

SAMENVATTING

SAMENVATTING

Achtergrond

Chronische pijn is een omvangrijk en groeiend probleem. Chronische pijn in het bewegingsapparaat staat bovenaan op de wereldranglijst van de meest belastende aandoeningen[1]. Ruim 2 miljoen Nederlanders lijden aan chronische pijn[2]. Chronische pijn wordt meestal gedefinieerd als pijn die langer aanhoudt dan 3 maanden[3]. De aandoening heeft negatieve gevolgen voor het dagelijks functioneren, de kwaliteit van leven en de psychische gezondheid van de patiënt[4,5]. De maatschappelijke kosten van chronische pijn lopen in Nederland op tot 20 miljard euro per jaar[6]. De huidige behandelingen lijken tot op heden matig effectief[7,8]. Om preventie en behandelingen te verbeteren, is allereerst meer kennis nodig over welke factoren bijdragen aan het ontstaan en het voortduren (beloop) van chronische pijn. Momenteel is dit vrijwel onbekend. Er is echter wel toenemend bewijs dat chronische pijn ontstaat ten gevolge van 'centrale sensitatie': een proces waarbij het centrale zenuwstelsel overprikkeld is geraakt en sneller of eerder reageert op zowel pijnlijke prikkels als prikkels die normaliter niet pijnlijk zijn[3]. Men veronderstelt dat zowel biologische als psychosociale factoren kunnen bijdragen aan centrale sensitatie, en dus aan chronische pijn[9,10]. Het algemene doel van dit proefschrift is daarom het bestuderen van biologische factoren (biologische stress-systemen en brain-derived neurotrophic factor) en psychosociale factoren (recente stress en jeugdtrauma) in relatie tot het ontstaan en beloop van chronische pijn. Daarnaast onderzoeken we als laatste onderdeel in dit proefschrift de rol van slaapproblemen en depressieve symptomen bij chronische pijn.

Biologische stress-systemen

Men veronderstelt dat het verstoord functioneren van biologische stress-systemen, in combinatie met blootstelling aan stressvolle gebeurtenissen, ten grondslag liggen aan centrale sensitatie, en dus aan chronische pijn[11]. Onder biologische stress-systemen wordt een samenspel van lichaamsprocessen verstaan in o.a. de hersenen, het bloed en de zenuwbanen, die geactiveerd worden wanneer er sprake is van bedreiging of stress. Deze biologische stress-systemen zijn het autonome zenuwstelsel, de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (kortweg: 'HPA-as'), en het immuunsysteem. Het autonome zenuwstelsel is het deel van het zenuwstelsel dat zelfstandig en automatisch verschillende organen aanstuurt (en b.v. de hartslag verhoogt). De HPA-as is een belangrijk hormonaal systeem dat de productie van cortisol uit de bijnierschors activeert. Cortisol is een 'stress-hormoon' dat het lichaam normaliter beschermt tegen gevaar, o.a. door vrijmaking van energie uit de spieren en het normaliseren van adrenaline. Het immuunsysteem, oftewel afweersysteem, produceert en remt de aanmaak van verschillende immuunmoleculen (waaronder cytokines zoals interleukin-6) om

adequaat te kunnen reageren op b.v. infecties. Een aantal voorgaande studies heeft reeds veranderingen in deze systemen aangetoond bij chronische pijn[11-14]. Deze studies hadden echter kleine steekproefgroottes, wat ten koste gaat van de betrouwbaarheid van de resultaten. Daarnaast werd er in deze studies niet altijd rekening gehouden met versturende factoren zoals bijvoorbeeld depressie, die ook invloed kunnen hebben op de biologische stress-systemen. Daarom wordt in dit proefschrift het functioneren van biologische stress-systemen vergeleken tussen mensen mét en zonder chronische pijn m.b.v. data van de grootschalige NESDA-studie, waarbij tevens rekening wordt gehouden met de invloed van factoren zoals depressie.

