

Mechanismen achter het pijndempend effect van bewegen – scoping review

Afstudeerscriptie Fysiotherapie

Auteur(s)

Ylva Verhagen, 1750666

Elke Kwaspen, 1635379

Miek Greijmans, 1723472

Beoordelaar(s)

Daniel Jansen

Albère Köke

Inleverdatum

02-06-2021

©Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van Zuyd Hogeschool

Inhoudsopgave

Voorwoord	
Samenvatting.....	
1 Inleiding.....	1
2 Methode	4
2.1 Relevante studies zoeken	4
2.2 Studieselectie	5
2.3 Data-extractie	7
2.4 Resultaten verzamelen, samenvatten en rapporteren	7
3 Resultaten	9
3.1 Studieselectie	9
3.2 Resultaten verzamelen, samenvatten en rapporteren.....	10
3.2.1 Zenuwstelsel	24
3.2.2 Immuunsysteem	25
3.2.3 Cardiovasculair systeem.....	26
3.2.4 Musculoskeletaal systeem	26
3.2.5 Psychosociaal systeem	27
3.2.6 Hormoonstelsel.....	27
4 Discussie.....	29
Literatuurlijst	36
Bijlagen.....	44
Bijlage 1 – Zoekstrategieën databanken.....	44

Voorwoord

Voor u ligt onze afstudeerscriptie “Mechanismen achter het pijn dempend effect van oefentherapie – scoping review”, die een afsluiting vormt van de bachelor Fysiotherapie aan Zuyd Hogeschool te Heerlen. De afstudeerscriptie is tot stand gekomen in opdracht van Albère Köke (Adelante Revalidatiecentrum) en Zuyd Hogeschool.

Het mechanisme achter het pijn dempend effect van oefentherapie bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn en de dosering gekoppeld hieraan werden door middel van deze afstudeerscriptie onderzocht. De onderzoeksvragen zijn geformuleerd in overleg met opdrachtgever Albère Köke en Daniel Jansen, afstudeerbegeleider vanuit Zuyd Hogeschool. Tijdens onze stages hebben we regelmatig patiënten met chronische musculoskeletale pijn gezien. Sommige patiënten hadden na oefentherapie minder pijnklachten, terwijl andere patiënten in eerste instantie meer pijn kregen. De reacties van het lichaam op oefentherapie zijn soms lastig te verklaren. Dit is een van de redenen waarom dit onderwerp ons erg aansprak.

Deze afstudeerscriptie is tot stand gekomen onder begeleiding van Daniel Jansen en Albère Köke. Daniel Jansen heeft ons gedurende het gehele onderzoek begeleid en voorzien van uitgebreide feedback waar we hem voor bedanken. Daarnaast bedanken we Albère Köke voor de fijne overleggen en nuttige feedback.

Wij wensen u veel leesplezier toe,

Miek Greijmans, Elke Kwaspen en Ylva Verhagen

Heerlen, 2021

Samenvatting

Inleiding

Chronische musculoskeletale pijn vertegenwoordigt de meest voorkomende soort van chronische pijn. Oefentherapie is een bewezen effectieve behandeling ter pijnvermindering bij deze patiëntgroep. Een beter inzicht in de mechanisme achter oefentherapie en de dosering hiervan helpt bij de optimalisering van deze oefentherapie. Het doel van dit onderzoek is het verkennen van de beschikbare literatuur over dit onderwerp door middel van de volgende vragen: welke mechanismen en/of verklaringen over het pijn dempend effect van oefentherapie en/of fysieke activiteit worden in de literatuur beschreven bij patiënten met chronische musculoskeletale pijnklachten? Wat is er in deze literatuur bekend over de optimale dosering om pijnvermindering te realiseren gekoppeld aan deze mechanismen en/of verklaringen?

Methode

De methodiek van Levac et al. (2010) werd gebruikt voor het schrijven van dit onderzoek. Er werd op systematische wijze gezocht naar wetenschappelijke literatuur in de elektronische databanken Cinahl, Pubmed, PEDro en Cochrane. Artikelen werden gescreend op basis van in- en exclusiecriteria. De data uit geïnccludeerde artikelen werden geëxtraheerd en vervolgens in de resultaten overzichtelijk samengevat en gerapporteerd.

Resultaten

Zeventien artikelen werden geïnccludeerd. In totaal werden 57 mechanismen beschreven in deze artikelen. De mechanismen behoren tot de volgende systemen: zenuwstelsel (39%, n=22), immuunsysteem (26%, n=15), musculoskeletaal systeem (16%, n=9), hormoonsysteem (12%, n=7), psychosociaal systeem (5%, n=3) en cardiovasculair systeem (2%, n=1). Slechts één artikel beschreef de dosering gekoppeld aan een mechanisme. Dit mechanisme behoorde tot het zenuwstelsel en psychosociaal systeem.

Discussie

Aan de hand van de geïnccludeerde studies wordt een antwoord gegeven op de eerste onderzoeksvraag. Echter ontbreekt een specifiek antwoord op de tweede onderzoeksvraag, waardoor een gap in de literatuur wordt geconstateerd met betrekking tot dit onderwerp. Een beperking van deze scoping review is het excluderen van grijze literatuur wegens haalbaarheid. Vervolgonderzoek naar de grijze literatuur en mechanismen over chronische pijn in het algemeen worden aanbevolen.

1 Inleiding

Pijn is de minst begrepen, maar meest voorkomende klacht (Cranenburgh, 2012). Het wordt gedefinieerd als “een onplezierige sensorische en emotionele ervaring die wordt toegeschreven aan of geassocieerd wordt met iets dat overeenkomsten vertoont met feitelijke of mogelijke weefselschade” (Raja et al., 2020, p. 1977). Pijn die drie maanden of langer aanhoudt wordt beschouwd als chronische pijn (Treede et al., 2019). In de Zorgstandaard Chronische Pijn wordt het beschreven als “een persisterend, multifactorieel gezondheidsprobleem waarbij lichamelijke, psychische en sociale factoren in verschillende mate en in wisselende onderliggende samenhang bijdragen aan pijnbeleving, pijngedrag, ervaren beperkingen in het dagelijks functioneren en ervaren vermindering van kwaliteit van leven” (Perez et al., 2017, p. 10).

De Wereldgezondheidsorganisatie heeft chronische pijn opgenomen in de International Classification of Diseases-11 (ICD-11), een internationaal gehanteerde lijst van ziekten (Anesthesiologie, 2019). De International Association for the Study of Pain (IASP) heeft naar aanleiding hiervan een toepasbaar classificatiesysteem ontwikkeld voor de eerstelijnszorg en klinische setting gespecialiseerd in pijnmanagement (Treede et al., 2019). Treede et al. hebben een onderscheid gemaakt tussen primaire chronische pijn en secundaire chronische pijn. Hierin wordt primaire chronische pijn als een ziekte gezien, terwijl secundaire chronische pijn een gevolg is van een onderliggende ziekte. De beschreven vormen van secundaire chronische pijn zijn: aan kanker gerelateerde chronische pijn, chronische postoperatieve en posttraumatische pijn, chronische neuropathische pijn, chronische hoofdpijn en orofaciale pijn, chronische viscerale pijn en chronische musculoskeletale pijn. Musculoskeletale pijn wordt beschouwd als een pathologie gerelateerde aandoening die de spieren, botten of gewrichten aantasten, zoals artrose, inflammatoire artritis, bindweefselaandoeningen of aspecifieke pathologieën zoals rugpijn of periarticulaire pijn (Perrot et al., 2019).

Chronische musculoskeletale pijn kan zowel primair als secundair van aard zijn (Treede et al., 2019). Perrot et al. (2019) beschrijven dat chronische musculoskeletale pijn verschillende oorzaken kan hebben. Bij chronische primaire musculoskeletale pijn (e.g. fibromyalgie) wordt de pijn niet altijd direct gekoppeld aan schade of ziekte, maar wordt gekarakteriseerd door emotionele betrokkenheid (e.g. angst, frustratie) of beperkingen in activiteiten gedurende het algemeen dagelijks leven en participatie. Volgens deze auteurs wordt chronische secundaire musculoskeletale pijn veroorzaakt door een onderliggende

lokale of systemische inflammatoire ziekte, lokale musculoskeletale veranderingen of ziekten aan het centraal zenuwstelsel met musculoskeletale gevolgen.

Chronische musculoskeletale pijn vertegenwoordigt de meest voorkomende soort van chronische pijn in de reeks chronische pijnandoeningen (Perrot et al., 2019). Bijna driekwart van de Nederlandse bevolking (ouder dan 25 jaar) ervaarde in 1998 musculoskeletale pijn (Picavet & Schouten, 2003). Bij 44,4% van deze groep duurde de musculoskeletale pijn langer dan drie maanden. De verwachting is dat chronische musculoskeletale pijn in 2050 met meer dan 50% is toegenomen bij volwassenen in de westerse samenleving (Booth et al., 2017).

Sluka et al. (2013) hebben onderzocht dat inactiviteit een risicofactor is voor het ontwikkelen van chronische musculoskeletale pijn. Regelmatig fysieke activiteit vermindert de kans op het ontwikkelen van chronische musculoskeletale pijnklachten (Sluka et al., 2013). Fysieke activiteit wordt echter niet alleen ingezet ter preventie van chronische musculoskeletale pijn, maar ook ter behandeling (Meeus et al., 2016). Oefentherapie is vaak een onderdeel van de therapie bij patiënten met pijnklachten. Het is bewezen effectief ter pijnstilling bij verschillende vormen van chronische musculoskeletale pijn, zoals fibromyalgie (Busch et al., 2011), knieartrose (Fransen et al., 2015) en chronische lage rugklachten (Searle et al., 2015). Het verbetert onder andere de fysieke functie, stemming en vermindert daarnaast het risico op secundaire gezondheidsproblemen, zoals cardiovasculaire aandoeningen, metabolische aandoeningen en bot- en neurodegeneratieve aandoeningen (Rice et al., 2019).

Deze gezondheidsvoordelen ontstaan ongeacht de vorm van trainen (Ambrose & Golightly, 2015). Deze auteurs beschreven dat multimodale trainingsprogramma's met onder andere body-mind oefeningen, zoals Tai Chi en yoga, en aerobe-, weerstands- en flexibiliteitsoefeningen effectief zijn bij het verminderen van pijn bij artrose, fibromyalgie, chronische lage rugklachten en reumatoïde artritis. Het combineren van fysieke activiteit of oefentherapie met andere niet-farmacologische therapieën, zoals cognitieve gedragstherapie en zelfmanagementeducatie voor coping, socialisatie en aanpassing, blijkt een effectieve strategie te zijn voor pijnvermindering. Voor veel chronische musculoskeletale aandoeningen is het onduidelijk of aerobe training, krachttraining dan wel een combinatie van deze modaliteiten een superieur behandelresultaat vertoont (Booth et al., 2017).

