



SAMENVATTING

Dit artikel is het laatste deel van het drieluik over het 'zware' leven van de lumbale disci intervertebrales. In deel 1 (editie 2020-3 van *Physios*) zijn de bouw, functie en de bloed- en zenuwvoorziening van de lumbale discus beschreven en is het verschil tussen discusdegeneratie en discusveroudering belicht. Deel 2 (editie 2021-4 van *Physios*) is ingegaan op verschillende aspecten van discusdegeneratie. Er zijn morfologische kenmerken van discusdegeneratie besproken, het veranderde mechanische gedrag van een discus met discusdegeneratie is beschreven, en besproken is hoe zowel mechanische als biologische factoren een rol spelen in de progressie van discusdegeneratie. Deel 3 staat eveneens in het teken van discusdegeneratie. Het artikel start met de oorzaken van het ontstaan van discusdegeneratie. Hierbij spelen niet mechanische factoren de belangrijkste rol, zoals vaak gedacht wordt, maar juist genetische factoren. Al jaren is bekend dat het op individueel niveau niet mogelijk is om aan de hand van de ernst van discusdegeneratie, vastgesteld via beeldvorming, te voorspellen of de persoon asymptomatisch (zonder lage rugpijn) of symptomatisch (met lage rugpijn) is. Maar wat maakt dan wel het verschil? Na een poging tot een antwoord op deze vraag sluit het artikel af met de beschrijving van de fysiotherapeutische behandeling van een patiënt met lage rugpijn op basis van discusdegeneratie.

Het 'zware' leven van de lumbale disci intervertebrales

Deel 3: etiologie discusdegeneratie, lage rugpijn en therapie

Paul van der Meer

P.W. van der Meer,
fysiotherapeut/manueel
therapeut particuliere praktijk
te Warmond; docent www.fundamentfysiotherapie.nl;
gastdocent School voor Manuele
Therapie Nederland

LEERDOELEN

Na het bestuderen van dit artikel:

- weet u hoe de meest relevante factoren bijdragen aan het ontstaan van discusdegeneratie;
- begrijpt u langs welke routes een gedegeneerde discus kan leiden tot pijn;
- heeft u inzicht in het ontstaan van perifere sensitatie;
- kunt u de theoretische inzichten vertalen naar fysiotherapeutische behandelprincipes.

Inleiding

In de fysiotherapiepraktijk komen veel patiënten met specifieke lage rugpijn. De huidige fysiotherapeutische behandeling van deze klachten is vooral gericht op psychosociale factoren en centrale sensitatie, met het accent op pijneducatie en 'graded activity'. Behandeling specifiek gericht op anatomische structuren van de lumbale wervelkolom wordt al jaren niet gepropageerd binnen de fysiotherapie, eerder zelfs afgeraden.¹ Passend hierbij is dat de KNGF-richtlijn *Lage rugpijn* uit 2017 fysiotherapeuten adviseert om tegen patiënten met lage rugpijn te zeggen dat toename van de lage rugpijn niet samengaat met beschadiging van structuren in de rug.²

In de nieuwe KNGF-richtlijn *Lage rugpijn*, van oktober 2021, is de visie op lage rugpijn niet fundamenteel anders.³ De nieuwe richtlijn is een zeer lezenswaardig en informatief document en een leidraad voor de dagelijkse praktijk van mogelijke fysiotherapeutische (en oefen-therapeutische) behandelinterventies bij patiënten met lage rugpijn. Deze richtlijn gaat echter nauwelijks in op de mogelijkheid dat anatomische structuren van de lumbale wervelkolom de bron van lage rugpijn kunnen zijn. Een groot deel van dit artikel, deel 3 van het drieluik over het ‘zware’ leven van de lumbale disci intervertebrales, heeft dit juist wel als onderwerp. Dit artikel is zodoende te zien als een inhoudelijke aanvulling op de nieuwe richtlijn *Lage rugpijn*.

In deel 1 (editie 2020-3 van *Physios*) zijn de bouw, functie en de bloed- en zenuwvoorziening van de lumbale discus beschreven en is het verschil tussen discusdegeneratie en discusveroudering belicht. Deel 2 (editie 2021-4 van *Physios*) is ingegaan op verschillende aspecten van discusdegeneratie. Er zijn morfologische kenmerken van discusdegeneratie besproken, het veranderde mechanische gedrag van een discus met discusdegeneratie is beschreven, en hoe zowel mechanische als biologische factoren een rol spelen in de progressie van discusdegeneratie. Deel 3 staat eveneens in het teken van discusdegeneratie. De progressie van discusdegeneratie is wel besproken in deel 2, maar de oorzaken van het ontstaan (etiologie) zijn nog niet aan bod gekomen. Daarom start dit artikel daarmee en dan zal blijken dat hierbij niet mechanische factoren de belangrijkste rol spelen, zoals vaak gedacht, maar juist genetische factoren. Al jaren is bekend dat het op individueel niveau niet mogelijk is om aan de hand van de ernst van discusdegeneratie, vastgesteld via beeldvorming, te voorspellen of de persoon asymptomatisch (zonder lage rugpijn) of symptomatisch (met lage rugpijn) is.^{4,5} Maar wat maakt dan wel het verschil? Na een poging tot een antwoord op deze vraag sluit het artikel af met de beschrijving van de fysiotherapeutische behandeling van een patiënt met lage rugpijn op basis van een degeneratieve discus; in dit artikel verder aangeduid als ‘discogene lage rugpijn’.

Etiologie van discusdegeneratie

Tot bijna eind vorige eeuw was het heersende idee dat veroudering en repeterende mechanische belasting oftewel ‘wear and tear’ in de meeste gevallen de oorzaak is van discusdegeneratie.⁶⁻⁹ Deze zienswijze is verlaten omdat de laatste 25 jaar is gebleken dat genetische variatie een belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van discusdegeneratie.⁶⁻¹³ Dit is duidelijk geworden uit

familiale en tweelingstudies.⁸ Het heeft ertoe geleid dat in de literatuur geregeld gesteld wordt dat dé oorzaak van discusdegeneratie genetisch is, maar dat is dan weer wat te kort door de bocht.¹⁴ De huidige consensus is namelijk dat er interactie bestaat tussen risicofactoren (mechanisch, traumatisch, m.b.t. de omgeving, leeftijd, sekse, obesitas en genetisch) die een rol kunnen spelen in het ziekteproces dat uiteindelijk resulteert in discusdegeneratie.^{6,14-20} De genetische factoren spelen hierbij wel een dominante rol. Om inzicht te krijgen in de rol van verschillende risicofactoren bij het ontwikkelen van discusdegeneratie worden de factoren besproken die in de literatuur vaak aangehaald worden.

Fysieke beschadiging

Dierstudies laten zien dat na fysieke beschadiging van een gezonde anulus fibrosus, bijvoorbeeld door er met een injectienaald in te prikken, of na fysieke beschadiging van een eindplaat er onvermijdelijk discusdegeneratie optreedt.²¹⁻²⁵ Passend hierbij is dat patiënten die een lumbaalpunctie ondergaan 33 procent meer kans hebben op discusdegeneratie dan gematchte controlepatiënten.²⁶ Het vermoeden is dat dit komt doordat er bij een lumbaalpunctie geregeld onbedoeld in de discus geprikt wordt.²⁶ Uit epidemiologisch onderzoek is ook geconcludeerd dat beschadiging van een eindplaat een initiërende factor voor discusdegeneratie is.²⁷ Een onbeschadigde eindplaat lijkt cruciaal te zijn voor zowel het behouden van de mechanische toestand als voor de juiste voeding van de bijna avasculaire discus.²⁷ Verder blijkt bij experimenteel onderzoek van kadavers dat na het toebrengen van mechanische beschadiging van een eindplaat er direct decompressie van de nucleus optreedt en er stressconcentraties ontstaan in het posterioere deel van de anulus, ongeacht of de discus al graad 1 of 2 discusdegeneratie vertoont of juist gezond is.²⁵ Zoals in deel 2 van het drieluik beschreven is, kunnen stressconcentraties via mechanische weg leiden tot delaminatie van de anulus fibrosus en kunnen decompressie van de nucleus en de toegenomen spanningen in de anulus via biochemische weg het normale metabolisme van de discuscellen remmen en de synthese van matrixdegraderende enzymen versterken.²⁵ Conclusie: na een fysieke beschadiging van de anulus fibrosus of een eindplaat treedt er altijd discusdegeneratie op. Maar het omgekeerde is niet het geval, want epidemiologische studies laten niet zien dat discusdegeneratie altijd voorafgegaan wordt door een trauma.

