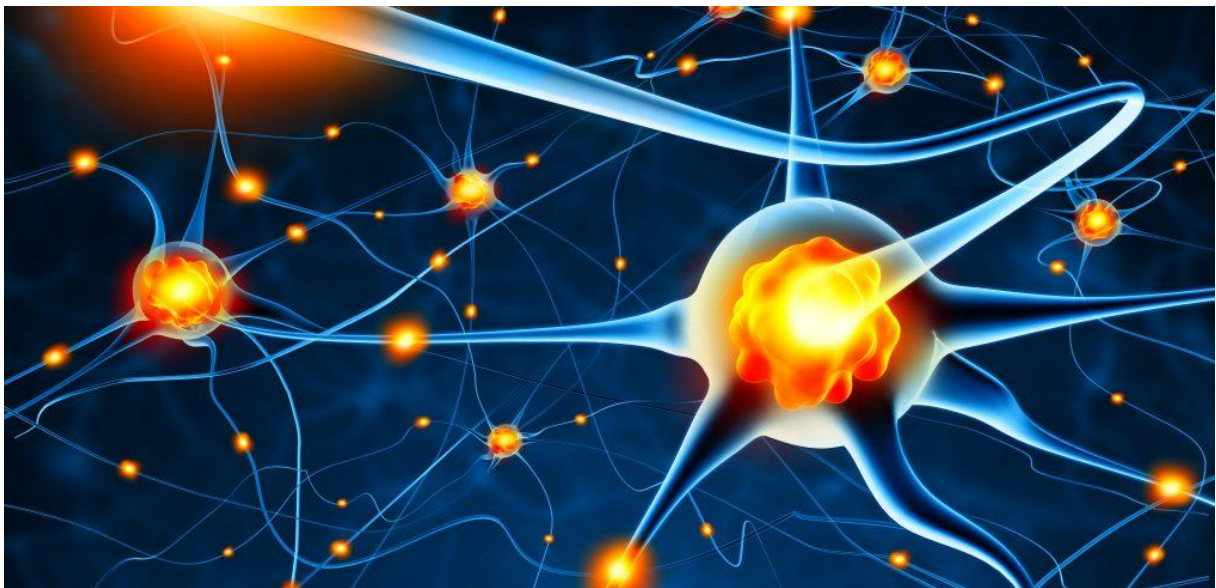


WELKE VERANDERINGEN OMTRENT CENTRALE PIJNPROCESSEN ZIJN ER AANWEZIG BIJ PATELLA TENDINOPATHIE, ACHILLES TENDINOPATHIE EN ECRB TENDINOPATHIE GEMETEN MET DE QST-TESTBATTERIJ?

LITERATUURONDERZOEK



Student: Johan Dijkman

Studentnummer: 368488

Scriptiebegeleider/supervisor: Mathijs van Ark

Datum/Date: 08-06-2021

Inhoudsopgave

Voorwoord	3
Samenvatting.....	4
Summary	5
Inleiding	6
Methode.....	7
Databases en zoekstrategie	7
Selectieprocedure	8
In- en exclusiecriteria	9
Methodologische kwaliteit	9
Data extractie.....	9
Resultaten	9
Selectie van de studies.....	9
Methodologische kwaliteit van de artikelen.....	10
Participanten.....	10
Meetinstrumenten	10
Uitkomsten resultaten.....	11
Discussie.....	18
Limitaties van het onderzoek	20
Conclusie.....	20
Aanbeveling.....	21
Bibliografie.....	22
Bijlage 1	26

Voorwoord

Voor u ligt het literatuuronderzoek en tevens mijn scriptie met als onderzoeksvraag: “Welke veranderingen omtrent centrale pijnprocessen zijn er aanwezig bij patella tendinopathie, achilles tendinopathie en ECRB tendinopathie gemeten met de QST-testbatterij?” Dit literatuuronderzoek is geschreven door Johan Dijkman en dient als afstudeeropdracht voor de bacheloropleiding fysiotherapie aan de Hanzehogeschool te Groningen. In opdracht van de fysiotherapiepraktijk/peescentrum ECEZG en in samenspraak met Mathijs van Ark en Roland Reezigt heb ik dit literatuuronderzoek kunnen gerealiseerd. Mathijs van Ark was gedurende het schrijven van dit literatuuronderzoek tevens mijn scriptiebegeleider. Er is vanaf februari 2021 tot juni 2021 gewerkt aan dit literatuuronderzoek.

Bij deze wil ik mijn dank uitbrengen aan Mathijs van Ark voor de begeleiding en Roland Reezigt voor de opzet van dit onderzoek. Daarnaast stonden ze altijd klaar voor vragen en voldoende feedback.

Bij deze wens ik u veel leesplezier toe.

Johan Dijkman

Juni 2021, te Spijk

Samenvatting

Inleiding: Veel voorkomende blessures die sport en bewegen van de mens vaak in de weg staan zijn de peesblessures. Voorbeelden van de meest voorkomende peesblessures zijn onder andere patella tendinopathie oftewel de jumpers knie (JK), achilles tendinopathie (AT) en ECRB tendinopathie (extensor carpi radialis brevis, laterale epicondylalgia (LE) of tennis elleboog). Patiënten met tendinopathie presenteren zich in het algemeen met pijn waarbij er degeneratie optreedt binnen de pees en waar intrinsieke en extrinsieke factoren een grote rol spelen. Het langdurig aanhouden van pijn en ook de pijn bij tendinopathie gebaseerd is op de veranderingen in het centrale zenuwstelsel. Hierbij kunt u denken aan bilaterale hyperalgesie, allodynie of een verminderd efficiënte conditioned pain modulation. Om deze veranderingen omtrent de centrale pijnprocessen in kaart te brengen en te beoordelen, wordt er gebruik gemaakt van de quantitative sensory testing (QST-testbatterij). In deze QST-testbatterij worden statische en dynamische thresholds gebruikt zoals de pressure pain threshold, cold pain threshold, heat pain threshold en de mechanische pain threshold. Daarnaast wordt er bij de dynamische thresholds gebruik gemaakt van de conditioned pain modulation en temporal summation. Het doel van dit literatuuronderzoek is om in kaart brengen wat de veranderingen zijn omtrent de centrale pijnprocessen bij patiënten met tendinopathie klachten met in het bijzonder de patella tendinopathie, achilles tendinopathie en ECRB tendinopathie middels de QST-testbatterij.

Methode: Er is binnen de databanken Pubmed en CINAHL systematisch gezocht naar relevante artikelen voor dit literatuuronderzoek. Aan de vooraf opgestelde in- en exclusiecriteria werden relevante artikelen geïnccludeerd. De geïnccludeerde studies moesten de quantitative sensory testing (QST-testbatterij) bevatten waarin de statische en dynamische thresholds beschreven stonden bij patiënten met tendinopathie aan de patella, achilles en ECRB. De studies werden vervolgens beoordeeld op hun methodologische kwaliteit middels de Newcastle – Ottawa quality assessment scale.

Resultaten: Er zijn in totaal tien studies geïnccludeerd in dit literatuuronderzoek. Zes studies bestaan uit ECRB tendinopathie, twee studies bestaan uit patella tendinopathie en twee studies uit achilles tendinopathie. Een verminderde pressure pain threshold werd geëvalueerd bij elke vorm van tendinopathie aan de aangedane zijde en ook aan de niet-aangedane zijde. In drie studies is er bilaterale hyperalgesie geconstateerd, dit is gemeten met de statische thresholds bij de patiënten met ECRB tendinopathie. Daarnaast is er een verminderd efficiënte conditioned pain modulation bij patiënten met ECRB tendinopathie en patiënten met achilles tendinopathie.

Conclusie: Er is een correlatie tussen pijn en veranderingen in de pijnprocessen binnen het centrale zenuwstelsel. Dit bewijs is sterk als er wordt gekeken naar tendinopathie in de bovenste extremiteit. Er is meer onderzoek nodig om de sensitisatie- en pijnprocessen binnen het centrale zenuwstelsel te evalueren in de onderste extremiteit.

Summary

Introduction: Common injuries that often hinder sports and exercise are tendon injuries. Some examples of the most common tendon injuries are: patellar tendinopathy or jumpers knee (JK) achilles tendinopathy (AT) and ECRB tendinopathy (extensor carpi radialis brevis, lateral epicondylitis or tennis elbow). Patients with tendinopathy who report pain is caused by the occurring degeneration in the tendon in which intrinsic and extrinsic factors play a major role. The long-term pain persistence as well as pain in tendinopathy is based on changes in the central nervous system. You can think of bilateral hyperalgesia, allodynia or a less efficient conditioned pain modulation. Quantitative sensory testing (QST-test battery) is used to map and assess these changes in the central pain processes. In this QST-test battery static and dynamic thresholds are used such as the pressure pain threshold, cold pain threshold, heat pain threshold and the mechanical pain threshold. In addition, the dynamic thresholds use the conditioned pain modulation and temporal summation. The aim of this literature study is to map the changes in the central pain processes of patients with tendinopathy complaints and in particular patella tendinopathy, achilles tendinopathy and ECRB tendinopathy by means of the QST-test battery.

Method: A systematic search was made within the Pubmed and CINAHL databases for relevant articles for this literature study. Relevant articles were included according to the pre-established inclusion and exclusion criteria. The included studies had to contain the quantitative sensory test method (QST) describing the static and dynamic thresholds in patients with tendinopathy of the patella, achilles tendon and ECRB. The studies were then assessed on their methodological quality using the Newcastle – Ottawa quality assessment scale.

