

Het effect van chronische pijn op executief functioneren en de rol van leeftijd in deze relatie

Masterthese GZP

Studentnaam: Irina van Dam

Studentnummer: s1007409

Begeleider: dr. J.M. Oosterman

Mastervariant Gezondheidszorgpsychologie

Radboud Universiteit Nijmegen

Nijmegen, 27 juni 2018

Samenvatting

Het doel van dit onderzoek was inzicht krijgen in de relatie tussen chronische pijn en executief functioneren, en na te gaan of deze relatie versterkt wordt door een toenemende leeftijd. Dit werd onderzocht door middel van een cross-sectioneel onderzoeksontwerp. De onderzoeksgroep ($N = 73$) bestond uit 37 patiënten met chronische pijn en 36 gezonde controles in de leeftijd van 19 tot 86 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 54 jaar ($M = 54,11$, $SD = 21,16$). Bij alle deelnemers werden neuropsychologische testen afgenomen op het gebied van updating, inhibitie en cognitieve flexibiliteit. Alle deelnemers werden gescreend voor de aanwezigheid van neurodegeneratieve stoornissen. Er werd een robuust verband aangetroffen tussen leeftijd en executief functioneren. Er werden tevens significante verbanden vastgesteld tussen chronische pijn enerzijds en updating en cognitieve flexibiliteit anderzijds. De toenemende leeftijd had een marginaal modererend effect op de relatie tussen chronische pijn en cognitieve flexibiliteit, hetgeen alleen observeerbaar was vanaf een leeftijd van ca. 50 jaar. Deze resultaten zijn deels in lijn met bevindingen uit eerdere studies, meer onderzoek is echter nodig om de daadwerkelijke aard van deze interactie vast te stellen. Toekomstig replicerend onderzoek naar executief functioneren in chronische pijn is gewenst, gezien de executieve functies sterk leunen op het intact functioneren van de prefrontale cortex, het gebied dat het sterkst onder de invloed staat van de effecten van chronische pijn en veroudering, en de overige cognitieve functies aanstuurt of ondersteunt.

Keywords: chronische pijn, veroudering, executieve functies.

Pijn wordt omschreven als een subjectieve, multidimensionale ervaring die verstrekende gevolgen kan hebben voor het lichamelijk, psychologisch en sociaal functioneren. De International Association for the Study of Pain (IASP) definieert pijn als “een onaangename sensorische en emotionele ervaring die in verband wordt gebracht met bestaande of dreigende weefselbeschadiging of wordt beschreven in termen van weefselbeschadiging” (IASP, 1979). Chronische pijn wordt gedefinieerd als pijn die langer dan 3 maanden aanwezig is en die aanhoudt voorbij het punt waarop genezing naar verwachting voltooid zou zijn (Richtlijn Pijn, 2011). Naast beperkingen in de fysieke functie en een verminderde kwaliteit van leven, wordt chronische pijn ook geassocieerd met een achteruitgang in het cognitief functioneren (Moriarty, McGuire, & Finn, 2011, Berryman et al., 2013). In vergelijking met gezonde proefpersonen presteren patiënten met chronische pijn slechter op diverse neuropsychologische taken. De meest consistente onderzoeksbevindingen

gelden met name voor het werkgeheugen (Oosterman, Derksen, van Wijck, Veldhuijzen, & Kessels, 2011), aandacht (Oosterman, Derksen, van Wijck, Kessels, & Veldhuijzen, 2012), psychomotorische snelheid (Lee et al., 2010) en executieve functies (Verdejo-Garcia, Lopez-Torrecillas, Calandre, Delgado-Rodriguez, & Bechara, 2009).

De verminderde cognitieve functies bij chronische pijn zijn het gevolg van veranderingen die optreden in de structuur en functie van de hersenen, hetgeen door verschillende studies is aangetoond. Het totale grijze stof volume is significant lager bij patiënten met chronische rugpijn dan bij de pijnvrije controlegroep, en de grootste grijze stof reducties zijn gevonden in de prefrontale cortex en thalamus (Apkarian et al., 2004, Buckalew, Haut, Morrow, & Weiner, 2008). Het verlies van grijze stof volume bij chronische pijn wordt ook gevonden in de insula, anterieure cingulate cortex, amygdala en hersenstam (Rodriguez-Raecke, Ihle, Ruether, May, & Niemeier, 2009). Deze gebieden zijn onderdeel van het mediale pijnsysteem en zijn betrokken bij pijnperceptie en –modulatie (Kuchinad, Schweinhardt, Seminowicz, Wood, Chizh, & Bushnell, 2007). Uit het onderzoek van Apkarian et al. (2004) bleek dat de pijnduur een belangrijke voorspeller is van de afname van het grijze stof volume, hetgeen suggereert dat er een causaal verband bestaat tussen chronische pijn en de veranderingen in het brein. Dit wordt bevestigd door het onderzoek van Rodriguez-Raecke et al. (2009) waarbij grijze stof in het mediale pijnsysteem afgenomen was bij chronische pijn veroorzaakt door primaire heupartrose en weer toenam nadat de heup operatief vervangen was.

De hersengebieden betrokken bij pijnverwerking spelen ook een belangrijke rol in de verwerking van cognitieve informatie. Neuroimaging studies tonen aan dat de neurale systemen betrokken bij cognitie en pijnmodulatie nauw verbonden zijn, en elkaar wederzijds beïnvloeden (Moriarty et al., 2011). Uit fMRI-studies blijkt dat uitvoering van cognitieve taken waarbij sprake is van interferentie (zoals de Strooptaak) gepaard gaat met sterkere activatie van bijvoorbeeld de anterieure cingulate cortex, een van de meest aangedane gebieden in chronische pijn conditie (Klein et al., 2007). De anatomische veranderingen gevonden in de hersenen van patiënten met chronische pijn verklaren mogelijk waarom deze patiënten problemen ervaren op het gebied van geheugen, aandacht, psychomotorische snelheid en executieve functies (Söderfjell, Molander, Johansson, Barnekow-Bergvist, & Nilsson, 2006). Deze functies zijn gerelateerd aan de aangedane hersengebieden.

Naast de cognitieve achteruitgang ten gevolge van chronische pijn wordt leeftijd geassocieerd met de daling van cognitieve prestaties. Het is bekend dat gezonde ouderen een verminderde prestatie laten zien op cognitieve taken, met name de taken die het episodisch

geheugen, psychomotorische snelheid, aandacht en executief functioneren meten (Park et al., 2002). Deze leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang wordt gezien als een onderdeel van het normale verouderingsproces. Recent onderzoek laat zien dat de bovengenoemde veranderingen in het cognitief functioneren samengaan met veranderingen die optreden in de structuur en functie van de hersenen. De negatieve effecten van de toenemende leeftijd manifesteren zich als verlies van structurele integriteit van grijze en witte stof in de frontale en mediale temporale hersengebieden (Fjell et al., 2013, Jernigan et al., 2001). De veranderingen in de integriteit van de witte stof en hippocampale en prefrontale grijze stof zijn geassocieerd met een verminderde prestatie op de taken van psychomotorische snelheid (Papp et al., 2014), cognitieve flexibiliteit (Oosterman et al., 2008) en episodisch geheugen (Head, Rodrigue, Kennedy, & Raz, 2008). Dit leidt tot de veronderstelling dat de veranderingen in het brein die gepaard gaan met de toenemende leeftijd ten grondslag liggen aan de leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang.

