

# Stress and pain in muscles and brain

## Citation for published version (APA):

Luijckx, R. (2016). *Stress and pain in muscles and brain: developing psychophysiological paradigms to examine stress and pain interactions*. Maastricht University.

## Document status and date:

Published: 01/01/2016

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

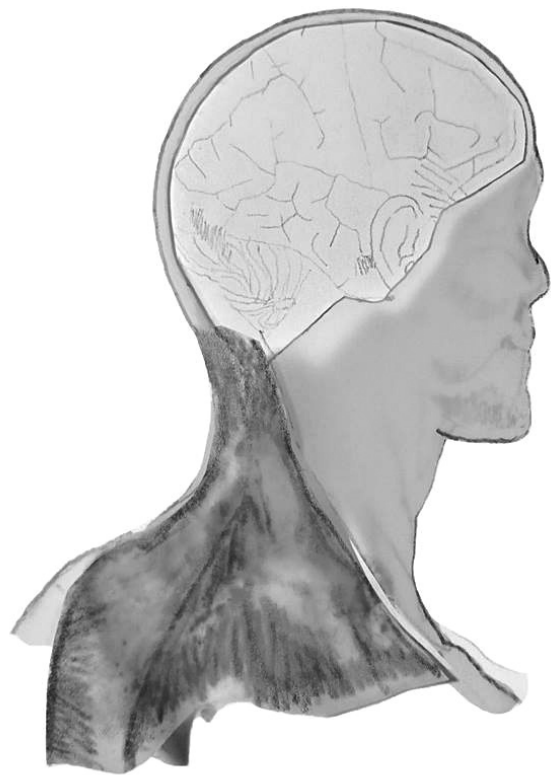
## **Samenvatting**

Valorization

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of publications



Het doel van het gepresenteerde onderzoek - de basis van het proefschrift dat u in handen heeft - was om psychofysiologische reacties in relatie tot stress en pijn te onderzoeken om zo meer inzicht te krijgen in onderliggende mechanismes. Tevens wilden we vaststellen welke factoren geassocieerd zijn met, of invloed hebben op iemands kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van stressgerelateerde gezondheidsproblemen of (chronische) pijn.

Zowel centrale als perifere psychofysiologische parameters zijn onderzocht om deze onderliggende mechanismen te exploreren. De data van de studies die in dit proefschrift gepresenteerd worden, zijn geanalyseerd met behulp van zogeheten 'multilevel regressie analyse'. De psychofysiologische parameters die in dit proefschrift aan bod komen zijn pijn- en stressgerelateerde elektro-encefalografische activiteit (EEG) en elektro-myografische activiteit (EMG): elektrische activiteit welke respectievelijk gegenereerd wordt in het brein of door spierweefsel. Omdat uit de literatuur gebleken is dat voornamelijk de trapeziusspieren relatief sterk op stress reageren, lag de focus van het onderzoek naar spierreactiviteit ten gevolge van stress juist op deze spieren.

Twee experimentele designs zijn gebruikt om bovenstaande doelstellingen te bereiken. Het eerste experiment betrof een nieuw ontworpen stressexperiment. Zowel spieractiviteit als corticale activiteit werd gemeten en onderzocht. Om meer inzicht te krijgen in de biopsychosociale mechanismen van stressreactiviteit werd bovendien de invloed van een aantal psychologische factoren op de psychofysiologische activiteit gedurende het stressexperiment onderzocht. Naast dit stressexperiment werd ook gebruik gemaakt van een pijn-habituatie-experiment. Het doel van het pijnexperiment was om de psychofysiologische reacties in relatie tot pijn te onderzoeken en om te bekijken wat de invloed is van pijnhypervigilantie (verhoogde aandacht voor pijn) op de spieractiviteit van de trapeziusspieren. Zoals in de literatuur beschreven staat, kunnen concepten als pijn en stress het beste bestudeerd worden binnen een biopsychosociaal raamwerk. Een dergelijk biopsychosociaal model, dat uitgaat van de nauwe relatie die bestaat tussen stress en pijn, is gepresenteerd in de introductie van dit proefschrift.

