



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Wired for pain, shaped by the mind

Interactions between pain and psychopathology in pediatric and adult patient populations

van der Heijden, H.C.

Publication date

2025

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

van der Heijden, H. C. (2025). *Wired for pain, shaped by the mind: Interactions between pain and psychopathology in pediatric and adult patient populations*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

SUMMARIES

ENGLISH SUMMARY

Chapter 1 lays the foundational overview of the key topics and conditions that are explored in the subsequent chapters. Neurobiological pathways of pain, neuroinflammation and neurodevelopment are discussed including main clinical presentations, pathology and etiology of childhood systemic lupus erythematosus (cSLE), Early-Onset Psychosis (EOP), Schizophrenia (SZ) and Bipolar Disorder (BD), Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and Fibrous Dysplasia/ McCune- Albright Syndrome (FD/MAS).

The developing brain is highly susceptible to environmental influences during childhood, a period marked by pronounced neuroplasticity. Early adversities, including childhood maltreatment and trauma, disrupt the formation of neural circuits involved in stress regulation, emotional processing, and cognition. Alterations in key brain regions such as the hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex lead to long-lasting consequences, which may manifest as psychopathology and pain in later life. As discussed in **Chapter 2**, childhood maltreatment not only affects emotional development but also plays a significant role in shaping the experience of pain and psychopathology. This relationship is particularly pronounced in individuals who have experienced early adversity, in which disrupted pain processing mechanisms may serve as early markers of vulnerability to mental health disorders.

While inflammation is an essential protective response, chronic inflammation can interfere with neurodevelopmental processes, which can contribute to cognitive and behavioral impairments. This is evident in patient with cSLE, wherein immune and inflammatory processes impact both the central nervous system and in which neuropsychiatric symptoms are frequently present. **Chapter 3** sets the forum for understanding the role of inflammation in pediatric autoimmune diseases, which offers valuable insights into the complex interplay between systemic inflammation, brain function, and subsequent

psychopathology. Chronic inflammation, particularly in childhood, may also heighten the risk of neuropsychiatric conditions, amplifying both pain and emotional dysregulation across the lifespan.

Pain and psychopathology are often tightly linked, with dysfunctional networks within the central nervous system playing a pivotal role. Dysregulation in these systems can intensify emotional responses such as anxiety and depression, consequently amplifying pain perception. As examined in **Chapter 4**, conditions such as depression, anxiety, and PTSD frequently occur in tandem with chronic pain, which suggests a shared neurobiological foundation. In the case of EOP, pain may act as both a symptom and a modulator of emotional disturbances. The interactions between emotional dysregulation, pain and psychopathological symptoms underscore the need for holistic treatment approaches that address both the emotional and physical dimensions of mental health.

Neurocognitive dysfunction is a hallmark of many psychiatric conditions, particularly in early onset psychosis, wherein cognitive impairments in areas such as memory, attention, and executive functioning are observed. **Chapter 5** describes abnormalities of neural circuits involved in cognition and psychosis, thereby suggestive of shared neurobiological pathways underlying both phenomena. By evaluating cerebellar and frontal brain morphology, this research highlights the importance of the fronto-cerebellar networks in regulating both cognition and emotion, which lends a potential for new intervention strategies for cognitive decline in childhood psychosis.

The investigation presented in **Chapter 6** examines brain-behavior relationships underlying negative symptoms in individuals with SZ and BD. Negative symptoms, which impair functioning in psychosis, may stem from disruptions in reward-motivation circuits involving cortical, subcortical, and cerebellar regions.

Chapter 7 sheds light on the complex relationship between physical pain and emotional regulation in JIA. Children with JIA experience pain as a result of joint inflammation, yet the degree of pain often extends beyond what is detectable in joint pathology. This disconnect suggests that neurobiological mechanisms underlying pain and pain-related emotional processing may be altered. The psychosocial burden of JIA is significant, with pain contributing to heightened risks of anxiety and depression. This underscores the need for integrative approaches to treatment that address both the physical and emotional dimensions of pain, particularly in pediatric populations wherein the long-term impact on mental health is profound.

Chapter 8 details the roles of serum proteins in the context of biomarkers of pain and disease pathology and describes their inflammatory and non-inflammatory pain mechanism. For example, cytokines can penetrate the blood-brain barrier and influence neurobiological processes such as neurotransmitter release. In the context of JIA and other inflammatory conditions, the identified serum proteins reflect systemic inflammation and modulate central nervous system activity, contributing to both pain perception and the development of neuropsychiatric symptoms. The interaction between peripheral inflammation and central nervous system disorders highlights the importance of understanding these dynamics when considering therapeutic interventions for chronic pain syndromes.

