

Interventie-beslismodel Manuele Therapie Ehlers Danlos Syndroom

Literatuur Review

Aangeboden voor het behalen van de graad
Master of Specialized Physical Therapy

Begeleider:
Jeroen Dockx

Examencommissie:
prof. dr. Rob A.B. Oostendorp
Marc Janssen
Ruud Groeneweg

avans[®]
improving professionals

MSPT Amsterdam 2012

E.J. Sengers

Fysiotherapeutisch Instituut Duinoord

Sophia Revalidatie

Den Haag, juni 2014.

esengers@fysioduinoord.nl

1	1. <u>Samenvatting</u>
2	2. <u>Inhoudsopgave</u>
3	3. <u>Inleiding</u>
4	4. <u>Methode</u>
5	5. <u>Resultaten</u>
6	6. <u>Discussie</u>
7	7. <u>Conclusie</u>
8	8. <u>Aanbevelingen</u>
9	9. <u>Literatuurlijst</u>
10	10. <u>Bijlagen</u>

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33 Geschreven voor Physical Therapy Journal (PTJ) 4493 woorden exclusief samenvatting, literatuurlijst en Bijlagen.

34 **1. Samenvatting**

35 **Inleiding**

36 Het Ehlers Danlos Syndroom (EDS) is een erfelijke bindweefselaandoening, waarbij genetische
37 collageenmutaties, bij 90% van de patiënten leiden tot hypermobiliteit, huiddefecten en orgaanlijden.
38 In de manueel therapeutische praktijk kan zich de vraag voordoen: mobiliseren bij pathologische
39 hypermobiliteit? Er wordt gezocht naar evidentie als fundament voor het “Interventie-beslismodel
40 Manuele Therapie Ehlers Danlos Syndroom”.

41 **Methode:**

42 In dit literatuuronderzoek wordt, aan de hand van zoekvragen en zoektermen in PubMed, Cochrane
43 Library, CINAHL en Embase, naar evidentie gezocht voor een antwoord op de vraag: is manuele therapie
44 geschikt als interventie voor (acute) wervelkolomproblematiek bij pathologische hypermobiliteit op
45 basis van EDS?

46 **Resultaten:**

47 De resultaten worden aan de hand van de zoekvragen beschreven. Stabiliteit en bewegen zijn afhankelijk
48 van het musculoskeletale, neuromusculaire en proprioceptieve systeem en externe krachten. De
49 verstoorde collageensynthese van EDS beïnvloedt bouw en sterkte van collageen. Pathologisch
50 collageen is kwetsbaar. Beschadiging van het collageen in musculoskeletale, neuromusculaire, arteriële
51 en proprioceptieve systemen en huid verminderen stabiliteit, vergroten ROM en kunnen klachten
52 veroorzaken. EDS is geen duidelijke contra-indicatie voor mobilisaties. Over specifieke risico's voor
53 manuele therapie en EDS zijn geen artikelen gevonden.

54 **Conclusie**

55 De beperkte hoeveelheid en mate van kracht van de gevonden evidentie maakt het duidelijk dat er geen
56 basis is voor een Interventie-beslismodel Manuele Therapie Ehlers Danlos Syndroom. Het is niet
57 mogelijk op basis van evidentie een verantwoorde behandelkeuze te maken met betrekking tot het
58 inzetten van manuele therapie bij pathologische hypermobiliteit op basis van EDS. Het verdient de
59 aanbeveling om zowel bij het bewegingsonderzoek als behandeling veiligheidsmarges te hanteren en
60 binnen het (pijn) vrije bewegingstraject van de patiënt te blijven. Mogelijk kan manuele therapie dan de
61 beweging en proprioceptie positief beïnvloeden zonder noemenswaardige behandelrisico's.

62

63

64

65

66

67

68

69 ***Keywords: Collagen; Ehlers Danlos; Hypermobility; Manual Therapy***

70	2. <u>Inhoudsopgave</u>	pag.
71		
72	1. Samenvatting	2.
73		
74	2. Inhoudsopgave	3.
75		
76	3. Inleiding	4.
77	1. Het Ehlers Danlos Syndroom	4.
78	2. Het Interventie-beslismodel Manuele Therapie Ehlers Danlos Syndroom	5.
79		
80	4. Methode	
81	1. Zoekstrategie literatuur	7.
82	2. Selectiecriteria literatuur	7.
83	3. Beoordeling kwaliteit literatuur	7.
84	4. Indeling bewijskracht literatuur	7.
85	5. Zoekstrings	7.
86		
87	5. Resultaten	
88	1. Resultaat zoektocht	8.
89	2. Gewrichten: vorm en functie	8.
90	3. EDS en collageen	8.
91	4. EDS, het neuromusculaire- en proprioceptieve systeem	9.
92	5. EDS, Range Of Motion, stabiliteit en arthrokinematica	10.
93	6. Manuele therapie en EDS	10.
94	7. Risicoanalyse	10.
95		
96	6. Discussie	12.
97		
98	7. Conclusie	14.
99		
100	8. Aanbevelingen	14.
101		
102	9. Literatuurlijst	15.
103		
104	10. Bijlagen	19.
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		
112		

113 3. Inleiding

114

115 Het doel van deze thesis is te onderzoeken of het mogelijk is om een evidence based keuze te maken tot
116 wel/geen interventie met Manuele Therapie (MT) bij een combinatie van (acute) wervelkolom-
117 problematiek en pathologische hypermobiliteit op basis van het Ehlers Danlos Syndroom (EDS). In de
118 literatuur wordt MT benoemd als behandeloptie (1-5), maar is er evidentie beschikbaar waarop de keuze
119 op verantwoorde wijze gemaakt kan worden? De collageenmutatie heeft effect op ligamenten, kapsel,
120 zenuwweefsel, bloedvaten, huid en interne organen (1-3,6-11) en dus op het bewegen. Dit
121 literatuuronderzoek stelt zich tot doel een bijdrage te leveren aan het kunnen maken van een gefundeerde
122 beslissing wel/niet interveniëren met MT bij EDS. Na een beschrijving van het ziektebeeld EDS volgen
123 de resultaten van het literatuuronderzoek, waarin de relatie van gewrichtsvorm, kapsel, ligamenten,
124 neuromusculaire systeem en proprioceptie in relatie tot Range Of Motion (ROM) en stabiliteit
125 beschreven worden. Vervolgens worden de resultaten beschreven van de beschikbare evidentie over het
126 effect van de collageenmutatie op de musculoskeletale factoren en invloed op ROM, stabiliteit en
127 arthrokinematica. Aansluitend is er gezocht naar de toegevoegde waarde van MT en beschikbare
128 evidentie met betrekking tot specifieke contra-indicaties en risico's van MT bij EDS.

129

130 3.1 Het Ehlers Danlos Syndroom

131

132 Aan het begin van de twintigste eeuw werd EDS voor het eerst beschreven in de literatuur. Onafhankelijk
133 van elkaar, in 1901, door de Deense dermatoloog Edvard Ehlers en in 1908 door de Franse dermatoloog
134 Henri-Alexandre Danlos (12). In 1936 werden hun beider namen verbonden aan het ziektebeeld (12).
135 EDS is een verzamelnaam voor een heterogene groep van erfelijke bindweefselaandoeningen (3,13).
136 Het ziektebeeld karakteriseert zich, op basis van een verstoorde collageensynthese, door hypermobile
137 gewrichten, huiddefecten en orgaanlijden (3). Patiënten geven instabiliteit, recidiverende luxaties,
138 bewegingsbeperkingen, pijn en vermoeidheid als voornaamste klachten aan (1,14,15). Het
139 Hypermobile en Klassieke type vormen samen ruim 90% van alle EDS patiënten (13). Geïsoleerde
140 hypermobiliteit op zich is geen reden voor gewrichtsklachten (3,7,16). EDS is een niet-progressieve
141 aandoening. Indien patiënten ouder worden is er een vaak een toename van de pijnklachten, maar juist
142 een afname van hypermobiliteit en sub-luxaties (17). EDS valt onder een grotere groep van genetische
143 bindweefsel-aandoeningen; het Hypermobiliteits-syndroom, het syndroom van Marfan en Osteogenesis
144 Imperfecta(OI) maken ook deel uit van deze groep (3). De overerving van EDS gebeurt autosomaal
145 dominant, autosomaal recessief of X-gelinkt en op basis van een gen-mutatie worden er op dit moment
146 zes EDS typen beschreven: het Klassieke, Hypermobile, Vasculaire, Kyfoscotische,
147 Arthrochalasiase en Dermatosparaxie type (15) (zie Bijlagen, tabel 1). Op basis van de nu herleidbare
148 genetische defecten in biosynthese van proteo-glycanen, proteïnes en matrix zou de huidige indelings-
149 classificatie aangepast dienen te worden (2,6). Recent onderzoek, vanuit de klinische biochemische en
150 moleculaire optiek, geeft steeds meer inzicht in de moleculaire pathogenese van EDS en mutaties van
151 collageen en matrix (6). Collageen is met haar fibrillen en elastine van belang voor de steun en
152 verbinding van weefsels (18). Het is een complex eiwit en een belangrijk bestanddeel in de Extra
153 Cellulaire Matrix (ECM) van botweefsel, kraakbeen, kapsel, ligamenten, pees- en spierweefsel,
154 bloedvaten, zenuwweefsel en huid (18). De conditie van de gewrichten en het neuromusculaire systeem
155 bepaalt of een EDS patiënt al dan niet klachtenvrij kan functioneren (3,13,19). Stabiliteit is van
156 essentieel belang om te kunnen bewegen, krachten op te kunnen vangen en om letsel te voorkomen (20).
157 Een verschil in belasting en belastbaarheid resulteert bij EDS vaak in acute en kortdurende