Zware fysieke belasting en leeftijd

Zware fysieke belasting van de rug, vooral bij bepaalde beroepen, is lange tijd als risicofactor gezien voor het

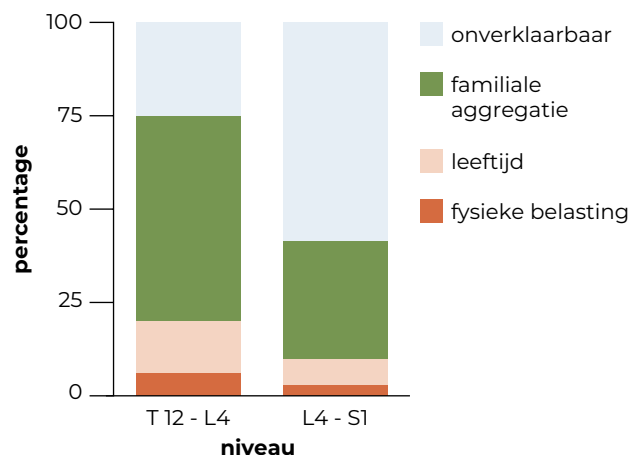
ontstaan van discusdegeneratie.⁸ Friberg en Hirsch echter vonden al in 1949, gebruikmakend van röntgenfoto's, in een studie onder meer dan vijftienduizend volwassenen geen bewijs dat zwaar fysiek werk de directe oorzaak is voor het ontstaan van discusdegeneratie.²⁸ Zij hadden vooraf met behulp van kadaveronderzoek van honderd lumbale wervelkolommen uitgezocht welke kenmerken op röntgenfoto's correleren met discusdegeneratie (door hen gedefinieerd als een discus met scheuren in de anulus fibrosus). Ook bij eeniige tweelingen met een fors verschil in fysieke belasting, zowel door werk als door sport in het volwassen leven, is slechts een gering effect te zien op discusdegeneratie (zie figuur 1).⁷

Daartegenover staan studies die laten zien dat topsporters wel meer uitgesproken discusdegeneratie ontwikkelen, waaronder grotere afname van discushoogte en verder naar radiaal uitpuilen van de discus.^{8,29} Maar een gemiddelde historie van 26 jaar gewichtheffen (9000 actieve uren van 'maximaal' heffen) in een cohort van 124 topgewichtheffers, kan slechts 10 procent verklaren in de variatie van discusdegeneratie vergeleken met topschutters die nauwelijks aan gewichtheffen hebben gedaan.²⁹

In een studie met 553 participanten bij wie gekeken werd naar de dosis-responsrelatie tussen de optelsom van alle tilbelastingen in gewicht en tijdsduur tijdens het leven en het krijgen van lumbale discusdegeneratie, is wel gevonden dat het risico toeneemt bij een zwaarder tilverleden.³⁰ De duidelijkste dosis-responsrelatie is te zien op het niveau L5-S1. Een zwaar tilverleden is geassocieerd met een toegenomen odds-ratio van 2,5 voor dehydratie van de nucleus en van 4,5 voor afname van de discushoogte in vergelijking met een licht tilverleden.³⁰ Er is echter ook een observationele studie uit 2019 met 183 deelnemers in de leeftijd van 20 tot 70 jaar waarin geen verband gezien wordt tussen de blootstelling aan manueel tillen op het werk en de prevalentie van morfologische kenmerken van discusdegeneratie.³¹ De studie laat wel een constante associatie zien tussen een leeftijd boven de 45 jaar en meer aanwezigheid van allerlei morfologische kenmerken van discusdegeneratie.³¹ Conclusie: leeftijd is sterker geassocieerd met kenmerken van discusdegeneratie dan zware fysieke belasting.

Roken

Roken is de enige chemische blootstelling waarvan bekend is dat deze geassocieerd is met de start van discusdegeneratie.⁶ Bij het bestuderen van een cohort van eeniige tweelingen met verschillende rookgewoontes hebben rokers (32 pakjes per jaar) een discusdegeneratiescore van de lumbale disci die 18 procent hoger is dan hun niet-rokende tweelingbroer of -zus.³² De exacte



Figuur 1 De variantie van de totale discusdegeneratiescore verklaard door fysieke belasting, leeftijd en familiale aggregatie. Een groter deel is onverklaard voor de niveaus L4-S1. Naar: Battié et al. (2009)⁷.

pathofysiologische weg is niet duidelijk. Uit dierexperimenten is wel geconcludeerd dat de associatie tussen roken en discusdegeneratie niet berust op opgelopen DNA-schade door het roken, maar zeer waarschijnlijk gemedieerd wordt door negatieve effecten van het roken op de celfysiologie van de anulus fibrosus en nucleus pulposus.¹⁸ Het vermoeden is dat dit veroorzaakt wordt door toename van de stikstofoxideconcentratie in het bloed.¹⁸ De veranderde celfysiologie uit zich enerzijds in toenemende activatie van katabole matrixmetalloproteinasen (MMP's) en de pro-inflammatoire mediator IL-1 β en anderzijds in de afname van de aggregansynthese en verminderde expressie van antikatabole factoren (deze remmen de werking van MMP's af).^{18,33} De biochemische toestand van de discus verschuift hierdoor dus richting een katabool profiel.³³ De afname van de aggregansynthese in combinatie met de toegenomen afbraak ervan zal leiden tot een verminderde hydratatie van de discus.³³ Het gevolg is dat de hydrostatische eigenschappen van de discus verslechteren en deze kwetsbaarder wordt in het opvangen van compressiekrachten.³³ Conclusie: roken kan een negatief effect hebben op de fysiologie van de cellen van de anulus fibrosus en nucleus pulposus hetgeen resulteert in een meer katabole toestand van de discus met als gevolg een afnemende belastbaarheid van de discus.

Genetische factoren

Erfelijkheid is gedefinieerd als het aandeel van fenotypische variatie in een populatie als gevolg van onderliggende genetische factoren.³⁴ Het fenotype van een indi-

vidu is het totaal van alle waarneembare eigenschappen (kenmerken) en is het resultaat van de genetische aanleg (het genotype) van het individu en de invloed daarop van de omgeving. Op populatieniveau is erfelijkheid dus de mate waarin een fenotypische variatie van een bepaalde eigenschap te verklaren is door genetische factoren oftewel variatie in het DNA van verschillende personen. De ontwikkeling van kennis over de bijdrage van genetische factoren aan het ontstaan van discusdegeneratie bestaat grofweg uit drie tijdperiodes: (1) tijdperk van epidemiologisch onderzoek gebruikmakend van familiale achtergrond en tweelingen, (2) tijdperk van genomonderzoek gebruikmakend van DNA-polymorfisme om verdachte genen voor discusdegeneratie te identificeren en (3) tijdperk van functioneel onderzoek om vast te stellen hoe deze verdachte genen discusdegeneratie veroorzaken.¹²

Epidemiologisch onderzoek

In de jaren zestig van de vorige eeuw en de decennia daarna laten meerdere studies zien dat er een familiale predispositie is voor discusdegeneratie.¹² Mede vanwege de aangetoonde inconsistentie van de associatie tussen fysiek zware belasting en lumbale discusdegeneratie heeft de onderzoeksgroep van Battié en Videman in de jaren negentig besloten om tweelingen te gaan onderzoeken.^{11,35} In hun eerste gepubliceerde studie – twintig paar eeneiige tweelingen in de leeftijd van 36 tot 60 jaar – viel de gelijkheid op tussen de degeneratieve veranderingen van de lumbale disci van de tweelingbroers en -zussen.³⁵ De kenmerken van de degeneratieve veranderingen waren opvallend gelijk, evenals de specifieke lumbale niveaus waar de veranderingen optraden.³⁵ De beoordeelde kenmerken van discusdegeneratie waren: veranderingen van de eindplaten, uitdroging van de disci (signaalintensiteit), uitpuilen of hernië en verlies van discushoogte. Vervolgens hebben de onderzoekers via MRI-beelden van 115 paar eeneiige tweelingen geanalyseerd wat de relatieve effecten zijn op bovengenoemde kenmerken van leeftijd, familiale aggregatie^I en blootstelling aan omgevingsfactoren waarvan ze dachten dat die risicofactoren zijn voor discusdegeneratie.^{8,11} Meervoudige regressieanalyse liet zien dat familiale aggregatie het grootste relatieve effect heeft op de variantie^{II} in de totale discusdegeneratiescore

- I Het vaker voorkomen van bepaalde aandoeningen of ziektes binnen bepaalde families wordt familiale aggregatie genoemd. Dit kan het gevolg zijn van zowel genetische factoren als vroeg gedeelde omgevingsinvloeden.
- II De variantie is in de statistiek een maat voor de spreiding van een reeks waarden.