Chapter 9 expands the understanding of pain beyond inflammatory diseases by investigating FD/MAS, a genetic bone disease wherein patient-reported pain is not directly reflective of skeletal disease burden. To that end, this chapter emphasizes the neuropsychological and neurobiological aspects contributing to pain severity in FD/MAS. Indeed, these contributions to the pain severity suggests that maladaptive pain processing mechanisms outside the skeletal system may be at play. As discussed in this

chapter, the findings in FD/MAS patients further reinforce the notion that pain is a multifaceted experience that is shaped by both biological and psychological features.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift worden onderwerpen zoals ontsteking, pijn en cognitieve en emotionele processen met elkaar verbonden. Dit werk biedt een uitgebreid overzicht van de neurobiologische en psychopathologische factoren die de ontwikkeling van de hersenen beïnvloeden en welke zich manifesteren in verschillende stoornissen. Door deze onderwerpen met elkaar te verbinden, biedt het proefschrift nieuwe inzichten in de neurobiologische basis van pijn en emotionele dysregulatie. Het belicht hoe ontsteking, cognitieve dysfunctie en pijnperceptie met elkaar verweven zijn in de context van verschillende ontwikkelingsstadia en aandoeningen.

Het primaire doel van dit proefschrift is inzicht bieden in de biopsychosociale mechanismen die ziekteprocessen koppelen aan veranderingen in hersenfunctie en gedrag, met een focus op de interacties tussen pijn en psychopathologie binnen het centrale zenuwstelsel (CZS). Deze interacties zijn bestudeerd in zowel kinderen als volwassenen, met als doel beter begrip te creëren over pathologische processen in het CZS die cognitief, emotioneel en psychologisch welzijn beïnvloeden.

Hoofdstuk 1 biedt een fundamenteel overzicht van de belangrijkste onderwerpen en aandoeningen die in de daarop volgende hoofdstukken worden verkend. De belangrijkste klinische presentaties, pathologie en etiologie van systemic lupus erythematosus bij kinderen (cSLE), vroege psychose (EOP), schizofrenie (SZ) en bipolaire stoornis (BD), jeugdige idiopathische artritis (JIA) en fibreuze dysplasie/ McCune-Albright syndroom (FD/MAS). Neurobiologische mechanismen van pijn, neuro-inflammatie en neuroontwikkeling zijn besproken en de kwetsbare stadia van de ontwikkelende hersenen tijdens de kindertijd, een periode die wordt gekenmerkt door neuroplasticiteit, worden verkend.

Zoals besproken in **Hoofdstuk 2**, kunnen tegenslagen in vroege jaren, zoals kindermishandeling of trauma, de vorming van neurale circuits die betrokken zijn bij stressregulatie, emotionele verwerking en cognitive verstoren. Veranderingen in belangrijke hersengebieden zoals de hippocampus, amygdala en prefrontale cortex leiden tot langdurige gevolgen, die zich manifesteren als psychopathologie en pijn in latere levensfasen. Kindermishandeling beïnvloedt niet alleen de emotionele ontwikkeling, maar speelt het ook een belangrijke rol bij het vormgeven van de ervaring van pijn en psychopathologie. Deze relatie is bijzonder uitgesproken bij individuen die vroegere tegenslagen hebben ervaren, waarbij verstoorde pijnverwerkingsmechanismen mogelijk dienen als vroege indicatoren van kwetsbaarheid voor geestelijke gezondheidsstoornissen.

Hoewel ontsteking een essentiële beschermende reactie is, kan chronische ontsteking interfereren met neuroontwikkelingsprocessen, wat bijdraagt aan cognitieve en gedragsstoornissen. Dit is evident in aandoeningen zoals cSLE, waar immuun- en ontstekingsprocessen zowel het centrale zenuwstelsel als de hersenontwikkeling beïnvloeden. Zoals besproken in **Hoofdstuk 3**, biedt het begrijpen van de rol van ontsteking bij pediatrische auto-immuunziekten waardevolle inzichten in de complexe wisselwerking tussen systemische ontsteking, hersenfunctie en daaropvolgende psychopathologie. Chronische ontsteking, met name in de kindertijd, kan ook het risico op neuropsychiatrische aandoeningen vergroten, waardoor zowel pijn als emotionele dysregulatie gedurende de levensduur toenemen.

Pijn en psychopathologie zijn vaak nauw met elkaar verbonden, waarbij dysfunctionele netwerken binnen het CZS een cruciale rol spelen. Dysregulatie in deze systemen kan emotionele reacties zoals angst en depressie verergeren, wat de pijnperceptie versterkt. Zoals onderzocht in **Hoofdstuk 4**, presenteert psychose vaak samen met pijn, wat wijst op een gedeelde neurobiologische basis. In gevallen van EOP kan pijn zowel een symptoom als een modulator van emotionele stoornissen zijn. De terugkoppeling tussen emotionele dysregulatie en pijn versterkt psychopathologische symptomen, wat het belang benadrukt van holistische behandelingsbenaderingen die zowel de emotionele als de fysieke dimensies van geestelijke gezondheid aanpakken.

