**Psychologie en Fysiologie: een LAT-relatie**

Lorenz van Doornen

prof. dr. Lorenz J.P. van Doornen

Rede uitgesproken ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar Gezondheidspsychologie aan de Universiteit Utrecht op maandag 19 november 2012.

**Geachte aanwezigen,**

Ik wilde het in dit afscheidscollege met u hebben over de spanning die bestaat tussen de beschrijving van ons als menselijke wezens in psychologische of in fysiologische termen. Dit zal ik doen aan de hand van de onderwerpen waarmee ik me zoal heb bezig gehouden in mijn loopbaan. Er zit onvermijdelijk ook een filosofisch tintje aan de verhouding tussen psychologie en fysiologie, want het verwijst natuurlijk naar het aloude “lichaam-geest” probleem. Daar zal ik mee beginnen. Nu ben ik geen filosoof dus dat is riskant, maar heeft wel het voordeel dat wat ik er over ga zeggen door u waarschijnlijk begrepen zal worden, wat bij echte filosofen vaak niet het geval is.

De spanning tussen psychologie en fysiologie speelt ook een rol in de onderzoekspraktijk. Ik wilde u dat laten zien op het gebied van het onderzoek naar stress. Ik zal me daarbij richten op het verschil tussen subjectief ervaren, gerapporteerde stress en wat er aan stress lichamelijk te meten valt.

In het derde deel wilde ik de verhouding tussen fysiologie en psychologie illustreren aan het onderwerp “Medisch Onverklaarde Klachten”. De hoofdvraag die daarbij altijd weer opduikt is: zit het “tussen de oren”, of is er ook iets lichamelijks aan de hand.

**Deel 1: Psychologie, fysiologie en filosofie/ideologie.**

****

Als psychofysioloog bevindt je je altijd in een spagaat tussen de onderwerpen waar de psychologie zich traditioneel mee bezig houdt en de materiële basis van deze fenomenen. De tegenstelling tussen deze vrij gescheiden werelden reflecteert het dualisme tussen geest en lichaam zoals al door Plato en Aristoteles beschreven maar is voor ons toch het meeste gekoppeld aan de naam van Descartes (1596-1650). Intelligentie huisde volgens hem weliswaar in de hersenen maar de “geest” was immaterieel.

De recente opschudding die het boek van Dick Swaab: “Wij zijn ons brein” heeft teweeg gebracht illustreert dat het aloude dualisme allerminst dood en begraven is. Als reactie liet Bert Keizer zijn boek “Waar blijft de ziel?” het licht zien. Hierin wordt o.a. beweerd dat subjectieve ervaringen niet te herleiden zijn tot neurale processen. Verhitte debatten volgden. Zo vond ik op internet de volgende uitspraken van de arts/filosoof Hugo Verbrugh: “Deze neurosofen (zoals Swaab dus) werken met man en macht aan de vernietiging van de ziel” en “Het zijn hooligans”. Er is duidelijk meer aan de hand dan een wetenschappelijke discussie. Het raakt een tere snaar van onze visie op het menselijk bestaan en heeft ideologische tintjes. Recent verscheen het boek van André Aleman (hoogleraar neuropsychologie in Groningen): “Het seniorenbrein”. Naar aanleiding hiervan werd hij geïnterviewd door de Volkskrant (30 oktober). Enkele uitspraken plaatsen hem aan de kant van de verdedigers van “het ongrijpbare”. “De neurologie kan het spirituele niet volledig verklaren”. (LvD: wel deels dus?). “Swaab kan de betekenis van kunst en cultuur niet verklaren” (LvD: ik heb ook niet de indruk dat dat zijn doel of pretentie was). “Er zijn inzichten van niet-materiële aard” (LvD: zijn er ook inzichten die *wel* van materiële aard zijn”?). Vanuit de hoek van de ”materialisten” was enige tijd hiervoor een boek verschenen van Victor Lamme (UvA) met de prettig provocerende titel “De vrije wil bestaat niet” (ondertitel: Over wie er echt de baas is in het brein”). Hoewel deze titel, evenals de titel “Wij zijn ons brein”, goed is voor de verkoopcijfers ben ik bang dat deze titels te maken hebben met een definitiekwestie. In “Wij zijn ons brein” is het maar de vraag wat onder “zijn” verstaan moet worden. De gewone man verstaat onder zijn “zijn” toch iets anders. In die zin zou een betere titel zijn geweest: “We zijn wie we zijn, en dat komt door ons brein”. De tegenstelling die Aleman in zijn bewering dat het spirituele immaterieel is suggereert, is op te lossen door te beweren dat we onder spiritualiteit de ervaring verstaan die we spiritualiteit noemen. De bewering van Lamme dat de vrije wil niet bestaat wordt in zijn boek onderbouwd met het feit dat aan bewuste beslissingen veel onbewuste (snelle) processen in ons brein voorafgaan. “So what” zou ik zeggen, dat is bij complexe motorische processen die bijvoorbeeld bij tennissen een rol spelen ook het geval. Wat nog geen reden is om te beweren dat tennissen niet bestaat. De uitspraak “De vrije wil bestaat niet” is eveneens een definitiekwestie en te vervangen door de uitspraak: “De ervaring van de vrije wil *is* de vrije wil”.

Wat is het probleem eigenlijk met het dualisme? Ik wil u dat met enkele voorbeelden verduidelijken. In wijn zitten allerlei chemische stoffen. Wanneer u een slok van de wijn neemt prikkelen die receptoren op uw tong en in uw neus. Die informatie wordt doorgestuurd naar de hersenen. Vervolgens meldt u mij of u die wijn lekker of vies vindt. Is dit oordeel van immateriële aard?



Psychologisch

Lekker of vies

Fysiologisch centraal

-Sensorische schors

-Genotscentrum

Fysiologisch perifeer

Sensoren neus en tong.

Zenuwgeleiding

Chemisch

Zuren

Tannines

Aroma’s

Een ander voorbeeld: een uurwerk bestaat uit een hoeveelheid gerangschikte tandwielen. Wanneer u er een wijzerplaat voorzet en de wijzers monteert wijst de klok de tijd aan. Is dit een reden om een “tijdsziel” te veronderstellen in de klok, die van immateriële aard is?

