

## English Summary

Chronic spinal pain disorders in general, and chronic whiplash-associated disorders in particular, are disabling musculoskeletal conditions whose management remains a challenge. The current dissertation aimed at providing a better understanding of the mechanisms underlying these complex pain-related disorders and their response to treatment; and more specifically, to Pain Neuroscience Education combined with exercise (PNE+Exercise). This research question was addressed by using causal inference analyses and neuroimaging methods. Consequently, this dissertation was structurally divided into two parts and will be discussed as such thereafter.

### **PART I: Moving beyond the average treatment effect**

Mediation analysis offers a method to evaluate how interventions work. More specifically, this analytic strategy permits testing theoretical hypotheses by examining if the change in the construct that is targeted by the intervention leads to a positive outcome. Mediation analysis is gaining popularity within the pain rehabilitation field in which self-report measures are used to evaluate whether pain-specific psychosocial constructs mediate treatment effects. Consequently, the first objective of part I was to synthesize the available evidence concerning specific mediators of psychologically based interventions for chronic musculoskeletal pain. Alongside this, evidence on whether the pre-treatment status of these pain-specific psychological constructs influences treatment outcome (moderators) was also compiled.

In summary, we found preliminary evidence that reductions in pain-related fear and catastrophizing as well as increases in self-efficacy mediate cognitive behavioral therapy effects on disability but not on pain intensity. Current evidence also suggests that acceptance and commitment therapy reduces disability by enhancing pain acceptance and psychological flexibility. On the other hand, evidence on the moderated effect of the pre-treatment status of these pain-specific psychological constructs was very limited and conflicting. Importantly, the methodological quality regarding mediation was suboptimal, especially in settings with multiple mediators. Some key pitfalls were highlighted alongside recommendations to provide a platform for future research.

In a second step, some of these pitfalls were addressed by applying the recently proposed interventional effects approach for mediation analysis with multiple mediators. We used this approach in a previously published PNE+Exercise RCT in patients with chronic spinal pain, and in doing so we provided the first evidence of the causal pathways of this intervention. Overall, we found preliminary evidence that reductions in pain-related fear and central sensitization-related distress mediate not only PNE+Exercise effects on disability, but also on pain medication intake. Importantly, these two causal pathways (i) were significant,

even after controlling for post-intervention changes in the outcome and (ii) seem to not be independent of changes in other mediators (i.e., mediator-mediator interactions).

## **PART II: Neuroplastic changes in chronic whiplash-associated disorders and their response to treatment**

Pain self-reports might not be sufficient to provide a comprehensive characterization of the patient's condition or how this should be treated. Neuroimaging can contribute by improving the knowledge of the underlying neural function and neuropathology of chronic spinal pain. Ultimately, neuroimaging can also help to examine whether or not the intervention is successfully targeting the neurophysiological processes that are intended to. Evidence has demonstrated that pain-related fear, among other maladaptive cognitions and emotions, can lead to disability. Consequently, research on the underlying neural processes of pain-related fear has gained some traction.

The mere imagination of movements associated with pain can recall memory representations of the pain-movement association and, in turn, trigger pain-related fear. Several fMRI studies have demonstrated that people with chronic low back pain exhibit impaired neural activation patterns when viewing pictures of feared back-related movements. Consequently, the first objective of part II was to unravel the underlying neural correlates to this process in people with chronic whiplash-associated disorders. In summary, we were able to conclude that people with chronic whiplash-associated disorders exhibit impaired neural (de)activation patterns in areas related to motor, sensory, cognitive and emotional processing when conceptualizing neck-specific movements compared to neutral (no feared) movements.

