

Pijn en neurocognitieve stoornissen: stand van zaken en de weg nog te gaan

Pain and neurocognitive disorders: current state of the art and remaining challenges

Namens de Nederlandse groep Onderzoek naar Pijn bij Cognitieve stoornissen

Wilco P. Achterberg,^a Margot W. M. de Waal,^a Juanita Cheuk a Lam, Petra Crutzen-Braaksma,^c Annelore H. van Dalen-Kok,^d Paulien van Dam,^e Nanda C. de Knecht,^f Janine van Kooten,^g Frank Lobbezoo,^h Hanneke J. A. Smaling,ⁱ Gregory P. Sprenger,^j Jenny T. van der Steen,^k Carolien (N.J.) de Vries,^l Sandra M.G. Zwakhalen,^m Martin Smalbrugge,ⁿ Joukje M. Oosterman^o

^aAfdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

^bJ.M.J. (Juanita) Cheuk-ALam - Balrak, RN, MSc Nurse practitioner pijn geneeskunde Erasmus MC en voorzitter special interest group pijn en ouderen V&VN.

^cPetra Crutzen-Braaksma, postdoc onderzoeker Universitair Netwerk Ouderenzorg – UMCG, petra_braaksma@live.nl

^dAnnelore van Dalen-Kok, specialist ouderengeneeskunde Stichting Zorggroep Florence, promovendus LUMC, a.h.van_dalen@lumc.nl

^ePaulien van Dam, specialist ouderengeneeskunde Activite, Alphen aan de Rijn, en promovendus LUMC

^fNanda C. de Knecht, Coördinator Wetenschap Prinsentichting, n.de.knecht@prinsentichting.nl

^gJanine van Kooten, specialist ouderengeneeskunde Vivium Zorggroep, j.vankooten@vivium.nl

^hFrank Lobbezoo, hoogleraar orofaciale pijn en disfunctie, Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA), f.lobbezoo@acta.nl

ⁱHanneke J. A. Smaling, senior researcher, University Network for the Care sector Zuid-Holland, department Public Health and Primary Care, Leiden University Medical Center, h.j.a.smaling@lumc.nl

^jGregory P. Sprenger, Neuropsycholoog Amstelring en promovendus LUMC, gsprenger@amstelring.nl

^kJenny T. van der Steen, universitair hoofddocent, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde, Leiden; en Radboud universitair medisch centrum, afdeling Eerstelijngeneeskunde, Nijmegen. Email jtvandersteen@lumc.nl

^lCarolien (N.J.) de Vries, logopedist/klinisch linguïst Topaz en promovendus LUMC, n.j.de_vries@lumc.nl

^m Sandra M.G. Zwakhalen, Hoogleraar Verplegingswetenschap, Maastricht University, S.Zwakhalen@maastrichtuniversity.nl

ⁿ Martin Smalbrugge, specialist ouderengeneeskunde, senior onderzoeker, afdeling ouderengeneeskunde, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam Public Health research institute, Amsterdam UMC - Vrije Universiteit, Amsterdam.

m.smalbrugge@amsterdamumc.nl

^o Afdeling Neuro- en Revalidatiepsychologie, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit, Nijmegen.

Correspondentieadres: Wilco Achterberg. W.p.achterberg@lumc.nl

Pijn en neurocognitieve stoornissen: stand van zaken en de weg nog te gaan

Samenvatting

Cognitieve stoornissen kunnen de beleving van pijn veranderen en de diagnostiek en behandeling bemoeilijken. In deze review wordt vanuit een interdisciplinair perspectief de epidemiologie van pijn bij cognitieve stoornissen en de stand van zaken besproken, en samengevat waar de kennishiaten nog liggen. Dit wordt gedaan vanuit vier domeinen, namelijk *1) biologie en neuropathologie, 2) beoordeling en assessment, 3) behandeling en management, en 4) contextuele factoren zoals organisatie en opleiding*. De kennishiaten bij deze 4 domeinen zijn: 1) (Biologie): Hoe verandert de pijnervaring en de uiting van pijn bij de verschillende vormen van cognitieve stoornissen? Wat zijn de oorzaak en de gevolgen van pijn in deze groepen? 2) (Assessment): Hoe herkennen, beoordelen en meten we pijn goed, als zelfrapportage niet betrouwbaar is? 3) (Behandeling): Welke behandelingen voor pijn zijn effectief? Hoe kun je die goed interdisciplinair uitvoeren? Hoe zorgen we voor goede implementatie van pijn meten en pijnbehandeling? Vooral ook van niet-farmacologisch behandelen, hoe kunnen we observaties tussen verschillende disciplines, of tussen familie en zorgverleners, beter communiceren zodat herkenning van pijn, en monitoring/evaluatie van behandeling wordt verbeterd? 4) (Contextueel): Wat kunnen we in het onderwijs doen om meer begrip, kennis en vaardigheden op dit gebied te ontwikkelen?

Kernwoorden: Pijn, cognitieve stoornissen, dementie, diagnostiek, behandeling.

Abstract

The detection and treatment of pain is hampered by cognitive disorders. In this review we discuss the epidemiology of pain in cognitive disorders, and elaborate further on the current state of the art on pain in these populations. We will specifically highlight current gaps and recommendations for the future for the following knowledge domains: 1) *Biology and neuropathology*, 2) *Assessment and evaluation*, 3) *Treatment and management*, and 4) *Contextual factors such as the organization and education*. We identify the following knowledge gaps: 1) (Biology): Do pain experience and pain expressions change in different types of cognitive disorders, and how? 2) (Assessment): How to recognize, evaluate and assess pain, in case the self-report of pain is no longer reliable? 3) (Treatment): Which treatment possibilities are effective? How can we organize this in an interdisciplinary way? And how to monitor this? How can we ensure proper implementation of pain assessment and treatment in clinical practice? Specifically with regard to non-pharmacological treatment, how can we communicate observations from different disciplines, family members and clinicians to improve the detection of pain as well as treatment monitoring/evaluation? 4) (Contextual): How can we increase knowledge and skills on pain in cognitive impairment within educational training?

Keywords:

Pain

Dementia

Cognitive impairment

Assessment

Treatment

Inleiding

Zelfrapportage van pijn vormt de gouden standaard bij pijnmetingen, en is daardoor sterk afhankelijk van het vermogen om verbaal over de pijn te kunnen communiceren [1]. Hierdoor is het kunnen vaststellen en interpreteren van pijn bij mensen met cognitieve stoornissen een enorme uitdaging. De laatste decennia is, mede door Nederlandse onderzoekers, onze kennis omtrent pijnverwerking, pijnbeleving en pijnherkenning in deze groep gegroeid. Desondanks blijven er nog een aantal zeer belangrijke vragen onbeantwoord, vragen waarop de antwoorden juist zo nodig zijn om de pijnbehandeling te optimaliseren.

In dit artikel starten we met een korte introductie over de prevalentie en oorzaken van pijn bij mensen met een cognitieve stoornis. Daarna geven we een kort overzicht van de huidige kennis over pijn bij mensen met een cognitieve stoornis, en gaan we uitgebreid in op knelpunten die optimale zorg beperken en in onze ogen de hoogste prioriteit moeten krijgen. Hierbij houden we de volgende indeling in vier domeinen aan, te weten: 1) Biologie/neuropathologie, 2) Beoordeling/assessment, 3) Behandeling/management en 4) Contextuele factoren, zoals organisatie en opleiding, en ook ethische aspecten.

Hoe vaak komt pijn voor bij mensen met cognitieve stoornissen?

Wij weten niet exact hoe neuropathologische veranderingen de pijnbeleving beïnvloeden, maar we zien in klinische studies hier duidelijke aanwijzingen voor. Zo worden er sterk variërende pijn prevalentiecijfers bij klinische studies naar mensen met neurologische aandoeningen gevonden. Dit kan samenhangen met de manier waarop de data verzameld worden, zoals via zelfrapportage, observaties, of beide. Daarnaast hangt de prevalentie ook af van de leeftijd en aanwezigheid van co-morbiditeit en multi-morbiditeit bij de doelgroep. In een Nederlandse systematische review werden gemiddelde pijn prevalenties gevonden van 46% bij Alzheimer dementie, 56% bij vasculaire dementie en 54% bij de mengvorm van de ziekte van Alzheimer met vasculaire dementie [2]. Uit twee grootschalige onderzoeken is verder gebleken dat de prevalentie bij mensen met een verstandelijke beperking volgens verzorgers (familieleden en voornamelijk personeel van zorginstellingen) ongeveer 1 op de 6 is [3,4].

Welke oorzaken en typen van pijn zijn er in deze groepen?

Pijn bij ouderen met een cognitieve stoornissen

Veel ouderen hebben pijn die voortvloeit uit het bewegingsapparaat, door artrose. Ook pijn die secundair is aan andere ziektes komt veelvuldig voor, zoals bij obstipatie, decubitus wonden, en behandelprocedures zoals wondbehandeling en catheterisatie. Een ander voorbeeld hiervan is pijn in de borstkas bij ernstige COPD [5]. De meeste soorten of oorzaken van pijn komen bij ouderen, en dus ook bij mensen met dementie, vaker voor dan bij jongere mensen. De meeste pijnsyndromen bij ouderen zijn van origine nociceptief van aard. Neuropathische pijn komt echter ook veel voor, zoals post-herpetische neuralgie, fantoompijn en centrale pijn na een Cerebrovasculair Accident (CVA) of bij vasculaire dementie.