158 gewrichtsklachten, die ontstaan op basis van sub-luxaties met intra-articulaire zwellingen, die over
159 kunnen gaan in persisterende klachten (3). De behandeling van EDS dient bij voorkeur in
160 multidisciplinair teamverband te geschieden (1,21). De medische behandeling, waarvoor geen
161 internationale richtlijnen zijn (8), bestaat uit medicamenteuze pijnstilling, stabiliteit verhogende
162 operaties en fysiotherapie (1,21). Binnen het vakgebied van de fysiotherapie worden medische fitness,
163 training van spierkracht, proprioceptie, het aanleren van principes belasting/belastbaarheid,
164 hydrotherapie, TENS en aanbieden van leefregels, het meest toegepast (1-3,8,13) waarbij 63.4% van de
165 EDS patiënten (n=79) in het algemeen een positief resultaat ervaart van deze behandeling (1). MT wordt,
166 als behandeloptie, summier in de literatuur benoemd. Binnen de MT zijn er verschillende stromingen,
167 deze onderscheiden zich in de wijze waarop de behandeling wordt uitgevoerd qua intensiteit, snelheid
168 en traject van bewegen van mobilisatie/manipulatie. Mobilisaties/manipulaties zijn het meest effectief
169 in combinatie met oefentherapie en er lijkt geen verschil te zijn in de effectiviteit tussen manipulaties en
170 mobilisaties (22). Manuele Therapie Utrecht (MTU) beoogt met driedimensionale niet manipulatieve
171 passieve bewegingen in gewrichten, door het herstellen van de arthrokinematische verhoudingen zoals
172 rol en schuif, gewrichtsfuncties te verbeteren (23). De Osteo- en Arthrokinematica hypothesen van Oonk
173 zijn binnen de opleiding MTU de basis voor de gedachte dat sturing in gewrichten, ligging en
174 verplaatsing van bewegingsassen door het band-kapselapparaat worden bepaald en te beïnvloeden zijn
175 (24). MTU zou hiermee een mogelijke bijdrage kunnen leveren aan het functieberstel bij EDS.

176

177 **3.2 Het Interventie-beslismodel Manuele Therapie Ehlers Danlos Syndroom**

178

179 Deze thesis beoogt evidentie te verzamelen, te bespreken en te presenteren om daarmee, voor het
180 beschreven probleem vanuit de praktijk, vanuit een breed perspectief inzicht en een mogelijke oplossing
181 aan te bieden. De probleemstelling in dit artikel is als volgt: “Bij EDS is pathologische hypermobiliteit,
182 op basis van de verminderde treksterkte en toegenomen elastische eigenschappen van het collageen in
183 combinatie met stoornissen in het neuromusculaire en proprioceptieve systeem, verantwoordelijk voor
184 functiestoringen en gewrichtsklachten. MT is gericht op het herstellen van functiestoringen in
185 gewrichten en heeft mogelijk een positieve invloed op ligamenten en kapsel echter EDS is voor MT een
186 relatieve contra indicatie én er is weinig evidentie beschikbaar in de literatuur. Een verantwoorde
187 behandelkeuze maken met betrekking tot het inzetten van MT bij EDS op basis van evidentie is
188 wenselijk, maar niet of nauwelijks mogelijk”. Om te onderzoeken of het mogelijk is vanuit een breed
189 perspectief een basis te leggen voor het “Interventie-beslismodel Manuele Therapie Ehlers Danlos
190 Syndroom, wordt in dit artikel de huidig beschikbare evidentie verzameld aan de hand van 10 subvragen.
191 Deze zijn: 1. Hoe kun je het Ehlers Danlos Syndroom vanuit de literatuur beschrijven? 2. Welke factoren
192 zijn verantwoordelijk voor de stabiliteit en ROM van de wervelkolom? 3. Welke invloed hebben
193 gewrichtsvorm, ligamenten, kapsel, het neuromusculaire- en proprioceptieve systeem op de beschrijving
194 van de lokale intra-articulaire beweging(arthrokinematica) in de wervelkolom? 4. Welke invloed heeft
195 de genmutatie op de collageensynthese en EDS-collageen? 5. Welke invloed heeft de
196 collageenaandoening op de gewrichtsvorm, ROM en stabiliteit? 6. Welke invloed heeft de
197 collageenaandoening op het neuromusculaire systeem en proprioceptie van de wervelkolom? 7. Hoe
198 ontstaan problemen met de ROM en stabiliteit bij patiënten met EDS? 8. Welke invloed heeft de
199 collageenaandoening op de arthrokinematica (rol/schuif, schommel/glij en spin/tol) van een gewricht?
200 9. Wat is de meerwaarde van een behandeling met MT voor een hypermobiel gewricht en heeft de
201 behandeling invloed op de arthrokinematica? 10. Is er in de literatuur evidentie beschikbaar met
202 betrekking tot de specifieke contra-indicaties en risico's van MT in het algemeen en specifiek bij EDS?
203 Na beantwoording van deze vragen wordt de informatie samengevoegd en wordt er getracht, vanuit het

204 verkregen brede perspectief, antwoord te geven op de onderzoeksvraag: “Is het mogelijk een
205 verantwoorde behandelkeuze te maken met betrekking tot het inzetten van MT bij functiestoornissen
206 van de wervelkolom in combinatie met EDS, door het ontwikkelen van een beslisboom op basis van
207 hypothesen over EDS, met betrekking tot vorm van het gewricht, sturend collageen, neuromusculaire
208 systeem en proprioceptie?”

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239 **4. Methode**

240

241 **4.1 Zoekstrategie literatuur**

242 In dit literatuuronderzoek wordt evidentie gezocht als antwoord op de vraag of MT geschikt is als
243 interventie bij wervelkolomklachten bij hypermobiliteit op basis van EDS. De zoektocht werd
244 uitgevoerd in PubMed, Cochrane Library, CINAHL en Embase. Om de zoekstrategie inzichtelijk en
245 structureel te maken is er gebruik gemaakt van de 10 subvragen (zie 3.2) en zoektermen (in alfabetische
246 volgorde): Adverse events; Arthrokinematics; Biomechanics; Bone Density; Collagen; Ehlers Danlos;
247 Glide; Hypermobility; Joint; Manual Therapy; Musculoskeletal Manipulations; Neuromuscular;
248 Proprioception; Range of Motion; Roll; Slide; Spine. Op basis van abstracts is een verdere selectie
249 gemaakt. Relevante artikelen werden full-tekst opgevraagd. Door gebruik te maken van de
250 sneeuwbalmethode werden artikelen uit literatuurlijsten van de meest relevante artikelen toegevoegd.

251 **4.2 Selectiecriteria literatuur**

252 Voor dit review zijn artikelen geselecteerd die aan de volgende voorwaarden voldoen: Het artikel heeft
253 betrekking op betreffende (sub-)onderzoeksvraag, is gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift. Het
254 is een meta-analyse, systematic-review, clinical-trial, case-control, cohortstudie, casereport of
255 fundamenteel onderzoeks-artikel. Filters: Nederlands, Engels, human. De data-extractie is gericht op het
256 beantwoorden van de sub-onderzoeksvraag. Het data-extractieproces is door twee personen
257 onafhankelijk van elkaar uitgevoerd.

258 **4.3 Beoordeling kwaliteit literatuur**

259 De methodologische kwaliteit van de artikelen is gewogen en beoordeeld met de PEDro en COSMIN
260 checklists. De uitkomsten van de kwaliteitsbeoordelingen worden per artikel in de tekst en de tabellen
261 weergegeven. Deze checklists zijn door twee personen onafhankelijk van elkaar gebruikt voor de
262 artikelen. Indien deze meningen niet overeenkomen is de beoordeling van een derde beoordelaar, ter
263 zaken deskundig, doorslaggevend. Voor de weging van de evidentie is het schema, opgesteld door het
264 Centraal Begeleidings Orgaan voor de intercollegiale toetsing (CBO), gebruikt (zie Bijlagen, tabel 2).

265

266 **4.4 Indeling bewijskracht literatuur**

267

268 De indeling naar bewijskracht zal plaatsvinden aan de hand van de criteria uit tabel 3. Aan de artikelen
269 met een hogere bewijskracht wordt meer waarde gehecht voor discussie en conclusie. Om dit in kaart te
270 brengen zijn er vijf niveaus van kwaliteit benoemd: zeer goed, goed, voldoende, matig, zwak. Met
271 betrekking tot de bewijskracht zullen de formuleringen van conclusies en aanbevelingen gebaseerd zijn
272 op waarde van de toegekende bewijskracht volgens de richtlijnen van het CBO. (zie Bijlagen, tabel 3)

273

274 **4.5 Zoekstrings**

275 De zoekstrings zijn weergegeven in de Bijlagen, tabel 4.

276

277

278

279 **5. Resultaten**

280 **5.1 Resultaat zoektocht**

281 De literatuurzoektocht is gecontroleerd door de reviewer, daarbij vond de auteur 37 artikelen en de
282 reviewer 3 extra artikelen. Met de sneeuwbalmethode zijn 14 artikelen vanuit referentielijsten
283 toegevoegd. In totaal zijn er 53 relevante artikelen geïncludeerd, waarvan 6 niveau A, 10 niveau B, 30
284 niveau C en 7 niveau D (zie Bijlagen tabel 4 t/m 10). In de onderstaande paragrafen zullen de uitkomsten
285 van het literatuuronderzoek worden weergegeven aan de hand van de benoemde zoekvragen. De
286 resultaten van sub-vraag 1 zijn gebruikt voor de inleiding.

