

Jos F. Brosschot

Dagelijks paraat voor 't nooit geschiedend kwaad

Dagelijks paraat voor 't nooit geschiedend kwaad

Rede uitgesproken door

J.F. Brosschot

bij de openlijke aanvaarding van het ambt
van hoogleraar 'psychofysiologische mechanismen van alledaagse stress',
bijzondere leerstoel vanwege de Stichting Onderzoek Psychosociale Stress
in de faculteit der Sociale Wetenschappen
aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 2 december 2016

Opgedragen aan: Holger Ursin († 13-08-2016)

Mijnheer de Rector Magnificus,
Dames en heren bestuurders van de Stichting Onderzoek
Psychosociale Stress
en van het curatorium van deze leerstoel,
Dames en heren studenten,
Lieve familie en vrienden,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

*Een mens lijdt dikwijls het meest
door 't lijden dat hij vreest
doch dat nooit op zal dagen
Zo heeft hij meer te dragen
Dan 't Lot te dragen geeft.
Het leed dat drukt is niet zo zwaar
Als vrees voor allerlei gevaar*

(Nicholaas Beets, of een van de andere 7 dichters aan wie deze regels worden toegeschreven)

Inleiding: korte en lange stressresponsen

Toen ik op een goede dag ergens in de jaren '90 mijn dochter Tara van het kinderdagverblijf haalde, werd ik opgewacht door leidsters die mij enigszins streng en bestraffend, maar ook enigszins geamuseerd aankeken. Wat bleek? Ze hadden die dag de kinderen gevraagd wat hun ouders voor werk deden, en Tara had geantwoord:

“Mijn vader is een dokter en hij maakt mensen... boos”.

Ik had wat uit te leggen. De korte uitleg was dat we door proefpersonen boos, en dus gestrest te maken, een verhoging van hun bloeddruk konden oproepen en bestuderen. De lange uitleg krijgt u vandaag.

Psychosociale stress, vanaf nu gewoon stress genoemd, maakt slachtoffers, en steeds meer. De Wereldgezondheidsorganisatie noemde stress zelfs een wereldwijde epidemie. Volgens verschillende wetenschappelijke bronnen is stress verantwoordelijk voor meer dan de helft van de verloren werkdagen, en is zo'n tweederde van de doktersbezoeken stress-gerelateerd. Als we naar hart- en vaatziekten kijken - in dit verband het meest onderzocht - blijkt dat de 25% meest gestreste mensen een meer dan twee keer zo grote kans op een hartaanval heeft. Deze risico's zijn vergelijkbaar of zelfs hoger dan die van klassieke risicofactoren zoals roken en zwaarlijvigheid¹⁻⁴.

Meer specifiek leidt hoge werkstress tot een ongeveer 4 keer hogere kans op hart- en vaatziekte. Langdurige zorg voor een demente partner verhoogd het risico met een factor 2. Een slecht huwelijk leidt tot zo'n 3 keer meer kans op hartproblemen - en dit vaak nadat de

harten al gebroken zijn figuurlijk dan. Langdurige angststoornissen gaan zelfs gepaard met een 2 tot 7 keer grotere kans op hart- en vaatziekte. En zo zijn er nog veel meer voorbeelden, ook met andere ziekten⁵⁻¹⁵.

Terug naar het ‘boosmaak-experiment’. Ik maakte indertijd, ondersteund door een KNAW beurs, aan de Universiteit van Amsterdam proefpersonen boos. Maar niet alleen om hun bloeddruk even omhoog te jagen, maar vooral om te onderzoeken wat bepaalde hoe lang die bloeddruk hoog bleef¹⁶⁻¹⁹. Want *langdurige* of zelfs *chronische* stressresponsen: dát zijn de responsen waar we uiteindelijk ziek van kunnen worden²⁰⁻²⁵. Volgens de bekende stresswetenschapper Robert Sapolsky²⁶ krijgen zebra’s geen maagzweer omdat ze geen chronische stress kennen - en hij bedoelt natuurlijk alle dieren in het wild. Chronische stress blijkt een uitvinding van de mens te zijn.

Echt chronische stressresponsen zijn *dagelijkse* stressresponsen: continu, of minimaal vele uren per dag en dat vaak maanden- of jarenlang. Met een kortdurende stressrespons is weinig aan de hand. Even flink gepikeerd, of bang of teleurgesteld, of gewoon gespannen, en de reactie van het lichaam daarop, de hartslag en de bloeddruk omhoog, en meer van de hormonen adrenaline en eventueel ACTH en cortisol in het bloed: dat is heel natuurlijk en niet ongezond. Een uitzondering is dat een kortdurende stressrespons, gepaard gaande met een sterke emotie, soms fataal is voor mensen die al lichamelijk kwetsbaar zijn, bijvoorbeeld vanwege een hartziekte. Ook kunnen relatief korte, maar extreme stressresponsen op traumatische gebeurtenissen tot langdurige gezondheidsproblemen leiden.

Maar verder wordt je van korte stressresponsen in de regel niet meteen ziek. Er is eigenlijk niets mis mee, het zijn volstrekt natuurlijke responsen op een dreiging. Dus op een belediging of een ruzie, of je portemonnee kwijt; vroeger wat vaker op beren en tijgers en vijandige stammen, nu op een trein die voor onze neus weg rijdt, een leuke band, of facebook-stress: *the fear of missing out* (FOMO, heeft u er misschien ook al last van?).

Sinds het werk van Walter Cannon ongeveer 100 jaar geleden wordt die respons bij dieren en mensen ook wel de vecht-of-vlucht respons genoemd, en deze respons, zeker het biologische deel ervan, is evolutionair gezien zeer oud. Ik kan niet genoeg benadrukken hoe belangrijk onze evolutionaire achtergrond is. U heeft vast wel eens gehoord dat we zo’n 90% van onze genen delen met chimpansees. Maar ook 85% met koeien, en zelfs met zebravisjes 73%, en met kippen ook nog steeds 65% ... en die genen bepalen grotendeels dezelfde stressrespons. We delen zelfs bijna 40% van onze genen met parasitaire wormpjes, en nog steeds een *kwart* met *druiven*²⁷. denkt u daar nog maar eens even aan als u straks op de receptie met een glas wijn staat... het is toch een beetje familie van u! We delen die stressrespons, of vecht-vluchtrespons met veruit de meeste dieren. Kippen, apen, zalmen, allemaal laten ze stressresponsen zien die vergelijkbaar zijn met die van mensen, zelfs in oesters stijgen de hormonen ACTH en noradrenaline als ze gestrest raken (langdurig geschud, in dit geval)²⁸. Die kortdurende respons is altijd heel functioneel geweest.

Mensenstress: langdurige voorbereiding zonder actie

Een vecht-vluchtrespons, met zijn verhoging van de hartslag, de bloeddruk enz., lijkt eigenlijk nogal sterk op de fysieke inspanningsrespons²⁹, zoals bij flink traplopen of rennen. Uw hart reageert op een gemiddelde stressor, bijvoorbeeld een ruzie, net zoals op het even snel de trappen oplopen naar de bovenste verdieping van dit gebouw. Er is wel een verschil: tijdens zo’n stressor *bereiden* wij mensen ons meestal alleen maar *vóór* op het vechten of vluchten, in plaats van er daadwerkelijk op te slaan of ons uit de voeten te maken. Maar onze hartslag enz.

gaat niettemin omhoog, overigens net als die van een atleet vlak vóór een sprint van 100 meter: de hartslag *verdubbeld* dan bijna en ... lijkt zo'n sprint niet heel erg op het wegrennen voor een tijger?

Toch kan ook zo'n kortdurende *voorbereiding* op vechten en vluchten geen kwaad. Een beetje stress is zelfs vaak goed voor allerlei prestaties, zoals het voeren van een sollicitatiegesprek of het houden van een formele lezing ter gelegenheid van een oratie. Dat wordt dan vaak 'eustress', goede stress genoemd. En ja, ik moet zeggen dat ik heb echt genoten van die eustress de afgelopen weken... Als uw lichaam maar niet te lang of te vaak op deze manier *paraat* staat. Want zoals gezegd, langdurige stressresponsen zijn wèl potentieel ongezond.

En nu is het interessante, dat veruit de meeste stressvolle *gebeurtenissen*, oftewel stressoren, helemaal niet zo lang duren. Een pesterige opmerking op het werk is op zich vrij kort van duur. Zo ook een paar minuten gekibbel met je echtgenoot voordat je naar je werk gaat. Een gevreesd functioneringsgesprek duurt ook maar een uurtje of minder. De dagelijkse ontmoeting met de intimiderende baas of collega, het ontvangen van de belastingaanslag: het is vrijwel allemaal van korte duur. *Te* kort, om de ongezonde langdurige stressrespons te kunnen verklaren. Maar wat verklaart dan wèl die langdurige stressrespons?

