnduceerde rugpijn	Zenuw mobilisatie Lumbale manipulatie	↓ Substance-P (dorsaal ganglion) ↓ CGRP (ruggenmerg)
Oxidatieve stress	CRPS1 Immobilisatie van de knie	Enkel mobilisatie Lumbale manipulatie	↓ malondialdehyde (spier) ↓ carbonyl eiwitten (spier) ↑ catalase activiteit (spier) = superoxide dismutase (spier) = hydroperoxide (plasma) = NO metaboliëten (plasma) ↓ catalase activiteit (rode bloedcel) = superoxide dismutase (rode bloedcel) = glutathione peroxidase (rode bloedcel)

Een overzicht van de neuro-immuunreacties na gewrichts- en zenuwmobilisatie in neuro-musculoskeletale diermodellen. "=": blijft gelijk, "↓": een afname na de interventie, "↑": een toename na de interventie. Afkortingen: BDNF: brain derived neurotrophic factor; mRNA: messenger ribonucleic acid; NGF: nerve growth factor; IL-10: interleukin 10; TNF- α : tumor necrosis factor alpha; IL-1 β : interleukine-1 beta; PAG: periaqueductal gray; TRPV-1: transient receptor potential VI; CGRP: calcitonin gene related protein

bilisatie op de concentratie cortisol in het speeksel/serum.^{28,35,51} Vanwege de hoge mate van statistische heterogeniteit ($I^2 > 90\%$) was het poolen van de resultaten in een meta-analyse niet mogelijk.

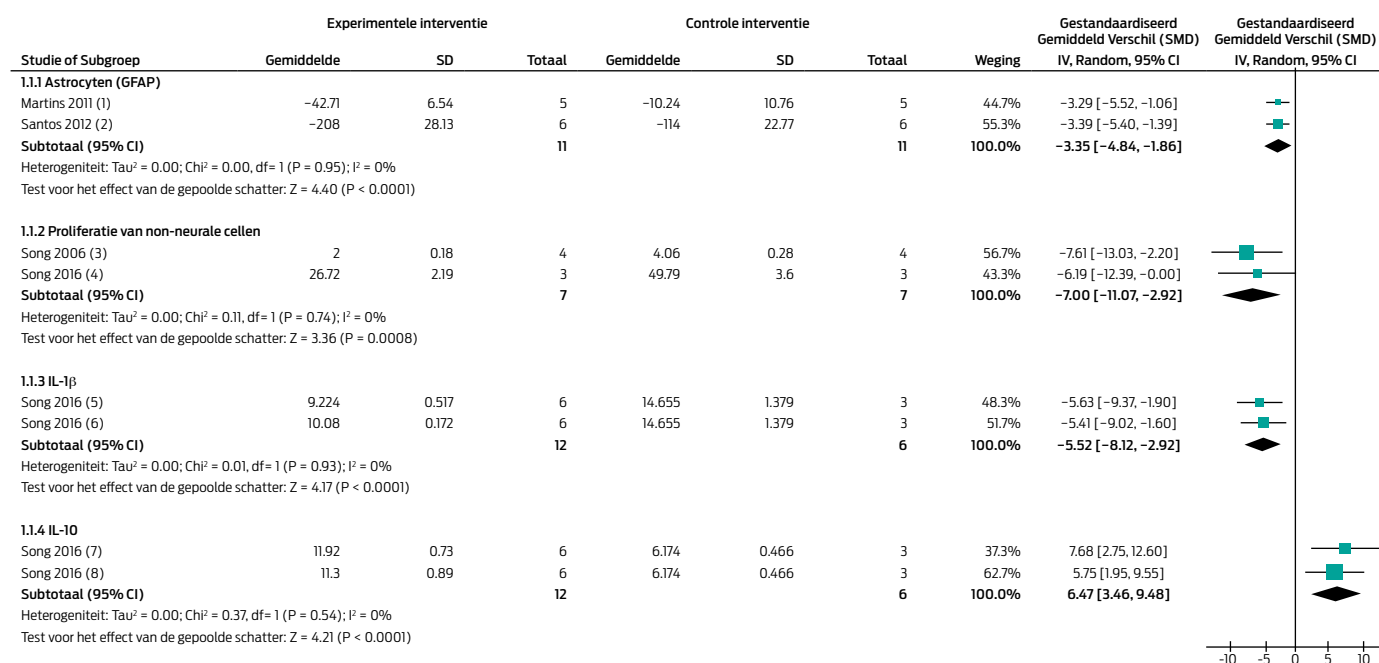
Risk of bias dierexperimenteel onderzoek

Bij het dierexperimenteel onderzoek was het risico op bias veelal onduidelijk door gebrek aan rapportage. Drie van de dertien studies rapporteerden dat de uitkomst assessor was geblindeerd voor groep allocatie en waren daarom beoordeeld als laag risico voor *detectie bias*.^{31,36,48} Omdat de behandelaar niet geblindeerd kon worden zijn *performance bias* aanwezig in alle studies.