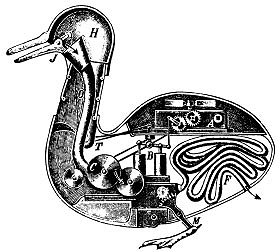
Ik denk dat er iets dergelijks aan de hand is wat betreft de verhouding tussen de hersenen en psychologische fenomenen. Waarom bij dit product plotseling een ziel of psyche te veronderstellen die van immateriële aard is?



Psychologische fenomenen

Het dualisme lijkt me daarom geen filosofische kwestie maar simpelweg het vermengen van beschrijvingsniveaus.

Dit proberen te begrijpen van het “hogere” vanuit het “lagere” wordt vaak betiteld als (akelig) reductionisme, waarbij de essentie en waarde van zaken verloren gaat. Descartes vond dit reductionisme een goede manier om te natuur te begrijpen: “Alle niet menselijke dieren kunnen reductionistisch verklaard worden als machines” (De Homines, 1622).



Echter, tenzij de mens geen dier is, blijft onduidelijk waarom het reductionisme niet toepasbaar zou zijn om de mens te begrijpen. Weliswaar is het menselijk brein ingewikkelder dan van een eend maar waarom er iets essentieel anders aan de hand zou zijn lijkt moeilijk verdedigbaar. De filosofische problemen ontstaan slechts omdat we *met* ons brein iets *over* ons brein willen zeggen. Ik las ergens de uitspraak: “Most psychologists behave as if Darwin never existed”. Inderdaad, zijn wij niet gewoon een deel van de natuur en moeten we daarom niet de mens bestuderen zoals we rest van de natuur bestuderen, en wel in lijn met Descartes: reductionistisch?



In de praktijk van mijn alledaagse onderzoeksleven ben ik regelmatig geconfronteerd met de consequenties van het dualistisch denken. Ik had in een artikel in een vakblad geschreven dat bij het chronisch vermoeidheidssyndroom ontregelingen in de hersenen mogelijk een rol spelen. Dat had ik beter niet kunnen zeggen. Collega Jan Derksen , de auteur van het boekje “Bevrijd de psychologie (ondertitel: “uit de greep van de hersenmythe”) reageerde met de volgende zinsnedes op mijn uitspraak”:

-“Psychofysiologen zijn reductionistische dwaallichten die zich niet met essentiële zaken bezig houden”.

-“Ze worden betaald voor psychologisch werk maar doen dat niet”.

-“Ze zijn niet op zoek maar de waarheid maar naar de waan van de dag, de biologie”.

In een interview had ik ongeveer tegelijkertijd de uitspraak gedaan dat bij chronische vermoeidheid ook psychologische factoren een rol spelen. Ook dit kwam me op een stevige reprimande te staan. Op het discussion board van het tijdschrift verscheen de volgende reactie:

“Wil de redactie expliciet en publiekelijk afstand nemen van deze immorele en onethische boodschap!”.

(De reactie was afkomstig van iemand die vindt dat bij het chronisch vermoeidheidssyndroom gezocht moet worden naar een puur lichamelijke oorzaak zoals een virusinfectie of naar hormonale factoren).

De toon van de reacties verraadt dat de discussie over de verhouding tussen psychologie en fysiologie soms eerder het karakter van een godsdienstoorlog heeft dan van een uitwisseling van opinies.

Het is nauwelijks duidelijk te maken dat mijn beide uitspraken niet in strijd met elkaar zijn en dat het twee manieren van kijken weergeeft naar eenzelfde fenomeen. De keuze tussen een psychologische of een fysiologische invalshoek is een keuze tussen beschrijvingsniveaus. Het bestuderen van fysiologische processen die ten grondslag liggen aan psychologische fenomenen zou men kunnen zien als het bestuderen van de onderdelen van een machine. Anti-reductionisten hebben dan een punt met hun bezwaar dat daardoor de essentie van een fenomeen verloren dreigt te gaan. Een doosje tandwielen is namelijk (nog) geen klok. Het is de ordening en samenwerking van onderdelen die de functie van de machine bepaalt. Pas als de klok in elkaar wordt gezet ontstaat zijn functie, het aangeven van de tijd. De lichamelijke functie “spijsvertering” bestaat uit een enorm aantal elementaire processen, waarbij de onderlinge afstemming essentieel is voor de uitvoering van deze functie. De psychologie houdt zich bezig met de bestudering van een product van samenwerking en onderlinge afstemming van een enorm aantal hersenonderdelen. Dit eindproduct kan worden omschreven met psychologische termen zoals denken, emoties etc. Dit is een bruikbaar en legitiem analyseniveau. Psychologische theorievorming is nuttig en nodig zonder je bezig te houden met de fysiologische basis van de psychologische fenomenen. Fysiologische kennis is echter wel vaak bruikbaar, inspirerend en bijsturend bij psychologische theorievorming. In die zin is de gewenste loskoppeling van de psychologie van de neurowetenschappen zoals bepleit in “Bevrijd de psychologie” een nogal kortzichtig en belemmerend standpunt.

Concluderend:

De tegenstelling tussen het brein enerzijds en het “zijn” of “de vrije wil” anderzijds is een definitiekwestie en creëert schijnproblemen. Weg met dit dualisme!

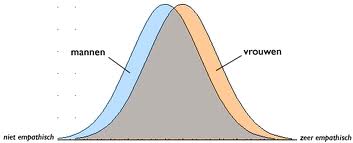
Psychologische begrippen zijn handzame samenvattingen van complexe hersenfuncties. Ze zijn prima bruikbaar zonder de fysiologie er bij te betrekken, hoewel dit soms best nuttig kan zijn.

