

University of Groningen

Central Sensitization and Physical Functioning in patients with Chronic Low Back Pain

Ansuategui Echeita, Jone

DOI:
[10.33612/diss.211422566](https://doi.org/10.33612/diss.211422566)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2022

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Ansuategui Echeita, J. (2022). *Central Sensitization and Physical Functioning in patients with Chronic Low Back Pain*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.211422566>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Appendix

SUMMARY

Chronic low back pain (CLBP) is multifactorial and one of the most disabling conditions worldwide. It has a major negative impact on individual's functioning (i.e. mobility and self-care, social relationships, work and leisure) and quality of life, and considerable socioeconomic consequences. Despite the large amount of research on CLBP to be able to adequately prevent and treat it, the burden continues to increase. Modern advances in pain science have given better understanding of the processing of pain, especially in that perspective the role of the central nervous system. In a subgroup of individuals with CLBP, the central nervous system may be in a hypersensitive state to sensory stimuli; central sensitization (CS). CS may dominate the clinical picture resulting in an amplified pain sensation.

The aim of this thesis is to contribute to the improvement of the clinical assessment of patients with CLBP, for more effective pain management and rehabilitation. To address this aim, the involvement of CS in the functioning of patients with CLBP is studied in Chapters 4 to 7 and, additionally, the measurement methods to assess CS and functioning in Chapters 3 and 8 respectively.

Chapter 1 is the general introduction of this thesis. In this general introduction the background, the aim and the main research questions of this thesis are presented.

Chapter 2 is the research protocol created for the studies in Chapters 3, 4, 7 and 8. This research protocol was developed to be integrated within the usual care in terms of assessments, screening and implementation of patients following an interdisciplinary pain rehabilitation program. The overarching project included observational studies in which adult patients with primary CLBP were assessed on CS and functioning at baseline and discharge of the pain rehabilitation program. The assessment of CS included three measurement methods to assess clinical symptoms indicative of CS from different perspectives (Central Sensitization Inventory, quantitative sensory testing, and heart rate variability). These CS measurement methods are non-invasive, feasible and, in absence of a gold standard, can also be complementary to describe CS. The functioning assessment combined performance-based (lifting capacity, maximal aerobic capacity, and physical activity) and self-reported questionnaires (physical functioning, disability and work ability). These functioning measurements are representative of several tasks of daily living –usually limited in patients with CLBP– and give an extensive overview of their functioning status. Participants' characteristics, the procedures or methodology, the measurements, the sample

sizes and the statistical analyses are described and discussed in detail. Overall, the results from the research described in this protocol could help better describe and understand CS and its contribution to the functioning status of patients with CLBP, and optimize the assessment and management of pain and disability in these patients.

Chapter 3 is a study that aimed to examine the association between three measurement methods assessing reference clinical symptoms attributed to CS. Seventy-two patients with CLBP were assessed with three indicators of CS. The results showed weak and no significant associations between the indicators of CS. It was concluded that these three indicators may assess different aspects indicative of CS in patients with CLBP. The results challenge the use of a single measurement method of CS to detect, quantify and/or assess all aspects related to CS in clinical practice.

Chapter 4 is a study that aimed to examine whether CS was associated with functioning –daily living activities– (cross-sectional design); and whether changes in CS are associated with changes in functioning –daily living activities– (longitudinal design). Seventy-six patients with CLBP participated at baseline and 56 at discharge of a pain rehabilitation program. Patients were assessed with three indicators of CS, performed a lifting capacity test, and filled in three functioning questionnaires on physical functioning, disability and work ability. The results of the multiple regression analyses showed few associations between CS and functioning. These associations were heterogeneous –differing between the indicators of CS and the functioning measurements–, and changing over time –results from cross-sectional and longitudinal analyses differed. It was concluded that the rehabilitation evaluation should include the assessment of underlying pain mechanisms along with biopsychosocial factors, and the program goals may need regular adjustments to the current state of the patient.

Chapter 5 is a multicenter study that aimed to examine the association between CS and lifting capacity controlled for the non-organic signs (NOS). Fifty-six patients with chronic back pain attending vocational rehabilitation participated. During the initial physical examination, patients performed a lifting capacity test and were assessed on Waddell's NOS; additionally, they filled in the Central Sensitization Inventory (indicator of CS). Results of the multiple regression analyses showed moderate associations of lifting capacity with CS, and with NOS. The final regression model of lifting capacity included CS and NOS, as well as age and sex, which explained 57.6% of the variance. It was concluded that the findings should be interpreted as a call for better understanding of psychosocial factors affecting the lifting capacity of patients with chronic back pain.

Chapter 6 is a multicenter pilot study that aimed to examine the association between CS and NOS. Fifty-six patients with chronic back pain, who were attending a vocational rehabilitation program, filled in the Central Sensitization Inventory (indicator of CS) and were assessed with Waddell's NOS during the physical examination. The results showed a moderate association between CS and NOS, but did not remain significant in the multiple regression analyses. It was concluded that NOS may not exclusively be non-organic tests, although questions remain.

Chapter 7 is a study that aimed to analyze the feasibility of and pain-related tolerance to a maximal cardiopulmonary exercise test; and to examine the association between CS and maximal aerobic capacity. Seventy-four patients with CLBP underwent a maximal cardiopulmonary exercise test (CPET), filled in the Pain Response Questionnaire on three occasions (before the CPET, immediately afterwards and 24 hours after), and were assessed with three indicators of CS. The Pain Response Questionnaire was used to assess the occurrence of unfavorable pain responses after the CPET. A maximal CPET was completed by 92% of the patients and no serious adverse events occurred. Also, a relevant pain increase (≥ 2 points) in the upper legs was reported by 40% of the patients immediately after performing the CPET and by 28% 24 hours afterwards; 27% reported body reactions 24 hours after CPET; and 22% increased pain medication use 24 hours after CPET. No significant associations were observed between maximal aerobic capacity and the three indicators of CS. It was concluded that a maximal CPET is safe, feasible and tolerated by most patients with CLBP, and that CS is not related to aerobic capacity.