Neurocognitieve disfunctie is een kenmerk van veel psychiatrische aandoeningen, met name vroege psychose, waarbij cognitieve beperkingen in gebieden zoals geheugen, aandacht en executieve functies worden waargenomen. **Hoofdstuk 5** beschrijft afwijkingen in neurale circuits die betrokken zijn bij cognitieve en psychose, wat wijst op gedeelde neurobiologische paden die aan beide fenomenen ten grondslag liggen. Door de structurele veranderingen van het cerebellum and de frontale cortex te verkennen, benadrukt dit onderzoek het belang van de cortico-cerebellum netwerken in het reguleren van zowel cognitieve als emotie, wat mogelijk aanwijzingen biedt voor interventiestrategieën bij cognitieve achteruitgang in kinderen met psychose.

Het onderzoek gepresenteerd in **Hoofdstuk 6** onderzoekt de relaties tussen hersenfunctie en gedrag die ten grondslag liggen aan negatieve symptomen bij personen met schizofreniespectrumstoornis (SZ) en bipolaire stoornis (BD). Negatieve symptomen, die het functioneren in psychose verminderen, kunnen

voortkomen uit verstoringen in belonings- en motivatiecircuits die corticale, subcorticale en cerebellaire gebieden omvatten.

Hoofdstuk 7 benadrukt de complexe relatie tussen fysieke pijn en emotionele regulatie bij JIA. Kinderen met JIA ervaren pijn als gevolg van gewrichtsontsteking, maar de mate van pijn overschrijdt vaak wat detecteerbaar is in gewrichtspathologie. Deze discrepantie suggereert veranderde neurobiologische mechanismen die ten grondslag liggen aan pijn en emotioneel verwerkingsmechanismen. De psychosociale last van JIA is aanzienlijk, waarbij pijn bijdraagt aan verhoogde risico's op angst en depressie. Dit onderstreept de noodzaak van integratieve behandelmethoden die zowel de fysieke als de emotionele dimensies van pijn aanpakken, vooral in pediatrische populaties waar de langdurige impact op de geestelijke gezondheid diepgaand is.

De rol van bloed serum eiwitten als biomarkers van pijn en ziektepathologie wordt onderzocht in **Hoofdstuk 8**, en hun rol in zowel inflammatoire als niet-inflammatoire pijnmechanismen wordt beschreven. Bepaalde eiwitten zoals cytokines kunnen de bloed-hersenbarrière doordringen en neurobiologische processen beïnvloeden, waaronder de afgifte van neurotransmitters en neuro-inflammatoire reacties. In de context van JIA en andere inflammatoire aandoeningen reflecteren deze eiwitten niet alleen systemische ontsteking, maar moduleren ze ook de activiteit van het CZS, wat bijdraagt aan zowel pijnperceptie als de ontwikkeling van neuropsychiatrische symptomen. De interactie tussen perifere ontsteking en CZS aandoeningen benadrukt het belang van het begrijpen van deze dynamiek bij het overwegen van therapeutische interventies voor chronische pijnsyndromen.

Om de kennis over pijn verder uit te breiden, verkent **Hoofdstuk 9** FD/MAS, een genetische botziekte waarbij door patiënten gerapporteerde pijn niet direct reflecteert wat de belasting van de skeletziekte is. Dit hoofdstuk benadrukt de neuropsychologische en neurobiologische factoren die bijdragen aan de ernst van pijn in FD/MAS, wat suggereert dat maladaptieve pijnverwerkingsmechanismen buiten het skeletstelsel mogelijk een rol spelen. De bevindingen bij FD/MAS patiënten versterken verder de opvatting dat pijn een veelzijdige ervaring is, gevormd door zowel biologische als psychologische factoren, en dat deze niet volledig kan worden begrepen door alleen de fysieke pathologie te onderzoeken.

Hoofdstuk 10 bood een uitgebreid overzicht van de bevindingen, interpreteerde hun betekenis, erkende beperkingen en stelde richtingen voor toekomstig onderzoek voor. Dit proefschrift bidt een integratie van onderzoeken die de neurobiologische basis van pijn en emotionele dysregulatie verhelderen, waarbij ontsteking, cognitieve dysfunctie en pijnperceptie over ontwikkelingsstadia en ziektecondities worden verenigd.

APPENDICES

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deepest gratitude to all those who have supported me throughout my PhD journey. This work would not have been possible without the encouragement, guidance, and unwavering support of numerous individuals. Although I am finding this one of the most difficult sections to write, please bear with me for just a few more words.