Pijn bij mensen met een verstandelijke beperking

Mensen met verstandelijke beperking hebben vaak een verhoogd risico op pijn gerelateerd aan onder andere beweging (zoals bij cerebrale parese [6]), zelfverwonding [7] en

psychofarmaca (bijwerkingen zoals obstipatie [8]). Er is een groeiende interesse naar oncologische pijn bij mensen met een verstandelijke beperking [9,10]: de combinatie van toenemende leeftijd, lagere deelname aan bevolkingsonderzoek, onvoldoende fysieke activiteit en genetische syndromen verhoogt het risico op kanker in deze doelgroep, maar moeizame herkenning van symptomen zoals pijn resulteert in latere diagnoses van kanker.

Orofaciale pijn bij deze groepen

Een bijzondere plaats neemt de orofaciale pijn in. Orofaciale pijn is geassocieerd met de harde en zachte weefsels van de mond en het gezicht, en kan zowel nociceptief als neuropathisch van aard zijn [11]. Orofaciale pijn komt veelvuldig voor in de algemene populatie: zowel in de algemene bevolking als bij ouderen bedraagt de prevalentie ongeveer 20% [12,13]. Ook bij ouderen met dementie is een dergelijk percentage gevonden [14,15], in Nederland heeft 1 op de 4 mensen met dementie orofaciale pijn [14]. Bij jong-volwassenen met verstandelijke beperking werd pijn tijdens kaakbewegingen gerapporteerd door 32% [16], en werd er geen afwijkende pijndrempel gevonden tijdens meting van kauwspieren bij kinderen [17]. In de meeste onderzoeken is de prevalentie van dentale pijn hoger in kinderen met verstandelijke beperking dan in kinderen zonder verstandelijke beperking [18,19].

1. Biologie van pijn bij neurocognitieve stoornissen

Bij de verwerking van nociceptieve prikkels is een complex netwerk van hersengebieden betrokken. Zo zijn o.a. de laterale thalamus en primaire en secundaire somatosensorische cortex betrokken bij het verwerken van sensorisch-discriminatieve aspecten, terwijl verschillende gebieden, waaronder de mediale thalamus en meer frontale hersengebieden (o.a. de prefrontale cortex en anterieure cingulate cortex) betrokken zijn bij het verwerken van de affectief-motivationale en cognitief-evaluatieve aspecten [20,21]. Dit netwerk aan hersengebieden laat forse veranderingen zien bij verschillende aandoeningen waarbij cognitieve problematiek speelt [22-25], wat een direct effect heeft op hoe pijn ervaren en/of gerapporteerd wordt. Verschillende studies bij patiënten met cognitieve stoornissen hebben aangetoond dat deze patiënten minder pijn rapporteren, en dat de pijnrapportage bovendien afneemt naarmate de cognitieve problemen toenemen. Deze bevindingen zijn bijvoorbeeld gerapporteerd in studies bij patiënten met dementie als gevolg van de ziekte van Alzheimer [26-28] en bij patiënten met de ziekte van Huntington [29]. Ook experimenteel werk heeft laten zien dat de pijntolerantie toenam bij deze groepen patiënten [30-32], en meer recentelijk dat zowel de pijndrempel als pijntolerantie toenam bij patiënten met een frontotemporale dementie [33]. Alhoewel dit mogelijk duidt op een verminderde verwerking van pijn of een afname in de rapportage van pijn bij cognitieve stoornissen, spreken verschillende bevindingen dit ook tegen. Zo hebben studies een hogere pijnreactie gerapporteerd gemeten door middel van observatie van gezichtsuitdrukkingen [34-38], een versterkte respons in de hersenen gemeten met fMRI [39,40], en zelfs experimentele pijntolerantie studies laten zien dat er mogelijk een toegenomen pijnbeleving is bij bijvoorbeeld patiënten met de ziekte van Alzheimer [41,42]. Tevens speelt de onderliggende neuropathologie een belangrijke rol in de richting (positief of negatief) van het effect op pijnrapportage, wat bijvoorbeeld blijkt uit de toename in pijnrapportage in patiënten met een vasculaire dementie [43,44], mogelijk gerelateerd aan de vele witte stofafwijkingen bij deze patiënten [45,46]. Een toegenomen pijngevoeligheid wordt ook gerapporteerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson [47] en met multiple sclerose [48].

Deze studies laten heterogeniteit zien in de bevindingen in klinische en experimentele pijnstudies, zowel tussen als binnen de verschillende ziektebeelden die gepaard gaan met cognitieve stoornissen. Eenzelfde heterogeniteit wordt gevonden in studies die meer in detail kijken naar de relatie tussen klinische pijnrapportage en diverse cognitieve functies. Hierbij wordt een afname in diverse cognitieve functies, waaronder geheugenfuncties, gerelateerd aan een afname in klinische pijnrapportage [46,49], maar wordt een afname in executieve controlefuncties zowel aan een afname [50] als aan een toename in pijnrapportage [46,51] en interferentie door de pijn [52] gerelateerd. Tevens vinden sommige studies helemaal geen relatie tussen het cognitieve functioneren en pijnrapportage [53]. Deels kan dit mogelijk verklaard worden doordat er bij verschillende ziektebeelden, verschillende onderdelen van het pijnverwerkingssysteem aangedaan – en daaraan gerelateerd verschillende cognitieve functies al dan niet verstoord zijn. Er zijn tot op heden echter nog maar weinig studies die expliciet de onderliggende hersenschade of -dysfunctie hebben gerelateerd aan een mogelijke verandering in pijnervaring en -rapportage. Tevens is nog onduidelijk hoe en waarom bepaalde neuropathologie al dan niet effect op de mate van pijnrapportage heeft. Een mooi voorbeeld hiervan is de hierboven genoemde associatie van een verhoogde pijnrapportage bij meer witte stof afwijkingen. Als witte stof afwijkingen een logische verklaring vormen voor de toename in pijnrapportage bij mensen met vasculaire schade, waarom vinden we deze toename dan niet structureel bij andere beelden waar witte stof schade vaak voorkomt, waaronder mensen met de ziekte van Alzheimer of een mengbeeld waarbij sprake is van de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie [36,54]?

Dit demonstreert een groot hiaat in de literatuur: er zijn nog te weinig studies naar de mogelijke veranderingen in de rapportage en ervaring van pijn bij verschillende ziektebeelden, en welke neurocognitieve veranderingen hieraan ten grondslag liggen. De studies die er zijn, richten zich vooral op patiënten met de ziekte van Alzheimer [27,28,34,35,55,56], de ziekte van Parkinson [57,58], of maken geen onderscheid in onderliggende neuropathologie [36-38,46,49]. Tot nu toe keek slechts één studie naar experimentele pijngevoeligheid bij frontotemporale dementie [33], twee naar experimentele pijngevoeligheid bij progressieve supranucleaire paralyse [59,60] en zijn zeer recent 2 studies verschenen die dit bij vasculaire dementie onderzocht hebben [61,62]. Bij andere vormen zoals Lewy body dementie, is tot op heden geen enkele experimentele pijnstudie gedaan [63]. Ook zijn er slechts enkele studies die gekeken hebben naar de mate van pijn gemeten door klinische pijnrapportage bij deze groepen [44,50,64-66].

Door het gebrek aan kennis blijft het momenteel onduidelijk hoe de resultaten te interpreteren, en in het bijzonder blijft onduidelijk in hoeverre een verminderde pijnrapportage daadwerkelijk weerspiegelt dat men minder pijn ervaart. Bij een aantal ziektebeelden is inderdaad gevonden dat de bottom-up verwerking van nociceptieve prikkels mogelijk is veranderd [67]. Bij verstandelijke beperking zijn er voor sommige genetische syndromen aanwijzingen voor afwijkende pijnbeleving vanuit het centrale zenuwstelsel, zoals de insula of hypothalamus bij Prader-Willi [68], en het perifere zenuwstelsel, zoals trager herstel van zenuwschade bij Fragiele-X muismodellen [69]. Tegelijkertijd is gevonden dat niet direct een verminderde pijngevoeligheid, maar vooral een vertraagde verwerking van nociceptieve prikkels een rol speelt bij verschillende ziektebeelden [70-73]. Mogelijk heeft deze vertraagde verwerking ook een rol gespeeld in eerdere experimentele studies waarbij een verhoogde drempel en tolerantie voor pijn werden gevonden. Daarnaast weten we dat

top-down modulatie van pijn afneemt bij het ouder worden [74], maar het is nog onduidelijk in welke mate hiervan sprake is bij verschillende ziektebeelden. We weten alleen dat er bij patiënten met de ziekte van Huntington [73] en bij patiënten met de ziekte van Parkinson [75] geen bewijs gevonden is voor een verminderde pijn modulatie ten opzichte van gematchte, gezonde personen.

Tevens vormt het diagnosticeren van een neurocognitieve stoornis zelf een uitdaging binnen de populatie ouderen of bij een ontwikkelingsstoornis. Een eenduidige oorzaak van een neurocognitieve stoornis is lang niet altijd vast te stellen, of er is bijvoorbeeld sprake van een mengbeeld (zoals een combinatie van Alzheimer en vasculaire dementie). Daarnaast is er sprake van late diagnostiek, bijvoorbeeld doordat de klachten als passend bij de leeftijd worden beschouwd of door het ontbreken van kennis en/of middelen bij bijvoorbeeld de huisarts.