## STRESSREACTIVITEIT EN DE TRAPEZIUSSPIEREN

Een van de onderzoeksvragen van dit proefschrift betrof het in kaart brengen van de reactiviteit van de trapeziusspieren in stressvolle situaties. In hoofdstuk 2 is het nieuw ontworpen stressparadigma beschreven. Stimuluselektrodes werden op de middelvinger van de linkerhand van de proefpersoon bevestigd. Eerst werd een baselinemeting uitgevoerd. Vervolgens werd in een tijdspanne van 5 minuten één enkele oncontroleerbare en onvoorspelbare pijnlijke prikkel toegediend: proefpersonen werden niet ingelicht over het

precieze moment van toediening noch over de intensiteit die de prikkel zou hebben. Op deze manier werd een duale vorm van stress geïntroduceerd. Ten gevolge van het geven van de instructie van het experiment werd er een cognitieve anticipatoire stressfase gecreëerd: de proefpersoon wist dat er onvermijdelijk een pijnlijke prikkel zou volgen. Naast deze vorm van anticipatoire stress werd er een tweede vorm van stress gecreëerd door het toedienen van de pijnlijke prikkel zelf. Op deze manier werd het stressexperiment ingedeeld in verschillende fases: de anticipatoire pre-stimulus fase, een kortdurende directe reactie op de prikkel zelf en de post-stimulus fase, waarin de proefpersoon wist dat er geen pijnlijke prikkel meer zou volgen. Tijdens het gehele experiment werd EMG activiteit gemeten.

De verschillen in gemiddeld niveau van spieractiviteit waren in overeenstemming met met de verwachtingen op basis van stressinductie: het gemiddelde niveau van spieractiviteit was hoger in de pre-stimulus periode in vergelijking met de baseline en de post-stimulus periode. Anticipatoire stress bleek dus geassocieerd met een verhoogd gemiddeld niveau van spierspanning. Het tweede doel van deze studie was om een statistische techniek te introduceren die we tevens bij alle andere studies in dit proefschrift gebruikt hebben: multilevel regressie analyse. Met deze techniek konden lineaire en niet-lineaire tijdeffecten worden aangetoond in de gemeten EMG activiteit gedurende het stressexperiment. De resultaten van de eerste studie laten zien dat het nieuw ontwikkelde stressparadigma valide is en zowel fysieke als cognitieve stress induceert. Er werd duidelijk aangetoond dat de spieractiviteit tijdens het experiment zowel lineair als niet-lineair verandert. Ook waren er aanwijzingen dat de spierreactiviteit beïnvloed werd door het subjectieve stressniveau van de deelnemers.

In hoofdstuk 3 werd EMG stressreactiviteit onderzocht als fysiologische marker in relatie tot traumatische ervaringen in de kindertijd. Deze studie richtte zich enkel op de anticipatoire fase van het stressexperiment. Het aantal geïnccludeerde proefpersonen voor deze studie is uitgebreid ten opzichte van de eerste studie. In de literatuur wordt beschreven dat er verschillende stressgerelateerde psychofysiologische variabelen zijn, gemeten op latere leeftijd, die geassocieerd worden met traumatische ervaringen in de kindertijd. Er zijn echter (nog) geen studies die de invloed van deze traumatische ervaringen op spieractiviteit als psychofysiologische stressmaat rapporteren. De resultaten van de studie die beschreven zijn in hoofdstuk 3, tonen een associatie tussen traumatische ervaringen op kinderleeftijd en veranderde spierreactiviteit. Er waren per proefpersoon twee meetmomenten,  $t=0$  en  $t=6$  maanden, waarop het stressparadigma op identieke wijze werd uitgevoerd. Er werd geen verschil in effecten geconstateerd tussen beide metingen. Dit suggereert een robuuste, aanhoudende invloed van traumatische ervaringen gedurende de kindertijd op de psychofysiologische activiteit in het latere leven. Hoe hoger de score op de vragenlijst (betreffende traumatische ervaringen), hoe sterker de anticipatoire stressrespons van de

