

Klinische, psychologische en leefstijlfactoren

Systemische neuro-immuunrespons persisterende nekpijn en cervicale radiculopathie

Pijn is een complex fenomeen. Over het pathomechanisme van nekpijn en cervicale radiculopathie bestaat nog veel onduidelijkheid. Het neuro-immuunsysteem lijkt een belangrijke rol te spelen.

Tekst: Ivo Lutke Schipholt, Wendy Scholten-Peeters

Dierexperimenteel onderzoek toont dat neuro-immuunresponsen een belangrijke rol spelen in het ontstaan, onderhouden en opheffen van pijn.^{2,18} Een recente systematische review met meta-analyse gaf aan dat inflammatoire markers in het bloed – zoals hoog-sensitief c-reactief eiwit (hsCRP) en tumor-necrosis factor (TNF)- α , zijn verhoogd bij mensen met nekpijn.⁶ Immunocompetente cellen in het bloed van mensen met nekpijn reageren bij stimulatie met verhoogde afgifte van inflammatoire markers, in vergelijking met gezonde proefpersonen.⁶

En mensen met een cervicale radiculopathie hadden een verhoogd aantal hsCRP en leukocyten.⁵ Toll-like receptoren (TLR's) spelen een belangrijke rol bij initiatie van systemische neuro-immuunresponsen. Activatie van TLR's resulteert in productie van pro-inflammatoire markers die direct of indirect het pijnsysteem kunnen activeren.²³ Verschillende psychologische en leefstijlfactoren zoals slaapstoornissen, piekeren en obesitas kunnen neuro-immuunresponsen initiëren en onderhouden.^{3,7,12} Deze factoren kunnen gevaarsignalen (danger-associated molecular patterns: DAMPS) produceren, met als gevolg activatie van TLR's en productie van pro-inflammatoire markers.¹⁷ In hoeverre neuro-immuunresponsen geassocieerd zijn met klinische, psychologische en leefstijl factoren bij nekpijn is onbekend. Deze cross-sectionele studie is opgezet met een uitgebreide set van neuro-immuun markers met als doel om: 1) systemische neuro-immuunresponsen te vergelijken tussen mensen met persisterende aspecifieke nekpijn, cervicale radiculopathie en gezonde proefpersonen en 2) de associaties te bepalen tussen



neuro-immuunresponsen, klinische, psychologische en leefstijlfactoren.

Methoden

Mensen met aspecifieke nekpijn, cervicale radiculopathie en gezonde proefpersonen werden gerekruteerd in diverse huisarts- en fysiotherapiepraktijken. De diagnose cervicale radiculopathie werd gesteld door een medisch specialist o.b.v. het klinisch beeld en een MRI passend bij een cervicale hernia nucleus pulposus (HNP). De minimale duur van de pijnklachten was zes weken. Gezonde proefpersonen waren tenminste drie maanden vrij van enige vorm van pijn. Exclusiecriteria waren gebruik van ontstekingsremmende medicatie (bv. NSAID's één week voor deelname), medische rode vlaggen, gediagnosticeerde psychologische problematiek en comorbide aandoeningen met immuun/endocrien betrokkenheid.

Tussen 08:00 en 09:00 uur werd een 5ml heparinebuis en serumbuis afgenomen vanuit de elleboogplooi. Een uitgebreide set van neuro-immuunresponsen werd gemeten: serum *ex-vivo* concentratie van inflam-

matoire markers, inflammatoire cytokinen concentratie na 24 uur *in-vitro*² volbloed, TLR4 stimulatie en fenotypen witte bloedcellen met activatiemarkers HLA-DR en TLR4 expressie (Fig. 1 online). De inflammatoire markers zijn samengevoegd tot ontstekingsindices, pro-ontstekingsindex, anti-ontstekingsindex en de ratio tussen de pro-ontsteking en anti-ontstekingsindex.¹⁵ Verschillende klinische, psychologische en leefstijlfactoren werden verzameld zoals: leeftijd, geslacht, comorbiditeit, medicatiegebruik, slaapkwaliteit, fysieke activiteit, catastrofen, centrale sensitisatie, mate van beperkingen in functioneren, mentale gezondheid, neuropathische pijn, symptomen van angst, stress en depressie, en de hoeveelheid visceraal buikvet. Deze factoren zijn geselecteerd wegens gevonden associaties met inflammatoire markers uit eerder onderzoek.^{1,8,12,16}