(= de optelsom van de verschillende kenmerken van discusdegeneratie) van de 115 paar eeneiige tweelingen (figuur 1).^{8,11} En toen bleken leeftijd en levenslange fysieke belasting door werk en sport een veel kleiner effect te hebben. Opvallend in figuur 1 is dat 77 procent van de variantie in discusdegeneratie tussen T12 en L4 te verklaren is, terwijl dit op de niveaus tussen L4 en S1 maar voor 44 procent geldt. Er zijn dus nog onbekende factoren die een rol spelen bij het ontstaan van discusdegeneratie. Het vermoeden is dat er naast onbekende factoren ook complexe interacties zijn tussen omgevingsfactoren en specifieke individuele fysieke kenmerken.⁷ Dat familiale aggregatie het grootste relatieve effect heeft op de variantie in de totale discusdegeneratiescore betekent dus dat het een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van discusdegeneratie. Dit suggereert genetische invloed, maar familiale aggregatie kan evengoed het gevolg zijn van familiale omgevingsfactoren. Een methode om hier onderscheid in te maken is de klassieke tweelingstudie. Dergelijke studies behelzen zowel eeneiige als twee-eiige tweelingen. Sambrook en collega's hebben in 1999 als eersten zo'n studie uitgevoerd.³⁶ Door kenmerken van lumbale discusdegeneratie op MRI-beelden te vergelijken van zowel eeneiige als twee-eiige tweelingen hebben ze geconcludeerd dat erfelijkheid, na correctie voor leeftijd, gewicht, lengte, roken, beroep en fysieke activiteit, voor 74 procent bepalend is voor de totale discusdegeneratiescore.³⁶ Later vonden Battié en collega's in een klassieke tweelingstudie met driehonderd paar eeneiige en twee-eiige tweelingen een bijdrage van erfelijkheid van 29 tot 54 procent op verschillende kenmerken van lumbale discusdegeneratie.³⁷ Er is wel verschil tussen de twee studies, want die van Sambrook bestond bijna alleen uit vrouwen van middelbare leeftijd en die van Battié met name uit mannen tussen de 35 en 70 jaar. Het heersende idee sinds eind vorige eeuw is dat genetische factoren een belangrijke rol spelen bij zowel de initiatie als de progressie van discusdegeneratie, al is de precieze mate van de genetische bijdrage nog onduidelijk.

Genoomonderzoek

Nadat duidelijk was geworden dat discusdegeneratie voor een groot deel erfelijk is, was de volgende stap het identificeren van de genetische varianten die daarbij betrokken zijn.¹³ Veel onderzoekers hebben geprobeerd genen^{III} en de locatie daarvan in het genoom^{IV} te vinden die geassocieerd

III Een gen is op te vatten als een natuurlijke eenheid van erfelijke informatie.

IV Het genoom is de naam voor de verzameling van alle genen in het DNA van een organisme. Bij de mens is dat één set van 46 chromosomen. Een gen is een stukje DNA op een chromosoom.

Genetische varianten van aggrecan

Zoals in deel 1 van dit tweeluik staat, is aggrecan een belangrijke bouwsteen van de discus.³⁹ De aan het centrale eiwit van aggrecan gebonden gesulfateerde glycosaminoglycanen (GAG's) zijn namelijk verantwoordelijk voor de osmotische druk van de discus die zorgt voor de hoge waterhoudendheid van met name de nucleus. Het deel van het aggrecan-gen dat codeert voor het gebied van het centrale eiwit waaraan de GAG's binden, heeft een 'lengte'-SNP.⁴⁰ Dit betekent dat dit deel van het gen kan verschillen in het aantal nucleotiden, hetgeen resulteert in verschillende lengten van het centrale eiwit.⁴⁰ Het gevolg hiervan is dat er variatie is in het aantal gebonden GAG's in aggrecan bij verschillende individuen.⁴⁰ Mensen bij wie het aggrecan-gen een lengte-SNP heeft dat resulteert in een korter centraal eiwit, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van discusdegeneratie.¹³ Het vermoeden is dat de disci van deze mensen kwetsbaarder zijn in het opvangen van externe krachten.⁵

zijn met discusdegeneratie.¹² Onderzoek hiernaar loopt sinds het eind van de jaren negentig en is nog zeer actueel.^{13,19,20,34} Alle relevante studies gebruiken het verschil in enkel-nucleotide-polymorfie (in het Engels 'single-nucleotide polymorphism', SNP).¹² Een SNP is een variatie van een enkele nucleotide^v lang – een polymorfie – die zich op een specifieke positie bevindt in het genoom.¹² Er is bijvoorbeeld sprake van een SNP als de DNA-volgorde van een gen coderend voor een specifiek eiwit, zowel AAGCCTA als AAGCTTA kan zijn. Met associatiestudies valt op te sporen of een SNP, ook wel genetische variant genoemd, geassocieerd is met discusdegeneratie. Een van de eerst ontdekte genen met een SNP dat met discusdegeneratie is geassocieerd, is het gen dat codeert voor aggrecan.³⁸ Het betreft dan de varianten van dit gen die coderen voor een kleinere lengte van het centrale eiwit van aggrecan (zie kader). Bij mensen met deze genetische varianten komt discusdegeneratie dus vaker voor. Naast het gen dat codeert voor aggrecan zijn er onder-tussen tientallen kandidaat-genen geïdentificeerd die geassocieerd zijn met discusdegeneratie.^{9,12,19,20} Hierin is onderscheid te maken in drie groepen: (1) genen die

gerelateerd zijn met de structurele componenten van de discus, zoals de genen voor aggrecan en de verschillende types collageen, (2) genen die gerelateerd zijn met de productie van cytokinen of degraderende enzymen van de extracellulaire ruimte, zoals de genen voor IL-1 β en MMP-3, en (3) genen die gerelateerd zijn met andere bindweefsels zoals bot en indirect gerelateerd zijn met discusdegeneratie, zoals het gen voor de receptor van vitamine D.^{9,12}

Functioneel onderzoek

Functioneel onderzoek van geassocieerde genen behelst studies die ophelderen hoe de geassocieerde oftewel 'verdachte' genen leiden tot discusdegeneratie.¹² Het gaat dus om het in kaart brengen van hoe het mechanisch of biochemisch functi-oneren van de discus verschilt bij mensen met geassocieerde genen voor discusdegeneratie met dat bij mensen die deze geassocieerde genen niet hebben. Deze studies zijn belangrijk voor het doorgronden van de processen die spelen bij discusdegeneratie en deze kennis kan nuttig zijn voor de preventie van discusdegeneratie.¹² Dit soort onderzoek is echter uiterst moeilijk uit te voeren en is nog in ontwikkeling.^{12,20}

Genetische ontstaansmechanismen van discusdegeneratie

De huidige stand van zaken is dat de etiologie van discusdegeneratie complex en multifactorieel is en dat de ontstaansmechanismen nog niet goed begrepen zijn.^{6,9,18} Het idee is wel dat van de risicofactoren de genetische factoren overheersen.^{6,9} Het is daarbij goed om te beseffen dat genetische studies meestal associatiestudies zijn. De conclusie in zo'n studie is bijvoorbeeld dat personen in de onderzochte populatie met een bepaalde SNP van gen X – bijvoorbeeld coderend voor collageen type I of aggrecan – een drie keer zo grote kans hebben op het ontwikkelen van discusdegeneratie dan de personen die dat SNP niet hebben. De werkelijke oorzaak of oorzaken van discusdegeneratie is/zijn hiermee niet gegeven.

Gezien allerlei gevonden genetische associaties wordt er in de literatuur wel gespeculeerd over hoe de start en pathogenese van discusdegeneratie zouden kunnen verlopen. Dit zijn dus theoretische constructen, want ze zijn (nog) niet bevestigd door functionele studies. Feng en collega's (2016) formuleren het als volgt:⁹ 'Genetische factoren veroorzaken met of zonder de aanwezigheid van andere risicofactoren discusdegeneratie door mechanische en biologische mechanismen.' Dat zou volgens hen als volgt kunnen verlopen: 'Genetische defecten resul-teren in structurele en functionele veranderingen van de verschillende types collageen waaruit de discus is opge-

^v Een nucleotide is een onderdeel van het DNA en bestaat uit de base adenine (A), guanine (G), thymine (T) of cytosine (C).

bouwd. Hierdoor worden de mechanische eigenschappen van de discus ondergraven en dit maakt de discus kwetsbaarder voor belasting. Daarbij kunnen deze abnormale mechanische eigenschappen van de discus negatieve effecten hebben op het metabolisme van de discus, hetgeen zich uit in afgenomen anabole activiteit en toegenomen katabole activiteit van de structurele eiwitten in de extracellulaire matrix, wat vervolgens leidt tot discusdegeneratie' (figuur 2).⁹

Zoals eerder beschreven zijn er ook met discusdegeneratie geassocieerde genen die gerelateerd zijn aan de productie van cytokinen of katabole enzymen (MMP's) van de discus. Het lijkt logisch dat onder de vlag van deze geassocieerde genen de start en pathogenese van discusdegeneratie anders zal verlopen dan in de situatie van geassocieerde genen die gerelateerd zijn met de structurele componenten van de discus.¹² Dit betekent dus dat er meerdere genetische wegen zijn die tot discusdegeneratie kunnen leiden. Aangezien functionele studies gericht op het ontrafelen van deze wegen/mechanismen nog in de kinderschoenen staan,¹² blijft het voorlopig dus bij theoretische constructen over de start en pathogenese van discusdegeneratie zoals weergegeven in figuur 2.

