

Stressreacties in het lichaam spelen een geringe rol bij medisch onverklaarde klachten

Dr. ing. J. Houtveen en prof. dr. J.L.P. van Doornen

Samenvatting

Medisch onverklaarde lichamelijke klachten zijn klachten die niet of niet voldoende verklaard kunnen worden door een somatische aandoening. Naast een verklaring middels puur psychologische mechanismen worden deze klachten soms ook verklaard door modellen waarbij buitensporige reacties van het lichaam op stress een grote rol spelen. Het is echter maar de vraag of dergelijke 'perifere stressfysiologische verklaringen' eigenlijk wel empirische ondersteuning vinden. Fysiologisch onderzoek vanuit de neuroscience heeft een veel duidelijker afwijkende activiteit gevonden in het centraal zenuwstelsel (het ruggenmerg en brein) gerelateerd aan de doorgifte, waarneming en/of beleving van interne prikkels. Implicaties van deze bevindingen voor de praktijk worden besproken.

Trefwoorden: medisch onverklaarde klachten, stressfysiologie, fMRI-hersenonderzoek, niet-specifieke therapiefactoren

Bij medisch onverklaarde lichamelijke klachten (MOK), ook wel somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK) genoemd, is er na adequaat medisch onderzoek geen somatische aandoening aan het licht gekomen die de klachten voldoende kan verklaren. Bekende syndromen van clusters van (chronische) medisch onverklaarde klachten zijn fibromyalgie, het chronisch-vermoeidheidssyndroom en het prikkelbare-darmsyndroom. Psychologische mechanismen blijken bij medisch onverklaarde klachten vaak een belangrijke rol te spelen. Ten eerste als een dispositionele predisponerende factor (een risicofactor in de persoonlijkheid zoals een hoge score op neuroticisme), maar verder ook als instandhoudende factoren; bijvoorbeeld aandacht (hypervigilantie), denken (catastroferen of een rigide somatische attributie), of leerprocessen (disfunctionele bekrachtigingen).

In het verleden zijn er diverse puur psychologische modellen ontwikkeld waarbij 'psychosomatische klachten' geacht worden te ontstaan of in stand gehouden worden middels psychologische processen zoals verdringing van negatieve emoties, aan de klachten gerelateerde aandachtsmechanismen, of aan de klachten gerelateerde disfunctionele cognities. Negatieve emoties (waaronder angst) blijken bij veel van deze benaderingen een belangrijke rol te spelen. Omdat emoties niet alleen uit een denk- en gevoelscomponent bestaan, maar ook psychofysiolo-

gische manifestaties hebben (zoals een verhoging van de hartslag) zou het kijken vanuit een psychofysiologische benadering complementaire informatie kunnen opleveren die tot een verbeterd inzicht kan leiden in de invloed van psychologische mechanismen op medisch onverklaarde klachten. In het huidige stuk evalueren we de toegevoegde waarde van psychofysiologische modellen van medisch onverklaarde klachten.

Bij de meeste van dergelijke modellen spelen lichamelijke reacties op stress en negatieve emoties een belangrijke rol. Denk hierbij bijvoorbeeld aan hoofd- of nekpijn door een te hoge spierspanning, hartkloppingen door een verstoorde autonome regulatie van het hart, pijn op de borst of een licht gevoel in het hoofd door overmatige ademhaling (hyperventilatie), en moeheid door ontregeling van het stresshormoon cortisol. Diverse behandelingen in het reguliere en alternatieve circuit maken gebruik van dit soort psychofysiologische modellen. Deze behandelingen variëren van uitleg over deze mechanismen (psycho-educatie) tot lichaamsgerichte ontspanningsoefeningen (waaronder *biofeedback*). Veel van dit soort behandelingen blijken wel degelijk enigszins werkzaam te zijn. Wij willen hier desalniettemin de vraag aan de orde stellen of medisch onverklaarde lichamelijke klachten echt het gevolg zijn van buitensporige reacties van het lichaam op stress.

Is er bewijs voor een perifere ontregeling?