Result: A total of ten studies were included in this literature study. Six studies consist of ECRB tendinopathy, two studies consist of patellae and two studies consist of achilles tendinopathy. A reduced pressure pain threshold has been evaluated in any form of tendinopathy on the affected side and also on the unaffected side. Bilateral hyperalgesia was observed in three studies, measured by the static thresholds in patients with ECRB tendinopathy. In addition, there is a less efficient conditioned pain modulation at patients with ECRB tendinopathy and patients with achilles tendinopathy.

Conclusion: there is a correlation between pain and changes in the pain processes within the central nervous system. More research is required to evaluate sensitization and pain processes within the central nervous system in the lower extremity.

Inleiding

Veel voorkomende blessures die sport en bewegen van de mens vaak in de weg staan zijn peesblessures. Hierbij kan er gedacht worden aan, patella tendinopathie oftewel de jumpers knie (JK), achilles tendinopathie (AT) en extensor carpi radialis brevis (ECRB) tendinopathie (laterale epicondylalgia (LE) en in de volksmond ook wel een tennis ellenboog genoemd) (1). Peesweefsel speelt een belangrijke rol in het overbrengen van krachten van spieren tot aan het bot. Dit vormt daarbij een verband met overbelastingblessures bij beroeps- en vrijetijdsoefeningen waarin het overmatig gebruik maken van de pees als grote oorzaak wordt gezien (2). Deze blessures komen zowel voor bij mensen die lichamelijk actief zijn als bij mensen die niet lichamelijk actief zijn (3). Overbelastingblessures worden voornamelijk geassocieerd met fysieke activiteiten hierbij kan gedacht worden aan rennen en springen. Tendinopathie impliceert peesdegeneratie zonder klinische of histologische tekenen van ontstekingen (4). Bij een tendinopathie is er sprake van een slechte herstelreactie van de pees (5). Dat suggereert dat tendinopathie eerder degeneratief is dan een inflammatoire aandoening (6). Dit zorgt ervoor dat tendinopathie klachten een overbelastingblessure wordt en dat het gezien kan worden als chronische pijnklachten die veroorzaakt wordt door intrinsieke en extrinsieke factoren (7).

Tendinopathie komt veel voor en is één van de meest frequente gerapporteerde aandoening van het bewegingsapparaat bij fysieke werkers en sporters. De etiologie van tendinopathie lijkt een multifactorieel proces te zijn, waar intrinsieke en extrinsieke factoren betrokken zijn die alleen of juist in combinatie met elkaar werken (7). Door de hoeveelheid diagnoses tendinopathie kan er alleen een ruwe schatting gemaakt worden naar de epidemiologie. Laterale epicondylalgia (ECRB) is een veel voorkomende aandoening van de ellenboog. Het herhaald bewegen en het doen van krachtige activiteiten van de pols extensoren zijn gecorreleerd met laterale epicondylalgia (8). Het komt het meest voor in de leeftijdscategorie

van 40-60 jaar met een prevalentie van 1.0 – 1.3% bij mannen en 1.1 – 4.0% bij vrouwen. De incidentie van laterale epicondylalgia komt neer op 0.3 tot 1.1 per 100 personen per jaar (9). Achilles tendinopathie is één van de meest frequente enkel- en voetblessures (10). De incidentie van achilles tendinopathie is 1.85 per 1000 Nederlandse patiënten die geregistreerd zijn door huisartsen. Bij de volwassenen bevolking (21-60 jaar) is de incidentie van achilles tendinopathie 2.35 per 1000 inwoners. In 35% van de gevallen werd er een relatie met sportactiviteiten geregistreerd (11). Bij hardlopers heeft 7% het risico om een achillespeesblessure te krijgen. Na één jaar ervaart $\frac{2}{3}$ van de hardlopers nog steeds klachten (12).

Een overbelastingblessure van de knie is een veel voorkomend probleem, niet alleen bij atleten maar ook bij de populatie die niet sporten. Het wordt vooral geassocieerd met herhaalde bewegingen en stress van de knie-extensoren. Dit wordt dan ook een jumpers-knie genoemd (13). De prevalentie van een jumpers-knie is lastig te bepalen. Er is een onderzoek gedaan met 891 participanten waarbij er gekeken is naar een jumpers-knie. De prevalentie van de jumpers-knie komt uit op 76 van de 891 sporters (8.5%). De hoogste prevalentie was te zien in volleybal (22 van de 76 sporters) en basketbal (15 van de 76 sporters) (14).

Het overmatig belasten van pezen tijdens fysiek zware handelingen of trainingen wordt beschouwd als de belangrijkste pathologische stimulus voor degeneratie (15). Pijn is in de meeste gevallen de belangrijkste stoornis die de functie en het participeren beperken. De definitie van pijn wordt volgens het International Association for the study of pain (IASP) gezien als een onplezierige sensorische en emotionele ervaring, dat geassocieerd wordt met actuele of potentiële weefsel schade (16). Perifere sensitisatie of acute pijn wordt gedefinieerd als het overmatig gevoelig worden van weefsel. Perifere sensitisatie van nociceptoren betekent dat de zenuwuiteinden een versterkte responsiviteit vertonen. Perifere sensitisatie treedt altijd op als het gaat om weefselbeschadiging (17). De algemene

definitie van chronische pijn is pijn dat langer aanhoudt dan 3 tot 6 maanden (18). Chronische pijn wordt in stand gehouden door centrale sensitisatie. Hieronder wordt verstaan dat er een toegenomen gevoeligheid is van neuronen in het centrale zenuwstelsel die nociceptieve informatie vervoert en verwerkt (19). Door deze sensitisatie komen pijndrempels lager te liggen, waardoor pijn gevoeld wordt bij prikkels die normaal gesproken niet als pijnlijk ervaren worden, zoals aanraken of bewegen (19). Een fenomeen dat optreedt bij een prikkel die normaal gesproken niet als pijnlijk ervaart hoeft te worden wordt ook wel allodynie genoemd. Een verhoogde gevoeligheid voor de pijn wordt ook wel hyperalgesie genoemd (20). Naast deze twee fenomenen wordt er ook gezien dat er een verminderd inhiberende conditioned pain modulation (CPM) optreedt bij patiënten met chronische pijnklachten (21). Een lage efficiënte CPM wordt geassocieerd met een hogere pijnmorbiditeit en visa versa (22). Tendinopathie lijkt daarbij zowel fysiologische als pathofysiologische kenmerken te vertonen zoals allodynie en hyperalgesie (23). Allodynie en hyperalgesie worden gezien bij verschillende perifere neuropathieën en centrale sensitisatie en treffen 15-50% van de patiënten met neuropathische pijn. Allodynie en hyperalgesie worden geclassificeerd volgens de sensorische modaliteiten: aanraking, druk, speldenprik kou en warmte. Deze sensorische modaliteiten worden gebruikt om de sensatie op te wekken (24). Om deze sensatie meetbaar te maken wordt er gebruik gemaakt van de quantitative sensory testing (QST-testbatterij). Dit is een gestandaardiseerde klinische sensitieve testbatterij waarin gekeken wordt naar de perceptie- en pijndrempels van de participanten (25). Onder de QST vallen verschillende componenten, zoals de pressure pain threshold (PPT) waarmee de sensitiviteit gemeten wordt doormiddel van drukalgometrie (26). Daarnaast bevat de QST onder andere ook de component heat pain threshold (HPT) waarbij warmte wordt gebruikt om sensitisatie op te wekken. Bij de component cold pain threshold (CPT) wordt kou gebruikt om warmte op te wekken.

Binnen de literatuur is er weinig overzicht over het onderwerp sensitisatie bij tendinopathie en wat voor sensitisatie er aanwezig is. De vraag is dan ook of er veranderingen aanwezig zijn binnen het centrale zenuwstelsel als het gaat om tendinopathie. Dit is belangrijk om te weten voor de fysiotherapeut, omdat met deze kennis de behandeling of de diagnostiek aangepast moet worden. Daarom is de onderzoeksvraag van dit literatuuronderzoek: “Welke veranderingen omtrent centrale pijnprocessen zijn er aanwezig bij patella tendinopathie, achilles tendinopathie en ECRB tendinopathie gemeten met de QST-testbatterij?”

Methode

Het design van dit onderzoek is een literatuuronderzoek dat zich gericht heeft op welke veranderingen er optreden bij pees gerelateerde overbelastingblessures. De overbelastingblessures die mee genomen zijn in dit onderzoek zijn: patella tendinopathie, achilles tendinopathie en laterale epicondylalgia (ECRB tendinopathie). Hierbij is de focus gelegd op de sensitiviteit waarbij gedacht kan worden aan hyperalgesie, allodynie of een verminderd conditioned pain modulation van het centrale zenuwstelsel dat gemeten is met de QST-testbatterij. Deze gestandaardiseerde testmethode bestaat uit de statische thresholds: de pressure pain threshold (PPT), heat pain threshold (HPT), cold pain threshold (CPT) en mechanical pain threshold (MPT). Daarnaast bestaat de QST-testbatterij uit de dynamische thresholds: conditioned pain modulation (CPM) en temporal summation (TS).

Aangezien het een literatuuronderzoek betreft is er geen ethische toetsing nodig volgens het WMO-toetsing en stroomdiagram.

Databases en zoekstrategie

Er is op een systematische wijze gezocht in de literatuur naar relevante artikelen voor de onderzoeksvraag: “Welke veranderingen omtrent centrale pijnprocessen zijn er aanwezig bij patella tendinopathie, achilles tendinopathie en ECRB tendinopathie gemeten met de QST-testbatterij?” Er is gebruik gemaakt van de databank PubMed, vanwege het groot aantal biomedische literatuur. CINAHL was ook

geïnccludeerd als databank in dit onderzoek, maar hier werden dezelfde resultaten gevonden als bij de databank PubMed en is om deze reden achterwege gelaten binnen de zoekstrategie. CINAHL is daarom ook niet meegenomen in de flowchart. De fysiotherapeutische databank PEDRO is uitgesloten voor dit onderzoek, omdat er in deze databank alleen fysiotherapeutische interventies weergegeven worden en bestaat uit systematische reviews, meta-analyses en randomized trials.