Dit tezamen laat zien dat een gedetailleerde analyse, waarbij de complexiteit van de verwerking van nociceptieve prikkels en de totstandkoming van pijnervaring bij verschillende ziektebeelden in kaart gebracht wordt, hard nodig is om inzicht te krijgen in het effect van neurocognitieve stoornissen op de pijnervaring en –rapportage. Gezien de problemen omtrent het stellen van een diagnose, is een aantrekkelijke optie om primair te kijken naar de precieze aangedane cognitieve functies alsmede de onderliggende hersenstructuren, niet de diagnose an sich. Echter is er nog veel meer onderzoek nodig voordat we een directe vertaalslag tussen cognitieve functies en hersenstructuur- en functie enerzijds en de pijnervaring en –rapportage anderzijds kunnen maken.

2. Beoordeling van pijn bij cognitieve stoornissen

Bij pijn is het altijd belangrijk om een uitgebreid assessment te doen, waarbij ook de context, en de gevolgen van pijn worden meegenomen. Wij zullen ons echter nu richten op de herkenning en beoordeling van de pijn zelf.

Zelfrapportage instrumenten

Bij cognitieve beperkingen wordt de mogelijkheid om een klassiek zelfrapportage pijnmeetinstrument (zoals de Visueel Analoge Schaal (VAS), Numeric Rating Scale (NRS), Verbal Rating Scale (VRS) of een gezichtenschaal) goed in te vullen soms ernstig beperkt. Uit onderzoek blijkt wel dat een groot aantal patiënten een bepaalde vorm van zelfrapportage kan uitvoeren. [76,77]. Daarentegen zijn er ook patiënten voor wie deze instrumenten te abstract zijn omdat deze veel cognitieve evaluatie vragen. Bij minder ernstige cognitieve beperking is het echter goed om te evalueren welke testen nog wel begrepen worden, en vaak blijkt een van deze instrumenten nog wel gebruikt te kunnen worden na een goede analyse van het begrip van de patiënt. Gestandaardiseerde begripstoetsen [78] en meer intuïtieve schaalvormen zoals pyramides [79] zijn pogingen om alternatieven te bieden.

Pijnobservatie instrumenten

Herkenning en meten van pijn op basis van andere methoden dan zelfrapportage is belangrijk voor mensen die het vermogen kwijt zijn geraakt om daar zelf verbaal over te communiceren. Naast verbale uitingen, kan pijn ook als vocalisatie, zoals schreeuwen, worden geuit [80]. Ook verschillende lichaamsbewegingen, zoals mank lopen, kunnen specifiek voorkomen bij

pijn [81]. Tenslotte zijn gezichtsuitdrukkingen bijzonder valide als uiting van pijn, ook bij mensen met cognitieve stoornissen zoals dementie [82]. Op basis van deze uitingsvormen zijn er verschillende pijnobservatie meetinstrumenten ontwikkeld [83], die merendeels gebaseerd zijn op de vocalisaties, lichaamsbewegingen en gezichtsuitdrukkingen. Dit zijn ook de elementen die bij herkenning van pijn bij mensen met een verstandelijke beperking van belang zijn [84]. De grote aantal ontwikkelde meetschalen staat echter niet in verhouding tot de meestal beperkte wetenschappelijke robuustheid, beperkte en gebrekkige doorontwikkeling en teleurstellende implementatie in de praktijk. Betrouwbaarheid, validiteit, gebruiksvriendelijkheid en gevoeligheid voor verandering is voor de meeste instrumenten beperkt onderzocht, ook omdat dit onderzoek nogal wat uitdagingen kent. Voor de Nederlandse situatie waren tot voor kort vooral de Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale, Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate – Dutch (PACSLAC-D) en Rotterdam Elderly Pain observation Scale (REPOS) de best beschikbare en meest gebruikte schalen [1]. Recentelijk is de REPOS gevalideerd voor volwassenen met verstandelijke beperking [85]. Validatie onderzoek loopt in Groningen naar een REPOS versie voor (zeer) ernstige meervoudige verstandelijke beperking.

In het kader van een Europese studie, Pain Assessment in Patients with Impaired Cognition, is in 2011 een proces begonnen om met als basis de reeds ontwikkelde en onderzochte meetschalen, één zogenaamde samengestelde ‘Meta-tool’ te maken met de beste items uit de meest onderzochte bestaande schalen. De onderzoeksgroep bestond uit collega’s uit 16 Europese landen en Israël, vele verschillende soorten disciplines, werkzaam in het laboratorium en de kliniek. Dit heeft na verschillende onderzoeken, kwalitatief en kwantitatief, experimenteel en klinisch, in verschillende patiëntengroepen, geleid tot een schaal die bestaat uit de vijf beste items uit elk van de drie domeinen: vocalisaties, lichaamsbewegingen en gezichtsuitdrukkingen. Deze schaal, de Pain Assessment in Impaired Cognition-15 items (PAIC15) [86], is op dit moment in acht talen beschikbaar [87].

Naast dat er verschillende studies zijn uitgevoerd naar betrouwbaarheid en validiteit van de PAIC15, zijn er ook materialen ontwikkeld om de implementatie te vergemakkelijken. Zo is er een website met informatie, wetenschappelijke publicaties, een gratis beschikbare E-learning (zie ook [87]), en een website met een toolbox om implementatie te vergemakkelijken, zie <https://huisartsgeneeskunde-umcg.nl/toolbox-pijn>. Recent is er ook een gevalideerde drempelwaarde voor PAIC15 bepaald, waarbij een score van 3 of hoger duidt op de aanwezigheid van pijn [77].

Tijdens deze ontwikkeling is ook gekeken naar de bruikbaarheid bij specifieke pijn aandoeningen, zoals orofaciale pijn. Daarom is de Orofacial Pain Scale for Non-Verbal Individuals (OPS-NVI) ontwikkeld, die deels is afgeleid van de PAIC15 [88]. De psychometrische eigenschappen van dit instrument zijn veelbelovend [88,89] en momenteel wordt er gestudeerd op de mogelijkheden voor implementatie van de OPS-NVI in de ouderenzorg. Er is behoefte om dit instrument eveneens te gaan gebruiken in de gehandicaptenzorg.

Autonome reacties

Autonome reacties op pijn, zoals verhoging van de hartslag of bloeddruk, zijn tot nu toe over het algemeen van beperkt klinisch nut. Deze klassieke autonome reacties blijken in het lab bij

mensen met dementie af te nemen en zijn ze niet sensitief voor de detectie van pijn bij mensen met verstandelijke beperking vergeleken met een controlegroep zonder verstandelijke beperking [90]. Echter, vanwege de beperkte generaliseerbaarheid van experimenteel onderzoek naar uitsluitend acute pijn, is toegepast onderzoek met gevoeligere methoden in ontwikkeling om bij mensen met verstandelijke beperking en bij mensen met dementie, autonome pijnreacties te integreren in een smartphone applicatie [91]. Ook het monitoren en interpreteren van stressreacties als maat voor pijn [92] biedt perspectief met technologische wearables biedt perspectief voor betere pijnherkenning.

Gedrag en motoriek

Opvallend is de relatie tussen gedragsproblemen en pijn bij mensen met een cognitieve stoornis. Interventiestudies laten zien dat pijn interventies agitatie verminderen [93]. Pijninterventies, zoals pijnmedicatie, hebben effect hebben op gedrag, maar ook hebben gedragsinterventies, zoals muziektherapie, effect op pijn [94]. Dit alles wijst op een complexe en reciproke relatie, waar gedrag het gevolg kan zijn van pijn en vice versa, hetgeen een complexe nadere analyse behoeft.

Andere neurodegeneratieve ziektebeelden, zoals de ziekte van Huntington of de ziekte van Parkinson, gaan gepaard met motorische stoornissen, ook in het gelaat, wat pijnherkenning via gezichtsuitdrukkingen bemoeilijkt [95]. Recent onderzoek liet overigens zien dat patiënten met Huntington (en ook mensen met verstandelijke beperking) sterke gezichtsuitdrukkingen laten zien na een experimentele pijn prikkel [96]. De uitdaging is hier dus vooral om gezichtsuitdrukkingen ten gevolge van een neurologische aandoeningen klinisch te onderscheiden van de gezichtsuitdrukkingen ten gevolge van pijn. Ook bij afasie na het doormaken van een beroerte kan de herkenning van pijn lastig zijn [97], aangezien gezichtsuitdrukkingen, verbale expressie, en lichaamsbewegingen, aangedaan en beperkt kunnen zijn. Lichamelijke pijnuitingen zoals een hand terugtrekken zijn echter niet altijd mogelijk bij een ernstige meervoudige beperking, waardoor aangepaste observatielijsten nodig zijn [96,98]. Vanwege atypische pijnreacties (zoals lachen) en het gebruik van pijngeluiden ook bij andere emoties, bestaat er een risico van diagnostisch overschaduw: (probleem)gedrag wordt geïnterpreteerd als onderdeel van verstandelijke beperking in plaats als pijnuiting [99]. Complicerende factoren bij verstandelijke beperking zijn: 1) zelfverwondend gedrag, dat zowel oorzaak als gevolg kan zijn van pijn [100], en 2) dementie, dat tot vijf keer vaker voorkomt bij een verstandelijke beperking, waardoor baseline metingen van pijngedrag nodig zijn om pijn als oorzaak van gedragsverandering te herkennen [101].