trapeziusspieren bleek te zijn. Wat opvalt, is dat met name de ervaringen die vroeg in de kindertijd plaatsvonden (tot en met een leeftijd van 11 jaar), gepaard gaan met veranderingen in het EMG. Latere traumatische ervaringen (12 tot en met 17 jaar) lieten dezelfde trend zien, maar de resultaten waren minder prominent en niet altijd significant. Dit is in overeenstemming met de resultaten van eerder onderzoek, die lieten zien dat traumatische gebeurtenissen op vroegere leeftijd meer geassocieerd zijn met problemen wat betreft mentale gezondheid bij volwassenen, in vergelijking met traumatische gebeurtenissen op iets latere leeftijd. Het feit dat negatieve ervaringen in de kindertijd van invloed zijn op de stressreactiviteit van de trapeziusspieren op latere leeftijd, kan een waardevolle bijdrage leveren aan het onderzoek naar de relatie tussen trauma's op kinderleeftijd en de ontwikkeling van diverse stress gerelateerde musculoskeletale aandoeningen.

De bevinding dat er geen verschil was in EMG reactiviteit tussen de eerste en de tweede meting (met een tussenpauze van 6 maanden), versterkt de gedachte dat veranderde spieractiviteit ten gevolge van traumatische gebeurtenissen in de jeugd een blijvende invloed uitoefent. Zo kan beredeneerd worden dat, indien deze veranderde spieractiviteit zou leiden tot een stressgerelateerde aandoening, dit een mogelijkheid tot interventie biedt. Een van de therapeutische mogelijkheden is om myofeedback te geven op de spieractiviteit van de trapeziusspieren. Daarmee kan bewustwording gecreëerd worden over deze verhoogde spieractiviteit en kan de proefpersoon controle krijgen over de verhoogde activiteit. Het meten van de spierreactiviteit middels het ontwikkelde stressparadigma kan ons zowel baseline informatie geven over stressreactiviteit alsook over de effectiviteit van een interventie.

## MULTILEVEL MODELING EN PSYCHOFYSIOLOGISCHE UITKOMST-MATEN

De volgende conclusies kunnen getrokken worden naar aanleiding van hoofdstuk 2 en 3:

De validiteit van het stressexperiment werd aangetoond: de proefpersonen rapporteerden subjectieve stress en, zoals a priori verwacht was, werd de spieractiviteit van de trapeziusspieren beïnvloed door de duale stressor. Onze bevindingen komen overeen met die van diverse andere auteurs die pre-post-verschillen hebben onderzocht. Het is tevens gelukt om aan te tonen dat er sprake is van niet-lineaire tijdeffecten, iets dat bij ons weten met multilevel analyse nog niet eerder onderzocht is.

Datasets met herhaalde metingen, waarbij de herhaalde metingen genest zijn binnen de proefpersoon, zoals gebruikt in alle studies die in dit proefschrift besproken worden, zijn erg geschikt om te onderzoeken met behulp van multilevel analyse. In multilevel analyse wordt rekening gehouden met een dergelijke hiërarchische structuur in de dataset, door het toestaan

van residuele componenten op elk level van de hiërarchie. Bovendien laat het gebruik van deze statistische techniek toe dat zowel lineaire als niet-lineaire tijdsverlopen worden onderzocht. De fysiologische activiteit van het lichaam is een natuurlijk proces, waardoor beide vormen van tijdeffecten worden verwacht. Ook kunnen zogeheten random intercepten gemodelleerd worden, waardoor er gecorrigeerd kan worden voor interindividuele verschillen.

Het is ook aantrekkelijk om deze techniek toe te passen bij onderzoek naar interacties tussen psychologische variabelen en de verandering in psychofysiologische activiteit binnen het experiment. Zo is het bijvoorbeeld een interessant gegeven dat in de eerste studie geen verband werd gevonden tussen het niveau van subjectieve anticipatoire stress en het gemiddelde niveau van spieractiviteit gedurende de verschillende fases van het experiment. Bij het modelleren van kwadratische en inverse tijdeffecten werd er *wel* een evidente interactie tussen deze tijdeffecten en het niveau van anticipatoire stress aangetoond. De discrepantie tussen deze bevindingen illustreert het belang van het gebruik van multilevel analyse in dit soort onderzoeken: het verkrijgen van additionele en specifiekere informatie die zonder multilevel analyse technieken niet te verkrijgen is. Alle bovenstaande bevindingen benadrukken het belang van het gebruik van geavanceerde statistische technieken als het gaat om het onderzoeken van natuurlijke, (patho)fysiologische processen.

## STRESSREACTIVITEIT IN HET BREIN

Spieractiviteit kan gezien worden als een perifere parameter van stress, terwijl corticale activiteit juist beschouwd kan worden als een centrale parameter. In de studie die beschreven wordt in hoofdstuk 4 analyseerden we de corticale activiteit gemeten gedurende het eerder genoemde stressexperiment. Zowel de pre-stimulus fase als de post-stimulus fase werden gebruikt. Opnieuw werd multilevel analyse toegepast om het beloop van de corticale activiteit (EEG) gedurende het experiment te kunnen onderzoeken.

Met betrekking tot het EEG tijdsbeloop van de alpha activiteit stelden we vast dat de alpha activiteit meer toenam gedurende de post-stimulus periode in vergelijking met de pre-stimulus periode, conform de a priori hypothesen. Tevens werd aangetoond dat de gamma activiteit in de post-stimulus fase meer afnam in vergelijking met de pre-stimulus periode. Deze effecten werden met name in de frontale, centrale en temporale regionen van het brein geobserveerd. Er werd tevens een toename van activiteit in de trage beta band geobserveerd gedurende de post-stimulusfase in vergelijking met de pre-stimulusfase.

Ook in dit experiment waren wij geïnteresseerd in de interactie tussen psychofysiologische activiteit en psychologische factoren. We gebruikten een gestandaardiseerde vragenlijst met

betrekking tot de ervaren stress, de Perceived Stress Scale (PSS-10), om te onderzoeken of het tijdsverloop in EEG activiteit wordt beïnvloed door het ervaren stressniveau en het vermogen tot coping. Er werden significante interactie-effecten aangetoond tussen de subschalen van de PSS-10 en de veranderingen in corticale activiteit gedurende het experiment. Een interessante bevinding was dat de interactie-effecten tussen coping en corticale activiteit enerzijds en ervaren stress en corticale activiteit anderzijds erg van elkaar verschilden. Wat betreft de stress-subschaal van de PSS-10 vragenlijst stelden we vast dat een hogere score op ervaren stress werd geassocieerd met een grotere toename van delta en theta activiteit in de post-stimulusfase. De analyses van de coping-subschaal van de PSS-10 lieten juist zien dat een verminderd vermogen tot coping geassocieerd was met een grotere afname in trage beta, snelle beta en gamma activiteit gedurende de post-stimulusfase. Naast deze effecten werden tevens significante effecten in frontale alpha activiteit geobserveerd.

Met de komst van geavanceerde technieken in, zoals bijvoorbeeld fMRI, lijkt het soms alsof elektro-encefalografie in de vergetelheid is geraakt. Het is echter van belang dat de waarde van EEG niet onderschat wordt. Electro-encefalografie is namelijk een relatief goedkope en niet-invasieve techniek, die ons kan voorzien van een schat aan informatie over de temporele werking van het brein. De resultaten die worden beschreven in de *proof-of-principle* studie in hoofdstuk 4 laten ons zien dat er meer informatie gehaald kan worden uit EEG-activiteit dan vaak wordt verondersteld.

In de literatuur werd alpha activiteit al vaker gelinkt aan stress. De resultaten in hoofdstuk 4 bevestigen deze relatie, maar geven bovendien ook een richting aan het effect. De resultaten stellen ons in de gelegenheid om een natuurlijk tijdsbeloop van de corticale stressreactie te modelleren om op die manier de temporele werking van het brein nog beter te kunnen benaderen. We raden onderzoekers dan ook aan om deze technieken in de toekomst te gebruiken, eventueel in combinatie met aanvullende beeldvormende technieken.

Ten slotte is het boeiend om vast te kunnen stellen dat de invloed van psychologische variabelen geobjectiveerd kan worden. Beide subschalen van de PSS-10 vragenlijst, namelijk de ervaren stress en het vermogen tot coping, bleken een andere invloed te hebben. Hoewel de schalen afgeleiden zijn van dezelfde vragenlijst, is het aannemelijk dat beide schalen gelinkt kunnen worden aan andere 'pathways' in het brein. De uitdaging in dit soort onderzoek is het duiden van de resultaten die gevonden worden, en deze te linken aan verschillende gebieden in het brein. Zoals eerder al gesuggereerd werd, zou het erg interessant en informatief zijn om EEG te combineren met fMRI, om op die manier aanvullende informatie te krijgen over de onderliggende bronnen van de geobserveerde corticale activiteit.

## PIJN EN HABITUATIE

Ten slotte onderzochten we in hoofdstuk 5 de spieractiviteit van de trapeziusspieren van proefpersonen die een pijn-habituatie-experiment ondergingen. Een serie van 25 pijnprikkels werd toegediend, met tussenpozen van ongeveer 10 seconden. Elke prikkel had dezelfde intensiteit, dit wist de proefpersoon niet. Er werden 3 verschillende fases onderscheiden. De pre-stimulus fase betrof 3 seconden voor de prikkel, de pijnreactiviteitsfase betrof 3 seconden na de prikkel en de 3 seconden die daarop volgden werd gedefinieerd als de intermediaire fase. We gebruikten opnieuw multilevel regressie analyse om de gemeten data te analyseren. Tevens werd onderzocht of er een habituatie-effect in de spieractiviteit aantoonbaar was. Naast deze basismodellen onderzochten wij opnieuw of psychologische factoren invloed hadden op (het verloop van) de spieractiviteit van de trapeziusspieren in dit pijnexperiment. De predictor van interesse in deze studie betrof de mate van pijnvigilantie. Wat de anticipatoire fase betrof lieten de resultaten zien dat er sprake was van een lineaire afname in EMG activiteit met vervolgens een exponentiële toename (direct voor toediening van een prikkel). Met behulp van de analyses van de pijnreactiviteitsfase kon worden aangetoond dat er een inverse afname van spieractiviteit was, gevolgd door een lineaire toename.

Met het oog op de algemene tendens over alle 25 stimuli, werd een lineair habituatie effect van spieractiviteit geobserveerd over zowel de linker als de rechter trapezius. Ook werd vastgesteld dat er sprake was van een significante interactie tussen habituatie over de 25 stimuli en het inverse tijdseffect van de spieractiviteit in de pijnreactiviteitsfase. Dit betekent dat er een snellere return to baseline plaatsvindt naarmate het experiment vordert, een fenomeen wat overeenkomt met een natuurlijk fysiologisch reactiepatroon.

Habituatie kan beschouwd worden als een basaal mechanisme, dat mensen toestaat om te adapteren aan repetitieve blootstelling aan (pijnlijke of stressvolle) gebeurtenissen. Verschillende studies hebben de complexiteit van habituatiemechanismen aangetoond. Om zoveel mogelijk mechanistische kennis te vergaren als mogelijk is zijn er nog veel meer studies naar habituatie nodig. Voornamelijk de relatie tussen psychologische factoren en fysiologische habituatie is interessant om uit te werken en te onderzoeken.

Als laatste hebben we geprobeerd om een interactie te modelleren tussen fysiologie en psychologische variabelen in een (habituatie)experiment waarin een serie pijnlijke prikkels toegediend werd. Wat betreft de invloed van pijnhypervigilantie bleek dat proefpersonen met hoge scores op pijnvigilantie verhoogde spierreactiviteit laten zien in de anticipatoire fase. Dit is mogelijk het gevolg van een continue staat van aandacht voor pijn.

Het is aanbevelenswaardig om in toekomstige studies meer onderzoek te doen naar de relatie tussen de habituatie over een serie prikkels, fysiologische (pijn)reactiviteit en pijnrelevante psychologische variabelen. De resultaten beschreven in hoofdstuk 5 zouden bij kunnen dragen aan een theoretisch model betreffende habituatie. Bovendien benadrukken ze de noodzaak voor een multidimensionale aanpak van stress- en pijngerelateerde problemen. Daarnaast kunnen de resultaten leiden tot ontwikkeling van nieuwe en/of aanpassing van bestaande therapeutische interventies. Deze interventies kunnen zich bijvoorbeeld richten op myofeedback of op het aanpassen van pijn- of stressgerelateerde cognities.