Chapter 8 is a study that aimed to examine the association between maximal aerobic capacity and four functioning measures. Seventy-four patients with CLBP underwent a maximal CPET, performed a lifting capacity test, and filled in three functioning questionnaires on physical functioning, disability and work ability. Results from the multiple regression analyses showed that maximal aerobic capacity was moderately associated with lifting capacity, but not with any of the functioning measures included in the three questionnaires.

Chapter 9 is the general discussion of this thesis. Associations between CS and functioning in patients with CLBP were observed; although these associations were few, heterogeneous and differed over time. Associations between CS measurement methods were low or absent. And, the maximal cardiopulmonary exercise test was found to be safe, feasible and pain tolerable for patients with CLBP, and partly associated with functioning measurements. The contribution of the findings of this thesis to the body of knowledge and their implications for the clinical practice are presented, along with the strengths, limitations and recommendations for future research.

All things considered, it was concluded that: (1) Pain is a complex, personal, multifactorial and multidimensional experience. The biopsychosocial (physical, psychological and social factors) and integrated multidimensional (sensory, psychological and motor systems) frameworks are crucial for the understanding of CLBP and CS, and for better alignment of assessments and interventions to patients' progression. (2) CS is complex and can be a contributing factor to the functioning of patients with CLBP, although it does not seem to be playing a crucial role in hindering functioning. Consequently, a uniform recommendation to include the assessment and treatment of CS in pain management and rehabilitation for the improvement of functioning in patients with CLBP cannot be given. (3) Maximal cardiopulmonary exercise tests can be recommended for the assessment of aerobic capacity in patients with CLBP in clinical practice.

SAMENVATTING

Chronische lage rugpijn (in engels: chronic low back pain (CLBP)) is multifactorieel en wereldwijd één van de meest beperkende aandoeningen. Het heeft een grote negatieve invloed op het functioneren van het individu (mobiliteit en zelfzorg, sociale relaties, werk en vrije tijd) en de kwaliteit van leven. Ook de sociaaleconomische gevolgen zijn aanzienlijk. Ondanks de grote hoeveelheid onderzoek naar CLBP om het adequaat te kunnen voorkomen en te behandelen blijft de last toenemen. Vooruitgang in de moderne pijnwetenschap heeft een beter begrip gegeven van de verwerking van pijn, met daarin vooral de rol van het centrale zenuwstelsel. In een subgroep van personen met CLBP kan het centrale zenuwstelsel zich in een overgevoelige toestand bevinden voor sensorische stimuli, ook wel centrale sensitisatie (CS) genoemd. CS kan het klinische beeld domineren, met een versterkte pijnsensatie tot gevolg.

Het doel van dit proefschrift is om aan de verbetering van de klinische beoordeling van patiënten met CLBP bij te dragen, hetgeen zou kunnen leiden tot aanbevelingen voor een effectievere pijnbestrijding en revalidatie. Om dit doel te bereiken, wordt de betrokkenheid van CS bij het functioneren van patiënten met CLBP bestudeerd in de hoofdstukken 4 tot en met 7 en daarnaast komen de meetmethoden om CS en functioneren te beoordelen in respectievelijk hoofdstuk 3 en 8 aan de orde.

Hoofdstuk 1 is de algemene inleiding van dit proefschrift. In de algemene inleiding wordt de achtergrond, het doel en de belangrijkste onderzoeksvragen van dit proefschrift gepresenteerd.

Hoofdstuk 2 is het onderzoeksprotocol dat is gemaakt voor de studies in de hoofdstukken 3, 4, 7 en 8. Dit onderzoeksprotocol is ontwikkeld om te worden geïntegreerd in de gebruikelijke zorg op het gebied van beoordelingen, screening en implementatie van patiënten die een interdisciplinair pijnrevalidatieprogramma volgen. Het overkoepelende project omvatte observationele studies waarin volwassen patiënten met primaire CLBP werden beoordeeld op CS en functioneren bij baseline en ontslag van het pijnrevalidatieprogramma. De beoordeling van CS omvatte drie meetmethoden om klinische symptomen die indicatief zijn voor CS vanuit verschillende perspectieven te beoordelen (Central Sensitization Inventory, kwantitatief sensorisch testen en hartslagvariabiliteit). Deze CS-metmethoden zijn niet-invasief, in de praktijk en in de tijd haalbaar en kunnen, bij gebrek aan een gouden standaard, ook complementair zijn om CS te beschrijven. De functioneringsbeoordeling combineerde uitvoeringsgerichte testen (tilcapaciteit, maximale aerobe capaciteit en fysieke activiteit) en zelfgerapporteerde

vragenlijsten (fysiek functioneren, beperkingen en werkvermogen). Deze metingen zijn representatief voor verschillende activiteiten van het dagelijkse leven (meestal beperkt bij patiënten met CLBP) en geven een uitgebreid overzicht van het functioneren. De kenmerken van deelnemers, de procedures ofwel methodologie, de metingen, de steekproefgroottes en de statistische analyses worden in detail beschreven en besproken. De resultaten van het onderzoek die in dit protocol worden beschreven, kunnen helpen bij het beter beschrijven en begrijpen van CS en de invloed ervan op het functioneren van patiënten met CLBP. Daarnaast kunnen de resultaten ook een rol spelen bij het optimaliseren van de beoordeling en het beheersing van pijn en beperking bij deze patiënten.

Hoofdstuk 3 betreft een studie met als doel de associatie te onderzoeken tussen drie meetmethoden voor het beoordelen van klinische referentiesymptomen toegeschreven aan CS. Tweeënzeventig patiënten met CLBP werden beoordeeld aan de hand van drie indicatoren van CS. De resultaten toonden zwakke en niet significante associaties tussen de indicatoren van CS. Er werd geconcludeerd dat de drie indicatoren verschillende aspecten kunnen beoordelen die indicatief zijn voor CS bij patiënten met CLBP. De resultaten maken duidelijk dat het gebruik van een enkele meetmethode van CS om alle aspecten met betrekking tot CS in de klinische praktijk te detecteren, kwantificeren en/of beoordelen kan worden betwist.