In **Hoofdstuk 1** van dit proefschrift wordt een uitgebreide theoretische achtergrond gegeven en worden de onderzoeksvragen gedefinieerd. Tevens wordt hier de methodologie van de studies beschreven. De definitie van chronische pijn in dit proefschrift is wijdverspreide pijn in zowel de rug, nek én gewrichten in de afgelopen 6 maanden ('chronic multi-site musculoskeletal pain'). Voor al de studies in dit proefschrift is gebruik gemaakt van gegevens van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). De onderzoeksresultaten worden gepresenteerd in Hoofdstuk 2 t/m 7.

Resultaten

Het autonome zenuwstelsel en chronische pijn

In een eerdere NESDA-studie, die geen deel uitmaakt van dit proefschrift, werd de relatie tussen het autonome zenuwstelsel en chronische pijn onderzocht. Zowel het sympathische deel (actief bij actie) als het parasympatische deel (actief bij herstel) van het autonome zenuwstelsel werd onderzocht in relatie tot de aanwezigheid en de ernst van chronische pijn (n=1574)[15]. Er werd geen relatie tussen het autonome zenuwstelsel en de aanwezigheid van chronische pijn aangetoond. Kortom, mensen mét en zonder chronisch pijn lijken niet in het functioneren van het autonome zenuwstelsel te verschillen[15]. Echter, binnen de groep mensen met chronische pijn werd er wél een relatie gevonden tussen het zenuwstelsel en de ernst van pijn. Dat wil zeggen, mensen met intensere chronische pijn hebben een lagere hartslagvariabiliteit dan mensen met minder intense chronische pijn. Een mogelijke verklaring is dat intense pijn een chronische stressor is die het herstel (parasympatische deel) van het zenuwstelsel negatief beïnvloedt (zie voor deze voorgaande NESDA-studie: [15]).

De hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) en chronische pijn

In dit proefschrift wordt allereerst de relatie onderzocht tussen het functioneren van de HPA-as en de aanwezigheid en de ernst van chronische pijn (n=1125) (zie **Hoofdstuk 2**). Het functioneren van de HPA-as wordt gemeten d.m.v. speekselonderzoek. Hieruit worden verschillende cortisolwaarden bepaald: de waarde direct na het ontwaken, de 1-uurs ochtendcurve, de avondwaarde, de dagcurve en het cortisolgehalte na de inname van dexamethason (een test die verstoorde functie van de negatieve feedbackloop van de HPA-as kan aantonen). De gemeten cortisolwaarden worden vergeleken tussen mensen mét en zonder chronische pijn. Hieruit blijkt dat mensen met chronische pijn lagere cortisolwaarden bij het ontwaken, in de avond en in de dagcurve laten zien. Dit wordt ook wel aangeduid als hypocortisolemie, en dit kan ontstaan door een continue activatie van de HPA-as ten gevolge van langdurige blootstelling aan stress. Uiteindelijk leidt deze langdurige activatie tot uitputting van de HPA-as, wat resulteert in een verlaagde cortisolproductie[16]. Een relatie tussen cortisol en de ernst van chronische pijn wordt niet gevonden. Tevens blijkt dat depressie en angststoornissen een belangrijk maskerend effect laten zien op de relatie tussen cortisol en chronische pijn. Dat wil zeggen dat hypocortisolemie bij het ontwaken en in de dagcurve alleen zichtbaar is bij mensen met chronische pijn zónder depressie en/of angststoornissen. Mensen met chronische pijn en óók een depressie of angststoornis laten geen veranderingen in cortisolwaarden zien. Dit komt doordat depressie en angststoornissen op hun beurt gerelateerd zijn aan een verhoogd ochtendcortisol[17-20]. In vervolgonderzoek naar de relatie tussen de HPA-as en chronische pijn is het dus van belang om rekening te houden met deze psychiatrische stoornissen.