## **BEPERKINGEN VAN HET ONDERZOEK EN SUGGESTIES VOOR VERBETERING**

Het experimentele design zoals gebruikt in dit proefschrift heeft een aantal beperkingen, welke reeds besproken zijn in elk hoofdstuk apart. Er zijn echter ook een aantal algemene beperkingen welke in de volgende sectie worden besproken.

Wat betreft de EMG-gerelateerde studies: voor aanvang van de studies werd besloten om de spieractiviteit van de trapeziusspieren te meten, omdat na een literatuurstudie deze het meest stressgevoelig bleken. Het is echter heel aannemelijk dat de spieractiviteit van de trapeziusspieren gedurende een stress- of pijnexperiment andere informatie toont dan bijvoorbeeld de nekspieren, de paraspinale spieren of de spieren van het gezicht. Voor toekomstig onderzoek zou overwogen kunnen worden om ook de spieractiviteit van bovengenoemde spieren te meten.

Wat betreft de statistische technieken die wij gebruikt hebben voor het analyseren van de data is het belangrijk om te vermelden dat de techniek (soft- en hardware) ons op dit moment nog niet toelaat om een ongelimiteerd aantal segmenten van gemeten EMG activiteit te analyseren. Daarom moest er een balans gezocht worden tussen het aantal segmenten dat softwarematig te modelleren is enerzijds en de lengte van elk segment anderzijds. Als je bijvoorbeeld kiest voor korte segmenten (korter dan 250ms) wordt het aantal segmenten om te analyseren bijgevolg zo groot dat het met de huidige hardware onmogelijk is het gewenste model uit te voeren.

Onderzoekers zouden verder kunnen kiezen voor het includeren van andere stressgerelateerde variabelen, zoals cortisollevel in speeksel of serum, om de impact van zowel het stressexperiment als het pijnexperiment verder te valideren en te exploreren. Om de betrouwbaarheid van bepaalde bevindingen te vergroten zou men kunnen overwegen om aanvullende vragenlijsten te includeren, zoals bijvoorbeeld de Childhood Trauma Questionnaire.

## **BACK TO THE FUTURE**

Wat betreft de gepresenteerde (nieuwe) bevindingen in dit proefschrift, is het belangrijk om te benoemen dat repliceerbaarheid noodzakelijk is, zoals voor ieder ander onderzoek. Ook zijn er een aantal zaken die nog niet onderzocht zijn. In het kader van toekomstig onderzoek kan een waaier aan onderzoeksvragen nog worden opgesteld. In de volgende paragrafen wordt hierop ingegaan.

### **Klinische populatie**

Om de klinische toepasbaarheid van de huidige resultaten en conclusies naar aanleiding van dit onderzoek te vergroten is aanvullend onderzoek in specifieke klinische populaties nodig. In dit proefschrift werden, in een gezonde populatie, de modulerende effecten onderzocht van subjectieve stress, pijnvigilantie en traumatische ervaringen op kindertijd op psychofysiologische maten. Deze lijn van onderzoek voortzettend, zou men in de toekomst kunnen focussen op proefpersonen die te maken hebben met stressgerelateerde ziektes, zoals post-traumatische stress syndromen, op chronische pijnpatiënten of op een klinische populatie van mensen die traumatische ervaringen op de kinderleeftijd hebben ondervonden.

In hoofdstuk 5 van dit proefschrift hebben we gebruik gemaakt van een pijnvrije subgroep. Een groot deel van onze totale studiep populatie rapporteerde ofwel acute ofwel chronische pijn, maar er werd een grote verscheidenheid aan klachten tentoongespreid. Voor toekomstig onderzoek lijkt een populatie van patiënten die lijden aan nek- en schouderklachten geschikt. Het zou bijvoorbeeld interessant zijn om het contrast te onderzoeken tussen proefpersonen met acute pijn en gezonde controles enerzijds en proefpersonen met chronische pijn (klachten langer dan 3 maanden) en gezonde controles anderzijds.