Voor de dosering van oefentherapie zijn trainingsprincipes en parameters bekend die gebaseerd zijn op fysiologische prikkels en processen. Deze doseringsadviezen zijn gericht op het verbeteren van fysieke eigenschappen en niet direct op pijnstilling. Vaak

wordt er vanuit gegaan dat er fysieke verbetering moet plaatsvinden om pijnstilling te bereiken. Steiger et al. (2011) onderzochten de correlatie tussen veranderingen in fysieke functie en verandering in pijn na oefentherapie bij patiënten met chronische lage rugklachten. In dit onderzoek werd echter geen overtuigende associatie gevonden tussen verbetering in fysieke functie en veranderingen in de klinische uitkomst, waaronder pijnvermindering. Naar aanleiding van het onderzoek van Steiger et al. (2011) zijn er mogelijk meerdere mechanismen die een pijnstillend effect veroorzaken bij oefentherapie en/of fysieke activiteit. De dosering gebaseerd op fysiologische vooruitgang is wellicht niet altijd de meest passende.

Booth et al. (2017) geven in hun onderzoek de aanbeveling om de mechanismen achter pijnstilling bij oefentherapie verder te onderzoeken. Een beter inzicht in de biologische, psychologische en sociale mechanismen van oefentherapie zou volgens deze auteurs helpen bij het optimaliseren van de oefentherapie. Het is dus relevant en wenselijk voor de fysiotherapeut om bekend te zijn met de verschillende mechanismen die pijnstilling door oefentherapie en/of fysieke activiteit verklaren. Om deze mechanismen tijdens oefentherapie toe te passen, is het nuttig kennis te hebben van de bijbehorende dosering.

Doel van deze studie is de omvang en aard van de literatuur te verkennen die op dit moment beschikbaar is over de verschillende pijnstillende mechanismen door oefentherapie en/of fysieke activiteiten en de optimale dosering hiervan. Om deze reden zijn de volgende onderzoeksvragen geformuleerd:

1. Welke mechanismen en/of verklaringen over het pijnstillend effect van oefentherapie en/of fysieke activiteit worden in de literatuur beschreven bij patiënten met chronische musculoskeletale pijnklachten?
2. Wat is in deze literatuur bekend over de optimale dosering om pijnvermindering te realiseren gekoppeld aan deze mechanismen en/of verklaringen?

2 Methode

Gezien de complexiteit en de breedte van het onderwerp werd gekozen voor een scoping review als onderzoeksdesign. In een scoping review is het mogelijk om uitgebreid het huidige onderzoeksterrein te verkennen over een bepaald onderwerp zonder een specifieke onderzoeksvraag te hebben (Peterson et al., 2017).

De gehanteerde methodiek voor de opbouw van deze scoping review is het raamwerk ontwikkeld door Arksey en O'Malley (2005). Levac et al. (2010) hebben deze methodiek toegelicht met specifieke aanbevelingen per fase. Aan de hand hiervan werden de volgende fases toegepast in dit onderzoek: 1) het vaststellen van de onderzoeksvraag, 2) het zoeken van relevante studies, 3) studieselectie, 4) data-extractie en 5) resultaten verzamelen, samenvatten en rapporteren.

Om de volledigheid en kwaliteit van de inhoud te waarborgen, werd gebruik gemaakt van de checklist '*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Protocols extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)*' (Tricco et al., 2018). De checklist werd ingezet ter voorbereiding, gedurende het schrijven en ter controle in de afrondende fase.

2.1 Relevante studies zoeken

In de periode van 15 februari 2021 tot en met 22 maart 2021 werd gezocht naar wetenschappelijke artikelen door middel van een literatuurstudie in de databanken PubMed, Cinahl, PEDro en Cochrane. Door middel van de PICO-methode werden zoektermen gecombineerd (Tabel 1). Aan de hand van deze methode werd op een sensitieve en specifieke manier gezocht (Scholten et al., 2014). Aangezien er geen sprake is van een vergelijkend element in de onderzoeksvraag werd in de zoekstrategie enkel gebruik gemaakt van de 'P', 'I' en 'O'.

Tabel 1 - PICO

Element	Omschrijving
Patient	Chronische musculoskeletale pijn
Intervention	Oefentherapie, fysieke activiteit
Comparison	-
Outcome	Mechanismen

De elementen werden gekoppeld met behulp van Booleaanse operatoren. De Booleaanse operator OR werd binnen één element gebruikt en AND om de elementen met elkaar te verbinden (Zuyd bibliotheek, z.d.). Er werd gezocht met behulp van MESH-termen (PubMed) en Subject Headings (Cinahl). Om geen recente artikelen te missen werden vrije zoektermen toegevoegd. Hierbij werd trunceren en fraseren toegepast (Zuyd bibliotheek, z.d.). De zoekstrategie werd gevormd door een iteratief proces. Gedurende dit proces werden de termen “pain modulation” en “analgesia” toegevoegd. Deze termen werden opgemerkt in de keywords, MESH-termen en Subject Headings van mogelijk relevante artikelen. De uiteindelijke zoekstrategie is in Bijlage 1 uitgewerkt.

Om ervoor te zorgen dat er geen relevante artikelen ontbraken werden geen filters en limieten toegevoegd. Elke onderzoeker ontwikkelde één zoekstrategie in minimaal een van de databanken. Vervolgens werd deze zoekstrategie onafhankelijk beoordeeld door een andere onderzoeker aan de hand van de Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS) checklist (McGowan et al., 2016).

2.2 Studieselectie

De definitieve zoekresultaten werden op 22 maart 2021 geïmporteerd in EndNote en duplicaten werden verwijderd. De eerste vijftig zoekresultaten van PubMed werden gezamenlijk gescreend door middel van het lezen van de titel en abstract en, indien nodig, full text. Gedurende deze screening zijn de in- en exclusiecriteria bepaald (Tabel 2).

Tabel 2 - In- en exclusiecriteria

	Inclusie	Exclusie
Patiëntgroep	Chronische musculoskeletale pijn	Chronische kanker gerelateerde pijn, chronische postoperatieve en posttraumatische pijn, chronische neuropathische pijn, chronische hoofdpijn en orofaciale pijn, chronische viscerale pijn, acute pijn en dieren

	Inclusie	Exclusie
Interventie	Oefentherapie en/of fysieke activiteit op het land of in het water	Overige interventies (e.g. manuele therapie, mindfulness, cognitieve gedragstherapie, transcutane elektrische neurostimulatie)
Uitkomst	Mechanismen achter oefentherapie en/of fysieke activiteit	Enkel effectiviteit van een interventie
Taal	Engels, Nederlands, Duits	Alle andere talen
Beschikbaarheid	Afgerond onderzoek	Lopend onderzoek

Er werd gezocht zonder limiet in publicatiedatum met als doel geen artikelen te missen en een volledig overzicht te geven. Enkel artikelen die de mechanismen achter oefentherapie en/of fysieke activiteit bij chronische musculoskeletale klachten onderzochten, werden geïnccludeerd. De overige vormen van de IASP-classificatie van chronische pijn en acute pijn werden geëxcludeerd. In de artikelen met het onderzoeksdesign narrative review of systematic review en patiëntgroep chronische pijn in het algemeen werd beoordeeld of het beschreven mechanisme bij chronische musculoskeletale pijn optrad door het oorspronkelijke artikel te lezen. Verder werden artikelen geëxcludeerd waar dieren en diermodellen bij betrokken waren vanwege gebrek aan zekerheid of de beschreven mechanismen ook bij mensen optreden. Artikelen die niet in het Engels, Nederlands of Duits zijn geschreven, werden ook geëxcludeerd. Op basis van het onderzoeksdesign werden geen artikelen geëxcludeerd, met als doel een volledig overzicht te kunnen geven. Lopende onderzoeken werden niet meegenomen in verdere beoordeling, omdat hier nog geen artikel van gepubliceerd was.

Na het screenen van de eerste vijftig artikelen werden de overige zoekresultaten verdeeld onder de onderzoekers en aan de hand van de in- en exclusiecriteria onafhankelijk van elkaar gescreend. Het onafhankelijke screeningsproces verliep als volgt: 1) screenen op titel, abstract en taal, 2) beschikbaarheid full text controleren, 3) full text screenen op inhoud. Zoekresultaten waarbij sprake was van twijfel werden genoteerd en meegenomen in het gezamenlijke screeningsproces, waarin alle resultaten opnieuw werden gescreend.

Door middel van discussie werd consensus bereikt over het in- en excluseren van artikelen. Dit resulteerde in een definitief overzicht van geïnccludeerde artikelen.

2.3 Data-extractie

Uit de artikelselectie werden variabelen geëxtraheerd. Deze betroffen: titel, auteur, publicatiejaar, onderzoeksdesign, patiëntgroep, interventie, mechanisme en dosering. De onderzoekdesigns werden geëxtraheerd om de verscheidenheid hierin te inventariseren. Daarnaast werden de artikelen gefilterd op patiëntgroep om de verschillende vorm(en) van musculoskeletale pijn in kaart te brengen. Oefentherapie en/of fysieke activiteit omvat meerdere interventies. Met als doel de soorten interventies te specificeren, werd deze ook van belang beschouwd als variabele. Het mechanisme achter de soort interventie werd als aparte variabele geëxtraheerd. Voor de tweede onderzoeksvraag is de dosering van belang, om deze reden werd dit als laatste variabele geëxtraheerd.

Voor een eenduidige werkwijze tussen de onderzoekers werden de data bij de eerste vijf artikelen samen geëxtraheerd. De overige artikelen werden verdeeld. Afhankelijk van het onderzoeksdesign werden de beschreven mechanismen uit de resultaten, discussie en/of conclusie gehaald. Indien deze niet aanwezig waren werd het mechanisme uit de descriptieve tekst geëxtraheerd. De geëxtraheerde data werden daarna onafhankelijk van elkaar in een tabel toegevoegd. De gecompleteerde tabel werd door de onderzoekers samen gecontroleerd. Consensus werd wederom door discussie bereikt. Deze tabel werd gebruikt als uitgangspunt en is om deze reden niet gepresenteerd. De uiteindelijke tabel is gevormd door middel van een iteratief proces waarbij de resultaten gedetailleerder uitgewerkt werden.

2.4 Resultaten verzamelen, samenvatten en rapporteren

Tijdens de data-extractie zowel algemene als inhoudelijke variabelen geëxtraheerd. De algemene variabelen bestonden uit titel, auteur, publicatiejaar en onderzoeksdesign. De inhoudelijke variabelen zijn gerelateerd aan de onderzoeksvraag en betroffen patiëntgroep, interventie, mechanisme en dosering. Er werden figuren gemaakt om in een oogopslag de verscheidenheid in patiëntgroep, interventies en mechanismen weer te geven. Deze grafische weergave van de kwantitatieve gegevens is gepresenteerd in de resultaten.