Hoofdstuk 4 betreft een studie die tot doel had te onderzoeken of CS geassocieerd was met functioneren –dagelijkse levensactiviteiten– (cross-sectioneel design); en of veranderingen in CS geassocieerd zijn met veranderingen in functioneren –dagelijkse levensactiviteiten– (longitudinaal design). Zesenzeventig patiënten met CLBP namen deel aan baseline en 56 bij ontslag van een pijnrevalidatieprogramma. Patiënten werden beoordeeld aan de hand van drie indicatoren van CS, voerden een tiltest uit en vulden drie functioneringsvragenlijsten in over fysiek functioneren, beperkingen en werkvermogen. De resultaten van de meervoudige regressieanalyses toonden weinig associaties tussen CS en functioneren. Deze associaties waren heterogeen, dat wil zeggen: verschillend tussen de indicatoren van CS ten aanzien van de metingen van functioneren. Ook veranderden de associaties in de loop van de tijd waar resultaten van cross-sectioneel en longitudinale analyses verschilden. Er werd geconcludeerd dat bij de evaluatie van de revalidatie de beoordeling van onderliggende pijnmechanismen gecombineerd moet worden met biopsychosociale factoren. Daarnaast moeten inhoud en doelen van het revalidatieprogramma mogelijk regelmatig worden aangepast aan de zich ontwikkelende toestand van de patiënt tijdens de behandeling.

Hoofdstuk 5 betreft een multicenter studie die gericht was op het onderzoeken van de associatie tussen CS en tilcapaciteit, rekening houdend met de niet-organische symptomen (NOS). Zesenvijftig patiënten met chronische rugpijn die arbeidsrevalidatie volgden namen deel. Tijdens het eerste lichamelijk onderzoek voerden patiënten een tiltest uit en werden ze beoordeeld op Waddell's NOS; daarnaast vulden ze de Central Sensitization Inventory (indicator van CS) in. Resultaten van de meervoudige regressieanalyses toonden matige associaties van tilcapaciteit met CS en met NOS. Het uiteindelijke regressiemodel van tilcapaciteit omvatte CS en NOS, evenals leeftijd en geslacht, wat 57.6% van de variantie verklaarde. Geconcludeerd werd dat de bevindingen moeten worden geïnterpreteerd als een oproep tot een beter begrip van psychosociale factoren die van invloed zijn op het tilcapaciteit van patiënten met chronische rugpijn.

Hoofdstuk 6 betreft een multicenter pilotstudie die tot doel had de associatie tussen CS en NOS bij patiënten met chronische rugpijn te onderzoeken. Zesenvijftig patiënten die een arbeidsrevalidatieprogramma volgden, vulden de Central Sensitization Inventory (indicator van CS) in en werden tijdens het lichamelijk onderzoek beoordeeld met Waddell's NOS. De resultaten toonden een gematigde relatie tussen CS en NOS, maar waren niet significant bij de meervoudige regressieanalyses. Geconcludeerd werd dat NOS wellicht niet uitsluitend niet-organische testen zijn, al blijven er nog vragen.

Hoofdstuk 7 betreft een studie die gericht was op het analyseren van de haalbaarheid van en pijngerelateerde tolerantie voor een maximale cardiopulmonale inspanningstest; en op het onderzoeken van de associatie tussen CS en maximale aerobe capaciteit. Vierenzeventig patiënten met CLBP ondergingen een maximale inspanningstest (in engels: cardiopulmonary exercise test (CPET)), werden beoordeeld met drie indicatoren van CS en vulden drie keer de Pain Response Questionnaire in (vóór de CPET, onmiddellijk daarna en 24 uur daarna). De Pain Response Questionnaire werd gebruikt om het optreden van ongunstige pijnreacties na de CPET te beoordelen. Een maximale CPET werd door 92% van de patiënten voltooid en er traden geen ernstige bijwerkingen op. Er werd een relevante pijntoename (≥ 2 punten) gemeld in de bovenbenen door 40% van de patiënten onmiddellijk na het uitvoeren van de CPET en door 28% 24 uur daarna; 27% meldde lichaamsreacties 24 uur na CPET; en 22% een verhoogd gebruik van pijnmedicatie 24 uur na CPET. Niet significante associaties werden waargenomen tussen maximale aerobe capaciteit en de drie indicatoren van CS. Er werd geconcludeerd dat een maximale CPET veilig, haalbaar en getolereerd wordt door de meeste patiënten met CLBP, en dat CS niet gerelateerd was aan aerobe capaciteit.

Hoofdstuk 8 betreft een studie die tot doel had de associatie tussen maximale aerobe capaciteit en vier functionerings maten te onderzoeken. Vierenzeventig patiënten met CLBP ondergingen een maximale CPET, voerden een tiltest uit en vulden drie vragenlijsten in over fysiek functioneren, beperkingen en werkvermogen. Resultaten van de meervoudige regressieanalyses toonden aan dat maximale aerobe capaciteit matig geassocieerd was met tilcapaciteit, maar met geen van de functionerings maten uit de drie vragenlijsten.

Hoofdstuk 9 is de algemene discussie van dit proefschrift. Een aantal associaties tussen CS en functioneren bij patiënten met CLBP werden waargenomen. Deze associaties waren heterogeen en verschilden in de loop van de tijd. Associaties tussen verschillende CS-meetmethoden waren laag of afwezig. En de maximale cardiopulmonale inspanningstest bleek veilig, haalbaar en verdraagbaar te zijn voor patiënten met CLBP, en gedeeltelijk geassocieerd met functioneringsmetingen. De bijdrage van de bevindingen van dit proefschrift aan de hoeveelheid kennis en de implicaties daarvan voor de klinische praktijk worden gepresenteerd en de sterke punten, beperkingen en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek worden gegeven.

Alles bij elkaar genomen, werd geconcludeerd dat: (1) Pijn is een complexe, persoonlijke, multifactoriële en multidimensionale ervaring. Een biopsychosociaal (fysieke, psychologische en sociale factoren) en een geïntegreerd multidimensionaal (sensorische, psychologische en motorische systemen) kaders zijn cruciaal voor het begrijpen van CLBP en CS, als ook voor een betere afstemming van beoordelingen en interventies op de progressie van patiënten. (2) CS is complex en kan een factor zijn die bijdraagt aan het functioneren van patiënten met CLBP, hoewel het geen cruciale rol lijkt te spelen bij het belemmeren van het functioneren. Zodoende kan er geen uniforme aanbeveling voor het gebruik van de beoordeling en behandeling van CS in pijnbestrijding en revalidatie worden gegeven voor het verbeteren van functioneren van patiënten met CLBP. (3) Maximale inspanningstests kunnen worden aanbevolen voor de beoordeling van de aerobe capaciteit bij patiënten met CLBP in de klinische praktijk.