Op basis van een samplesize-berekening²¹ met een ANCOVA-analyse, drie groepen, een alpha van 0.05 en een beta van 0.8, effectgrootte $d=0.54$, en *sample failure* van 15% voor *in-vitro* concentraties TNF- α , waren 25 patiënten per groep nodig.

Een ANCOVA werd gebruikt voor het testen van verschillen in neuro-immuunresponsen tussen de groepen. Indien de data niet normaal verdeeld waren, zijn ze Log-getransformeerd. Als confounders werden technische variaties in laboratoriumtesten meegenomen. De *in-vitro* inflammatoire markers werden additioneel per 1000 monocytogenormaliseerd. Multivariabele regressieanalyse werd toegepast om de gestandaardiseerde beta-coëfficiënt te bepalen tussen de neuro-immuunresponsen en de verschillende klinische, psychologische en leefstijl factoren. Waarbij -1 de sterkste negatieve associatie weergeeft en +1 de sterkste positieve associatie. Alle analyses werden uitgevoerd met SPSS-versie 28. Een alpha van 0.05 werd beschouwd als een significant verschil.

Resultaten

In totaal zijn 112 mensen met aspecifieke nekpijn, 25 mensen met een cervicale radiculopathie en 23 gezonde proefpersonen geïnccludeerd. Beide patiëntgroepen vertoonden matige pijnintensiteit, beperkingen, slaapproblemen en matige psychologische stress scores in vergelijking met gezonde proefpersonen (Tabel 1 online).

Verschillen in neuro-immuunresponsen
De *ex-vivo* pro-inflammatie index was verhoogd bij mensen met aspecifieke nekpijn ($\beta=0.70$) en bij mensen met een cervicale radiculopathie ($\beta=0.64$) (Figuur 2, panel A). De *ex-vivo* inflammatie index was alleen verhoogd bij mensen met aspecifieke nekpijn ($\beta=0.54$). We vonden geen verschillen in de anti-inflammatoire index of de ratio tussen de pro/anti-inflammatie index (Figuur 2, panel B). Na *in-vitro* volbloed TLR4 stimulatie werden er geen significante verschillen gevonden voor de inflammatie indexen (Fig. 2 online, panel C en D). De witte bloedcel fenotypering gaf aan dat de absolute aantallen monocytën verminderd waren in de cervicale radiculopathie groep in vergelijking met de gezonde proefpersonen ($\beta=-.59$). Er werden geen andere verschillen gevonden in witte bloedcel fenotype en/of activatiemarkers.

Associaties tussen neuro-immuunresponsen en klinische, psychologische en leefstijl factoren

In alle groepen werden verschillende klinische, psychologische en leefstijl

factoren geassocieerd met *ex-vivo* en *in-vitro* inflammatie indexen (Fig. 3 online). Voor de mensen met aspecifieke nekpijn varieerde de gestandaardiseerde coëfficiënt- β tussen $\beta=-0.21$ (pijnintensiteit) en $\beta=0.25$ (pijnintensiteit) voor de klinische factoren, tussen $\beta=-0.28$ (catastrofen) en $\beta=0.23$ (angst) voor de psychologische factoren, en tussen $\beta=-0.22$ (fysieke activiteit) en $\beta=0.39$ (BMI) voor de leefstijl factoren. De gestandaardiseerde coëfficiënt- β bij de mensen met een cervicale radiculopathie varieerde van $\beta=-0.47$ (beperkingen) tot $\beta=0.42$ (pijnintensiteit) voor de klinische factoren van $\beta=-0.46$ (angst) tot $\beta=0.59$ (pijn magnificatie) voor de psychologische factoren, en $\beta=-0.43$ (visceraal vet) voor de leefstijl factoren.