Een aantal psychofysiologische onderzoeken (die wij hier verder niet in detail zullen behandelen) lijkt inderdaad wat aanwijzingen te geven voor verstoringen in de stressfysiologie van mensen met medisch onverklaarde syndromen. Zo lijkt bijvoorbeeld het autonome zenuwstelsel ontregelingen te vertonen bij mensen

met fibromyalgie, en het hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsstelsel (dat het hormoon cortisol afscheidt) lijkt verstoord te zijn bij mensen met het chronisch-vermoeidheidssyndroom. De resultaten van deze onderzoeken blijken echter verre van consistent en overtuigend te zijn. Soms wordt een onderactiviteit gevonden, maar soms ook juist het omgekeerde, een overactiviteit. De laatste paar jaar komen we er steeds meer achter dat eventuele verschillen in stressfysiologie wel eens secundair zouden kunnen zijn aan groepsverschillen in variabelen die niet altijd even goed gecontroleerd zijn, zoals groepsverschillen in lichamelijke fitheid, *body mass index*, en slaapgedrag. Ook de statistische analyses zijn niet altijd even grondig uitgevoerd (zie bijvoorbeeld Tak, van Roon & Rosmalen, 2009). Een aantal recente, grondig uitgevoerde, onderzoeken laat geen overtuigende afwijkingen in stressfysiologie zien van mensen met medisch onverklaarde klachten. Zo blijkt het autonome zenuwstelsel bij nader inzien toch niet op consistente wijze ontregeld (Houtveen & Doornen, 2007; Houtveen, Rietveld & De Geus, 2003; Tak et al., 2009), en ook het hypothalamus-hypofyse bijnierschorsstelsel vertoont geen consistente afwijkingen (Cleare, 2003; Houtveen & Doornen, 2007; Tak, Bakker & Rosmalen, 2009).

Toch is er niet helemaal niets aan de hand. Het lijkt er op dat eventuele stressfysiologische ontregelingen niet de oorzaak zijn van de klachten, maar dat deze na verloop van tijd zijn ontstaan – dus dat ze het gevolg zijn van de klachten, bijvoorbeeld doordat de lichamelijke conditie is afgenomen door langdurige inactiviteit. Een aantal door Cleare (2003) beschreven onderzoeken ondersteunen deze visie. Gedurende de eerste maanden van moeheid bij het chronisch-vermoeidheidssyndroom bleek het hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsstelsel vaak nog niet ontregeld. Ontregelingen in dit systeem ontstonden – als ze al optraden – pas later. Cleare noemt als mogelijke oorzaken een verstoorde slaap en een slechtere lichamelijke conditie. Conclusie: ontregelingen in het perifere fysiologische stressstelsel zijn dus waarschijnlijk niet de oorzaak van medisch onverklaarde klachten. Het is dus maar de vraag of behandelingen puur gericht op een ontregelde perifere stressfysiologie (zoals *bio-feedback* of het leren rustiger en langzamer adem te halen) specifiek werkzaam zijn.

Zijn er ontregelingen in het centraal zenuwstelsel?

Uit onderzoek blijkt dat mensen met medisch onverklaarde klachten sensitiever (gevoeliger) zijn voor experimenteel toegediende lichamelijke prikkels zoals inademing van met CO₂-verrijkte lucht (zie b.v. Houtveen, Rietveld & De Geus, 2003) of toediening van pijnlijke druk op de huid (zie b.v. Gracely, Petzke, Wolf & Clauw, 2002). Ze rapporteren bij dezelfde toegediende prikkel meer klachten dan een gematchte controlegroep. Vanuit het vakgebied van de neuroscience komen er de laatste tijd steeds meer aanwijzingen dat ook hun brein anders reageert op dergelijke lichamelijke prikkels. Dit is onder andere met functionele MRI (fMRI) aangetoond tijdens het toedienen van een pijnlijke druk op de duim bij fibromyalgiepatiënten (Gracely, Petzke, Wolf & Clauw, 2002), het via een ballonnetje druk uitoefenen op het rectum bij mensen met het prikkelbare darmsyndroom (Verne et al., 2003) en het uitlokken van vermoeidheid bij mensen met

het chronisch-vermoeidheidssyndroom (Caseras et al., 2008). Er worden bij deze patiënten in reactie op de toegediende prikkel afwijkende activiteiten gevonden in diverse gebieden van een netwerk in het brein dat zich met doorgifte, waarneming en/of beleving van interne prikkels bezighoudt, waaronder de thalamus, de somatosensorische cortex, de insula, en de cingulate cortex. Ze ervaren meer klachten en dat reflecteert zich in een bepaalde activiteit in hun brein. Fysiologisch onderzoek vanuit de neuroscience heeft hiermee dus aangetoond dat medisch onverklaarde klachten letterlijk een plekje (zelfs meerdere plekjes) gekregen hebben tussen de oren, namelijk in het brein. Omdat ontregelingen in het centrale fysiologische stressstelsel wel consistent samenhangen met medisch onverklaarde klachten, verschijnen er de laatste tijd steeds meer artikelen die ‘centrale sensitiviteit’ als het achterliggende oorzakelijke mechanisme bij medisch onverklaarde klachten zien. Er zijn al auteurs die *central sensitivity syndrome* voorstellen als nieuwe naam voor de diverse medisch onverklaarde syndromen (Yunus, 2008). Conclusie van dit alles: de rol van stressfysiologie bij medisch onverklaarde lichamelijke klachten lijkt zich voornamelijk in het brein af te spelen. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat deze centrale ontregelingen een samenhang vertonen met psychologische mechanismen zoals angst, hypervigilantie en catastroferen. Neuroimaging heeft hier dus complementaire informatie opgeleverd. Met andere woorden, tussen de oren zitten hersenen.