RESUMEN

El dolor lumbar crónico (en inglés: chronic low back pain (CLBP)) es multifactorial y una de las afecciones más incapacitantes en todo el mundo. Tiene un gran impacto negativo en la calidad de vida y funcionamiento de la persona (movilidad y autocuidado, relaciones sociales, trabajo y ocio), además de consecuencias socioeconómicas considerables. A pesar de la gran cantidad de investigación para poder prevenir y tratar adecuadamente el CLBP, la carga que este conlleva continúa aumentando. Los avances modernos en la ciencia del dolor han dado una mejor comprensión del procesamiento del dolor, especialmente el papel que el sistema nervioso central desempeña. En un subgrupo de individuos con CLBP, el sistema nervioso central puede estar en un estado de hipersensibilidad a estímulos sensoriales: la sensibilización central (en inglés: central sensitization (CS)). La CS puede dominar el cuadro clínico, dando como resultado una sensación de dolor más intensa.

El objetivo de esta tesis es contribuir a la mejora de la evaluación clínica de pacientes con CLBP, para un mejor manejo del dolor y una rehabilitación más efectiva. Para ello, en los capítulos 4 a 7 se estudia la implicación de la CS en el funcionamiento de pacientes con CLBP, y en los capítulos 3 y 8 los métodos de medición para evaluar la CS y el funcionamiento respectivamente.

El **Capítulo 1** es la introducción general de esta tesis. Esta introducción general presenta los antecedentes, el objetivo y las principales preguntas de investigación de la tesis.

El **Capítulo 2** es el protocolo de investigación creado para los estudios de los capítulos 3, 4, 7 y 8. Este protocolo de investigación fue desarrollado para ser integrado dentro de la atención habitual –en cuanto a su valoración clínica, evaluación e implementación– de un programa interdisciplinar de rehabilitación del dolor. El proyecto completo incluye estudios observacionales en los que se evaluó la CS y el funcionamiento de pacientes adultos diagnosticados con CLBP primario en el inicio y el alta del programa de rehabilitación del dolor. La evaluación de la CS incluyó tres métodos de medición para evaluar síntomas clínicos indicativos de la CS desde diferentes perspectivas (Inventario de Sensibilización Central, test cuantitativo sensorial y variabilidad de la frecuencia cardíaca). Estos métodos de medición de la CS no son invasivos, son viables y, en ausencia de un estándar de referencia, también pueden ser complementarios para describir la CS. La evaluación del funcionamiento combinó pruebas basadas en el rendimiento (capacidad de levantamiento, capacidad aeróbica máxima y actividad física) y cuestionarios (funcionamiento físico, discapacidad y capacidad de trabajo). Estas mediciones de funcionamiento son representativas de varias

actividades de la vida diaria –generalmente limitadas en pacientes con CLBP– y dan una visión general de su funcionamiento. En este capítulo, se describen y discuten en detalle las características de los participantes, los procedimientos o metodología, las mediciones, el tamaño de la muestra y los análisis estadísticos. En conjunto, los resultados de la investigación descrita en este protocolo podrían ayudar a describir y comprender mejor la CS y su contribución al funcionamiento de pacientes con CLBP, además de optimizar la evaluación y el manejo del dolor y de la discapacidad en estos pacientes.

El **capítulo 3** es un estudio que tuvo como objetivo examinar la asociación entre tres métodos de medición que evalúan los síntomas clínicos de referencia atribuidos a la CS. Setenta y dos pacientes con CLBP fueron evaluados con tres indicadores de CS. Los resultados mostraron asociaciones débiles y no significativas entre los tres indicadores. Se concluyó que estos tres indicadores pueden evaluar diferentes aspectos indicativos de la CS en pacientes con CLBP. Los resultados desafían el uso de un único método de medición para detectar, cuantificar y/o evaluar todos los aspectos relacionados con la CS en la práctica clínica.

El **capítulo 4** es un estudio cuyo objetivo fue examinar si la CS se asocia con el funcionamiento –actividades de la vida diaria– (diseño transversal); y si los cambios en la CS se asocian con cambios en el funcionamiento –actividades de la vida diaria– (diseño longitudinal). Setenta y seis pacientes con CLBP participaron al inicio y 56 en el momento del alta de un programa de rehabilitación del dolor. Los pacientes fueron evaluados con tres indicadores de CS, se les realizó una prueba de capacidad de levantamiento y completaron tres cuestionarios sobre el funcionamiento físico, la discapacidad y la capacidad de trabajo. Los resultados de los análisis de regresión múltiple mostraron pocas asociaciones entre la CS y el funcionamiento. Estas asociaciones fueron heterogéneas –diferenciándose entre los indicadores de CS y las mediciones de funcionamiento–, y cambiantes a lo largo del tiempo –los resultados de los análisis transversales y longitudinales difirieron. Se concluyó que la valoración de rehabilitación debe incluir la evaluación de los mecanismos de dolor subyacentes junto con los factores biopsicosociales, lo que hace que los objetivos del programa puedan necesitar ajustarse regularmente al estado del paciente.

El **capítulo 5** es un estudio multicéntrico que tuvo como objetivo examinar la asociación entre la CS y la capacidad de levantamiento, controlada por los signos no orgánicos. Participaron cincuenta y seis pacientes con dolor de espalda crónico que asistían a rehabilitación vocacional. Durante la valoración física inicial, los pacientes realizaron una prueba de capacidad de levantamiento y fueron evaluados en los signos de Waddell; además, rellenaron el Inventario

de Sensibilización Central (indicador de CS). Los resultados de los análisis de regresión múltiple mostraron asociaciones moderadas entre la capacidad de levantamiento y la CS, así como entre la capacidad de levantamiento y los signos no orgánicos. El modelo de regresión final de la capacidad de levantamiento incluyó la CS y los signos no orgánicos, así como la edad y el sexo, explicando una varianza del 57.6%. Se concluyó que los hallazgos deben interpretarse como una llamada a una mejor comprensión de los factores psicosociales que afectan la capacidad de levantamiento de los pacientes con dolor de espalda crónico.