Uit het bovenstaande wordt duidelijk dat er een overlap bestaat tussen de hersengebieden aangedaan bij chronische pijn en de gebieden die gevoelig zijn voor verouderingsprocessen. Uit onderzoek blijkt tevens dat de cognitieve veranderingen die worden geobserveerd bij patiënten met chronische pijn sterk lijken op de veranderingen zoals gezien bij veroudering. Samenvattend kan worden geconcludeerd dat het neurocognitieve profiel van patiënten met chronische pijn sterk lijkt op het profiel dat wordt gezien bij de cognitief intacte ouderen zonder chronische pijn, waarbij beide groepen slechter presteren op de taken van aandacht, psychomotorische snelheid, episodisch geheugen en executieve functies. Dit heeft mogelijk te maken met het verlies van grijze en witte stof volumes in de prefrontale en anterieure cingulate cortex en de hippocampale gebieden bij beide groepen (Oosterman & Veldhuijzen, 2016).

Op dit moment is het onduidelijk of de leeftijdsgerelateerde achteruitgang in cognitief functioneren disproportioneel groter is bij patiënten met chronische pijn in vergelijking met gezonde personen. In het onderzoek naar anatomische veranderingen in het brein van fibromyalgie patiënten van Kuchinad et al. (2007) werd een drie keer grotere leeftijdsgerelateerde afname in grijze stof volume geconstateerd in de chronische pijnconditie ten opzichte van de op leeftijd gematchte gezonde controles. De langere aanwezigheid van de pijn (het aantal jaren sinds de diagnose) was geassocieerd met een tien keer grotere afname van grijze stof volume ten opzichte van de 'normale', aan de veroudering inherente volumeafname. Deze bevindingen tonen aan dat de afname van grijze en witte stof volume zoals wordt gezien bij de normale veroudering, groter is bij chronische pijn patiënten. Dit

suggereert dat de cognitieve achteruitgang die gepaard gaat met het verouderingsproces, sneller verloopt bij mensen met chronische pijn.

Het overgrote deel van het onderzoek naar de effecten van chronische pijn op cognitief functioneren is gericht op het episodisch geheugen en het werkgeheugen. Er is inmiddels voldoende onderbouwing gevonden voor het feit dat proefpersonen met chronische pijn slechter presteren op de geheugentaken. De studies hebben echter geen additionele effecten van leeftijd op de relatie tussen chronische pijn en geheugen kunnen vaststellen (Oosterman et al., 2011, Söderfjell et al., 2006). De bevindingen uit eerder onderzoek naar executieve functies zijn minder eenduidig, en de gerapporteerde negatieve associaties tussen chronische pijn en prestaties op neuropsychologische tests gelden met name voor cognitieve flexibiliteit (Oosterman et al., 2008, Weiner et al., 2006). Executieve functies vormen een overkoepelend begrip voor de processen die nodig zijn voor een effectieve uitvoering van de complexe cognitieve taken zoals plannen, organiseren, doelgericht gedrag, actieinitiatie en evaluatie (Moriarty et al., 2011), en bestaan uit verschillende functies zoals de inhibitie van dominante reacties, het wisselen tussen verschillende responssets (shifting, set-shifting of cognitieve flexibiliteit) en het opslaan en bijwerken van informatie in het werkgeheugen, ofwel updating (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, & Howerter (2000)). Deze functies worden vaak gemeten met behulp van interferentietaken zoals de Wisconsin Card Sorting test en flexibiliteitstaken zoals de Trail Making test. Executieve functies staan onder controle van prefrontale hersengebieden die, zoals eerder beschreven, aangetast zijn bij patiënten met chronische pijn en in de oudere populatie. De gecombineerde effecten van chronische pijn en leeftijd op het executief functioneren hebben echter weinig aandacht gekregen in eerder onderzoek.

De vraag of leeftijd een versterkend negatief effect heeft op de relatie tussen chronische pijn en executief functioneren blijft daarom onbeantwoord. In het huidige onderzoek wordt gepoogd om een antwoord te vinden op deze vraag. Gezien de hoge prevalentie van pijn bij ouderen kan een van de implicaties voor de klinische praktijk zijn dat cognitieve functietraining bij patiënten met chronische pijn nuttig is om verdere cognitieve achteruitgang tegen te gaan.

De centrale vraagstelling van dit onderzoek luidt als volgt: 'Wat is de relatie tussen chronische pijn en de executieve functies updating, inhibitie en cognitieve flexibiliteit, en wat is het effect van leeftijd op deze relatie? Aan de hand van deze vraagstelling zijn de volgende hypothesen geformuleerd:

Hypothese 1. Chronische pijn is negatief geassocieerd met het executief functioneren. Deze verwachting is ondermeer gebaseerd op de uitkomsten van het meta-analytisch onderzoek van Berryman et al. (2014) waarin significante negatieve effecten van chronische pijn op inhibitie, cognitieve flexibiliteit en complexe executieve functie zijn geconstateerd.

Hypothese 2. Leeftijd is negatief geassocieerd met het executief functioneren. Uit eerder onderzoek blijkt dat naarmate men ouder wordt, er slechter gepresteerd wordt op taken met een hoge mate van interferentie waarbij het switchen van aandacht en cognitieve flexibiliteit centraal staan (Fisk & Sharp, 2004). Deze auteurs hebben negatieve associaties specifiek voor de executieve functies updating, inhibitie en cognitieve flexibiliteit vastgesteld.