I first want to extend my deep appreciation to the patients who participated in this research, even though they may not read this. Without their time, trust, and commitment, this work would not have been possible. I deeply appreciate their dedication to the study and their essential role in helping to shape the outcomes of this research. Witnessing the patients' experiences has been both humbling and eye-opening. Their courage in facing significant challenges and their willingness to share deeply personal aspects of their lives have left a lasting impression on me. It has broadened my perspective on the real-world implications of scientific research and reinforced the importance of empathy, understanding, and patient-centered care. Their stories have not only deepened my commitment to this field but also motivated me to continue striving for meaningful outcomes that can truly make a difference in their lives.

I want to express my gratitude to my supervisor and mentor, Jaymin: Over the past years you have given me the most incredible opportunity to work with you, and I hope you are aware of how much I have valued the chance you took on me. It has been an absolute pleasure to work in the lab. Even when things are chaotically busy, our work never feels like a burden or a chore. That is mostly attributable to your positive and kind nature, which has rightfully earned you the self-proclaimed (1) title of "Ball of Sunshine" (though I may say so, not your finest piece of writing). I truly hope to remain a part of the lab and continue contributing to the exciting and meaningful work we do together.

I am also deeply grateful to my promotor, Helmut: You were always thinking along with me through the unique and sometimes unconventional aspects of this PhD journey. Without your support, I would never have had the same enriching experience. Your positive outlook, thoughtful feedback, and steadfast encouragement have been invaluable throughout this entire process, and I am very appreciative of all you've contributed to my growth and achievements.

I would also like to note my sincere gratitude to those at the hospital who have taken on a mentoring role, allowing me to observe and gain invaluable insight into the clinical side of research and into patient care:

Your willingness to share your expertise and provide me with the opportunity to experience firsthand the challenges and rewards of clinical practice has greatly enriched my research and broadened my perspective. I am deeply appreciative of your time, guidance, and the profound impact you've had on my personal and professional development.

A special thanks to my lab colleagues: Your collaboration, camaraderie, and occasional shared frustration have made this journey much more enjoyable. From troubleshooting experiments to celebrating small victories, you have made the challenges of our work feel lighter and the successes greater. I am truly grateful for the teamwork and friendship that have made this experience more memorable.

Furthermore, I would like to extend my heartfelt thanks to the Committee Members: Your valuable time, and your future - undoubtedly thoughtful and insightful - inquiries about this work during the defense are not taken for granted.

My sincere appreciation also goes to the proofreaders: Your meticulous attention to detail in reviewing this dissertation has been indispensable. Your careful reading and thoughtful suggestions have significantly improved the clarity and quality of this work. I would be remiss not to acknowledge the creative input behind crafting a fun title - countless years of silly word puns have finally paid off. Thank you for your time and for ensuring that this dissertation is the best possible reflection of my research.

Finally, I am immensely thankful to my family, those whom I consider as family and friends - both in Boston and in the Netherlands: I hope to show you my gratitude in person, but I do want to include a few words of thanks. Your love, understanding, and constant support have sustained and encouraged me throughout this process. Sometimes, your support might have been a difficult choice, especially given that the consequences of my PhD journey involved moving to a different continent. However, you have always embraced this decision with open hearts, offering your love, understanding, and encouragement, no matter the distance. For those in Boston, you have always been there when I needed moments to unwind and recharge. Whether it was a get-together to relax or your understanding when last-minute changes to plans occurred due to evening work, your flexibility and support have meant the world to me.

PHD PORTFOLIO

International and Local Conference Presentations

- American College of Rheumatology 2021 – Virtual
- Rheumatology and Immunology Research Meeting Boston Children’s Hospital – Boston, US
- Fibrous Dysplasia/ McCune Albright Alliance Conference 2023 - Washington DC, US
- Pediatric Pain Conference Boston Children’s Hospital – Boston, US
- American Academy of Child & Adolescent Psychiatry – Seattle, US
- American College of Rheumatology 2024 – Washington DC, US

Grants and Awards

- Prins Bernhard Cultuurfonds
- Rare Uplifting Athletes Travel Award 2023
- Amsterdam University Fund Travel Award
- American Academy of Child & Adolescent Psychiatry Monitor Travel Support

Courses, Learning Opportunities and International Collaborations

- Early Psychosis Investigation Center Training in Structured Clinical Interview for DSM Disorders, Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia and Brief Psychiatric Rating Scale (Boston Children’s Hospital).
- AMDA/IPA Pompe Disease International Conference 2024
- 12th Annual Tufts Neuroscience Symposium
- 13th Annual Tufts Neuroscience Symposium
- MGB Radiology Collaborative Clinical & Research Program on Ultra-High Field and Ultra-High-Performance MRI
- International Collaborative Review: State of the art on basic and translational studies on FD/MAS
- International Neuropsychiatric Lupus Workgroup Collaboration: Systematic Review and Neuroimaging Workgroup in NPSLE.