Alle bovengenoemde variabelen, met uitzondering van dosering, zijn overzichtelijk weergegeven middels een tabel in de resultaten. De indeling van de tabel is gebaseerd op

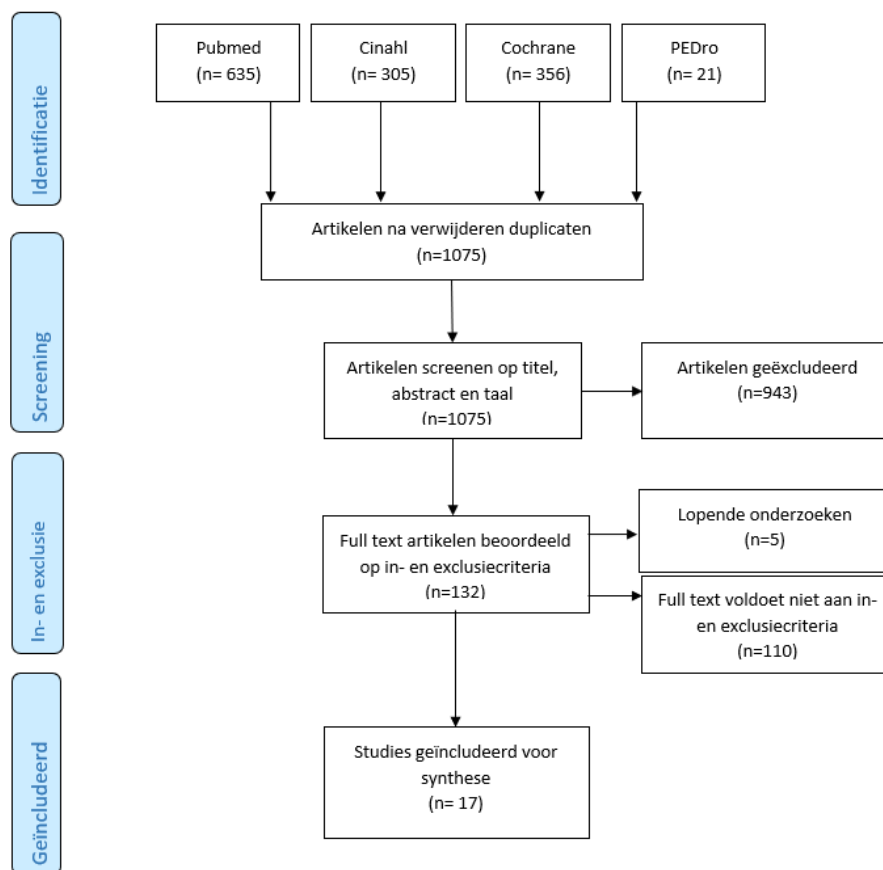
de volgende systemen van het menselijk lichaam: zenuwstelsel, immuunsysteem, cardiovasculair systeem, musculoskeletaal systeem, psychosociaal systeem en hormoonstelsel. Gedurende het verwerken van de resultaten werd er gekozen voor deze systemen vanwege het feit dat alle mechanismen hieronder gecategoriseerd konden worden. Het mechanisme werd gekoppeld aan een systeem en met bijbehorende variabelen aan deze tabel toegevoegd. Vervolgens zijn deze mechanismen en bijbehorende dosering in een beschrijvende vorm weergegeven in de resultaten.

3 Resultaten

De methodiek van Levac et al. (2010) werd wederom toegepast om de resultaten weer te geven. De fases studietoetsselectie en resultaten verzamelen, samenvatten en rapporteren zijn beschreven.

3.1 Studietoetsselectie

De zoekstrategieën in Bijlage 1 leverden 635 hits op in Pubmed, 305 in Cinahl, 356 in Cochrane en 21 in PEDro. Na het verwijderen van duplicaten bleven er 1075 artikelen over die gescreend werden op titel, abstract en taal. 132 artikelen kwamen in aanmerking voor een beoordeling van de full text. Uiteindelijk werden er zeventien artikelen geïncorporeerd. Dit proces is schematisch weergegeven door middel van een stroomdiagram (Figuur 1).



Figuur 1 – Stroomdiagram studietoetsselectie

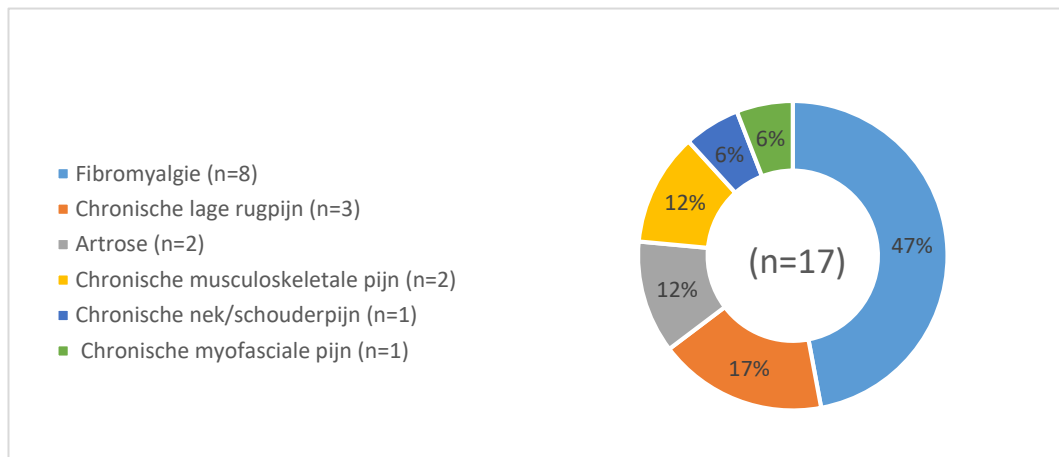
3.2 Resultaten verzamelen, samenvatten en rapporteren

Het publicatiejaar van de geïnccludeerde artikelen varieerde van 1998 tot en met 2020. Er is echter maar één artikel met het publicatiejaar vóór 2015, namelijk 1998 (n=1). De resterende artikelen werden gepubliceerd in 2015 (n=4), 2016 (n=2), 2018 (n=4), 2019 (n=3) en 2020 (n=3). De onderzoekdesigns bestaan uit: narrative review (n=7), randomized controlled trial (n=2), systematic review (n=2), systematic review and meta-analysis (n=1), longitudinale studie (n=1), non-randomized controlled trial (n=1), case-control study (n=1) en randomized crossover design (n=1).

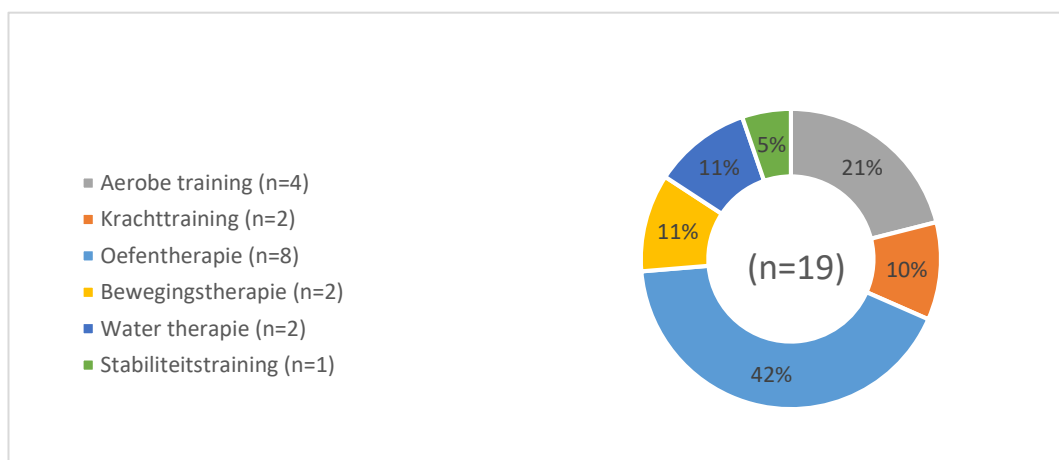
De meest voorkomende patiëntgroep had fibromyalgie (47%, n=8), gevolgd door patiënten met chronische lage rugpijn (17%, n=3). De overige patiëntgroepen hadden artrose (12%, n=2), chronische musculoskeletale pijn (12%, n=2), chronische nek- en schouderpijn (6%, n=1) en chronische myofasciale pijn (6%, n=1). Deze kwantitatieve gegevens zijn weergegeven middels een figuur (Figuur 2A).

Er kwamen zes soorten interventies aan bod: oefentherapie (42%, n=8), aerobe training (21%, n=4), krachttraining (10%, n=2), body-mind oefeningen (11%, n=2), watertherapie (11%, n=2) en stabiliteitstraining (5%, n=1). Deze kwantitatieve gegevens zijn weergegeven middels een figuur (Figuur 2B). In meerdere artikelen werd oefentherapie als overkoepelende term gebruikt. Hierbij werd niet beschreven uit welke onderdelen de oefentherapie bestond. Body-mind oefeningen werden aangeboden in de vorm van yoga, Tai Chi of Baduanjin en staan bekend als een vorm van bewegen waarbij aandacht is voor mindfulness. In twee artikelen werden meerdere interventies beschreven waardoor er een totaliteit van negentien interventies ontstond.

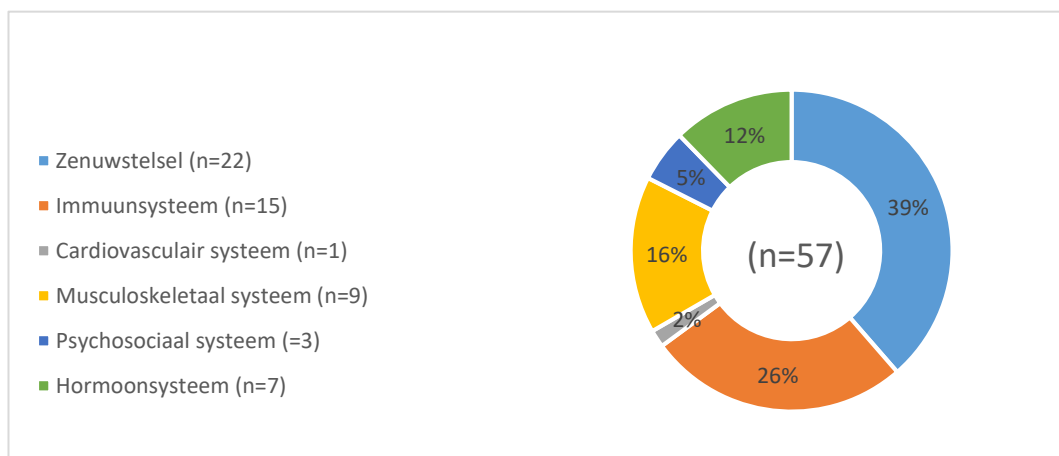
In totaal werden er 57 mechanismen beschreven in zeventien artikelen. De meeste mechanismen behoren tot het zenuwstelsel (39%, n=22), daaropvolgend het immuunsysteem (25%, n=15), musculoskeletaal systeem (16%, n=9), hormoonstelsel (12%, n=7), psychosociaal systeem (5%, n=3) en cardiovasculair systeem (2%, n=1). Deze kwantitatieve gegevens zijn weergegeven middels een figuur (Figuur 2C). Elk mechanisme werd onderverdeeld in het bijbehorend systeem. De overige artikelkenmerken werden hierbij gedetailleerd beschreven voor een compleet overzicht en zijn gepresenteerd in Tabel 3.