Hypothese 3. Het negatieve effect van chronische pijn op het executief functioneren wordt versterkt door een toenemende leeftijd. Chronische aandoeningen zoals pijn kunnen interageren met het normale verouderingsproces. Uit de neuroimaging studie van Kuchinad et al. (2007) is gebleken dat het leeftijdsgerelateerde verlies van totale grijze stof volume disproportioneel groter is bij patiënten met chronische pijn vergeleken met de gezonde controles. Het is opmerkelijk dat de grootste grijze stof reducties gevonden zijn in onder andere de prefrontale cortex (Kuchinad et al., 2007). Ook in enkele andere studies werd een versterkend effect van een toenemende leeftijd op de relatie tussen chronische pijn en neuroanatomische integriteit geobserveerd, hetzij in specifieke hersengebieden zoals anterior cingulate cortex (Moayedi et al., 2012), hetzij op het totale breinniveau (Geha et al., 2008). Uit eerder onderzoek is tevens bekend dat het totale grijze stof volume een sterke voorspeller is van prestatie op executieve functietaken (Berryman et al., 2014). Gezien de consistente bevindingen dat het negatieve effect van leeftijd op grijze stof volume in de prefrontale cortex sterker is bij patiënten met chronische pijn, waarbij bekend is dat dit hersengebied cruciaal is voor intact executief functioneren, (Apkarian et al., 2004, Seminowicz & Moayedi, 2017) kan worden gespeculeerd dat met een toenemende leeftijd het negatieve effect van chronische pijn meer uitgesproken wordt in de vorm van een disproportioneel grotere daling van prestatie op neuropsychologische tests van executieve functies.

Methode

Deelnemers

De steekproef bestond uit 37 patiënten met chronische pijn in de leeftijd van 19 tot 80 jaar en 36 op leeftijd gematchte controles zonder chronische pijn in de leeftijd van 20 tot 86

jaar. Onder de 73 deelnemers waren 51 vrouwen en 22 mannen. De gemiddelde leeftijd van de chronische pijnpatiënten was 50,5 jaar ($SD = 19,97$) en de gemiddelde leeftijd van de controles 57,86 jaar ($SD = 21,97$). Het gemiddelde IQ van de chronische pijnpatiënten was 101 ($SD = 10,43$) en het gemiddelde IQ van de controles 107 ($SD = 9,30$). Het gemiddelde niveau van cognitief functioneren, bepaald als de Mini-Mental State Examination (MMSE) score, was 28,08 ($SD = 1,48$) in de chronische pijnpatiënten groep en 28,78 ($SD = 1,50$) in de gezonde controlegroep. De beschrijvende statistieken van de deelnemers zijn opgenomen in Tabel 1.

Tabel 1

Beschrijvende statistieken van de chronische pijn groep en de controlegroep

	Chronische pijn groep	Controlegroep
<i>N</i>	37	36
Leeftijd, jaren (<i>SD</i>)	50,50 (19,97)	57,86 (21,97)
Sekse (man/vrouw, n/n)	7/30	15/21
Intelligentie	101 (10,43)	107 (9,30)
MMSE	28,08 (1,48)	28,78 (1,50)

* *M* (*SD*) zijn weergegeven voor leeftijd, intelligentie en MMSE-score. Frequenties zijn weergegeven voor de sekse.

De deelnemers met een chronische pijnconditie rapporteerden viscerale, musculoskeletale en neuropathische pijn. Drie deelnemers leden aan meer dan één chronische pijnconditie. Deze medische condities zijn vastgesteld door een ervaren anesthesioloog. Bij patiënten met chronische pijn was de pijn minimaal zes maanden aanwezig (met een gemiddelde duur van 11,7 jaar, variërend van 1 tot 50 jaar). De meerderheid van de deelnemers met chronische pijn gebruikte pijnmedicatie: 17 patiënten gebruikte paracetamol, 13 gebruikte niet-steroïde ontstekingsremmers, 11 kregen opioïden, 1 persoon gebruikte tricyclische antidepressiva en 1 patiënt gebruikte paracetamol met coffeïne. Vier patiënten met chronische pijn gebruikte geen pijnstillende medicatie.

Alle deelnemers hadden geen geschiedenis van neurodegeneratieve stoornissen (bijv. ziekte van Alzheimer), hartfalen, depressieve stoornis en alcohol- of middelenverslaving. Bovendien was bij alle deelnemers de MMSE als screening instrument ingezet met als doel de ernstige cognitieve achteruitgang (bepaald als MMSE-score < 24) uit te sluiten (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975).

Het premorbide intelligentieniveau werd geschat aan de hand van de Nederlandse Leestest voor Volwassenen (NLV) (Schmand, Bakker, Saan, & Louman, 1991). Deze test

geeft een goede indicatie van het premorbide intelligentieniveau, omdat deze hoog correleert met de verbale intelligentie en tamelijk ongevoelig is voor de effecten van de leeftijd of cerebrale beschadiging. Hierbij wordt aan de deelnemers een lijst met woorden in oplopende moeilijkheidsgraad aangeboden. De deelnemers worden gevraagd de woorden hardop uit te spreken zoals zij dachten dat deze correct uitgesproken dienen te worden. Geen van de deelnemers werd uitgesloten van de deelname aan het onderzoek op basis van de uitslagen op deze testen.

De gezonde deelnemers in de controleconditie bestonden uit partners van de deelnemers met chronische pijn, de participanten van een eerder ongerelateerd experimenteel onderzoek en nieuw geworven respondenten. Geen van de deelnemers in de controleconditie had chronische pijn. Alle deelnemers hebben een informed consent ondertekend.

Materialen

Bij beide groepen deelnemers zijn drie neuropsychologische tests afgenomen op het gebied van de executieve functies updating, inhibitie en cognitieve flexibiliteit. Uit het factoranalytische onderzoek van Miyake et al. (2000) is gebleken dat deze drie factoren ten grondslag liggen aan de executieve functies, en deze factoren op een afzonderlijke manier bijdragen aan de prestatie op de executieve functietaken.

Updating werd gemeten met de taak Cijferreeksen Achterwaarts van de WMS-R (Wechsler Memory Scale – Revised) (Wechsler, 2014). Cijferreeksen achterwaarts is een test waarbij de deelnemer wordt gevraagd om een voorgelezen cijferreeks van een oplopende lengte (2-9) achterstevoren na te zeggen. Elke reekslengte bestaat uit twee testitems. Bij een juist antwoord op een of beide items van de reeks van dezelfde lengte wordt de daaropvolgende reeks één cijfer langer. Bij twee foutief gereproduceerde items in de reeks van dezelfde lengte wordt de taak afgebroken. De uitkomstmaat voor updating is het totaal aantal correct gereproduceerde reeksen.

Inhibitie werd gemeten met de Stroop Kleur-Woord Test (Hammes, 1971). Deze test bestaat uit drie kaarten. Op kaart I staan de namen van de kleuren rood, groen, geel en blauw in zwart gedrukt. Op kaart II staan rechthoekjes in deze kleuren gedrukt. Op kaart III zijn de kleurnamen in een niet-overeenkomende inktkleur gedrukt. De deelnemers werden gevraagd de inktkleur waarin de kleuren en de kleurnamen op kaarten II en III zijn gedrukt zo snel mogelijk te benoemen. Interferentie treedt op als de deelnemer bij kaart III de kleur moet noemen in plaats van het woord te lezen. De tijd die deelnemer nodig had per kaart werd gemeten. Een slechtere prestatie op de derde kaart reflecteert een grotere gevoeligheid voor interferentie en derhalve een verminderde inhibitie. Het verschil in voltooiingstijd tussen kaart

III (inktkleur benoemen) en kaart II (kleur rechthoekjes benoemen) werd gebruikt als de maat voor inhibitie.