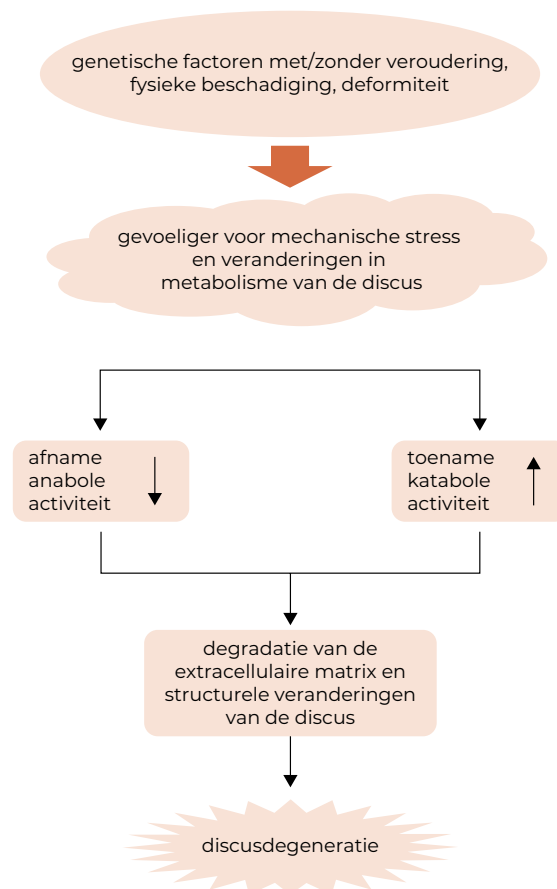
Lage rugpijn bij discusdegeneratie

Al meer dan tweehonderd jaar is lage rugpijn geassocieerd met discusdegeneratie.⁴¹ Grote populatiestudies hebben laten zien dat de kans op lage rugpijn toeneemt met de ernst van de discusdegeneratie.⁴²⁻⁴⁶ Op individueel niveau is het echter niet mogelijk om aan de hand van de ernst van discusdegeneratie, vastgesteld via beeldvorming, te voorspellen of de persoon asymptomatisch (geen lage rugpijn) of symptomatisch (wel lage rugpijn) is.⁴ De vraag is nu wat wél kan voorspellen of iemand wel of geen lage rugpijn heeft bij discusdegeneratie. Het antwoord ligt in de biochemische toestand van de discus, namelijk de aanwezigheid van (pro-)inflammatoire moleculen die zorgen voor een ontstekingsreactie en daarmee voor perifere en centrale sensitisatie.

Deze paragraaf start met de pathomorfologie van de pijnlijke gedegeneerde discus, vervolgens wordt kort ingegaan op perifere en centrale sensitisatie en de paragraaf sluit af met de pathogenese van de pijnlijke (symptomatische) gedegeneerde discus.

Pathomorfologie van de gedegeneerde discus

Een gezonde discus kent alleen afferente innervatie van de buitenste drie lamellen van de annulus fibrosus en van het centrale deel van de eindplaten.⁴⁷⁻⁴⁹ Deze innervatie is in staat tot nociceptie (zie kader).⁵⁰ Kenmerkend voor



Figuur 2 Theoretisch construct voor het ontstaan van discusdegeneratie door genetische factoren. Naar: Feng et al. (2016)⁹.

een gedegeneerde discus is dat de innervatie niet beperkt blijft tot de buitenste drie lamellen, maar dat er nieuwe sensorische neuronen (neo-innervatie) dieper de discus in groeien, evenals nieuwe bloedvatjes (neovascularisatie).^{4,49-51} Deze nieuwe zenuwen en bloedvaten lopen langs de randen van de al eerder ontstane fissuren in de annulus en kunnen tot in de nucleus lopen.^{4,49-51} Net als de neuronen in de buitenste lamellen zijn de nieuw gevormde neuronen nociceptoren.⁵² Gebleken is dat de dichtheid van nieuwe bloedvaten en zenuwen groter is naarmate de Pfirrmann-gradatie^{VI} van discusdegeneratie hoger is.⁴⁹

De neo-innervatie staat sterk onder invloed van de concentraties aggrecan en 'nerve growth factor' (NGF).

VI De Pfirrmann-classificatie beoordeelt de discus aan de hand van MRI op de kenmerken homogeniteit en helderheid van de nucleus pulposus, de overgang tussen de nucleus pulposus en de annulus fibrosus, en de hoogte van de discus. Er zijn vijf gradaties (zie deel 2 van dit tweeluik).

Nociceptie

Nociceptie is het proces dat sterke chemische, temperatuur of mechanische stimuli worden waargenomen door gespecialiseerde perifere neuronen, die nociceptoren heten.^{53,54} De cellen van nociceptoren liggen in het dorsale 'root ganglion' (DRG), in het Nederlands het spinale ganglion genoemd. Onder normale omstandigheden worden nociceptoren, bestaande uit middelgrote, gemyeliniseerde A δ -vezels en langzaam geleidende, dunne, niet-gemyeliniseerde C-vezels, alleen geëxciteerd door stimuli in het schadelijke bereik.^{53,54}

Rol van aggrecan

Bekend is dat er op plaatsen in het lichaam waar de concentratie proteoglycanen hoog is, met name van aggrecan, nooit zenuwen of vaatjes lopen.⁴⁹ Tevens worden er nooit bloedvatjes gevonden op plaatsen waar, constant of intermitterend, een hoge hydrostatische druk heerst; de vaatjes zouden door de hoge druk in elkaar gedrukt worden.^{49,50,55} Dit maakt begrijpelijk dat er in een gezonde discus alleen neuronen en bloedvaten lopen in de periferie van de annulus fibrosus, en niet in de andere delen van de discus. In die delen wordt de hydrostatische druk tijdens belasting van de wervelkolom immers geregeld te hoog, en bovendien is de concentratie aggrecan te hoog voor de aanwezigheid van neuronen en bloedvaten. Dat er in een gedegenererde discus wel bloedvaten en neuronen kunnen ingroeien tot in de nucleus, komt doordat in de fissuren van de annulus fibrosus van een gedegenererde discus de concentratie aggrecan lager is, net als de daar optredende hydrostatische druk. Experimenten met gedegenererde disci van kadavers laten zien dat bij belasting van de discus de hydrostatische druk ter hoogte van de fissuren rond de 40 procent lager ligt dan in de delen van dezelfde discus waar geen fissuren lopen.⁵⁰ Ook is ter hoogte van de fissuren de concentratie proteoglycanen zo'n 40 tot 50 procent lager dan in de delen van de discus die 'normaal' zijn.^{49,50} De ingroei van nieuwe bloedvaten en zenuwvezels in de fissuren van een gedegenererde discus wordt dus zowel chemisch als mechanisch geleid door de lage concentratie proteoglycanen en lage hydrostatische druk in de fissuren.^{49,50}

Rol van NGF

Neo-innervatie in de fissuren van de annulus fibrosus treedt niet alleen op door de lage concentratie van aggrecan, maar ook door de toegenomen expressie van de groeifactor nerve growth factor (NGF).^{24,56,57}

Deze groeifactor stimuleert namelijk neo-innervatie.^{24,56,57} De productie van NGF zelf wordt geïnduceerd door de aanwezigheid in de degenererende discus van vooral de ontstekingsmediator IL-1 β .^{24,56,58} Afgezien van de extra productie van NGF stimuleert IL-1 β zelf ook nog direct de ingroei van extra zenuwweefsel.^{58,59}

Perifere sensitisatie

In pathologische situaties, zoals infectie, weefselschade of inflammatie, worden nociceptoren gesensitiseerd.^{53,54,60,61} Dit uit zich in hyperalgesie (een heftige pijnrespons bij licht pijnlijke stimuli) en allodynie (pijn als respons op normaal gesproken niet-pijnlijke stimuli).^{53,54,60} Een voorbeeld van het laatste is mechanische allodynie, hetgeen kan optreden in een gedegenererde discus. Dit betekent dat er een pijnlijke respons is op een normaal gesproken onschuldige mechanische prikkel.⁶⁰ Er is sprake van perifere sensitisatie als nociceptoren hyperalgesie en allodynie vertonen.^{53,60}

Centrale sensitisatie

Aanhoudende nociceptieve input kan resulteren in de ontwikkeling van centrale sensitisatie die gekenmerkt wordt door zowel hyperactiviteit als hyperexcitabiliteit van neuronen van de hersenen en het ruggenmerg.⁶² Centrale sensitisatie is operationeel gedefinieerd als een versterking van neurale signalering binnen het centrale zenuwstelsel dat pijnhypersensitiviteit ontlokt.^{63,64} Centrale sensitisatie wordt voorgesteld als een breed concept dat niet alleen sensitisatie op ruggenmergniveau reflecteert, maar ook verhoogde activiteit van afdalende faciliterende pijnbanen, verlies van afdalende anti-nociceptieve mechanismen, overactiviteit in de neuromatrix en op de lange termijn potentiëring van neurale synapsen in de cortex.⁶³

