

### 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 longfunctiemetingen. 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 vermoeidheidssyndroom, 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 bestaande syndromen 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 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 (Lacourt et al. 2012).

Overigens bleek het aantal gerapporteerde symptomen lineair toe te nemen met de 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 is 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

## Medisch Onverklaarde Klachten

# Psychologie of Fysiologie

*klassieke hypothese*

Stress  
Angstigheid

Sterke lichamelijke reacties op  
stress/emoties??

ademhaling: CO<sub>2</sub> (hyperventilatie)  
hartslag: hartkloppingen  
spierspanning: hoofdpijn

doen aan het onderzoek (74). Ook werd een groep vergelijkbare personen benaderd die fungeerde als gezonde controlegroep (74). Het onderzoek hield het bijhouden van een elektronisch dagboek in waarin momentaan moest worden aangegeven 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 uitgedemde CO<sub>2</sub> (voor koppeling aan hyperventilatiesymptomen). Het resultaat was 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, vermoeidheid, spanning en depressie rapporteerden. Tot onze verbazing werd er echter geen enkel verschil gevonden tussen de groepen in fysiologische registraties (Houtveen et al. 2007). 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 ontstaan. Er zou dus ook sprake kunnen zijn van een hogere centrale gevoeligheid voor op zich normale feedbackprikkel (“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 pijnprikkel. Deze effecten zijn niet prikkel specifiek. Bijvoorbeeld patiënten met het prikkelbare darmsyndroom zijn niet alleen overgevoelig voor drukpijn-prikkel zoals toegediend via een ballonnetje in de anus, maar ze zijn ook gevoeliger voor hitte-prikkel 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 houdt, 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 vormden van de totaal functie 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 psychoneuroimmunologie 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 enkele constateringën 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 spieren en gewrichten.

2. *Er is overlap met psychopathologie.*

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

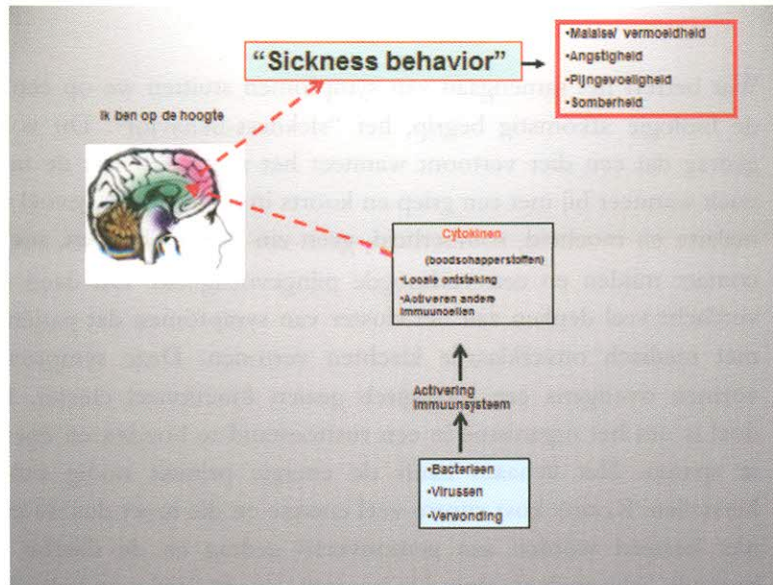
3. *Stress of trauma in het verleden (of kort voor de ziekte) komt vaker dan gemiddeld voor.*

4. *Infecties gaan soms vooraf aan het begin van de ziekte.*

De vragen die we ons stelden bij deze constateringën 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 constateringën slechts 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 stuiten 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 immuunsysteem 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 bovenstaand 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 immunreactie (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 hierbij spelen de gliacellen. Dit is een hybride soort cel, gelegen in het ruggenmerg en in de hersenen, die eigenlijk zowel een zenuwcel is als een immuun cel.

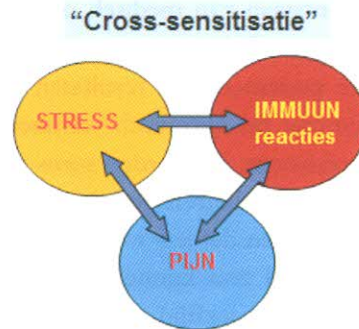
Dit geheel zou kunnen verklaren dat zowel infecties/verwondingen, chronische of hevige stress en langdurige of hevige pijnprykkels kunnen leiden tot sickness-behavior. En dit zou dan weer kunnen verklaren dat geen der genoemde factoren noodzakelijk of voldoende is om een medisch onverklaarde klacht (als 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 vermoeidheidssyndroom 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 immuunactiveringen 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 zelfs 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 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.

### **Dankwoord**

Ik 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 nauwelijks als 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 gedraggenetica. 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 Psychoneuro-immunologie 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 terug op onze leuke en moeiteloze samenwerking. 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 in de 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, onder andere. 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 6<sup>e</sup> druk toe. 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 dat ik 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 in 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 dat je permanent om me heen bent.

Ik heb gezegd.

## Literatuur

- Browning, M., Fletcher, P., & Sharpe, M. (2011). Can neuroimaging help us to understand and classify somatoform disorders? A systematic and critical review. *Psychosomatic Medicine*, 73, 173-184
- Danhof-Pont, M.B., Van Veen, T. & Zitman, F.G. (2011). Biomarkers in burnout: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 70, 505-524.
- Houtveen, J.H., & van Doornen, L.J.P. (2007). Medically unexplained symptoms and between-group differences in 24-h ambulatory recordings of stressphysiology. *Biological Psychology*, 76, 239-249.
- Lacourt, T.H., Houtveen, J.H. & van Doornen, L.J.P. (2013), "Functional somatic syndromes" One or many?: an answer by cluster analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 74, 6-11.
- McFarlane, A.C., Barton, C.A., Yehuda, R., & Wittert, G. (2011). Cortisol response to acute trauma and risk of posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 720-727.
- Mommersteeg, P.M.C., Heijnen, C.J., Kavelaars, A. & van Doornen, L.J.P. (2006). Immune and endocrine function in burnout syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 68, 879-886.
- Morris, M.C., Compas, B.E. & Garber, J. (2012). Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid depression, and HPA-function: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 32, 301-315.
- Tillisch, K., Mayer, E.A. & Labus, J.S. (2011). Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 140, 91-100.