287

288 **5.2 Gewrichten: vorm en functie**

289 In deze paragraaf worden de resultaten weergegeven behorend bij de subvragen 2 en 3. (Welke factoren
290 zijn verantwoordelijk voor de stabiliteit en Range Of Motion van de wervelkolom? Welke invloed
291 hebben gewrichtsvorm, ligamenten, kapsel, neuromusculaire- en proprioceptieve systeem op de
292 beschrijving van de lokale intra-articulaire beweging (arthrokinematica) in de wervelkolom?) Er zijn in
293 totaal 4 artikelen gevonden allen op C niveau (zie Bijlagen, tabel 5). Izzo, Jaumard en Reeves zijn allen
294 van mening (niveau C) dat bij stabiliteit en ROM van de wervelkolom zowel musculoskeletale als
295 neurogene factoren betrokken zijn (20, 25, 26). Volgens Izzo et al. bepalen (niveau C) hierbij de
296 architectuur van de wervelkolom, botdichtheid en collageenstructuur van de disci de overbrenging van
297 spierkracht en (externe) krachten (25). Izzo et al. zijn hierbij van mening (niveau C) dat passieve
298 stabiliteit mogelijk is door de vorm en bouw van de wervels, disci, ligamenten en fysiologische bochten
299 van de wervelkolom (25). Jaumard (niveau C) voegt hieraan toe dat bilaterale facetgewrichten en disci
300 de bewegingsrichting sturen en krachten verdelen (26). Izzo et al zijn van mening dat de wervelkolom
301 actieve stabiliteit ontleent aan de krachtenbalans binnen de elastische- en neutrale zone van de ROM,
302 gecontroleerd door het zenuwstelsel, wervels, kapsel, ligamenten en spierweefsel (25). Terwijl Reeves
303 et al. van mening zijn (niveau C) dat binnen de grenzen van de ROM de wervelkolom “natuurlijk”
304 bewegen mogelijk maakt, mits arthrokinematische verhoudingen proportioneel juist verdeeld en
305 reproduceerbaar zijn onder verschillende omstandigheden (20). Reeves is ook van mening (niveau C)
306 dat de robuustheid van het systeem en uit te voeren taak medebepalend zijn (20). Beighton is van mening
307 (niveau D) dat de eindstanden in een gewricht worden bepaald afhankelijk van de gewrichtsvorm en/of
308 de ligamentaire spanning (3). Met betrekking tot vraag 3 over de invloed van de gewrichtsvorm,
309 ligamenten, kapsel, neuromusculaire- en proprioceptieve systeem op de arthrokinematica is veel
310 theorievorming maar geen evidentie gevonden.

311

312 **5.3 EDS en collageen**

313 In deze paragraaf worden de resultaten weergegeven behorend bij de subvragen 4 en 5. (Welke invloed
314 heeft de genmutatie op de collageensynthese en EDS-collageen? Welke invloed heeft de
315 collageenaandoening bij EDS op de gewrichtsvorm, Range Of Motion en stabiliteit van de
316 wervelkolom?) Er zijn in 12 artikelen gevonden, 2 B-, 7 C- en 2 D niveau (zie Bijlagen, tabel 6). Over
317 de invloed van de moleculaire pathogenese van EDS en genetische defecten zijn er volgens de Paeppe en
318 Malfait (niveau C) verschillende nieuwe inzichten die van belang zijn (2,27). Deze zijn onder te verdelen
319 in de biosynthese van de ECM, zoals proteo-glycanen en Tenascin-X, of in de genetische defecten bij
320 de opbouw van de moleculen betrokken bij de structuur en vulling van collageenfibrillen en elastine (zie

321 Bijlagen, figuur 1 en 2) (2,28). Volgens Malfait (niveau C) leidt de aanlegstoornis tot een vermindering
322 van het type V collageen-eiwit en fibrillenvorming (29). Myllyharju en Kivirikko geven aan (niveau C)
323 dat de inter- en intra-moleculaire crosslinking noodzakelijk is voor de stabilisatie van collageen
324 moleculen (30). De Paepe en Malfait schrijven dat de genetische aanlegstoornissen bij EDS, op basis
325 van COL5A1, COL5A2 en COL5A3 mutaties en Tenascin-X tekorten, verantwoordelijk zijn voor de
326 gestoorde collageensynthese (2). Op deze manier krijgt de aanlegstoornis van het musculoskeletale
327 systeem vorm. Theodorou et al. (niveau C) zien aanwijzingen voor verminderde botintensiteit bij EDS
328 (10). Dolan et al. maken het aannemelijk (niveau B) dat er bij voor fracturen behandelde EDS-patiënten
329 een lagere botdichtheid en afwijkende botstructuur gevonden wordt (31). Voermans et al. (13,32)
330 (niveau D) beschrijven een verminderde functie van het neuromusculaire systeem. Rombaut (niveau B)
331 (33) en Wolf (niveau C) (11) zien aanwijzingen voor gestoorde proprioceptieve functies. Zweers et al.
332 toonden (niveau C) onregelmatige en onvolgroeide elastinevezels aan en verminderde collageenvulling
333 bij huidbiopten van EDS-patiënten (34). De literatuurzoektocht heeft geen evidentie opgeleverd over de
334 invloed van EDS op de gewrichtsvorm. Ten aanzien van de ROM hebben Collins et al. aangetoond
335 (niveau B) dat een mutatie van het aan EDS gerelateerde COL5A1-gen significant effect heeft op de Sit-
336 and-Reach-test (S&R) en Straight-Leg-Raise (SLR) en daarmee direct geassocieerd kan worden met een
337 toename van de ROM van de onderste extremiteit (35). Childs is van mening (niveau D) dat
338 collageenstructuren vaak slecht doorbloed zijn en dat bij EDS na een trauma deze combinatie tot een
339 trager en verminderd herstel kan leiden en daarmee tot hypermobiliteit, pijnklachten en dysfunctie (36).
340 Er is één artikel gevonden over EDS in relatie tot de wervelkolom, Stanitski beschrijft daarin (niveau
341 B) dat 67.2% van 60 patiënten frequent nek en rugklachten heeft en 33% een scoliose heeft die niet
342 gerelateerd is aan de aan- of afwezigheid van een wervelkolom-deformiteit en 12.1% een wervelkolom-
343 operatie heeft ondergaan (37).

344

345 **5.4 EDS, het neuromusculaire- en proprioceptieve systeem**

346 In deze paragraaf worden de resultaten weergegeven behorend bij de sub-vraag 6. (Welke invloed heeft
347 de collageenaandoening bij EDS op het neuromusculaire systeem en proprioceptie van de
348 wervelkolom?) Er zijn 10 artikelen gevonden waarvan 2 niveau A, 2 B, 5 C en 1 D) zie Bijlagen, tabel
349 7). Met betrekking tot het neuromusculaire systeem en proprioceptie in relatie tot de wervelkolom zijn
350 er geen artikelen gevonden. Smith et al hebben wel met een meta-analyse (niveau A) onder Benign Joint
351 Hypermobility Syndrome (BJHS) (74%) en EDS (26%) patiënten (n=123) aangetoond dat er sprake is
352 van een verminderde proprioceptie ($p < 0.001$) van de onderste extremiteit en in mindere mate van de
353 bovenste extremiteit (38). Rombaut et al (niveau B) onderzochten hiervoor 35 EDS patiënten, deze zijn
354 in de meta-analyse van Smith et al. geïnccludeerd (33). Clayton et al. (niveau B) onderzochten de relatie
355 tussen de mate van hypermobiliteit en vermindering van proprioceptie van de arm/hand en zien
356 aanwijzingen voor significante verminderde precisie bij bewegen bij EDS-patiënten, waarbij de mate
357 van hypermobiliteit en precisie samen opliepen (39). Granata (niveau B) en Barboi (niveau D)
358 beschrijven het voorkomen van perifere zenuwcompressie bij 15 EDS en BJHS patiënten (40,41).
359 Savasta (niveau C) en Voermans (niveau C) maken het aannemelijk dat er bij EDS sprake kan zijn van
360 een verscheidenheid aan neurologische klachten, variërend van hoofdpijn, chronische pijnklachten,
361 neuropathieën en afwijkingen in het centraal zenuwstelsel (42-44). Rombaut (niveau A) toont een
362 duidelijk verminderde spierkracht, uithoudingsvermogen en spierfunctie van de onderste extremiteit aan
363 (9). Voermans et al. zijn verder van mening (niveau C) dat, mogelijk op basis van ECM- en myofasciale
364 defecten passend bij EDS, er een oorzakelijk verband is met stoornissen van het neuromusculaire
365 systeem en proprioceptie (13) en Voermans ziet hierin een mogelijke verklaring van hypotonie,
366 spierletsel, vermoeidheid en musculoskeletale pijnklachten (13,45).

367

5.5 EDS, Range Of Motion, stabiliteit en arthrokinematica

368 In deze paragraaf worden de resultaten weergegeven behorend bij subvragen 7 en 8. (Hoe ontstaan
369 problemen met de Range Of Motion en stabiliteit bij patiënten met EDS? Welke invloed heeft de
370 collageenaandoening bij EDS op de arthrokinematica (rol/schuif, schommel/glij en spin/tol) van een
371 gewricht?) Er zijn 3 artikelen gevonden, 1 niveau B en 2 niveau C (zie Bijlagen, tabel 8). Evidentie over
372 een directe invloed van de collageenaandoening op de arthrokinematica (Subvraag 8) wordt niet
373 gevonden. De in paragraaf 5.3 besproken aanlegstoornissen zijn verantwoordelijk voor de gestoorde
374 collageensynthese. In de bindweefselmatrix maken we onderscheid tussen matrix en de fibrillen, samen
375 hebben zij volgens Myllyharju & Kivirikko (niveau C) een belangrijke rol in het handhaven van de
376 structuur en taak (30). Malfait geeft aan (niveau C) dat er bij de elastine-aanmaak, gekoppeld aan
377 Tenascin-X, bij een aanlegstoornis in de matrix sprake is van kwetsbaarder weefsel (29). Myllyharju
378 (niveau C) en Malfait (niveau C) zien beiden in de gestoorde aanleg van ECM en fibrillen aanwijzingen
379 voor de basis van de hypermobiliteit, sub-luxaties en gewrichtsklachten, die uiteindelijk het klinisch
380 beeld van EDS bepalen. Waarbij volgens Myllyharju de samenstelling van de matrix rechtstreeks in
381 verband staat met mechanische eigenschappen van het bindweefsel (30). Myllyharju & Kivirikko
382 (niveau C) hebben de pathologische verandering van de structuur van de ECM bij EDS aangetoond,
383 collageen wordt zwakker en meer elastisch (30). Collins et al. tonen als enige aan (niveau B) dat het
384 aannemelijk is te veronderstellen dat er een direct verband bestaat tussen de EDS-mutatie in het
385 COL5A1-gen en de ROM aan de hand van passieve S&R en SLR (zie paragraaf 5.3) (35).