Ruis in het sensorische systeem

Een op dit moment populair concept binnen de fysiotherapie is dat bij veel patiënten met chronische lage rugpijn en chronische artrosepijn centrale sensitisatie gezien moet worden als 'ruis' in het sensorische systeem.^{63,65} De pijn wordt dus niet gezien als reflectie van lokale weefselbeschadiging. Dit betekent dat binnen dit concept perifere nociceptieve input geen voorwaarde is voor centrale sensitisatie. Op zich is het vreemd dat dit concept zo populair is onder praktiserende fysiotherapeuten, want de auteurs van deze zienswijze (pijnonderzoekers) geven in hun oorspronkelijke artikelen aan dat dit slechts voor een subgroep (maximaal 25%) van patiënten met lage rugpijn en artrose opgaat.⁶³ Mogelijk dankt dit concept zijn populariteit aan de vele nascholingscursussen en gepubliceerde artikelen van de

laatste jaren die gericht zijn op centrale sensitisatie bij patiënten met chronische lage rugpijn en artrose-pijn.^{63,64,66-68}

Continue perifere nociceptieve input als voorwaarde voor centrale sensitisatie

Kraakbeenonderzoekers denken heel anders over de oorzaak van centrale sensitisatie bij artrose. Volgens hen is er voor het overgrote deel van de patiënten met artrose overtuigend klinisch bewijs dat continue perifere nociceptieve input van het aangedane gewricht de pijn en ook de eventuele aanwezige centrale sensitisatie aanstuurt.^{53,54} Ze wijzen op het grote belang van perifere mechanismen (zoals sensitisatie van nociceptoren, neo-innervatie en neo-vascularisatie) en op de belangrijke rol voor cellen van het aangeboren immuunsysteem, om de pijn bij artrose te begrijpen.^{53,54,69-71} Dit wordt ondersteund door het gegeven dat gewrichtsvervanging, waarmee de perifere nociceptieve input wordt verwijderd, bij de meerderheid van de patiënten resulteert in een snelle afname van pijn en is geassocieerd met omkering van tekenen van centrale sensitisatie, inclusief die in de hersenen.^{53,54} In een systematische review blijkt dat succesvolle pijnafname bij een totale heupprothese op 93 procent ligt en bij een knieprothese op 80 procent.⁷² Net zoals pijn bij knie- en heupartrose meestal gestuurd wordt door perifere nociceptieve input, geldt dit voor discogene lage rugpijn (zie hierna).^{24,73,74}

Betekenis voor fysiotherapie

Gezien de populariteit van het concept van centrale sensitisatie als ‘ruis in het sensorische systeem’ worden veel patiënten met lage rugpijn vanuit deze visie behandeld. Hierna wordt aan de hand van recente wetenschappelijke literatuur onderbouwd dat het aannemelijker is dat bij de meeste patiënten met lage rugpijn op basis van discusdegeneratie – dit is de grootste groep van de patiënten met (aspecifieke) lage rugpijn – de bron van de pijn in de lage rug zit. Dit betekent dat het van belang is om onderscheid te maken tussen beide groepen – een grote groep met rugpijn op basis van perifere nociceptieve input en een kleine groep met pijn op basis van centrale sensitisatie – en deze twee groepen passend te behandelen.

Pathogenese van de gedegenererde discus

In deze paragraaf wordt ingegaan op hoe een discus met discusdegeneratie de bron van lage rugpijn kan zijn. Zoals al beschreven is een gedegenererde discus gekenmerkt door de ingroei van nieuwe nociceptoren (neo-innervatie) en nieuwe bloedvaatjes (neovascularisatie) die vaak tot in de nucleus pulposus lopen. De neo-innervatie betekent dat in alle delen van

een gedegenererde discus pijngewaarwording mogelijk is, terwijl dit in een gezonde discus alleen geldt voor de buitenste drie lamellen van de anulus fibrosus.^{24,33,56,74} Daarnaast kan in alle delen van een gedegenererde discus, bijvoorbeeld na een nieuwe beschadiging, direct een ontstekingsproces ontstaan. Histologisch onderzoek heeft namelijk aangetoond dat de fissuren in de anulus fibrosus van een gedegenererde discus granulatie-weefsel bevatten waarin zich macrofagen en andere immuuncellen zoals mastcellen en B- en T-lymfocyten bevinden.^{4,51,55} Daarbij is het door de neovascularisatie van een gedegenererde discus ook mogelijk dat vrijkomende chemokinen (zie deel 2 van het drieluik) in zeer korte tijd in de hele discus nieuwe immuuncellen aantrekken.

Verskil symptomatische en asymptomatische gedegenererde discus

Wat maakt nu het verschil tussen een asymptomatische (geen lage rugpijn) degeneratieve discus en een symptomatische (wel lage rugpijn) degeneratieve discus? Het antwoord ligt in de biochemische toestand van een gedegenererde discus. Discogene lage rugpijn is namelijk sterk geassocieerd met de aanwezigheid van (pro-) inflammatoire moleculen, dus met aanhoudende lokale inflammatie.^{24,33,56,73,74} Diverse studies laten zien dat er significante verschillen zijn in (pro-)inflammatoire moleculen in relatie met wel of geen pijn en met de pijnintensiteit.^{51,56,75,76} Bij hogere concentraties van deze moleculen is er sprake van sterkere pijn. Kenmerkend voor inflammatie van de discus is dat de lokale nociceptoren gesensitiseerd zijn. Dit betekent dus dat er sprake is van perifere sensitisatie en dat er onder andere mechanische allodynie optreedt. Dit verschijnsel is heel herkenbaar bij patiënten met lage rugpijn. De minste of geringste toename van belasting op de lage rug kan al pijn oproepen. Dit maakt het begrijpelijk dat mensen met lage rugpijn vaak zeer voorzichtig bewegen. Bij het ontstaan van de perifere sensitisatie van de gedegenererde discus spelen de pro-inflammatoire mediators IL-1 β en TNF- α een belangrijke rol.^{53,54,60} Zij zorgen namelijk zowel direct als indirect voor de sensitisatie van de nociceptoren in de gedegenererde discus (zie kader).^{53,54,60}

Het verschil tussen een patiënt met symptomatische discusdegeneratie en asymptomatische discusdegeneratie zit dus in het aan of juist uit staan van de lokale inflammatie. Hiermee rekening houdend is de logische vraag voor de fysiotherapie: Hoe is het fysiotherapeutisch te bewerkstelligen dat een patiënt met lage discogene rugpijn asymptomatisch wordt? Daarover gaat de laatste paragraaf van dit artikel.

Sensitisatie van nociceptoren door IL-1 β en TNF- α

IL-1 β en TNF- α induceren de expressie van pijn-gerelateerde moleculen, zoals bijvoorbeeld cyclo-oxygenase (COX).^{24,41,56} Het door discuscellen en aanwezige immuuncellen tot expressie gebrachte COX zet vervolgens lokale macrofagen aan tot het synthetiseren van prostaglandine 2 (PGE₂). Dit is een ontstekingsmediator en zorgt voor sensitisatie van nociceptoren.⁷⁷ Naast deze indirecte manier van nociceptor-sensitisatie via inflammatie, sensitiseren de pro-inflammatoire mediators IL-1 β en TNF- α de nociceptoren ook nog direct.^{53,54,60} Op het perifere uiteinde van het axon van de nociceptoren bevinden zich namelijk receptoren die gevoelig zijn voor IL-1 β en TNF- α en bij waarneming ervan sensitiseren de nociceptoren.^{53,54,60} Verder speelt ook NGF nog een belangrijke rol bij nociceptor-sensitisatie, zowel als er weefschade is opgetreden als bij aanhoudende inflammatie.^{53,54,57,60}

Behandeling van een patiënt met discogene lage rugpijn

Tot slot is hier een korte beschrijving van de fysiotherapeutische behandeling van een patiënt met lage rugpijn op basis van een symptomatische degeneratieve discus en de overwegingen daarbij.

Casus

In figuur 3 is een MRI-opname te zien van ernstige discusdegeneratie L4-L5 met daarbij spondylolisthesis op niveau L4-L5 op basis van spondylolyse van L4. Het betreft de lumbale wervelkolom van een 47-jarige vrouw. Sinds vijf maanden heeft zij hevige pijn van de lage rug, zonder neurologische symptomen. Zij kan nauwelijks vooroverbukken door de pijn, ervaart bij het staan sterke pijn in de onderrug en kan bijna niets tillen door de extra pijn die dan ontstaat. Er zijn echter ook perioden dat zij minder moeite heeft met staan, zittend haar tas naast zich kan oppakken, haar schoenen makkelijk aantrekt en haar rug niet constant 'in de weg zit'.