El **capítulo 6** es un estudio piloto multicéntrico que tuvo como objetivo examinar la asociación entre la CS y los signos no orgánicos. Cincuenta y seis pacientes con dolor de espalda crónico que asistían a un programa de rehabilitación vocacional completaron el Inventario de Sensibilización Central (indicador de CS) y fueron evaluados con los signos de Waddell durante la valoración física. Los resultados mostraron una relación moderada entre la CS y los signos no orgánicos, pero no fueron significativos en los análisis de regresión múltiple. Se concluyó que los signos no orgánicos pueden no ser exclusivamente pruebas no orgánicas, aunque las dudas persisten.

El **capítulo 7** es un estudio cuyo objetivo fue analizar la viabilidad y la tolerancia al dolor en una prueba de ejercicio cardiopulmonar máximo, y examinar la asociación entre la CS y la capacidad aeróbica máxima. Setenta y cuatro pacientes con CLBP se sometieron a una prueba de ejercicio cardiopulmonar (en inglés: cardiopulmonary exercise test (CPET)) máximo, fueron evaluados con tres indicadores de CS y completaron el Cuestionario de Respuesta al Dolor en tres ocasiones (antes del CPET, inmediatamente después y 24 horas más tarde). Se utilizó el Cuestionario de Respuesta al Dolor para evaluar la aparición de respuestas de dolor desfavorables después del CPET. El 92% de los pacientes completó el CPET máximo y no se produjeron eventos adversos graves. Asimismo, se reportó un aumento notable de dolor (≥ 2 puntos) en la parte superior de las piernas en el 40% de los pacientes inmediatamente después de realizar el CPET y en el 28% 24 horas más tarde; el 27% informó de reacciones en el cuerpo 24 horas después del CPET; y el 22% aumentó el uso de analgésicos 24 horas después del CPET. No se observaron asociaciones significativas entre la capacidad aeróbica máxima y los tres indicadores de CS. Se concluyó que el CPET máximo es seguro, viable y tolerado por la mayoría de los pacientes con CLBP, y que la CS no está relacionada con la capacidad aeróbica.

El **capítulo 8** es un estudio que tuvo como objetivo examinar la asociación entre la capacidad aeróbica máxima y cuatro medidas de funcionamiento. Setenta y cuatro pacientes con CLBP se sometieron a un CPET máximo, realizaron una prueba de capacidad de levantamiento y completaron tres cuestionarios sobre el funcionamiento físico, la discapacidad y la capacidad de trabajo. Los resultados de los análisis de regresión múltiple mostraron que la capacidad aeróbica máxima se asocia moderadamente con la capacidad de levantamiento, pero no con ninguno de las medidas de funcionamiento recogidas en los tres cuestionarios.

El **capítulo 9** es la discusión general de esta tesis. En los estudios realizados se observaron asociaciones entre la CS y el funcionamiento en pacientes con CLBP; aunque estas asociaciones fueron pocas, heterogéneas y difirieron en el tiempo. Las asociaciones entre los métodos de medición de CS fueron débiles o ausentes. También se constató que la prueba de ejercicio cardiopulmonar máximo es segura, viable y tolerable para los pacientes con CLBP, y en parte asociada con las mediciones de funcionamiento. Esta discusión general presenta la contribución de los hallazgos de esta tesis a la base de conocimiento y sus implicaciones para la práctica clínica, asimismo describe las fortalezas, limitaciones y recomendaciones para futuras investigaciones.

En definitiva, se concluyó que: (1) El dolor es una experiencia compleja, personal, multifactorial y multidimensional. La inclusión de los marcos biopsicosocial (factores físicos, psicológicos y sociales) y multidimensional integrado (sistemas sensorial, psicológico y motor) son imprescindibles tanto para la comprensión del CLBP y la CS, como para una mejor adaptación de la valoración e intervención de acuerdo con la progresión de los pacientes. (2) La CS es un fenómeno complejo y puede ser un factor que influye en el funcionamiento de los pacientes con CLBP, aunque no parece ser crucial. En consecuencia, no se puede recomendar la inclusión de la valoración y el tratamiento de la CS de manera uniforme dentro del manejo del dolor y la rehabilitación para mejorar el funcionamiento de los pacientes con CLBP. (3) Se pueden recomendar pruebas de ejercicio cardiopulmonar máximo para la evaluación de la capacidad aeróbica en pacientes con CLBP en la práctica clínica.

LABURPENA

Gerrialdeko min kronikoa (ingelesez: chronic low back pain (CLBP)) faktore anitzekoa da, eta mundu osoko gaixotasunik ezgaitzaileenetako bat. Eragin negatibo handia du pertsonaren bizi-kalitatean eta funtzionamenduan (mugikortasuna eta autozaintza, gizarte-harremanak, lana eta aisia), eta ondorio sozioekonomiko handiak ditu. CLBP prebenitzeko eta behar bezala tratatzeko ikerketa asko egin diren arren, horrek dakarren kargak gora egiten jarraitzen du. Minaren zientziaren aurrerapen modernoek minaren prozesamenduaren ulermen hobea eman dute, bereziki nerbio-sistema zentralak betetzen duen papera. CLBP duten banakoen azpitalde batean, nerbio-sistema zentrala estimulu sensorialekiko hipersentikortasun-egoeran egon daiteke: sentsibilizazio zentrala (ingelesez: Central sensitization (CS)). CSak koadro klinikoa mendera dezake, eta, ondorioz, min-sentsazio handiagoa izan daiteke.

Tesi honen helburua CLBP duten pazienteen ebaluazio klinikoa hobetzen laguntzea da, mina hobeto maneiatzeko eta errehabilitazio eraginkorragoa lortzeko. Horretarako, 4. kapitulutik 7.era bitartean, CSak CLBP duten pazienteen funtzionamenduan duen inplikazioa aztertzen da, eta 3. eta 8. kapituluetan, berriz, CSa eta funtzionamendua ebaluatzeko neurketa-metodoak aztertzen dira, hurrenez hurren.