386

387

388

5.6 Manuele therapie en EDS

389 In deze paragraaf worden de resultaten weergegeven behorend bij sub-vraag 9. Er zijn 2 artikelen
390 gevonden, 2x niveau D (zie Bijlagen, tabel 9). MT is zeer zeldzaam beschreven bij EDS, de zoektocht
391 zonder beperkingen levert een artikel op van Colloca et al. en een ingezonden reactie van McLean, over
392 een röntgen-beoordeling, op het artikel (4,5). Colloca is van mening (niveau D) dat voorzichtige
393 passieve mobilisaties bij sommige EDS-patiënten een positief behandel-effect kunnen opleveren (4).
394 Colloca et al. bevelen verder onderzoek aan in een academische setting. Simpson (niveau D) beschrijft
395 behandel-mogelijkheden met Osteopathische Manipulatie Therapie (OMT) voor BJHS en EDS (46).
396 Simpson beschrijft (niveau D) BJHS als een milde vorm van EDS en geeft aan dat de behandeling kan
397 bestaan uit voorzichtige mobilisaties (46). Simpson is van mening dat OMT niet meer dan 3x per week
398 geïndiceerd is en beweert ook (niveau D) dat de hypothese dat OMT juist hypermobiliteit zou
399 veroorzaken niet bewezen is (46).

400

401

5.7 Risicoanalyse

402 In deze paragraaf worden de resultaten weergegeven behorend bij sub-vraag 10. (Is er in de literatuur
403 evidentie beschikbaar met betrekking tot de specifieke contra-indicaties en risico's van manuele therapie
404 in het algemeen en specifiek bij EDS?) Er zijn 6 artikelen gevonden waarvan 2 A, 3 B, en 1 D niveau
405 (zie Bijlagen, tabel 10). Allereerst dient er onderscheid gemaakt te worden tussen mobilisaties en
406 manipulaties, deze zijn verschillend qua intensiteit, snelheid en het traject van bewegen. Vanuit de
407 nationale brancheorganisatie, het KNGF, is er voor de wervelkolom een cervicale Factsheet (22) en
408 richtlijn "Lage rugpijn 2013" (47). In beide wordt geen melding gemaakt van hypermobiliteit als contra-

409 indicatie, in tegenstelling tot de internationale IFOMPT-richtlijn, die oproept tot voorzichtigheid bij
410 hypermobiliteit (48). In het artikel van Gouveia et al. (niveau B) worden de meest voorkomende
411 complicaties beschreven bij chiropractie, waarvan het aannemelijk lijkt dat de meeste tijdelijk en van
412 voorbijgaande aard zijn, maar in zeldzame gevallen ook Cervicale Arteriële Dissectie (CAD),
413 myelopathie, cervicale discusprotrusie en epiduraal haematoom worden beschreven (49). Micheli et al.
414 (50) (niveau D) en Debette en Markus (51) (niveau B) maken aannemelijk dat er bij het vasculaire type
415 van EDS in 2-5% van alle CAD gevallen voorkomt. Met betrekking tot MTU en EDS in relatie tot
416 contra-indicaties en specifieke risico's zijn er geen artikelen gevonden.

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

441 De kern van deze thesis is: mobiliseren bij pathologische hypermobiliteit? De onderzoeksvraag is
442 daarom als volgt gedefinieerd: “Is het mogelijk een verantwoorde behandelkeuze te maken met
443 betrekking tot het inzetten van MT bij functiestoornissen, zoals beperkingen en (sub)luxaties, in
444 combinatie met EDS, door het ontwikkelen van een beslisboom op basis van hypothesen over EDS
445 (m.b.t. vorm van het gewricht, sturend collageen, neuromusculaire systeem en proprioceptis)?” De
446 evidentie die ter ondersteuning aangereikt kan worden, als basis voor een MT behandeling van
447 functiestoornissen bij EDS, is zeer beperkt en komt niet boven de mening van een expert, niveau D, uit.
448 Het is dus niet mogelijk, op basis van evidentie, een verantwoorde keuze wel/geen interventie met MT
449 bij EDS, te maken. Zou het eerste deel van de vraag positief beantwoord zijn, dan zou om het tweede
450 gedeelte van de vraag te beantwoorden een beslisboom kunnen helpen. Ook hier geldt dat de beperkte
451 hoeveelheid én mate van kracht van de gevonden evidentie het duidelijk maakt dat er geen basis is voor
452 een Interventie-beslismodel Manuele Therapie Ehlers Danlos Syndroom. Voor het maken van een
453 beslisboom moeten we over informatie beschikken met betrekking tot de invoer; iedere stap moet
454 ondubbelzinnig vastliggen en het moet duidelijk zijn wat de uitvoer is. Voor het maken van een
455 Interventie-beslismodel is deze evidentie dus noodzakelijk en het ontbreken hiervan maakt dit dan ook
456 onmogelijk.

457 De vraagstelling is ontstaan vanuit de dagelijkse praktijk, de literatuurzoektocht was uitgebreid,
458 evidentie beperkt beschikbaar en mogelijk is de zoektocht beïnvloed door de diep gewortelde en
459 ingebedde gedachtegang bij de auteur vanuit de opleiding MTU. Gaandeweg is de blik verbreed van
460 vorm en functie van gewrichten naar het totaalbeeld en bieden de resultaten mogelijk een houvast voor
461 de MT in algemene zin, want hypermobiliteit komt bij 90% van de EDS patiënten voor (13) en
462 hypermobiliteit komt bij veel meer patiënten voor. Bij EDS is de gen-mutatie en verstoorde
463 collageensynthese een belemmering voor een goede matrix-opbouw, waardoor collageen minder sterk
464 wordt en elastische eigenschappen veranderen (6,30). Reeves, Izzo en Jaumard geven inzicht in de
465 factoren die verantwoordelijk zijn voor stabiliteit en haar tegenhanger hypermobiliteit (20,25,26). De
466 resultaten van het literatuuronderzoek zijn wisselend per item. Er is reeds lang en veel onderzoek gedaan
467 naar het klinische klachtenbeeld EDS, de ontstaanswijze wordt langzaam vanuit klinische biochemische
468 en moleculaire onderzoeksperspectieven ontrafeld, de reguliere behandeling is beschreven, maar is
469 symptomatologisch en evidentie over of en hoe we MT zouden kunnen inzetten is zeer beperkt. Dolan
470 en Theodorou beschrijven bij EDS een verminderde botdichtheid en opbouw (10,31). EDS is verwant
471 met osteogenesis imperfecta, juist bij dit laatste ziektebeeld is de kwetsbaarheid van de botstructuur
472 bekend (2). Maar dat EDS effect heeft op de vorm van gewrichten is niet gevonden. Het effect van EDS
473 op ligamenten en kapsel is wel door diverse auteurs bij EDS aangetoond en beschreven is dat de
474 genmutatie, op basis van onder andere COL5A1, COL5A2 en COL5A3 mutaties en Tenascin-X
475 tekorten, verantwoordelijk is voor een gestoorde collageensynthese en stabiliteit van de gewrichten
476 (2,3,11,18,33,35,52,53). De collageenaandoening ligt hiermee aan de basis van de meest voorname
477 klacht van EDS: hypermobiliteit van de gewrichten (3). Ligamenten, kapsel, neuromusculair en
478 proprioceptieve systemen zijn aangedaan en de stabiliserende en sturende werking neemt af (13,33,54).
479 Voor de manueel therapeut in het algemeen is dit van belang en in het bijzonder zijn gewrichtsvorm,
480 ligamenten en kapsel van belang voor de MTU. Immers, MTU beoogt met driedimensionale niet
481 manipulatieve passieve bewegingen in gewrichten, door het herstellen van de arthrokinematische
482 verhoudingen gewrichtsfuncties te verbeteren, matrix te beïnvloeden en hiermee een mogelijke bijdrage
483 te kunnen leveren aan het functieherstel. Het is echter gebaseerd op theorievorming en niet op evidentie.
484 Daarbij komt dat Voermans et al. van mening zijn (niveau C) dat op basis van ECM- en myofasciale
485 defecten er een oorzakelijk verband is met stoornissen van het neuromusculaire systeem en

486 proprioceptis (13). Het gaat bij EDS dus niet alleen om gewrichtsvorm, ligamenten en kapsel. Wat de
487 invloed is van MT op de neuromusculaire en proprioceptieve systemen is in dit literatuuronderzoek niet
488 gevonden. Anderzijds kun je veronderstellen dat rustige mobilisaties, waarbij het bewegingstraject
489 binnen de reguliere grenzen blijft en die dus niet eindstandig zijn, de arthrokinematische beweging
490 kunnen bevorderen en daarbij mogelijk een positieve prikkel aan de matrix geven, proprioceptis
491 bevorderen zonder noemenswaardige behandel risico's. Dit sluit enigszins aan bij de mening van een
492 zeer vooraanstaande deskundige op het gebied van EDS en hypermobiliteit, Beighton (3). Hij beschrijft
493 in het boek Hypermobility dat voorzichtige passieve mobilisatie, uitgevoerd door getrainde manueel
494 therapeuten, bij schouder, lage rug en nekproblemen waardevol kunnen zijn (3). Beighton waarschuwt
495 overigens wel voor de grotere kans op complicaties (3). MT heeft het meest positieve effect op pijn en
496 functie wanneer de behandeling een combinatie is van manipulaties/mobilisaties en oefentherapie (22).
497 Het is dus ook van belang zich te realiseren dat, zoals Voermans en Rombaut aantonen, EDS spier- en
498 peesweefsel aantast (9,19,55) en spierzwakte (9,45) veroorzaakt. Verminderde spierkracht door een
499 verminderde hoeveelheid spiermassa en verminderde aansturing (9,13). En dat bij EDS ook de
500 bloedvaten aangedaan kunnen zijn. Onderzoek van Micheli et al en Debette et al. laten aanwijzingen
501 zien voor een beperkt risico op CAD (50,51).

502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532

533 **7. Conclusie**

534 Dit artikel is bedoeld om vanuit een breed perspectief en aan de hand van de verzamelde evidentie de
535 eerder benoemde vraag vanuit de patiëntengroep en behandelaars te bespreken en indien mogelijk een
536 eerste stap te zetten op weg naar een evidente onderbouwing van MT bij EDS. De beperkte hoeveelheid
537 én mate van kracht van de gevonden evidentie maakt het duidelijk dat er geen basis is voor een
538 Interventie-beslismodel Manuele Therapie Ehlers Danlos Syndroom.

539 Realiserende dat de collageenmatrix de essentiële bouwsteen is voor nagenoeg alle weefsels en organen.
540 De verstoorde collageensynthese de structuur en sterkte van musculoskeletale-, neuromusculaire-,
541 proprioceptieve systemen, de huid, bloedvaten en interne organen aantast. Realiserende dat bij EDS de
542 veranderde collageen matrix de basis is voor het klachtenbeeld. Realiserende dat er geen evidentie is
543 voor de invloed van mobilisaties/manipulaties op ligamenten, kapsel en de arthrokinematica. Er,
544 uitgezonderd de mening van experts als Colloca en Polkinghorn (4), die van mening zijn dat MT van
545 toegevoegde waarde is, is aangetoond als belangrijkste conclusie van deze thesis, dat het niet mogelijk
546 is op basis van evidentie een verantwoorde behandelkeuze te maken met betrekking tot het inzetten van
547 MT bij pathologische hypermobiliteit op basis van EDS.

548

549 **8. Aanbevelingen**

550 Op basis van de gevonden resultaten en theorievorming zijn er een aantal aanbevelingen van toepassing.
551 Allereerst voor de dagelijkse praktijk: het verdient de aanbeveling het bewegingsonderzoek binnen
552 ruime marges van het bewegingstraject van de patiënt uit te voeren. Rustige mobilisaties, waarbij het
553 bewegingstraject binnen de deze grenzen blijft en dus niet eindstandig zijn, de arthrokinematische
554 functies en beweging kunnen bevorderen en daarbij mogelijk een positieve prikkel aan de matrix geven
555 en proprioceptis bevorderen zonder noemenswaardige behandelrisico's. Spierfunctietraining moet
556 onderdeel van de behandeling zijn, maar tegelijkertijd het feit realiserende dat EDS hierin haar
557 beperkingen oplegt. Daarnaast is het duidelijk dat er grote behoefte is aan evidentie. Het schrijven en
558 publiceren van casereports kan een begin zijn, daarnaast kan onderzoek naar de effectiviteit van MT op
559 collageen, proprioceptis, arthrokinematica en activiteiten- en participatieniveau belangrijke nieuwe
560 inzichten verstrekken.

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570 **9. Literatuurlijst**

571

572 (1) Rombaut L, Malfait F, Wandele de I, Cools A, Thijs Y, Paepe de A., et al. Medication,
573 surgery, and physiotherapy among patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos
574 syndrome. Arch Phys Med Rehabil 2011 Jul;92(7):1106-12.

575 (2) De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. Clin Genet
576 2012 Jul;82(1):1-11.

577 (3) Beighton P, Grahame R, Bird H. Hypermobility of Joints. 4 th Edition ed. Springer London
578 Dordrecht Heidelberg New York; 2012.

579 (4) Colloca CJ, Polkinghorn BS. Chiropractic management of Ehlers-Danlos syndrome: a report
580 of two cases. J Manipulative Physiol Ther 2003 Sep;26(7):448-59.

581 (5) McLean ID. Chiropractic management of Ehlers-Danlos syndrome: a report of two cases. J
582 Manipulative Physiol Ther 2004 May;27(4):281-2.

583 (6) Byers PH, Murray ML. Ehlers-Danlos syndrome: A showcase of conditions that lead to
584 understanding matrix biology. Matrix Biol 2014 Jan;33C:10-5.

585 (7) Fikree A, Aziz Q, Grahame R. Joint hypermobility syndrome. Rheum Dis Clin North Am
586 2013 May;39(2):419-30.

587 (8) Castori M. Ehlers-danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary
588 connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. ISRN
589 Dermatol 2012;2012:751768.

590 (9) Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Taes Y, Thijs Y, De Paepe A, et al. Muscle mass, muscle
591 strength, functional performance, and physical impairment in women with the hypermobility
592 type of Ehlers-Danlos syndrome. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012 Oct;64(10):1584-92.

593 (10) Theodorou SJ, Theodorou DJ, Kakitsubata Y, Adams JE. Low bone mass in Ehlers-Danlos
594 syndrome. Intern Med 2012;51(22):3225-6.

595 (11) Wolf JM, Cameron KL, Owens BD. Impact of joint laxity and hypermobility on the
596 musculoskeletal system. J Am Acad Orthop Surg 2011 Aug;19(8):463-71.

597 (12) Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome--a historical review. Br J Haematol 2008
598 Apr;141(1):32-5.

599 (13) Voermans NC, van Alfen N, Pillen S, Lammens M, Schalkwijk J, Zwarts MJ, et al.
600 Neuromuscular involvement in various types of Ehlers-Danlos syndrome. Ann Neurol 2009
601 Jun;65(6):687-97.

602 (14) Voermans NC, Knoop H. Both pain and fatigue are important possible determinants of
603 disability in patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. Disabil Rehabil
604 2011;33(8):706-7.

605 (15) Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes:
606 revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-
607 Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet 1998 Apr 28;77(1):31-7.

- 608 (16) Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Man Ther* 2007
609 Nov;12(4):298-309.
- 610 (17) Castori M, Camerota F, Celletti C, Danese C, Santilli V, Saraceni VM, et al. Natural history
611 and manifestations of the hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome: a pilot study on 21
612 patients. *Am J Med Genet A* 2010 Mar;152A(3):556-64.
- 613 (18) Moree de JJ. Dynamiek van het menselijk bindweefsel, functie, beschadiging en herstel. 5
614 ed. Bohn Stafleu Van Loghum; 2008.
- 615 (19) Rombaut L, Malfait F, Wandele de I, Mahieu N, Thijs Y, Segers P, et al. Muscle-tendon tissue
616 properties in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken*
617 *)* 2012 May;64(5):766-72.
- 618 (20) Reeves NP, Narendra KS, Cholewicki J. Spine stability: the six blind men and the elephant.
619 *Clin Biomech (Bristol , Avon)* 2007 Mar;22(3):266-74.
- 620 (21) Castori M, Morlino S, Celletti C, Celli M, Morrone A, Colombi M, et al. Management of pain
621 and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome,
622 hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med*
623 *Genet A* 2012 Aug;158A(8):2055-70.
- 624 (22) Bier JD, Spaanderman JP, Fockert de LH, Verhagen AP. NVMT Factsheet "Manuele therapie
625 bij nekpijn". 2013.
- 626
627 (23) Bijl van der G. Het individuele functiemodel in de manuele therapie. *De Tijdstroom, Lochem.*;
628 1987.
- 629 (24) Oonk HHN. Osteo- en Arthrokinematika. Uitgeverij Henric Graaff van IJssel, Weert; 1988.
- 630 (25) Izzo R, Guarnieri G, Guglielmi G, Muto M. Biomechanics of the spine. Part I: spinal stability.
631 *Eur J Radiol* 2013 Jan;82(1):118-26.
- 632 (26) Jaumard NV, Welch WC, Winkelstein BA. Spinal facet joint biomechanics and
633 mechanotransduction in normal, injury and degenerative conditions. *J Biomech Eng* 2011
634 Jul;133(7):071010.
- 635 (27) Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome,
636 classic type. *Genet Med* 2010 Oct;12(10):597-605.
- 637 (28) Brellier F, Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. Tenascins and their implications in diseases and
638 tissue mechanics. *Scand J Med Sci Sports* 2009 Aug;19(4):511-9.
- 639 (29) Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility
640 syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2006 May;45(5):502-7.
- 641 (30) Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans,
642 flies and worms. *Trends Genet* 2004 Jan;20(1):33-43.
- 643 (31) Dolan AL, Arden NK, Grahame R, Spector TD. Assessment of bone in Ehlers Danlos
644 syndrome by ultrasound and densitometry. *Ann Rheum Dis* 1998 Oct;57(10):630-3.
- 645 (32) Voermans NC, Altenburg TM, Hamel BC, de Hamel A, van Engelen BG. Reduced
646 quantitative muscle function in tenascin-X deficient Ehlers-Danlos patients. *Neuromuscul*
647 *Disord* 2007 Aug;17(8):597-602.