Overwegingen en behandelstrategie

Waardoor wordt het verschil tussen een periode met weinig en veel klachten gekenmerkt? Het is niet te verwachten dat beeldvorming van de lage rug er in een pijnlijke periode anders uit zal zien dan in een niet-pijnlijke periode. Van uitgaande dat de discus L4-L5 de bron

van de pijn is, is de verwachting op basis van de inhoud van dit artikel dat er 'up-regulatie' van (pro-) inflammatoire moleculen aanwezig is in de discus L4-L5. Hierdoor zijn de nociceptoren in de discus gesensitiseerd, met als gevolg dat de patiënt via mechanische allodynie bij de minste of geringste belasting van de lage rug pijn ondervindt.

Hoe is nu te bewerkstelligen dat de lage rug bij deze patiënt asymptomatisch wordt? Zoals besproken in deel 2 van het drieluik zijn discuscellen in staat zowel chemische als mechanische signalen uit hun omgeving waar te nemen. De geneeskunde maakt via medicijnen, oraal ingenomen of via lokale injecties, gebruik van de chemische weg om discuscellen en betrokken immuuncellen te 'bereiken' (zie kader) en de fysiotherapeut heeft de mechanische weg tot zijn beschikking. Gezien de inhoud van dit artikel lijkt het de 'kunst' van de fysiotherapeutische behandeling bij discogene lage rugpijn om het discusweefsel mechanisch zo te prikkelen dat de sensitisatie van lokale nociceptoren afneemt.

Dit komt neer op het doven van de inflammatie die zorgt voor de perifere sensitisatie van de nociceptoren. Met andere woorden: via mechanische weg de discus-cellen en lokale immuuncellen zo zien te 'verleiden' dat de inflammatie dooft.

Doel behandeling

Het eerste doel van de gehele aanpak is het discusweefsel en dus de discuscellen mechanisch zo te prikkelen dat de discuscellen in een anabole toestand worden gebracht. Dit komt neer op het voorkomen van nieuwe weefsel-schade of mechanische stress van discuscellen zodat er geen nieuwe DAMP's (zie kader) ontstaan met als reactie productie van pro-inflammatoire cytokinen door discuscellen en immuuncellen. Indien dit lukt, leidt dit tot afname van de perifere sensitisatie van de nociceptoren in de discus. Dit betekent dat de mechanische allodynie en hyperalgesie verdwijnen en ook de eventuele centrale sensitisatie die berust op de lokale nociceptieve input. Als de perifere sensitisatie afneemt, zal de belastbaarheid van de lage rug toenemen door het verdwijnen van de mechanische allodynie en kunnen activiteiten en bewegingen weer zonder pijn uitgevoerd worden. Dit betekent dat de degeneratieve discus asymptomatisch is geworden. Mochten er activiteiten zijn (zoals langdurig onderuit gezakt zitten, bepaalde tilacties, lang wandelen enz.) die de klachten (nog) opwekken, dan kan de patiënt proberen die te vermijden of er handig mee om te gaan, zoals tussendoor even zitten bij lang wandelen. Het tweede doel is de belastbaarheid van de discus vergroten door in te spelen op het vermogen van collageen vezels om hun oriëntatie aan te passen op geleide van de richting van de heersende trekkrachten.

Geneeskunde bij discogene lage rugpijn

Naast operatieve opties heeft de geneeskunde samengevat twee conservatieve mogelijkheden bij discogene lage rugpijn. De ene aanpak is gericht op ontstekingsremming en pijnstilling, de andere op regeneratie van de discus. Opioiden, paracetamol, klassieke NSAID's (o.a. naproxen, diclofenac en ibuprofen) en biologicals (zoals NGF-remmers, TNF- α -remmers en IL-1-remmers) horen bij de aanpak gericht op ontstekingsremming en pijnstilling.^{24,55,70} De biologicals zijn nog in de onderzoeksfase en worden klinisch nog nauwelijks toegepast.

De aanpak gericht op regeneratie van de discus bijvoorbeeld door het lokaal inspuiten van hematopoëtische stamcellen of het inspuiten van discuscellen van een foetus, is tot op heden niet succesvol.^{55,78} Na twintig jaar intensief wereldwijd onderzoek naar de regeneratie van gewrichtskraakbeen (artrose) is recent de conclusie getrokken dat dit qua klinische toepassing niets opgeleverd heeft en er een andere ingang gezocht moet worden.⁷⁹ Het vermoeden is dat dit komt door de zeer trage turn-over van de collageen matrix van kraakbeen. Aangezien de studies naar de regeneratie van de discus vergelijkbaar zijn met die van kraakbeen en ook de snelheid van turn-over van de collageen matrix van de discus vergelijkbaar is met die van kraakbeen, is de kans erg klein dat regeneratie van disci in de toekomst wel succesvol wordt.

Hypothetisch is het dus voorstelbaar dat de vezels van het collageen netwerk van de discus, hoewel beschadigd, op geleide van de vervormingen die optreden bij niet-beschadigende belastingen en/of bewegingen zich herschikken en dat de discus daardoor beter bestand wordt tegen het opvangen van inwerkende krachten.

Uitvoering behandeling

Samen met de patiënt gaat de therapeut op zoek naar 'de gebruiksaanwijzing' van de lage rug, waarbij ze er rekening mee houden dat de gebruiksaanwijzing in de loop van de tijd kan veranderen. Het komt min of meer neer op het in kaart brengen van activiteiten – bewegingen, belastingen, houdingen – die de rugklachten oproepen en activiteiten waarmee de rug juist prettiger aanvoelt. Daarbij is het advies om de pijnopwekkende activiteiten zoveel mogelijk te vermijden en de activiteiten waardoor de rug prettiger aanvoelt juist wel uit te voeren.

DAMP's en PAMP's

Het aangeboren immuunsysteem biedt de eerste lijn van verdediging tegen zowel pathogenen (zoals bacteriën en virussen) als weefselbeschadiging door het orkestreren van de ontstekingsrespons.⁷¹ Om deze functie te realiseren zijn cellen van het aangeboren immuunsysteem uitgerust met 'pattern recognition receptors' (PRR's). Deze receptoren herkennen bepaalde moleculaire structuurkenmerken van pathogenen ('pathogen-associated molecular patterns', PAMP's) en ook moleculaire structuurkenmerken die geassocieerd zijn met weefselbeschadiging, celstress en celdood ('danger-associated molecular patterns', DAMP's).⁷¹ Fragmenten van beschadigde extracellulaire eiwitten, eiwitten die vrijkomen uit beschadigde cellen en ook bepaalde moleculen die cellen produceren als ze onder stress staan, zijn voorbeelden van DAMP's.⁵⁸ De laatste jaren is steeds duidelijker geworden dat niet alleen immuuncellen, maar ook andere cellen zoals kraakbeencellen en discuscellen PRR's op hun celmembranen hebben die DAMP's herkennen en hierop kunnen reageren met een ontstekingsrespons.⁷¹



Figuur 3 MRI-opname met ernstige discopathie L4-L5 en spondylolisthesis L4-L5 op basis van spondylolyse L4.

Allicht geeft de therapeut uitleg over de reden om deze strategie te volgen. Verder geeft de therapeut het advies om gedurende de dag juist wel de onderrug (zittend) hol en bol te maken en in stand wat naar links en rechts te wiegen. 'Je kunt deze oefeningen niet te vaak doen, maar wel te wild.' In elk geval moet de patiënt piekbelastingen van de lage rug vermijden. Daarnaast behandeling op de behandelbank (maximaal tweemaal per week, met een voorkeur voor eenmaal per 7-10 dagen) die bestaat uit rustige passieve flexie- en extensiebeweging van de onderrug in zit of zijlig met zo volledig mogelijke bewegingsuitslagen zodat het discussweefsel alle vervormingen doormaakt die mogelijk zijn.

Met deze behandelstrategie wordt lage rugpijn in deze casus na enkele weken teruggebracht naar een acceptabel niveau.

Conclusie

Het drieluik over het 'zware' leven van de lumbale disci intervertebrales is geschreven om onderbouwd een lans te breken voor een fysiotherapeutische aanpak van een patiënt met specifieke lage rugpijn waarbij ingezet wordt op het beïnvloeden van de lokale structuren van de lumbale wervelkolom. Dit laatste deel laat zien dat symptomatische discusdegeneratie sterk geassocieerd is met de aanwezigheid van (pro-)inflammatoire moleculen ofwel met aanhoudende lokale inflammatie. Er zijn zeer sterke aanwijzingen dat lage rugpijn bij discusdegeneratie wordt gegenereerd en onderhouden door continue perifere nociceptieve input van gesensitiseerde lokale nociceptoren ten gevolge van aanhoudende lokale inflammatie. Vanuit theoretisch perspectief lijkt het daarom het meest logisch dat fysiotherapie bij discogene lage rugpijn zich via mechanische weg richt op het verminderen van de lokale inflammatie van de discus. Het uiteindelijke doel is afname van sensitisatie van de lokale nociceptoren en daardoor vermindering van de discogene lage rugpijn en toename van de belastbaarheid van de lage rug.

www.physios.nl

- Bijlage 1. Verder lezen: Oichi T, et al. Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine*. 2020;3(1):1-9.
- Bijlage 2. Verder lezen: Lyu FJ, et al. Painful intervertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions. *Bone Res*. 2021;9(1):1-14.