1. kapitulua tesi honen sarrera orokorra da. Sarrera orokor honek tesiaren aurrekariak, helburua eta ikerketa-galdera nagusiak aurkezten ditu.

2. kapitulua 3., 4., 7. eta 8. kapituluetakoa azterlanetarako sortutako ikerketa-protokoloa da. Ikerketa-protokolo hori minaren errehabilitaziorako diziplinarteko programa baten ohiko arretan –balorazio klinikoari, ebaluazioari eta inplementazioari dagokienez– integratzeko garatu zen. Proiektu osoak behaketa-azterlanak barne hartzen ditu, zeinetan CLBP primarioa diagnostikatutako paziente helduen CSa eta funtzionamendua ebaluatu ziren minaren errehabilitazio-programaren hasieran eta altan. CSaren ebaluazioak hiru neurketa-metodo hartu zituen barne CSaren sintoma kliniko adierazgarriak hainbat ikuspegitik ebaluatzeko (Sentsibilizazio Zentralaren Inbentarioa, test kuantitatibo sensoriala eta bihotz-maiztasunaren aldakortasuna). CSa neurtzeko metodo horiek ez dira inbaditzaileak, bideragarriak dira, eta erreferentziako estandarrik ezean, osagarriak ere izan daitezke CSa deskribatzeko. Funtzionamenduaren ebaluazioak errendimenduan oinarritutako probak (altxatzeko gaitasuna, gehieneko gaitasun aerobikoa eta jarduera fisikoa) eta galdetegiak (funtzionamendu fisikoa, desgaitasuna eta lanerako gaitasuna) konbinatu zituen. Funtzionamendu-neurketa horiek eguneroko bizitzako hainbat jardueraren adierazgarri dira –oro har CLBP duten pazienteetan

mugatuak–, eta funtzionamenduaren ikuspegi orokorra ematen dute. Kapitulu honetan xehetasunez deskribatzen eta eztabaidatzen dira parte-hartzaileen ezaugarriak, prozedurak edo metodologia, neurketak, laginaren tamaina eta analisi estatistikoak. Oro har, protokolo honetan deskribatutako ikerketaren emaitzek CSa eta horrek CLBP duten pazienteen funtzionamenduan egiten duen ekarpena hobeto deskribatzen eta ulertzen lagun lezakete, baita paziente horien minaren eta desgaitasunaren ebaluazioa eta maneia optimizatzen ere.

3. kapitulua hiru neurketa-metodoren arteko lotura aztertzea helburu zuen azterketa bat da. Metodo horiek CSari egotzitako erreferentziako sintoma klinikoak ebaluatzen dituzte. CLBP zuten hirurogeita hamabi paziente CSko hiru adierazlerekin ebaluatu ziren. Emaitzek hiru adierazleen arteko lotura ahulak eta ez-esanguratsuak erakutsi zituzten. Hiru adierazleek CLBP duten pazienteen CSari buruzko alderdi adierazgarriak ebaluatu ditzaketela ondorioztatu zen. Emaitzek erronka egiten diote praktika klinikoan CSarekin lotutako alderdi guztiak detektatzeko, kuantifikatzeko eta/edo ebaluatzeko neurketa-metodo bakar bat erabiltzeari.

4. kapitulua bi helburu aztertzea zuen: CSaren eta funtzionamenduaren –eguneroko bizitzako jarduerak– (zeharkako diseinua) arteko loturak; eta CS-aldaketen eta funtzionamendu-aldaketen –eguneroko bizitzako jarduerak– (luzetarako diseinua) arteko loturak. CLBP zuten hirurogeita hamasei pazienteek hartu zuten parte hasieran, eta berrogeita hamaseik berriz, mina errehabilitatzeko programa bati alta eman ziotenean. Pazienteak CSko hiru adierazlerekin ebaluatu ziren, jasotzeko gaitasun-proba bat egin zitzaizen eta funtzionamendu fisikoari, desgaitasunari eta lanerako gaitasunari buruzko hiru galdetegi osatu zituzten. Erregresio anizkoitzaren analisisien emaitzek lotura gutxi erakutsi zuten CSaren eta funtzionamenduaren artean. Lotura horiek heterogeneoak izan ziren –CS adierazleen eta funtzionamendu-neurketen artean bereizi ziren–, eta denboran zehar aldakorak –zeharkako eta luzetarako analisisien emaitzak desberdinak izan ziren. Errehabilitazioaren balorazioak bai azpiko min-mekanismoen ebaluazioa eta bai faktore biopsikosozialak barnean hartu behar dituela ondorioztatu zen, eta, horren ondorioz, programaren helburuak pazientearen egoerara egokitu behar direla aldian-aldian.

5. kapitulua zentro anitzeko azterketa bat da, zeinu ez-organikoek kontrolatutako CSaren eta altxatzeko gaitasunaren arteko lotura aztertzea helburu zuena. Bizkarreko min kronikoa zuten berrogeita hamasei pazienteek parte hartu zuten bokaziozko errehabilitazioan. Hasierako balorazio fisikoan, pazienteek jasotzeko gaitasun-proba bat egin zuten, eta Waddell-en zeinuetan ebaluatu ziren; gainera, Sentsibilizazio Zentraleko Inbentarioa bete zuten (CSaren adierazlea). Erregresio anizkoitzaren analisisien emaitzek altxatzeko gaitasunaren eta CSaren artean

erlazio moderatuak daudela erakutsi zuten, bai eta altxatzeko gaitasunaren eta zeinu ez-organikoen artean ere. Altxatzeko gaitasunaren azken erregresio-ereduak CSa eta zeinu ez-organikoak barne hartu zituen, baita adina eta sexua ere, %57,6ko bariantza azalduz. Aurkikuntzak bizkarreko min kronikoa duten pazienteen altxatzeko gaitasunari eragiten dioten faktore psikosozialak hobeto ulertzeko dei gisa ulertu behar direla ondorioztatu zen.