- 648 (33) Rombaut L, De Paepe A., Malfait F, Cools A, Calders P. Joint position sense and vibratory
649 perception sense in patients with Ehlers-Danlos syndrome type III (hypermobility type). *Clin*
650 *Rheumatol* 2010 Mar;29(3):289-95.
- 651 (34) Zweers MC, van Vlijmen-Willems IM, van Kuppevelt TH, Mecham RP, Steijlen PM, Bristow
652 J, et al. Deficiency of tenascin-X causes abnormalities in dermal elastic fiber morphology. *J*
653 *Invest Dermatol* 2004 Apr;122(4):885-91.
- 654 (35) Collins M, Mokone GG, September AV, van der Merwe L, Schwellnus MP. The COL5A1
655 genotype is associated with range of motion measurements. *Scand J Med Sci Sports* 2009
656 Dec;19(6):803-10.
- 657 (36) Childs SG. Musculoskeletal manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *Orthop Nurs* 2010
658 Mar;29(2):133-9.
- 659 (37) Stanitski DF, Nadjarian R, Stanitski CL, Bawle E, Tsipouras P. Orthopaedic manifestations
660 of Ehlers-Danlos syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 2000 Jul;(376):213-21.
- 661 (38) Smith TO, Jerman E, Easton V, Bacon H, Armon K, Poland F, et al. Do people with benign
662 joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic
663 review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2013 Nov;33(11):2709-16.
- 664 (39) Clayton HA, Cressman EK, Henriques DY. Proprioceptive sensitivity in Ehlers-Danlos
665 syndrome patients. *Exp Brain Res* 2013 Oct;230(3):311-21.
- 666 (40) Barboi A, Dennis C, Timins M, Peltier W, Klotz CM, Jaradeh S. Neuromuscular
667 manifestations in a patient with ehlers-danlos syndrome type IV. *J Clin Neuromuscul Dis*
668 2009 Dec;11(2):81-7.
- 669 (41) Granata G, Padua L, Celletti C, Castori M, Saraceni VM, Camerota F. Entrapment
670 neuropathies and polyneuropathies in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos
671 syndrome. *Clin Neurophysiol* 2013 Aug;124(8):1689-94.
- 672 (42) Savasta S, Merli P, Ruggieri M, Bianchi L, Sparta MV. Ehlers-Danlos syndrome and
673 neurological features: a review. *Childs Nerv Syst* 2011 Mar;27(3):365-71.
- 674 (43) Sacheti A, Szemere J, Bernstein B, Tafas T, Schechter N, Tsipouras P. Chronic pain is a
675 manifestation of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Pain Symptom Manage* 1997 Aug;14(2):88-
676 93.
- 677 (44) Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG. Pain in ehlers-danlos syndrome is
678 common, severe, and associated with functional impairment. *J Pain Symptom Manage* 2010
679 Sep;40(3):370-8.
- 680 (45) Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG. Fatigue is associated with muscle
681 weakness in Ehlers-Danlos syndrome: an explorative study. *Physiotherapy* 2011
682 Jun;97(2):170-4.
- 683 (46) Simpson MR. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management.
684 *J Am Osteopath Assoc* 2006 Sep;106(9):531-6.
- 685 (47) Staal JD, Hendriks EJM, Heijmans M, Kiers H, Lutgers-Boomsma AM, .Rutten G, et al.
686 KNGF Richtlijn Lage rugpijn. 2013.
687

- 688 (48) Rushton A, Rivett D, Carlesso L, Flynn T, Hing W, Kerry R. International framework for
689 examination of the cervical region for potential of Cervical Arterial Dysfunction prior to
690 Orthopaedic Manual Therapy intervention. *Man Ther* 2013 Nov 23.
- 691 (49) Gouveia LO, Castanho P, Ferreira JJ. Safety of chiropractic interventions: a systematic
692 review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009 May 15;34(11):E405-E413.
- 693 (50) Micheli S, Paciaroni M, Corea F, Agnelli G, Zampolini M, Caso V. Cervical artery dissection:
694 emerging risk factors. *Open Neurol J* 2010;4:50-5.
- 695 (51) Debette S, Markus HS. The genetics of cervical artery dissection: a systematic review. *Stroke*
696 2009 Jun;40(6):e459-e466.
- 697 (52) Schalkwijk J, Zweers MC, Steijlen PM, Dean WB, Taylor G, van Vlijmen IM, et al. A
698 recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med*
699 2001 Oct 18;345(16):1167-75.
- 700 (53) Grahame R. Joint hypermobility syndrome pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009
701 Dec;13(6):427-33.
- 702 (54) Gerrits KH, Voermans NC, de Hamel A, van Engelen BG. Neuromuscular properties of the
703 thigh muscles in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Muscle Nerve* 2013 Jan;47(1):96-
704 104.
- 705 (55) Rombaut L, Malfait F, Cools A, Paepe de A., Calders P. Musculoskeletal complaints, physical
706 activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome
707 hypermobility type. *Disabil Rehabil* 2010;32(16):1339-45.
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723

724 **Bijlagen**

725

726 **Tabel 1. Villefranche classificatie van het Ehlers Danlos Syndroom(1997).**

Type	Clinical manifestations		IP	Protein	Gene mutation
	Major criteria	Minor criteria			
Classic (type III)	<ul style="list-style-type: none"> • Skin hyperextensibility • Widened atrophic scarring • Joint hypermobility 	<ul style="list-style-type: none"> • Easy bruising • Smooth and velvety skin • Molluscoid pseudotumours • Subcutaneous spheroids • Muscular hypotonia • Complications of joint hypermobility • Surgical complications • Positive family history 	AD	Type V procollagen (~50%)	COL5A1 COL5A2
Hypermobility (type III)	<ul style="list-style-type: none"> • Generalised joint hypermobility • Mild skin involvement 	<ul style="list-style-type: none"> • Recurring joint dislocations • Chronic joint pain • Positive family history 	AD	Tenascin X (~5%)	TNX-B
Vascular (type IV)	<ul style="list-style-type: none"> • Excessive bruising • Thin, translucent skin • Arterial/intestinal/uterine fragility or rupture • Characteristic facial appearance 	<ul style="list-style-type: none"> • Acrogeria • Early-onset varicose veins • Hypermobility of small joints • Tendon and muscle rupture • Arteriovenous or carotid-cavernous sinus fistula • Pneumo (haemo)thorax • Positive family history, sudden death in close relative(s) 	AD	Type III procollagen	COL3A1
Kyphoscoliotic (type VI)	<ul style="list-style-type: none"> • Severe muscular hypotonia at birth • Generalized joint laxity • Kyphoscoliosis at birth • Scleral fragility and rupture of the globe 	<ul style="list-style-type: none"> • Tissue fragility, including atrophic scars • Easy bruising • Arterial rupture • Marfanoid habitus • Microcornea • Osteopenia 	AR	Type VIA: Lysyl hydroxylase 1 Type VIB: not known	LH-1 (PLOD1)
Arthrochalasia (type VIIA&B)	<ul style="list-style-type: none"> • Severe generalised joint hypermobility with recurrent subluxations • Congenital bilateral hip dislocation 	<ul style="list-style-type: none"> • Skin hyperextensibility • Tissue fragility, including atrophic scars • Easy bruising • Muscular hypotonia • Kyphoscoliosis • Mild osteopenia 	AD	Type I procollagen	COL1A1 COL1A2
Dermatosparaxis (type VIIC)	<ul style="list-style-type: none"> • Severe skin fragility • Sagging, redundant skin • Excessive bruising 	<ul style="list-style-type: none"> • Soft, doughy skin texture • Premature rupture of membranes • Large herniae 	AR	Procollagen-N-proteinase	ADAMTS-2

AD = autosomal dominant, AR = autosomal recessive, IP = inheritance pattern

727

728 Bron: Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support
729 Group (UK). Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Am J Med Genet. 1998 Apr 28;77(1):31-7.

730

731 **Tabel 2. Indeling van onderzoeksresultaten naar bewijskracht.**

732

733

A 1	Systematische reviews die tenminste enkele Randomized Clinical Trials(RCT) van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn	Zeer goed
A 2	RCT's van goede methodologische kwaliteit en voldoende omvang en consistentie (met een PEDro-score van 4 punten of hoger)	Goed
B	RCT's van mindere methodologische kwaliteit en quasi-experimenteel onderzoek (met een PEDro-score van 3 punten of minder)	Voldoende
C	Systematische reviews van niet vergelijkend/cross-sectioneel en casestudies; Niet-vergelijkend onderzoek; pre-experimenteel onderzoek, cross-sectioneel, casestudies	Matig
D	Niet ondersteund door onderzoek; mening van deskundigen	Zwak

734 Bron: Evidence-based richtlijnontwikkeling. CBO; 2005.

735 **Tabel 3. Indeling bewijskracht literatuur.**

736

Niveau A	Het is aangetoond dat ...
Niveau B	Het is aannemelijk dat ...
Niveau C	Er zijn aanwijzingen dat ...
Niveau D	Deskundigen zijn van mening dat ...