In parallel to alterations in neural activation, grey matter of cortical and subcortical areas also undergoes a reorganization in people with chronic spinal pain. The available evidence in this regard is very limited in people with chronic whiplash-associated disorders; so, we first aimed to further characterize this phenomenon in this population. After, we hypothesized that those alterations would be partially reversed following treatment, with a greater magnitude of change in PNE+Exercise compared to conventional physiotherapy. We observed that people with chronic whiplash-associated disorders exhibit reduced grey matter within the frontoparietal network which is, in turn, associated with pain hypervigilance. Some of these reductions are partially reversed after treatment. However, it is unclear which are the mechanisms underlying these changes since, contrary to our hypothesis, these were not specific to treatment modality. In addition, we found that grey matter reorganization after treatment is not limited to these areas and some subtle changes in other regions can arise as well.

In conclusion, the results from this investigation have contributed to a better understanding of the neural processes underlying chronic whiplash-associated disorders and their associated behaviors as well as their response to treatment. In addition, this dissertation also provides preliminary evidence on how psychologically based interventions in general and PNE+Exercise in particular potentially work in people with chronic spinal pain. Given the methodological limitations highlighted in this dissertation, further research is needed to confirm the present results.

## **Nederlandstalige Samenvatting**

Chronische spinale pijn in het algemeen, en chronische whiplash-geassocieerde aandoeningen in het bijzonder, zijn invaliderende aandoeningen van het bewegingsapparaat waarvan de behandeling een uitdaging blijft. Dit proefschrift heeft als doel een beter begrip te geven van de mechanismen onderliggend aan deze complexe pijngerelateerde aandoeningen en het effect op behandeling; meer specifiek, op Pijn Neurowetenschappelijke Educatie gecombineerd met oefentherapie (PNE+oefentherapie). Om een antwoord te bieden op deze onderzoeksvraag werd gebruik gemaakt van causale inferentie analyses en 'neuroimaging' methoden. Hierbij werd het proefschrift opgedeeld in twee delen.

### **DEEL I: Verder gaan dan het gemiddelde behandelingseffect**

Aan de hand van mediatie-analyse kan men evalueren hoe interventies werken. Deze analytische strategie maakt het mogelijk om theoretische hypothesen te testen door na te gaan of de verandering in het door de interventie beoogde construct tot een positieve uitkomst leidt. Mediatio-analyse wint aan populariteit binnen de pijnrevalidatie, waarin zelfrapportagemetingen worden gebruikt om te evalueren of pijnspecifieke psychosociale constructen het behandelingsresultaat beïnvloeden. De eerste doelstelling van deel I was het samenvatten van de huidige evidentie betreffende specifieke mediators voor psychologische interventies voor chronische musculoskeletale pijn. Daarnaast werd ook onderzocht of de pre-behandelingsstatus van deze pijnspecifieke psychologische constructen het behandelingsresultaat beïnvloedt (moderatoren).

Samenvattend vonden wij preliminair bewijs dat een daling van pijngerelateerde angst en catastrofering en toename in self-efficacy mediërende factoren zijn bij cognitieve gedragstherapie-effecten op beperking, maar niet op pijnintensiteit. Daarnaast suggereert het huidige bewijs dat acceptatie- en commitmenttherapie functioneren vermindert door het verbeteren van pijnacceptatie en psychologische flexibiliteit. Anderzijds was het bewijs voor het modererende effect van de pre-behandelingsstatus van deze pijnspecifieke psychologische constructen zeer beperkt en tegenstrijdig. Belangrijk is dat de

methodologische kwaliteit met betrekking tot mediatie laag was, vooral in scenario's met meerdere mediators. Enkele belangrijke valkuilen werden belicht naast aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.

In een tweede stap werden enkele van deze valkuilen aangepakt door toepassing van de onlangs voorgestelde interventie-effectenbenadering voor mediatie-analyse met meerdere mediators. Wij gebruikten deze aanpak in een eerder gepubliceerde PNE+Oefening RCT bij patiënten met chronische spinale pijn, en daarmee leverden wij het eerste bewijs van de causale paden van deze interventie. In het algemeen vonden wij preliminair bewijs dat daling van pijngerelateerde angst en stress, gerelateerd aan centrale sensitiviteit niet alleen de effecten van PNE+oefentherapie mediëren op functioneren, maar ook op het gebruik van pijnmedicatie. Belangrijk is dat deze twee causale paden (i) significant waren, zelfs na controle voor post-interventie veranderingen in de uitkomst en (ii) niet onafhankelijk lijken te zijn van veranderingen in andere mediators (mediator-mediator interacties).