Voor dit literatuuronderzoek is er gebruik gemaakt van sleutelwoorden en Medical Subject Headings (MeSH) termen. De volgende MeSH termen zijn gebruikt: pain, central nervous system, sensitization, hyperalgesia, pressure pain threshold, cold threshold, heat threshold, modulation, mechanical threshold, spatial summation, temporal summation, QST en algometry. De “All fields” termen bestonden uit overuse injuries, jumpers knee, tennis elbow, achilles tendinopathy, patella tendinopathy, ECRB tendinopathy en lateral epicondylalgia. De MeSH termen zijn gebruikt om te voorkomen dat relevante artikelen gemist zouden worden. Daarnaast is er gebruik gemaakt van vrije tekstwoorden. Om de vrije tekstwoorden te kunnen combineren is er gebruik gemaakt van booleaanse operatoren “OR” en “AND”. “OR” combineert de vrije tekstwoorden met de MeSH termen. “AND” is gebruikt om de vraag nog specifieker te maken zodat de juiste onderzoeken gevonden werden. In dit onderzoek is gezocht naar verschillende overbelastingblessures. Daarom werd de PICO (patient intervention comparison outcome) vraagstelling verdeeld in deelvragen. De deelvragen die gebruikt zijn bestonden uit de verschillende soorten tendinopathieën. Dit is gedaan om zo systematisch mogelijk te zoeken naar antwoorden. De volgende deelvragen zijn gebruikt: “Wat zijn de veranderingen omtrent centrale pijnprocessen bij patella tendinopathie?”, “Wat zijn de veranderingen omtrent centrale pijnprocessen bij achilles tendinopathie?”, “Wat zijn de veranderingen omtrent centrale pijnprocessen bij laterale epicondylalgia?” Bij alle deelvragen is er gebruik gemaakt van de QST-testbatterij. Op deze manier werden er geen artikelen over het

hoofd gezien. De deelvragen zijn gericht op de verschillende peesblessures (patella tendinopathie, achilles tendinopathie en laterale epicondylalgia). Vervolgens zijn er zoekstrengen opgesteld aan de hand van de gebruikte termen en de verschillende deelvragen. De termen, synoniemen en deelvragen werden gecombineerd in de database van PubMed. Dit staat in tabel 1 beschreven.

Tabel 1 Zoekstrengen in databank PubMed

Zoekstreng	Aantal hits
((((pressure pain threshold) AND (patellar tendinopathy)) OR (QST)) AND (patellar tendinopathy))	9
(((((central pain) AND (Achilles tendinopathy)) OR (mechanical hyperalgesia)) AND (altered pain modulation)) AND (Achilles tendinopathy))	3
(((((lateral epicondylalgia) OR (epicondylitis lateralis)) AND (hyperalgesia)) AND (mechanical hyperalgesia))	14

De zoekstrengen zijn op deze wijze ingevoerd in PubMed, omdat er gezocht werd naar de verschillende soorten van tendinopathie. In tabel 1 is te zien dat er bij de laterale epicondylalgia gebruik gemaakt van een synoniem, dit om zoveel mogelijk artikelen te vinden die betrekken hebben tot de onderzoeksvraag.

Selectieprocedure

Het selecteren van de artikelen vond plaats in de databank PubMed en CINAHL met een publicatiedatum van 2000 tot 2021. Hier is voor gekozen om zoveel mogelijk recente artikelen te includeren voor het onderzoek. Na het vinden van de artikelen is er gescreend op titel en abstract. De overgebleven artikelen zijn vervolgens gescreend met de in- en exclusiecriteria. In totaal zijn er tien artikelen geïnccludeerd en zijn er zestien artikelen geëxcludeerd voor dit onderzoek, omdat deze onderzoeken niet voldeden aan de vooraf gestelde in- en exclusiecriteria. Dit is beschreven in de flowchart van figuur 1.

In- en exclusiecriteria

Om de geschikte artikelen te selecteren zijn er in- en exclusiecriteria opgesteld. De artikelen moesten voldoen aan de volgende criteria: De mensen die getest werden moesten 18 jaar of ouder zijn, man of vrouw en er moest worden voldaan aan de uitkomstmaten van de QST-testbatterij, zoals de statische thresholds (PPT, HPT, CPT en MPT) en dynamische thresholds (CPM). Daarnaast is het onderzoeksdesign een randomized controlled trial, cohortstudie of case-control studie en moest de publicatiedata tussen het jaar 2000 en 2021 zitten. Hier is voor gekozen doordat er over bepaalde blessures niet veel bekend is omtrent de centrale pijnprocessen en omdat er zoveel mogelijk literatuur gevonden moest worden. Onderzoeken die patiënten met een centraal neurologische aandoening, jongeren onder de 18 en systematische reviews of meta-analyses bevatten zijn allemaal geëxcludeerd uit dit onderzoek dat is gericht op patiënten met een patella tendinopathie, achilles tendinopathie en laterale epicondylalgia.

Methodologische kwaliteit

De kwaliteit van de gevonden artikelen zijn beoordeeld middels het Newcastle-Ottawa quality assessment scale (NOS) (27). De NOS is ontwikkeld om niet-gerandomiseerde onderzoeken te beoordelen, zoals een cohortstudie of case-control studie. De NOS heeft een sterrensysteem ontwikkeld waarin een studie wordt beoordeeld op de selectie van de studiegroepen, vergelijkingen van de groepen en het vaststellen van het resultaat. In totaal kunnen er negen sterren toegekend worden voor een studie. Een score van negen sterren geeft aan dat het artikel van goede kwaliteit is. Een score van 6 of lager geeft aan dat het een onderzoek betreft van lage kwaliteit. De methodologische kwaliteit van de artikelen is uitgewerkt in tabel 3.

Data extractie

De studies die in het onderzoek geïnccludeerd zijn werden beoordeeld op methodologische kwaliteit. Vervolgens is de belangrijkste en relevantste informatie eruit gefilterd. Dit bestond uit het toepassen van de QST-testbatterij en of er ook veranderingen optreden binnen het centrale zenuwstelsel. Van de studies

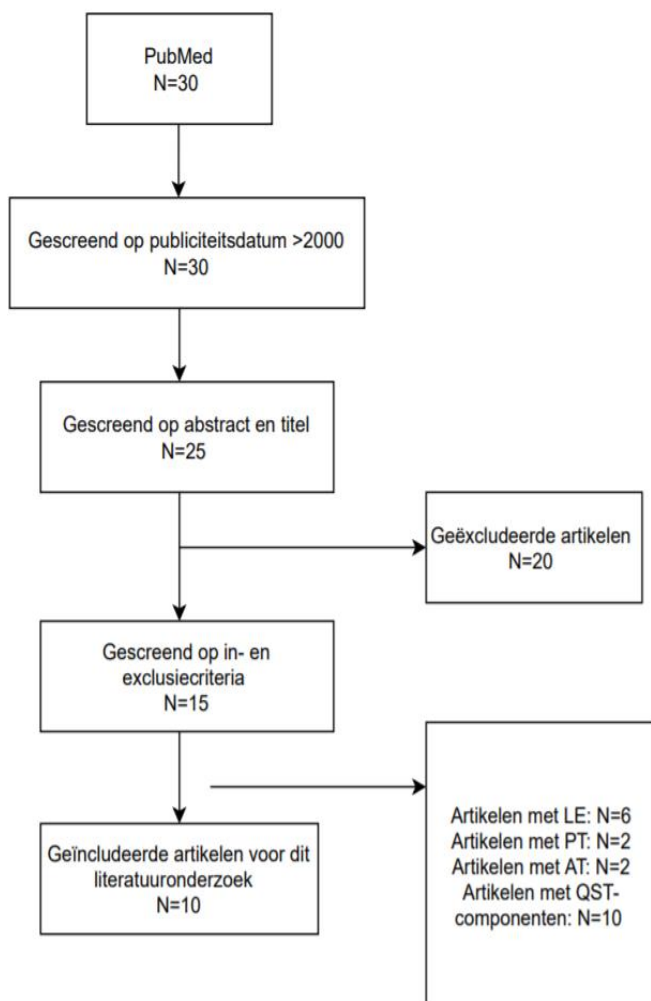
die geïnccludeerd werden is het onderzoeksdesign, de hoeveelheid participanten en de gemiddelde leeftijd beschreven. Daarnaast zijn de uitgevoerde interventies, de belangrijkste resultaten en de conclusies van de onderzoeken beschreven. In de resultatensectie is gekeken naar de significantie en naar de gebruikte klinimetrie. In dit onderzoek zijn de interventies van de QST-testbatterij aan bod gekomen. Onder de interventies van de QST-testbatterij worden de pressure pain threshold (PPT), heat pain threshold (HPT) en cold pain threshold (CPT) verstaan. De uitkomstmaten allodynie, hyperalgesie en conditioned pain modulation (CPM) kwamen hierin naar voren.

Resultaten

Selectie van de studies

De zoekstrengen die gebruikt zijn in PubMed leverden 26 potentiële artikelen op. De gevonden artikelen hadden een publicatiedatum van na het jaar 2008. De gevonden artikelen werden eerst gescreend op de titel en abstract. Hierna volgde de screening aan de hand van de vooraf gestelde in- en exclusiecriteria. Na de uitgevoerde screening van de artikelen zijn er uiteindelijk tien onderzoeken overgebleven die relevant gevonden werden voor dit onderzoek. Dit is volledig en overzichtelijk weergegeven in de flowchart van figuur 1. De tien geïnccludeerde studies bestaan uit laterale epicondylalgia of ECRB (N=6), patella tendinopathie of jumpers knee (N=2) en achilles tendinopathie (N=2). De artikelen zijn vervolgens beoordeeld op de methodologische kwaliteit middels de NOS en staan beschreven in tabel 3.