6. kapitulua zentro anitzeko azterketa pilotu bat da, zeinu ez-organikoen eta CSaren arteko lotura aztertzea helburu zuena. Bokaziozko errehabilitazio-programa batean zeuden bizkarreko mina zuten berrogeita hamasei pazientek osatu zuten Sentsibilizazio Zentraleko Inbentarioa (CSaren adierazlea), eta Waddell-en seinaleekin ebaluatu ziren balorazio fisikoan zehar. Emaitzek CSaren eta zeinu ez-organikoen arteko erlazio moderatua erakutsi zuten, baina ez ziren esanguratsuak izan erregresio anizkoitzaren analisietan. Zeinu ez-organikoak agian froga ez-organikoak bakarrik ez direla ondorioztatu zen, nahiz eta zalantzek bere horretan dirauten.

7. kapitulua minarekiko bideragarritasuna eta tolerantzia aztertzea helburu zuen azterlan bat da, bihotz-biriketako ariketa maximoko proba batean, eta CSaren eta gaitasun aerobiko maximoaren arteko lotura aztertzea. CLBP zuten hirurogeita hamalau pazienteek gehienezko bihotz-biriketako ariketa bat egin zuten (ingelesez: cardiopulmonary exercise test (CPET) CSaren hiru adierazlerekin ebaluatu ziren eta hiru aldiz osatu zuten Minari Erantzuteko Galdetegia (CPET baino lehen, berehala eta 24 ordu geroago). Minari Erantzuteko Galdetegia erabili zen CPETaren ondoren min-erantzun desegokien agerpena ebaluatzeko. Pazienteen %92k osatu zuen CPET maximoa, eta ez zen gertaera kaltegarri larririk gertatu. Era berean, nabarmen areagotu zen mina (≥ 2 puntu) hanken goiko aldean pazienteen %40ean CPET egin eta berehala eta %28ean 24 ordu geroago; %27k CPET egin eta 24 ordura gorputzean izandako erreakzioen berri eman zuten; eta %22k CPET egin eta 24 ordura analgesikoen erabilera handitu zuten. Ez zen lotura esanguratsurik ikusi gehienezko ahalmen aerobikoaren eta CSaren hiru adierazleen artean. CPET maximoa segurua, bideragarria eta CLBP duten paziente gehienek onartzen dutela ondorioztatu zen, eta CSa ez dagoela gaitasun aerobikoarekin lotuta.

8. kapitulua gehienezko ahalmen aerobikoaren eta lau funtzionamendu-neurriren arteko lotura aztertzea helburu zuen azterlan bat da. CLBP zuten hirurogeita hamalau pazienteek gehienezko CPET bat egin zuten, jasotzeko gaitasun-proba bat egin zuten eta funtzionamendu fisikoari, desgaitasunari eta lanerako gaitasunari buruzko hiru galdetegi osatu zituzten. Erregresio anizkoitzaren analisisen emaitzek zera erakutsi zuten: gehieneko ahalmen

aerobikoa altxatzeko ahalmenarekin lotzen dela neurri batean, baina ez hiru galdesortetan jasotako funtzionamendu-neurriekin.

9. kapitulua tesi honen eztabaida orokorra da. Egindako azterketetan, CS eta CLBP duten pazienteen funtzionamenduaren arteko loturak ikusi ziren; hala ere, lotura horiek gutxi izan ziren, heterogeneoak eta denboran desberdinak. CSa neurtzeko metodoen arteko loturak ahulak edo absenteak izan ziren. Halaber, bihotz-biriketako gehieneko ariketa segurua, bideragarria eta onargarria dela egiaztatu zen CLBP duten pazienteentzat, eta neurri batean funtzionamendu-neurketekin lotuta dagoela. Eztabaida orokor honek tesi honen aurkikuntzek ezagutzaren oinarriari egiten dioten ekarpena eta praktika klinikoan dituzten inplikazioak azaltzen ditu, baita etorkizuneko ikerketetarako indarguneak, mugak eta gomendioak ere.

Azken batean, honako hau ondorioztatu zen: (1) Mina esperientzia konplexua, pertsonala, faktore anitzekoa eta dimentsio anitzekoa da. Esparru biopsikosoziala (faktore fisikoak, psikologikoak eta sozialak) ikuspegi integral bat aplikatuta (osagai sensorialak, psikologikoak eta motorrak) sartzea ezinbestekoa da, bai CLBP eta CSa ulertzeko, bai balorazioa eta esku-hartzea pazienteen progresioaren arabera hobeto egokitzeko. (2) CSa fenomeno konplexua da, eta CLBP duten pazienteen funtzionamenduan eragina izan dezake, baina ez dirudi erabakigarria denik. Ondorioz, ezin da gomendatu CSa modu uniformean baloratzea eta tratatzea minaren maneian eta errehabilitazioan, CLBP duten pazienteen funtzionamendua hobetzeko. (3) Praktika klinikoan CLBP duten pazienteen gaitasun aerobikoa ebaluatzeko bihotz-biriketako ariketa maximoko probak gomendatu daitezke.

ACKNOWLEDGMENTS

Ezina, Ekinez, Egina! It's a Basque saying that means: through hard work and sacrifice, the impossible becomes possible. And I did it! Though I did not do it alone and I am very grateful for the involvement and support of so many people that have been along the way and made this PhD become possible. Here comes my best attempt to acknowledge all those that have contributed, although I may forget some.

First and foremost, my family. **Ama, Aita, Carmen y Amama**, sois mi motor, mi guía, mi soporte y fuente de sabiduría. Esta tesis como tantos otros logros y experiencias no hubiesen tenido lugar de no ser por vuestro apoyo incondicional. Eskerrik asko!

I would also like to express my appreciation to the promotion team, **Prof. dr. Michiel Reneman, Prof. dr. Rienk Dekker**, and **Dr. Rita Schiphorst Preuper**, for trusting me this project, your supervision and always having your doors open.

Dear **Michiel**, thank you for welcoming me to research. Your passion and dedication to what you do is contagious; I totally went for it 7 years ago to collaborate on the multicountry project, all over again 5 years ago on the PhD project, and then repeated again on the smaller projects in between. I cannot thank enough your mentorship as it has been a challenging –and nevertheless– great learning experience, and it has led me to where I am now. Your humor, resourcefulness and kindness makes it easy to work with you, only beaten by your radar for bitterballen and chocolates. I'll keep in close memory the whole trajectory and our conversations, work and not work-related.