Technologische innovaties/hulpmiddelen bij pijn observaties en pijn herkenning

Naast de observatie, spelen technologische ontwikkelingen in ieder geval theoretisch een mogelijke rol bij de herkenning van pijn. Er wordt onderzoek gedaan naar automatische monitoring van gezichtsuitdrukkingen [102,103], soms gecombineerd met biologische data zoals ECG, EEG of actigrafie [104]. Met behulp van algoritmes (artificiële intelligentie en machine learning) wordt in het laboratorium bij jonge mensen gepoogd te leren wanneer er sprake is van pijn [105]. De stap naar het 'oude' gezicht met rimpels, de stap naar een bewegende patiënt, of naar een andere omgeving dan een laboratorium zoals een woonkamer, lukt technisch nog niet goed. Multidisciplinaire samenwerking is essentieel voor de doorontwikkeling van deze manier van pijn herkennen. Dat geldt ook voor initiatieven bij mensen met verstandelijke beperking, zoals: 1) autonome pijnreactie meting met 'slimme

sokken' [106] en 2) de inzet van de kunstmatige intelligentie techniek text mining om elektronische cliëntendossiers te doorzoeken op indicatoren van oncologische pijn [107].

Het is belangrijk om ook aandacht te besteden aan het zoeken naar de oorzaak van de pijn. Vanwege de communicatieve en cognitieve problemen is dit ook lastiger, en dat kan bijvoorbeeld leiden tot ongewenst late diagnostiek van aandoeningen die alleen behandelbaar zijn als ze tijdig worden gevonden.

Tot slot willen we aandacht vragen voor nog veel validiteitsvragen omtrent het meten van pijn die nog niet afdoende beantwoord zijn, zoals: wat is de gouden standaard, hoe is de gebruiksvriendelijkheid in de praktijk, wat zijn de verschillen in het observeren van chronische versus acute pijn, en wat is de praktijkwaarde van het gebruik van technologische hulpmiddelen?

3. Behandeling/management

Onderbehandeling?

Bevindingen over de mate en kwaliteit van pijnbehandeling bij mensen met een cognitieve stoornis verschillen [108]. Auteurs van overzichtsartikelen zijn het er over het algemeen over eens dat pijn, en de oorzaak van pijn, bij deze doelgroep niet goed herkend worden en niet (adequaat) behandeld worden, zowel in de thuis-, verpleeghuis- als ziekenhuissetting [109]. Dat geldt ook voor mensen met een afasie [97]. Een overzichtsstudie laat zien dat bij dezelfde aandoening, mensen met een cognitieve beperking over het algemeen minder opioïden krijgen [110]. Daartegenover staat dat in enkele Scandinavische landen het gebruik van opioïden bij mensen met dementie sterk is gestegen, waarbij met name in Denemarken sprake was van een zodanig hoog gebruik dat daar kamervragen over zijn gesteld [111]. Het beschikbaar komen van gemakkelijk toedienbare pleisterapplicaties (buprenorfine en fentanyl) heeft er ook toe geleid dat scherpe indicatiestelling, monitoring en evaluatie in gevaar is gekomen [112].

Ook in onderzoek bij mensen met verstandelijke beperking en de ziekte van Huntington worden aanwijzingen voor onderbehandeling van pijn gerapporteerd [3,29,113]. Gevolgtrekkingen in onderzoeken over cognitieve stoornissen worden echter soms uitsluitend gebaseerd op minder pijnmedicatie, terwijl terughoudendheid in voorschrijven gerelateerd kan zijn aan polyfarmacie zoals de interactie met psychofarmaca [114]. Zonder beschouwing van niet-farmacologische pijninterventies blijven uitspraken over onderbehandeling onzeker. Wel is duidelijk dat er in deze doelgroepen meer onderzoek nodig is naar de bruikbaarheid van deze niet-farmacologische behandelmethoden- zie ook later.

Farmacologische pijnbehandeling

Paracetamol is, tenzij er sprake is van ernstig leverlijden of alcoholverslaving, een relatief veilig en effectief middel voor nociceptieve pijn. NSAID's en zwakke opioïden zoals codeïne en tramadol hebben bij ouderen met dementie een onduidelijke werking en daarnaast erg veel bijwerkingen, waardoor terughoudendheid wordt gevraagd bij het voorschrijven van deze middelen. Er is bij ernstige nociceptieve pijn zeker een plaats voor sterkere opioïden, zoals morfine, oxycodon, fentanyl en buprenorphine, ondanks dat er bij ouderen veel bijwerkingen zijn, die dus goed moeten worden gemonitord. Bij neuropathische pijn is er plaats voor nortryptiline, carbamazepine, gabapentine en pregabaline, waar ook dit moet steeds

plaatsvinden onder strenge monitoring en evaluatie van werking en bijwerkingen. Een van de weinige studies naar de effecten in de praktijk bij mensen met dementie in het verpleeghuis, liet zien dat buprenorfine veel bijwerkingen gaf, met name bij gelijktijdig gebruik van antidepressiva [115]. In onderzoek naar pijn bij mensen met verstandelijke beperking neemt de aandacht sterk toe voor de farmacologische complexiteit van pijnmedicatie, zoals genetische afwijkingen en de interactie met psychofarmaca [114].

Natuurlijk is het ook belangrijk dat er geen onjuiste medicamenteuze behandeling gekozen wordt, zoals NSAID's bij chronische neuropathische pijn.

Niet-farmacologische pijnbehandeling

Polyfarmacie komt relatief vaak voor bij mensen met cognitieve stoornissen, terwijl zij vanwege hun neuropathologie extra gevoelig zijn voor bijwerkingen van geneesmiddelen [114,116].

Dat is, naast de gewijzigde farmacokinetiek en farmacodynamiek bij ouderen, een belangrijke reden om niet-farmacologische interventies als eerste stap in te zetten. Bij gedragsproblemen is het over het algemeen nu wel aanvaard dat deze interventies ingezet moeten worden voordat medicamenteus gehandeld wordt, en ook de effectiviteit daarvan is goed aangetoond [117]. Niet-farmacologische interventies voor pijn bij dementie echter zijn wel beschreven, maar er zijn helaas weinig wetenschappelijke studies naar gedaan [118]. Een recente studie in een verpleeghuis liet zien dat massage leidde tot minder pijn en minder gebruik van 'zo-nodig medicatie' [119]. Opvallend in deze studie was dat mensen met dementie, ongeveer de helft van de participanten, het meest gebaat waren bij de massage. Een review van studies naar complementaire zorg voor pijn en agitatie bij dementie vond bewijs voor de effectiviteit van massage, maar ook interventies waarbij 'menselijke interactie' centraal staat [120]. Een relatief kleine studie liet een positief effect zien op pijn van inzet van de elektronische zeehond [121].

Combinaties en stapsgewijze interventies

Omdat pijn een multidimensionele achtergrond heeft, is een multidimensionele en stapsgewijze benadering aan te raden. Het inzetten van een stapsgewijze, multicomponent interventie gericht op gedrag en pijn (STA OP!) was effectief voor zowel pijn als gedrag [122,123]. Een zorgprogramma dat zich richt op de levenskwaliteit van verpleeghuisbewoners met ernstige dementie en hun naasten ('Namaste') bleek ook pijn te verminderen [124]. Complementaire pijnbehandeling wordt ook aanbevolen voor toepassing bij mensen met verstandelijke beperking [125].

4. Implementatie in organisatie/opleiding

Wat betreft de organisatie van zorg geven de richtlijnen 'Pijn bij kwetsbare ouderen' [1] en 'Signaleren van pijn bij verstandelijke beperking' [126] een aantal handvatten. De richtlijnen adviseren dat ieder zorg-/behandelteam dat met kwetsbare ouderen of mensen met verstandelijke beperking werkt, kan terugvallen op een goed geschoold multidisciplinair samengesteld pijnteam. Hoewel pijn onderkennen een taak van de directe verzorger en behandelaar is, kunnen de patiënt/cliënt en diens familie en mantelzorger(s) een belangrijke

bijdrage leveren aan de signalering van pijn, zeker bij een ernstige cognitieve of communicatieve beperking. De mogelijkheid tot consultatie van een expert is belangrijk, evenals een registratiesysteem om het proces te ondersteunen [127].

De publicatie van een richtlijn garandeert geenszins een eenvoudige implementatie, en zeker niet als het op zoveel vlakken en doelgroepen een verandering teweeg wil brengen (zowel bij herkenning, diagnostiek, behandeling en evaluatie). De genoemde richtlijnen zijn dan ook maar matig geïmplementeerd. In een recent afgerond ZonMw project, waarin de richtlijn in twee verpleeghuizen is ingevoerd, is gewerkt aan producten om implementatie meer handen en voeten te geven. Dit heeft geleid tot een implementatie handleiding [128,129] en een FTO (Farmacotherapieoverleg) module pijn [130].

In opleidingen van artsen, paramedici en verpleegkundigen is te weinig aandacht voor pijn, het onderwijs is vaak nog te biomedisch ingestoken, niet gebaseerd op de nieuwste inzichten, en de kennis van richtlijnen is ook onvoldoende [131,132].