Figuur 1: flowchart



AT, Achilles tendinopathy; QST, quantitative sensory testing; LE, lateral epicondylalgia; PT, patellar tendinopathy.

Methodologische kwaliteit van de artikelen

De beoordeling van de kwaliteit van de gevonden artikelen hebben in tabel 3. Om deze artikelen te kunnen beoordelen op methodologische kwaliteit is er gebruik gemaakt van de NOS (Newcastle – Ottawa quality assessment scale) (27). Dit kan gebruikt worden voor case-controle studies en cohortstudies. Er zit 1 artikel bij waarvan de score onder de 6 is behaald. Dit betekent dat het onderzoek van een laag level of evidence is. De resterende 9 artikelen zijn beoordeeld op een score hoger dan 6. Een score van 6 of hoger betekent dat het een onderzoek betreft met een

hoog level of evidence. De lage score van het artikel dat onder de 6 scoort is te wijten aan het ontbreken van controle. De case-controle studies verloren vaak de punten als gevolg van een niet-kloppende controle, confounders of het niet verstrekken van informatie over het non-respons percentage (bijvoorbeeld het weigeren deel te nemen aan het onderzoek). Er is één onderzoek waarin niet bekend is welk geslacht er getest is. Twee studies hebben alleen mannen geïnccludeerd in het onderzoek en één studie heeft alleen vrouwen geïnccludeerd. Bij zes studies zijn er niet dezelfde methodes gebruikt in vergelijking met de cases- en controlegroep. Geen van de onderzoeken laten een non-respons percentage zien.

Participanten

De details van de geïnccludeerde artikelen zoals de hoeveelheid participanten, metingen, testen, uitkomsten en conclusies staan beschreven in tabel 4. Een totaal van 828 participanten zijn geïnccludeerd, hiervan hebben 449 participanten een diagnose tendinopathie en 379 participanten vormen de controlegroep. Van het totaal aantal participanten zijn er 361 mannen en 321 vrouwen geïnccludeerd. Van één onderzoek is het niet bekend hoe veel mannen of vrouwen er geïnccludeerd zijn. De duur van de tendinopathie klachten hebben een bereik van 6 week tot 35 maanden. Het grootste onderzoek heeft een populatie van 234 participanten (28). Het kleinste onderzoek bevat 16 participanten (29). In één onderzoek zijn alleen participanten onderzocht die atletisch actief waren (30). Laterale epicondylalgia was de meest voorkomende aandoening in dit onderzoek. Daarnaast zijn er voor patella tendinopathie twee onderzoeken geïnccludeerd evenals voor achilles tendinopathie.

Meetinstrumenten

Bij de geïnccludeerde studies zijn alle componenten van QST-testbatterij-metingen toegepast. Vier geïnccludeerde onderzoeken hebben in combinatie met de PPT de HPT toegepast op de participanten (29,30,31,32). Daarnaast zijn er zes onderzoeken die de CPT hebben toegepast (29,30,31,33,34,35). Drie van deze onderzoeken hebben gebruik gemaakt van een combinatie tussen de HPT en CPT (29,30,31). Drie studies hebben gekeken naar

het effect en de veranderingen van de conditioned pain modulation (CPM) (32,34,35). Waarvan één onderzoek is uitgevoerd bij patiënten met laterale epicondylalgia (32). Twee onderzoeken zijn uitgevoerd bij patiënten met achilles tendinopathie (34,35). Dit werd gedaan door het gebruik te maken van de PPT, CPT en HPT stimuli. In één studie is gebruik gemaakt van alle dertien QST-testbatterij-metingen (30). In alle studies zijn de uitkomstmaten pijn of een verhoogd prikkelrespons binnen het centrale zenuwstelsel (zoals bilateraal/unilateraal hyperalgesie, een verminderd PPT of een verminderd efficiënte werking van de CPM). Eén studie maakte gebruik van een topografische indeling op de onderarm van de participanten waarin de PPT, HPT en CPT werden toegepast. Dit gebeurde over een twaalf puntensysteem op de spierbuiken van de extensoren van de pols; de pijn is vervolgens berekend met de NPRS (Numeric Pain Rating Scale). De PPT-metingen werden gebruikt middels een drukalgometrie meter met een toepassingssnelheid van ongeveer 30 kPa/seconden. De CPT en HPT zijn getest met een thermo testsysteem waar een temperatuur van 32 °C is aangehouden en dit werd verhoogd met 1°C/seconde tot een maximumtemperatuur van 50 °C. Ditzelfde geldt voor een verlaging van de temperatuur met 1 °C/seconde tot er een temperatuur bereikt is van 5 °C. Dit werd drie keer uitgevoerd met een tussenperiode van 10 seconden (29). Eén onderzoek heeft de PPT toegepast op de n. ulnaris, n. medianus, en n. radialis, op de facetgewrichten C5-6 en m. tibialis anterior (36). Studies die gebruik hebben gemaakt van de PPT, waarbij druk werd toegepast, verschilden de druktoepassing tussen de 20 en de 98kPa/seconden. Het interest interval varieerde hierbij van 30 seconden tot 5 minuten (29,30,31,33,34,35,37). Studies die gebruik hebben gemaakt van de thermische en statische thresholds, CPT en HPT, gebruikten een temperatuur dat verschilden van 30 °C tot een maximum temperatuur van 50 °C en een minimum temperatuur van 1 °C (29,30,31,32,33,34). Eén studie heeft gebruik gemaakt van metingen na de CPT om te kijken of er veranderingen zijn in de PPT bij patiënten met AT (35). In negen studies werd er verschil

gemaakt tussen de aangedane zijde en niet-aangedane zijde. In twee studies is er getest bij patiënten met LE en hebben daarbij ook testen uitgevoerd op de onderste extremiteit (31,37).

Uitkomsten resultaten

In alle geïncludeerde studies is de sensitiviteit gemeten doormiddel van de quantitative sensory testing (QST-testbatterij). Negen studies hebben gebruik gemaakt van de PPT-metingen om de sensitiviteit te evalueren in vergelijking met een controlegroep. Er is één studie die alleen gekeken heeft naar de interventiegroep (37). Daarnaast zijn er ook andere ledenmaten of contralaterale ledenmaten gebruikt om mee te vergelijken. De metingen van de QST-testbatterij zijn in alle studies goed beschreven hierbij is er het meest gebruik gemaakt van de statische thresholds (CPT, HPT en PPT). De geïncludeerd tonen aan dat er bij patiënten met tendinopathie unilateraal en bilateraal een verminderd PPT aanwezig is, er bilateraal en lokaal CPT hyperalgesie optreedt en dat er op verschillende plekken van de bovenste en onderste extremiteit HPT hyperalgesie optreedt. Drie studies tonen aan dat na het toepassen van een stimuli er een verlaagd mechanische pijndrempel aanwezig is, waarbij er lokale en bilaterale hyperalgesie optreedt bij patiënten met unilaterale LE (29,31,33). Daarnaast tonen patiënten met LE aan dat na het toepassen van de PPT op de mediale, ulnaire en radiale zenuw, facet gewricht C5-6 en m. tibialis anterior een significant verminderd PPT aanwezig is. Uit dit onderzoek blijkt dat vrouwen sensitiever zijn dan mannen (36). De overige zes studies laten zien dat er unilateraal een verlaagd mechanische pijndrempel aanwezig is bij patiënten met tendinopathie in de bovenste en onderste extremiteit in vergelijking met bilateraal en de controlegroep. Dit wil zeggen dat er meer pijn is bij een relatief lage stimuli, hiervoor is gebruik gemaakt van druk algometrie (PPT) en van de CPT en HPT. Deze metingen zijn uitgevoerd op zowel de unilaterale arm als de bilaterale zijde.

In vier studies, drie bij lateral epicondylalgia en één bij patella tendinopathie, werd er gebruikt gemaakt van CPT-metingen. Daarvan treedt er bij twee studies bilaterale CPT hyperalgesie op. Bij één studie werd er bilaterale HPT hyperalgesie geconstateerd en één studie toont aan dat er alleen lokale hyperalgesie optreedt.