### **Opties voor interventie**

In het kader van therapeutische opties zou het de moeite waard zijn om experimenteel te interveniëren in de eerdergenoemde klinische populaties. Zo zou een klinische populatie van patiënten met chronische pijn gerandomiseerd kunnen worden in 2 groepen. Bij deze 2 groepen zou in een baselinemeting de psychofysiologische stress- en pijnreactiviteit gemeten kunnen worden, om vervolgens myofeedback als therapeutische interventie toe te passen. Na 6 maanden is het mogelijk om het effect van de interventie te objectiveren door opnieuw de vragenlijsten af te nemen en het experimentele protocol uit te voeren. Ten slotte is het te overwegen om een dergelijke therapie in de vorm van een dubbelblinde randomized clinical trial uit te voeren (gebruikmakend van sham-myofeedback).

## Subgroepen

Een bijkomstig aspect zou kunnen zijn dat er gefocust wordt op meer specifieke subgroepen bij de al eerder genoemde klinische populaties. Zo werd bijvoorbeeld in hoofdstuk 5 een interactie tussen pijnhypervigilantie en psychofysiologische pijnreactiviteit aangetoond. Bovengenoemd voorgesteld paradigma, waarbij je een groep proefpersonen met acute pijn vergelijkt met een groep gezonde controles, zou de onderzoekspopulatie onderverdeeld kunnen worden in subgroepen wat betreft pijnvigilantie. Zo zouden vier verschillende groepen vergeleken kunnen worden: gezonde controles, die ofwel hoog ofwel laag scoren op pijnhypervigilantie en proefpersonen met acute pijn, die ook hoog of laag scoren op pijnhypervigilantie. Op die manier kan de impact van de mate van pijnvigilantie onderzocht worden en onderliggende mechanismen gedestilleerd worden.

Op een zelfde manier zou een populatie proefpersonen met traumatische ervaringen op kinderleeftijd onderverdeeld kunnen worden in twee groepen, namelijk in een groep die geen (ernstige) klachten meer ervaart van deze trauma's en een groep die nog steeds de nadelige gevolgen ondervindt. Om het contrast tussen deze twee groepen goed te kunnen begrijpen zou ervoor gekozen kunnen worden om een derde groep met gezonde controles toe te voegen.

## Prospectieve studies

Naast de genoemde cross-sectionele studies die eerder voorgesteld werden, zou een prospectieve studie ons in staat stellen om de ontwikkeling van bepaalde fenomenen te onderzoeken en kan het ons additionele informatie bieden. Bij het onderzoeken van een acute pijnpopulatie in een prospectief design is het mogelijk de ontwikkeling van acute naar chronische klachten in kaart te brengen. De link tussen veranderende psychofysiologische reactiviteit, psychologische factoren en de translatie naar eventuele chroniciteit kan op die manier onderzocht worden.

## SLOTCONCLUSIE

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was om de psychofysiologische activiteit die gepaard gaat met stress en pijn te onderzoeken en om de interactie met psychologische variabelen in kaart te brengen. De resultaten hebben ons laten zien dat zowel traumatische gebeurtenissen op de kinderleeftijd, mate van ervaren stress en coping alsook pijnhypervigilantie van invloed zijn op de psychofysiologische activiteit in een setting waar stress en pijn experimenteel worden gemanipuleerd. De resultaten dragen bij aan een toenemend inzicht in de (complexe) onderliggende mechanismen van de constructen pijn en stress. De in dit proefschrift ontwikkelde paradigma's voor pijn- en stressreactiviteit stellen ons in staat om

kwetsbaarheidsfactoren te kunnen detecteren. De resultaten onderstrepen het belang van een biopsychosociale benadering van pijn- en stressgerelateerde klachten. De uitdaging is om deze kennis te integreren in preventieve interventies teneinde chroniciteit van klachten te voorkomen, alsmede in de optimalisatie van curatieve behandelingen.