Het immuunsysteem en chronische pijn

Vervolgens onderzoeken we de relatie tussen het immuunsysteem en de aanwezigheid en de ernst van chronische pijn (n=1632) (zie **Hoofdstuk 3**). In deze studie worden de bloedniveaus vergeleken van (1) basale immuunmoleculen en (2) de immuunrespons tussen mensen mét en zonder chronische pijn. De basale immuunmoleculen die worden bestudeerd zijn de cytokines interleukin-6 en tumor necrosis factor-alpha, en het levereiwit C-reactive protein (CRP). In eerste instantie laten mensen met chronische pijn verhoogde waarden van deze basale immuunmoleculen zien. Echter houdt deze relatie geen stand wanneer rekening wordt gehouden met de factoren body mass index (een maat voor overgewicht) en chronische ziekten, die beide bekend staan om het verhogen van de waarden voor basale immuunmoleculen[21,22]. De groep mensen met chronische pijn in onze studie heeft immers gemiddeld gezien een hogere body mass index en meer chronische ziekten (zoals cardiovasculaire ziekten) dan de groep zonder chronische pijn.

De immuunrespons wordt bepaald aan de hand van het meten van de reactie van 13 cytokines op stimulatie met lipopolysaccharide (LPS), een substantie die het immuunsysteem maximaal stimuleert. Voor de immuunrespons wordt wél een verhoogde waarde gevonden bij chronische pijn, zelfs nadat rekening werd gehouden met body mass index en ziekten. De reden hiervoor is wellicht dat de immuunrespons meer bepaald wordt door genetische factoren dan de basale immuunmoleculen[23]. Een verhoogde immuunrespons bij chronische pijn zou kunnen duiden op meer kwetsbaarheid voor b.v. ontstekingen. De ernst van chronische pijn blijkt in deze studie niet gerelateerd aan het immuunsysteem.

Biologische stress-systemen, psychosociale stress en het ontstaan van chronische pijn

In Hoofdstuk 2 en Hoofdstuk 3 zijn aanwijzingen gevonden voor veranderingen in de HPA-as en het immuunsysteem bij chronische pijn. Echter blijft de vraag of deze veranderingen in biologische stress-systemen aanwezig zijn vóórdat chronische pijn ontstaat en dus wijzen op een soort biologische kwetsbaarheid. Om dit te onderzoeken, wordt de hypothese getoetst dat biologische stress-systemen (het autonome zenuwstelsel, de HPA-as en het immuunsysteem), recente stress, of een combinatie van die twee, gerelateerd zijn aan het ontwikkelen van chronische pijn (zie **Hoofdstuk 4**). We selecteren een groep mensen zonder chronische pijn (n=2039). Vervolgens bepalen we het functioneren van de biologische stress-systemen en het aantal recente stressvolle gebeurtenissen (in de afgelopen 6 maanden). Dan wordt gemeten of de proefpersonen na 2 jaar, 4 jaar of 6 jaar chronische pijn hebben ontwikkeld. Uit deze studie blijkt dat de drie biologische stress-systemen niet gerelateerd zijn aan het later ontstaan van chronische pijn, ook niet in combinatie met recente stress. Dit betekent dat het waarschijnlijker is dat de eerder aangetoonde biologische veranderingen bij chronische pijn (hypocortisolemie en verhoogde immuunrespons) gevolgen zijn van chronische pijn in plaats van risicofactoren. Er lijkt dus in onze studie geen sprake te zijn van biologische kwetsbaarheid voor chronische pijn. Daarentegen is het doormaken van meerdere stressvolle gebeurtenissen wél gerelateerd aan een verhoogd risico op het ontwikkelen van chronische pijn. Met elke extra negatieve levensgebeurtenis die men meemaakt, neemt het risico op het ontwikkelen van chronische pijn met ongeveer 14% toe. Dit betekent dat psychosociale factoren een belangrijke bijdrage lijken te leveren aan de ontwikkeling van chronische pijn.

Biologische stress-systemen, psychosociale stress en het beloop van chronische pijn

Vervolgens onderzoeken we of biologische stress-systemen (het autonome zenuwstelsel, de HPA-as en het immuunsysteem), recente stress, of een combinatie van die twee, een rol spelen bij het beloop van chronische pijn (zie **Hoofdstuk 5**). We selecteren een groep mensen met chronische pijn (n=665).