Figuur 2A - Overzicht patiëntgroepen



Figuur 2B- Overzicht interventies



Figuur 2C- Overzicht mechanismen

Tabel 3 – Overzicht resultaten

Titel	Auteur (s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Zenuwstelsel</i>						
Impact of water therapy on pain management in patients with fibromyalgia: current perspectives	Zamunér, A.R., Andrade, C.P., Arca, E.A., & Avila, M.A.	2019	Narrative Review	Fibromyalgie	Fysieke activiteit in het water	Toename endogene opioïden Stimulatie van hersenstructuren die betrokken zijn bij de remming van descenderend pijnregulerende banen Invloed op de genexpressie en de structurele complexiteit in de limbische structuren die de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as reguleren
Stress and Alterations in the Pain Matrix: A Biopsychosocial Perspective on Back Pain	Wippert, P., Wiebking, C.	2018	Narrative Review	Chronische lage rugklachten	Oefentherapie	Modulatie van de activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as wat leidt tot verbetering van de regulatie van het autonoom zenuwstelsel Positief effect op de ontwikkeling van de hersenen (e.g. celproliferatie)
Exercise strengthens central nervous system modulation of pain in fibromyalgia	Ellingson, L. D., Stegner, A. J., Schwabacher, I. J., Koltyn, K. F., & Cook, D. B.	2016	Randomized Controlled Trial	Fibromyalgie	25 minuten fietsergometer, 60-70 omwentelingen per minuut Borg 13 (6-20)	Toename in hersenactiviteit van de linker dorsolaterale prefrontale cortex en de anterieure insula (beiderzijds)

Titel	Auteur(s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Zenuwstelsel</i>						
Modulatory effects of different exercise modalities on the functional connectivity of the periaqueductal grey and ventral tegmental area in patients with knee osteoarthritis: a randomised multimodal magnetic resonance imaging study	Liu, J., Chen, L., Chen, X., Hu, K., Tu, Y., Lin, M., Huang, J., Liu, W., Wu, J., Qiu, Z., Zhu, J., Li, M., Park, J., Wilson, G., Lang, C., Xie, G., Tao, J., & Kong, J.	2019	Randomized Controlled Trial	Knie artrose	Tai Chi, Baduanjin, of stationair fietsen 12-weeken 5 dagen per week	Tai Chi, Baduanjin en stationair fietsen: - Afname functionele connectiviteit in rust tussen het periaqueductale grijs en mediale prefrontale cortex - Toename in het volume van de grijze stof in de mediale orbitale prefrontale cortex Tai Chi en Baduanjin: - Afname van functionele connectiviteit in rust tussen ventrale tegmentale gebied en mediale prefrontale cortex Fietsen: - Afname van functionele connectiviteit in rust tussen ventrale tegmentale gebied en dorsolaterale prefrontale cortex
Exercise therapy for chronic pain	Kroll, H, R.	2015	Narrative Review	Chronische myofasciale pijn	Oefentherapie	Activering motorcortex draagt bij aan het activeren van endogene pijnmodulerende systemen

Titel	Auteur(s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Zenuwstelsel</i>						
Efficacy of Physical Therapy on Nociceptive Pain Processing Alterations in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-analysis.	Arribas-Romano, A., Fernández-Carnero, J., Molina-Rueda, F., Angulo-Díaz-Parreño, S., & Navarro-Santana, M. J	2020	Systematic Review en meta-analyse	Chronische musculo - skeletale pijn	Oefentherapie	Activatie van nociceptieve supraspinale inhiberende mechanismen Afname neurale prikkelbaarheid van de dorsale hoorn in het ruggenmerg Reactivatie van descenderende endogene pijnmodulerende systemen
Normalization of aberrant resting state functional connectivity in fibromyalgia patients following a three month physical exercise therapy	Flodin, P., Martinsen, S., Mannerkorpi, K., Löfgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Kosek, E., & Fransson, P	2015	Longitudinale studie	Fibromyalgie	15 weken oefen-programma met hoofdzakelijk krachttraining (40-70% 1RM)	Verandering functionele connectiviteit in rust tussen hersenregio's: - Toename (herstel) connectiviteit rechter anterieure insula en linker primaire somatosensorische motorcortex - Toename connectiviteit rechter supramarginale gyrus en primaire sensorimotor gebied - Toename connectiviteit rechter supramarginal gyrus en linker inferieure prefrontale cortex

Titel	Auteur(s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Zenuwstelsel</i>						
Intramuscular pain modulatory substances before and after exercise in women with chronic neck pain	Karlsson, L., Gerdle, B., Ghafouri, B., Bäckryd, E., Olausson, P., Ghafouri, N., & Larsson, B.	2015	Non Randomized Controlled Trial	Chronische nek- en schouderpijn	Krachttraining en stretchen van nekspier 4-6 maanden	Daling concentratie substance P in de musculus trapezius Afname glutamaat in de musculus trapezius
A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain	Chimenti, R. L., Frey-Law, L. A., & Sluka, K. A	2018	Narrative Review	Chronische musculo - skeletale pijn	Oefentherapie	Afname activiteit nociceptors door afname in expressie van het ionkanaal Afname expressie serotonine transporter Toename vrijlaten neurotransmitter serotonine in de rostrale ventromediale medulla

Titel	Auteur(s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Immuunsysteem</i>						
Hyperbaric oxygen and aerobic exercise in the long-term treatment of fibromyalgia: a narrative review	El-Shewy, M.K., Kunbaz, A., Gad, M.M., Al-Husseini, J.M., Saad, M.A., Sammour, M.Y., & Abdel-Daim, M.M.	2019	Narrative Review	Fibromyalgie	Aerobe training, yoga en Tai Chi	Aerobe training: - Anti-inflammatoir effect en afname Interleukine-8, Interferon-γ en C-reactieve proteïne Yoga en Tai Chi: - Anti-inflammatoir effect door afname Interleukine-6 en Tumornecrosefactor- alfa - Toename antioxiderende genen (Cu-Zn, Mn-SOD en katalase) - Anti-inflammatoir effect door toename in de sympathische activiteit en afname in de parasympathicus - Toename glutathione S-transferase mRNA expressie - Toename in hoeveelheid glutathione en glutathione peroxidase - Toename superoxide dismutase activiteit - Afname in de concentratie van C-reactieve proteïne

Titel	Auteur(s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Immuunsysteem</i>						
						- Modulatie van de glucocorticoïd receptor sensitiviteit en toename in de anti-inflammatoire glucocorticoïd receptor signalering
Impact of water therapy on pain management in patients with fibromyalgia: current perspectives	Zamunér, A.R., Andrade, C.P., Arca, E.A., & Avila, M.A.	2019	Narrative Review	Fibromyalgie	Fysieke activiteit in het water	Afname vrijkomen Interleukine-1 β , Interleukine-6 en een afname in C-reactieve proteïne
An overview of Fibromyalgia Syndrome: mechanisms, differential diagnosis and treatment approaches	Adams, N. & Sim, J.	1998	Narrative Review	Fibromyalgie	Cardio-vasculaire fitness training	Toename in serumgehalte van β -endorfine-achtige immunoreactiviteit
A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain	Chimenti, R. L., Frey-Law, L. A., & Sluka, K. A	2018	Narrative Review	Fibromyalgie	Oefentherapie	Verandering in de functie van lokale immuuncellen (toename anti-inflammatoire cytokines)

Titel	Auteur(s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Immuunsysteem</i>						
Modulatory effects of different exercise modalities on the functional connectivity of the periaqueductal grey and ventral tegmental area in patients with knee osteoarthritis: a randomised multimodal magnetic resonance imaging study	Liu, J., Chen, L., Chen, X., Hu, K., Tu, Y., Lin, M., Huang, J., Liu, W., Wu, J., Qiu, Z., Zhu, J., Li, M., Park, J., Wilson, G., Lang, C., Xie, G., Tao, J., & Kong, J.	2019	Randomized Controlled Trial	Knie artrose	Tai Chi, Baduanjin, of stationair fietsen 12 weken, 5 dagen per week	Toename serum Programmed cell death protein-1 concentratie Regulatie serum Interferon- γ concentratie
Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation	Sluka, K.A., Frey-Law, L., & Bement, M.H.	2018	Narrative Review	Fibromyalgie	Oefen-programma in het water (totale duur 4 of 8 maanden)	Afname circulatie en vrijkomen van monocyt en inflammatoire cytokines (Interleukine-8, Interleukine-1 β en Tumornecrosefactor-alfa)

Titel	Auteur(s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Cardiovasculair systeem</i>						
Impact of water therapy on pain management in patients with fibromyalgia: current perspectives	Zamunér, A.R., Andrade, C.P., Arca, E.A., & Avila, M.A.	2019	Narrative Review	Fibromyalgie	Fysieke activiteit in het water	Verbetering in aerobe functionele capaciteit en cardiale autonome controle
<i>Musculoskeletaal systeem</i>						
Identifying potential working mechanisms behind the positive effects of exercise therapy on pain and function in osteoarthritis; a systematic review	Runhaar, J., Luijsterburg, P., Dekker, J., & Bierma-Zeinstra, S. M. A.	2015	Systematic Review	Artrose	Oefentherapie	Toename kracht in quadriceps Afname extensiebeperking Toename proprioceptie
Impact of water therapy on pain management in patients with fibromyalgia: current perspectives	Zamunér, A.R., Andrade, C.P., Arca, E.A., & Avila, M.A.	2019	Narrative Review	Fibromyalgie	Fysieke activiteit in het water	Ontspanning van spieren

Titel	Auteur(s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Musculoskeletaal systeem</i>						
A Systematic Review of Biological Mechanisms and Chronic Pain Outcomes During Stress Reduction Interventions	Bernier Carney, K. M., Young, E. E., Guite, J. W., & Starkweather, A. R.	2020	Systematic Review	Fibromyalgie	Krachttraining	Afname pyruvaat- en glucosegehalte in de musculus vastus lateralis
A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain	Chimenti, R. L., Frey-Law, L. A., & Sluka, K. A	2018	Narrative Review	Chronische musculo - skeletale pijn	Oefentherapie	Toename van vrijkomen endogene analgetische substanties in de spier (neurotrofine) Herstel normale bewegingen van gewrichten en weefsel door middel van het weghalen van de prikkeling van de mechanische nociceptor
Hyperbaric oxygen and aerobic exercise in the long-term treatment of fibromyalgia: a narrative review	El-Shewy, M.K., Kunbaz, A., Gad, M.M., Al-Husseini, J.M., Saad, M.A., Sammour, M.Y., & Abdel-Daim, M.M.	2019	Narrative Review	Fibromyalgie	Aerobe training	Toename omvang van spiermitochondria en veranderingen in de compositie van organellen

Titel	Auteur(s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Musculoskeletaal systeem</i>						
Increased Interstitial Concentrations of Glutamate and Pyruvate in Vastus Lateralis of Women with Fibromyalgia Syndrome Are Normalized after an Exercise Intervention - A Case-Control Study	Gerdle, B., Ernberg, M., Mannerkorpi, K., Larsson, B., Kosek, E., Christidis, N., & Ghafouri, B.	2016	Case-control studie	Fibromyalgie	Krachttraining (15 weken), 40-70% 1RM opbouw	Afname pyruvaat- en glucosegehalte in de vastus lateralis
<i>Psychosociaal systeem</i>						
Stress and Alterations in the Pain Matrix: A Biopsychosocial Perspective on Back Pain	Wippert, P., Wiebking, C.	2018	Narrative Review	Chronische lage-rugklachten	Oefentherapie	Modulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as activiteit wat leidt tot een verminderde mate van stressgevoeligheid Modulatie van depressieve symptomen, angst en cognitieve problemen