737 Bron: Evidence-based richtlijnontwikkeling. CBO; 2005.

738

739

740 **Tabel 4. Zoekresultaten per sub-onderzoeksvraag**

741

Sub-onderzoeksvraag	(MeSH) zoektermen	PubMed	Cochrane Library	CINAHL	Embase	Extra vanuit sneeuw bal methode	Totaal	A	B	C	D
1.Hoe kun je vanuit de literatuur het Ehlers Danlos Syndroom beschrijven?	Ehlers Danlos Syndrome; hypermobility	=>347 filters: Reviews, 5 years, human =>15 Abstract =>6	4 Abstract =>1 *1	5 Abstract =>4 *1	43 filters: 5 years 22 Abstract =>1 + 5x *1	7	14 + 1 Boek	1	1	11	2
2. Welke factoren zijn verantwoordelijk voor de stabiliteit en Range Of Motion van een gewricht?	Spine; Biomechanics	=>2339 filters: Reviews, 5 years =>76 Abstract =>3	20 Abstract =>0	9 Abstract =>0	12 Abstract =>0	1	4			4	
3. Welke invloed hebben gewrichtsvorm, ligamenten, kapsel, neuromusculaire- en proprioceptieve systeem op de beschrijving van de lokale intra-articulaire beweging (arthrokinematica) in de wervelkolom?	Joint; Roll; Slide; OR Arthrokinematics	=>17 Abstract =>0	2 Abstract =>0	9 Abstract =>0	53 filters: 5 years:24 Abstract =>0	0	0				
4. Welke invloed heeft de genmutatie op de collageensynthese en EDS-collageen?	Collagen; Ehlers Danlos	=>977 filters: Reviews, 5 years =>18 Abstract =>3	5 Abstract =>0	No results	6 filters: 5 years:1 Abstract =>0	2	5		1	4	
5. Welke invloed heeft de collageen-aandoening bij EDS op de gewrichtsvorm, Range of Motion en stabiliteit van de wervelkolom?	Ehlers Danlos; Spine; Bone Density; Range of Motion	=>89 filters: English 5 years =>19 Abstract =>7	No results	No results	10 Abstract =>1 *1		7		2	3	2
6.Welke invloed heeft de collageen-aandoening bij EDS op de neuromusculaire systeem en proprioceptie van de wervelkolom?	Ehlers Danlos; Neuro-muscular; OR Ehlers Danlos; proprioception	=>36 Abstract =>10	No results	No results	No results	0	10	2	2	5	1
7. Hoe ontstaan problemen met de Range Of Motion en stabiliteit bij patiënten met EDS?	Ehlers Danlos; Range of Motion	=>29 Abstract =>2	2 Abstract =>0	No results	No results	1	3		1	2	

8. Welke invloed heeft de collageenaandoening bij EDS op de arthrokinematica (rol/schuif, schommel/glij en spin/tol) van een gewricht?	Arthrokinematics [All Fields] Roll; Glide; Slide	=>11 Abstract =>0	No results	No results	No results		No results				
9. Wat is de meerwaarde van een behandeling met manuele therapie voor een hypermobiel gewricht bij EDS en heeft de behandeling invloed op de arthrokinematica?	Ehlers Danlos; Musculo skeletal manipulations OR manual therapy;	=>3 Abstract =>1	5 Abstract =>0	No results	88 filters: 5 years:59 Abstract =>0	1	2				2
10. Is er in de literatuur evidentie beschikbaar met betrekking tot de specifieke contra-indicaties en risico's van manuele therapie specifiek bij EDS?	Ehlers Danlos; musculo skeletal manipulations ; OR manual therapy; spine; adverse events	=>35 filters: Reviews, 5 years =>12 Abstract =>4	1 Abstract =>1 *1	1 Abstract =>0	No results	2	6	3	3	1	
						14	53	6	10	30	7

742 (*1 identiek aan resultaat PubMed)

743 **Tabel 5. Uitkomsten zoektocht en kwaliteitsbeoordeling Subvraag 2 en 3.**

744

Subvraag	2. Welke factoren zijn verantwoordelijk voor de stabiliteit en Range Of Motion van de wervelkolom? 3. Welke invloed hebben gewrichtsvorm, ligamenten, kapsel, neuromusculaire- en proprioceptieve systeem op de beschrijving van de lokale intra-articulaire beweging (arthrokinematica) in de wervelkolom?					
Keywords	Spine; Biomechanics; Joint; Roll; Slide; OR Arthrokinematics					
Artikel	Design	Kwaliteit A1 A2 B C D	Bewijskracht ZG G V M Z	N=	Beschreven relevante factoren	
<u>Izzo</u> R, Guarnieri G, Guglielmi G, Muto M. Biomechanics of the spine. Part I: spinal stability. Eur J Radiol 2013 Jan;82(1):118-26.	Review	C	Matig	nvt	Wervelkolom Biomechanica Stabiliteit	
<u>Izzo</u> R, Guarnieri G, Guglielmi G, Muto M. Biomechanics of the spine. Part II: spinal instability. Eur J Radiol. 2013 Jan;82(1):127-38.	Review	C	Matig	nvt	Wervelkolom Biomechanica Stabiliteit	
<u>Jaumard</u> NV, Welch WC, Winkelstein BA. Spinal facet joint biomechanics and mechanotransduction in normal, injury and degenerative conditions. J Biomech Eng 2011 Jul;133(7):071010.	Review	C	Matig	nvt	Wervelkolom Facetgewrichten Biomechanica Kapsel Gewrichtskraakbeen	
<u>Reeves</u> NP, Narendra KS, Cholewicki J. Spine stability: the six blind men and the elephant. Clin Biomech (Bristol, Avon) 2007 Mar; 22(3):266-74.	Review	C	Matig	nvt	Wervelkolom Stabiliteit/instabiliteit Feedback systeem Biomechanica Bewegingsanalyse	
<u>Beighton</u> , P.Grahame R, Bird H. Hypermobility of Joints. 4 th Edition ed. Springer London Dordrecht Heidelberg New York; 2012.	Boek	D	Zwak	nvt	Hypermobility Ehlers Danlos Syndroom	

745

746 **Tabel 6. Uitkomsten zoektocht en kwaliteitsbeoordeling Subvragen 4 en 5.**
747

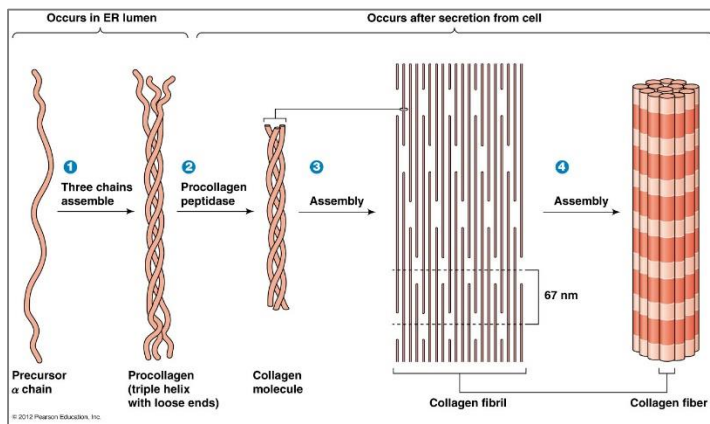
Subvraag	4. Welke invloed heeft de genmutatie op de collageensynthese en EDS-collageen? 5. Welke invloed heeft de collageenaandoening bij EDS op de gewrichtsvorm, Range Of Motion en stabiliteit van de wervelkolom?					
Keywords	Ehlers Danlos; Collagen; Spine; Bone Density; Range Of Motion					
Artikel	Design	Kwaliteit A1 A2 B C D	Bewijskracht ZG G V M Z	N=	Beschreven relevante factoren	
De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. Clin Genet. 2012 Jul;82(1):1-11.	Review	C	Matig	nvt	Ehlers Danlos Collageen	
Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type. Genet Med. 2010 Oct;12(10):597-605.	Review	C	Matig		Ehlers Danlos Collageen	
Voermans NC, Altenburg TM, Hamel BC, de Haan A, van Engelen BG. Reduced quantitative muscle function in tenascin-X deficient Ehlers-Danlos patients. Neuromuscul Disord. 2007 Aug;17(8):597-602	Casereport	D	zwak	2	Ehlers Danlos Collageen Musculoskeletal	
Theodorou SJ, Theodorou DJ, Kakitsubata Y, Adams JE. Low bone mass in Ehlers-Danlos syndrome. Intern Med 2012;51(22):3225-6.	Casestudy	C	matig	1	Ehlers Danlos Botdichtheid	
Collins M, Mokone GG, September AV, van der Merwe L, Schweltnus MP. The COL5A1 genotype is associated with range of motion measurements. Scand J Med Sci Sports 2009 Dec; 19(6):803-10.	Cohort	B	voldoende	119	Collageen genotype COL5A1 ROM	
Wolf JM, Cameron KL, Owens BD. Impact of joint laxity and hypermobility on the musculoskeletal system. J Am Acad Orthop Surg 2011 Aug;19(8):463-71.	Review	C	Matig	nvt	Impact Joint Hypermobility Musculoskeletal system	
Dolan AL1, Arden NK, Grahame R, Spector TD. Assessment of bone in Ehlers Danlos syndrome by ultrasound and densitometry. Ann Rheum Dis. 1998 Oct;57(10):630-3.	Case-control	B	Voldoende	23	Ehlers Danlos Botdichtheid Afwijkende botstructuur	
Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. Trends Genet. 2004 Jan;20(1):33-43.	Review	C	Matig	nvt	Ehlers Danlos Collageen	
Zweers MC1, van Vlijmen-Willems IM, van Kuppevelt TH, Mecham RP, Steijlen PM, Bristow J, Schalkwijk J. J Deficiency of tenascin-X causes abnormalities in dermal elastic fiber morphology. Invest Dermatol. 2004 Apr;122(4):885-91.	Fundamenteel onderzoek	C	Matig	nvt	Ehlers Danlos Tenascin-X Elastine	
Childs S.G. Musculoskeletal manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. Orthop Nurs. 2010 Mar-Apr;29(2):133-9; quiz 140-1	Review	D	zwak	nvt	Ehlers Danlos Collageen Musculoskeletal	
Brellier F.1., Tucker RP, Chiquet-Ehrismann Tenascins and their implications in diseases and tissue mechanics. R, Scand J Med Sci Sports. 2009 Aug;19(4):511-9.	Review	C	Matig	nvt	Ehlers Danlos Tenascin-X	
Stanitski D.F., Nadjarian R, Stanitski CL, Bawle E, Tsipouras P. Orthopaedic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. Clin Orthop Relat Res. 2000 Jul ;(376):213-21.	Cohort	B	Voldoende	58	Ehlers Danlos Orthopedic manifestations	

748

749

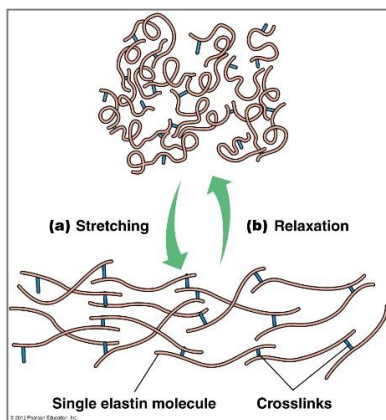
750

751 **Figuur 1. De opbouw van Alpha-keten tot collageenfibril en vezels**
 752



753
 754 Bron: Pearson Education Inc.