Wederom bepalen we het functioneren van de biologische stress-systemen en het aantal recente stressvolle gebeurtenissen (in de afgelopen 6 maanden). Vervolgens wordt het beloop van chronische pijn gemeten tijdens de vervolgmetingen na 2 jaar, 4 jaar en 6 jaar. Het beloop is onderverdeeld in (1) aanhoudende chronische pijn en (2) verbetering van pijnklachten. Met verbetering wordt bedoeld dat tijdens tenminste één van de vervolgmetingen geen pijn in de nek, de rug én de gewrichten wordt gerapporteerd (in de 6 maanden voorafgaand aan deze vervolgmeting). Uit deze studie blijkt dat noch de biologische stress-systemen noch recente stress gerelateerd zijn aan het beloop van chronische pijn. Ook wordt geen relatie gevonden voor de combinatie van biologische stress-systemen en recente stress met het beloop van chronische pijn. Dit betekent dat er in de toekomst andere risicofactoren onderzocht zullen moeten worden, om uiteindelijk te kunnen bepalen wie kwetsbaar is voor langdurige pijnklachten en wie een gunstiger beloop zal hebben.

Brain-derived neurotropic factor, psychosociale stress en chronische pijn

Bij chronische pijn kunnen er veranderingen in het brein optreden[24]. Een stof in het brein die hierbij mogelijk een rol speelt is de brain-derived neurotrophic factor (BDNF)[25,26], die een stimulerende werking heeft op de groei en bescherming van zenuwcellen[11,27]. Men veronderstelt dat BDNF een rol speelt bij chronische pijn[28-30], en dat blootstelling aan stress deze relatie versterkt[31]. Daarom onderzoeken we of BDNF, stress (recente stress/jeugdtrauma), of een combinatie van die twee, gerelateerd zijn aan de aanwezigheid en de ernst van chronische pijn (n=1646) (zie **Hoofdstuk 6**). Een uniek aspect van onze studie is dat we BDNF op drie manieren meten: (1) als een gen bestaande uit DNA, (2) als hoeveelheid genexpressie (in hoeverre de genetische code wordt omgezet in het bijbehorende eiwit), en (3) als eiwitgehalte in het bloedserum. Wij bestuderen de Val⁶⁶Met variant van het BDNF-gen. Het Val⁶⁶Met genotype verandert de structuur van het BDNF-eiwit door de vorming van de aminozuren (bouwstenen voor een eiwit) valine (Val) en methionine (Met)[32]. De mogelijke allelcombinaties die een persoon kan hebben zijn Val/Met, Val/Val en Met/Met. Uit onze analyses blijkt dat het BDNF Val⁶⁶Met-genotype gerelateerd is aan de aanwezigheid van chronische pijn. Met andere woorden, dragers van het Met-allel (Val/Met of Met/Met) rapporteren vaker chronische pijn dan dragers van enkel Val-allelen (Val/Val). Dit betekent dat het BDNF-gen mogelijk een rol speelt in de genetische kwetsbaarheid voor chronische pijn. Dit zou echter bevestigd moeten worden in vervolgonderzoek waarin een breder scala aan genen wordt bestudeerd. De waarden voor BDNF-genexpressie en BDNF-serum waren onveranderd bij chronische pijn, waaruit blijkt dat zij niet alleen bepaald worden door het BDNF-gen (waarin wel een afwijking werd gevonden). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat deze waarden ook beïnvloed worden door andere genen dan het BDNF-gen, of door omgevingsfactoren of biologische factoren, zoals b.v. cortisol. Er wordt geen relatie tussen de

BDNF waarden en de ernst van chronische pijn gevonden in deze studie. Blootstelling aan stress blijkt geen invloed te hebben op de relatie tussen BDNF en pijn. Daarentegen is blootstelling aan stress wél onafhankelijk gerelateerd aan de aanwezigheid en de ernst van chronisch pijn. Dit betekent dat mensen met chronische pijn vaker recente stress en jeugdtrauma's rapporteren, en dat de hoogste niveaus stress en trauma gerapporteerd worden door de mensen met de meest intense chronische pijn.