Cognitieve flexibiliteit werd gemeten met de Trail Making test (Reitan, 1955). De test bestaat uit twee delen: deel A is een reeks omcirkelde getallen die in de volgorde van 1 tot 25 door lijnen verbonden moeten worden. In deel B wordt de deelnemer gevraagd om tussen getallen en letters te alterneren. De voltooiingstijd voor beide delen werd gemeten. Het eerste deel meet basale functies zoals motorische en visuele zoeksnelheid, terwijl het tweede deel de cognitieve flexibiliteit meet. Een slechtere prestatie op deel B reflecteert verminderde cognitieve flexibiliteit. Het verschil in voltooiingstijd tussen condities B en A werd gebruikt als de maat voor cognitieve flexibiliteit.

De huidige pijnintensiteit werd gemeten met behulp van de 10 cm visuele analoge schaal (VAS) van de Nederlandse versie van McGill Pain Questionnaire (van der Kloot, Oostendorp, van der Meij, & van den Heuvel, 1995). Deze schaal is een horizontale lijn met links de score 0 (= ‘helemaal geen pijn’) en rechts de score 10 (= ‘ondraaglijke pijn’). De deelnemer werd gevraagd één streepje te plaatsen op deze lijn om de intensiteit van zijn of haar pijn op dat moment aan te geven. De score werd in het aantal millimeters weergegeven.

Procedure

De deelnemers zijn geworven met de medewerking van de Pijn polikliniek van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC), via de advertenties of onder de deelnemers aan een eerder onderzoek. Na het verkrijgen van de informed consent hebben de deelnemers het neuropsychologisch onderzoek ondergaan welke bestond uit de MMSE, de Nederlandse Leestest voor Volwassenen, de McGill Pain Questionnaire en de testen van de executieve functies (updating, inhibitie en cognitieve flexibiliteit). De testen zijn telkens in dezelfde volgorde afgenomen. De totale duur van de sessie was tussen 1 en 1,5 uur.

Data-analyse

De verkregen data zijn met behulp van SPSS versie 24 verwerkt. Aan de hand van boxplots werden meerdere outliers in de variabelen updating, inhibitie en cognitieve flexibiliteit geïdentificeerd. Deze extreem hoge scores zijn op een deelnemerniveau nader geanalyseerd. Via de normale probability plots van de lineaire regressie werd nagegaan of de residuen normaal verdeeld waren.

T-toetsen werden uitgevoerd om verschillen tussen groepen in leeftijd en intelligentie te beoordelen. Sekseverdeling werd getoetst met behulp van Pearson’s χ^2 test.

Voor het toetsen van de hypothesen met hiërarchische multiple lineaire regressieanalyses werden eerst de uitkomstmaten updating, inhibitie en cognitieve flexibiliteit

berekend. Chronische pijn werd geoperationaliseerd als een dichotome variabele *groep* met score 0 = geen chronische pijn en score 1 = wel chronische pijn. Voor de variabele *leeftijd* werd gecentreerde score berekend (het verschil tussen de ruwe score en het groepsgemiddelde). Tot slot werd de interactieterm berekend door de variabele *groep* te vermenigvuldigen met de gecentreerde variabele *leeftijd*.

De associaties tussen chronische pijn, leeftijd en executieve functies werden getoetst aan de hand van de hiërarchische multiple lineaire regressieanalyses (HMRA) per executieve functie. Executieve functies updating, inhibitie en cognitieve flexibiliteit werden genomen als afhankelijke variabelen. Groep werd genomen als onafhankelijke variabele en de leeftijd als moderator. In stap I werden de hoofdeffecten van groep (wel of geen chronische pijn, een dichotome variabele) en leeftijd (een continue variabele) opgenomen. In stap II werd interactieterm groep x leeftijd toegevoegd. In de output werd de F-toets geraadpleegd voor de proportie verklaarde variantie en de verandering in R^2 die aangeeft of het toevoegen van de interactieterm een meerwaarde biedt ten opzichte van het model met enkel de predictorvariabelen. De ongestandaardiseerde *b*-coëfficiënten die de richting en de sterkte van de associaties tussen de variabelen aangeven en de bijbehorende *p*-waarden werden telkens gerapporteerd bij de bespreking van de analyses. Gezien het feit dat de groepen significant verschilden in het premorbide IQ en qua sekseverdeling (zie Resultaten) werd besloten om beide variabelen, het premorbide IQ en sekse, als controlevariabelen mee te nemen in de analyses. Hiervoor werden extra regressieanalyses gedraaid met het premorbide IQ (bepaald als NLV-score) en sekse in het eerste model, de variabelen groep en leeftijd in het tweede model en de interactieterm groep x leeftijd in het derde model. Bij de analyses werd uitgegaan van een 5% significantieniveau.

Resultaten

Uit de analyse van de outliers op een deelnemersniveau bleek dat de meest extreme scores de scores op de cognitieve flexibiliteitstaak betreffen. De deelnemers in kwestie waren allemaal patiënten met chronische pijn, en de patiënten met de meest extreme scores waren ouder dan 77 jaar. Bij een deelnemer werd een premorbide intelligentiescore van 73 vastgesteld. Bij de analyse van de overige outliers werden geen bijzonderheden geconstateerd. Op basis hiervan werd besloten om deze data niet te verwijderen uit de set.

Aan de hand van de residuen verdeling werd de aanname van normaliteit van de verdeling getoetst. De verdeling van scores op de updatingtaak was normaal. De verdeling van de residuen op de inhibitie- en cognitieve flexibiliteitstaken was nagenoeg normaal.

De leeftijd van de deelnemers met een chronische pijnconditie was niet significant verschillend van de leeftijd van de gezonde deelnemers in de controleconditie, $t(71) = 1,51$, $p = 0,07$. Het IQ van de deelnemers in de chronische pijn groep was significant lager dan het gemiddelde IQ van de deelnemers in de controlegroep, $t(70) = 2,81$, $p = 0,006$. Er werd een significant verschil gevonden in de verdeling mannen – vrouwen tussen chronische pijn groep en controlegroep, $\chi^2(1) = 4,48$, $p = 0,03$, waarbij er meer vrouwen waren in de chronische pijn groep.

De resultaten van de regressiemodellen waarmee de associaties tussen chronische pijn, leeftijd en executieve functies zijn onderzocht zijn weergegeven in Tabel 2. Uit de resultaten bleek dat leeftijd en chronische pijn samen 23% van de variantie in de score op de inhibitietaak verklaarden en dit was significant, $R^2 = 0,23$, $F(2,70) = 10,44$, $p < 0,001$. Het toevoegen van de interactieterm groep x leeftijd in model 2 leidde niet tot een significante toename in de proportie verklaarde variantie, $\Delta R^2 = 0,000$, $\Delta F(1,69) = 0,01$, $p = 0,92$. Er was een positief niet-significant verband tussen chronische pijn en prestatie op de inhibitietaak, $b = 1,56$, $p = 0,66$. De aanwezigheid van een chronische pijnconditie was derhalve niet geassocieerd met een slechtere prestatie op de inhibitietaak. Het verband tussen leeftijd en prestatie op de inhibitietaak was positief en significant, $b = 0,38$, $p < 0,001$. Dit betekent dat met een toenemende leeftijd men iets slechter scoort op deze taak. De opname van controlevariabelen sekse en intelligentie in het eerste model leidde niet tot verandering in de verbanden tussen chronische pijn, leeftijd en inhibitie.

Leeftijd en chronische pijn verklaarden samen 26,6% van de variantie in de score op de taak waarmee executieve functie updating werd gemeten en dit was significant, $R^2 = 0,27$, $F(2,70) = 12,67$, $p < 0,001$. Het toevoegen van de interactieterm groep x leeftijd in model 2 leidde nauwelijks tot de toename in de proportie verklaarde variantie, en deze toename was niet significant, $\Delta R^2 = 0,02$, $\Delta F(1,69) = 1,45$, $p = 0,23$. Vervolgens werd gekeken naar de effecten van leeftijd en chronische pijn op prestatie op de updatingtaak. Het negatieve verband tussen chronische pijn en updating was significant, $b = -0,98$, $p = 0,01$. Patiënten met chronische pijn presteerden significant slechter op de updating taak. Het verband tussen leeftijd en prestatie op de updatingtaak was wederom negatief en significant, $b = -0,04$, $p < 0,001$. Dit betekent dat naarmate leeftijd toeneemt, men iets slechter scoort op deze taak. Door de controlevariabele sekse mee te nemen in de analyse bleven de verbanden tussen chronische pijn, leeftijd en updating nagenoeg onveranderd. Door de controlevariabele intelligentie mee te nemen in de analyse was het negatieve verband tussen chronische pijn en updating niet

langer significant, $b = -0,62$, $p = 0,09$. Het met intelligentie gecontroleerde verband tussen leeftijd en updating bleef onveranderd.

Leeftijd en chronische pijn verklaarden samen 28,5% van de variantie in de score op de taak waarmee de executieve functie *cognitieve flexibiliteit* werd gemeten en dit was significant, $R^2 = 0,29$, $F(2,70) = 13,93$, $p < 0,001$. Het toevoegen van interactieterm groep x leeftijd in model 2 leidde tot 3,7% toename in de proportie verklaarde variantie hetgeen marginaal significant was, $\Delta R^2 = 0,04$, $\Delta F(1,69) = 3,75$, $p = 0,06$. De nadere analyse van het marginaal significante interactie-effect ($b = 0,70$, $p = 0,06$) heeft het volgende opgeleverd: bij een lage waarde van de variabele leeftijd (32,95 jaar, $M_{leeftijd} + 1 SD$), werd er een positief niet-significant verband tussen chronische pijn en prestatie op de cognitieve flexibiliteitstaak vastgesteld, $b = 1,47$, 95% CI [-10,50, 13,43], $t = 0,25$, $p = 0,81$. Bij een gemiddelde waarde van de variabele leeftijd ($M_{leeftijd} = 54,11$) werd er een positief marginaal significant verband tussen chronische pijn en de cognitieve flexibiliteitstaak vastgesteld, $b = 16,25$, 95% CI [-1,33, 33,83], $t = 1,84$, $p = 0,069$. Bij een hoge waarde van de variabele leeftijd (75,27 jaar, $M_{leeftijd} + 1 SD$) werd er wederom een positief maar nog steeds slechts marginaal significant verband tussen chronische pijn en cognitieve flexibiliteit gevonden, $b = 31,03$, 95% CI [-2,61, 64,68], $t = 1,84$, $p = 0,07$. Het marginaal significante interactie-effect verdween echter nadat de controlevariabelen intelligentie en sekse aan het statistisch model werden toegevoegd, $b = 0,60$, $p = 0,10$ respectievelijk $b = 0,52$, $p = 0,15$.

Vervolgens werd gekeken naar de hoofdeffecten van leeftijd en chronische pijn op *cognitieve flexibiliteit*. Het verband tussen chronische pijn en prestatie op de cognitieve flexibiliteitstaak was positief en significant, $b = 16,07$, $p = 0,04$. Dit betekent dat patiënten met chronische pijn significant slechter presteerden op de cognitieve flexibiliteitstaak. Het verband tussen leeftijd en prestatie op de cognitieve flexibiliteitstaak was positief en significant, $b = 0,94$, $p < 0,001$. De oudere leeftijd was geassocieerd met een significant slechtere prestatie op de cognitieve flexibiliteitstaak.

Nadat de controle variabele intelligentie aan het statistisch model was toegevoegd, werd er geen significante positieve associatie meer waargenomen tussen chronische pijn en prestatie op cognitieve flexibiliteit, $b = 11,83$, $p = 0,15$. De positieve associatie tussen leeftijd en prestatie op de cognitieve flexibiliteitstaken bleef onveranderd. Nadat de controle variabele sekse aan het statistisch model was toegevoegd, bleven de positieve significante associaties tussen chronische pijn, leeftijd en cognitieve flexibiliteit onveranderd. Sekse verklaarde echter significante proportie van de variantie in cognitieve flexibiliteit, $R^2 = 0,08$, $F(1,71) = 6,05$, $p = 0,02$. Er was een positieve en significante associatie tussen sekse en prestatie op de cognitieve

flexibiliteitstaak, $b = 22,89$, $p = 0,02$. Dit betekent dat vrouwen beter scoorden op de cognitieve flexibiliteitstaak.