Wanneer de hersenen een centralere plaats krijgen in ons denken over medisch onverklaarde klachten, kunnen we met een half oog ook alvast kijken naar de toepassing van beeldvormingstechnieken zoals fMRI bij het onderzoek naar behandelingen. De laatste jaren is dit al onderzocht bij specifieke angststoornissen (zoals fobieën en dwangstoornissen) en bij depressie. Hieruit bleek dat de activiteit van bepaalde gebieden verandert onder invloed van een interventie. Bijvoorbeeld de verhoogde activiteit van de anterior cingulate cortex bij dwangstoornis bleek genormaliseerd na zowel cognitieve gedragstherapie als na behandeling met een anti-depressivum. Bij de behandeling van depressie blijkt cognitieve gedragstherapie echter andere hersengebieden te veranderen dan antidepressiva (Goldapple et al., 2004). Bij medisch onverklaarde klachten (die vaak samengaan met angst en depressie) zou je soortgelijke resultaten kunnen verwachten. Nog interessanter zijn die studies die lieten zien dat het basale activiteitsniveau in bepaalde gebieden van het brein een voorspellende waarde hadden voor het effect van de interventie; verhoogde activiteit van de frontale orbitale cortex bij patiënten met dwangstoornis hing in een van die studies samen met een grotere vooruitgang door cognitieve gedragstherapie en juist minder vooruitgang door antidepressiva. Alhoewel dit soort resultaten in de toekomst belangrijke consequenties kunnen hebben voor de praktijk, hebben ze voorlopig nog de status van pionierswerk.

Krijgt bio-feedback ooit een nieuw jasje?

In het licht van de verschuiving van de aandacht van perifeer naar centraal zou echter het oude idee van *bio-feedback* wel eens een revival kunnen gaan doormaken. Niet in de klassieke vorm

van het geven van feedback op perifere stressfysiologische signalen, maar wel op de activiteit in een specifieke locatie van het brein. Een studie van deCharms et al. (2005) liet zien dat mensen kunnen leren specifiek de activiteit van bepaalde hersendelen te verhogen en te verlagen. Deelnemers aan dit onderzoek ontvingen bij een toegediende pijn prikkel feedback over de activiteit van hun *anterior cingulate cortex*. Na een aantal trainingssessies bleken ze die activiteit omhoog en omlaag 'te kunnen denken'. Parallel hiermee bleek de beoordeelde intensiteit en aversiviteit van de toegediende pijn prikkels te variëren. Er waren diverse controlecondities in de studie opgenomen: feedback van een ander hersengebied, feedback van de activiteit van een ander persoon, en een controleconditie waarin alleen geïnstrueerd werd op het al of niet richten van de aandacht op de pijn prikkel. De best werkende conditie bleek die waarin specifiek feedback op activiteit van de anterior cingulate werd gegeven (het was dus niet alleen een kwestie van aandacht). In een kleine groep chronische pijnpatiënten werd daarna ook nog eens deze *anterior-cingulate-feedback* vergeleken met het effect van perifeer-fysiologische feedback op hartslag, huidgeleiding en ademhaling. Het effect op beoordeelde pijn nam veel sterker af in de hersenfeedbackconditie dan in de autonome-feedbackconditie.

De rol van niet-specifieke therapiefactoren

De rol van stressfysiologische mechanismen bij medisch onverklaarde klachten speelt zich dus voornamelijk centraal (in het ruggenmerg en brein) af. Desondanks zijn er sterke aanwijzingen dat bepaalde behandelingen die zich specifiek richten op een ontregelde stressfysiologie in het lichaam, zoals op de ademhaling of hartslag gerichte ontspanningstechnieken (al dan niet met gebruik van *bio-feedback*), soms toch tot verbeteringen kunnen leiden. Blijkbaar werken dit soort behandelingen dus wel, alhoewel de onderliggende verklaring (het opheffen van een stressgerelateerde ontregeling van de perifere stressfysiologie) waarschijnlijk onjuist is. De grote vraag is nu waarom dit soort behandelingen dan toch werkzaam kan zijn. Oftewel, wat is dan het mechanisme? Het antwoord lijkt gevonden te kunnen worden in het begrip 'niet-specifieke therapiefactoren'. Tijdens een op de hartslag of ademhaling gerichte behandeling gebeurt er veel meer dan strikt het 'corrigeren' van een verstoorde stressfysiologie.