Bij de studie met patella tendinopathie wordt er niet verder ingegaan op hyperalgesie en wordt er aangegeven dat atleten met patella tendinopathie sensitiever zijn dan de controle groep. (29,30,31,33). In drie studies werd de HPT gemeten hiervan zijn twee studies uitgevoerd bij patiënten met lateral epicondylalgia en één studie heeft patiënten met patella tendinopathie onderzocht. De twee studies die gekeken hebben naar laterale epicondylalgia geven aan dat er zowel bilateraal als contralateraal HPT hyperalgesie optreedt. Hiervan geeft één studie aan dat er HPT hyperalgesie optreedt in de spierbuiken van de m. extensor carpi radialis brevis en in de m. extensor digitorum communis (29). In de studie waarin patiënten met patella tendinopathie zijn onderzocht, zijn er geen uitspraken gedaan over hyperalgesie. Er is wel gekeken of patiënten sensitiever zijn in vergelijking met de controle groep waaruit blijkt dat patiënten met patella tendinopathie daadwerkelijk sensitiever zijn. (29,30,31). Drie studies hebben onderzoek gedaan naar de CPM door naar het effect te kijken op de PPT na het toepassen van de CPT en HPT (32,34,35). Eén studie onderzocht de CPM bij patiënten met laterale epicondylalgia. Dit onderzoek toont aan dat het toepassen van de HPT zorgt voor een toename van de PPT bij de controlegroep, dat wil zeggen dat er een verminderd PPT aanwezig is bij patiënten met lateral epicondylalgia (32). De andere twee studies hadden betrekking op de achilles tendinopathie. Bij beide studies werd gebruik gemaakt van de CPT en dit werd uitgevoerd bij actieve sporters. Eén studie toont aan dat er een verminderd efficiënte CPM optreedt bij patiënten met achilles tendinopathie na het toepassen van een CPT-stimuli. Deze veranderingen zijn vergelijkbaar met de veranderingen die optreden bij patiënten met chronische pijnklachten (34). De andere studie, die gekeken heeft naar achilles tendinopathie, toont aan dat er bij patiënten met AT een altered endogenous modulation optreedt bij een pijnlijke stimulus. De studie laat daarbij ook zien dat er hyperalgesie optreedt op de niet-aangedane zijde in vergelijking met de controlegroep (35). In één onderzoek werd er gebruik gemaakt van alle dertien QST-testbatterij-metingen (bijvoorbeeld PPT, HPT, CPT) bij geblesseerde sporters met patella tendinopathie. Hierin komt naar voren dat er bij 2 van de 12 patiënten met patella tendinopathie unilateraal een significant verhoogde

sensitisatie optreedt in vergelijking met de controlegroep (30).

Tabel 2 Evidente gevonden artikelen beoordeeld met de Newcastle – Ottawa quality assessment scale for control studies. N= 10

Studie	Selectie				Vergelijking		Uitkomsten			Score
	1	2	3	4	1	2	1	2	3	
Josué Fernández-Carnero et al. (36)	*	*	*	*	*	*	*	*		8
Coombes et al. (31)	*	*	*	*	*	*		*		7
Beatriz Ruiz-Ruiz et al. (29)	*	*	*	*	*	*		*		7
Leanne Bissed et al. (33)	*	*	*	*	*	*		*		7
Lim et al. (32)	*	*	*	*	*	*		*		7
Jespersen et al. (37)	*	*		*		*				4
C.P. van Wilgen et al. (30)	*	*	*	*		*		*		6
Jeroen Kregel et al. (28)	*	*	*	*		*		*	*	7
N. Tompra et al. (34)	*	*	*	*		*		*	*	7
Patrick Vallance et al. (35)	*	*	*	*	*	*		*	*	8

De selectie bestaat uit 4 criteria; 1, is de casus adequaat; 2, representatie van de casus; 3, selectie van de controles; 4, definitie van de controle

De vergelijking bestaat uit 2 criteria; 1, leeftijd; 2, andere factoren

De uitkomsten bestaan uit 3 criteria; 1, vaststellen van de blootstelling; 2, zelfde methode voor cases en controlegroep; 3, non-respons percentage

Tabel 3 Uitwerking artikelen

Auteur	Design	Participanten	Leeftijd	Geslacht	Blessure	Duur	Uitkomsten	Conclusie
Josué Fernán dez-Carnero (36)	Case control	N=46 <u>LE groep</u> N=26 <u>Controlegroep</u> N=20	34 tot 55 jaar Mean age: 43± 7 jaar	10 M 16 V	LE	1.8 ± 1.2 jaar	PPT was significant verminderd bilateraal over de mediale, ulnaire en radiale zenuwen, laterale epicondylus, facet gewricht C5-C6 en de m. tibialis anterior bij patiënten met LE in vergelijking met de controlegroep (P<0.001). Vrouwen laten significant een verminderd PPT zien in vergelijking met mannen (P<0.05).	Dit onderzoek laat zien dat er centrale sensitisatie mechanismes betrokken zijn bij patiënten met LE. Vrouwen blijken vatbaarder te zijn voor het ontwikkelen van mechanische hypersensitiviteit.
Coombes et al. (31)	Case control	N= 226 <u>LE groep</u> N=164 <u>Controlegroep</u> N=62	49.6 ± 9.0 jaar	101 M 63 V	LE	24.8 ± 30.8 wk	Bilaterale CPT hyperalgesie en unilaterale HPT hyperalgesie waren gevonden bij patiënten met een ernstige vorm van LE in vergelijking met de controlegroep. Voor HPT 0.88 (95% CI: 0.11, 0.70) en voor CPT 0.62 (95% CI: 0.32, 0.92) alle LE patiënten lieten bilaterale mechanische hyperalgesie zien in vergelijking met de controlegroep. De LE groep liet lagere PPT's zien in vergelijking met de controlegroep (P<0.01).	Patiënten met laterale epicondylalgia die ernstige pijn en beperkingen vertoonden overgevoeligheid en hyperalgesie aan de bilaterale zijde waarbij CPT en HPT werd toegepast. Koude hyperalgesie werd gevonden bij de niet-aangedane elleboog. De bevindingen kunnen een combinatie zijn van de centrale, perifere en sympathische zenuwstelsel processen. Daarnaast is er een verlaagde PPT te zien bij patiënten met ernstige LE en milde LE in vergelijking tot de controlegroep. Dit wordt waargenomen in de aangedane arm, cervicale regio en in de onderste extremiteit.

Beatriz Ruiz-Ruiz et al (29)	Case control	N=32 <u>LE groep</u> N=16 <u>Controle groep</u> N=16	32-58 SMD: 45 ± 8 jaar 32-58 Mean age (44±8 jaar)	6 M 10 V	LE	1.92 ± 6.8 (95% CI 1.0, 2.9) jaar	Verlaagd PPT te zien over de aangedane zijde in vergelijking met de niet-aangedane zijde (P<.05) en bij de controlegroep (P>.237). Lagere PPT over de ECRB en de m. EDC (P<.01) en m. ECU P<.001). Significant verschil werd gevonden in geslacht (F=5.788; P=.016). Vrouwen laten een lagere PPT zien in vergelijking tot mannen (P<0.05). Verminderd CPT in LE groep in vergelijking tot de controlegroep (P<.01). Mannen laten een lagere CPT zien dan vrouwen (P<.01). LE groep laat een lagere HPT zien in vergelijking met de controlegroep (P<.05). Post hoc laat een lagere HPT zien in de ECRB en op de m. EDC bij patiënten met LE in vergelijking tot de controlegroep (P<.05).	Het onderzoek laat zien dat bij het toepassen van PPT, HPT en CPT bilateraal hyperalgesie toetreedt bij patiënten met unilateraal LE. De meest sensitieve plek voor het toepassen van PPT is de spierbuik van de ECRB. Daarnaast is er een verschil tussen man en vrouw. Dit onderzoek laat zien dat vrouwen sensitiever zijn dan mannen.
Leanne Bissed et al (33)	Case control	N=40 <u>LE groep</u> N=25 <u>Controlegroep</u> N=15	30-70 jaar		LE	> 6 Wk	Er is bilateraal een significant verschil gezien met de PPT en de CPT op de aangedane zijde. De LE groep liet een significant verminderd PPT (P=0.049) en CPT (P=0.002) zien aan de aangedane zijde in vergelijking tot de niet-aangedane zijde. Dit suggereert dat er lokale hyperalgesie aanwezig is. Er werd geen verschil gevonden bij de PPT van de tibialis anterior (P=0.78) en CPT (P=0.023).	Dit onderzoek laat zien dat er een aanwezigheid van lokale CPT hyperalgesie is en lokale contralaterale hyperalgesie.
Lim et al (32)	Case control	N= 61 <u>LE groep</u> N= 30 <u>Controlegroep</u> N= 31	52.24 ± 9.35 jaar	21 M 9 V	LE	20.7 ± 35.3 ma	De analyse tussen de aangedane en niet-aangedane zijde lieten een significant effect zien (P=0.001). Maar geen side effect (P=0.192) of side bij interaction effect (P=0.951). Bij de follow-up test voor de effecten van de condition werd er een gemiddeld tekort in CPM van -24.5% (95% confidence interval: -38.0 tot -11.0) in de groep met LE in vergelijking met de controlegroep gezien.	Uit het onderzoek blijkt dat er door een aangebrachte HPT een toename van PPT ontstaat bij participanten die geen LE hebben in vergelijking met de participanten die wel LE hebben. Dit lijkt erop te wijzen dat er een verminderd effectieve endogene modulatie van mechanische pijn is bij mensen met LE.

Jespersen et al (37)	Case control	N= 60 <u>LE groep</u> N= 22 <u>Controlegroep</u> N= 38	43 ± 10.6 jaar	0 M 22 V	LE	5.6 ± 3.2 ma	Er waren geen significante verschillen bij de PPT en tolerantie metingen op de onderarm tussen de LE en de controlegroep, hoewel PPT 18% tot 31% lager is in de LE groep. Binnen de LE groep werd de PPT verlaagd tot 20% op de pijnlijke zijde in vergelijking met de niet-aangedane zijde (P=0.04). PPT en tolerantie metingen op het onderbeen werden verlaagd tot 38% (P= 0.02) en 22% (P=0.02).	Patiënten zonder ontstekingsverschijnselen aan de aangedane zijde lieten TS zien in vergelijking tot de controlegroep en de groep die wel ontstekingsverschijnselen lieten zien, gemaakt met een ultra-sound. Daarnaast lieten LE patiënten een significant lagere PPT zien aan de aangedane zijde in vergelijking met de niet-aangedane zijde. Wanneer het onderbeen wordt gestimuleerd met een pijnlijke prikkel wordt er bij patiënten met LE, in vergelijking tot de controlegroep, een lagere PPT en tolerantie gevonden. Dat suggereert dat er widespread sensitisatie aanwezig is.
C.P. van Wilgen et al (30)	Case control	N=32 <u>PT groep</u> N=12 <u>Controlegroep</u> N=20	23.3 ± 3.57 jaar	12 M 0 V	PT	30 ma	In 2 van de 13 QST parameters waarbij mechanical pain threshold (P<0.5) en vibration threshold (P<0.5) is toegepast. Er is een significant verschil te zien in sensitiviteit. Geblesseerde atleten waren significant sensitiever voor de toegepaste stimuli dan de controlegroep geen van de atleten lieten tekenen van dynamische mechanische allodynie. CPT (P=0.21) HPT (P=0.95) PPT(P=0.97) MPT (P=0.04)	Uit deze studie concludeerden de onderzoekers dat sensitisatie een prominente rol speelt in de pijn tijdens en na een sportactiviteit bij patiënten met PT.