Tabel 2

Resultaten van de hiërarchische regressieanalyses van het modererende effect van leeftijd op de relatie tussen chronische pijn en executieve functies inhibitie, updating en cognitieve flexibiliteit (n = 73), zonder controlevariabelen

Predictorvariabelen	<i>b</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	ΔR^2
<i>Inhibitie</i>					
Model 1					
Constante	37,74	1,73	21,82	<0,001	
Chronische pijn	1,56	3,52	0,44	0,659	
Leeftijd	0,38	0,08	4,55	<0,001	
Model 2					
Constante	37,78	1,77	21,34	<0,001	
Chronische pijn	1,56	3,54	0,44	0,660	
Leeftijd	0,38	0,08	4,52	<0,001	
Chronische pijn x leeftijd	0,02	0,17	0,10	0,917	0,00
<i>Updating</i>					
Model 1					
Constante	5,82	0,18	32,73	<0,001	
Chronische pijn	-0,98	0,36	-2,70	0,009	
Leeftijd	-0,04	0,01	-4,66	<0,001	
Model 2					
Constante	5,79	0,18	32,11	<0,001	
Chronische pijn	-0,98	0,36	-2,72	0,008	
Leeftijd	-0,04	0,01	-4,75	<0,001	
Chronische pijn x leeftijd	-0,02	0,02	-1,21	0,232	0,02
<i>Cognitieve flexibiliteit</i>					
Model 1					
Constante	50,78	3,79	13,40	<0,001	
Chronische pijn	16,07	7,70	2,09	0,041	
Leeftijd	0,94	0,18	5,14	<0,001	
Model 2					
Constante	52,08	3,78	13,78	<0,001	
Chronische pijn	16,25	7,56	2,15	0,035	
Leeftijd	0,62	0,18	5,38	<0,001	
Chronische pijn x leeftijd	0,70	0,36	1,94	0,057	0,04

Noot. Alle effecten zijn gerapporteerd als ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënten.

Discussie

In dit onderzoek werd gekeken naar de relatie tussen chronische pijn en executief functioneren en of leeftijd een versterkend effect had op deze relatie. De verwachting was dat beide factoren, de aanwezigheid van een chronische pijnconditie en de toenemende leeftijd, een negatief effect zouden hebben op het executief functioneren. Daarnaast werd er verwacht dat het negatieve effect van chronische pijn op het executief functioneren zou worden versterkt door de toenemende leeftijd. Uit de resultaten blijkt dat de toenemende leeftijd geassocieerd was met een slechtere prestatie op de taken waarmee updating, inhibitie en cognitieve flexibiliteit werden gemeten. De verwachting dat chronische pijn een negatief effect zou hebben op executief functioneren is deels bevestigd. Chronische pijn had geen effect op inhibitie. Er kwam wel een slechtere prestatie van patiënten met chronische pijn op de updating en cognitieve flexibiliteit taken naar voren, hoewel dit effect niet langer waarneembaar was nadat er gecorrigeerd werd voor het effect van intelligentie. Tot slot, de toenemende leeftijd had een versterkend effect op de relatie tussen chronische pijn en cognitieve flexibiliteit, hoewel dit effect marginaal was. Een dergelijke modererende werking van leeftijd werd niet geobserveerd voor de updating- en inhibitietaken. Aanvullend werd gevonden dat vrouwen iets beter presteerden op de cognitieve flexibiliteit taak, en dat sekse een klein, maar significant deel van de verschillen in cognitieve flexibiliteit tussen de groepen verklaarde.

De bevinding dat de toenemende leeftijd gerelateerd is aan een verminderd executief functioneren is consistent met de bevindingen uit eerder onderzoek (Suhr, 2003; Roldán-Tapia, García, Cánovas, & León, 2012). Het negatieve effect van leeftijd op executief functioneren bleef tevens significant nadat er in de hiërarchische regressiemodellen werd gecorrigeerd voor de effecten van premorbide intelligentie en sekse. Uit de literatuur is bekend dat cognitieve functies die sterk afhankelijk zijn van de prefrontale cortex eerder en in grotere mate achteruit gaan dan de functies die door de overige hersengebieden worden ondersteund (West, 1996). De resultaten van neuroimaging studies bevestigen dat een goede prestatie op executieve functietaken een intacte prefrontale cortex vereist, en dat de prefrontale cortex het meest gevoelig blijkt te zijn voor de negatieve effecten van toenemende leeftijd (Lamar & Resnick, 2004).

Ten aanzien van inhibitie werd er geen effect van chronische pijn waargenomen. Hoewel sommige onderzoekers wel een verminderde cognitieve inhibitie hebben gevonden (Verdejo-García et al., 2009), werd er in andere studies een intacte inhibitie bij patiënten met chronische pijn geobserveerd (Suhr, 2003; Veldhuijzen, Sondaal, & Oosterman, 2012). Uit de

meta-analyse van Berryman et al. (2014) bleek dat in de meeste studies naar executief functioneren negatieve effecten van chronische pijn op inhibitie met slechts kleine en gemiddelde effectgrootte werden gevonden. Veldhuizen et al. (2012) suggereren dat een intacte inhibitie beter verklaard kan worden door problemen op het gebied van psychomotorische snelheid, zoals blijkt uit de langere reactietijden in zowel neutrale- als interferentieconditie van de inhibitietaak. Gezien dat de inhibitietaken zoals de Stroop taak beroep doen op psychomotorische snelheid, is het belangrijk om hiervoor te corrigeren in de analyses. De studies die een verminderde inhibitie in de chronische pijngroep rapporteren maken gebruik van de ongecorrigeerde reactietijd op de interferentieconditie als uitkomstmaat (zie Berryman et al., 2014, voor een overzicht). Op die manier vindt er geen correctie voor een lagere psychomotorische snelheid plaats. In dit onderzoek werd verschil in voltooiingstijd tussen de neutrale- en interferentieconditie als uitkomstmaat gebruikt, waarmee gecorrigeerd werd voor het effect van een lagere psychomotorische snelheid.

Patiënten met chronische pijn presteerden slechter dan de gezonde controles op de updating- en cognitieve flexibiliteitstaken. Het negatieve effect van chronische pijn werd echter geëlimineerd nadat de hiërarchische regressiemodellen waren gecorrigeerd voor intelligentie, hetgeen in lijn is met het onderzoek van Söderfjell et al. (2006). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de groepen in dit onderzoek slecht gematcht waren. Immers, er werd een significant verschil in intelligentie tussen de groepen vastgesteld. Uit de analyses is gebleken dat intelligentie een grotere proportie van de variantie in executief functioneren verklaart dan chronische pijn. Het zou kunnen zijn dat het effect welke in sommige studies aan chronische pijn toebedeeld werd, in werkelijkheid beter door een lager IQ verklaard kan worden.

Een andere verklaring is dat een lagere intelligentie inherent is aan chronische pijn. Het is bekend dat intelligentie en chronische pijn aan elkaar gerelateerd zijn (Jöud, Petersson, Jordan, Grahn, & Englund, 2014). Bovendien, een lage intelligentie vormt een risicofactor voor chronische pijn (Gale, Deary, Cooper, & Batty, 2012). Patiënten met chronische pijn hebben over het algemeen een lagere intelligentie en presteren daarom slechter op de executieve functietaken. De afwijkende constatering ten opzichte van de eerder gerapporteerde slechtere prestatie van patiënten met chronische pijn ligt mogelijk in het feit dat er in de meeste studies niet gecontroleerd werd voor intelligentie. Berryman et al. (2014) wijzen op het feit dat de studies die wel significante effecten van chronische pijn rapporteren vaak onvoldoende rekening houden met confounders, waaronder intelligentie.