Relevante artikelen in het Physiosarchief

- Nijs J. Fysiotherapie bij centrale sensitisatiepijn: bottom-up of top-downbehandeling? *Physios* 2014;6(4):4-11.
- Meer P van der. Het 'zware' leven van de lumbale disci intervertebrales. Deel 1. Functionele anatomie. *Physios* 2020;12(3):4-11.
- Meert L, et al. Nociplastische pijn bij knieartrose. *Physios* 2021;13(2):15-26.
- Meer P van der. Het 'zware' leven van de lumbale disci intervertebrales. Deel 2. Discusdegeneratie. *Physios* 2021;13(4):32-42.

Literatuur

1. Van der Meer. PW. De rug verdient meer aandacht. *Fysiopraxis*. 2019(november):8-11.
2. Staal JB, Hendriks EJM, Heijmans M, et al. KNGF-richtlijn Lage rugpijn. Verantwoording en toelichting, update 2017. Geraadpleegd op 27-01-2022, van: <https://www.kngf2.nl/binaries/content/documents/kngf-kennisplatform/producten/richtlijnen/lage-rugpijn/lage-rugpijn/kngfextranet%3Adownload%5B2%5D>.
3. Swart NM, Apeldoorn AT, Conijn D, et al. KNGF-richtlijn Lage rugpijn en lumbosacraal radiculair syndroom. Amersfoort: KNGF/VvoCM, 2021.
4. Peng B, Wu W, Hou S, et al. The pathogenesis of discogenic low back pain. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(1):62-7.
5. Rustenburg CME, Emanuel KS, Peeters M, et al. Osteoarthritis and intervertebral disc degeneration: quite different, quite similar. *JOR Spine*. 2018;1(4):e1033.
6. Oichi T, Taniguchi Y, Oshima Y, et al. Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. *JOR Spine*. 2020;3(1):1-9.
7. Battié MC, Videman T, Kaprio J, et al. The Twin Spine Study: contributions to a changing view of disc degeneration. *Spine J*. 2009;9(1):47-59.
8. Battié MC, Videman T, Parent E. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetic influences. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(23):2679-90.
9. Feng Y, Egan B, Wang J. Genetic factors in intervertebral disc degeneration. *Genes Dis*. 2016;3(3):178-85.
10. Battié MC, Videman T. Lumbar disc degeneration: epidemiology and genetics. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(Suppl 2):3-9.
11. Battié MC, Videman T, Gibbons LE, et al. 1995 Volvo Award in Clinical Sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(24):2601-12.
12. Kawaguchi Y. Genetic background of degenerative disc disease in the lumbar spine. *Spine Surg Relat Res*. 2018;2(2):98-112.

13. Munir S, Rade M, Määttä JH, Freidin MB, Williams FMK. Intervertebral Disc Biology: Genetic Basis of Disc Degeneration. *Curr Mol Biol Reports*. 2018;4(4):143-150. doi:10.1007/s40610-018-0101-2
14. McLean, David; Pearce, Neil; Walls, Christopher B; Wigley RD. The “Twin Study” and the misunderstanding of epidemiology that clouds occupational associations and low back disorder. *N Z Med J*. 2011;126(137):100-110.
15. Rajasekaran S, Kanna RM, Senthil N, et al. Phenotype variations affect genetic association studies of degenerative disc disease: Conclusions of analysis of genetic association of 58 single nucleotide polymorphisms with highly specific phenotypes for disc degeneration in 332 subjects. *Spine J*. 2013;13(10):1309-1320. doi:10.1016/j.spinee.2013.05.019
16. Munir S, Freidin MB, Rade M, Määttä J, Livshits G, Williams FMK. Endplate defect is heritable, associated with low back pain and triggers intervertebral disc degeneration: A longitudinal study from Twinsuk. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(21):1496-1501. doi:10.1097/BRS.0000000000002721
17. Ruiz-Fernández C, Francisco V, Pino J, et al. Molecular relationships among obesity, inflammation and intervertebral disc degeneration: Are adipokines the common link? *Int J Mol Sci*. 2019;20(8). doi:10.3390/ijms20082030
18. Vergroesen PPA, Kingma I, Emanuel KS, et al. Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: A vicious circle. *Osteoarthr Cartil*. 2015;23(7):1057-1070. doi:10.1016/j.joca.2015.03.028
19. Trefilova V V., Shnayder NA, Petrova MM, et al. The role of polymorphisms in collagen-encoding genes in intervertebral disc degeneration. *Biomolecules*. 2021;11(9):1-19. doi:10.3390/biom11091279
20. Fiani B, Covarrubias C, Jarrah R. Genetic Predictors of Early-Onset Spinal Intervertebral Disc Degeneration: Part One of Two. *Cureus*. 2021;13(5):9-14. doi:10.7759/cureus.15182
21. Sobajima S, Kempel JF, Kim JS, et al. A Slowly Progressive and Reproducible Animal Model of Intervertebral Disc Degeneration Characterized by. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;30(1):15-24.
22. Stefanakis M, Luo J, Pollintine P, Dolan P, Adams MA. ISSLS prize winner: Mechanical influences in progressive intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(17):1365-1372. doi:10.1097/BRS.0000000000000389
23. Keorochana G, Johnson JS, Taghavi CE, et al. The effect of needle size inducing degeneration in the rat caudal disc: Evaluation using radiograph, magnetic resonance imaging, histology, and immunohistochemistry. *Spine J*. 2010;10(11):1014-1023. doi:10.1016/j.spinee.2010.08.013
24. Lyu FJ, Cui H, Pan H, et al. Painful intervertebral disc degeneration and inflammation: from laboratory evidence to clinical interventions. *Bone Res*. 2021;9(1). doi:10.1038/s41413-020-00125-x
25. Dolan P, Luo J, Pollintine P, Landham PR, Stefanakis M, Adams MA. Intervertebral disc decompression following endplate damage: Implications for disc degeneration depend on spinal level and age. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(17):1473-1481. doi:10.1097/BRS.0b013e318290f3cc
26. Moinuddin FM, Wahood W, Yolcu Y, et al. Lumbar Puncture Increases Risk of Lumbar Degenerative Disc Disease: Analysis From the Rochester Epidemiology Project. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2020;45(20):E1326-E1332. doi:10.1097/BRS.00000000000003595
27. Rade M, Määttä JH, Freidin MB, Airaksinen O, Karppinen J, Williams FM. Vertebral Endplate Defect as Initiating Factor in Intervertebral Disc Degeneration; Strong Association between Endplate Defect and Disc Degeneration in the General Population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018;43(6):412-419. doi:10.1097/brs.0000000000002352
28. Friberg S, Hirsch C. Anatomical and clinical studies on lumbar disc degeneration. *Acta Orthop*. 1949;19(2):222-242. doi:10.3109/17453674908991095
29. Videman T, Sarna S, Battié MC, et al. The long-term effects of physical loading and exercise lifestyles on back-related symptoms, disability, and spinal pathology among men. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(6):699-709. doi:10.1097/00007632-199503150-00011
30. Hung YJ, Shih TTF, Chen B Bin, et al. The dose-response relationship between cumulative lifting load and lumbar disk degeneration based on magnetic resonance imaging findings. *Phys Ther*. 2014;94(11):1582-1593. doi:10.2522/ptj.20130095
31. Violante FS, Zompatori M, Lovreglio P, Apostoli P, Marinelli F, Bonfiglioli R. Is age more than manual