**Deel 2: Stress. Psychologie of fysiologie**

Stress als psychologisch fenomeen is de rapportage van een subjectief ervaren toestand. Fysiologisch gezien is stress te definiëren als de lichamelijke effecten ervan, zoals meetbaar aan bijvoorbeeld een verhoging van de hartslag. Een reden om in deze lichamelijke effecten geïnteresseerd te zijn is de veronderstelling dat sterke of langdurige stressreacties schadelijke zijn voor de gezondheid. Sterke bloeddrukreacties zouden op den duur kunnen leiden tot hoge bloeddruk en sterke reacties van het stresshormoon cortisol zouden op den duur schadelijk zijn voor de hersenen. Een andere reden om naast de subjectieve rapportage van stress ook lichamelijke stressmetingen te doen is de behoefte aan objectivering van de stressmeting. Hoe verhouden deze twee manieren van operationaliseren van het begrip stress zich tot elkaar? Voor het induceren van stress is veel gebruik gemaakt van in het laboratorium gecreëerde testsituaties zoals het 10 minuten onder tijdsdruk hoofdrekenen of het houden van een kort toespraakje voor een kritisch forum. Het is gebleken dat de gerapporteerde ervaren stress en de fysiologische metingen maar matig met elkaar samenhangen. De overlap is ongeveer 30%. Welke van de twee moeten we nu geloven? Het is in ieder geval duidelijk dat een fysiologische meting wel “objectief” is in de zin van het leveren van een goede meeteenheid (bijv. Hartfrequentie) maar dat dit het subjectieve niet objectiever maakt.

Dit zelfde fenomeen doet zich voor wanneer het gaat om metingen van echte stress zoals zich voordoet in het dagelijks leven. De fysiologische metingen vinden dan plaats door middel van ambulante meetapparatuur. Ik heb dit veel toegepast op het gebied van werkstress. Wanneer men mensen verdeelt in een groep met veel- en een groep met weinig ervaren werkstress vinden de meeste (maar niet alle) onderzoeken wel een verschil in bloeddruk of hartslag zoals gemeten in de werksituatie of zelfs de vrije tijd. Het verschil tussen de groepen is weliswaar statistisch significant maar de overlap tussen de groepen is erg groot. De gemeten bloeddruk op het werk heeft dus nauwelijks individueel diagnostische waarde voor het “objectief” vaststellen van de eventuele aanwezigheid van werkstress. Er zijn kennelijk grote individuele verschillen in het reageren van de bloeddruk op de werksituatie die los staan van de ervaren werkstress.

Indeling op gerapporteerde werkstress



Bloeddruk op het werk

Hoog

Laag

Het hormoon cortisol is het centrale regelhormoon van de fysiologische stresshuishouding. Het zorgt voor de lange termijn aanpassing van het organisme aan stresssituaties. Men mag om die reden verwachten dat de meting ervan bruikbaar is voor het vaststellen van de lichamelijke effecten van langdurige en/of hevige stressperiodes. Cortisol is dan ook gemeten in een reeks van studies naar de effecten van het verkeren in oorlogssituaties, natuurrampen, verlies en rouw en dergelijke. Merkwaardigerwijs worden in reactie op deze zeer stressvolle situaties zowel verhoogde als juist verlaagde cortisolniveaus waargenomen. Er wordt wel gespeculeerd dat misschien het cortisol aanvankelijk verhoogd is geweest maar dat later een tegensturing heeft plaatsgevonden in het lichaam om zich te beschermen tegen de schadelijke effecten van een langdurig verhoogd cortisolniveau. Of dit zo is is echter nog onduidelijk.

Op het gebied van werkstress zijn de resultaten al even onbegrijpelijk. Ten eerste blijkt, alle studies overziende, het cortisolniveau niet hoger in de werksituatie dan thuis en ten tweede blijken groepen die verschillen in niveau van ervaren werkstress meestal niet van elkaar te verschillen in cortisolniveau. Men kan zich afvragen of het effect van werkstress dan wel groot genoeg is om een effect op cortisol te hebben. Men zou misschien wel een effect kunnen zien bij mensen die zodanige werkstress hebben ondergaan dat ze er stevige klachten door hebben ontwikkeld. Om dit na te gaan hebben wij ons gericht op personen met burn-out, dat per definitie werk gerelateerd is. Toen we ons eerste onderzoek starten waren er twee studies bekend. De ene vond een hoger en de ander een lager cortisolniveau bij personen met burn-out. De aantallen waren niet zo groot en de burn-out misschien niet ernstig genoeg. In een grote groep van “zware gevallen”van (klinische) burn-out vonden wij, i.c. Paula Mommersteeg, geen enkele afwijking in cortisolniveau. Haar viel toen de eer te beurt onze wisselbeker te mogen ontvangen (in de vorm van een speelgoedstofzuiger) die periodiek werd uitgereikt aan de AIO met het mooiste “non-resultaat”. Een recent review van alle studies die zijn uitgevoerd, waarin 38 “biomarkers” in 31 studies zijn onderzocht, kwam ook tot de conclusie dat “No potential biomarkers for burn-out were found” (Danhof-Pont et al. 2011).

Een nog extremere vorm van de gevolgen van stress zien we terug in de groep die lijdt aan PTSD (Post Traumatic Stress Disorder). Een meta-analyse van alle studies laat zien dat in deze groep het cortisol over het algemeen wat *lager* is (Morris et al. 2012)

Waar moeten we oorzaak zoeken van het over het algemeen matige verband tussen gerapporteerde stress en fysiologisch vastgestelde stress? Aanvankelijk werd gedacht aan de weinig eenduidige definitie van het begrip stress als oorzaak. Het is inderdaad een nogal heterogeen begrip. Weten mensen wel wat je bedoelt als je hen vraagt naar hun stressniveau? In stressvragenlijsten wordt gevraagd naar angstigheid, gespannenheid, geactiveerdheid etc. Omdat de vragenlijsten verschillen in waar het accent op ligt, hangen ze onderling ook vaak maar matig samen. Bij burn-out werden we ook geplaagd door het probleem dat er geen eenduidige definitie van bestaat en dat verschillende studies verschillende definities hanteerden. Deze diffusiteit bestaat niet alleen aan de psychologische kant maar ook aan de zogenaamd “objectieve” fysiologische kant. Er is een reeks aan fysiologische stressmaten beschikbaar: hartslag, bloeddruk, cortisol, adrenaline, etc. Deze blijken onderling nauwelijks samen te hangen. Het vaststellen van iemands “fysiologische stressniveau” hangt dus geheel af van welke maat men heeft gekozen. De oorzaak van deze slechte samenhang is gelegen in het feit dat personen verschillen in waar ze het meest of minst reactief mee zijn. Ieder heeft zijn eigen “responsprofiel”, dat overigens vrij genetisch bepaald is. Behalve aan definitieproblemen werd de matige samenhang tussen psychologie en fysiologie ook geacht te liggen aan meetonbetrouwbaarheid. Er moesten meer fysiologische parameters worden gemeten en die moesten herhaalde malen gebeuren met het oog op betrouwbaarheid. Ook moesten de effecten gemiddeld worden over meerdere soorten psychologische stress. Dit heeft uiteindelijk niet zoveel winst opgeleverd. Ik ben dan ook bang dat de matige samenhang tussen psychologie en fysiologie een intrinsiek probleem is: het subjectieve en het fysiologische blijken deels hun eigen gang te gaan.