Titel	Auteur(s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Psychosociaal systeem</i>						
Exercise and Chronic Pain	Borisovskaya, A., Chmelik, E., & Karnik, A	2020	Narrative Review	Chronische lage-rugklachten	Oefentherapie	Cognitieve herstructurering door - Vermindering angstvermijding - Vermindering pijncatastroferen - Verbeteren zelfmanagement
<i>Hormoonstelsel</i>						
Hyperbaric oxygen and aerobic exercise in the long-term treatment of fibromyalgia: a narrative review	El-Shewy, M.K., Kunbaz, A., Gad, M.M., Al-Husseini, J.M., Saad, M.A., Sammour, M.Y., & Abdel-Daim, M.M.	2019	Narrative Review	Fibromyalgie	Aerobe training	Stimuleren hypothalamus tot toename afgifte neurotransmitters zoals endorfine Afname circulerende concentratie cortisol
Intramuscular pain modulatory substances before and after exercise in women with chronic neck pain	Karlsson, L., Gerdle, B., Ghafouri, B., Bäckryd, E., Olausson, P., Ghafouri, N., & Larsson, B.	2015	Non Randomized Controlled Trial	Chronische nek- en schouderpijn	Krachttraining en stretchen van nekspiergroep 4-6 maanden	Stijging concentratie cortisol Stijging β -endorfine

Titel	Auteur(s)	Publicatiejaar	Onderzoeksdesign	Patiëntgroep	Interventie	Mechanisme
<i>Hormoonstelsel</i>						
Immediate Effects of Core Stabilization Exercise on β -Endorphin and Cortisol Levels Among Patients With Chronic Nonspecific Low Back Pain: A Randomized Crossover Design	Paungmali, A., Joseph, L. H., Punturee, K., Sitalertpisan, P., Pirunsan, U., & Uthairakul, S.	2018	Randomized Crossover Design	Chronische a-specifieke lage rugklachten	Lumbale core stabilisatie oefeningen	Toename vrijlating plasma β -endorfine
An overview of Fibromyalgia Syndrome: mechanisms, differential diagnosis and treatment approaches	Adams, N. & Sim, J.	1998	Narrative Review	Fibromyalgie	Cardio-vasculaire fitness training (>60% van de VO_2 max)	Toename in serumgehalte van cortisol, adrenocorticotroop hormoon, prolactin en groeihormonen
A Systematic Review of Biological Mechanisms and Chronic Pain Outcomes During Stress Reduction Interventions	Bernier Carney, K. M., Young, E. E., Guite, J. W., & Starkweather, A. R.	2020	Systematic Review	Chronische musculo - skeletale pijn	Cardio-vasculaire fitness training	Positieve correlatie tussen pijntolerantie en het niveau van neuropeptide Y en een negatieve correlatie tussen pijntolerantie en het niveau van cortisol en dehydroepiandrosteron

3.2.1 Zenuwstelsel

Verandering in de verschillende hersenregio's werd in meerdere artikelen beschreven als mechanisme behorend tot het zenuwstelsel. Oefentherapie, aerobe training of body-mind oefeningen bij patiënten met fibromyalgie of knie-artrose zorgde voor een verandering van de functionele connectiviteit in rust tussen hersenregio's (Flodin et al., 2015; Liu et al., 2019). Bij patiënten met fibromyalgie werd onder andere herstel gezien van de connectiviteit tussen de rechter anterieure insula en linker primaire somatosensorische cortex na oefentherapie (Flodin et al., 2015). Dit herstel werd gekenmerkt door een toename in de connectiviteit tussen deze hersengebieden. Verder ontstond ook een toename in de connectiviteit tussen de rechter supramarginale gyrus en primaire sensorimotor gebied en tussen de rechter supramarginale gyrus en linker inferieure prefrontale cortex. Liu et al. (2019) onderzochten de functionele connectiviteit in rust tussen hersengebieden bij patiënten met artrose. Twee soorten interventies werden onderzocht, namelijk body-mind oefeningen (Tai Chi en Buduanjin) en aerobe training (stationair fietsen). Beide interventies zorgden voor een afname in de functionele connectiviteit in rust tussen het periaqueductale grijs en mediale orbitale prefrontale cortex (mOPFC). Bij body-mind oefeningen ontstond dit ook tussen het ventrale tegmentale gebied (VTA) en de mOPFC en bij aerobe training tussen VTA en dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC).

Zamunér et al. (2019) stelden dat bij fibromyalgie een toename van endogene opioïden plaatsvond en dat de regulatie van processen in de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) beïnvloed werden door fysieke activiteit in het water. Daarnaast treed bij fibromyalgie ook een toename van de activiteit in de DLPFC en anterieure insula op na aerobe training (Ellingson et al., 2016). Bij artrose zorgde aerobe training of body-mind oefeningen voor neuroplastische centrale effecten, zoals een toename van het volume van de grijze stof in de mediale orbitale prefrontale cortex (Liu et al., 2019). Verder beschreven Wippert en Wiebking (2018) een positief effect op de ontwikkeling van de hersenen en een modulatie van de HPA-as, wat leidden tot een verbetering van de regulatie van het autonoom zenuwstelsel na oefentherapie bij patiënten met chronische lage rugklachten.

Naast de veranderingen in de hersenregio's trad ook een activering van het descenderend pijnmodulerend systeem op (Arribas-Romano et al., 2020; Kroll, 2015;

Zamunér et al., 2019). Deze activering ontstond na fysieke activiteit in het water bij patiënten met fibromyalgie (Zamunér et al., 2019) en na oefentherapie bij chronische myofasciale pijn (Kroll, 2015) en chronische musculoskeletale pijn (Arribas-Romano et al., 2020). Arribas-Romano et al. (2020) beschreven daarnaast ook een afname in de neurale prikkelbaarheid van de dorsale hoorn van het ruggenmerg. Verder vond een adaptatie plaats in de concentratie van enkele neurotransmitters. Deze adaptatie bestond enerzijds uit een afname van substance P en glutamaat in de musculus trapezius na krachttraining en stretchen van nekspiergroep bij patiënten met chronische nek- en schouderpijn (Karlsson et al., 2015). Anderzijds ontstond een toename in de vrijlating van serotonine na oefentherapie bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn (Chimenti et al., 2018). Daarnaast veroorzaakte oefentherapie bij chronische musculoskeletale pijn ook een afname in de activiteit van nociceptoren door een afname in de expressie van het ionkanaal (Chimenti et al., 2018).

Het artikel van Wippert & Wiebking was tevens het enige artikel dat een uitspraak deed over de dosering gekoppeld aan het mechanisme: oefenen met een hoge intensiteit zorgde voor een vertraagd feedback mechanisme van de HPA-as doordat er geen glucocorticoïd meer vrijkwam.

3.2.2 Immuunsysteem

Bij pijnvermindering spelen een aantal processen in het immuunsysteem een rol die een anti-inflammatoir effect bereiken. Enerzijds ontstond er een toename in de concentratie van anti-inflammatoire cytokines, anderzijds een afname in de concentratie van pro-inflammatoire cytokines (e.g. interleukine-1 β , interleukine-6, interleukine-8, interferon- γ en tumornecrosefactor- α) bij patiënten met fibromyalgie na oefentherapie, fysieke activiteit in het water of aerobe training (Chimenti et al., 2018; El-Shewy et al., 2019; Sluka et al., 2018; Zamunér et al., 2019). Daarnaast beschreven Sluka et al. (2018) een afname in de circulatie en het vrijkomen van monocytën na oefentherapie in het water bij patiënten met fibromyalgie. Naast veranderingen in de concentratie cytokines ontstond ook een afname in de concentratie van C-reefief proteïne bij patiënten met fibromyalgie na zowel fysieke activiteit in het water (Zamunér et al., 2019) als na aerobe training of body-mind oefeningen (El-Shewy et al., 2019).

El-Shewy et al. (2019) beschreven naast deze mechanismen meerdere mechanismen die een rol speelden bij patiënten met fibromyalgie na fysieke activiteit in het water: toename in de hoeveelheid antioxidanten (e.g. glutathion, superoxide dismutase en glutathion peroxidase) en antioxiderende genen (e.g. Cu-Zn, Mn-SOD en katalase), modulatie van de glucocorticoïd receptor sensitiviteit en toename in de anti-inflammatoire glucocorticoïd receptor signalering. Verder werd een anti-inflammatoir effect bereikt door een toename van de sympathische activiteit en glutathion S-transferase mRNA expressie en een afname van de parasympathische activiteit (El-Shewy et al., 2019). Een ander mechanisme dat optrad bij patiënten met fibromyalgie was een toename in het serumgehalte van β -endorfine achtige immunoreactiviteit na aerobe training (Adams & Sim, 1998). Slechts één onderzoek beschreef mechanismen bij patiënten met artrose passend binnen dit systeem. Dit onderzoek beschreef een toename in het serum van programmed cell death protein-1 en een afname van de concentratie interferon- γ bij patiënten met artrose na body-mind oefeningen of aerobe training (Liu et al., 2019).

3.2.3 Cardiovasculair systeem

Zamunér et al. (2019) beschreven een mechanisme dat betrekking heeft op het cardiovasculair systeem na fysieke activiteit in het water bij patiënten met fibromyalgie. De toegepaste interventie verbeterde de aerobe functionele capaciteit en cardiale autonome controle bij deze patiëntgroep. Door interactie van autonome en nociceptieve banen op meerdere niveaus verminderde de pijn wanneer de aerobe functionele capaciteit en cardiale autonome controle verbeterden.

3.2.4 Musculoskeletaal systeem

Gerdle et al. (2016) en Bernier Carney et al. (2020) stelden dat krachttraining bij patiënten met fibromyalgie leidde tot een afname van het pyruvaat- en glucosegehalte in de musculus vastus lateralis. Bovendien leidde fysieke activiteit in het water tot ontspanning van spieren (Zamunér et al., 2019) en aerobe training tot een toename van de omvang van spiermitochondria en verandering in de compositie van organellen bij deze patiëntgroep (El-Shewy et al., 2019). Runhaar et al. (2015) beschreven dat fysieke verbeteringen optraden na oefentherapie bij patiënten met artrose. Deze fysieke verbeteringen

bestonden uit een vergrote range of motion, toename in de kracht van de quadriceps en toename van de proprioceptie. Een andere fysieke verbetering werd beschreven door Chimenti et al. (2018), namelijk het normaliseren van bewegingen in gewrichten en weefsels na oefentherapie bij chronische musculoskeletale pijn. Een verklaring hiervoor was het wegnemen van de prikkeling van een mechanische nociceptor wat leidde tot pijnvermindering. Deze interventie zorgde ook voor een toename van de vrijlating van endogene analgetische substanties (e.g. neurotrofine) in de spier.

3.2.5 Psychosociaal systeem

Wippert & Wiebking (2018) en Borisovskaya et al. (2020) beschreven mechanismen behorend tot het psychosociaal systeem die leidden tot pijnvermindering door oefentherapie bij patiënten met chronische lage rugpijn. Wippert & Wiebking (2018) veronderstelden dat modulatie van depressieve symptomen, angst en cognitieve problemen plaatsvond. Naast verbetering van de regulatie van het autonoom zenuwstelsel, zoals beschreven onder het zenuwstelsel in 3.2.1, vermindert ook de stressgevoeligheid door middel van modulatie van de HPA-as door oefentherapie. Hiervoor geldt ook het feit dat een te hoge intensiteit een vertraagd feedback mechanisme van de HPA-as veroorzaakt. Borisovskaya et al. (2020) beschreven dat cognitieve herstructurering bereikt werd door het verminderen van angstvermijding en pijncatastroferen en het verbeteren van zelfmanagement.

3.2.6 Hormoonstelsel

In het hormoonstelsel zijn neurotransmitters van belang bij het verminderen van pijn bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn. Aerobe training stimuleerde de hypothalamus wat leidde tot een toename van de afgifte van endorfine bij patiënten met fibromyalgie (El-Shewy et al., 2019). Een toename van β -endorfine ontstond eveneens bij patiënten met chronische nek- en schouderklachten na krachttraining en het stretchen van nekspier (Karlsson et al., 2015), alsook na het uitvoeren van lumbale stabilisatie-oefeningen bij patiënten met chronische lage rugpijn (Paungmali et al., 2018). Enerzijds stelden El-Shewy et al. (2019) een afname van circulerende concentratie cortisol bij fibromyalgie door aerobe training. Anderzijds beschreven Karlsson et al. (2015) en Adams &

Sim (1998) een stijging in de concentratie en toename van het serumgehalte van cortisol bij chronische nek- en schouderpijn na krachttraining (Karlsson et al., 2015) en bij fibromyalgie na aerobe training (Adams & Sim, 1998). Aerobe training zorgde daarnaast voor een toename in het serumgehalte van prolactin, groeihormonen en adrenocorticotroop hormoon bij patiënten met fibromyalgie (Adams & Sim, 1998). Bovendien was er een positieve correlatie zichtbaar tussen pijntolerantie en het niveau van neuropeptide Y en een negatieve correlatie tussen pijntolerantie en het niveau van cortisol en dehydroepiandrosteron na cardiovasculaire fitnessstraining bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn (Bernier Carney et al., 2020).

4 Discussie

Deze scoping review geeft een overzicht van de literatuur die op dit moment beschikbaar is over de mechanismen en/of verklaringen over het pijn dempend effect van oefentherapie en/of fysieke activiteit bij patiënten met chronische musculoskeletale pijn en de optimale dosering hiervan. In de literatuur zijn zeventien artikelen gevonden die in totaal 57 mechanismen beschrijven. De meeste mechanismen betroffen veranderingen in het zenuwstelsel (39%), immuunsysteem (26%), musculoskeletaal systeem (16%) en hormoonstelsel (12%). Slechts enkele mechanismen behoorden tot het psychosociaal systeem (5%) of cardiovasculair systeem (2%). De dosering van oefentherapie gekoppeld aan een mechanisme werd slechts in één artikel benoemd. Wippert & Wiebking (2018) beschreven dat oefentherapie met een hoge intensiteit zorgde voor een vertraagd feedback mechanisme van de HPA-axis. Echter werd niet beschreven vanaf welke intensiteit oefenen als hoog intensief werd beschouwd. Een specifiek antwoord op de tweede onderzoeksvraag is aan de hand van de geïncorporeerde studies dus niet mogelijk. In enkele artikelen werd dosering wel beschreven, maar had dit niet direct een relatie met het voorgestelde mechanisme. Kroll (2015) beschreef bijvoorbeeld dat lage tot matige intensieve activiteit effectief is voor het opwekken van inspanningsgeïnduceerde hypoalgesia bij patiënten met fibromyalgie. Echter geldt hierbij weer het feit dat niet beschreven werd wat een lage tot matige intensiteit precies inhoudt en welke vorm van oefentherapie precies werd toegepast.

Naar aanleiding van het onderzoek van Steiger et al. (2011) waren er mogelijk meerdere mechanismen die een pijn dempend effect veroorzaken bij oefentherapie en/of fysieke activiteit. Gezien de resultaten van deze scoping review wordt bevestigd dat meerdere mechanismen, naast verbetering in fysieke activiteit, een rol spelen bij pijnvermindering. Daarnaast beschreven Rice et al. (2019) dat oefentherapie leidt tot vermindering van het risico op secundaire gezondheidsproblemen en verbetering van de fysieke functie en stemming. In deze scoping review werden drie artikelen geïdentificeerd die de mechanismen achter verbetering van fysieke functie en stemming bevestigen en specificeren. Runhaar et al. (2015) beschreven het pijn dempend mechanisme achter verbetering in fysieke functie na oefentherapie bij patiënten met artrose. Verbetering van

de stemming na oefentherapie bij patiënten met chronische lage rugklachten werd nader gespecificeerd door Wiebert & Wiebking (2018) en Barisovskaya et al. (2020).

Zestien van de zeventien geïnccludeerde artikelen zijn in of na 2015 gepubliceerd en hebben dus een recente publicatiedatum. Tevens werden tijdens deze scoping review vijf lopende onderzoeken geconstateerd. Van deze onderzoeken was enkel de abstract beschikbaar vanwege het feit dat deze onderzoeken nog niet afgerond waren. Gezien de recente publicaties en lopende onderzoeken lijkt het erop dat de ontwikkelingen omtrent dit onderwerp niet stilstaan. Wellicht heeft dit te maken met het feit dat chronische pijn, waaronder chronische musculoskeletale pijn, vanaf 1 januari 2022 officieel onderdeel wordt van de ICD-11 diagnose (Anesthesiologie, 2019). De ICD is belangrijk voor diagnose, behandelkeuze, onderzoek, beleidsbeslissingen en vergoedingen voor de gezondheidszorg (WHO, 2020). Daarnaast is de verwachting dat chronische musculoskeletale pijn in 2050 met meer dan 50% is toegenomen bij volwassenen in de westerse samenleving (Booth et al., 2017). Chronische musculoskeletale pijn is dus een groeiend probleem waarbij de ICD-classificatie een ondersteunende rol zal hebben bij de aanpak van dit probleem. Een ander opvallend resultaat is dat bijna de helft van de artikelen het mechanisme van het pijndependend effect van oefentherapie en/of fysieke activiteit onderzocht bij patiënten met fibromyalgie (47%). Een verklaring hiervoor is niet gevonden.

Enkele mechanismen werden meerdere keren onderzocht. Deze onderzoeksresultaten kwamen grotendeels overeen. Een anti-inflammatoir effect door het vrijkomen van interleukine-8 en interleukine-1 β , na oefentherapie en/of fysieke activiteit, is een voorbeeld van een mechanisme dat meerdere keren beschreven werd (El Shewy et al., 2019; Sluka et al., 2018; Zamunér et al., 2019). Daarnaast kwamen de bevindingen uit het systematic review en meta-analyse van Arribas-Romano et al. (2020) overeen met het mechanisme beschreven door Zamunér et al. (2019) en Kroll (2015), namelijk activering van het descenderend pijnmodulerend systeem.

Echter waren er ook tegenstellingen. El-Shewy et al. (2019) beschreef een afname van de circulerende concentratie cortisol, terwijl Adams & Sim (1998) een stijging in de concentratie cortisol benoemden bij fibromyalgiepatiënten na aerobe training. Mogelijk is het verschil in de resultaten van El-Shewy et al. en Adams & Sim te wijten aan het gebrek aan informatie over het cortisolgehalte in relatie tot de duur van de interventie. Studies tonen aan dat na acute inspanning een verhoging van cortisol en adrenocorticotroop

hormoon plaatsvindt (Kraemer et al., 2005). Het is bekend dat inspanning wordt gezien als stressreactie die het neuro-endocriene systeem stimuleert en veranderingen in de concentratie van veel hormonen, zoals cortisol, teweegbrengt (Daenen et al., 2015). Dit helpt het lichaam zich aan te passen aan de stressreactie, waardoor een homeostatische controle gehandhaafd blijft. Hackney (2006) beschrijft dat langdurige blootstelling aan lichaamsbeweging ook leidt tot aanpassingen in het neuro-endocriene systeem, zoals een vermindering van de stressreactie op submaximale inspanning en, in veel gevallen, ook van de circulerende basale stresshormoonspiegels.

Een ander opvallend mechanisme werd beschreven door Liu et al. (2019) en Flodin et al. (2015). In deze artikelen werd de connectiviteit tussen hersengebieden onderzocht. Één onderzoek was gericht op de veranderingen in functionele connectiviteit in rust bij patiënten met fibromyalgie (Flodin et al., 2015), het andere artikel beschreef de veranderingen in functionele connectiviteit in rust bij patiënten met artrose (Liu et al., 2019). Het viel het op dat in het artikel van Flodin et al. (2015) een toename in de connectiviteit ontstond, terwijl in het artikel Liu et al. (2019) een afname ontstond. Echter was er een verschil in patiëntgroep en hersengebied wat dit mogelijk verklaard. Bij patiënten met fibromyalgie is er een afname in de connectiviteit tussen pijngebieden en sensorimotorische gebieden tijdens rust (Flodin et al., 2014). Mogelijk zorgt deze abnormaliteit voor een verstoorde pijnmodulatie. Het herstel in connectiviteit tussen de rechter anterieure insula en linker primaire sensorische schors en tussen de rechter supramarginale gyrus en primair sensorimotor gebied na oefentherapie leidt dus wellicht tot pijnstilling specifiek bij deze pathologie. Brown et al. (2015) beschrijven dat bij patiënten met artrose de mate van pijn gerelateerd is aan de beschikbaarheid van opioïde receptoren in pijnmodulerende regio's van onder andere de periaqueductale grijs (PAG). Meer pijn bij patiënten met artrose is gerelateerd aan een grotere beschikbaarheid van opioïde receptoren in dit gebied van de hersenen (Brown et al., 2015). De PAG ontvangt signalen van onder andere de prefrontale cortex (Liu et al., 2019). Een afname in de connectiviteit tussen de PAG en mediale orbitale prefrontale cortex zorgt dus voor pijnstilling bij patiënten met artrose (Liu et al., 2019). Mechanismen kunnen dus specifiek zijn voor een bepaalde patiëntgroep. Bij enkele pathologieën treden pathologiespecifieke veranderingen op die hersteld worden middels oefentherapie of fysieke activiteit. De indeling in patiëntgroep is hierdoor niet enkel belangrijk om een indicatie te krijgen van de

beschikbare literatuur over de verschillende vormen van chronische musculoskeletale pijn, maar ook om het beschreven mechanisme beter te begrijpen.

Niet alle artikelen beschreven het mechanisme achter pijnstilling na oefentherapie en/of fysieke activiteit uitermate nauwkeurig. Gezien Chimenti et al. (2018) in hun narrative review de optredende verandering in de functie van lokale immuuncellen niet nauwkeurig omschrijven, werd in de oorspronkelijke bron, het artikel van Ortega et al. (2010), naar het beschreven mechanisme gezocht. Deze auteurs beschreven dat deze verandering in functie van lokale immuuncellen bestond uit de productie van interleukine-6 en pro-inflammatoire cytokines interleukine-1 β en TNF α door monocytten. Verder werd het mechanisme ontspanning van spieren beschreven bij patiënten met fibromyalgie na fysieke activiteit in het water (Zamunér et al., 2019). De precieze veranderingen in het lichaam waardoor deze ontspanning bereikt werd, staan niet vermeld.

Mogelijk is er meer bekend over de mechanismen van het pijnstillend effect van oefentherapie en/of fysieke activiteit bij chronische pijn in het algemeen en niet specifiek gericht op chronische musculoskeletale pijn. Tijdens het screenen van de zoekresultaten werden regelmatig artikelen gezien over patiënten met chronische pijn in het algemeen. Artikelen van Rice et al. (2019) en Nijs et al. (2012) zijn op basis hiervan geëxcludeerd. De mechanismen uit deze artikelen over chronische pijn in het algemeen komen grotendeels overeen met de mechanismen beschreven bij chronische musculoskeletale pijn. Rice et al. beschreven, net zoals El-Shewy et al. (2019), een verandering in het niveau van cytokines, zoals tumornecrosefactor-alfa, interleukine-6, interleukine-8 en interferon-gamma, na oefentherapie. Naast deze mechanismen beschreven Nijs et al. nog twee overeenkomstige mechanismen na oefentherapie bij chronische pijnpatiënten. Een van deze mechanismen is het activeren van de afgifte van β -endorfine vanuit de hypofyse en de hypothalamus, wat resulteert in analgetische effecten door het activeren van μ -opioïde-receptoren. Ook werd een activering van supraspinale nociceptieve remmende banen als mechanisme beschreven. Gezien deze overeenkomst in mechanismen gelden mechanismen beschreven voor chronische pijn in het algemeen wellicht ook voor chronische musculoskeletale pijn, het is immers een vorm die valt onder chronische pijn.

Reflecterend op de methode wordt gesteld dat de werkwijze van de onderzoekers consistent was. Dit is te danken aan het feit dat, op twee items na, nauwkeurig gebruik gemaakt is van richtlijnen en protocollen voor het uitvoeren van een scoping review. Een

van de aanbevelingen van Levac et al. (2010) is het beoordelen van artikelen voor in- en exclusie tijdens de studieselectie door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. In deze scoping review is er echter voor gekozen om de artikelen te verdelen onder de drie onderzoekers (individuele screening) waarna ze nog een keer gescreend werden door de drie onderzoekers samen (gezamenlijke screening). Deze keuze is gemaakt zodat alle onderzoekers op de hoogte waren van de geïnccludeerde artikelen en er ruimte was voor discussie. Deze afwijking van het protocol heeft geen negatieve gevolgen voor de kwaliteit van het onderzoek. Terugkijkend op het proces van deze studieselectie wordt er opgemerkt dat de geëxcludeerde artikelen tijdens het screenen van de full text niet per exclusiecriteria geteld zijn. Dit heeft als gevolg dat niet inzichtelijk werd gemaakt hoeveel artikelen geëxcludeerd werden vanwege het ontbreken van patiëntgroep, interventie en/of mechanisme. Dit heeft ook geen negatief gevolg voor de kwaliteit van het onderzoek.

Verder valt het op dat er met de gehanteerde zoekstrategie een groot aantal artikelen (n=1075) zijn gegenereerd, terwijl er maar zeventien artikelen geïnccludeerd zijn. Een mogelijke oorzaak hiervan is de breedte van de zoekstrategie. Vanwege het feit dat veel artikelen over chronische musculoskeletale pijn de term chronische pijn in de titel, abstract of key words hebben staan, is ervoor gekozen deze term toe te voegen aan de zoekstrategie wat leidde tot beduidend meer resultaten. Daarnaast werd “physical therapy” toegevoegd aan de zoekstrategie omdat veel artikelen meerdere fysiotherapeutische interventies onderzochten. Dit heeft als gevolg dat de zoekstrategie ook artikelen opleverde die andere fysiotherapeutische interventies onderzochten, zoals transcutane elektrische neurostimulatie. De breedte van deze zoekstrategie was passend, maar tijdrovend. Wellicht had een minder brede zoekstrategie tot minder resultaten geleid met als gevolg meer tijd voor het toevoegen van grijze literatuur. Tijdens het zoeken met een specifiekere zoekstrategie had de sneeuwbalmethode toegepast kunnen worden om meer relevante artikelen te identificeren. Tevens ontbraken specifieke zoektermen gerelateerd aan de tweede onderzoeksvraag, zoals “dose” of “intensity”, in de zoekstrategie. Gedurende het ontwikkelen van de zoekstrategie is er gezocht met deze termen, maar daardoor werden relevante artikelen voor de eerste onderzoeksvraag uitgesloten. Daarnaast was het streven om de dosering gekoppeld aan het mechanisme te onderzoeken. Om deze redenen is er dus voor gekozen om deze woorden niet toe te voegen. Gedurende het screenen werden daarentegen wel artikelen opgemerkt over

dosering in het algemeen. Hierbij kwam een meta-analyse van Polaski et al. (2019) naar voren. Het doel van Polaski et al. was om te onderzoeken in welke mate oefentherapie dosisafhankelijke effecten vertoont. De conclusie van dit onderzoek was dat over het algemeen onvoldoende bewijs in de bestaande literatuur is over de aanwezigheid van dosisafhankelijke effecten van inspanning in relatie tot analgesie. Polaski et al. beschrijven dat het ontbreken van expliciete kennis over dosering patiënten blootstelt aan onnodig hoge niveaus van lichaamsbeweging, verminderen van therapietrouw en het missen van de kans op aanvullende therapeutische voordelen. Aangezien veel chronische pijnpatiënten niet gewend zijn op hoog niveau te oefenen kunnen ze angst vermijdend gedrag en kinesiofobie ervaren. De auteurs veronderstellen dat, zeker voor personen met musculoskeletale pijn, het starten van oefentherapie met een lagere dosis, gevolgd door het verhogen van fysieke activiteit, het meest gunstig is.

Deze scoping review kent zowel zwakke als sterke punten. Een beperking van dit onderzoek is het zoeken in uitsluitend wetenschappelijke databases. Het is kenmerkend voor een scoping review om als toevoeging grijze literatuur te onderzoeken. De grijze literatuur is globaal verkend, echter resulteerde dit in een grote hoeveelheid artikelen. Daardoor is, gezien de haalbaarheid, ervoor gekozen om binnen deze scoping review grijze literatuur niet mee te nemen. Mogelijk had het toevoegen van grijze literatuur geresulteerd in andere mechanismen of informatie over de meest optimale dosering. Daarnaast is het onwaarschijnlijk dat alle relevante artikelen geïnccludeerd zijn binnen deze scoping review. Deze veronderstelling ontstaat mede omdat er in twee geïnccludeerde studies, de systematic review van Bernier Carney et al. (2020) en de narrative review van Chimenti et al. (2018), verwezen wordt naar twee artikelen die in deze scoping review niet geïdentificeerd zijn, maar wel voldoen aan de in- en exclusiecriteria. Deze artikelen werden opgemerkt gedurende het controleren van de referentielijst bij artikelen over chronische pijn in algemeen. Een mogelijke oorzaak hiervoor is inconsistent terminologiegebruik van chronische pijn en chronische musculoskeletale pijn door auteurs.

Naast deze beperkingen zijn er ook sterke punten. Allereerst werd diepgang gecreëerd en breed georiënteerd. Gedurende de data-extractie zijn artikelen over chronische pijn in het algemeen niet direct geëxcludeerd, maar werd de originele bron van de beschreven mechanismen geopend om te beoordelen of dit mechanisme ook bij chronische musculoskeletale pijn optrad. De resultaten zijn op deze manier kritisch

beschouwd. Bovendien is het voor het eerst dat dit onderwerp onderzocht werd middels een scoping review. Voor een onderzoek is het van belang om bekend te zijn met de literatuur die al beschikbaar is. Uit dit onderzoek volgt dat er literatuur beschikbaar is over de mechanismen na oefentherapie en/of fysieke activiteit, maar nog weinig literatuur over de dosering gekoppeld aan het mechanisme. Met deze kennis kan op een eenvoudigere manier een vervolgonderzoek gedaan worden.

Een kenmerk van een scoping review is het feit dat de resultaten niet beoordeeld worden op kwaliteit en validiteit, waardoor er geen aanbevelingen voor praktijk ontwikkeld worden (Peters et al., 2015). Deze scoping review geeft enkel aanbevelingen voor vervolgonderzoek. Ten eerste wordt het aanbevolen om grijze literatuur te onderzoeken over dit onderwerp. Het toevoegen van grijze literatuur leidt wellicht tot meer resultaten gerelateerd aan beide onderzoeksvragen. Op dit moment wordt er een gap in de literatuur gezien met betrekking tot de dosering gekoppeld aan de mechanisme. De tweede aanbeveling is het onderzoeken van mechanismen achter het pijn dempend effect van oefentherapie bij patiënten met chronische pijn in het algemeen middels een systematic review. Door de breedte van de zoekstrategie in deze scoop is literatuur over chronische pijn in het algemeen ook gescreend, terwijl niet alle varianten behoren tot de onderzoeksvraag. Het viel op dat meerdere artikelen de mechanismen bij chronische pijn in het algemeen beschrijven en veelal overeenkomen met mechanismen bij chronische musculoskeletale pijn. Door middel van een systematic review wordt een overzicht gegeven van de literatuur waarbij ook implicaties voor de praktijk gegeven kunnen worden.

Concluderend worden er mechanismen beschreven in de literatuur die vallen binnen het zenuwstelsel, immuunsysteem, cardiovasculair systeem, psychosociaal systeem, musculoskeletaal systeem en hormoonstelsel. Aan de hand van de geïncludeerde studies is het niet mogelijk om een specifiek antwoord te geven op de tweede onderzoeksvraag. Dit maakt het voor fysiotherapeuten een uitdaging om een beter inzicht te krijgen in de biologische, psychologische en sociale mechanismen van oefentherapie. Een beter inzicht in deze mechanismen en eventuele dosering zou leiden tot het optimaliseren van de oefentherapie en de uitleg naar de patiënt.

Literatuurlijst

Adams, N., & Sim, J.. (1998). An Overview of Fibromyalgia Syndrome. *Physiotherapy*, 84(7), 304–318. [https://doi.org/10.1016/s0031-9406\(05\)63452-9](https://doi.org/10.1016/s0031-9406(05)63452-9)

Ambrose, K. R., & Golightly, Y. M. (2015). Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 29(1), 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.022>

Anesthesiologie (2019, 4 september) *WHO erkent chronische pijn officieel als ziekte*. Geraadpleegd van <https://www.anesthesiologie.nl/nieuws/who-erkent-chronische-pijn-officieel-als-ziekte>

Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>

Arribas-Romano, A., Fernández-Carnero, J., Molina-Rueda, F., Angulo-Díaz-Parreño, S., & Navarro-Santana, M. J. (2020). Efficacy of Physical Therapy on Nociceptive Pain Processing Alterations in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 21(10), 2502–2517. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz366>

Bernier Carney, K. M., Young, E. E., Guite, J. W., & Starkweather, A. R. (2020). A Systematic Review of Biological Mechanisms and Chronic Pain Outcomes During Stress Reduction Interventions. *Biological research for nursing*, 22(2), 205–216. <https://doi.org/10.1177/1099800420907964>

Booth, J., Moseley, G. L., Schiltenswolf, M., Cashin, A., Davies, M., & Hübscher, M. (2017). Exercise for chronic musculoskeletal pain: A biopsychosocial approach. *Musculoskeletal Care*, 15(4), 413–421. <https://doi.org/10.1002/msc.1191>

- Borisovskaya, A., Chmelik, E., & Karnik, A.. (2020). Exercise and Chronic Pain. *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 233–253). Advances in Experimental Medicine and Biology. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_16
- Busch, A. J., Webber, S. C., Brachaniec, M., Bidonde, J., Bello-Haas, V. D., Danyliw, A. D., Overend, T. J., Richards, R. S., Sawant, A., & Schachter, C. L. (2011). Exercise Therapy for Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 15(5), 358–367. <https://doi.org/10.1007/s11916-011-0214-2>
- Chimenti, R. L., Frey-Law, L. A., & Sluka, K. A. (2018). A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. *Physical therapy*, 98(5), 302–314. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy030>
- Cranenburgh, B. (2012). *Pijn, waarom?* Iton.
- Daenen, L., Varkey, E., Kellmann, M., & Nijs, J. (2015). Exercise, Not to Exercise, or How to Exercise in Patients With Chronic Pain? Applying Science to Practice. *The Clinical Journal of Pain*, 31(2), 108–114. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000099>
- Ellingson, L., Stegner, A., Schwabacher, I., Koltyn, K., & Cook, D.. (2016). Exercise Strengthens Central Nervous System Modulation of Pain in Fibromyalgia. *Brain Sciences*, 6(1), 8. <https://doi.org/10.3390/brainsci6010008>
- El-Shewy, K. M., Kunbaz, A., Gad, M. M., Al-Husseini, M. J., Saad, A. M., Sammour, Y. M., & Abdel-Daim, M. M. (2019). Hyperbaric oxygen and aerobic exercise in the long-term treatment of fibromyalgia: A narrative review. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 109, 629–638. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.157>
- Flodin, P., Martinsen, S., Löfgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Kosek, E., & Fransson, P. (2014). Fibromyalgia Is Associated with Decreased Connectivity Between Pain- and Sensorimotor Brain Areas. *Brain Connectivity*, 4(8), 587–594. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0274>

Flodin, P., Martinsen, S., Mannerkorpi, K., Löfgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Kosek, E., & Fransson, P. (2015). Normalization of aberrant resting state functional connectivity in fibromyalgia patients following a three month physical exercise therapy. *NeuroImage. Clinical*, 9, 134–139.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.08.004>

Fransen, M., McConnell, S., Harmer, A. R., Van der Esch, M., Simic, M., & Bennell, K. L. (2015). Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *British journal of sports medicine*, 49(24), 1554–1557. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095424>

Gerdle, B., Ernberg, M., Mannerkorpi, K., Larsson, B., Kosek, E., Christidis, N., & Ghafouri, B. (2016). Increased Interstitial Concentrations of Glutamate and Pyruvate in Vastus Lateralis of Women with Fibromyalgia Syndrome Are Normalized after an Exercise Intervention - A Case-Control Study. *PloS one*, 11(10), e0162010.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162010>

Hackney, A. C.. (2006). Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 1(6), 783–792. <https://doi.org/10.1586/17446651.1.6.783>

Karlsson, L., Gerdle, B., Ghafouri, B., Bäckryd, E., Olausson, P., Ghafouri, N., & Larsson, B. (2014). Intramuscular pain modulatory substances before and after exercise in women with chronic neck pain. *European Journal of Pain*, 19(8), 1075–1085.

<https://doi.org/10.1002/ejp.630>

Kraemer, W. J., & Ratamess, N. A.. (2005). Hormonal Responses and Adaptations to Resistance Exercise and Training. *Sports Medicine*, 35(4), 339–361.

<https://doi.org/10.2165/00007256-200535040-00004>

Kroll H. R. (2015). Exercise therapy for chronic pain. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 26(2), 263–281.

<https://doi.org/10.1016/j.pmr.2014.12.007>

Levac, D., Colquhoun, H., & O'Brien, K. K. (2010). Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation science : IS*, 5, 69. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>

Liu, J., Chen, L., Chen, X., Hu, K., Tu, Y., Lin, M., Huang, J., Liu, W., Wu, J., Qiu, Z., Zhu, J., Li, M., Park, J., Wilson, G., Lang, C., Xie, G., Tao, J., & Kong, J. (2019). Modulatory effects of different exercise modalities on the functional connectivity of the periaqueductal grey and ventral tegmental area in patients with knee osteoarthritis: a randomised multimodal magnetic resonance imaging study. *British journal of anaesthesia*, 123(4), 506–518. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.06.017>

McGowan, J., Sampson, M., Salzwedel, D. M., Cogo, E., Foerster, V., & Lefebvre, C. (2016). PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 75, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Meeus, M., Nijs, J., Van Wilgen, P., Noten, S., Goubert, D., & Huijnen, I. (2016). Moving on to movement in patients with chronic joint pain. *Pain*, 1(24), 1-8.

Nijs, J. (2012). Dysfunctional Endogenous Analgesia During Exercise in Patients with Chronic Pain: To Exercise or Not to Exercise? *July 2012*, 35(15), ES205–ES213. <https://doi.org/10.36076/ppj.2012/15/es205>

Ortega, E., Bote, M. E., Giraldo, E., & García, J. J. (2010). Aquatic exercise improves the monocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production balance in fibromyalgia patients. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 22(1), 104–112. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01132.x>

Paungmali, A., Joseph, L. H., Punturee, K., Silitertpisan, P., Pirunsan, U., & Uthaikhup, S. (2018). Immediate Effects of Core Stabilization Exercise on β -Endorphin and Cortisol Levels Among Patients With Chronic Nonspecific Low Back Pain: A Randomized Crossover Design. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 41(3), 181–188. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2018.01.002>

- Perez, R.S.G.M., Dalen-Kok van A.H., Giesberts, M.G., Van den Hout, J.H.C., Keizer, D., Köke, A.J.A., Nitert, L. Schiere, S. Smeets, R.J.E.M., Thomassen-Hilgersom, I.L. (2017). Zorgstandaard Chronische Pijn.
<https://www.zorginzicht.nl/binaries/content/assets/zorginzicht/kwaliteitsinstrumenten/Zorgstandaard+Chronische+Pijn.pdf>
- Perrot, S., Cohen, M., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., & Treede, R.-D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*, 160(1), 77–82. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001389>
- Peters, M. D., Godfrey, C. M., Khalil, H., McInerney, P., Parker, D., & Soares, C. B. (2015). Guidance for conducting systematic scoping reviews. *International journal of evidence-based healthcare*, 13(3), 141–146.
<https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000050>
- Peterson, J., Pearce, P. F., Ferguson, L. A., & Langford, C. A. (2017). Understanding scoping reviews. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 29(1), 12–16.
<https://doi.org/10.1002/2327-6924.12380>
- Picavet, H. S. J., & Schouten, J. S. A. G. (2003). Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC3-study. *Pain*, 102(1), 167–178. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00372-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00372-x)
- Polaski, A. M., Phelps, A. L., Kostek, M. C., Szucs, K. A., & Kolber, B. J. (2019). Exercise-induced hypoalgesia: A meta-analysis of exercise dosing for the treatment of chronic pain. *PloS one*, 14(1), e0210418.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210418>
- Queiroz L. P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current pain and headache reports*, 17(8), 356. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>

- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.
- Rice, D., Nijs, J., Kosek, E., Wideman, T., Hasenbring, M. I., Koltyn, K., Graven-Nielsen, T., & Polli, A. (2019). Exercise-Induced Hypoalgesia in Pain-Free and Chronic Pain Populations: State of the Art and Future Directions. *The Journal of Pain*, 20(11), 1249–1266. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.03.005>
- Runhaar, J., Luijsterburg, P., Dekker, J., & Bierma-Zeinstra, S. M. (2015). Identifying potential working mechanisms behind the positive effects of exercise therapy on pain and function in osteoarthritis; a systematic review. *Osteoarthritis and cartilage*, 23(7), 1071–1082. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.12.027>
- Scholten, R.J.P.M., Offringa, M., & Assendelft, W.J.J. (2014). *Inleiding in evidence-based medicine: klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal* (4e ed.). Bohn Stafleu van Longhum.
- Searle, A., Spink, M., Ho, A., & Chuter, V. (2015). Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Rehabilitation*, 29(12), 1155–1167. <https://doi.org/10.1177/0269215515570379>
- Sluka, K. A., Frey-Law, L., & Hoeger Bement, M.. (2018). Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain*, 159(1), S91–S97. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001235>
- Sluka, K. A., O'Donnell, J. M., Danielson, J., & Rasmussen, L. A. (2013). Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *Journal of Applied Physiology*, 114(6), 725–733. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01317.2012>

Steiger, F., Wirth, B., de Bruin, E. D., & Mannion, A. F. (2011). Is a positive clinical outcome after exercise therapy for chronic non-specific low back pain contingent upon a corresponding improvement in the targeted aspect(s) of performance? A systematic review. *European Spine Journal*, 21(4), 575–598.

<https://doi.org/10.1007/s00586-011-2045-6>

Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., ... Wang, S.-J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19-27.

<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>

Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473.

<https://doi.org/10.7326/m18-0850>

WHO (2020, 20 November) *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)* <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>

Wippert, P. M., & Wiebking, C. (2018). Stress and Alterations in the Pain Matrix: A Biopsychosocial Perspective on Back Pain and Its Prevention and Treatment. *International journal of environmental research and public health*, 15(4), 785. <https://doi.org/10.3390/ijerph15040785>

Zamunér, A. R., Andrade, C. P., Arca, E. A., & Avila, M. A. (2019). Impact of water therapy on pain management in patients with fibromyalgia: current perspectives. *Journal of pain research*, 12, 1971–2007. <https://doi.org/10.2147/JPR.S161494>

Zuyd bibliotheek. (z.d.). LibGuides Pubmed.

<https://libguides.bibliotheek.zuyd.nl/pubmed/stappenplan>

Bijlagen

Bijlage 1 – Zoekstrategieën databanken

Tabel 1 – Zoekstrategie Databanken

Databank	Zoekstrategie
Pubmed	("Chronic Pain"[Mesh] OR "chronic pain" OR "chronic widespread pain" OR "chronic musculoskeletal pain") AND (("Exercise Therapy"[Mesh]) OR "Exercise"[Mesh] "exercise therapy" OR exercis* OR "exercise training" OR "physical therapy" OR "physical exercise" OR "physical activity")) AND ("Analgesia"[Mesh] OR "exercise-induced hypoalgesia" OR "pain modulation" OR mechanism* OR hypoalgesia OR analgesia)
Cinahl	(((MH "Chronic Pain") OR (MH "Pain/RH")) OR "chronic pain" OR "chronic musculoskeletal pain" OR "chronic widespread pain") AND (((MH "Therapeutic Exercise") OR (MH "Exercise")) OR "therapeutic exercise" OR exercis* OR "exercise therapy" OR "exercise training" OR "physical exercise" OR "physical activity" OR "physical therapy") AND ((MH "Analgesia") OR analgesia OR "exercise induced hypoalgesia" OR "pain modulation" OR mechanism* OR hypoalgesia)
PEDro	Abstract+title: mechanism* Therapy: fitness training Problem: pain topic: chronic pain Combineren met AND
Cochrane	("chronic pain" OR "chronic musculoskeletal pain" OR "chronic widespread pain") AND ("exercise" OR "therapeutic exercise" OR exercis* OR "exercise therapy" OR "exercise training" OR "physical exercise" OR "physical activity" OR "physical therapy") AND ("analgesia" OR "exercise induced hypoalgesia" OR "pain modulation" OR "mechanism*" OR "hypoalgesia")