Voor de oorzaak van die langdurige stressrespons hebben mijn collega's en ik in de laatste 15 jaar drie hypothetische verklaringen gegeven, die ik in de rest van mijn oratie uiteen zal zetten.

Kort gezegd: de eerste gaat over het eindeloze gepieker en getob tussen de gebeurtenissen door. Die verklaring is al vrij uitgebreid onderzocht, door onszelf en anderen. De tweede gaat om onbewuste stress, en dat wordt nu onderzocht. En de derde, die verklap ik pas aan het einde van mijn betoog, die bevindt zich nog vooral in het speculatieve stadium.

Maar nu eerst nog even terug naar die boosheid, die zo'n sterke stressrespons kan veroorzaken.

All in the mind

Het is nog niet zo gemakkelijk om mensen boos te maken en tegelijkertijd binnen de ethische normen te blijven. Eén van de trucjes is om de proefpersoon een lastige puzzel op te laten lossen, en hem of haar steeds te onderbreken met vervelende opmerkingen, zoals: "*ja ... stop maar, dit wordt helemaal niks*". Of mijn favoriet: "*hou nou eens je arm stil: we zijn je bloeddruk aan het meten!*" Dat lukte in het begin totaal niet, vooral niet omdat de studenten die het onderzoek uitvoerden gewoon veel te aardig waren. Wat wil je: psychologiestudenten. Die willen mensen vooral helpen, blij maken, en zeker niet boos. Toen het uiteindelijk bij één proefpersoon lukte werd deze meteen zó kwaad dat hij bij de faculteit ging klagen. Niet lang daarna werd er een ethische commissie ingesteld bij psychologie in Amsterdam¹⁶⁻¹⁹.

In dat boosheidsonderzoek van ons en van anderen, bleek keer op keer het volgende: nadat de bloeddruk omhoog is gegaan, daalt deze sneller als je iets vervelends mag terugdoen tegen degene die jou boos heeft gemaakt. Bijvoorbeeld elektrische schokken toedienen, of die persoon afkraken op een evaluatievragenlijstje. Afreageren op iemand anders of iets anders helpt niet. Dus zomaar flessen tegen muren kapot gooien of in een kussen slaan is zinloos. Kennelijk moet je de bron van de frustratie aanpakken, de frustrator terug pakken. Overigens bleek dat je het terugpak-gedrag, zoals elektrisch schokken uitdelen, helemaal *niet perse uit* hoeft *te voeren* om toch de bloeddruk sneller te laten dalen: als je de *mogelijkheid* maar hebt. Kortom, het zit allemaal tussen de oren, '*all in the mind*'¹⁶⁻¹⁹.

Boos piekeren

Wij waren echter geïnteresseerd in de vraag wat die bloeddruk nu zo hoog hield zonder terugpak-mogelijkheid, die we natuurlijk meestal niet hebben. Was het normaal dat het dan zo hoog bleef? We vergeleken het effect van boos maken met een fysieke inspanning, namelijk fietsen op een hometrainer. We lieten dat doen net zo lang als het boos maken duurde, en we zorgden ervoor dat de bloeddruk ook net zo hoog werd. Na die fietstest herstelde de verhoogde bloeddruk duidelijk sneller dan na het boos maken. In het laatste geval was hij vaak nog hoog terwijl de proefpersoon al lang niet meer boos zei te zijn. Wat was hier aan de hand? We kregen een aanwijzing uit onderzoek van een collega uit New York, Bill Gerin. Bill maakte zijn proefpersonen ook boos, maar hij deed daarna iets anders: hij leidde een deel van hen af met drukke, gekleurde posters of andere opvallende dingen. De bloeddruk van de afgeleide proefpersonen ging duidelijk sneller omlaag. Zo kon het dus ook. In de niet afgeleide groep bleef hij langer hoog, en dat kwam niet omdat ze boos bleven, maar omdat ze boos bleven piekeren: ‘*angry rumination*’ noemde Bill dat³⁰⁻³².

Hoewel Bill dit idee beperkte tot *boosheid* en tot *bloeddrukherstel*, zagen Julian Thayer en ik al snel het potentieel van dit idee. We overtuigden Bill ervan dat piekeren niet alleen *herstel* van de stressrespons kan vertragen, maar ook stressresponsen kan veroorzaken ver *vóórd*at een stressor plaats vindt, doordat we er al op *anticiperen*. Oftewel doordat we er van te vóren al over piekeren. Ook zou, zo redeneerden we, een stressrespons zomaar kunnen optreden, zonder stressoren, elke keer als we piekeren over de stressoren in ons leven. Dus niet alleen *herstel* en *anticipatoire* reacties, maar alle stressreacties zonder dat er een stressor is zouden zo verklaard kunnen worden. Voilà, we hadden de verklaring voor langdurige stressresponsen. We noemden die oorzaak daarvan, het piekeren en aanverwante denk-activiteit, *perseveratieve cognitie*. En zo was de *perseveratieve cognitie hypothese* geboren^{33,34}, waarmee ik aan de eerste hypothese in mijn verhaal ben gekomen.

Perseveratieve cognitie

Perseveratieve cognitie is het “voortdurend (*perseveratief*) denken (cognitie) aan negatieve gebeurtenissen in het verleden of in de toekomst”. Officieel ‘*activatie van cognitieve representaties van stressoren*’. Het mooie was dat dit echt een mensenstress-theorie was: dieren piekeren niet, zo nemen we tenminste aan. Alleen wij mensen beschikken over de hersendelen waarmee we representaties van gebeurtenissen in het verleden - herinneringen dus - en representaties van mogelijke gebeurtenissen in de toekomst, kunnen maken. Dat heeft ons een enorm evolutievoordeel gebracht, omdat we - even kort door de bocht - beter konden leren van het verleden en plannen maken voor de toekomst. De schaduwzijde van al dat denken over verleden en toekomst is dat het vaak kan ontaarden in gepieker. En vaak over vervelende dingen die niet eens gebeuren!

Onze lichamen reageren dus op stressvolle gebeurtenissen die niet plaatsvinden...

Denkt u daar maar eens even over na. ... als u wilt.

Intussen vonden we het wel vreemd dat in meer dan 60 jaar stressonderzoek zo weinig naar de oorzaken van langdurige stressresponsen was gekeken. Waarschijnlijk omdat veel onderzoek gebaseerd was op experimenten bij dieren... en ja, die piekeren dus niet. Zoals de Talking

Heads al zongen in 1979: “*Animals don’t worry*”. Dat is de reden dat chronische stress vooral een menselijke uitvinding is.

Sinds de publicatie van deze ‘perseveratieve cognitie’-hypothese, overigens samen met Bill Gerin and Julian Thayer, is er internationaal veel onderzoek naar gedaan. Mijn onderzoeksgroep toonde zowel in het lab als in het dagelijks leven aan dat piekeren de hartactivatie verhoogd. In een zo’n onderzoek lieten student Eduard van Dijk en ik bijvoorbeeld 80 vrijwilligers een dag met een kastje rondlopen dat de hartactiviteit mat, terwijl men in een soort dagboekje piekeren en stressoren bij hield. Inderdaad verhoogde piekeren de hartactiviteit. Het hartactivatie-effect was grotendeels te danken aan dat piekeren en kon niet verklaard worden door negatieve emoties, en ook niet door roken, koffie, lichamelijke activiteiten enz.. Promovendus Suzanne Pieper, gefinancierd door NWO, kon deze resultaten later repliceren^{35,36}.

Maar ook andere onderzoeksgroepen hebben dergelijke resultaten gevonden. Cristina Ottaviani uit Rome, hier aanwezig, heeft samen met ons in een recente meta-analyse laten zien dat al die onderzoeken bij elkaar inderdaad aantonen dat perseveratieve cognitie tot verhoogde fysiologische activiteit leidt³⁷. Niet alleen van het hart- en vaatsysteem, maar ook het hormonaal systeem. Saillant detail was dat het vakblad dat deze meta-analyse publiceerde, *Psychological Bulletin*, exact 10 jaar daarvoor nog het originele artikel over de ‘perseveratieve cognitie’-hypothese geweigerd had: te speculatief, vond men toen. Stiekem vinden we dat toch een mooie ‘reparatie’.

Inmiddels hebben verschillende studies ook het lange termijn-risico van overmatig piekeren op *lichamelijke klachten* en *ziekte* aangetoond³⁸⁻⁴⁹.

Piekerinterventies

Het is overigens niet makkelijk om mensen minder te laten piekeren. In een bekend cartoon zegt een psychiater tegen een patiënt:

“U piekert teveel... dat is nergens goed voor”

Waarop de patiënt zegt:

“voor mij wel hoor... 95 % van de dingen waar ik over pieker gebeurt nooit”.