Men kan zich dan afvragen wat dan nog het nut is van het verrichten van fysiologische stressmetingen. De matige samenhang kan men echter ook met een positieve blik bekijken. Het voordeel van een fysiologische stressmeting die vrij los staat van het subjectieve aspect is dat het toegevoegde informatie oplevert, namelijk een kwantificering van het effect van stress op het lichaam. Het is in wezen dit effect waarin we geïnteresseerd zijn wanneer we een relatie willen leggen tussen stress en gezondheidseffecten. De schakels tussen stress en ziekterisico moeten tenslotte fysiologisch van aard zijn. Bijvoorbeeld na de constatering dat werkstress het risico op hart- en vaatziekten verhoogt wordt de vraag interessant wat daarvan de mediërende fysiologische mechanismes zijn. In plaats van het telkens weer proberen vast te stellen wat de samenhang is tussen gerapporteerde werkstress en fysiologische metingen in de werksituatie kunnen we ons beter richten op de grote individuele verschillen tussen mensen in het fysiologisch reageren op de werksituatie. Deze reacties staan kennelijk vrij los van wat mensen rapporteren en het zijn deze reacties die uiteindelijk de schade aan het lichaam veroorzaken. Toekomstig onderzoek zou daarom mensen kunnen indelen op grond van hun fysiologische reacties (in plaats van op hun gerapporteerde werkstress) en de voorspellende waarde ervan voor gezondheidseffecten vaststellen. De keuze van de te meten fysiologische variabele dient dan bepaald te worden door de relevantie voor de voor te voorspellen pathologie. Voor het voorspellen van hoge bloeddruk zou men dan door ambulante metingen kunnen vaststellen wat het verschil in bloeddruk is tussen het werk en de vrije tijd of tussen de werkweek en het weekend en vervolgens in longitudinaal onderzoek vaststellen wat de voorspellende aarde ervan is. Voor cortisol kan men dezelfde benadering hanteren. We zagen dat de vergelijking van groepen met burn-out of PTSD met gezonde personen soms wel maar vaak ook geen verschillen laat zien. De overlap tussen de verdelingen is zodanig dat de cortisolwaarde geen diagnostische waarde heeft. Wel zien we grote individuele verschillen in cortisolniveau of reactiviteit. Welnu, deel gezonde mensen of patiëntengroepen dan daar op in en onderzoek de voorspellende waarde voor toekomstige pathologie of voor het verloop van de klachten bij patiëntengroepen. Een kanttekening bij het meten van cortisol is echter op zijn plaats. Cortisol is makkelijk te meten met speekselmonsters en ook vrij goedkoop, vandaar dat het in veel onderzoeken nogal gedachteloos wordt “meegenomen” onder het motto ”Laten we maar eens kijken wat er uit komt”. De constatering: het is wat verhoogd of verlaagd is makkelijk te doen, maar het interpreteren van de betekenis daarvan is vrij moeilijk. Vandaar dat het beter is van te voren te bedenken wat een verondersteld mechanisme achter de effecten van cortisol is. Het onderzoek naar het effect van cortisol zoals gemeten direct na een traumatische ervaring is daar een goed voorbeeld van. Een laag cortisol na een auto ongeluk blijkt het risico op het ontwikkelen van PTSD zoals vastgesteld na 6 maanden te voorspellen (Mc Farlane et al. 2011). Het veronderstelde mechanisme is dat cortisol de geheugenopslag remt en dus bij een te laag cortisol deze opslag te weinig wordt geremd. Vanuit dit veronderstelde mechanisme zullen wij in een gemeenschappelijk project met het AMC (Smets en Tollenaar) gaan vaststellen of cortisol zoals gemeten tijdens en na een stressvol medisch consult (kanker) het onthouden van de gegeven informatie beïnvloedt. In lijn met de eerder genoemde gedachte veronderstellen we dat deze voorspellende waarde wel eens los zou kunnen staan van de voorspellende waarde van de subjectieve stress die mensen zeggen te hebben ervaren tijdens het consult. Iets fysiologisch zou in dit geval iets psychologisch kunnen voorspellen.

Dit deel over stress wil ik samenvatten in de volgende twee statements:

1. Gebruik de fysiologie niet (alleen) om de fysiologie te valideren/bewijzen.
2. De fysiologie van stress heeft toegevoegde waarde los van subjectief ervaren stress.

**Deel 3: Medisch Onverklaarde Klachten. Psychologie of fysiologie**

Bij de meeste ziektes en aandoeningen is de relatie tussen de ernst van de klachten en de meetbare pathologie of fysiologie vrij zwak. Bijvoorbeeld bij astma hangt de ervaren benauwdheid maar matig samen met longfuctiemetingen. Bij rug- of nekklachten is de gerapporteerde pijn nauwelijks gerelateerd aan de afwijkingen die op een MRI worden geconstateerd. Deze zwakke samenhang is in nog sterkere mate het geval bij Medisch Onverklaarde Klachten. Deze patiënten ervaren soms ernstige klachten terwijl na grondig medisch onderzoek geen enkele afwijking kan worden vastgesteld. Dit is bijvoorbeeld het geval bij het chronisch vermoeidheids syndroom, fibromyalgie en het prikkelbare darm syndroom. De klachten zijn veelal non-specifiek en diffuus. Pijn, vermoeidheid, somberheid en angstigheid komen, al of niet gezamenlijk, veel voor.