Verschillende pijnobservatie instrumenten waaronder de PACSLAC-D zijn inmiddels in de praktijk verder geïmplementeerd en ingebed in bijvoorbeeld het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD). Hoewel dit in bepaalde organisaties redelijk is geïmplementeerd, en zorgprofessionals aangeven wel degelijk pijn scoringsinstrumenten te gebruiken [9,132], lijkt ook hier de koppeling met het toepassen van interventies naar aanleiding van het meten van pijn nog niet evident. Weinig instellingen hebben ‘dedicated’ aandachtsvelders, terwijl deze ‘champions’ wel verbetering kunnen brengen [133]. Bovendien beschikt niet elke zorginstelling voor mensen met dementie of een verstandelijke beperking over een interdisciplinair werkend pijnteam of wordt die onvoldoende ingezet. De oprichting van een nationaal kennisnetwerk over pijn bij mensen met een verstandelijke beperking wordt momenteel verkend: deze academische werkplaats heeft onder andere een model van een effectief pijnteam als speerpunt [134]. Voor een pijnteam is het belangrijk om sector-overstijgend samen te werken: bijvoorbeeld verpleegkundigen in de gehandicaptensector die zich specialiseren als pijnconsulent en palliatief zorgconsulent. Een ander voorbeeld is de noodzaak tot een werkinstructie voor ziekenhuispersoneel om familieleden en persoonlijk begeleiders tijdig te betrekken vanwege kennis over de cliënt [135].

Samenvatting kennishiaten pijn bij cognitieve stoornissen

1. Biologie
Hoe veranderen de **pijnervaring en de uiting van pijn** bij de verschillende vormen van cognitieve stoornissen, en wat betekent dit voor de epidemiologie van pijn in deze groepen? Wat is de **oorzaak en wat het gevolg** van de pijn?
2. Beoordeling
Hoe kunnen we pijn goed herkennen, beoordelen en meten, zeker als zelfrapportage niet meer goed mogelijk is? (Bijvoorbeeld **validiteitsvragen** omtrent het meten van pijn, wat is de gouden standaard, gebruiksvriendelijkheid, het observeren van chronische versus acute pijn, en het gebruik van technologische hulpmiddelen.) Hoe vaak speelt pijn een belangrijke factor bij probleemgedrag, en waar hangt dat mee samen- persoonlijkheid, ernst van de pijn, al dan niet kunnen verbaliseren of andere zaken?

3. Behandeling

Welke **behandelingen** zijn effectief, hoe kun je die goed interdisciplinair uitvoeren en hoe kun je die goed monitoren? (Verschillende behandelvormen, niet-farmacologisch, palliatieve zorg, tandheelkundige zorg, complementaire zorg.) Hoe zorgen we voor goede **implementatie** van pijn meten en pijn behandelen, en vooral ook van niet-farmacologische behandelingen, hoe kunnen we observaties tussen verschillende disciplines, of tussen familie en zorgverleners, beter communiceren zodat herkenning van pijn, en monitoring/evaluatie van behandeling wordt verbeterd?

4. Context

Wat kunnen we in het onderwijs doen om meer begrip, kennis en vaardigheden op dit gebied te ontwikkelen? Hoe kunnen we opleiding en implementatie verbeteren?

Er is veel geleerd de afgelopen jaren, en er zijn mooie interdisciplinaire projecten geweest die hebben geleid tot meer kennis. Maar we zijn nog niet zover dat we de grote vragen over pijn bij mensen met cognitieve stoornissen hebben beantwoord, en er bestaat dus helaas nog veel lijden dat niet nodig zou moeten zijn. Om de kwaliteit van leven van deze mensen te verbeteren, is het nodig dat ook subsidiegevers de komende jaren hier in investeren.

Referenties

1. Multidisciplinaire Richtlijn Pijn, Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen. Utrecht: Verenso; 2011.
2. van Kooten J, Binnekade TT, van der Wouden JC, Stek ML, Scherder EJ, Husebø BS, et al. A Review of Pain Prevalence in Alzheimer's, Vascular, Frontotemporal and Lewy Body Dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(3-4):220–32.
3. Boerlage AA, Valkenburg AJ, Scherder EJA, Steenhof G, Effing P, Tibboel D, et al. Prevalence of pain in institutionalized adults with intellectual disabilities: A cross-sectional approach. *Res Dev Disabil*. 2013;34(8):2399–2406.
4. Walsh M, Morrison T, McGuire BE. Chronic pain in adults with an intellectual disability, prevalence, impact and health service use based on caregiver report. *Pain*. 2011;152(9):1951–7.
5. van Dam van Isselt EF, Groenewegen-Sipkema KH, van Eijk M, Chavannes NH, Achterberg WP. Pain in patients with chronic obstructive pulmonary disease indicated for post-acute pulmonary rehabilitation. *Chron Respir Dis*. 2019;16:1479972318809456.
6. Nolan J, Chalkiadis GA, Low J, Olesch CA, Brown TC. Anaesthesia and pain management in cerebral palsy. *Anaesthesia*. 2000;55(1):32–41.
7. Summers J, Shahrami A, Cali S, D'Mello C, Kako M, Palikucin-Reljin A, et al. Self-Injury in Autism Spectrum Disorder and Intellectual Disability: Exploring the Role of Reactivity to Pain and Sensory Input. *Brain Sci*. 2017;7(11):140.
8. Charlot L, Abend S, Ravin P, Mastis K, Hunt A, Deutsch C. Non-psychiatric health problems among psychiatric inpatients with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res*. 2011;55(2):199–209.
9. Millard SK, de Knecht NC. Cancer pain in people with intellectual disabilities: systematic review and survey of health care professionals. *J Pain Symptom Manage*. 2019; 58(6):1081–99.
10. Segerlantz M, Axmon A, Gagnemo Persson R, Brun E, Ahlström G. Prescription of pain medication among older cancer patients with and without an intellectual disability: a national register study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1040.
11. Lobbezoo F, Delwel S, Weijnenberg RAF, Scherder EJA. Orofacial Pain and Mastication in Dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(5):506–11.
12. Lester V, Ashley FP, Gibbons DE. The relationship between socio-dental indices of handicap, felt need for dental treatment and dental state in a group of frail and functionally dependent older adults. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1998;26:155–9.
13. Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc*. 1993;124:115–21.
14. Delwel S, Scherder EJA, de Baat C, Binnekade TT, van der Wouden JC, Hertogh CMPM, et al. Orofacial pain and its potential oral causes in older people with mild cognitive impairment or dementia. *J Oral Rehabil*. 2019;46(1):23–32.

15. de Souza Rolim T, Fabri GM, Nitrini R, Anghinah R, Teixeira MJ, de Siqueira JT, et al. Oral infections and orofacial pain in Alzheimer's disease: a case-control study. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(4):823–9.
16. Dugashvili G, Van den Berghe L, Menabde G, Janelidze M, Marks L. Use of the universal pain assessment tool for evaluating pain associated with TMD in youngsters with an intellectual disability. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(1):e88–94.
17. De Araújo Vitor CA, De Oliveira Lira Ortega A, Ferreira ACFM, Da Silva CA-AL, Gallottini MHC, Santos MTBR. Pressure pain threshold of masticatory muscles in children and adolescents with and without intellectual disability: a pilot study. *Eur Arch Paediatr Den.* 2021;22(4):587–93.
18. Alzahrani AAH. Parent perspectives on perceived dental pain and dental caries in Saudi schoolchildren with intellectual disability. *Spec Care Dentist.* 2019;39(3):310–8.
19. Senirkentli GB, Tirali RE, Bani M. Assessment of dental pain in children with intellectual disability using the dental discomfort questionnaire. *J Intellect Disabil.* in press.
20. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Youell P, Watson A, Derbyshire SW, Frackowiak RS, Friston KJ, Jones AK. Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *Eur J Neurosci.* 2005;21(11):3133–42.
21. Xie YF, Huo FQ, Tang JS. Cerebral cortex modulation of pain. *Pharmacol Sin.* 2009;30(1):31–41.
22. Monroe TB, Gore JC, Chen LM, Mion LC, Cowan RL. Pain in people with Alzheimer disease: potential applications for psychophysical and neurophysiological research. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012;25(4):240–55.
23. Scherder EJA, Sergeant JA, Swaab DF. Pain processing in dementia and its relation to neuropathology. *Lancet Neurol.* 2003;2(11):677–86.
24. Scherder E, Wolter E, Polman C, Swaab D. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: its relation to the medial and lateral pain systems. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(7):1047–56.
25. Sprenger GP, van der Zwaan KF, Roos RAC, Achterberg WP. The prevalence and the burden of pain in patients with Huntington disease: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2019;160(4):773–83.
26. Santos S, Castanho M. The Use of Visual Analog Scales to Compare Pain Between Patients With Alzheimer's Disease and Patients Without Any Known Neurodegenerative Disease and Their Caregivers. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014;29(4):320–5.
27. Scherder E, Bouma A, Borkent M, Rahman O. Alzheimer patients report less pain intensity and pain affect than non-demented elderly. *Psychiatry* 1999;62(3):265–72.
28. Scherder EJ, Bouma A. Visual analogue scales for pain assessment in Alzheimer's disease. *Gerontology.* 2000;46(1):47–53.