755 **Figuur 2. Elastine verzorgt elasticiteit en flexibiliteit van weefsels**
 756



757
 758 Bron: Pearson Education Inc.

759
 760
 761
 762
 763
 764
 765
 766
 767
 768
 769

770 **Tabel 7. Uitkomsten zoektocht en kwaliteitsbeoordeling Subvraag 6.**

771

Subvraag	6. Welke invloed heeft de collageenaandoening bij EDS op het neuromusculaire systeem en proprioceptie van de wervelkolom?					
Keywords	Ehlers Danlos, neuromuscular OR Ehlers Danlos; Proprioception					
Artikel	Design	Kwaliteit A1 A2 B C D	Bewijskracht ZG G V M Z	N=	Beschreven relevante factoren	
Voermans NC, van Alfen N, Pillen S, Lammens M, Schalkwijk J, Zwarts MJ, van Rooij IA, Hamel BC, van Engelen BG. Neuromuscular involvement in various types of Ehlers-Danlos syndrome. <i>Ann Neurol.</i> 2009 Jun;65(6):687-97	Cross sectioneel	C	Matig	40	Ehlers Danlos Neuromuscular involvement	
Granata G, Padua L, Celletti C, Castori M, Saraceni VM, Camerota F. Entrapment neuropathies and polyneuropathies in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome. <i>Clin Neurophysiol.</i> 2013 Aug;124(8):1689-94.	Case control	B	voldoende	30	Ehlers Danlos N. Ulnaris Perifere zenuwcompressie	
Savasta S1, Merli P, Ruggieri M, Bianchi L, Sparta MV. Ehlers-Danlos syndrome and neurological features: a review. <i>Childs Nerv Syst.</i> 2011 Mar;27(3):365-71.	Review	C	Matig		Ehlers Danlos Neurologische verschijnselen	
Barboi A, Dennis C, Timins M, Peltier W, Klotz CM, Jaradeh S. Neuromuscular manifestations in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV. <i>J Clin Neuromuscul Dis.</i> 2009 Dec;11(2):81-7.	Case review	D	zwak	1	Ehlers Danlos Neuromuscular involvement	
Voermans NC, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG. Fatigue is associated with muscle weakness in Ehlers-Danlos syndrome: an explorative study. <i>Physiotherapy.</i> 2011 Jun;97(2):170-4.	Explore-rend, cross-sectioneel observatief onderzoek	C	Matig	30	Ehlers Danlos Spierzwakte Vermoeidheid	
Rombaut L, Malfait F, De Paepe A, Rimbaut S, Verbruggen G, De Wandele I, Calders P. Impairment and impact of pain in female patients with Ehlers-Danlos syndrome: a comparative study with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2011 Jul;63(7):1979-87.	Vergelijkend onderzoek	C	Matig	206	Ehlers Danlos Pijnklachten	
Smith TO, Jerman E, Easton V, Bacon H, Armon K, Poland F, Macgregor AJ. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. <i>Rheumatol Int.</i> 2013 Nov;33(11):2709-16.	Review/ Meta analyse	A	Zeer goed	254	BJHS Ehlers Danlos Proprioception	
Rombaut L, De Paepe A, Malfait F, Cools A, Calders P. Joint position sense and vibratory perception sense in patients with Ehlers-Danlos syndrome type III (hypermobility type). <i>Clin Rheumatol.</i> 2010 Mar;29(3):289-95	Casecontrol	B	voldoende	32	Ehlers Danlos Joint position sense Knee and shoulder	
Rombaut LI, Malfait F, De Wandele I, Taes Y, Thijs Y, De Paepe A, Calders P. Muscle mass, muscle strength, functional performance, and physical impairment in women with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2012 Oct;64(10):1584-92	RCT	A2	Goed	43	Ehlers Danlos Muscle Mass, Muscle strength, Functional performance	
Clayton HA, Cressman EK, Henriques DY. Proprioceptive sensitivity in Ehlers-Danlos syndrome patients. <i>Exp Brain Res.</i> 2013 Oct;230(3):311-21.	Vergelijkend onderzoeks artikel	C	Matig	10	Ehlers Danlos proprioception	

772

773

774

775 **Tabel 8. Uitkomsten zoektocht en kwaliteitsbeoordeling Subvraag 7 en 8.**

Subvragen	7.Hoe ontstaan problemen met de Range Of Motion en stabiliteit bij patiënten met EDS? 8. Welke invloed heeft de collageenaandoening bij EDS op de arthrokinematica (rol/schuif, schommel/glij en spin/tol) van een gewricht?				
Keywords	Ehlers Danlos, Range of Motion; Arthrokinematics; joint, roll, glide, slide				
Artikel	Design	Kwaliteit A1 A2 B C D	Bewijskracht ZG G V M Z	N=	Beschreven relevante factoren
<u>Myllyharju J, Kivirikko KI.</u> Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. Trends Genet. 2004 Jan;20(1):33-43.	Review	C	Matig	nvt	Ehlers Danlos Collageen
<u>Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R.</u> The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. Rheumatology (Oxford). 2006 May;45(5):502-7.	Review	C	Matig	nvt	Hypermobiliteit Ehlers Danlos
<u>Collins M, Mokone GG, September AV, van der Merwe L, Schwellnus MP.</u> The COL5A1 genotype is associated with range of motion measurements. Scand J Med Sci Sports 2009 Dec; 19(6):803-10.	Cohort	B	voldoende	119	Collageen genotype COL5A1 ROM

776

777

778 **Tabel 9. Uitkomsten zoektocht en kwaliteitsbeoordeling Subvraag 9.**

Subvraag	9. Wat is de meerwaarde van een behandeling met manuele therapie voor een hypermobiel gewricht bij EDS en heeft de behandeling invloed op de arthrokinematica?				
Keywords	Ehlers Danlos; Musculoskeletal Manipulations OR Manual Therapy				
Artikel	Design	Kwaliteit A1 A2 B C D	Bewijskracht ZG G V M Z	N=	Beschreven relevante factoren
<u>Colloca CJ, Polkinghorn BS.</u> Chiropractic management of Ehlers-Danlos syndrome: a report of two cases. J Manipulative Physiol Ther. 2003 Sep; 26(7):448-59.	Casereport	D	Zwak	2	Ehlers Danlos Chiropractic manipulations
<u>McLean ID.</u> Chiropractic management of Ehlers-Danlos syndrome: a report of two cases. J Manipulative Physiol Ther. 2004 May; 27(4):281; author reply 281-2.	Ingezonden reactie op artikel	D	Zwak	nvt	
<u>Simpson MR.</u> Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management. J Am Osteopath Assoc. 2006 Sep; 106(9):531-6.	Review	D	Zwak	nvt	BJHS Ehlers Danlos Chiropractic manipulations

779

780

781

782

783

784

785

786

787

Subvraag	10. Is er in de literatuur evidentie beschikbaar met betrekking tot de specifieke contra-indicaties en risico's van manuele therapie in het algemeen en specifiek bij EDS?				
Keywords	Ehlers Danlos; Musculoskeletal Manipulations OR Manual Therapy; spine, adverse events				
Artikel	Design	Kwaliteit A1 A2 B C D	Bewijskracht ZG G V M Z	N=	Beschreven relevante factoren
Rushton A, Rivett D, Carlesso L, Flynn T, Hing W, Kerry R. International framework for examination of the cervical region for potential of Cervical Arterial Dysfunction prior to Orthopaedic Manual Therapy intervention. Man Ther. 2013 Nov 23. pii: S1356-689X(13)00192-6.	Inter-nationale richtlijn	A	Zeer goed		Orthopedic Manual therapy
Gouveia LO, Castanho P, Ferreira JJ. Safety of chiropractic interventions: a systematic review. Spine (Phila Pa 1976). 2009 May 15; 34(11):E405-13.	Systematic Review	B	Voldoende		Manuele therapie Cervicale wervelkolom complicaties
Debette S1, Markus HS. The genetics of cervical artery dissection: a systematic review. Stroke. 2009 Jun;40(6):e459-66.	Systematic Review	B	Voldoende		Cervicale arterie dissectie Ehlers Danlos
Micheli S1, Paciaroni M, Corea F, Agnelli G, Zampolini M, Caso V. Cervical artery dissection: emerging risk factors. Open Neurol J. 2010 Jun 15;4:50-5	Review	D	Matig		Manuele therapie Cervicale arterie dissectie
Staal, J.D.; Hendriks, E.J.M; Heijmans, M.; Kiers, H.; Lutgers-Boomsma, A.M.; Rutten, G.; Tulder, M.W.van; Boer, J.den; Ostelo, R.W.; Custers, J.W.H. KNGF richtlijn "Lage rugpijn 2013" Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)	Nationale richtlijn	A	Zeer goed		Lumbale wervelkolom Fysiotherapie en manuele therapie
Bier JD, Spaanderman JP, Fockert de LH, Verhagen AP. NVMT Factsheet "Manuele therapie bij nekpijn". 2013. Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)	Review Artikel	B	voldoende		Cervicale wervelkolom Manuele therapie