Er bestaat een controverse over hoe tegen de lange rij van syndromen die bestaat moet worden aangekeken. Enerzijds wordt beweerd dat al deze klachten eigenlijk één pot nat zijn en dat het gewoon afhangt van de specialist waar je naar toe wordt gestuurd welk label aan de klacht wordt toegekend. Degenen die deze mening zijn toegedaan worden “lumpers” genoemd. Anderzijds bestaat de opvatting dat het wel degelijk zinnig is om specifieke syndromen van elkaar te onderscheiden. Dit met het oog op de behandeling ervan en het onderzoek er naar. Deze mening wordt aangeduid als het “splitters” perspectief. Teneinde een bijdrage te leveren aan de oplossing van deze controverse heeft Tamara Lacourt in het kader van haar lopende dissertatieonderzoek 380 personen benaderd met medisch onverklaarde klachten. Ze moesten allen een vragenlijst invullen waarin moest worden aangegeven welke uit een reeks van 47 lichamelijke symptomen die ze de afgelopen twee weken hadden ervaren. Met een statistische techniek, de clusteranalyse, werd bepaald hoe de personen het beste in subgroepen konden worden ingedeeld. Zou dit zijn rond de orgaansystemen waar de klachten zich voordeden: de ingewanden, het hart, de ademhaling, of zouden (spier, rug of nek) pijn of vermoeidheid duidelijke clusters vormen? Dit zou dan pleiten voor de mening van de “splitters”. Dit bleek niet het geval. De beste indeling bleek die op het totaal aantal gerapporteerde symptomen. Er was nauwelijks sprake van een orgaan- of klacht-specifieke clustering. Dit pleit dus eerder voor de “lumpers” positie. Overigens bleek het aantal gerapporteerde symptomen lineair toe te nemen met de ook met vragenlijsten gemeten angst en depressie. De oorzaak-gevolg vraag van deze relatie is met dit type gegevens uiteraard niet te beantwoorden.

De vraag die altijd weer opduikt bij het fenomeen medisch onverklaarde klachten of we het moeten bezien vanuit een psychologische optiek (zie de genoemde relatie met angst en depressie) of dat er ook een fysiologische kant aan de zaak zit. De klassieke hypothese, waarin beide optieken een rol spelen, is de volgende: mensen met dit type onverklaarde klachten zouden gekenmerkt worden door angstigheid en een verhoogd stressniveau. Dit zou leiden tot overdreven sterke lichamelijke reacties op stress en emoties. De persoon neemt deze waar en wordt daar (nog) angstiger van zodat een vicieuze cirkel ontstaat.



De meeste studies naar de houdbaarheid van deze hypothese zijn verricht in proefopstellingen in het laboratorium. De echte toetsing van het idee dient natuurlijk in het dagelijks leven te worden uitgevoerd. Dit is wat mijn collega Jan Houtveen heeft gedaan in het kader van zijn VENI/NWO project. Via websites (o.a. van patiëntenverenigingen) werden mensen benaderd die mee wilden doen aan het onderzoek (74). Ook werd een groep vergelijkbare personen benaderd die fungeerde als gezonde controlegroep (74). Het onderzoek hield het bijhouden van elektronisch dagboek in waarin momentaan moest worden aangeven welke klachten er werden ervaren (hartkloppingen, duizeligheid, darmkramp, pijntjes etc.). Tevens werd een reeks van fysiologische metingen verricht met ambulante meetapparatuur: hartslag, RSA (vagale sturing van het hart), PEP (sympatische sturing van het hart), ademhaling en uitgeademde CO2 (voor koppeling aan hyperventilatiesymptomen). Er kwam uit dat de groep die was geselecteerd op het hebben van veel klachten, in vergelijking met de controlegroep, inderdaad in hun dagboekje dagelijks veel meer lichamelijke klachten rapporteerden en meer vermoeidheid, spanning en depressie. Tot onze verbazing werd er echter geen enkel verschil gevonden tussen de groepen in fysiologische registraties. De gangbare hypothese was weerlegd (en Jan mocht de stofzuiger een tijdje op zijn kamer hebben). Onze conclusie moest zijn dat “negatief affect” (angst, depressie en stress) bij medisch onverklaarde klachten eerder de klachten lijken te bepalen dan de perifere fysiologie.

Het lijkt er dus op dat er centraal, in het brein, wel sprake is van verhoogde niveaus van angst en stress bij mensen met veel lichamelijke klachten maar dat zich dat niet vertaalt in een sterker “top-down” effect naar het lichaam toe. Ik noemde eerder dat er echter ook sprake kan zijn van het meer letten op lichamelijke effecten van stress en emoties waardoor een vicieuze cirkel zou kunnen ontstaat. Er zou dus ook sprake kunnen zijn van een hogere centrale gevoeligheid voor op zich normale feedbackprikkels (“bottom-up”) vanuit het lichaam. De centrale verwerking van prikkels vanuit het lichaam bij mensen met medisch onverklaarde klachten is onderzocht met MRI (een beeldvormende techniek die de activiteit van hersencentra weergeeft). In recente overzichtsartikelen (Tillisch et al. 2011; Browning et al 2011) komt men tot de conclusie dat bij de meeste medisch onverklaarde klachten de emotionele hersendelen (anterior cingulate en amygdala) overactief zijn in reactie op prikkels. Pijnremmende hersendelen (prefrontaal) zijn minder actief in reactie op het toedienen van pijnprikkels. Deze effecten zijn niet prikkel specifiek. Bijvoorbeeld patiënten met het prikkelbare darmsyndroom zijn niet alleen overgevoelig voor drukpijnprikkels zoals toegediend via een ballonnetje in de anus maar ze zijn ook gevoeliger voor hitteprikkels zoals waar dan ook via de huid toegediend. We kunnen dus concluderen dat bij medisch onverklaarde klachten het probleem niet zit in de organen *waar* je het voelt, maar in het orgaan *waarmee* je het voelt, namelijk de hersenen.