Jeroen Kregel et al (28)	Observationele studie	N=234 <u>PT groep</u> N=114 <u>Controlegroep</u> N=120	23.8 (4.8) – 23.0 (3.6) jaar: M 22.9 (4.0) 21.0 (3.1) jaar: V	125 M 190 V	PT	> 3 ma	Bij de atleten met PT had 32% bilaterale pijn in de knie. PPT-scores van PT atleten (median = 20.0, min = 3.7, max = 53.3) waren significant lager in vergelijking met atleten zonder PT ((median = 51.6, min = 19.5, max = 26.9) en (Mann-Whitney U-test; U= 293.5; P<0.001)). Verder, de PPT-scores bij PT atleten waren significant lager bij individuele sporters of sporters die veel moeten springen.	Uit dit onderzoek blijkt dat patiënten met PT een significant lagere PPT vertonen in vergelijking met de controlegroep. De cut-off point tussen de PT patiënten en controlegroep was 36.8 N.
N. Tompra et al. (34)	Cross-sectionele studie	N=43 <u>AT-groep</u> N=20 <u>Controlegroep</u> N=23	42.9 (13.5) jaar 36.2 (12.3) jaar	32 M 11 V	AT	> 3 ma	Er werd een toename in PPT bij de controlegroep waargenomen tijdens het toepassen van CPT. Het CPM-effect was echter sterker in de controlegroep (mean difference = 160.5kPa, SD = 84.9 kPa) in vergelijking tot de AT-groep (mean difference = 36.4 kPa, SD= 68.1 kPa P<0.001).	De gevonden bevindingen in deze studie tonen aan dat patiënten met AT centrale pijnmodulatie laten zien op een andere manier dan patiënten zonder AT. Deze veranderingen worden ook gezien bij patiënten met chronische pijn.
Patrick Vallance et al (35)	Cross sectionele studie	N=54 <u>AT-groep</u> N=20 <u>Controlegroep</u> N=34	43.2 jaar 43.2 jaar	54 M	AT	> 3 ma	Er werd een interactie-effect gevonden voor de AT-groep (F (1,50) = 7.67, P = 0.008), met PPT-vermindering na CPT en is 1.20 (90% CI 0.25 tot 2.15) kg groter in vergelijking met de controlegroep (1.44 kg [SD 1.79]), daarnaast ook nog in vergelijking met de AT-groep en de niet-aangedane zijde (0.24 kg [SD 1.47]). Voor CPT was de PPT 4.77 (CI 3.22 tot 6.31; P<0.001) kg groter in de controlegroep.	De gevonden uitkomsten in dit onderzoek laten zien dat patiënten met AT een altered endogenous modulation vertonen op een pijnlijke stimulus. Daarbij wordt er laten zien dat er hyperalgesie optreedt bij de niet-aangedane zijde van de AT in vergelijking met de patiënten die geen AT hebben.
Afkortingen: LE, lateral epicondylalgia; PT, patellar tendinopathy; AT, achilles tendinopathy; PPT, pressure pain threshold; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold; CPM, conditioned pain modulation; MPT, mechanical pain threshold; QST, quantitative sensory testing; TS, temporal summation; CI, confidence interval; MD, mean difference; kg, kilogram; kPa, kilopascal; P, P-waarde; N, newton; ECRB, extensor carpi radialis brevis; SD, standardized difference; SMD, standardized mean difference; wk, week; ma, maand; M, Man; V, vrouw; EDC, extensor digitorum communis; ECU; Extensor carpi Ulnairis.								

Discussie

Het doel van dit literatuuronderzoek was om de veranderingen omtrent de centrale pijnprocessen binnen het centrale zenuwstelsel in kaart te brengen bij patiënten met overbelastingblessures, met in het bijzonder patiënten met tendinopathie. Voor dit literatuuronderzoek is gebruik gemaakt van de volgende onderzoeksvraag: *“Welke veranderingen omtrent centrale pijnprocessen zijn er aanwezig bij patella tendinopathie, achilles tendinopathie en ECRB tendinopathie gemeten met de QST-testbatterij?”* Dit literatuuronderzoek toont aan dat er bilaterale mechanische hyperalgesie optreedt bij patiënten met unilaterale LE. Daarnaast toont dit literatuuronderzoek aan dat er een verminderd efficiënte conditioned pain modulation aanwezig is bij patiënten met achilles tendinopathie en laterale epicondylalgia. Eén onderzoek, waarin gebruik is gemaakt van een topografische map op de onderarmen, toont aan dat er bilaterale mechanische hyperalgesie aanwezig is bij patiënten met unilaterale LE. Dit is aanwezig na het toepassen van de PPT in de aangedane arm in vergelijking met de niet-aangedane arm ($P < 0.5$) en de controlegroep ($P < .237$). Na het toepassen van de HPT toont het onderzoek aan dat er bij patiënten met LE een verlaagd HPT aanwezig is in vergelijking met de controlegroep ($P < 0.5$). Daarnaast is er ook een verlaagd CPT aanwezig bij patiënten met LE in vergelijking met de controle groep ($P < 0.1$) (29). Daarbij is er een geïncludeerd onderzoek die onderscheid maakt tussen een ernstige en milde vorm van LE. Hierin wordt aangetoond dat er bilaterale CPT hyperalgesie en unilaterale HPT hyperalgesie optreedt bij patiënten met een ernstige vorm van LE in vergelijking met de controle groep. Patiënten met een milde tot ernstige vorm van LE, die participeerden in het onderzoek, laten naast de bilaterale CPT en de unilaterale HPT hyperalgesie zien dat er een verminderd PPT aanwezig is (31). Beide geïncludeerde onderzoeken tonen aan dat vrouwen sensitiever zijn dan mannen (29,31).

In het onderzoek dat gebruik heeft gemaakt van een topografische map op de onderarmen, is gestructureerd te werk gegaan. Bij deze werkwijze zijn er verschillende spieren getest waaruit blijkt dat de spierbuik van de m. extensor carpi radialis brevis de meest

sensitieve plek is (29). Door onderscheid te maken tussen de spieren, de unilaterale en bilaterale arm en in vergelijking met de controle groep, wordt er duidelijk en overzichtelijk weergegeven waar hyperalgesie optreedt bij patiënten met LE. Dit onderzoek is uitgevoerd bij zestien LE patiënten hierin zijn zes mannen en tien vrouwen onderzocht. Dit is geen grote onderzoekspopulatie en zou invloed kunnen hebben op de mate van bewijs. Hierdoor zou dit onderzoek bij een grotere populatie uitgevoerd moeten worden om meer duidelijkheid te creëren rondom bilaterale hyperalgesie bij patiënten met LE (29). Bij het onderzoek waar onderscheid is gemaakt tussen een milde en ernstige vorm van LE komen er resultaten naar boven zoals bilaterale CPT hyperalgesie en unilaterale HPT hyperalgesie (31). Hierin is gebruik gemaakt van een grotere onderzoekspopulatie bij patiënten met LE ($N=164$) waardoor het onderzoek versterkt wordt. Doordat er in het onderzoek onderscheid is gemaakt tussen een milde en ernstige vorm van LE valt er niet goed te concluderen of er ook hyperalgesie optreedt bij patiënten met acute of minder ernstige LE. Daarnaast kan het zijn dat de patiënten met een ernstige vorm van LE sensitiever zijn door bijvoorbeeld de duur en verwaarlozing van de klachten waardoor er al langer veranderde centrale pijnprocessen aanwezig zijn dan bij patiënten met een milde vorm of acute vorm van LE.

Het geïncludeerde onderzoek, dat suggereert dat er een aanwezigheid is van centrale en perifere sensitisatie bij patiënten met LE, heeft gebruik gemaakt van de PPT op de n. ulnaris, n. medius en n. radialis, facet gewrichten C5-6 en op de m. tibialis anterior (36). In dit onderzoek tonen de participanten met LE een lagere PPT aan over de n. ulnaris, n. medius en n. radialis, facetgewricht C5-6 en de m. tibialis anterior in vergelijking met de controle groep ($P < .001$). Doordat er in dit onderzoek gebruik is gemaakt van de PPT en aantoonde dat er een verminderd PPT aanwezig is op verschillende gebieden van het lichaam, is er te zeggen dat er een aanwezigheid is van centrale sensitisatie. Dit is in tegenstelling tot de andere geïncludeerde onderzoeken die ook gebruik hebben gemaakt van de PPT op de aangedane en niet-aangedane arm. Daarin tonen de onderzoeken aan dat er een verlaagd PPT is waargenomen over de aangedane zijde. Hierdoor valt er niet goed te stellen of er een vorm van sensitisatie optreedt

bij participanten met LE omdat er met de PPT voornamelijk lokaal is getest en niet op andere ledenmaten (29,31,33). Eén geïncludeerd onderzoek suggereert dat er widespread sensitisatie aanwezig is bij patiënten met LE door onder andere gebruik te maken van de PPT-metingen op het onderbeen in vergelijking met de controlegroep (37). In dit onderzoek is er geen vergelijking gemaakt tussen mannen en vrouwen. Dit kan invloed hebben op de testuitslagen, omdat vrouwen sensitiever blijken te zijn dan mannen. Daarnaast is dit onderzoek volgens de NOS van laag kwaliteit waaruit niet goed te stellen valt of er widespread sensitisatie optreedt bij patiënten met LE. Uit het onderzoek dat gekeken heeft naar de conditioned pain modulation bij patiënten met LE blijkt dat bij het toepassen van de HPT een vermindering van de PPT tot stand komt bij patiënten LE. Dit suggereert dat er een verminderd effectieve conditioned pain modulation aanwezig is bij patiënten met LE (32). Deze verminderd effectieve conditioned pain modulation wordt ook waargenomen bij patiënten met fybromyalgie, chronische schouderpijn en whiplash (38,39,40).