Een overzicht van deze factoren wordt onder andere gegeven door Price (2000). De uitleg dat de lichamelijke klachten het gevolg zijn van verstoorde reacties van het lichaam op stress kan, om te beginnen, helpen bij de erkenning door de behandelaar van de klachten, namelijk dat er echt iets (lichamelijks) aan de hand is. De patiënt kan zich hierdoor serieus genomen voelen, wat een voorwaarde is voor het slagen van een behandeling. Het perifeer-stressfysiologisch verklaringsmodel biedt vervolgens ook een handvat om somatische attributie (het hardnekkig blijven zoeken naar een lichamelijke oorzaak) aan te pakken; je kunt iemand er op overtuigende wijze mee geruststellen; niet een levensbedreigende hartziekte of hersentumor of een sluipend virus, maar een verkeerde ademhaling is (bijvoorbeeld) de oorzaak van de klachten. Je neemt met deze plausibele verklaring

veel onbegrip, angst, hypervigilantie en catastrofaal denken weg. De uitleg over de rol van stress en negatieve emoties helpt ook om de agenda te verbreden, oftewel om iemands klachten te koppelen aan psychologische en sociale processen. Ook het vermijden van lichamelijke activiteit kan erdoor verminderen; iemand met een verstoorde stressfysiologie hoeft immers geen rust te houden. Verder geef je iemand controle over de klachten; je kunt ze zelf beheersen, bijvoorbeeld door een ademhalingsoefening te doen. Deze en andere niet-specifieke aspecten van zo'n behandeling kunnen ertoe leiden dat een op de perifere stressfysiologie gerichte behandeling toch werkzaam kan zijn.

Implicaties voor de praktijk van gz-psychologen

Samengevat kan gesteld worden dat stressgerelateerde psychologische mechanismen bij medisch onverklaarde klachten vooral samengaan met ontregelingen in het centraal zenuwstelsel, en dat de rol van de perifere stressfysiologie veel beperkter is dan aanvankelijk gedacht. Deze kennis kan natuurlijk consequenties hebben voor de diagnose en behandeling van dergelijke klachten.

(Nog) niet voor de diagnose

Wetenschappelijke studies met fMRI leveren slechts statistische waarheden op, gebaseerd op het vergelijken van groepen onder gestandaardiseerde omstandigheden. Patiënten kunnen op grond van een individueel fMRI-onderzoek echter geen score krijgen die staat voor hun mate van centrale sensitiviteit. Individuele functionele hersenscans zijn dus niet te interpreteren als normaal of afwijkend, oftewel diagnostisch zijn ze vrijwel onbruikbaar. Misschien ligt het wat gunstiger wat betreft de hulp van fMRI bij keuze voor de therapievorm. Elke informatie over de patiënt die die keuze beter fundeert is tenslotte meegenomen. Ook dit blijft voorlopig echter toekomstmuziek. Los van de hoge kosten zijn er veel praktische haken en ogen waardoor dergelijke toepassingen nog niet, en misschien wel nooit, op een zinvolle manier mogelijk zijn. Verder sluit je met zo'n fMRI-onderzoek ook niet uit dat er (mede) een ontregeling of ziekte in het lichaam is. Voorlopig zijn met dit soort technieken alleen gestandaardiseerde wetenschappelijke studies te doen waarbij de activiteit in het brein als gevolg van lichamelijke prikkels over een aantal mensen wordt gemiddeld.

Wel voor de erkenning van de klachten

Vanuit de neuroscience is aangetoond dat de klachten wel degelijk echt zijn, of beter nog: echt waargenomen en beleefd worden. Medisch onverklaarde klachten hebben letterlijk een plekje (zelfs meerdere plekjes) gekregen tussen de oren, namelijk in het brein: ze zijn aantoonbaar sensitiever voor interoceptieve prikkels (waaronder pijn prikkels). Deze kennis kan helpen om een patiënt een gevoel van erkenning te bezorgen.