Wat betreft de rol van de fysiologie bij medisch onverklaarde klachten heeft ons onderzoek zich voornamelijk gericht op de mogelijke rol van het immuunsysteem. Tot ongeveer 30 jaar geleden werd het immuunsysteem beschouwd als een autonoom functionerend systeem. Het werd echter langzaam duidelijk dat het immuunsysteem werd beïnvloed door hormonale, neurale en psychologische factoren. De grondleggers van het onderzoeksgebied dat zich met de interacties tussen deze systemen bezig hield, de PNI (Psychoneuroimmunologie) zijn Rudi Ballieux en later Cobi Heijnen geweest. Er kwam een bloeiende samenwerking tot stand tussen het UMC/WKZ en Psychologie UU, in de persoon van Guido Godaert. Mijn samenwerking met deze groep kwam al tot stand in mijn periode bij Biologische Psychologie aan de VU en kon verder worden uitgebouwd door mijn komst naar Utrecht in 1995. Aanvankelijk richtte het onderzoek zich op de invloed van stress op het immuunsysteem en betrof dus een top-down effect vanuit de hersenen, gemedieerd door neuronen en stresshormonen. Pas later ontstond het inzicht dat het immuunsysteem ook bottom-up de hersenen kon beïnvloeden via signaalstoffen, de cytokinen. Er werd duidelijk dat de hogere orde processen in de hersenen waar psychologen zich altijd mee bezig hadden gehouden slechts een fractie vormde van de totaalfunctie van de hersenen. Uitspraken uit die tijd die me zijn bijgebleven zijn: “Hersenen dienen voornamelijk niet psychologische functies, slechts een fractie is bewust” (Stephen Maier) en: “De voornaamste functie van de hersenen is het in de gaten houden van de toestand van het lichaam”(Robert Dantzer). Het is deze invalshoek die de basis vormde voor het toepassen van de kennis op het gebied van PNI op medisch onverklaarde klachten. Alvorens uit te werken hoe de kennis van het immuunsysteem (de fysiologie) behulpzaam zou kunnen zijn bij het begrijpen van onverklaarde klachten (de psychologie) eerst wat constateringen wat betreft medisch onverklaarde klachten waarmee we geconfronteerd werden.

1. *De syndromen/diagnoses overlappen.*

Personen die lijden aan het chronische vermoeidheidssyndroom hebben ook veel symptomen die doen denken aan fibromyalgie. Ze hebben bijvoorbeeld ook vaak pijnlijke gewrichten.

1. *Er is overlap met psychopathologie.*

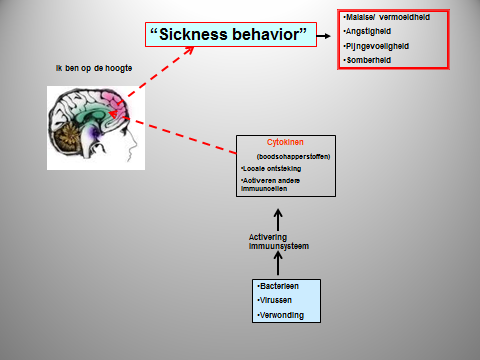
Medisch onverklaarde klachten gaan vaak samen met angst- paniek- en depressieve stoornissen

1. *Stress of trauma in het verleden (of kort voor de ziekte) komt vaker dan gemiddeld voor.*
2. *Infecties gaan soms vooraf aan het begin van de ziekte.*

De vragen die we ons stelden bij deze constateringen waren:

1. Pijn, moeheid, stress en somberheid gaan vaak samen. Aan deze waarneming waren psychologen zo gewend dat niemand zich meer afvroeg hoe dat eigenlijk zou komen. Wat zou het *mechanisme* erachter kunnen zijn?
2. Waarom zijn deze constateringen maar van toepassing op een deel van de patiënten? Lang niet alle patiënten hebben een traumatische ervaring gehad of een infectie als aanleiding voor het manifest worden van klachten. Geen van de genoemde factoren is dan kennelijk een noodzakelijke of voldoende factor voor het krijgen van de ziekte.

Wat betreft het samengaan van symptomen stuitten we op een uit de biologie afkomstig begrip, het “sickness-behavior”. Dit is het gedrag dat een dier vertoont wanneer het ziek is en wat de mens voelt wanneer hij met een griep en koorts in bed ligt: een gevoel van malaise en moeheid, somberheid, geen zin in seks hebben, sociaal contact mijden en een verhoogde pijngevoeligheid. Dit deed ons verdacht veel denken aan het cluster van symptomen dat patiënten met medisch onverklaarde klachten vertonen. Deze symptomen vormen overigens een biologisch gezien functioneel cluster. Het doel is om het organisme in een rusttoestand te houden en energie te sparen. Het lichaam heeft de energie primair nodig om te herstellen. Koorts kost enorm veel energie en die moet dus nu even niet besteed worden aan gemotiveerd gedrag en de daarbij behorende lichaamsbeweging. De oorzaak van dit “sickness-behavior” is gelegen in het feit dat infectie met virussen of bacteriën of een verwonding het imuunsysteem activeren. In reactie daarop maken immuun cellen boodschapperstoffen aan, de zogenaamde cytokinen (ook wel interleukinen genoemd). Hiermee communiceren immuun cellen met elkaar om een goede orkestratie van de immuunreactie te bewerkstelligen. Deze cytokinen bleken ook in de hersenen te kunnen komen (hoewel dit aanvankelijk voor onmogelijk werd gehouden door het bestaan van de zogenaamde bloed-brein barrière). Aangezien de symptomen een biologisch functioneel cluster vormen, wordt zo begrijpelijk dat ze vaak tezamen vóórkomen.



Maar hoe is in plaatje in te passen dat bij veel patiënten stress en trauma een rol spelen en dat ze vaak een historie van pijnklachten achter de rug hebben? De oplossing hiervoor is dat is gebleken dat ook stress tot de vrijmaking van cytokinen kan leiden. Stress leidt dan ook tot een lichte temperatuurverhoging van het lichaam omdat cytokinen ook de veroorzakers van koorts zijn. De theorie achter de koppeling van stress en cytokinen is dat de fysiologische stressreactie zoals we die kennen eigenlijk gezien moet worden als een evolutionair vervolg op de immuunreactie (Stephen Maier). Beide systemen zijn gericht op de verdediging van het organisme. De stresscentra in de hersenen, waaronder de hypothalamus, blijken receptoren voor cytokinen te hebben. Het immuunsysteem en het stress-systeem interacteren daardoor doorlopend met elkaar. Chronische stress zou dan, gemedieerd door cytokinen, ook tot sickness-behavior kunnen leiden.