Slaapproblemen, depressieve symptomen en het ontstaan van chronische pijn

Als laatste onderdeel in dit proefschrift onderzoeken we een ander oorzakelijk model van chronische pijn. Slaapproblemen zijn een veelvoorkomend probleem bij chronische pijnpatiënten[33]. Er zijn zelfs aanwijzingen dat verstoorde slaap, via een negatief effect op de stemming, kan leiden tot de ontwikkeling van chronische pijn[34]. Daarom is de vraagstelling in deze studie of slaapproblemen een risicofactor zijn voor het later ontwikkelen van chronische pijn, en of deze relatie afhankelijk is van de hoeveelheid depressieve symptomen (zie **Hoofdstuk 7**). We selecteren de groep mensen die geen chronische pijn hebben tijdens de eerste meting ("baseline") (n=1860), en bepalen hun slaapduur en de aanwezigheid van insomnia (slapeloosheid). Depressieve symptomen worden ook gemeten op baseline. Daarnaast wordt bepaald of deze symptomen veranderen over de periode van baseline tot de vervolgmetingen. De resultaten laten zien dat korte slaap (6 uur of minder vs. 7-9 uur) en insomnia beide gerelateerd zijn aan een verhoogd risico op het ontwikkelen van chronische pijn. Depressieve symptomen blijken deze relatie voor een aanzienlijk deel te verklaren, maar het effect tussen slaapproblemen en chronisch pijn blijft aanwezig. Ook blijkt dat depressieve symptomen (als baseline score en als toename over de tijd) een onafhankelijke risicofactor zijn voor het ontwikkelen van chronische pijn. Samengevat zijn dus insomnia, korte slaap en depressieve symptomen allemaal risicofactoren voor het ontwikkelen van chronische pijn. Dit betekent dat het leren omgaan met stress en de verbetering van stemming en slaap mogelijke aanknopingspunten zijn ter preventie van chronische pijn.

Discussie en Conclusie

Het laatste hoofdstuk van dit proefschrift eindigt met een samenvatting en een discussie van de belangrijkste bevindingen (zie **Hoofdstuk 8**). De belangrijkste conclusie is dat het functioneren van drie belangrijke biologische stress-systemen – het autonome zenuwstelsel, de HPA-as en het immuunsysteem – geen risicofactor is voor het ontwikkelen van chronische pijn. Er lijkt dus geen sprake te zijn van biologische kwetsbaarheid voor chronische pijn. Daarnaast blijken biologische stress-systemen en recente stress niet gerelateerd te zijn aan een slechter beloop van chronisch pijn.

Er zijn echter bij chronische pijn wél veranderingen in de biologische stress-systemen aangetoond: hypocortisolemie van de HPA-as en een verhoogde immuunrespons. Deze biologische veranderingen treden dus mogelijk niet vóór maar ná het ontwikkelen van chronische pijn op. Vervolgonderzoek zou dit moeten bevestigen. Daarnaast kan onderzocht worden of deze biologische gevolgen terug te dringen zijn door stressreducerende behandelingen (zoals b.v. cognitieve gedragstherapie of meditatie), en of deze behandelingen vervolgens ook een positief effect hebben op de pijn. Tevens blijkt uit dit proefschrift dat recente stress, slaapproblemen en depressieve symptomen een verhoogd risico op het ontwikkelen van chronische pijn met zich meebrengen. Preventieve programma's zouden zich dus kunnen richten op de verbetering van stemming en slaapgewoontes bij mensen die kwetsbaar zijn voor het ontwikkelen van chronische pijn (b.v. na een operatie of na diagnose met een andere chronische aandoening). Op deze manier is mogelijk de transitie van acute pijn naar chronische pijn te voorkomen, en het aantal mensen dat lijdt aan deze beperkende aandoening aanzienlijk terug te dringen.