29. Sprenger GP, Roos RAC, van Zwet E, Reijntjes RH, Achterberg WP, de Bot ST. The prevalence of pain in Huntington's disease in a large worldwide cohort. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;89:73–78.
30. Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, Bergamasco B, Pinessi L, Rainero I. Pain threshold and tolerance in Alzheimer's disease. *Pain* 1999;80(1-2):377–82.
31. Perrotta A, Serpino C, Cormio C, Serrao M, Sandrini G, Pierelli F, et al. Abnormal spinal cord pain processing in Huntington's disease. The role of the diffuse noxious inhibitory control. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(8):1624–30.
32. Rainero I, Vighetti S, Bergamasco B, Pinessi L, Benedetti F. Autonomic responses and pain perception in Alzheimer's disease. *Eur J Pain* 2000;4(3):267–74.
33. Carlino E, Benedetti F, Rainero I, Asteggiano G, Cappa G, Tarenzi L, et al. Pain perception and tolerance in patients with frontotemporal dementia. *Pain* 2010;151(3):783–9.
34. Beach PA, Huck JT, Miranda MM, Bozoki AC. Autonomic, Behavioral, and Subjective Pain Responses in Alzheimer's Disease. *Pain Med.* 2015;16(10):1930–42.
35. Beach PA, Huck JT, Miranda MM, Foley KT, Bozoki AC. Effects of Alzheimer Disease on the Facial Expression of Pain. *Clin J Pain.* 2016;32(6):478–87.
36. Bunk S, Zuidema S, Koch K, Lautenbacher S, De Deyn PP, Kunz M. Pain processing in older adults with dementia-related cognitive impairment is associated with frontal neurodegeneration. *Neurobiol Aging.* 2021;106:139–152.
37. Kunz M, Scharmann S, Hemmeter U, Schepelmann K, Lautenbacher S. The facial expression of pain in patients with dementia. *Pain.* 2007;133(1-3):221–8.
38. Kunz M, Mylius V, Scharmann S, Schepelman K, Lautenbacher S. Influence of dementia on multiple components of pain. *Eur J Pain.* 2009 Mar;13(3):317–25.
39. Cole LJ, Farrell MJ, Duff EP, Barber JB, Egan GF, Gibson SJ. Pain sensitivity and fMRI pain-related brain activity in Alzheimer's disease. *Brain.* 2006;129(Pt 11):2957–65.
40. Cole LJ, Gavrilescu M, Johnston LA, Gibson SJ, Farrell MJ, Egan GF. The impact of Alzheimer's disease on the functional connectivity between brain regions underlying pain perception. *Eur J Pain.* 2011;15(6):568.e1–11
41. Jensen-Dahm C, Werner MU, Dahl JB, Jensen TS, Ballegaard M, Hejl AM, et al. Quantitative sensory testing and pain tolerance in patients with mild to moderate Alzheimer disease compared to healthy control subjects. *Pain.* 2014;155(8):1439–45.
42. Jensen-Dahm C, Werner MU, Jensen TS, Ballegaard M, Andersen BB, Høgh P, et al. Discrepancy between stimulus response and tolerance of pain in Alzheimer disease. *Neurology.* 2015;84(15):1575–81.
43. Scherder EJA, Slaets J, Deijen J-B, Gorter Y, Ooms ME, Ribbe M, et al. Pain Assessment in patients with possible vascular dementia. *Psychiatry* 2003;66(2):133–45.

44. Scherder EJA, Plooij B, Achterberg WP, Pieper M, Wiegersma M, Lobbezoo F, et al. Chronic pain in “probable” vascular dementia: preliminary findings. *Pain Med* 2015;16:442–50.
45. Binnekade TT, Perez RS, Maier AB, Rhodius-Meester HF, Legdeur N, Trappenburg MC, et al. White matter hyperintensities are related to pain intensity in an outpatient memory clinic population: preliminary findings. *J Pain Res*. 2019;12:1621–9.
46. Madariaga VI, Overdorp E, Claassen JAHR, Brazil IA, Oosterman JM. Association between Self-Reported Pain, Cognition, and Neuropathology in Older Adults Admitted to an Outpatient Memory Clinic-A Cross-Sectional Study. *Brain Sci*. 2021;11(9):1156.
47. Thompson T, Gallop K, Correll CU, Carvalho AF, Veronese N, Wright E, et al. Pain perception in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Ageing Res Rev*. 2017;35:74–86.
48. Fernández-de-Las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Ortíz-Gutiérrez R, Caminero AB, Salom-Moreno J, Arendt-Nielsen L. Widespread pressure pain hypersensitivity in patients with multiple sclerosis with and without pain as sign of central sensitization. *Clin J Pain*. 2015;31(1):66–72.
49. Oosterman JM, Hendriks H, Scott S, Lord K, White N, Sampson EL. When pain memories are lost: a pilot study of semantic knowledge of pain in dementia. *Pain Med* 2014;15:751–7.
50. Scherder E, Eggermont L, Plooij B, Oudshoorn J, Vuijk P, Oosterman J. The relationship between pain and cognition in Alzheimer’s disease. *Gerontology* 2008;54:50–8.
51. Scherder RJ, Prins AJ, van Dorp MJ, van Klaveren C, Cornelisz I, Killestein J, et al. Pain, cognition and disability in advanced multiple sclerosis. *Scand J Pain*. 2021;21(4):754–65.
52. Cruz-Almeida Y, Crowley SJ, Tanner J, Price CC. Pain Severity and Interference in Different Parkinson's Disease Cognitive Phenotypes. *J Pain Res*. 2020;13:3493–7.
53. Engels G, Weeda WD, Vlaar AM, Weinstein HC, Scherder EJ. Clinical Pain and Neuropsychological Functioning in Parkinson's Disease: Are They Related? *Parkinsons Dis*. 2016;2016:8675930.
54. Binnekade TT, Scherder EJA, Maier AB, Lobbezoo F, Overdorp EJ, Rhebergen D, et al. Pain in patients with different dementia subtypes, Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Impairment. *Pain Med*. 2018;19:920–7.
55. Monroe TB, Beach PA, Bruehl SP, Dietrich MS, Rogers BP, Gore JC, et al. The Impact of Alzheimer's Disease on the Resting State Functional Connectivity of Brain Regions Modulating Pain: A Cross Sectional Study. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(1):71–83.
56. Monroe TB, Gibson SJ, Bruehl SP, Gore JC, Dietrich MS, Newhouse P, et al. Contact heat sensitivity and reports of unpleasantness in communicative people with mild to moderate cognitive impairment in Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *BMC Med*. 2016;14:74.

57. Petschow C, Scheef L, Paus S, Zimmermann N, Schild HH, Klockgether T, et al. Central Pain Processing in Early-Stage Parkinson's Disease: A Laser Pain fMRI Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164607.
58. Sung S, Vijiaratnam N, Chan DWC, Farrell M, Evans AH. Pain sensitivity in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;48:17–27.
59. Avenali M, Tassorelli C, De Icco R, Perrotta A, Serrao M, Fresia M, et al. Pain processing in atypical Parkinsonisms and Parkinson disease: A comparative neurophysiological study. *Clin Neurophysiol*. 2017;128:1978–84.
60. Stamelou M, Dohmann H, Brebermann J, Boura E, Oertel WH, Höglinger G, et al. Clinical pain and experimental pain sensitivity in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:606–8.
61. Beach PA, Humbel A, Dietrich MS, Bruehl S, Cowan RL, Moss KO, et al. A Cross-Sectional Study of Pain Sensitivity and Unpleasantness in People with Vascular Dementia. *Pain Med*. in press.
62. Humbel A, Cowan R, Dietrich M, Iversen WL, Atalla S, Moss K, et al. Pain Intensity and Unpleasantness in People with Vascular Dementia: A Cross Sectional Study. *Innov Aging*. 2020;4(S1):S879–80.
63. Chang JY, Rukavina K, Lawn T, Chaudhuri KR. Pain in neurodegenerative diseases with atypical parkinsonism: a systematic review on prevalence, clinical presentation, and findings from experimental studies. *J Integr Neurosci*. 2021;20(4):1067–78.
64. Kass-Iliyya L, Kobylecki C, McDonald KR, Gerhard A, Silverdale MA. Pain in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy compared to Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2015;5(5):e00320.
65. Fletcher PD, Downey LE, Golden HL, Clark CN, Slattery CF, Paterson RW, et al. Pain and temperature processing in dementia: a clinical and neuroanatomical analysis. *Brain*. 2015;138(Pt 11):3360–72.
66. Binnekade TT, Van Kooten J, Lobbezoo F, Rhebergen D, Van der Wouden JC, Smalbrugge M, et al. Pain Experience in Dementia Subtypes: A Systematic Review. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(5):471–85.
67. De Tommaso M, Serpino C, Difruscolo O, Cormio C, Scirucchio V, Franco G, et al. Nociceptive inputs transmission in Huntington's disease: a study by laser evoked potentials. *Acta Neurol Belg*. 2011;111(1):33–40.
68. Priano L, Miscio G, Grugni G, Milano E, Baudo S, Sellitti L, et al. On the origin of sensory impairment and altered pain perception in prader-willi syndrome: a neurophysiological study. *Eur J Pain*. 2009;13(8):829–35.
69. Price T, Rashid M, Millecamps M, Sanoja R, Entrena J, Cervero F. Decreased nociceptive sensitization in mice lacking the fragile x mental retardation protein. *J Neurosci*. 2007;27(51):13958–67.
70. Defrin R, Pick CG, Peretz C, Carmeli E. A quantitative somatosensory testing of pain threshold in individuals with mental retardation. *Pain*. 2004;108:58–66.