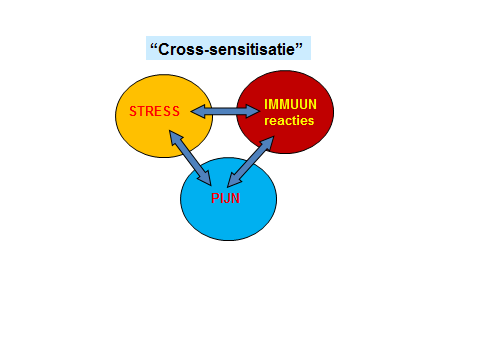
Ook pijn is in dit model in te passen. Een pijnprikkel blijkt ook te leiden tot vrijmaking van cytokinen. Een rol hierin spelen de gliacellen. Dit is een hybride soort cel, gelegen in het ruggemerg en in de hersenen, die eigenlijk zowel een zenuwcel is als een immuun cel.

Dit geheel zou kunnen verklaren dat zowel infecties/verwondingen, chronische/ hevige stress en langdurige/hevige pijnprikkels kunnen leiden tot sickness-behavior. En dit zou dan weer kunnen verklaren dat geen der genoemde factoren noodzakelijke of voldoende is om een medisch onverklaarde klacht (als een vorm van sickness-behavior) te laten ontstaan. Elk van de mechanismen afzonderlijk (infectie, trauma of pijn) zou voldoende kunnen zijn en bij de ene patiënt heeft bijvoorbeeld stress een rol gespeeld en bij de andere niet.

In ons gepuzzel aan een integrerend model moesten nog enkele vrij onbegrijpelijke zaken worden opgelost. Als het immuunsysteem een rol zou spelen bij het ontstaan van medisch onverklaarde klachten zouden er toch duidelijke afwijkingen in dit systeem gevonden moeten worden bij de patiënten. De resultaten van bijvoorbeeld onderzoek bij patiënten met het chronisch vermoeidheids syndroom zijn echter verre van consistent. Er worden soms wel en soms geen afwijkingen geconstateerd. Wat betreft de rol van stress en trauma is het ook moeilijk voor te stellen dat iets wat soms decennia eerder is voorgevallen nu nog een rol zou kunnen spelen bij het manifest worden van klachten op latere leeftijd. Ditzelfde geldt voor de rol van een pijnhistorie. De weefselschade of ontsteking die de pijn ooit heeft veroorzaakt is toch al lang verdwenen?

Ons vermoeden is dat deze perifere oorzaken inderdaad al lang zijn verdwenen. Het heeft dus geen zin meer om naar oorzaken en afwijkingen te gaan zoeken in de periferie van het lichaam. Het probleem is in de loop der tijd naar “centraal” verschoven. Bij daarvoor gevoelige mensen zijn de hersenen gesensitiseerd geraakt voor prikkels uit de periferie. Van het immuunsysteem is bekend dat het een uitstekend geheugen heeft, denk aan het effect van een inenting. Uit onderzoek is gebleken dat immuun activeringen in de jeugd soms levenslange effecten kunnen hebben op de sterkte van immuunreacties. Van stress en trauma is ook bekend dat vroege stresservaringen grote invloed kunnen hebben op de stressgevoeligheid in de rest van het leven. Er bestaat ook een centraal pijngeheugen waardoor de hersenen hypergevoelig zijn geworden voor pijnprikkels, terwijl de perifere oorzaak van pijn al lang is verdwenen.

Ook is duidelijk geworden dat deze systemen niet los van elkaar functioneren maar elkaars gevoeligheid kunnen beïnvloeden. Dat is het fenomeen “cross-sensitisatie”.



Hiervan enkele voorbeelden. Zoals gezegd leidt de activering van het immuunsysteem tot de vrijmaking van cytokinen en tot sickness-behavior. Wanneer men een immuun prikkel toedient, maar het organisme kort, of zelfs lang ervoor, aan stress heeft blootgesteld, is de reactie van het immuunsysteem op (die zelfde) prikkel sterker. Dit na effect kan dagen tot weken aanhouden. Stress kan dus immuunreacties versterken. Omgekeerd blijkt een geactiveerd immuunsysteem tot weken later de gedragsmatige en hormonale reacties op een stressprikkel te versterken: er is cross-sensitisatie van het immuunsysteem op het stress-systeem. Ook stress en pijn beïnvloeden elkaar. Pijn geïnduceerd door een ontsteking blijkt versterkt te worden wanneer een organisme kort of zelf lang ervoor aan stress is blootgesteld. Zo is mogelijk te verklaren dat elke mix van op zich niet zulke sterke effecten door onderlinge versterking tot een gesensitiseerd brein kan leiden.

Dit laatste deel over medisch onverklaarde klachten wil ik besluiten met 3 conclusies:

1. De heterogeniteit van oorzaken van medisch onverklaarde klachten is te verklaren uit het feit dat verschillende oorzaken (pijn, stress/trauma en immuunreacties) hetzelfde gevolg kunnen hebben, namelijk een verhoogde gevoeligheid van de hersenen voor pijn, stress en cytokinen.
2. Lichamelijke perifere oorzaken zijn verdwenen, het probleem is naar de hersenen verschoven: sensitisatie.
3. Pijn, somberheid, stress en moeheid bij medisch onverklaarde klachten gaan samen om fysiologische redenen: sickness-behavior en cross-sensitisatie.

De vraag die vaak wordt gesteld bij medisch onverklaarde klachten is of het probleem niet “tussen de oren” zit. Het antwoord is ja, want tussen de oren zitten de hersenen·

Refererend aan de titel van mijn verhaal: waarom is de afstand tussen psychologie en fysiologie vaak zo groot dat er sprake lijkt te zijn van een LAT-relatie? Ik hoop te hebben duidelijk gemaakt dat ze toch maar echt moeten gaan samenwonen omdat duidelijk is dat ze niet zonder elkaar kunnen. Al doen ze het maar voor de kinderen, onze studenten. We kunnen ze niet blijven opvoeden alsof psychologie en fysiologie gescheiden werelden zijn.