## **DEEL II: Neuroplastische veranderingen bij chronische whiplash-geassocieerde aandoeningen en hun effect op behandeling**

Zelfrapportages over pijn zijn wellicht niet voldoende om een uitgebreide beschrijving te geven van de toestand van de patiënt of de wijze waarop deze moet worden behandeld. Neuro-imaging kan een bijdrage leveren door de kennis van de onderliggende neurale functie en neuropathologie van chronische spinale pijn te verbeteren. Uiteindelijk kan neuro-imaging ook helpen onderzoeken of de interventie zich met succes richt op de beoogde neurofysiologische processen. Er is aangetoond dat pijngerelateerde angst, naast andere onaangepaste cognities en emoties, kan leiden tot invaliditeit. Bijgevolg heeft onderzoek naar de onderliggende neurale processen van pijngerelateerde angst aan belang gewonnen.

Alleen al het inbeelden van bewegingen geassocieerd met pijn kan geheugenrepresentaties van de pijn-bewegingsassociatie oproepen en op zijn beurt pijngerelateerde angst uitlokken. Verschillende fMRI-studies hebben aangetoond dat mensen met chronische lage rugpijn verminderde neurale activeringspatronen vertonen bij het bekijken van afbeeldingen van gevreesde ruggerelateerde bewegingen. De eerste doelstelling van deel II was het ontrafelen van de onderliggende neurale relaties van dit proces bij mensen met chronische whiplash-geassocieerde aandoeningen. Samenvattend konden we concluderen dat mensen met chronische whiplash-geassocieerde aandoeningen verminderde neurale (de)activatiepatronen vertonen in gebieden die gerelateerd zijn aan motorische, sensorische, cognitieve en emotionele verwerking bij het conceptualiseren van nek-specifieke bewegingen in vergelijking met neutrale (geen gevreesde) bewegingen.

Gelijklopend met veranderingen in neurale activatie ondergaat ook de grijze stof van corticale en subcorticale gebieden een reorganisatie bij mensen met chronische spinale pijn.

Het beschikbare bewijs in dit verband is zeer beperkt bij mensen met chronische whiplash-geassocieerde aandoeningen; daarom streefden wij ernaar om dit fenomeen in deze populatie verder te bepalen. Vervolgens stelden wij de hypothese dat deze veranderingen gedeeltelijk ongedaan zouden worden gemaakt na behandeling, met een groter effect bij PNE+Oefening in vergelijking met conventionele kinesitherapie. Wij stelden vast dat mensen met chronische whiplash-geassocieerde aandoeningen een daling van de grijze stof vertonen binnen het frontopariëtale netwerk dat op zijn beurt geassocieerd is met hypervigilantie van pijn. Sommige van deze dalingen worden gedeeltelijk ongedaan gemaakt na behandeling. Het is echter onduidelijk welke mechanismen ten grondslag liggen aan deze veranderingen, aangezien deze, in tegenstelling tot onze hypothese, niet specifiek waren voor de behandelingsmodaliteit. Bovendien vonden wij dat de reorganisatie van de grijze stof na behandeling niet beperkt bleef tot deze gebieden en dat er ook subtiele veranderingen in andere regio's aanwezig waren.

Concluderend hebben de resultaten van dit onderzoek bijgedragen tot een beter begrip van de neurale processen die ten grondslag liggen aan chronische whiplash-geassocieerde aandoeningen en het daarmee samenhangende gedrag, alsook het effect op behandeling. Daarnaast levert dit proefschrift ook voorlopig bewijs over hoe psychologisch gebaseerde interventies in het algemeen en PNE+Oefening in het bijzonder mogelijk een positief effect geven bij mensen met chronische spinale pijn. Gezien de methodologische beperkingen die in dit proefschrift naar voren komen, is verder onderzoek nodig om de huidige resultaten te bevestigen.