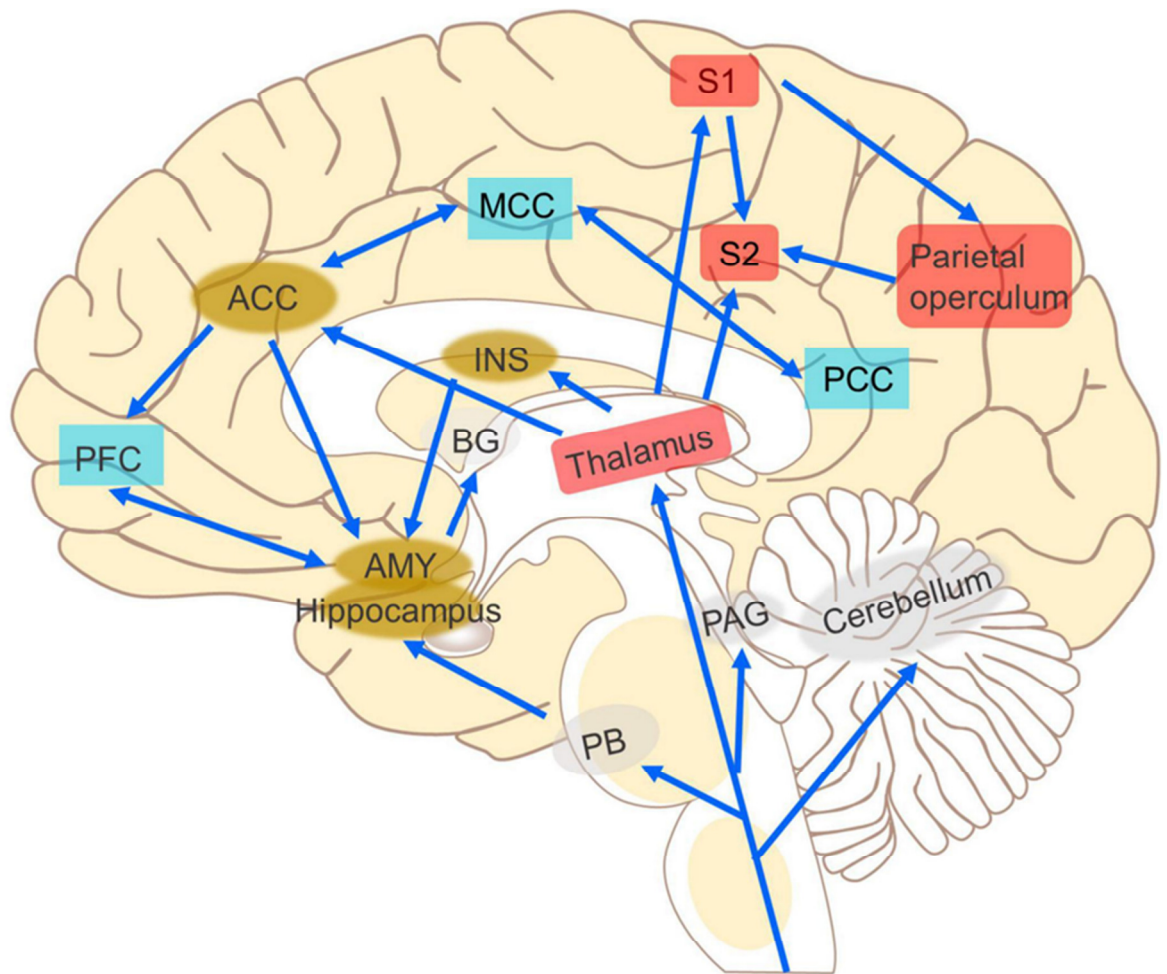
71. de Tommaso M, Franco G, Ricci K, Montemurno A, Scirucchio V. Laser Evoked Potentials in Early and Presymptomatic Huntington's Disease. *Behav Neurol.* 2016;2016:8613729.
72. Gibson SJ, Voukelatos X, Ames D, Flicker L, Helme RD. An examination of pain perception and cerebral event-related potentials following carbon dioxide laser stimulation in patients with Alzheimer's disease and age-matched control volunteers. *Pain Res Manag.* 2001;6(3):126–32.
73. Perrotta A, Serpino C, Cormio C, Serrao M, Sandrini G, Pierelli F, et al. Abnormal spinal cord pain processing in Huntington's disease. The role of the diffuse noxious inhibitory control. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(8):1624–30.
74. Lautenbacher S. Experimental approaches in the study of pain in the elderly. *Pain Med.* 2012;13(S2):S44–50.
75. Mylius V, Engau I, Teepker M, Stiasny-Kolster K, Schepelmann K, Oertel WH, et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(1):24–8.
76. Pautex S, Herrmann F, Le Lous P, Fabjan M, Michel JP, Gold G. Feasibility and reliability of four pain self-assessment scales and correlation with an observational rating scale in hospitalized elderly demented patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(4):524–9.
77. van der Steen JT, Westzaan A, Hanemaayer K, Muhamad M, de Waal MWM, Achterberg WP. Probable Pain on the Pain Assessment in Impaired Cognition (PAIC15) Instrument: Assessing Sensitivity and Specificity of Cut-Offs against Three Standards. *Brain Sci.* 2021;11(7):869.
78. de Knecht NC, Evenhuis HM, Lobbezoo F, Schuengel C, Scherder EJA. Does format matter for comprehension of a facial affective scale and a numeric scale for pain by adults with Down syndrome? *Res Dev Disabil* 2013;34(10):3442–8.
79. Benromano T, Pick CG, Merick J, Defrin, R. Physiological and Behavioral Responses to Calibrated Noxious Stimuli among Individuals with Cerebral Palsy and Intellectual Disability. *Pain Med.* 2017;18:441–53.
80. Helmer LML, Weijenberg RAF, de Vries R, Achterberg WP, Lautenbacher S, Sampson EL, et al. Crying out in pain—A systematic review into the validity of vocalization as an indicator for pain. *Eur J Pain.* 2020;24(9):1703–15.
81. Strand LI, Gundrosen KF, Lein RK, Laekeman M, Lobbezoo F, Defrin R, et al. Body movements as pain indicators in older people with cognitive impairment: A systematic review. *Eur J Pain.* 2019;23(4):669–85.
82. Lautenbacher S, Kunz M. Facial Pain Expression in Dementia: A Review of the Experimental and Clinical Evidence. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(5):501–5.
83. Zwakhalen SM, Hamers JP, Abu-Saad HH, Berger MP. Pain in elderly people with severe dementia: a systematic review of behavioural pain assessment tools. *BMC Geriatr.* 2006;6:3.
84. de Knecht NC, Pieper MJC, Lobbezoo F, Schuengel, Evenhuis HM, Passchier J, et al. Behavioral pain indicators in people with intellectual disabilities: a systematic review. *J Pain* 2013;14(9):885–96.

85. Boerlage AA, L Sneep L, van Rosmalen J, M van Dijk M. Validity of the Rotterdam Elderly Pain Observation Scale for institutionalised cognitively impaired Dutch adults. *J Intellect Disabil Res.* 2021;65(7):675–87.
86. M, de Waal MWM, Achterberg WP, Gimenez-Llort L, Lobbezoo F, Sampson EL, van Dalen-Kok AH, et al. The Pain Assessment in Impaired Cognition scale (PAIC15): A multidisciplinary and international approach to develop and test a meta-tool for pain assessment in impaired cognition, especially dementia. *Eur J Pain.* 2020;24(1):192–208.
87. PAIC15 internet website [internet]. <https://paic15.com/nl/start-nl/> (accessed 7-4-2022)
88. Delwel S, Perez RSGM, Maier AB, Hertogh CPM, de Vet HCW, Lobbezoo F, et al. Psychometric evaluation of the Orofacial Pain Scale for Non-Verbal Individuals as a screening tool for orofacial pain in people with dementia. *Gerodontology.* In press.
89. van de Rijt LJ, Weijnenberg RA, Feast AR, Delwel S, Vickerstaff V, Lobbezoo F, et al. Orofacial Pain During Rest and Chewing in Dementia Patients Admitted to Acute Hospital Wards: Validity Testing of the Orofacial Pain Scale for Non-Verbal Individuals. *J Oral Facial Pain Headache.* 2019;33(3):247–53.
90. Defrin R, Benromano T, Pick CG. Specific behavioral responses rather than autonomic responses can indicate and quantify acute pain among individuals with intellectual and developmental disabilities. *Brain Sci* 2021;11:253.
91. Korving H, Peters P, Barakova E, Feijs L, Paula Sterkenburg P. Pain signaling with physiological data for persons with communication difficulties: A pilot study of the Pain App. 11th IEEE International Conference on Cognitive Infocommunications. 2020;60–6.
92. de Knecht N, Bos J, van Oost F, Verstegen J, Smaling H, Huisman S, et al. The use of smart wearables for early notification of stress in people with intellectual disabilities. *J Appl Res Intellect Disabil* 2021;34(5):1341.
93. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, Nilsen OB, Aarsland D. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ.* 2011;343:d4065.
94. Pieper MJ, van Dalen-Kok AH, Francke AL, van der Steen JT, Scherder EJ, Husebø BS, et al. Interventions targeting pain or behaviour in dementia: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2013;12(4):1042–55.
95. Priebe JA, Kunz M, Morcinek C, Rieckmann P, Lautenbacher S. Does Parkinson's disease lead to alterations in the facial expression of pain? *J Neurol Sci.* 2015;359(1-2):226–35.
96. Kunz M, Crutzen-Braaksma P, Giménez-Llort L, Invitto S, Villani G, deTommaso M, et al. Observing Pain in Individuals with Cognitive Impairment: A Pilot Comparison Attempt across Countries and across Different Types of Cognitive Impairment. *Brain Sci.* 2021;11(11):1455.
97. de Vries NJ, Sloot PH, Achterberg WP. Pain and pain assessment in stroke patients with aphasia: a systematic review, *Aphasiology* 2017;31(6):703–19.