D**ankwoord**

**I**k prijs mij gelukkig dat ik een groot deel van mijn leven heb mogen spelen in de speeltuin die wetenschap heet. Ik dank mijn collega hoogleraren voor de coöperatieve sfeer die ik meestal ervoer in de bijeenkomsten over de meest uiteenlopende zaken. Ik heb ook mogen werken in een goed georganiseerd bedrijf. Hoewel managers soms als nauwelijks nodig worden beschouwd heb ik, bijvoorbeeld in mijn rol als voorzitter van de Financiële Commissie gezien hoe belangrijk mensen als Wim Dirksen en Frank-Jan van Dijk geweest zijn om (in tegenstelling tot wat er bij andere faculteiten is gebeurd) zakelijk op orde te blijven en daardoor ons werk mogelijk te maken. Dit geldt ook voor de rol van de decaan Willem Koops, die met zijn wel eens vermakelijke wispelturigheid en eigengereidheid, toch een erg goede stuurman is geweest.

Voor ik me richt tot het clubje in mijn leerstoel wil ik nog even terug naar het begin van mijn loopbaan aan de VU. Ko Orlebeke, ik dank je voor het enthousiasme voor de wetenschap dat je altijd hebt uitgestraald en al vroeg op me hebt overgebracht. Aan Dorret Boomsma is het te danken dat vele generaties studenten in Utrecht via mij nu iets weten over gedragsgenetica. Stuur de rekening maar. De hele denkwijze die ermee samenhangt heb ik altijd bij me gehouden**.** Eco de Geus**,** wij hadden en hebben gemeen goed ons best te doen, maar ook om ons vak te kunnen lachen. We zijn vrolijke cynici. Dat vinden veel mensen niet leuk, maar het stevig doorprikken van ballonnen is de enig juiste houding om het vak vooruit te helpen. “Opgeruimd staat netjes” was ons devies, vandaar de plaatjes van de stofzuiger in mijn lezing.

Beste Cobi. Dit betreft Cobi Heijnen, Hoogleraar Psychoneuroimmunologie hier in Utrecht. Jij bent een belangrijke reden geweest voor mij om naar Utrecht te komen indertijd. Mede door jou heb ik daar nooit spijt van gehad. Ik kijk met veel plezier op onze leuke en moeiteloze samenwerking terug. Jij en je vak de PNI hebben in belangrijke mate bijgedragen aan de dingen die ik in Utrecht tot stand hebben kunnen brengen.

Beste Denise (de Ridder), mijn collega-hoogleraar Gezondheidspsychologie. Jij was van de psychologische en ik van de fysiologische kant van ons vak. Je succes met het uitbouwen van je onderzoekslijn illustreert dat de psychologie ook zonder de fysiologie vooruit kan gaan. Toch is het jammer dat we onze lijnen niet wat met meer met elkaar hebben kunnen vervlechten. We wilden dat allebei best maar door de drukte in onze eigen winkels is het daar helaas niet van gekomen. Ik wens je veel succes verder.

Nu mijn eigen groepje. Marjolijn Sorbi, hoogleraar e-health. Je hebt met tomeloze inzet je eenmansbedrijfje gerund. Ik noemde je daarom wel eens: “De keizerin van Luxemburg”. Jij bent ( om het eufemistisch uit te drukken) een divergent denker. Ik ben het tegenovergestelde. Daarom hebben we wat aan elkaar gehad.

Rinie Geenen is hoogleraar psychosociale reumatologie. Je hebt met enorme inzet en succes je gebied nationaal en internationaal op de kaart gezet. Ik had geen omkijken naar je. Waar vind je nog iemand waarbij je bij beoordelingsgesprekken moest smeken om het wat rustiger aan te doen. Het scheen en schijnt hem totaal niet te deren. Dus Rinie: ga maar door zo. Ik heb je gewaarschuwd.

Beste Sibe Doosje. Jij ben de langstlopende promovendus geweest die ik ooit gehad heb. Ik heb dan ook heel wat smoesjes aan decanen moeten verkopen over dat je bijna klaar was. Maar je deed het dan ook naast je aanstelling als docent. Gelukkig heb je nog een leuk proefschrift over humor geschreven. Ik ben blij dat je nu je draai inde organisatie zo goed hebt gevonden.

Beste Jan (Houtveen). Jij bent volgens mij de enige Klinisch Psycholoog die ook ingenieur is. Ik ben altijd gek geweest op apparaten en motoren. Dat klikte goed dus. De helft van onze tijd hadden we het dan ook over de oplossing van technische problemen o.a. die aan je oude Volvo. Dat was niet voor niets. Die denkwijze hebben we toegepast op onze kijk op Medisch Onverklaarde Klachten: het bouwen aan het model dat ik u heb laten zien, waarmee je vanuit het mechaniek het functioneren van iets probeert te begrijpen. Jan jij hebt een boek geschreven met de titel: “ De dokter kan niets vinden”. Dat is nu aan zijn 6e druk toe (6000.) Het is een neerslag van onze jarenlange discussies. Dit boekje heeft meer invloed gehad op de denkwijze over deze klachten in Nederland dan al onze artikelen in wetenschappelijke tijdschriften bij elkaar. Bedankt voor het uitdragen van ons gedachtengoed en voor onze gesprekken.

Beste Tamara (Lacourt). Ik ben blij dat je nog niet gepromoveerd bent en je nog mag begeleiden tot deze zomer. Dat maakt de overgang naar de geraniums toch wat geleidelijker.

Beste ex-AIO’s. Ik heb bij mijn verhuizing alle proefschriften weggegooid, behalve die van jullie. Die staan nu netjes op een rijtje op mijn studeerkamer thuis. Niet zozeer om de inhoud maar als dierbare herinneringen aan jullie als persoon.

Beste Meta (Krüger). Omdat jij ook in de academische subcultuur zit hoefden we elkaar de merkwaardige zaken die daar vaak spelen niet uit te leggen en hebben we daarin veel aan elkaar. Ook het om de gekste tijden achter je PC kruipen behoefde geen uitleg. Ik ben om nog heel veel andere redenen blij dat we geen LAT relatie hebben maar je permanent om me heen bent.

Ik heb gezegd.