Omdat de bestaande antipieker-methoden niet optimaal werken, proberen we het nu op twee nieuwe manieren. Promovendus Anke Versluis geeft mensen met hoge werkstress meerdere malen per dag mindfulness-achtige opdrachten via hun smartphone, om het piekeren en de hartactiviteit te verminderen. Andreas Burger, gefinancierd middels een VENI-beurs aan Bart Verkuil, probeert de hersenen zodanig subtiel te beïnvloeden dat de vicieuze cirkel van het piekeren, het cognitief gepersevereer, doorbroken wordt. Hij doet dat - heel revolutionair - via het elektrisch prikkelen van een zenuwuiteinde in het oor⁵⁰. De resultaten van deze studies moeten we nog afwachten.

Waarom perseveratieve cognitie?

Maar waarom toch zo’n moeilijk woord? Perseveratieve cognitie? Waarom überhaupt een nieuw woord? Toen mijn zoon Felix ongeveer 3 jaar oud was, vroeg hij eens, zittend in de auto, na een korte stilte - wat zelden voor kwam:

“Papa, heeft alles een naam?”

Ik moet iets geantwoord hebben als:

“Nee, niet alles, want veel dingen kennen we nog niet, en we hebben dus nog veel nieuwe namen nodig”

Is *perseveratieve cognitie* zo'n naam die we nodig hebben? Waarom niet gewoon piekeren? In het begin kon ik '*perseverative cognition*' niet eens goed in het Engels uitspreken, wat enigszins hilarisch was voor iets dat je zelf hebt bedacht. De reden om zo'n parapluterm te kiezen is dat er nog veel meer stressgerelateerde denkactiviteit is dan alleen gepieker. Ook zaken als tobben, kniezen, malen, peinzen, praktiseren, dubben, je zorgen maken, ergens over inzitten, en - het in het Engels meer gebruikelijke - 'rumineren'. Ze kunnen alle de stressrespons verlengen en vallen onder de term '*perseveratieve cognitie*'. Ook denken mensen bijvoorbeeld vaak en lang aan problemen, zònder het per se piekeren te noemen, terwijl het tòch fysiologische effecten kan hebben, zo bleek onder meer uit een experiment van Bart Verkuil in ons lab⁵¹.

Maar er is nog meer. Een groot deel van de dag zijn we aan het dagdromen, oftewel mijmeren. De psychologen Killingsworth en Gilbert ontdekten⁵² dat we gemiddeld de helft van de tijd dagdromen, waarvan zo'n 40% over positieve dingen, en de rest grofweg gelijk verdeeld over negatieve en neutrale dingen. Heel verrassend bleek dat het gemijmer over positieve zaken de proefpersonen in hun studie *niet* gelukkiger maakte. En zowel het mijmeren over negatieve maar zelfs ook neutrale zaken maakte mensen *minder* gelukkig. Per saldo wordt je dus ongelukkig van dagdromen. De titel van hun Science-artikel was dan ook '*A wandering mind is an unhappy mind*'. Cristina Ottaviani heeft in de loop der jaren overtuigend laten zien dat een deel van het dagdromen uit perseveratieve cognitie bestaat, en dat dit deel met een sterkere en ongezonere lichamelijke activiteit gepaard gaat⁵³⁻⁵⁷.

Niet alle verlengde stressresponsen verklaard

Kan perseveratieve cognitie nu echt alle verlengde stressresponsen verklaren? In de afgelopen 7 jaar begon het ons te dagen dat er toch nog meer is. Eerst bleek uit ons onderzoek dat na een dag piekeren de hartactiviteit ook 's nachts, gedurende de slaap, verhoogd was³⁵. En zeker niet alleen tijdens de droomperiodes in het latere deel van de nacht. Hierna vonden ook andere onderzoekers dit, in Japan en de Verenigde Staten⁵⁸⁻⁶⁰. Een nog sterkere aanwijzing had onze collega Tica Hall in Pittsburgh al eerder gevonden⁶¹. Zij liet een groep studenten een nachtje slapen in haar slaaplaboratorium, en maakte, vóór het slapen, de helft van hen wijs, dat ze om 8 uur 's ochtends een speech moest houden voor een publiek. De andere helft kreeg dit niet horen, en bij hen daalde de hartactiviteit keurig gedurende de nacht. Maar bij degenen die in de waan waren dat ze een speech moesten houden bleef die hartactiviteit de hele nacht hoog. En niet doordat ze iets slechter sliepen - wat natuurlijk wel een beetje zo was. Het leek er sterk op dat hun brein en hun lichaam de hele nacht bezig waren geweest met de stress van die speech.

Waarom is dit zo belangrijk? Het is zo belangrijk omdat we een derde van ons leven slapen... en als de verlengde stressrespons ook nog eens 'aan blijft staan' gedurende de slaap betekent het een zeer ernstig verlengde stressrespons: we zijn dan niet alleen *dagelijks paraat, maar dag en nacht paraat!* Mijn moeder is 90 jaar en zij heeft 30 jaar van haar leven geslapen. Minus de slapeloze nachten vanwege mij, en eh, mijn broers. Als zij gedurende al die 30 jaren slapen een hoge bloeddruk had gehad dan zou ze nu niet hier voor me zitten.

Geen gepieker in slaap; wel stress

Een andere reden dat dit zo belangrijk is, is dat de slapende mens niet bewust piekert. De voor de hand liggende vraag is dan: hoe kan je in je slaap, wanneer je niet bewust piekert, toch een hogere hartactiviteit hebben door de stress van de dag ervoor? Gaan stressvolle gedachten of

gevoelens dan tijdens de slaap gewoon door, maar dan op een onbewuste manier? Het lijkt er wel op en er is inmiddels meer bewijs voor geleverd in neurobiologisch slaaponderzoek⁶²⁻⁶⁴.

Maar het riep ook een nog interessantere vraag op: als er 's nachts stress-gerelateerde cognitie actief is in het brein waar mensen zich dus niet van bewust zijn, en die fysiologische effecten kan hebben, kan dat overdag dan misschien ook?

Dat brengt me tot de tweede hypothese in mijn oratie: de onbewuste stress hypothese^{65,66}.

Onbewuste stress

Suzanne Pieper mat bij meer dan 100 leraren de hartactiviteit in het dagelijks leven, en vroeg elk uur via palmtop computers of mensen hadden gepiekerd. Zoals verwacht ging de hartactiviteit door dat piekeren omhoog. Maar wat bleek: na het stoppen met piekeren bleef die hartactiviteit nog gemiddeld 2 uur hoog! En dat kon niet verklaard worden door stressoren, emoties, bewegen, roken of wat dan ook. Het leek alsof het piekeren gewoon doorging zonder dat de proefpersonen dat in de gaten hadden! Wij doken de literatuur in om te kijken of dit theoretisch mogelijk was *en* of er andere aanwijzingen bleken te bestaan voor fysiologische effecten van onbewuste stress. Dat bleek inderdaad beide het geval⁶⁷.

Zo wilde Rebecca Levy uit Toronto wel eens zien of je de stressrespons van oudere mensen kon beïnvloeden door ze van te voren stiekem, onbewust oftewel *subliminaal* stressvolle woorden te laten zien. Dat waren woorden die de negatieve kant van de ouderdom benadrukken, zoals: verward, ziek, dement, versleten. Ze vergeleek dat met positieve ouderdoms-woorden, zoals wijs, gerijpt, ervaring. En inderdaad vond zij dat de bloeddruk hoger werd als de proefpersonen de negatieve woorden hadden gezien, *zonder er zich van bewust te zijn*, en juist lager als ze de positieve woorden kregen⁶⁸.

Dat we ons niet bewust zijn van veel van wat er in ons brein gebeurt, is de laatste 20 jaar wel duidelijk geworden⁶⁹⁻⁷¹. Het leek daarom plausibel dat wij ons ook niet bewust zijn van een groot deel van de stressgerelateerde informatie in ons brein, terwijl die wel aanzienlijke fysiologische effecten zou kunnen hebben. Dit betekende dat we de 'perseveratieve cognitie'-hypothese moesten uitbreiden:

Onze lichamen reageren niet alleen op stressvolle gebeurtenissen die niet plaatsvinden... we zijn ons daar zelfs niet bewust van!

Ook daar mag u weer even over nadenken. ... als u dat wilt.

Samen met Bart Verkuil en Julian Thayer lanceerde ik een nieuwe theorie - over onbewuste stress - in een paar artikelen^{65,66}. Inmiddels hebben we ook enig bewijs gepubliceerd. We hebben al een paar keer fysiologische effecten gevonden van subliminaal gepresenteerde bedreigende stimuli, onder andere in het werk van promovendus Melanie van der Ploeg^{72,73}.