References

- [1] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743-800.
- [2] Bala M, Bekkering T, Riemsma R, Harker J, Huygen F, Kleijnen J. Epidemiology of chronic pain in the Netherlands. Kleijnen systematic reviews Ltd, York, UK Centrum voor pijngeneeskunde van het Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, The Netherlands Grunenthal BV 2011.
- [3] Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: Future directions. *Arthritis Rheum* 2013;65:291-302.
- [4] Crofford LJ. Psychological aspects of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:147-155.
- [5] Outcalt SD, Kroenke K, Krebs EE, Chumbler NR, Wu J, Yu Z et al. Chronic pain and comorbid mental health conditions: independent associations of posttraumatic stress disorder and depression with pain, disability, and quality of life. *J Behav Med* 2015;38:535-543.
- [6] Dutch press release 22 november 2011 'Social Impact of Pain'. <http://www.dutchpainsociety.nl/files/persbericht-22-11-11.pdf>
- [7] Williams AC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD007407.
- [8] Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5:28.
- [9] Moseley GL, Butler DS. Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *J Pain* 2015;16:807-813.
- [10] Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2015;126:167-183.
- [11] Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci* 2009;14:5291-5338.
- [12] Geenen R, Bijlsma JW. Deviations in the endocrine system and brain of patients with fibromyalgia: cause or consequence of pain and associated features? *Ann N Y Acad Sci* 2010;1193:98-110.
- [13] Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:1-35.
- [14] Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain* 2009;10:777-791.
- [15] Barakat A, Vogelzangs N, Licht CM, Geenen R, MacFarlane GJ, de Geus EJ et al. Dysregulation of the autonomic nervous system and its association with the presence and intensity of chronic widespread pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1209-1216.
- [16] Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Lundberg U. Comparison of the cortisol awakening response in women with shoulder and neck pain and women with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology* 2012;37:299-306.
- [17] Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2010;35:1275-1286.
- [18] Abelson JL, Khan S, Liberzon I, Young EA. HPA axis activity in patients with panic disorder: review and synthesis of four studies. *Depress Anxiety* 2007;24:66-76.
- [19] Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van PJ, Derijk RH, Verhagen JC, van DR et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:617-626.
- [20] Vreeburg SA, Zitman FG, van PJ, Derijk RH, Verhagen JC, van DR et al. Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders. *Psychosom Med* 2010;72:340-347.
- [21] Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001;60:349-356.
- [22] Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-978.
- [23] de Craen AJ, Posthuma D, Remarque EJ, van den Biggelaar AH, Westendorp RG, Boomsma DI. Heritability estimates of innate immunity: an extended twin study. *Genes Immun* 2005;6:167-170.

- [24] Pelletier R, Higgins J, Bourbonnais D. Is neuroplasticity in the central nervous system the missing link to our understanding of chronic musculoskeletal disorders? *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:25.
- [25] Merighi A, Salio C, Ghirri A, Lossi L, Ferrini F, Betelli C et al. BDNF as a pain modulator. *Prog Neurobiol* 2008;85:297-317.
- [26] Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast* 2015;2015:504691.
- [27] Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006;361:1545-1564.
- [28] Obata K, Noguchi K. BDNF in sensory neurons and chronic pain. *Neurosci Res* 2006;55:1-10.
- [29] Nijs J, Meeus M, Versijpt J, Moens M, Bos I, Knaepen K et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets* 2015;19:565-576.
- [30] Laske C, Stransky E, Eschweiler GW, Klein R, Wittorf A, Leyhe T et al. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *J Psychiatr Res* 2007;41:600-605.
- [31] Elzinga BM, Molendijk ML, Oude Voshaar RC, Bus BA, Prickaerts J, Spinhoven P et al. The impact of childhood abuse and recent stress on serum brain-derived neurotrophic factor and the moderating role of BDNF Val66Met. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;214:319-328.
- [32] Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257-269.
- [33] Tang NK, Wright KJ, Salkovskis PM. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J Sleep Res* 2007;16:85-95.
- [34] Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain* 2013;14:1539-1552.