98. Terstegen CM. Assessing pain in children with profound cognitive impairment, The development of the checklist pain behavior. PhD thesis. Rotterdam: Erasmus Medical Centre; 2004.
99. Doody D, Bailey ME. Pain and pain assessment in people with intellectual disability: Issues and challenges in practice. *Br J Learn Disabil.* 2017;45(3):157–65.
100. Huisman S, Mulder P, Kuijk J, Kerstholt M, van Eeghen A, Leenders A, et al. Self-injurious behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;84:483–91.
101. Dillane I, Doody O. Nursing people with intellectual disability and dementia experiencing pain: An integrative review. *J Clin Nurs* 2019;28(13-14):2472–85.
102. Atee M, Hoti K, Hughes JD. A Technical Note on the PainChek System: A Web Portal and Mobile Medical Device for Assessing Pain in People With Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:11.
103. Castillo LI, Browne ME, Hadjistavropoulos T, Prkachin KM, Goubran R. Automated vs. manual pain coding and heart rate estimations based on videos of older adults with and without dementia. *J Rehabil Assist Technol Eng.* 2020;7:2055668320950196.
104. Pautex S, Herrmann F, Le Lous P, Fabjan M, Michel JP, Gold G. Feasibility and reliability of four pain self-assessment scales and correlation with an observational rating scale in hospitalized elderly demented patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(4):524–9.
105. Kunz M, Seuss D, Hassan T, Garbas JU, Siebers M, Schmid U, et al. Problems of video-based pain detection in patients with dementia: a road map to an interdisciplinary solution. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):33.
106. De Volkskrant [internet] (<https://www.volkskrant.nl/wetenschap/deze-sokken-met-sensoren-kunnen-vertellen-wat-iemand-voelt-die-zelf-niet-kan-praten~b8689ffa/>) (accessed 7-4-2022)
107. Spasić I, Livsey J, Keane JA, Nenadić G. Text mining of cancer-related information: Review of current status and future directions. *Int J Med Inform.* 2014;83(9):605–23.
108. Achterberg W, Lautenbacher S, Husebo B, Erdal A, Herr K. Pain in dementia. *Pain Rep.* 2019;5(1):e803.
109. Achterberg WP, Erdal A, Husebo BS, Kunz M, Lautenbacher S. Are Chronic Pain Patients with Dementia Being Undermedicated? *J Pain Res.* 2021;14:431–9.
110. Griffioen C, Willems EG, Husebo BS, Achterberg WP. Prevalence of the Use of Opioids for Treatment of Pain in Persons with a Cognitive Impairment Compared with Cognitively Intact Persons: A Systematic Review. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(5):512–22.
111. Jensen-Dahm C, Gasse C, Astrup A, Mortensen PB, Waldemar G. Frequent use of opioids in patients with dementia and nursing home residents: a study of the entire elderly population of Denmark. *Alzheimers Dement.* 2015;11(6):691–9.
112. Achterberg W. Pain management in long-term care: are we finally on the right track? *Age Ageing.* 2016;45(1):7–8.

113. McGuire BE, Daly P, Smyth F. Chronic pain in people with an intellectual disability, under-recognised and under-treated. *J Intellect Disabil Res* 2010;54(3):240–5.
114. Lonchamp S, Gerber F, Aubry J-M, Desmeules J, Kosel M, Besson M. Pain interventions in adults with intellectual disability: A scoping review and pharmacological considerations. *Eur J Pain*. 2020;24(5):875–85.
115. Erdal A, Flo E, Aarsland D, Selbaek G, Ballard C, Slettebo DD, Husebo BS. Tolerability of buprenorphine transdermal system in nursing home patients with advanced dementia: a randomized, placebo-controlled trial (DEP.PAIN.DEM). *Clin Interv Aging*. 2018;13:935–46
116. Gareri P, Cotroneo AM, Pontieri MT, Palleria C, De Sarro G. The risk of polypharmacy and potentially inappropriate drugs in residential care dementia patients: tips from the PharE study. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(7):1909–17.
117. Dyer SM, Harrison SL, Laver K, Whitehead C, Crotty M. An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(3):295–309.
118. Achterberg W, Lautenbacher S, Husebo B, Erdal A, Herr K. Pain in dementia. *Pain Rep*. 2020;5(1):e803.
119. Ellis JM, Wells Y, Ong JSM. Non-pharmacological approaches to pain management in residential aged care: a pre-post-Test study. *Clin Gerontol*. 2019;42(3):286–96.
120. Anderson AR, Deng J, Anthony RS, Atalla SA, Monroe TB. Using complementary and alternative medicine to treat pain and agitation in dementia: a review of randomized controlled trials from long-term care with potential use in critical care. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017;29(4):519–37.
121. Pu L, Moyle W, Jones C, Todorovic M. The effect of using PARO for people living with dementia and chronic pain: a pilot randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(8):1079–85.
122. Pieper MJ, Francke AL, van der Steen JT, Scherder EJ, Twisk JW, Kovach CR, et al. Effects of a Stepwise Multidisciplinary Intervention for Challenging Behavior in Advanced Dementia: A Cluster Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(2):261–9.
123. Pieper MJC, van der Steen JT, Francke AL, Scherder EJA, Twisk JWR, Achterberg WP. Effects on pain of a stepwise multidisciplinary intervention (STA OP!) that targets pain and behavior in advanced dementia: A cluster randomized controlled trial. *Palliat Med*. 2018;32(3):682–92.
124. Kaasalainen S, Hunter PV, Dal Bello-Haas V, Dolovich L, Froggatt K, Hadjistavropoulos T, et al. Evaluating the feasibility and acceptability of the Namaste Care program in long-term care settings in Canada. *Pilot Feasibility Stud*. 2020;6:34.
125. Doody O, Bailey ME. Interventions in pain management for persons with an intellectual disability. *J Intellect Disabil*. 2019;23(1):132–44.

126. V&VN [internet] <https://www.venvn.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn-pijn-bij-volwassenen-met-een-verstandelijke-beperking/> (accessed 7-4-2022)
127. Achterberg WP, de Ruiter CM, de Weerd-Spaetgens CMEE, Geels P, Horikx A, Verduijn MM. Multidisciplinaire richtlijn 'Herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen'. Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4606P.
128. Verenso [internet] <https://www.verenso.nl/themas-en-projecten/pijn> (accessed 7-4-2022)
129. Medicijngebruik.nl [internet] <https://www.medicijngebruik.nl/fto-voorbereiding/fto-module-presentatie/1972/pijn> (accessed 7-4-2022)
130. Akker LEVD, Waal MWM, Geels PJEM, Poot E, Achterberg WP. Implementation of the Multidisciplinary Guideline on Chronic Pain in Vulnerable Nursing Home Residents to Improve Recognition and Treatment: A Qualitative Process Evaluation. Healthcare (Basel). 2021;9(7):905.
131. Schofield P, Sofaer-Bennett B, Hadjistavropoulos T, Zwakhalen S, Brown C, Westerling D, et al. A collaborative expert literature review of pain education, assessment and management. Ageing Health. 2012;8(1):43–54.
132. Zwakhalen S, Docking RE, Gnass I, Sirsch E, Stewart C, Allcock N, Schofield P. Pain in older adults with dementia : A survey across Europe on current practices, use of assessment tools, guidelines and policies. Schmerz. 2018;32(5):364–73.
133. Brunkert T, Simon M, Zúñiga F. Use of Pain Management Champions to Enhance Guideline Implementation by Care Workers in Nursing Homes. Worldviews Evid Based Nurs. 2021;18(2):138–46.
134. <https://www.kennispleingehandicaptensector.nl/gehandicaptenzorg-netwerken>
135. O'Regan P, Drummond E. Cancer information needs of people with intellectual disability: A review of the literature. Eur J Oncol Nurs. 2008;12(2):142–7.



Primary cortical pain matrix:

The sensory discriminative aspect of pain
(pain perception and location)

Secondary cortical pain matrix:

The affective motivational component of pain
(empathy for pain)

Third cortical pain matrix:

Cognitive/evaluative aspect of pain

Figuur 1: De betrokken hersengebieden en pijn-pathways, overgenomen uit:

Xiong HY, Zheng JJ, Wang XQ. Non-invasive Brain Stimulation for Chronic Pain: State of the Art and Future Directions. *Front Mol Neurosci.* 2022 May 26;15:888716. doi: 10.3389/fnmol.2022.888716.