In dit onderzoek werd een marginaal significante interactie tussen pijn en leeftijd gevonden voor de cognitieve flexibiliteit. Dit suggereert dat voor de gemiddelde en hoge leeftijd een marginale relatie tussen chronische pijn en cognitieve flexibiliteit bestaat, waarbij de aanwezigheid van chronische pijn geassocieerd is met een verminderde cognitieve flexibiliteit, terwijl dit effect op een jongere leeftijd afwezig is. Het ontbreken van de associatie tussen pijn en executief functioneren op jonge leeftijd is in lijn met eerder onderzoek (Oosterman & Veldhuijzen, 2016). De gevonden interactie tussen pijn en leeftijd voor oudere patiënten wijkt af van de bevindingen uit onderzoek naar cognitief functioneren, waarin tot op heden geen modererend effect van leeftijd kon worden vastgesteld. De neuroimaging studies naar de veranderingen in grijze stof volume rapporteren inconsistente resultaten, waarbij in enkele studies wel de interactie tussen pijn en leeftijd werd geobserveerd (Geha et al., 2008, Kuchinad et al., 2007, Moayed et al., 2012). Factoren die een rol kunnen spelen in de uiteenlopende bevindingen zijn de grote variatie in de gebruikte executieve functietaken, overwegend vrouwelijke deelnemers in de groep met chronische pijn, lage pijnintensiteit waardoor de cognitieve achteruitgang mogelijk niet geobjectiveerd kon worden, en kleine statistische power van de studies (Higgins, Martin, Baker, Vasterling, & Risbrough, 2018). Een verklaring voor het slechts marginale interactie-effect is dat de klinische expressie van de veranderingen in neuroanatomische integriteit van de hersenen alleen observeerbaar wordt in de oudste patiëntengroep (leeftijd > 75 jaar). Gezien dat chronische pijn en oude leeftijd beide worden gezien als factoren die de neurocognitieve integriteit verzwakken, zou het versterkende effect van de toenemende leeftijd op de relatie tussen chronische pijn en executief functioneren het meest uitgesproken moeten zijn bij de zeer hoge leeftijd. De meerderheid van de studies bestond uit deelnemers van relatief jonge leeftijd (< 60 jaar), hetgeen aannemelijk maakt dat de daadwerkelijke interactie in een dergelijke sample niet geconstateerd kon worden. Er dient echter te worden vermeld dat in een grote studie van Söderfjell et al. (2006) bestaande uit 80 personen in de leeftijd van 80 jaar en ouder, ook geen interactie werd vastgesteld. De auteurs wijzen er echter op dat de deelnemers relatief milde pijn rapporteerden. Het is bekend dat pijnintensiteit een belangrijke predictor is voor de prestatie op de cognitieve functietaken (Park et al., 2002), waardoor het lastiger is om bij milde pijn interactie-effecten vast te stellen.

Deze studie heeft meerdere sterktes, waaronder het controleren voor de effecten van premorbide intelligentie. Daarnaast waren alle deelnemers gescreend voor de aanwezigheid van psychiatrische stoornissen die vaak aanwezig zijn in chronische pijnpopulatie en kunnen interfereren met cognitief functioneren. Naast deze sterktes zijn er ook enkele beperkingen in

dit onderzoek. Ook in deze studie was er sprake van een te klein aantal deelnemers van hoge tot zeer hoge leeftijd (> 75 jaar), hetgeen potentieel kan leiden tot het onderschatten van de moderatie van pijn door leeftijd gezien het feit dat een disproportionele cognitieve achteruitgang alleen waarneembaar is bij zeer oude leeftijd. Ten tweede kan de heterogene etiologie van pijn in de chronische pijngroep de interpretatie van resultaten bemoeilijken. Er werd niet gecontroleerd voor de pijnintensiteit, ondanks het feit dat dit een bekende voorspeller is voor het cognitief functioneren. In het toekomstige onderzoek wordt aanbevolen om pijnsyndromen te onderzoeken die zich zowel bij jonge als bij oude leeftijd voordoen, en een meer homogene onderzoeksgroep naar te streven.

Conclusie

Samenvattend werd er beperkte onderbouwing gevonden voor de veronderstelling dat bij de toenemende leeftijd de aanwezigheid van chronische pijn geassocieerd is met een disproportioneel grotere achteruitgang in executief functioneren. Daarnaast werd er na correctie voor intelligentie geen effect meer waargenomen van chronische pijn op executief functioneren. Voorlopige conclusie is derhalve dat executieve functies grotendeels intact zijn in chronische pijn. Echter, intelligentie speelt mogelijk een belangrijke rol in de relatie tussen chronische pijn en cognitief functioneren, en verklaart een groot deel van het effect van pijn. Meer onderzoek met goed gematchte groepen en een grotere sample bestaande uit een representatief aantal deelnemers uit de oudste patiëntengroep kan een beter inzicht geven in de aard van interactie tussen leeftijd en chronische pijn.

Referenties

- Apkarian, A., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R., Parrish, T. B., & Gitelman, D. R. (2004). Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density. *The Journal of Neuroscience*, 24, 10410-10415.
- Berryman, C., Stanton, T., Bowering, K., Tabor, A., McFarlane, A., & Moseley, G. (2013). Evidence for working memory deficits in chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154, 1181-1196.
- Berryman, C., Stanton, T., Bowering, K., Tabor, A., McFarlane, A., & Moseley, G. (2014). Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clinical Psychology Review*, 34, 563–579.
- Buckalew, N., Haut, M., Morrow, L., & Weiner, D. (2008). Chronic Pain Is Associated with Brain Volume Loss in Older Adults: Preliminary Evidence. *Pain Medicine*, 9, 240-248.
- Cook I.A., Leuchter A.F., Morgan M., Conlee, E.W., David, S., Lufkin, R. et al. (2002). Cognitive and physiologic correlates of subclinical structural brain disease in elderly healthy control subjects. *Archives of Neurology*, 59, 1612–1620.
- Fisk, J.E., & Sharp, C.A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: Updating, inhibition, shifting and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, pp. 874-890.
- Fjell, A. M., Westlye, L. T., Grydeland, H., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., ... Walhovd, K. B. (2013). Critical ages in the life course of the adult brain: nonlinear subcortical aging. *Neurobiology of Aging*, 34, 2239-2247.
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198.
- Gale, C., Deary, I., Cooper, C., & Batty, G. (2012). Intelligence in childhood and chronic widespread pain in middle age: the National Child Development Survey. *Pain*, 153, 2339-2344.
- Geha, P.Y., Baliki, M.N., Harden, R.N., Bauer, W.R., Parrish, T.B., & Apkarian, A.V. (2008). The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*, 60, 570–581.
- Hammes, J. (1971). *De Stroop Kleur-Woord Test: Handleiding*. Lisse: Swets & Zeitlinger.