Dear **Rienk**, thank you for your team-working, your energy and your attention to detail. Despite having our offices in different locations, you would always find time to meet for an update, give advice or direct me to the right path. How you step in and take action when and where is needed is stimulating, and your reminders that I was in the right track, the (bumpy) PhD track, very timely. I'll remember fondly our writing collaboration sessions and the exchange of ideas.

Dear **Rita**, thank you for your support, liveliness and readiness to think along. Your clinical expertise has been enriching and key to successfully set up and implement the project. Your enthusiasm and involvement in initiatives in the rehabilitation of patients with chronic pain rehabilitation are inspiring. Thank you for your warm welcome, for sharing your knowledge and for helping me maintain the focus on the relevance for the clinical practice. I'll hold our discussions and your guidance very dearly.

I want to thank the members of the assessment committee **Prof. dr. Pieter Dijkstra**, **Prof. dr. Jeanine Verbunt** and **Prof. dr. Kris Vissers** for your willingness and time investment to carefully read and review this thesis.

I will take the opportunity to thank to all those that have been essential for the research to happen. The **patients** who selflessly participated in the research and also helped me improve my Dutch. The physical therapists, occupational therapists, psychologists, physician assistants, doctors and AIOS of the **Pain rehabilitation team** and the assessors of the **Exercise lab team** for your investment for a successful execution of the project, for investing time in sharing the measurements, and also explaining the process and your insights and viewpoint. It has been a very enriching experience that I highly appreciate. Also, **Linda** and **Marleen** for your marvelous organizing and planning skills to insert the research inside the 'Verder met pain' program with the least disruption to the patients possible.

I would like to appreciate the role of collaborators in the studies. Center coordinators **Peter** and **Vera** for your participation and implementation of the multicenter research project in your centers. Co-authors of publications, **Andre**, **Hans**, **Ilse** and **Lara**, for sharing your knowledge, and the timely and helpful feedback to improve the manuscripts. And students **Sabrina**, **Floor**, **Mike**, and **Dannie** and **Max**, for your contribution to the projects and work on the manuscripts.

Because first steps are always important, I would like to mention those who were involved in my first steps as a researcher. **Berry** thank you for your feedback and showing me the way, now as paranymp good luck keeping me chill on the day of the defense. **Rob** thank you for being there, open to listen and get me help when I needed, but also for all the coffee and chocolate talks (*how else!*). **Doug**, **Jan**, **Peter**, **Maurizio**, and **country coordinators**, thank you for making possible the multicountry project happen in your countries and centers, and your collaboration

Next to research, I want to acknowledge the support of former and current colleagues. **Franka**, thank you for the nice music in the office, sharing your own experience as PhD with me (which was very relatable) and your helpful advice. **Alisa**, **Petra**, and **Ingrid**, we were a small group of PhD candidates in Beatrixoord and scattered but we managed to always be there for each other, to have (walk-)lunches together, sharing tips and tricks, and lending a sympathetic ear. Thank you so much! **Andreas**, **Davy**, **Laurens**, **Leonie**, **Morten**, **Pin**, **Roy** and **Thijs**, thank you for the interesting discussions, thorough comments and sharing experiences. **Efi**, **Jitka**, **Adriaan** and **Anco**, thank you for the nice team

spirit, and your understanding and flexibility during this period that I have been combining both my tasks as Data steward and PhD candidate.

I am also grateful to **Sybe, Tsijke** and fellow **Bootcampers** for making outdoor sports fun and enjoyable, mostly when it snowed. **Floor** thank you for your guidance and encouragement to pause and listen, be kinder, and keep moving forward. **Hein** hartstikke bedankt voor jouw geduld om mij Nederlands te leren.

I will also emphasize the important role that family and friends have had in helping me balance work. Either near or in distance, thank you very much for the company, the laughs, the game evenings and the celebrations. **Viviana**, muchísimas gracias por tu amistad, tu alegría y energía. Has sido clave en estos años en Groningen y es por eso que es tan especial que estes a mi lado como paraninfo. **Desy, Klaudia** and **Stephanie**, thank you for being one call away and the best travel partners one could not even dream of. **Meagan** with you any meet-up is a party, thank you so much for your sympathy and cheerfulness.

A special thank you goes to **Lex**. You have been my safe haven. You have given me stability through this adventure, and helped me notice the little things in life and enjoy more. Thank you for your understanding, encouragement, and ceaseless joy. I am looking forward to many more adventures with you by my side!

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'DUB', with a large, stylized flourish underneath.

ABOUT THE AUTHOR

Jone Ansuategui Echeita was born in 1987 in Bilbao, Spain. In 2005 she completed the secondary education on health sciences at Askartza Claret Ikastetxea. She then moved to Soria to study Physical Therapy at the University of Valladolid and graduated in 2009. Before finishing the studies, she participated in an Erasmus program and spent a school year at the Haute Ecole Provinciale de Hainaut Occidentale in Tournai, Belgium.

Moving back to Bilbao, Jone began her professional career as physical therapist in a children rehabilitation center. Thereafter, she performed several replacements in musculoskeletal, orthopedics and neurology services of several hospitals and health centers belonging to Osakidetza (Basque Healthcare System). From 2012 to 2014 she moved to France and worked in geriatric and cardiac resuscitation services of the public health system.

Jone continued with studying in 2014, when she started a Master in Human Movement Sciences at the University of Groningen with the specialization in Rehabilitation and Functional Recovery. For her master's project, Jone managed a research project across eight countries that focused on the biopsychosocial factors determining the functional capacity of patients with painful musculoskeletal conditions. In 2017 she earned her master's degree and subsequently became a PhD candidate at the Department of Rehabilitation Medicine of the University Medical Center Groningen. Until 2020 she coordinated and conducted the research that has led to this thesis at the center for rehabilitation Beatrixoord, and supervised students from Human Movement Sciences.

Currently, Jone works as Data steward in the Digital Competence Center of the University Medical Center Groningen.