Maar hoe *meet* je nu onbewuste stress, bijvoorbeeld in het *dagelijks leven*? Hoe meet je iets bij mensen, waar ze zich niet bewust van zijn? We zijn druk bezig met dit te onderzoeken, financieel ondersteund met een ZoNMW-Top-subsidie. Mijn betoog van vandaag kan niet goed recht doen aan de theoretische en methodische complexiteit van onze studies. Maar ik kan al wel vast een voorbeeld van een van de vondsten melden. Zowel in het Leidse lab door

Melanie als in Nijmegen door promovendus Mirjam Radstaak waren we in staat om met behulp van een ingenieuze test van de Markus Quirin uit Osnabrück onbewuste negatieve emoties te meten⁷⁴. En deze onbewuste negatieve emoties hingen samen met een trager bloeddrukherstel na een stressor^{73,75}.

Puzzel nog niet opgelost

Het onderzoek naar onbewuste stress vordert gestaag. Maar konden we nu stellen dat we de puzzel bijna hadden opgelost? Dat alle langdurige stressresponsen te wijten zijn aan bewuste en onbewuste stressgerelateerde cognitie, maar dat we de laatste gewoon nog niet zo goed kunnen meten? Nee. Zo'n verklaring vond ik onbevredigend en een beetje 'te gemakkelijk'...

Bovendien lijken er vaak chronische stressresponsen voor te komen die *niet* duidelijk door *stress* veroorzaakt worden, ook niet door *onbewuste stress*. Eenzaamheid bijvoorbeeld, gaat vaak gepaard met een chronische fysiologische respons die erg aan een stressrespons doet denken. Eenzaamheid geeft ook een sterk verhoogde kans op ziekte en vroegtijdig overlijden⁷⁶⁻⁸². Bovendien komt het steeds vaker voor in onze alsmaternalistische en vergrijzende maatschappij. Maar ... wat zorgt dan voor die stressrespons in eenzaamheid? Eenzaamheid is op zichzelf geen bedreiging, geen stressor. Het lijkt er meer op dat eenzaam iemand iets belangrijks mist: een warm, ondersteunend, veilig sociaal netwerk, die voor sociale dieren zoals mensen, zo belangrijk is. Noem het liefde. Maar waarom zou je zonder liefde een stressrespons laten zien, en zelfs een chronische stressrespons – als er niet eens sprake is van een stressor?

Dat brengt mij alweer tot de derde en laatste hypothetische verklaring: de rol van veiligheid, en de stressrespons als een default respons op het gebrek aan veiligheid^{83,84}.

Geen stress maar veiligheid? De default stressrespons

Als een spreeuw geen toegang heeft tot badwater, dat wil zeggen water om zijn vleugels in te wassen, wordt hij waakzamer, en lijkt hij meer dreiging om zich heen te zien. De spreeuw die zijn veren niet kan wassen, ook al zijn ze helemaal niet vies, lijkt dus een sterkere stressrespons te vertonen – ook als er geen sprake is van een stressor⁸⁵. Iets dergelijks zie je ook bij Zebravinken (alweer zebra's)⁸⁶: die hebben een hoger niveau van het stresshormoon corticosteron als ze een tijdje niet hebben kunnen baden. (Misschien krijgen zebravinken dus trouwens wél een maagzweer). Geen wonder eigenlijk, want geen wasgelegenheid hebben verhoogd de kans op vieze vleugels en met vieze vleugels kun je minder goed wegvluchten. Het heeft dus overlevingswaarde om waakzaam te worden wanneer er geen wasgelegenheid is. De vogels die waakzaam werden hebben hun genen beter kunnen doorgeven.

Een ander voorbeeld. Een inktvis die een deel van één zijn 8 poten kwijt is, ziet een neutraal object (een draadje) als bedreigend, en verbergt zich sneller, of vlucht sneller of spuit sneller een verhullende inktwolk⁸⁷. Dus ook de inktvis met een kleine lichamelijke handicap staat op scherp terwijl er niet per se een dreiging is.

Stressresponsen zonder stress

Hoe kunnen het ontbreken van een wasgelegenheid, of het missen van een stukje van een van je 8 poten leiden tot het zien van dreiging waar er geen is? (Probeert u zich dit eens voor te stellen...!). Deze waarnemingen staan niet op zichzelf. Boeren kunnen je vertellen dat vieze, onverzorgde dieren gestrest lijken. En uit veel onderzoek komt naar voren dat dieren niet per se een stressor d.w.z. een directe dreiging nodig hebben om gestrest te zijn, vaak lijken

onbekende andere dieren of mensen, of ongebruikelijk gedrag van het baasje, of geen schone kattenbak, of geen plek om je te verbergen, al genoeg voor een verhoogd stressniveau⁸⁸⁻⁹⁵.

Dus, bij nader inzien lijkt er heel vaak sprake van stressresponsen in situaties waarbij de specifieke dreiging helemaal niet zo duidelijk is, of zelfs afwezig. Hoe zit dit nu?

Default stressrespons

Het antwoord is eigenlijk vrij simpel, maar wel verrassend: de stressrespons heeft helemaal geen stressor nodig, hij staat gewoon 'aan', en blijft aan als er geen duidelijke *veiligheid* is. Hij wordt slechts uitgeschakeld als er veiligheid wordt waargenomen, en slaat vanzelf weer aan als die veiligheid ontbreekt. De stressrespons is dus een 'default' respons. Default betekent: een vooraf ingestelde waarde als er geen input is. Geen relevante informatie. Bij de stressrespons is dat informatie over veiligheid. Bij het ontbreken van het veiligheidssignaal blijft de stressrespons gewoon aan staan. Alles wordt *default* dus als onveilig gezien: gegeneraliseerde onveiligheid. Zo simpel is het eigenlijk.

We zijn van nature, oftewel *default*, bang voor het onbekende, en leren langzaam, als het goed gaat, gedurende ons leven de veiligheidssignalen. Maar het begint met angst zonder dat er een dreiging is. Dat wordt mooi uitgedrukt in een Sigmund-stripje in de Volkskrant. Een patiënt heeft als klacht "*bang te zijn voor het onbekende*", waarop doctor Sigmund vraagt: "*Waar hij dan bang voor is?*". "*Ik weet het niet*" zegt de man "*ik ken het verder niet....*"

Intussen klinkt het idee van een default stressrespons een beetje gek, en wat erger is: het is in scherp contrast met de gangbare stresstheorieën. Die stellen immers dat de stressrespons een respons is op een stressor, op een dreiging.

Evolutietheorie en neurobiologie

Toch komt het idee van een default stressrespons overeen met moderne evolutietheoretische inzichten over stress en angst, en wat misschien nog wel belangrijker is, met de kennis over hoe het brein en het zenuwstelsel werken. De onderdelen van de hersenen die verantwoordelijk zijn voor de stressrespons, met name de amygdala, worden chronisch onderdrukt door de zogenaamde prefrontale hersenen⁹⁶⁻¹⁰¹. Dat zijn de hersenen die voorin de schedel liggen boven de ogen. Maar, zoals met name de onderzoeker Steve Maier en collega's hebben aangetoond⁹⁶⁻⁹⁸, die *prefrontale onderdrukking* vindt alleen plaats als die hersenen veiligheid waarnemen. Zo niet, dan houdt die onderdrukking onmiddellijk op, de rem gaat er vliegensvlug af: de amygdala herneemt zijn activiteit, en het lichaam is onmiddellijk weer paraat om te vluchten of vechten: de hartactiviteit gaat omhoog, de bloeddruk enz..

De stressrespons staat dus *altijd paraat*, maar wordt onderdrukt zolang het veilig lijkt, en wordt als het ware *los gelaten* als het niet veilig is. Dit neurobiologische principe is eigenlijk veel algemener, en staat al heel lang bekend als het '*Hughlings Jackson principle*'. Hughlings Jackson schreef al in 1884 dat de evolutionair oude responsen zoals de stressrespons *niet aangezet of opgepord* worden tot actie, maar *losgelaten, vrijgegeven*¹⁰². En dat vrijgeven gaat dus veel sneller dat het aanzetten of opporren, en dat wil je ook, met zo'n belangrijke respons.

Een dergelijke altijd parate en – als er geen veiligheid is – supersnelle stressrespons heeft grote overlevingswaarde. In de natuur kan je maar beter *op safe* spelen: beter 10 keer voor niets wegsprinten dan één keertje te weinig, en de lunch worden van een roofvogel. Dit staat in de evolutietheorie bekend als het '*better safe than sorry*'-principe, of iets formeler: *erring on the side of caution*. Dat wil zeggen: *het zekere voor het onzekere nemen*. Dieren die

gewacht hebben tot ze meer bewijs voor dreiging hadden, hebben het niet gehaald, en hebben zich niet voortgeplant. Wel degenen die 10 keer te vaak wegsprinten, of wegvlogen of wegzwommen^{103,104}.

GUTS

Het idee, dat de stressrespons een default respons is, die chronisch onderdrukt wordt tenzij er sprake is van veiligheid, hebben wij uitgewerkt in een nieuwe stress theorie: de *Generalized Unsafety Theory of Stress*, oftewel GUTS, en wij – en weer bedoel ik ook Bart en Julian, hebben deze theorie recentelijk uitgebreid beargumenteerd in enkele artikelen^{83,84}. Het laatste artikel is net gepubliceerd in het journal *Neurobiology and Biobehavioral Reviews*⁸⁴.

GUTS leidt tot geheel nieuwe hypothesen.

Met elke kilo teveel een minder veilige wereld

Er zijn een groot aantal lichamelijke condities waarin sprake is van langdurig verhoogde fysiologische activiteit, zoals hogere hartactiviteit, hoge bloeddruk en hogere niveaus van zogenaamde stresshormonen, die sterk doet denken aan een langdurige stressrespons¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Die condities zijn, onder andere, zwaarlijvigheid, lage fitheid en ouderdom, en die vormen - zoals bekend - tevens grote gezondheidsrisico's. Toch worden die condities meestal helemaal niet gezien als een *directe bron* van stressresponsen. Maar... zijn mensen in die condities toch eigenlijk gestrest?

Wij denken van wel. We denken dat – los van andere biologische mechanismen die hun verhoogde fysiologische activiteit veroorzaken – dat de default stressrespons in dit soort condities niet goed onderdrukt wordt. En wel omdat, gedurende miljoenen jaren evolutie deze condities een minder adequate vecht-vluchtrespons met zich mee brachten. Het zijn 'niet optimaal weerbare' condities. 'Compromised' noemen we ze. Een ouder of onfit of te zwaar lichaam kan minder snel reageren, net als de spreeuw met ongewassen vleugels en de gehandicapte inktvis, en dat betekent... dat de wereld minder veilig is. Elke kilo teveel betekende een minder veilige wereld. En dan kon je maar beter iets meer op scherp staan. Want onze leefwereld was gedurende honderdduizenden of eigenlijk miljoenen jaren een vijandige, gevaarlijke wereld: *elke dag kon je laatste zijn*.

Dus:

Onze lichamen reageren niet zozeer op stressvolle gebeurtenissen.... maar:

Onze lichamen houden pas op met reageren als het veilig is .. of eigenlijk: veilig zou zijn voor onze zeer verre voorouders.

Conclusie

Dames en heren, ik nader het einde van mijn betoog. We zijn in de laatste eeuw in de stresswetenschap toch best een eind gekomen, sinds George M. Beard in 1881 het volgende beweerde over de toename van *Nervousness* (een oude term voor stress)¹⁰⁹:

“ The chief and primary cause of... [the] very rapid increase of nervousness in modern civilization, [is due to...(JB)] these five characteristics: steam power, the periodical press, the telegraph, the sciences, and the mental activity of women. ”

Dat was 1881. Tegenwoordig zien we geheel andere zaken als stressoren, zoals die ik boven al genoemd heb, werkstress, relatiestress, sociale mediastress, FOMO, enz. In deze oratie hoop ik duidelijk te hebben gemaakt dat ik vind dat er wat minder naar stressoren gekeken moet worden, en meer naar de langdurige stressresponsen.

En ik heb betoogd dat er minstens drie mechanismen zijn die deze ziekmakende langdurige stressresponsen veroorzaken en die wil ik de komende jaren verder onderzoeken: ten eerste perseveratieve cognitie – al enigszins door bewijs ondersteund; ten tweede onbewuste stress – waar we nu aan werken; en ten derde de default stressrespons – waar ik onderzoeksideeën voor aan het ontwikkelen ben. Alle drie hebben ze diepe wortels in miljoenen jaren van evolutie. Ook al zijn de gevaren van toen grotendeels verdwenen... velen van ons **blijven dagelijks paraat voor het nooit geschiedend kwaad.**

Dankwoord

De Stichting Onderzoek naar Psychosociale Stress (SOPS) heeft deze bijzondere leerstoel ingesteld en ik ben haar daar zeer erkentelijk voor. Ook ben ik het College van Bestuur en het Faculteitsbestuur dankbaar voor het vertrouwen dat uit mijn benoeming spreekt, en natuurlijk ook het Instituut Psychologie en met name de sectie Gezondheids-, Medische - en Neuropsychologie.

Als je al een tijdje meeloopt in dit vak, wordt de lijst mensen die je dank verschuldigd bent erg lang, en ik had er met gemak de hele 45 minuten mee kunnen vullen. Ik zal daarom alleen degenen noemen die nogal direct hebben bijgedragen aan het werk waar ik vandaag over heb gesproken. Ten eerste heb ik zeer veel gehad aan het zorgvuldige onderzoek en de kritische vragen en gedachten van de vele scriptiestudenten en de promovendi die ik heb begeleid en nog begeleid, en waarvan ik er al paar genoemd heb. Gelukkig waren jullie bestand tegen mijn wijdlopiegheid en nooit ophoudende theoretische verkenningen! Ik heb verder in de loop der tijd geweldige collega's gehad, waar ik veel van geleerd heb en waarvan er een aantal goede vrienden zijn geworden. Ik wil beginnen met de drie personen die door de jaren heen mijn belangrijkste theoretische *sparring* partners waren, in volgorde van opkomst in mijn loopbaan, mijn goede vrienden Guido Godaert, ooit mijn mentor, en nog steeds inspirator met zijn prikkelende vragen en associaties, Julian Thayer met zijn uitgebreide kennis en indrukwekkende inzichten, en Bart Verkuil met zijn lenig brein en vele creatieve invallen. De 'Science in cars and airports' met Julian, en de brainstormsessies met Bart in restaurant De Jaren in Amsterdam liggen aan de basis van veel wat ik vandaag verteld heb...

Speciale dank gaat uit naar de buitenlandse collega's Omer van den Bergh uit Leuven en naar Cristina Ottaviani, die hier vandaag aanwezig zijn, en Bill Gerin en vooral onze vroege inspirator de Noor Holger Ursin, onlangs helaas op 82-jarige leeftijd overleden, en één van de weinigen die de verlengde stressrespons wél serieus nam, al sinds eind jaren '70, zonder dat we goed naar hem luisterden. Ik draag deze oratie daarom aan hem op.

Maar ook aan anderen heb ik veel gehad, onder meer Richard Lane, Winnie Gebhardt, mijn allereerste student en nu al weer jarenlang dierbare collega, Arie Dijkstra, Merel Kindt, Walter Everaerd, Erick Janssen, Sabine Geurts en Michiel Kompier, Miranda Olf, Paul Schreurs, Gerard van de Willigen, Rudy Ballieux, de Leidse collega's onder andere Bernet Elzinga, Willem van der Does, Peter Putman, Philip Spinhoven, en Stephen Brown, en

Andrea Evers wil ik speciaal bedanken voor de enthousiaste en stimulerende manier waarop ze onze sectie leidt.

Verder wil ik nog noemen Wijo Kop, Ivan Niklicek, Kees Korrelboom, en de altijd kritische geesten Lorenz van Doornen en Ad Vingerhoets, die het laatste kwartier misschien ook wel zo hun bijgedachten hadden. En niet te vergeten Ad Kaptein en Gerard Kerkhof die de eerste stappen zetten voor het installeren van deze leerstoel.

Buiten mijn eigen vak heb ik altijd de warmte, steun en inspiratie, en vooral ook de relativerende werking genoten van onder andere mijn broers en vrienden en vriendinnen. Een enkeling onder u vindt mij misschien een kletsmajoor, maar dan heeft u sommige van die vrienden nog niet gehoord! Zonder de andere kletsmajors tekort te doen, wil ik toch eentje speciaal bedanken, namelijk Toon van der Sandt, die niet zelden mijn nog onrijpe gedachten vertaalde in volstrekt eigenzinnige, maar altijd verhelderende formuleringen.

Maar het begon allemaal met mijn beminde ouders die hier allebei zijn, en die mij en mijn broers geheel vrij lieten en ondersteunden in alles wat we ondernamen: een prachtig voorbeeld van onvoorwaardelijke liefde. In hun visie moesten hun 4 zonen zich vooral ontwikkelen in wat ze zelf interessant vonden, en ze stimuleerden dat gericht. Zo kreeg ik al op vroege leeftijd boeken over evolutie en prehistorie die ik toen overigens nog maar half kon bevatten. Maar U begrijpt nu waar het allemaal vandaan komt...

Ik dank natuurlijk ook mijn levenspartner Nelleke, die behalve dat zij volgend jaar al weer 40 jaar mijn geliefde is, met haar onverwoestbare positieve grondhouding mijn belangrijkste steun is geweest, privé en voor het werk, al was het wat het laatste betreft vaak met een relativerende knipoog. Ze is namelijk nooit opgehouden mij op de 'alledaagsheid' van mijn grootse inzichten te wijzen. Dus in ieder geval thuis werd ik steeds met beide benen op de grond gezet. Maar ... als zij iets van mijn werk echt verrassend vond, was dat een teken dat er misschien toch wel iets in zat...

Tenslotte, Tara en Felix, jullie weten als geen ander dat ik veel eerder verstrooid was dan professor. Jullie maakten het leven licht. En het is hartverwarmend om jullie talenten zich langzaam te zien ontplooien. Een van de dingen die jullie kenmerkt is dat jullie zo heerlijk nieuwsgierig zijn. Felix, met je aanstekelijke humor en natuurlijke intuïtie. Wat hebben we al een lol samen gehad, over de eigenaardigheden van andere mensen, maar ook die van onszelf. Door jou, de ware psycholoog in huis, kwam altijd alles op tafel, of we het wilden of niet, er bleef maar weinig onbewust in ons gezin! Het is dus geen verrassing dat je nu psychologie studeert. Tara, met je vrolijke weetgierigheid en verbeeldingskracht, jij begint volgend jaar aan een promotietraject in de biomedische wetenschap, in Canada. Over mentale activiteit bij vrouwen gesproken! Je gaat je verder verdiepen in de darmflora en darmfauna, en wellicht zal jouw kind straks in het dagverblijf vertellen: "Mijn moeder is een doctor en ze maakt wormpjes beter".

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Blaug, R., Kenyon, A., & Lekhi, R. (2007) *Stress at Work. A report prepared for The Work Foundation's Principal Partners*. The Work Foundation, London.
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.610.5243&rep=rep1&type=pdf>
2. Cox, T., Griffiths, A., & Rial-Gonzalez, E. (2000). *Work Stress*. Luxembourg: Office of Official Publications of the European Communities.
3. Wilkinson, R., & Marmot, M. (2003) *Determinants of health: the solid facts*. 2nd edition. WHO Library Cataloguing in Publication Data.
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/98438/e81384.pdf
4. Cartwright, S. & Cooper, C.L (2011) *Innovations in stress and health*. London: Palgrave Macmillan.
5. Rosengren, A., Hawken, S., Ounpuu, S., Sliwa, K., Zubaid, M., Almahmeed, W.A., Blackett, K.N., Sittih-amorn, C., Sato, H., & Yusuf, S. (INTERHEART Investigators) (2004). Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438), 953-962.
doi:10.1016/s0140-6736(04)17019-0
6. Krantz, D.S., & McCeney, M.K. (2002). Effects of psychological and social factors on organic disease: A critical assessment of research on coronary heart disease. *Annual Review of Psychology*, 53, 341-369. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135208
7. Orth-Gomer, K., Wamala, S. P., Horsten, M., Schenck-Gustafsson, K., Schneiderman, N., & Mittleman, M. A. (2000). Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease - The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 284(23), 3008-3014. doi:10.1001/jama.284.23.3008
8. Searle, A., & Bennett, P. (2001). Psychological factors and inflammatory bowel disease: A review of a decade of literature. *Psychology, Health & Medicine*, 6(2), 14.
9. Kiecolt-Glaser, J.K., McGuire, L., Robles, T.F., & Glaser, R. (2002). Psychoneuroimmunology: Psychological influences on immune function and health. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70(3), 537-547. doi:10.1037//0022-006x.70.3.537
10. Kubzansky, L.D., & Kawachi, I. (2000). Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? *Journal of Psychosomatic Research*, 48(4-5), 323-337.
doi:10.1016/s0022-3999(99)00091-4
11. Vitaliano, P.P., Scanlan, J.M., Zhang, J.P., Savage, M.V., Hirsch, I.B., & Siegler, I. C. (2002). A path model of chronic stress, the metabolic syndrome, and coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine*, 64(3), 418-435
12. Bosma, H., Peter, R., Siegrist, J., & Marmot, M. (1998). Two alternative job stress models and the risk of coronary heart disease. *American Journal of Public Health*, 88(1), 68-74.
doi:10.2105/ajph.88.1.68
13. Chandola, T., Britton, A., Brunner, E., Hemingway, H., Malik, M., Kumari, M., Badrick, E., Kivimaki, M., & Marmot, M. (2008). Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? *European Heart Journal*, 29(5), 640-648. doi:10.1093/eurheartj/ehm584
14. Roest, A. M., Martens, E. J., de Jonge, P., & Denollet, J. (2010). Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(1), 38-46. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.034
15. Pikhart, H., & Pikhartova J. (2015) *The relationship between psychosocial risk factors and health outcomes of chronic diseases. A review of the evidence for cancer and cardiovascular diseases*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; (Health Evidence Network (HEN) synthesis report).
16. Brosschot, J.F. & Thayer, J.F. (1998) Anger inhibition, cardiovascular recovery, and vagal function: a model of the link between hostility and cardiovascular disease. *Annals of Behavioral Medicine*, 20(4), 1-8.
17. Brosschot, J.F. & Thayer, J.F. (1999) Cardiovascular recovery after harassment. *Gedrag & Gezondheid (nu: Tijdschrift voor psychologie en gezondheid)*, 27(1/2), 8-14.
18. Brosschot, J.F. (1999) Bloeddruk en boosheid: tot tien tellen helpt meestal niet. (Blood pressure and anger: counting to ten does often not help) *Psychologie Magazine*, Januari, 62-63.
19. Dorr, D., Brosschot, J.F., Sollers III, J.J. & Thayer J.F. (2007). Damned if you do, damned if you don't: the differential effect of expression and inhibition of anger on cardiovascular recovery in black and white males. *International Journal of Psychophysiology*, 66, 125-134.
20. Brosschot, J.F., Pieper, S. & Thayer J.F. (2005) Expanding stress theory: prolonged activation and perseverative cognition. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10):1043-9.
21. Linden, W., Earle, T.L., Gerin, W., & Christenfeld, N. (1997). Physiological stress reactivity and recovery: Conceptual siblings separated at birth? *Journal of Psychosomatic Research*, 42, 117-135.

22. Selye, H. (1950) *Stress*. Montreal: Acta.
23. McEwen, B.S. (1998) Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338:171–9.
24. Ursin, H. (1978) Activation, coping and psychosomatics. In: Ursin H, Baade E, Levine S, editors. *Psychobiology of stress: a study of coping men*. New York: Academic Press, pp. 201–28.
25. Ursin, H., & Eriksen, H.R. (2004) The cognitive activation theory of stress. *Psychoneuroendocrinology*, 29:567–92.
26. Sapolsky, R. (2004). *Why zebras don't get ulcers. An Updated Guide to Stress, Stress-Related Diseases, and Coping*. New York: W.H. Freeman & Co.
27. <http://www.slideshare.net/ElenaSgis/introduction-to-bioinformatics-65853796>
28. Lacoste, A., Jalabert, F., Malham, S.K., Cueff, A., & Poulet, S.A. (2001) Stress and stress-induced neuroendocrine changes increase the susceptibility of juvenile oysters (*Crassostrea gigas*) to *Vibrio splendidus*. *Applied and Environmental Microbiology* 67,2304 -2309. doi: 10.1128/AEM.67.5.2304-2309.2001
29. Lovallo, W.R. (2005) *Stress and health: Biological and psychological interactions*. 2nd ed. Thousand Oaks CA: Sage Publications.
30. Glynn, L.M., Christenfeld, N., & Gerin, W. (2002) The role of rumination in recovery from reactivity: cardiovascular consequences of emotional states. *Psychosomatic Medicine*, 64:714–26
31. Schwartz, A.R., Gerin, W., Davidson, K.D., Pickering, T.G., Brosschot, J.F., Thayer, J.F., Christenfeld, N., & Linden, W. (2003) In search of a coherent model of stressor effects on short-term cardiovascular adjustments and the development of cardiovascular disease. *Psychosomatic Medicine*, 65:22–35.
32. Schwartz, A.R., Gerin, W., Davidson, K., & Christenfeld, N. (2000) Differential effects of post-stress rumination on blood pressure recovery in men and women. *Annals of Behavioral Medicine*, 22:S204.
33. Brosschot, J.F., Gerin, W. & Thayer, J.F. (2006) The perseverative cognition hypothesis: a review of worry, prolonged stress-related physiological activation, and health. *Journal of Psychosomatic Research*, 60, 113-124.
34. Brosschot, J.F., & Thayer, J.F. (2004). Worry, perseverative thinking and health. In I. Nyklicek, L.R. Temoshok, & A.J.J.M. Vingerhoets (Eds.), *Emotional expression and health: Advances in theory, assessment and clinical applications* (pp. 99-114). London: Brunner-Routledge. ISBN 1583918434, 368 pages.
35. Brosschot, J.F., van Dijk, E., & Thayer, J.F. (2007). Daily worry is related to low heart rate variability during waking and the subsequent nocturnal sleep period. *International Journal of Psychophysiology*, 63, 39-47.
36. Pieper, S., Brosschot, J.F., van der Leeden, R., & Thayer, J.F. (2007) Cardiac effects of momentary assessed worry episodes and stressful events. *Psychosomatic Medicine*, 69, 901–909
37. Ottaviani, C., Thayer, J.F., Verkuil, B., Lonigro, A., Medea, B., Couyoumdjian, A., & Brosschot, J.F. (2016). Physiological Concomitants of Perseverative Cognition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychological Bulletin*, 142(3), 231-259.
38. *zie latere reviews:*
 - Verkuil, B., Brosschot, J.F., Gebhardt, W. & Thayer, J.F. (2010) When worries make you sick: A review of perseverative cognition, the default stress response and somatic health. *Journal of Experimental Psychopathology*, 1(1), 87–118.
 - Thayer, J.F. & Brosschot, J.F. (2010) Stress, Health and Illness: The Effects of Prolonged Physiological Activity and Perseverative Cognition. In D. French, A. Kaptein, K. Vedhara, & J. Weinman, (Eds.). *Health psychology*. Oxford: Blackwell Publishing.
 - Verkuil, B., Brosschot, J.F., Gebhardt, W. & Thayer, J.F. (2011) Perseverative cognition and the development and maintenance of mental and somatic disease. In Nyklicek, I., Vingerhoets, A., Zeelenberg, M. & Denollet, J. (Eds.) *Emotion Regulation and Well-Being*. Pp. 85-100. New York: Springer.
 - Verkuil B. & Brosschot J.F (2016) Piekeren en rumineren en fysieke gezondheid: een meta-analyse. *Directieve Therapie*, 36 (1)
39. Gerin, W., Zawadzki, M.J., Brosschot J.F, Thayer, J.F., Christenfeld, N., Campbell, T.S. & Smyth, J.M. (2012) Rumination as a Mediator of Chronic Stress Effects on Hypertension: A Causal Model. *International Journal of Hypertension*, 2012, 453-465.
40. Brosschot, J.F. & van der Doef, M. (2006) Daily worrying and somatic health complaints: Testing the effectiveness of a simple worry reduction intervention. *Psychology and Health*, 21(1) 19-31
41. Verkuil, B., Brosschot, J.F., Meerman, E.E., & Thayer, J.F. (2012) Effects of momentary assessed stressful events and worry episodes on somatic health complaints. *Psychology & Health*, 27(2), 141–158.

42. Jellesma F.C., Verkuil, B. & Brosschot, J.F. (2009) Postponing Worrying Thoughts in Children: The Effects of a Postponement Intervention on Perseverative Thoughts, Emotions and Somatic Complaints. *Social Science and Medicine*, 69(2), 278-284.
43. Fortune, D.G., Richards, H.L., Kirby, B., McElhone, K., Markham, T., Rogers, S., et al. (2003). Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. *Archives of Dermatology*, 139, 752-756.
44. Broadbent, E., Petrie, K.J., Alley, P.G., & Booth, R.J. (2003). Psychological stress impairs early wound repair following surgery. *Psychosomatic Medicine*, 65, 865-869.
45. Verhoeven, E.W.M., Kraaimaat, F.W., de Jong, E., Schalkwijk, J., van de Kerkhof, P.C.M., & Evers, A.W.M. (2009). Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *British Journal of Dermatology*, 161(2), 295-299. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09194.x
46. Holman, E.A., Silver, R.C., Poulin, M., Andersen, J., Gil-Rivas, V., & McIntosh, D.N. (2008). Terrorism, acute stress, and cardiovascular health. *Archives of General Psychiatry*, 65, 73–80.
47. Tully, P. J., Cosh, S. M., & Baune, B. T. (2013). A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heartdisease. *Psychology Health & Medicine*, 18(6), 627–644. <http://dx.doi.org/10.1080/13548506.2012.749355>
48. Radstaak, M., Geurts, S.A.E., Beckers, D.G.J., Brosschot, J.F., & Kompier, M.A.J (2014) Work stressors, perseverative cognition and objective sleep quality: A longitudinal study among Dutch Helicopter Emergency Medical Service (HEMS) pilots. *Journal of Occupational Health*, 56: 469–477.
49. Verkuil, B., Brosschot, J.F., Gebhardt, W.A. & Korrelboom, K. (2015) Goal linking and everyday worries in clinical work stress: An ambulatory assessment study. *British Journal of Clinical Psychology*, 54(4), 378-390. DOI:10.1111/bjc.12083
50. Burger, A.M., Verkuil, B., Van Diest, PhD; Van der Does, W.; Thayer, J.F.; & Brosschot, J.F. (2016) The effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on conditioned fear extinction in humans. *Neurobiology of Learning and Memory*, 132, 49-56
51. Verkuil, B., Brosschot, J.F., Borkovec, T. & Thayer, J.F. (2009) Acute autonomic effects of experimental worry and cognitive problem solving: why worry about worry? *International Journal of Clinical Health Psychology*, 9(3), 439-453.
52. Killingsworth, M.A., & Gilbert, D.T. (2010). A wandering mind is an unhappy mind. *Science*, 330(6006), 932. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1192439>
53. Ottaviani, C., Brosschot, J.F., Lonigro, A., Medea, B., van Diest, I., Thayer, J.F. (in press). Hemodynamic Profiles of Functional and Dysfunctional forms of Repetitive Thinking. *Annals of Behavioral Medicine*.
54. Ottaviani, C., & Couyoumdjian, A. (2013). Pros and cons of a wandering mind: a prospective study. *Frontiers in Psychology*, 4. doi:10.3389/fpsyg.2013.00524
55. Ottaviani, C., Medea, B., Lonigro, A., Tarvainen, M., & Couyoumdjian, A. (2015). Cognitive rigidity is mirrored by autonomic inflexibility in daily life perseverative cognition. *Biological Psychology*, 107, 24-30. doi:10.1016/j.biopsycho.2015.02.011
56. Ottaviani, C., Shahabi, L., Tarvainen, M., Cook, I., Abrams, M., & Shapiro, D. (2014). Cognitive, behavioral, and autonomic correlates of mind wandering and perseverative cognition in major depression. *Frontiers in neuroscience*, 8, 433-433. doi:10.3389/fnins.2014.00433
57. Ottaviani, C., Shapiro, D., & Couyoumdjian, A. (2013). Flexibility as the key for somatic health: From mind wandering to perseverative cognition. *Biological Psychology*, 94(1), 38-43. doi:10.1016/j.biopsycho.2013.05.003
58. Yoshino, K. & Matsuoka K. (2009). Effect of mood during daily life on autonomic nervous activity balance during subsequent sleep. *Autonomic Neuroscience*, 150(1-2), 147-149.
59. Sakakibara, M., Kanematsu, T., Yasuma, F., Hayano, J. (2008) Impact of realworld stress on cardiorespiratory resting function during sleep in daily life. *Psychophysiology*, 45:667–70.
60. Weise, S., Ong, J., Tesler, N.A., Kim, S., & Roth, W.T. (2013). Worried sleep: 24-h monitoring in high and low worriers. *Biological Psychology*, 94(1), 61-70. doi:10.1016/j.biopsycho.2013.04.009
61. Hall, M., Vasko, R., Buisse, R., Thayer, J.F., Ombao, H., Chen, Q., ... Kupfer, D. (2004). Acute stress affects autonomic tone during sleep. *Psychosomatic Medicine*, 66, 56–62.
62. Walker, M.P., & Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44, 121.
63. Walker, M.P., & van der Helm, E. (2009). Overnight Therapy? The Role of Sleep in Emotional Brain Processing. *Psychological Bulletin*, 135(5), 731-748. doi:10.1037/a0016570
64. Taylor, F., & Bryant, R.Y. (2007). The tendency to suppress, inhibiting thoughts, and dream rebound. *Behaviour Research and Therapy*, 45(1), 163-168.
65. Brosschot, J.F. (2010) Markers of chronic stress: Prolonged physiological activation and (un)conscious perseverative cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 35, 46–50.

66. Brosschot, J.F., Verkuil, B. & Thayer, J.F. (2010) Conscious and unconscious perseverative cognition: Is a large part of prolonged physiological activity due to unconscious stress? *Journal of Psychosomatic Research*, 69(4), 407-416.
67. Pieper, S., Brosschot, J.F., van der Leeden, R., Thayer, J.F. (2010) Prolonged cardiac effects of momentary assessed stressful events and worry episodes. *Psychosomatic Medicine*, 72, 6, 570-577.
68. Levy, B.R., Hausdorff, J.M., Hencke, R., & Wiel, J.Y. (2000) Reducing cardiovascular stress with positive self-stereotypes of aging. *Journal of Gerontology*, 55B: 205–13.
69. Kihlstrom, J.F. (1987) The cognitive unconscious. *Science*, 237:1445–52.
70. Bargh, J.A., & Morsella, E. (2008) The unconscious mind. *Perspectives on Psychological Science*, 3:73–9.
71. Dijksterhuis, A., & Nordgren, L.F. (2006). A theory of unconscious thought. *Perspectives on Psychological Science*, 1:95–109
72. Garfinkel, S.N., Zorab, E., Navaratnam, N., Engels, M., Mallorquí-Bagué, N., Minati, L., Dowell, N., Brosschot, J.F., Thayer, J.F., & Critchley, H.D. (2016). Anger in brain and body: the neural and physiological perturbation of decision-making by emotion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(1) 150-158. doi: 10.1093/scan/nsv099
73. Van der Ploeg, M.M., Brosschot, J.F., Thayer, J.F., & Verkuil, B. (2016). The Implicit Positive And Negative Affect Test: validity and relationship with cardiovascular stress-responses. *Frontiers in Psychology*, 7, 425-425. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00425 1185
74. Quirin, M., Wróbel, M., Pala, A.N., Stieger, S., Shanchuan, D., Hicks, J.A., Mitina, O., Brosschot J.F., Kazén, M., Lasauskaite-Schüpbach, R., Silvestrini, N., Steca, P., & Padun, M. A. (2016). A cross-cultural validation of the Implicit Positive and Negative Affect Test (IPANAT): Results from ten nations across three continents. *European Journal of Psychological Assessment*. DOI: 10.1027/1015-5759/a000315
75. Brosschot J.F., Geurts S.A.E., Kruizinga I., Radstaak M., Verkuil B., Quirin, M. & Kompier M.A.J. (2014) Does unconscious stress play a role in cardiovascular recovery? *Stress and Health*, 30(3), 179-187.
76. Yang Y.C., Boena, C., Gerkena, K., Schorpp, K., & Mullan Harris, K. (2016) Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(3), 578-583. doi:10.1073/pnas.1511085112
77. Cacioppo, J.T., Cacioppo, S., Capitano, J.P., & Cole, S.W. (2015). The Neuroendocrinology of Social Isolation. *Annual Review of Psychology*, 66, 733-767. doi:10.1146/annurev-psych-010814-015240
78. Steptoe, A., Shankar, A., Demakakos, P., & Wardle, J. (2013). Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(15), 5797-5801. doi:10.1073/pnas.1219686110
79. Hawkey, L.C., Burleson, M.H., Berntson, G.G., & Cacioppo, J.T. (2003). Loneliness in everyday life: Cardiovascular activity, psychosocial context, and health behaviors. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85(1), 105-120. doi:10.1037/0022-3514.85.1.105
80. Porges, S.W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological Psychology*, 74(2), 116-143. doi:10.1016/j.biopsycho.2006.06.009
81. Porges, S.W. (2004) Neuroception: a subconscious system for detecting threat and safety. *Zero to Three: Bulletin of the National Center for Clinical Infant Programs* 24(5):19–24.
82. Coan, J.A. (2010). Adult attachment and the brain. *Journal of Social and Personal Relationships*, 27(2), 210–217. <http://dx.doi.org/10.1177/0265407509360900>
83. Brosschot, J.F., Verkuil, B., & Thayer, J.F. (2016) The Default Response to Uncertainty and the Importance of Perceived Safety in Anxiety and Stress: An Evolution-theoretical Perspective. *Journal of Anxiety Disorders*, 41:22-34. doi: 10.1016/j.janxdis.2016.04.012.
84. Brosschot, J.F., Verkuil, B., & Thayer, J.F. (2016) Exposed to events that never happen: Generalized unsafety, the default stress response, and prolonged autonomic activity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.07.019
85. Brilot, B.O., & Bateson, M. (2012). Water bathing alters threat perception in starlings. *Biology Letters*, 8(3), 379–381. <http://dx.doi.org/10.1098/rsbl.2011.1200>
86. Krause, E.T., & Ruploh, T. (2016). Captive domesticated zebra finches (*Taeniopygia guttata*) have increased plasma corticosterone concentrations in the absence of bathing water. *Applied Animal Behaviour Science*, 182, 80-85. doi:10.1016/j.applanim.2016.06.003
87. Crook, R.J., Dickson, K., Hanlon, R.T., & Walters, E.T. (2014). Nociceptivesensitization reduces predation risk. *Current Biology*, 24(10), 1121–1125. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.043>
88. <http://fogu.com/hm11/farm/animal-care-basics.php>

89. <http://www.catexpert.co.uk/cats/reasons-why-your-cat-feels-stressed-and-unhappy-and-what-to-do-about-them/>
90. Ellis, S.L.H., 2009. Environmental enrichment: Practical strategies for improving feline welfare. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11 (11), 901–912.
91. Arrant, A.E., Schramm-Sapyta, N.L., & Kuhn, C.M. (2013). Use of the light/dark test for anxiety in adult and adolescent male rats. *Behavioural Brain Research*, 256, 119-127. doi:10.1016/j.bbr.2013.05.035
92. Fischer, C.P., Franco, L.A., & Romero, L.M. (2016). Are novel objects perceived as stressful? The effect of novelty on heart rate. *Physiology & Behavior*, 161, 7-14. doi:10.1016/j.physbeh.2016.04.014
93. Miura, H., Qiao, H., & Ohta, T. (2002). Attenuating effects of the isolated rearing condition on increased brain serotonin and dopamine turnover elicited by novelty stress. *Brain Research*, 926(1-2), 10-17. doi:10.1016/s0006-8993(01)03201-2
94. Petty, F., Kramer, G.L., & Larrison, A.L. (1996). Neurochemistry of stress: Regional brain levels of biogenic amines and metabolites with ten different stressors. *Biogenic Amines*, 12(5), 377-394.
95. van den Buuse, M., van Acker, S., Fluttert, M., & de Kloet, E.R. (2001). Blood pressure, heart rate, and behavioral responses to psychological "novelty" stress in freely moving rats. *Psychophysiology*, 38(3), 490-499. doi:10.1017/s0048577201990687
96. Maier, S.F. (2015) Behavioral control blunts reactions to contemporaneous and future adverse events: medial prefrontal cortex plasticity and a corticostriatal network. *Neurobiology of Stress*, 1, 12-22.
97. Amat, J., Baratta, M.V., Paul, E., Bland, S.T., Watkins, L.R., & Maier, S.F. (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nature Neuroscience*, 8(3), 365-371. doi:10.1038/nn1399
98. Kubala, K.H., Christianson, J.P., Kaufman, R.D., Watkins, L.R., & Maier, S.F. (2012). Short and long-term consequences of stressor controllability in adolescent rats. *Behavioural Brain Research*, 234(2), 278-284. doi:10.1016/j.bbr.2012.06.027
99. Motzkin, J.C., Philippi, C.L., Wolf, R.C., Baskaya, M.K., & Koenigs, M. (2015). Ventromedial Prefrontal Cortex Is Critical for the Regulation of Amygdala Activity in Humans. *Biological Psychiatry*, 77(3), 276-284. doi:10.1016/j.biopsych.2014.02.014
100. Grupe, D.W., & Nitschke, J.B. (2013). Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 488-501. doi:10.1038/nrn3524
101. Ahern, G.L., Sollers, J. J., Lane, R.D., Labiner, D.M., Herring, A.M., Weinand, M.E., & Thayer, J. F. (2001). Heart rate and heart rate variability changes in the intracarotid sodium amobarbital test. *Epilepsia*, 42(7), 912-921. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.042007912.x
102. Hughlings Jackson, J. (1884) Evolution and dissolution of the nervous system. Croonian Lectures delivered at the Royal College of Physicians, Lecture II, March 1884. *British Medical Journal*, 1(1214) , 660-663.
103. Nesse, R.M. (2005). Natural selection and the regulation of defenses - A signal detection analysis of the smoke detector principle. *Evolution and Human Behavior*, 26(1), 88-105. doi:10.1016/j.evolhumbehav.2004.08.002
104. Trimmer, P.C., Paul, E.S., Mendl, M.T., McNamara, J.M., & Houston, A.I. (2013). On the evolution and optimality of mood states. *Behavioral Science*, 3, 501-521.
105. Thayer, J.F., Yamamoto, S.S., & Brosschot, J.F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, 141(2), 122-131. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.543
106. Zulfiqar, U., Jurivich, D.A., Gao, W., & Singer, D.H. (2010). Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *American Journal of Cardiology*, 105(8), 1181-1185. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.022
107. Hansen, A.L., Johnsen, B.H., Sollers, J.J., Stenvik, K., & Thayer, J.F. (2004). Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and detraining. *European Journal of Applied Physiology*, 93(3), 263-272. doi:10.1007/s00421-004-1208-0
108. Julius, S. (1995). The defense reaction - a common denominator of coronary risk and blood-pressure in neurogenic hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 17(1-2), 375-386. doi:10.3109/10641969509087078
109. Beard G.M. (1881) *American Nervousness. Its Causes And Consequences*. New York: G. P. Putnam's Sons.