- Head, D., Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., & Raz, N. (2008). Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in episodic memory. *Neuropsychology*, 22, 491–507.
- Higgins, D., Martin, A., Baker, D., Vasterling, J., & Risbrough, V. (2018). The Relationship Between Chronic Pain and Neurocognitive Function. *The Clinical Journal of Pain*, 34, 262-275.
- International Association for the Study of Pain. (1979). *IASP Pain Terms*. Geraadpleegd op <http://www.iasp-pain.org>.
- Jernigan, T., Archibald, S., Fennema-Notestine, C., Gamst, A., Stout, J., Bonner, J., & Hesselink, J. (2001). Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiology of Aging*, 22, 581-594.
- Jöud, A., Petersson, I., Jordan, K. L., Grahn, B., & Englund, M. (2014). Socioeconomic status and the risk for being diagnosed with spondyloarthritis and chronic pain: a nested case-control study. *Rheumatology International*, 34, 1291–1298.
- Karp, J.F., Reynolds, C.F., Butters, M.A., Dew, M.A., Mazumdar, S., Begley, A. E., Lenze, E. & Weiner, D. K. (2006). The Relationship Between Pain and Mental Flexibility in Older Adult Pain Clinic Patients. *Pain Medicine*, 7, 444–452.
- Klein, T., Endrass, T., Kathmann, N., Neumann, J., von Cramon, D., & Ullsperger, M. (2007). Neural correlates of error awareness. *NeuroImage*, 15, 1774-1781.
- Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D.A., Wood, P.B., Chizh, B.A., & Bushnell, M.C. (2007). Accelerated Brain Gray Matter Loss in Fibromyalgia Patients: Premature Aging of the Brain? *The Journal of Neuroscience*, 27, 4004-4007.
- Lamar, M., & Resnick, S. M. (2004). Aging and prefrontal functions: dissociating orbitofrontal and dorsolateral abilities. *Neurobiology of Aging*, 25, 553-558.
- Lee, D.M., Pendleton, N., Tajar, A., O’Neill, T.W., O’Connor, D.B., Bartfai, G., ...McBeth, J. (2010). Chronic widespread pain is associated with slower cognitive processing speed in middle-aged and older European men. *Pain*, 151, 3-4.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., & Howerter, A. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.
- Moayed, M., Weissman-Fogel, I., Tim V., S., Adrian P., C., Michael B., G., Bruce V., F., Karen, D. D. (2012). Abnormal gray matter aging in chronic pain patients. *Brain Research*, 1456, 82-93.

- Moriarty, O., McGuire, B. E., & Finn, D. P. (2011). The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology, 93*, 385-404.
- Oosterman, J. M., Vogels, R.L., van Harten, B., Gouw, A.A., Scheltens, P., Poggesi, A., ... Scherder, E.J. (2008). The role of white matter hyperintensities and medial temporal lobe atrophy in age-related executive dysfunctioning. *Brain and Cognition, 68*, 128–133.
- Oosterman, J. M., Derksen, L. C., van Wijck, A. J., Veldhuijzen, D. S., & Kessels, R. P. (2011). Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance. *The Clinical Journal of Pain, 27*, 70-75.
- Oosterman, J. M., Derksen, L. C., van Wijck, A. J., Kessels, R. P., & Veldhuijzen, D. S. (2012). Executive and attentional functions in chronic pain: does performance decrease with increasing task load? *Pain, 17*, 159-165.
- Oosterman, J. M., & Veldhuijzen, D. S. (2016). On the interplay between chronic pain and age with regard to neurocognitive integrity: Two interacting conditions? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 69*, 174-192.
- Papp, K.V., Kaplan, R.F., Springate, B., Moscufo, N., Wakefield, D.B., Guttmann, C.R., & Wolfson, L. (2014). Processing speed in normal aging: effects of white matter hyperintensities and hippocampal volume loss. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 21*, 197–213.
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of Visuospatial and Verbal Memory Across the Adult Life Span. *Psychology and Aging, 17*, 299-320.
- Reitan, R. (1955). The relation of the Trail making test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology, 19*, 393-394.
- Resnick, S. P., Kraut, M., Zonderman, A., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: A shrinking brain. *The Journal of Neuroscience, 23*, 3295-3301.
- Rodriguez-Raecke R., Ihle K., Ruether W., May A., & Niemeier A. (2009). Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *The Journal of Neuroscience, 29*, 13746-13750. doi:10.1523/JNEUROSCI.3687-09.2009.
- Roldán-Tapia, L., García, J., Cánovas, R., & León, I. (2012). Cognitive Reserve, Age, and Their Relation to Attentional and Executive Functions. *Applied Neuropsychology: Adult, 19*, 2-8.

- Schmand, B., Bakker, D., Saan, R., & Louman, J. (1991). De Nederlandse Leestest voor Volwassenen (NLV): een maat voor het premorbide intelligentieniveau. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 22, 15-19.
- Seminowicz, D. A., & Moayedi, M. (2017). The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *The Journal of Pain*, 1027-1035.
- Söderfjell, S., Molander, B., Johansson, H., Barnekow-Bergvist, M., & Nilsson, L.-G. (2006). Development and Aging: Musculoskeletal pain complaints and performance on cognitive tasks over the adult life span. *Scandinavian Journal of Psychology*, 47, 349-359.
- Suhr, J. A. (2003). Neuropsychological impairment in fibromyalgia: Relation to depression, fatigue, and pain. *Journal of Psychosomatic Research*, 55, 321-329.
- Van der Kloot, W.A., Oostendorp, R.A.B., Van der Meij, J., & Van den Heuvel, J. (1995). De Nederlandse versie van 'McGill pain questionnaire': een betrouwbare pijnvragenlijst. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 139, 669-673.
- Veldhuijzen, D. S., Sondaal, S. F., & Oosterman, J. M. (2012). Intact Cognitive Inhibition in Patients With Fibromyalgia but Evidence of Declined Processing Speed. *The Journal of Pain*, 13, 507-515.
- Verdejo-García, A., Lopez-Torrecillas, F., Calandre, E., Delgado-Rodríguez, A., & Bechara, A. (2009). Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 113-122.
- Verenso. *Multidisciplinaire Richtlijn Pijn. Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Deel 1*. Utrecht: Verenso 2011. Geraadpleegd op <https://www.verenso.nl/kwaliteit-en-richtlijnen/richtlijnendatabase/pijn>.
- Wechsler, W. (2014). *Wechsler Memory Scale - Fourth Edition - Nederlandse Bewerking. Technische Handleiding*. Amsterdam: Pearson Assessment and Information BV.
- Weiner, D.K., Rudy, T.E., Morrow, L., Slaboda, J., & Lieber, S. (2006). The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. *Pain Medicine*, 7, 60–70.
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120, 272-292.