Risk of bias klinisch onderzoek

Vier van de vijf studies scoorden een laag risico op bias en één was onduidelijk.^{28,35,41,51,52} Doordat de behandelaar niet geblindeerd kon worden, kunnen *performance bias* niet worden uitgesloten. Informatie met betrekking tot geblindeerde toewijzing aan de interventie groepen, en trial registratie resulteerde mogelijk in andere vormen van *bias*. »

Figuur 3



Forest plots met gepoolde schatter van neuro-immuunreacties na gewrichts- en zenuwmobilisatie in neuropathische pijnmodellen.

- 1) De effecten van enkele sessies enkel mobilisatie t.o.v. geen interventie op astroglia marker GFAP in het ruggenmerg bij een neuropathisch pijnmodel.
- 2) De effecten van enkele sessies zenuwmobilisatie t.o.v. geen interventie op astroglia marker GFAP in het ruggenmerg bij een neuropathisch pijnmodel.
- 3-4) De effecten van enkele sessies spinale manipulatie t.o.v. geen interventie op de proliferatie van non-neurale cellen rondom het dorsaal ganglion.
- 5-6) De effecten van enkele sessies spinale manipulatie t.o.v. geen interventie op IL-1 β in het dorsaal ganglion.
- 7-8) De effecten van enkele sessies spinale manipulatie t.o.v. geen interventie op IL-10 in het dorsaal ganglion.

» Discussie

De geïncludeerde studies onderzochten de effectiviteit van gewrichts- en zenuwmobilisaties bij dieren en mensen op verschillende neuro-immuunreacties. Elf van de dertien dierexperimentele studies vonden significante veranderingen in tenminste één neuro-immuunreactie na gewrichts- en zenuwmobilisatie in vergelijking met de controle interventie.^{15-17,31,36,40,42-44,47,48} Twee van de vijf klinische studies vonden een toename van serum/speeksel cortisol na gewrichts-manipulatie.^{35,51} Veertien van de achttien studies werden gepubliceerd in de laatste vijf jaar.^{17,28,30,36,40,42,44,48,51,52} Dit reflecteert de toenemende interesse in onderzoek naar de effecten van gewrichts- en zenuwmobilisaties op neuro-immuunreacties bij neuro-musculoskeletale aandoeningen. Een eerste belangrijke bevinding van deze review is dat gewrichts- en zenuwmobilisaties een vermindering kunnen geven in neuro-inflammatie in een neuropathisch pijnmodel ter hoogte van het dorsaal ganglion. Een toename van pro-inflammatoir IL-1 β , astrocyt activatie marker GFAP en de proliferatie van non-neurale cellen zijn alle onderdeel van een complexe cascade resulterend in nociceptie,

hyperalgesie en allodynie.^{5,37} Een reductie van IL-1 β , GFAP en non-neurale cellen kan daarom beschouwd worden als een afname in neuro-inflammatie. Een tweede belangrijke bevinding is dat enkele behandelingen spinale manipulaties een toename gaf in anti-inflammatoir cytokine IL-10 ter hoogte van het ruggenmerg. IL-10 heeft een breed spectrum van regulatoire functies waaronder het controleren van pro-inflammatoire substanties die worden geproduceerd tijdens inflammatoire condities.^{33,34,46,53} Het blijft echter nog onduidelijk hoe deze veranderingen in neuro-immuunreacties zich verhouden tot de corticale representatie van pijn.¹¹ Bij de humane studies is het tot nu toe onduidelijk of gewrichts- en zenuwmobilisaties neuro-immuunreacties veroorzaken. Inconsistent bewijs gaf aan dat serum/speeksel concentraties omhoog gaan na de manueel therapeutische interventie. Verschillende factoren kunnen de discrepanties mogelijk verklaren waaronder de gegeven behandelingsinstructie en het tijdstadium van klachten.^{26,29}

Beperkingen en aanbevelingen

Een aantal beperkingen en aanbevelingen is nodig bij het interpreteren van de resultaten van dit systematisch literatuur-

overzicht. Als eerste is er gekozen voor behandelingen die rechtstreeks een effect hebben op het gewrichtscomplex en/of de zenuw. Interventies die hier niet primair op gericht waren, zijn derhalve geëxcludeerd. Andere passieve interventies zoals spier stretchen, kunnen mogelijk ook neuro-immuunreacties beïnvloeden maar zijn uitgesloten van dit literatuuroverzicht, omdat ze geen direct effect op het gewricht of de zenuw hebben.^{7-9,14} De exclusie van non-gecontroleerde studies heeft geresulteerd in een beperkte inclusie van dierexperimentele en klinische studies. Er was gekozen voor een uitgebreide zoekstrategie zonder restrictie op de uitkomst 'neuro-immuunreacties' vanwege het explorerende karakter van deze review. Hierdoor werden veel neuro-immuunreacties gevonden die slechts in een enkele studie werden gemeten waardoor statistisch poolen van resultaten onmogelijk was. Systematische reviews van dierexperimentele studies zijn vernieuwend en kunnen aanleiding geven voor vervolgstudies. Qua gebruikte methode zijn er fundamentele verschillen tussen dierexperimentele en klinische studies (sample size, homogeniteit populatie, ziekte inductie).²² De SYRCLE risk of bias tool is speciaal ontwik-