Discussie

Wij vonden een verhoogde systemische inflammatie index bij de aspecifieke nekpijn en cervicale radiculopathie groepen, in vergelijking met de gezonde proefpersonen, en significante associaties tussen de inflammatie indexen en klinische, psychologische en leefstijlfactoren zoals pijnintensiteit, mate van beperkingen en de mentale gezondheid. De *in-vitro* immuunrespons na volbloedstimulatie en verschillen in het fenotype van witte bloedcellen, verschilden niet tussen de groepen. Verder vonden we significante associaties tussen inflammatie-indexen, en klinische, psychologische en leefstijlfactoren. Er zijn verschillende potentiële redeneringen over hoe systemische inflammatie betrokken kan zijn bij pijnbeleving. Circulerende inflammatoire markers kunnen direct binden aan het uiteinde van nociceptoren en aan het dorsaal ganglion, waar het cellichaam van de zenuw zich bevindt¹⁰, en nociceptoren gevoeliger maken voor stimuli. Daarnaast kunnen inflammatoire markers het ruggenmerg en supraspinale regionen bereiken via humorale (bv. circumventriculaire organen), neurale (bv. afferentie via de nervus vagus) en cellulaire wegen (bv. chemotaxis van monocytën naar het brein). Op deze wijze kunnen zij betrokken zijn bij de corticale verwerking van nociceptie en ziektegedrag.⁴

Beperkingen en aanbevelingen

De controlegroep bestaat uit 23 gezonde proefpersonen, ondanks dat de samplesize-berekening minimaal 25 personen per groep aangaf. Omdat rekening is gehou-

den met 15% *sample failure* is 23 gezonde proefpersonen voldoende. Een tweede kanttekening is, dat er meer mensen met persisterende aspecifieke nekpijn zijn geïnccludeerd dan nodig, wat mogelijk heeft gezorgd voor een preciezere schatting van de neuro-immuunresponsen in deze groep. Echter, omdat de variatie in neuro-immuunresponsen tussen de groepen nagenoeg gelijk is, verwachten we hier geen groot effect. Vanwege het cross-sectionele design, zijn causale relaties tussen de neuro-immuunresponsen en klinische, psychologische en leefstijlfactoren niet te trekken. Er is verder prospectief nodig om causale relaties te onderzoeken en te bepalen of verlagen van de pro-inflammatoire index middels fysiotherapie, mogelijk is en geassocieerd is met klinische uitkomsten.

Relevantie voor de (manuele)fysiotherapie

De resultaten zijn belangrijk voor fysiotherapeuten die zich bezighouden met spinale pijn en bevestigen dat pijnbeleving een complex samenspel is tussen neuro-immuunresponsen en klinische, psychologische en leefstijl factoren. Omdat het neuro-immuunsysteem medieert of modereert in verschillende interventies, zoals oefentherapie⁹, manuele therapie^{14,20} of cognitieve gedragstherapie¹³, kan beter begrip van neuro-immuunresponsen bijdragen aan verhogen van het behandelingsucces.



Ivo Lutke Schipholt, MSc. PhD kandideert aan de Faculteit der Gedrags- en Bewegingswetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam

Movement Sciences, programma Musculoskeletale Gezondheid; Amsterdam UMC, locatie VUmc, Klinische Chemie, Laboratorium Medische Immunologie.

Wendy Scholten-Peeters, PhD.

Associate Professor aan de Faculteit der Gedrags- en Bewegingswetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam Movement Sciences, programma Musculoskeletale Gezondheid; docent aan de SOMT University of Physiotherapy.



ij.m.lutkeschipholt@vu.nl



Literatuur:
www.kngf.nl/fysiopraxis