In de onderzoeken waarin de onderste extremiteit zijn meegenomen valt er te stellen dat er meer onderzoek nodig is om duidelijke antwoorden te krijgen omtrent de centrale pijnprocessen. Bij de geïncludeerde onderzoeken komt niet duidelijk naar voren of er unilaterale of bilaterale mechanische hyperalgesie optreedt. In één van de onderzoeken is gebruik gemaakt van alle dertien QST-testbatterij-metingen bij patiënten met patella tendinopathie is er bij twee metingen een significant verschil te zien bij geblesseerde atleten (30). Uit het onderzoek blijkt dat sensitisatie een prominente rol speelt bij geblesseerde sporters. Bij het onderzoek is er unilaterale PPT is toegepast op atleten en daarbij is onder andere een verminderd PPT waargenomen (28). Het is in deze onderzoeken niet goed vast te stellen of er ook bilaterale hyperalgesie optreedt bij patella tendinopathie. Eén onderzoek heeft daarbij alleen unilateraal getest waardoor het niet duidelijk is of er ook daadwerkelijk bilaterale hyperalgesie optreedt. In de onderzoeken wordt alleen gesteld dat patiënten met patella tendinopathie sensitiever zijn (28,30). Daar komt bij dat Sporten invloed heeft op ons pijnmechanisme en dat het zorgt voor een inhiberende effect binnen het centrale

zenuwstelsel. Dit wordt ook wel de gate controle theorie genoemd. Dit fenomeen is een mechanisme binnen de dorsale hoorn van het ruggenmerg die werkt als een poort, deze poort zorgt ervoor dat signalen van het lichaam naar de hersenen geremd of doorgelaten worden. Dit geldt ook voor pijnprikkels (41). Sporten heeft invloed op het remmen of doorlaten van deze signalen door stoffen als endorfine wat zorgt voor pijnvermindering. Hierdoor is het niet goed te stellen of de sensitisatie die de atleten hebben ook daadwerkelijk accuraat is.

In de geïncludeerde onderzoeken, waarbij de achillespees is onderzocht, is er door het toepassen van de PPT en CPT gekeken naar de CPM. In deze onderzoeken wordt aangetoond dat patiënten met AT een verminderd efficiënte CPM hebben. Dit wordt geassocieerd met een hogere pijnmorbidity en wil dus zeggen dat patiënten met achilles tendinopathie sneller reageren op bepaalde pijnprikkels door het toepassen van de PPT of CPT.

De veranderingen (HPT, CPT, PPT, hyperalgesie en een verminderd efficiënte CPM) die binnen het centrale zenuwstelsel plaatsvinden worden ook gezien bij patiënten met chronische pijnklachten. Dit staat ook in eerdere geschreven systematische reviews (42) (43). In deze systematische reviews is er onder andere gekeken naar centrale sensitisatie dat gemeten is met de QST-testbatterij. Uit onderzoek is gebleken dat er bilaterale en unilaterale mechanische hyperalgesie optreedt bij patiënten met tendinopathie klachten. Ook is er in het onderzoek aandacht besteed aan de schouder tendinopathie (42). In het onderzoek komt de bovenste extremiteit meer naar voren. Voor de schouder zijn er vier onderzoeken geïncludeerd en voor de laterale epicondylalgia zijn er tien onderzoeken geïncludeerd. In dit literatuuronderzoek is de schouder niet meegenomen. Dit laat zien dat er meer bekend is betreft de centrale pijnprocessen in de bovenste extremiteit in vergelijking met de onderste extremiteit. De vraag is dan waarom er meer bekend is over de veranderingen binnen het centrale zenuwstelsel als het gaat om tendinopathie in de bovenste extremiteit. Dit zou kunnen komen doordat er ten eerste meer stress-gerelateerde klachten voorkomen in de bovenste extremiteit. Bij langdurige stress raakt het HPA-as ontregeld en dit kan resulteren in een hypo- of juist hyperactief systeem. Bij

patiënten met chronische pijn wordt er een disfunctie van de HPA-as aangetoond. Dit zou ervoor kunnen zorgen dat patiënten overgevoelig raken voor pijnprikkels (44). Ten tweede zou het ook door stress kunnen komen dat er meer chronische pijnklachten ontstaan in de bovenste extremiteit, zoals bij chronische lage rugklachten of nek- en schouderklachten. Uit onderzoek bij patiënten met chronische schouderklachten worden dezelfde veranderingen waargenomen als bij mensen met tendinopathie, waarbij er ook veranderingen optreden binnen het centrale zenuwstelsel bijvoorbeeld hyperalgesie (38). Als er wordt gekeken naar de onderste extremiteit is er meer onderzoek nodig om mechanische hyperalgesie te herkennen. De uitkomst van één onderzoek laat zien dat er unilaterale mechanische hyperalgesie optreedt bij patiënten met PT (30). Daarnaast toont dit onderzoek aan dat er een verminderd CPM optreedt bij patiënten met AT (34). Deze veranderingen worden ook gezien bij patiënten die gediagnostiseerd zijn met fibromyalgie (40). Verder is het niet goed te stellen of er (mechanische) hyperalgesie optreedt bij patiënten met PT en AT. Dit komt door de minimale hoeveelheid uitgevoerde onderzoeken over deze twee vormen van tendinopathie. Hierover zal nog meer onderzoek gedaan moeten worden. Het blijkt dat er bij een patella tendinopathie geen ontstekingsverschijnselen aanwezig zijn. Wel is er een grote aanwezigheid van glutamaat bij PT waarbij er een immuunreactie ontstaat van de NMDAR1 receptoren. Een verhoogde prikkelbaarheid treedt op door veranderingen in het celmembran, onder andere via de activatie van de NMDAR1 receptoren (45). Uit een onderzoek, dat is uitgevoerd bij patiënten met LE, wordt ook een hogere concentratie aan de neurotransmitter glutamaat waargenomen ten opzichte van participanten zonder LE (46). Glutamaat is betrokken bij het aanpassen van verbinding tussen twee neuronen. Een verhoogde concentratie van deze neurotransmitter suggereert dat patiënten met een patella tendinopathie en laterale epicondylalgia een chronische aandoening kunnen hebben (45,46). Daarbij laten beide soorten van tendinopathie zien dat er een verminderd PPT aanwezig is en dat er mechanische en statische hyperalgesie optreedt. Bij gebrek aan onderzoek naar de mate van de concentratie glutamaat bij achilles

tendinopathie, kunnen er in dit onderzoek geen conclusies getrokken worden.

Limitaties van het onderzoek

Limitaties van dit onderzoek is dat er één onderzoek is gebruikt dat van een laag bewijs is volgens de Newcastle – Ottawa quality assessment scale. Daarnaast is het niet geheel bekend wat de gemiddelde leeftijd is van de onderzoekspopulatie. Er zijn drie onderzoeken dat geen onderscheid heeft gemaakt tussen mannen en vrouwen. Dit kan invloed hebben op de testuitslagen met betrekking tot de pijnperceptie, aangezien vrouwen een lagere PPT laten zien dan mannen (29,36). Dit kan effect hebben op de evidentie van het onderzoek. Twee onderzoeken hebben zich specifiek gericht op sporters en hierbij is er geen vergelijking geweest met niet-sportende mensen. Dit kan effect hebben op de pijnperceptie van de atleten en kan ervoor zorgen dat er een hogere PPT aanwezig is. Er is één onderzoek waar er geen interventies zijn gedaan op de niet-aangedane arm of andere ledematen waardoor het niet duidelijk genoeg is of er op andere plekken van het lichaam hyperalgesie optreedt.

Conclusie

Concluderend uit dit literatuuronderzoek kan er gesteld worden dat er unilaterale en bilaterale mechanische hyperalgesie optreedt bij patiënten met lateral epicondylalgia en dat er een aanwezigheid is van een verminderd efficiënte conditioned pain modulation bij patiënten met achilles tendinopathie. Dit impliceert dat er onderliggende sensitisatie aanwezig is van het centrale zenuwstelsel.

Aanbeveling

Aan te bevelen is om meer onderzoek te doen naar de veranderingen in de CPM in de bovenste extremiteit. Daarnaast is meer onderzoek nodig om unilaterale en bilaterale hyperalgesie in de onderste extremiteit vast te kunnen stellen. Er zijn aanwijzingen dat er veranderingen zijn omtrent de centrale pijnprocessen binnen het centrale zenuwstelsel als het gaat om tendinopathie. Dit houdt in dat er rekening gehouden moet worden met onderliggende problematieken en dat er niet alleen gefocust moet worden op de lokale peesklachten. Oftewel, er moet een manier worden gevonden om nieuwe managementstrategieën te ontwikkelen voor patiënten met tendinopathie en dat de behandeling zich onder andere moet richten op educatie om de kennis over pijn te vergroten en de gedachten over pijn te veranderen.