- material handling associated with lumbar vertebral body and disc changes? A cross-sectional multicentre MRI study. *BMJ Open*. 2019;9(9):1-12. doi:10.1136/bmjopen-2019-029657
32. Battié MC, Videman T, Gill K, et al. 1991 volvo award in clinical sciences: Smoking and lumbar intervertebral disc degeneration: An MRI study of identical twins. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1991;16(9):1015-1021. doi:10.1097/00007632-199109000-00001
 33. Kadow T, Sowa G, Vo N, Kang JD. Molecular Basis of Intervertebral Disc Degeneration and Herniations: What Are the Important Translational Questions? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(6):1903-1912. doi:10.1007/s11999-014-3774-8
 34. Määttä JH, Kraatari M, Wolber L, et al. Vertebral endplate change as a feature of intervertebral disc degeneration: a heritability study. *Eur Spine J*. 2014;23(9):1856-1862. doi:10.1007/s00586-014-3333-8
 35. Battié MC, Haynor DR, Fisher LD, Gill K, Gibbons LE, Videman T. Similarities in degenerative findings on magnetic resonance images of the lumbar spines of identical twins. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 1995;77(11):1662-1670. doi:10.2106/00004623-199511000-00004
 36. Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: A magnetic resonance imaging study in twins. *Arthritis Rheum*. 1999;42(2):366-372. doi:10.1002/1529-0131(199902)42:2<366::AID-ANR20>3.0.CO;2-6
 37. Battié MC, Videman T, Levälahti E, Gill K, Kaprio J. Genetic and Environmental Effects on Disc Degeneration by Phenotype and Spinal Level. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(25):2801-2808. doi:10.1097/BRS.0b013e31818043b7
 38. Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, et al. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24(23):2456-2460. doi:10.1097/00007632-199912010-00006
 39. Meer PW van der. Het 'zware' leven van de lumbale disci intervertebrales. Deel 1: Functionele anatomie. *Physios*. 2020;(3):4-11.
 40. Roughley P, Martens D, Rantakokko J, Alini M, Mwale F, Antoniou J. The involvement of aggrecan polymorphism in degeneration of human intervertebral disc and articular cartilage. *Eur Cells Mater*. 2006;11:1-7. doi:10.22203/eCM.v011a01
 41. Risbud M V., Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: Pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):44-56. doi:10.1038/nrrheum.2013.160
 42. Bendix T, Kjaer P, Korsholm L. Burned-out discs stop hurting: fact or fiction? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(25):962-967. doi:10.1097/BRS.0b013e31818804b3
 43. Cheung KMC, Karppinen J, Chan D, et al. Prevalence and Pattern of Lumbar Magnetic Resonance Imaging Changes in a Population Study of One Thousand Forty-Three Individuals. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(9):934-940. doi:10.1097/BRS.0b013e3181a01b3f
 44. Raastad J, Reiman M, Coeytaux R, Ledbetter L, Goode AP. The association between lumbar spine radiographic features and low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):571-585. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.10.006
 45. Livshits G, Popham M, Malkin I, et al. Lumbar disc degeneration and genetic factors are the main risk factors for low back pain in women: The UK Twin Spine Study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1740-1745. doi:10.1136/ard.2010.137836
 46. De Schepper EIT, Damen J, Van Meurs JBJ, et al. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: The influence of age, gender, and individual radiographic features. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(5):531-536. doi:10.1097/BRS.0b013e3181aa5b33
 47. Fields AJ, Ballatori A, Liebenberg EC, Lotz JC. Contribution of the Endplates to Disc Degeneration. *Curr Mol Biol Reports*. 2018;4(4):151-160. doi:10.1007/s40610-018-0105-y
 48. Edgar MA. The nerve supply of the lumbar intervertebral disc. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2007;89(9):1135-1139. doi:10.1302/0301-620X.89B9.18939
 49. Lama P, Le Maitre CL, Harding IJ, Dolan P, Adams MA. Nerves and blood vessels in degenerated intervertebral discs are confined to physically disrupted tissue. *J Anat*. 2018;233(1):86-97. doi:10.1111/joa.12817
 50. Stefanakis M, Al-Abbasi M, Harding I, et al. Annulus fissures are mechanically and chemically conducive to the ingrowth of nerves and blood vessels. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(22):1883-

1891. doi:10.1097/BRS.0b013e318263ba59
51. Peng B, Hao J, Hou S, et al. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(5):560-566. doi:10.1097/01.brs.0000201324.45537.46
 52. Aoki Y, Ohtori S, Takahashi K, et al. Innervation of the lumbar intervertebral disc by nerve growth factor-dependent neurons related to inflammatory pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(10):1077-1081. doi:10.1097/00007632-200405150-00005
 53. Syx D, Tran PB, Miller RE, Malfait AM. Peripheral Mechanisms Contributing to Osteoarthritis Pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(2):1-11. doi:10.1007/s11926-018-0716-6
 54. Malfait AM, Miller RE, Miller RJ. Basic Mechanisms of Pain in Osteoarthritis: Experimental Observations and New Perspectives. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021;47(2):165-180. doi:10.1016/j.rdc.2020.12.002
 55. Molinos M, Almeida CR, Caldeira J, Cunha C, Gonçalves RM, Barbosa MA. Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *J R Soc Interface*. 2015;12(104). doi:10.1098/rsif.2014.1191
 56. Khan AN, Jacobsen HE, Khan J, et al. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1410(1):68-84. doi:10.1111/nyas.13551
 57. Denk F, Bennett DL, McMahon SB. Nerve Growth Factor and Pain Mechanisms. *Annu Rev Neurosci*. 2017;40:307-325. doi:10.1146/annurev-neuro-072116-031121
 58. Wang Y, Che M, Xin J, Zheng Z, Li J, Zhang S. The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother*. 2020;131(June). doi:10.1016/j.biopha.2020.110660
 59. Ohtori S, Miyagi M, Inoue G. Sensory nerve ingrowth, cytokines, and instability of discogenic low back pain: A review. *Spine Surg Relat Res*. 2018;2(1):11-17. doi:10.22603/ssrr.2017-0046
 60. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(7):533-548. doi:10.1038/nrd4334
 61. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-366. doi:10.1097/ALN.0000000000002130
 62. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth*. 2019;33(1):131-139. doi:10.1007/s00540-018-2579-4
 63. Lluch E, Torres R, Nijs J, Van Oosterwijck J. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: A systematic literature review. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2014;18(10):1367-1375. doi:10.1002/j.1532-2149.2014.499.x
 64. Sanzarello I, Merlini L, Rosa MA, et al. Central sensitization in chronic low back pain: A narrative review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016;29(4):625-633. doi:10.3233/BMR-160685
 65. Lluch Girbés E, Nijs J, Torres-Cueco R, López Cubas C. Pain Treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization. *Phys Ther*. 2013;93(6):842-851. doi:10.2522/ptj.20120253
 66. Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraef H, et al. Low back pain: Guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician*. 2015;18(3):E333-E346. doi:10.36076/ppj.2015/18/e333
 67. Nijs J, Clark J, Malfliet A, et al. In the spine or in the brain? Recent advances in pain neuroscience applied in the intervention for low back pain. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):S108-S115.
 68. Malfliet A, Kregel J, Coppieters I, et al. Effect of pain neuroscience education combined with cognition-targeted motor control training on chronic spinal pain a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):808-817. doi:10.1001/jamaneurol.2018.0492
 69. Miller RJ, Malfait AM, Miller RE. The innate immune response as a mediator of osteoarthritis pain. *Osteoarthr Cartil*. 2020;28(5):562-571. doi:10.1016/j.joca.2019.11.006
 70. Malfait AM, Miller RE, Block JA. Targeting neurotrophic factors: Novel approaches to musculoskeletal pain. *Pharmacol Ther*. 2020;211. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107553
 71. Miller RE, Scanzello CR, Malfait AM. An emerging role for Toll-like receptors at the neuroimmune interface in osteoarthritis. *Semin Immunopathol*. 2019;41(5):583-594. doi:10.1007/s00281-019-00762-3
 72. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of Prospective

- studies in unselected patients. *BMJ Open*. 2012;2(1):1-12. doi:10.1136/bmjopen-2011-000435
73. Ohtori S, Inoue G, Miyagi M, Takahashi K. Pathomechanisms of discogenic low back pain in humans and animal models. *Spine J*. 2015;15(6):1347-1355. doi:10.1016/j.spinee.2013.07.490
 74. Peng Y, Lv FJ. Symptomatic versus asymptomatic intervertebral disc degeneration: Is inflammation the key? *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2015;25(1):13-21. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2015012369
 75. Burke JG, Watson RWG, McCormack D, Dowling FE, Walsh MG, Fitzpatrick JM. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 2002;84(2):196-201. doi:10.1302/0301-620X.84B2.12511
 76. Richardson SM, Doyle P, Minogue BM, Gnanalingham K, Hoyland JA. Increased expression of matrix metalloproteinase-10, nerve growth factor and substance P in the painful degenerate intervertebral disc. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):1-8. doi:10.1186/ar2793
 77. Cunha JM, Cunha FQ, Poole S, Ferreira SH. Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-1 receptor antagonist. *Br J Pharmacol*. 2000;130(6):1418-1424. doi:10.1038/sj.bjp.0703434
 78. Kepler CK, Ponnappan RK, Tannoury CA, Risbud M V., Anderson DG. The molecular basis of intervertebral disc degeneration. *Spine J*. 2013;13(3):318-330. doi:10.1016/j.spinee.2012.12.003
 79. Malda J, Groll J, van Weeren PR. Rethinking articular cartilage regeneration based on a 250-year-old statement. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):571-572. doi:10.1038/s41584-019-0278-7
 80. Miller RE, Belmadani A, Ishihara S, et al. Damage-associated molecular patterns generated in osteoarthritis directly excite murine nociceptive neurons through toll-like receptor 4. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(11):2933-2943. doi:10.1002/art.39291