Figuur 4

Categorieën neuro-immuun reactie	Populatie	Interventie	Effectiviteit op neuro-immuun reacties
Cortisol	Acute nekpijn	Cervicale manipulatie vs sham	= serum cortisol
	Acute rugpijn	Lumbale manipulatie vs geen interventie	↑ serum cortisol
	Persisterende nekpijn	Cervicale manipulatie vs sham	↑ speeksel cortisol
	Persisterende nekpijn	Cervicale mobilisatie vs sham	↑ speeksel cortisol
β-endorfine	Acute rugpijn	Lumbale manipulatie vs sham interventie	= plasma β-endorfine
Interleukine-1β	Persisterende nekpijn	Thoracale manipulatie vs sham	= serum interleukine-1β (direct effect)
		Thoracale manipulatie vs sham	= serum interleukine-1β (9 sessies over 3 weken)

Een overzicht van neuro-immuunreacties na gewrichtsmobilisatie en gewrichtsmanipulatie bij patiënten met rug- of nekpijn. "=": blijft gelijk, "↑": een toename, "↓": een afname na de interventie.

keld om de kwaliteit van dierexperimentele studies te beoordelen. Echter, vanwege gebrekkige rapportage was het vaak niet mogelijk de kwaliteit van de studies adequaat te beoordelen. Voor toekomstig dierexperimenteel onderzoek wordt geadviseerd de methodologie te rapporteren conform de ARRIVE-richtlijnen.²³

Relevantie voor de fysiotherapie

Vanuit dierexperimenteel en klinisch onderzoek bestaat toenemend bewijs dat neuro-immuunreacties een belangrijke rol spelen in het ontstaan en onderhouden van musculoskeletale pijn. De specificiteit in de neuro-immuunreactie lijkt hierbij ook een rol te spelen.^{25,50} Dankzij geavanceerde beeldvorming (onder andere positron emissie tomografie [PET]) zijn neuro-immuunreacties meetbaar in de weefsels *in-vivo* bij patiënten met neuro-musculoskeletale pijn.¹⁸ Door een interventie binnen het bio-psychosociaal kader te kiezen die past bij het onderliggend biologisch mechanisme van neuro-musculoskeletale pijn, kunnen interventies mogelijk patiëntspecifiek (personalized medicine) worden gekozen. Studie naar werking mechanismen van gewrichts- en zenuw-mobilisatie zal hiermee kunnen leiden tot een gerichtere, en dus mogelijk effectievere toepassing van deze interventies.

Subsidieverstrekker

De literatuurstudie werd mede mogelijk gemaakt door subsidie van ZonMw (Meer Kennis met Minder Dieren – Module Kennisinfrastuctuur 'De praktijk van een Synthesis of Evidence' voor dierexperimenteel onderzoek) en de Nederlandse Vereniging voor Manuele Therapie (NVMT).



Ivo Lutke Schipholt MSc,

PhD-kandidaat aan de Faculteit der Gedrags- en Bewegingswetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam,

Amsterdam Movement Sciences; Amsterdam UMC, locatie VUmc, Klinische Chemie, Laboratorium Medische Immunologie; praktijkhouder Lutke Schipholt c.s.



Michel Coppieters PhD,

hoogleraar aan de Faculteit der Gedrags- en Bewegingswetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam

en Menzies Health Institute Queensland. Griffith University Brisbane en Gold Coast in Australië



Rob de Vries PhD, MA,

wetenschappelijk onderzoeker, Department for Health Evidence, Radboud Institute for Health Sciences,

Radboudumc, lid van het SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation (SYRCLE), Nijmegen

Onno G. Meijer M.D, PhD, arts, Faculteit

der Gedrags- en Bewegingswetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam Movement Sciences en hoogleraar aan de Fujian Medical University, Fuzhu, Fujian, PR China



Wendy Scholten-Peeters PhD,

associate professor aan de Faculteit der Gedrags- en Bewegingswetenschappen,

Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam Movement Sciences; docent aan de SOMT University of Physiotherapy, Amersfoort



i.j.m.lutkeschipholt@vu.nl



Literatuur:
www.kngf.nl/fysiopraxis