Bibliografie

1. Maffulli N, Wong J, Almekinders LC. Types and epidemiology of tendinopathy. Clinics in sports medicine. 2003 oktober; 22(4: 675-92).
2. Kjaer M, Langberg H, Magnusson P. Overuse injuries in tendon tissue: insight into adaptation mechanisms. Almindelige danske lægeforening. 2003 maart; 31(14: 1438-43).
3. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. The journal of bone an joint surgery. American volume. 2005 Januari; 87(1: 187-202).
4. Maffulli N, Khan KM, Puddu G. Overuse tendon conditions: time to change a confusing terminology. The journal of arthroscopic & related surgery. 1998 November-December; 14(8: 840-3).
5. D'Addona A, Maffulli N, Formisano S, Rosa D. Inflammation in tendinopathy. Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland. 2017 Oktober; 15(5: 297-302).
6. Khan K, Cook J, Maffulli N, Kannus P. Where is the pain coming from in tendinopathy? It may be biochemical, not only structural, in origin. British journal of Sports medicine. 2000 Augustus; 34(4: 81-3).
7. Kaux JF, Forthomme B, Goff CL, Crielaard JM, Croister JL. Current opinions on tendinopathy. Journal of Sports Science & Medicine. 2011 Juni; 10(2: 238-253).
8. Smedt TD, Jong Ad, Leemput WV, Lieven D, Glabbeek FV. Lateral epicondylitis in tennis: update on aetiology, biomechanics and treatment. British Journal of Sports Medicine. 2007 November; 41(11: 816-819).
9. Shiri R, Juntura EV. Lateral and medial epicondylitis: role of occupational factors. PubMed. 2011 Februari; 25(1: 43-57).
10. Li HY, Hua YH. Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. Pubmed. 2016 November; 2(1-9).
11. Jonge Sd, Berg Cvd, Vos RJd, Heide HJLVd, Weir A, Verhaar J, et al. Incidence of midportion Achilles tendinopathy in the general population. British journal of Sports Medicine. 2011 September; 3(45: 1026-1028).
12. LAgas IF, Fokkema T, Verhaar JAN, Bierema-zeinstra SMA, Middelkoop Mv, Vos RJd. Incidence of Achilles tendinopathy and associated risk factors in recreational runners: A large prospective cohort study. Journal of Science and medicine in sports. 2020 mei; 23(5: 448-452).
13. King D, Yakubek G, Chughtai M, Khlopa A, Saluan P, Mont MA, et al. Quadriceps tendinopathy: a review-part 1: epidemiology and diagnosis. annals of translational medicine. 2019 Februari; 7(4: 71).
14. Zwerver J, Zwerver J, Bredeweg SW, Akker-scheek Ivd. Prevalence of Jumper's knee among nonelite athletes from different sports: a cross-sectional survey. The American journal of sports medicine. 2011 September; 39(9: 1984-8.).

15. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 2005 Januari; 87(1: 187-202.).
16. Williams ACdC, Graig KD. Updating the definition of pain. *International Association for the study of pain*. 2016 November; 157(11: :2420-2423).
17. Smith ESJ. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *Journal of Neurology*. 2018 oktober; 265(2: 231-238).
18. Forouzanfar T. Eén op de vijf volwassen Europeanen lijdt aan chronische pijn. *NTVT*. 2016 Juni; 123(10).
19. Wilgen CPv, Keizer D. Het sensitisatie model: een methode om een patient uit te leggen wat chronische pijn is. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004 Dec; 148(8).
20. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology*. 2014 september; 13(9: 924-35).
21. Lv ZT, Shen LL, Zhu B, Zhank ZQ, Ma CY, Huang GF, et al. Effects of intensity of electroacupuncture on chronic pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pubmed*. 2019 Mei; 21(1: 120).
22. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2010 Oktober; 25(5: 611-5).
23. Rio E, Moseley L, Purdam C, Samiric T, Kidgell D, Pearce AJ, et al. The pain of tendinopathy: physiological or pathophysiological? *Sports medicine*. 2014 Januari; 44(1: 9-23).
24. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *the lancet neurology*. 2014 September; 13(9: 924-35).
25. Mucke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tolle T, et al. Quantitative sensory testing (QST). English version. *Springerlink*. 2016 januari 2016.
26. Castien RF, Wouden JCvd, Hertogh Wd. Pressure pain thresholds over the cranio-cervical region in headache: a systematic review and meta-analysis. *The journal of Headache and pain*. 2018 Januari; 19(1: 9).
27. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Ottawa hospital recheach institute. [Online].; 2011 [cited 2021 Juni 8. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
28. Kregel J, Wilgen CPv, Zwerver J. Pain assessment in patellar tendinopathy using pain pressure threshold algometry: an observational study. *Pain medicine : the official journal of the American Acedemy of pain medicine*. 2013 November; 14(11: 1769-1775).
29. Ruiz-Ruiz B, Penas CFdL, Santiago RO, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Topographical pressure and thermal pain sensitivity mapping in patients with unilateral lateral epicondylalgia. *The journal of pain*. 2011 Oktober; 12(10: 1040-1048).

30. Wilgen CPv, Konopka KH, Keizer D, Zwerver J, Dekker R. Do patients with chronic patellar tendinopathy have an altered somatosensory profile? A Quantitative Sensory Testing (QST) study. *Scandinavian journal of medicine & science in sport*. 2013 Maart; 23(2: 149-155).
31. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Thermal hyperalgesia distinguishes those with severe pain and disability in unilateral lateral epicondylalgia. *American Academy of Pain Medicine*. 2012 September; 28(7: 595-601).
32. Lim ECW, Sterling M, Vicenzino B. Chronic Lateral Epicondylalgia Does Not Exhibit Mechanical Pain Modulation in Response to Noxious Conditioning Heat Stimulus. *American Academy of Pain Medicine*. 2017 Oktober; 33(10).
33. Bisset L, Carty M, Smith A. Unilateral Lateral Epicondylalgia Shows a Pro-nociceptive Pain Profile: A Case-control Observational Study. *American Academy of Pain Medicine*. 2018 Oktober; 34(10).
34. Tompra N, Dieën JHv. Central pain processing is altered in people with Achilles tendinopathy. *British Association of Sport and Medicine*. 2016 Augustus; 50(16: 1-6).
35. Vallance P, Crowley L, Vicenzino B, Malliaras P. Contralateral mechanical hyperalgesia and altered pain modulation in men who have unilateral insertional Achilles tendinopathy: A cross-sectional study. *Musculoskeletal Association of Chartered physiotherapists*. 2021 April; 52(2-6).
36. Fernandez-Carnero J, Peñas CFdL, Llave-Rincón Aldl, Ge HY, Nielsen A. Widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in unilateral epicondylalgia: a blinded, controlled study. *American Academy of Pain Medicine*. 2009 September; 25(7: 751-760).
37. Jespersen A, Amris K, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Bartels EM, Torp-Pedersen S, et al. Assessment of pressure-pain thresholds and central sensitization of pain in lateral epicondylalgia. *American Academy of Pain Medicine*. 2013 Februari; 14(2: 297-304).
38. Noten S, Struyf F, Lluch E, D'hoore M, Looveren Ev, Meeus M. Central Pain Processing in Patients with Shoulder Pain: A Review of the Literature. *The official journal of World Institute of pain*. 2017 Februari; 17(2: 267-280).
39. Siong NT, Ashley P, Bill V, Michele S. Less Efficacious Conditioned Pain Modulation and Sensory Hypersensitivity in Chronic Whiplash-associated Disorders in Singapore. *The clinical journal of pain*. 2014 mei; 30(5: 436-42).
40. O'Brien AT, O'Brien AT, Deitos A, Pego YT, Fregni F, Peña MTCdl. Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *The journal of pain*. 2018 Augustus; 19(8: 819-836.).
41. Melzack R. Gate control theory: On the evolution of pain concepts. *ScienceDirect*. 1996; 5(2: 128-138).
42. Plinsinga ML, Brink MS, Vicenzino B, Wilgen Pv. Evidence of Nervous System Sensitization in Commonly Presenting and Persistent Painful Tendinopathies: A Systematic Review. *American Physical Therapy Association Orthopaedic Section*. 2015 November; 45(11: :864-75).
43. Heales LJ, Lim ECW, Hodges PW, Vicenzino B. Sensory and motor deficits exist on the non-injured side of patients with unilateral tendon pain and disability--implications for central

nervous system involvement: a systematic review with meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2014 Oktober; 48(19: 1400-6).

44. Timmers I, Quaedflieg CWEM, Hsu C, Heathcote LC, Rovnaghi CR, Simons LE. The interaction between stress and chronic pain through the lens of threat learning. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2019 December; 107(641-655).
45. Alfredson H. In vivo microdialysis and immunohistochemical analyses of tendon tissue demonstrated high amounts of free glutamate and glutamate NMDAR1 receptors, but no signs of inflammation, in Jumper's knee. *Journal of orthopaedic research*. 2000 September; 19(5: 881-6).
46. Alfredson H, Ljung BO, Lorentzon R. In vivo investigation of ECRB tendons with microdialysis technique--no signs of inflammation but high amounts of glutamate in tennis elbow. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2000 Oktober; 71(5: 475-9).
47. Kaux JF, Forthomme B, Goff CL, Crielaard JM, Croister JL. Current Opinions on Tendinopathy. *Journal of Sports Science & Medicine*. 2011 Juni; 10(2).
48. Potvin S, Marchand S. Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. *International Association for the study of pain*. 2016 augustus; 157(8).

Bijlage 1

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES (27)

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation