

# Is TMD-pijn erfelijk?

## Samenvatting

Om de transitie van acute naar chronische pijn te voorkomen, is het van cruciaal belang om patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van chronische klachten vroegtijdig te herkennen en om de behandelmogelijkheden voor deze groep patiënten te verbeteren. Op basis van specifieke persoonskenmerken kan slechts ten dele worden voorspeld welke patiënten chronische klachten zullen ontwikkelen. Recente ontwikkelingen in het genetisch onderzoek bieden echter nieuwe inzichten in de mechanismen die betrokken zijn bij de individuele gevoeligheid voor pijn. Onderzoek specifiek naar TMD-pijn is echter schaars. Vandaar dat, in samenwerking met het Nederlands Tweelingenregister, een tweelingstudie is opgezet naar de rol van erfelijkheid bij TMD-pijn. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige kennis met betrekking tot erfelijkheid en (musculoskeletale) pijn.

## Inleiding

In dit artikel zal een overzicht worden gegeven van de huidige inzichten in de rol van erfelijkheid bij musculoskeletale pijn. Tevens zal aan de hand van recente onderzoeks-

resultaten worden geïllustreerd in welke mate erfelijkheid een rol speelt bij pijn vanuit de musculoskeletale structuren van het kauwstelsel, ofwel pijn door temporomandibulaire disfunctie (TMD-pijn).

## Achtergrondinformatie

Een van de meest intrigerende bevindingen bij musculoskeletale pijnklachten is dat na ogenschijnlijk identieke weefselschade de pijn bij de meeste patiënten snel verdwijnt, maar bij sommigen chronisch wordt. De meest voorkomende musculoskeletale klachten in de Nederlandse bevolking zijn nek- en rugklachten. Pijnklachten komend van de musculoskeletale aandoeningen van het kauwstelsel worden omschreven als temporomandibulaire-disfunctiepijn (TMD-pijn). Deze patiënten hebben over het algemeen last van een zeurende pijn in de regio van het kaakgewricht en/of de kauwspieren, die toeneemt tijdens functie (zoals kauwen of gapen). In de huidige richtlijnen voor patiënten met musculoskeletale pijn wordt geadviseerd om de eerste weken een afwachtend beleid te volgen (zie bijvoorbeeld de KNGF-richtlijn lage rugpijn).<sup>1</sup> Pas wanneer het herstel vertraagd lijkt, is behandeling geïndiceerd. De prognose voor herstel wordt echter ongunstiger naarmate de klachten langer duren.<sup>2</sup> Om te voorkomen dat pijn chronisch wordt, is het essentieel om patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van chronische klachten vroegtijdig te herkennen en om de behandelmogelijkheden voor deze groep patiënten te verbeteren.

**C.M. Visscher**, orofaciaal fysiotherapeut en epidemioloog, universitair hoofddocent, sectie Orale Kinesiologie, ACTA, Amsterdam

E-mail: c.visscher@acta.nl

**L. Ligthart**, onderzoeker Nederlands Tweelingen Register, afdeling Biologische Psychologie, Vrije Universiteit Amsterdam

E-mail: rsl.ligthart@vu.nl

**F. Lobbezoo**, tandarts-gnatholoog, hoogleraar orale bewegingsstoornissen, sectie Orale Kinesiologie, ACTA, Amsterdam

E-mail: f.lobbezoo@acta.nl

### Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- weet u wat er bekend is over de rol van erfelijkheid bij musculoskeletale pijn (incl. TMD-pijn);
- weet u welke mechanismen in verband worden gebracht met pijn en erfelijkheid;
- kent u de mogelijke consequenties van de rol van erfelijkheid voor de (toekomstige) behandeling van patiënten met pijn door temporomandibulaire disfunctie.

### Trefwoorden

erfelijkheid, pijn, TMD



Huidige inzichten in pijnprocessen gaan uit van het zogenoemde biopsychosociale model.<sup>3,4</sup> In dit model wordt beschreven dat, naast een fysieke oorzaak (weefsel schade), ook psychosociale processen een rol spelen bij de individuele pijnervaring en ontwikkeling van pijn. Wetenschappelijke studies hebben zich vooral gericht op de rol van psychologische factoren en hebben inmiddels bevestigd dat psychologische processen betrokken zijn bij het chronisch worden van pijn.<sup>5</sup> Uit dergelijke studies blijkt echter ook dat op basis van specifieke persoonskenmerken slechts ten dele kan worden voorspeld welke patiënten chronische klachten zullen ontwikkelen.

Recente ontwikkelingen in het genetisch onderzoek bieden nieuwe inzichten in de mechanismen die betrokken zijn bij de individuele gevoeligheid voor pijn. Een voorbeeld hiervan is gevonden in het adrenerge neurotransmittersysteem. De adrenerge receptor  $\beta_2$  speelt een belangrijke rol bij fysiologische en psychologische reacties op omgevingsfactoren (zoals fysieke belasting of stress). Personen met een specifieke genetische variant van het gen dat codeert voor de gevoeligheid van de adrenerge receptor, blijken een sterk verhoogd risico te hebben op het ontwikkelen van TMD-pijn.<sup>4</sup>

Bij aandoeningen zoals musculoskeletale pijn is de relatie tussen genetische eigenschappen (of genotype) en aandoening (of fenotype) niet eenvoudig. Vermoedelijk zijn er tientallen, zo niet honderden, genen betrokken bij het voorkomen van pijnklachten. Daarnaast is de mate waarin een genotype tot expressie komt vaak weer afhankelijk van omgevingsfactoren. Zo is bijvoorbeeld gevonden dat, afhankelijk van de interactie tussen genotype en socio-economische status, personen meer of minder gevoelig zijn voor het ontwikkelen van een depressie.<sup>6</sup> Sterker nog, Keltikangas-Järvinen et al. geven aan dat de rol van geneti-

sche factoren bij depressie pas helder wordt wanneer deze in de context van omgevingsfactoren wordt bestudeerd.

### Resultaten van tweelingenstudies

Tweelingen-familieonderzoek biedt de unieke mogelijkheid om te bepalen in welke mate aspecten van gezondheid (zoals pijn) bepaald worden door erfelijke aanleg (*nature*), door omgevingsfactoren (*nurture*), dan wel door hun onderlinge interactie. Dit wordt gedaan met behulp van een vergelijking tussen de gegevens van eeneiige en twee-eiige tweelingen en hun familieleden. Bij dit onderzoeksdesign wordt gebruikgemaakt van het gegeven dat eeneiige (monozygote of MZ) tweelingen voor 100% genetisch identiek zijn, terwijl twee-eiige (dizygote of DZ) tweelingen, broers, zussen en ouders voor circa 50% genetisch identiek zijn. Verder wordt aangenomen dat de gedeelde omgeving (invloed van opvoeding, school enzovoort) bij MZ- en DZ-tweelingen even groot is. Dit maakt het mogelijk om de invloed van genen en omgevingsfactoren op een eigenschap in kaart te brengen. Hierbij wordt gebruikgemaakt van de gelijkenis tussen tweelingen voor een bepaalde eigenschap (bijvoorbeeld TMD-pijn). Wanneer de gelijkenis (correlatie) tussen monozygote tweelingen (rMZ) groter is dan die tussen dizygote tweelingen (rDZ), speelt erfelijkheid een rol.

Eerdere tweelingenstudies hebben aangetoond dat de rol van erfelijkheid bij musculoskeletale aandoeningen als lage rugpijn en nekpijn geschat moet worden op 24-44%.<sup>7,8</sup> Echter, tweelingenstudies naar TMD-pijn zijn schaars en laten tegenstrijdige resultaten zien. In twee relatief kleine studies (< 500 tweelingparen) wordt geen relatie gevonden met erfelijkheid.<sup>9,10</sup> In een meer recente publicatie, waarin een veel grotere onderzoekspopulatie (> 1500 tweelingparen) is bestudeerd, is voor erfelijkheid bij TMD-pijn wel

een rol aangetoond.<sup>11</sup> De correlatie in TMD-pijn tussen de monozygote tweelingen was 0,27; die voor de dizygote tweelingen was 0,10. De invloed van erfelijkheid op het voorkomen van TMD-pijn werd geschat op 27%. Helaas werden in deze studie alleen vrouwelijke tweelingparen onderzocht.

De tegenstrijdige resultaten uit de literatuur waren aanleiding om, in samenwerking met het Nederlands Tweelingen Register (NTR), de rol van erfelijkheid bij TMD-pijn nog eens goed onder de loep te nemen. Het NTR beheert een cohort van ongeveer 38000 volwassen deelnemers die meedoen aan een longitudinale inventarisatie van hun lichamelijke en geestelijke gezondheid. Dit cohort bestaat uit zowel MZ-tweelingen als DZ-tweelingen, alsmede hun familieleden (broers, zussen, ouders, partners en kinderen). Deze deelnemers ontvangen op regelmatige basis (gemiddeld elke twee à drie jaar) een vragenlijst. In de meest recente lijst is een vraag opgenomen waarmee de aanwezigheid van TMD-pijn in kaart gebracht kan worden: 'Heeft u in het afgelopen jaar last gehad van pijn in uw gezicht (bijvoorbeeld in de wangen, de slapen of het kaakgewricht)?' De dataverzameling van dit onderzoek is in de afrondende fase en de eerste resultaten zullen op korte termijn gepubliceerd worden.

## Beschouwing

De grootste winst in doelmatigheid van de zorg voor patiënten met lage rugpijn, nekpijn of TMD-pijn kan vermoedelijk gemaakt worden door patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van chronische klachten al in een vroeg stadium te herkennen en te behandelen. Hiertoe is een beter begrip noodzakelijk van de achterliggende mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de transitie van acute naar chronische klachten. Tweelingenstudies tonen aan dat bij musculoskeletale aandoeningen zoals lage rugpijn en nekpijn, erfelijke factoren een belangrijke rol spelen. Recente onderzoeksresultaten suggereren dat dit ook geldt voor TMD-pijn.

Studies naar specifieke genetische varianten hebben inmiddels een aantal genen geïdentificeerd die betrokken zijn bij de individuele gevoeligheid voor pijn.<sup>12</sup> De werkingmechanismen die daarbij betrokken zijn, liggen zowel op het gebied van de fysieke gevoeligheid voor pijn als op het gebied van de psychosociale processen die bij pijn betrokken zijn. Dit betekent dat sommige individuen waarschijnlijk gevoeliger zijn voor het ontwikkelen pijnklachten, dan

wel moeilijker in staat zullen zijn om te herstellen van die pijn. Mogelijkerwijs zullen er in de toekomst screeningsinstrumenten kunnen worden ontwikkeld waarmee het individuele pijnprofiel van patiënten kan worden bepaald. Dergelijke informatie kan dan aanleiding geven tot het ontwikkelen van specifieke interventies (bijvoorbeeld vroegtijdige gedragsmatige interventies en/of medicatie) voor specifieke subgroepen patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van chronische (TMD-)pijn.

## Literatuur

1. Bekkering GE, Hendriks HJM, Koes BW, Oostendorp RAB, Ostelo RWJG, Thomassen J, et al. Amersfoort: KNGF; 2005. [www.kngfrichtlijnen.nl](http://www.kngfrichtlijnen.nl).
2. Rollman A, Naeije M, Visscher CM. Care seeking for orofacial pain. *J Orofac Pain*. 2012;26:206-14.
3. Borghouts JA, Koes BW, Bouter LM. The clinical course and prognostic factors of non-specific neck pain: a systematic review. *Pain*. 1998;77:1-13.
4. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Fillingim RB, Maixner W. Idiopathic pain disorders - pathways of vulnerability. *Pain*. 2006;123:226-30.
5. Boersma K, Linton SJ. How does persistent pain develop? An analysis of the relationship between psychological variables, pain and function across stages of chronicity. *Behav Res Ther*. 2005;43:1495-507.
6. Keltikangas-Järvinen L, Salo J. Dopamine and serotonin systems modify environmental effects on human behavior: A review. *Scand J Psych*. 2009;50:574-82.
7. Hestbaek L, Iachine IA, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO, Manniche C. Heredity of low back pain in a young population: A classical twin study. *Twin Res*. 2004;7(1):16-24.
8. Nyman T, Mulder M, Iliadou A, Svartengren M, Wiktorin C. High heritability for concurrent low back and neck-shoulder pain: A study of twins. *Spine*. 2011;36(22):E1469-76.
9. Heiberg A, Heloe B, Heiberg AN, Heloe LA, Magnus P, Berg K, et al. Myofascial Pain Dysfunction (MPD) Syndrome in twins. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1980;8(8):434-6.
10. Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Hodges JS, Bouchard TJ Jr. No heritability of temporomandibular joint signs and symptoms. *J Dent Res*. 2000;79(8):1573-78.
11. Plesh O, Noonan C, Buchwald D, Goldberg J, Afari N. Temporomandibular disorder-type pain and migraine headache in women: a preliminary twin study. *J Orofac Pain*. 2012;26:91-98.
12. Maixner W, Diatchenko L, Dubner R, Fillingim RB, Greenspan JD, Knott C, et al. Orofacial Pain Prospective Evaluation and Risk Assessment Study - The OPPERA Study. *J Pain*. 2011;12:T4-T11.