Wel bij de behandeling

De niet-specifieke therapiefactoren van het perifeer-stressfysiologisch verklaringsmodel lijken te maken te hebben met het bieden van een geloofwaardige psychofysiologische verklaring om psychologische mechanismen aan te kunnen pakken. Dit zou

natuurlijk ook prima bewerkstelligd kunnen worden met een centraal-fysiologisch verklaringsmodel, bijvoorbeeld door uit te leggen dat de volumeknop van de interne versterker voor lichamelijke prikkels (in het ruggenmerg en brein) verder opengedraaid zal worden door klachtgerelateerde angst, aandacht (hyper-vigilantie) en catastrofaal denken. Uitleg hierover kan helpen bij het aanpakken van een strikt somatische attributie (de zoektocht naar een medische verklaring) en als opmaat dienen tot het aangaan van een psychologische interventie. De grote winst die we met dit alles boeken is niet zozeer dat het nieuwe verklaringsmodel het zoveel beter zal gaan doen, maar dat het geboden nieuwe model dan wél gebaseerd is op de nieuwste wetenschappelijke inzichten vanuit de neuroscience, en niet meer terugvalt op inmiddels achterhaalde perifere stressfysiologische visies. Tot slot zal bio-*feedback* gebaseerd op centrale maten (bijvoorbeeld met fMRI gemeten) in de toekomst misschien ook tot de behandel mogelijkheden kunnen gaan behoren. ■

Zie ook het Forum op pagina 5 voor een discussie over dit onderwerp.

Literatuur

- Caseras, X., Mataix-Cols, D., Rimes, K.A., Giampietro, V., Brammer, M., Zelaya, F., et al. (2008). The neural correlates of fatigue: An exploratory imaginal fatigue provocation study in chronic fatigue syndrome. *Psychological Medicine*, 38, 941-951.
- Cleare, A.J. (2003). The Neuroendocrinology of Chronic Fatigue Syndrome. *Endocrine reviews*, 24, 236-252.
- Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M. & Clauw, D.J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 46, 1333-1343.
- DeCharms, R.C., Maeda, F., Glover, G.H., Ludlow, D., Pauly, J.M., Soneji, D., et al. (2005). Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 18626-18631.
- Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S., et al. (2004). Modulation of Cortical-Limbic Pathways in Major Depression: Treatment-Specific Effects of Cognitive Behavior Therapy. *Archives of General Psychiatry*, 61, 34-41.
- Houtveen, J.H. & Doornen, L.J.P. van (2007). Medically unexplained symptoms and between-group differences in 24-hr ambulatory recording of stress physiology. *Biological Psychology*, 76, 239-249.
- Houtveen, J.H., Rietveld, S. & De Geus, E.J.C. (2003). Exaggerated perception of normal physiological responses to stress and hypercapnia in young women with numerous functional somatic symptoms. *Journal of Psychosomatic Research*, 55, 481-490.
- Price, J.R. (2000). Managing physical symptoms: The clinical assessment as treatment. *Journal of Psychosomatic Research*, 48, 1-10.
- Tak, L.M., Bakker, S.J.L. & Rosmalen, J.G.M. (2009). Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and functional somatic symptoms: A longitudinal cohort study in the general population. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 869-877.
- Tak, L.M., Riese, H., de Bock, G.H., Manoharan, A., Kok, I.C. & Rosmalen, J.G.M. (2009). As good as it gets? A meta-analysis and systematic review of methodological quality of heart rate variability studies in functional somatic disorders. *Biological Psychology*, 82, 101-110.
- Tak, L.M., van Roon, A.M. & Rosmalen, J.G.M. (2009). Is baroreflex sensitivity really pathological in patients with somatization disorder? Comment on: Laederach-Hofmann et al. (2008). *Biological Psychology*, 82, 97-98.
- Verne, G.N., Himes, N.C., Robinson, M.E., Gopinath, K.S., Briggs, R.W., Crosson, B., et al. (2003). Central representation of visceral and cutaneous hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain*, 103, 99-110.
- Yunus, M.B. (2008). Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 37, 339-352.

■ Dr. ing. Jan Houtveen en prof. dr. Lorenz van Doornen zijn beiden werkzaam bij de afdeling Klinische en Gezondheidspsychologie van de Universiteit Utrecht, waar zij zich al lange tijd bezighouden met onderzoek naar medisch onverklaarde klachten. Recent is een populair wetenschappelijk boekje van Jan Houtveen over hun gedachtegoed verschenen: 'De dokter kan niets vinden, het raadsel van medisch onverklaarde lichamelijke klachten' | uitgeverij Bert Bakker | ISBN 978 90 351 3400 3 | € 17,95 | zie ook: www.medisch-onverklaarde-klachten.nl