

# **Overstuur**

Rede uitgesproken door

**Prof.dr. Frans G. Zitman**

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
op het vakgebied van de psychiatrie  
aan de Universiteit van Leiden op 9 oktober 2001.

Deze oratie begint waar sprookjes ophouden. Veel sprookjes eindigen met de zin: 'en ze leefden nog lang en gelukkig'. Dat is iets waar veel mensen van dromen. Sommigen menen zelfs ontdekt te hebben hoe dat gerealiseerd kan worden. Een voorbeeld is de Duitse schrijver Heinrich von Kleist. Hij publiceerde daarover in 1799 een 'Essay om (ik geef de titel maar in het Nederlands) de zekere weg naar het geluk te vinden en er ongestoord - ook tijdens de grootste tegenspoed - van te genieten'<sup>60</sup>. Alleen al uit het feit dat nu, ruim 200 jaar later, zijn methode vrijwel vergeten is, valt af te leiden dat zijn weg toch niet zo begaanbaar is. Anderen vóór hem en na hem hebben hetzelfde geprobeerd, steeds zonder succes. Duurzaam geluk is en blijft een sprookje.

Ik ben niet de eerste die deze conclusie trekt. Een oudere tijdgenoot van von Kleist, de filosoof Kant, had al vastgesteld dat het niet de natuurlijke bestemming van de mens is om gelukkig te worden<sup>28</sup>. Ook andere wijsgeren geloofden niet dat de mens het voortdurende geluk deelachtig kan worden. Zo meende Schopenhauer dat leven lijden is<sup>4</sup> en hadden ook de existentialisten geen optimistische kijk. In 'La Nausée' laat Sartre een van zijn romanfiguren bijvoorbeeld opmerken dat volmaakte momenten niet bestaan<sup>2</sup>. En zongen de Platters niet met een understatement: 'Into each life some rain must fall'? Angst, verdriet en lichamelijke klachten als pijn zijn universele en steeds terugkerende menselijke ervaringen.

Waarom zitten mensen zo in elkaar dat ze angst, pijn en verdriet kunnen ervaren? Verschillende filosofen hebben antwoord op die vraag trachten te geven. De personen die ik net noemde zijn daar voorbeelden van. Ook in verschillende godsdiensten is uitgebreid bij die vraag stilgestaan. Aan de antwoorden die dat opleverde ontleenden en ontlene velen troost in moeilijke tijden. Op deze benaderingen zal ik hier niet verder ingaan. Ik beperk me tot een biologische invalshoek: waarom heeft moeder natuur ons uitgerust met het vermogen om angst, pijn en verdriet te ervaren? Waarom zitten we niet zo in elkaar dat we altijd gelukkig zijn?

Angst, pijn en verdriet worden veelal beleefd als akelige bijkomstigheden waar je meer last dan gemak van hebt. Je zit al in een gevaarlijke situatie en dan krijg je ook nog last van angst. Je hebt je been al gebroken en dan heb je er ook nog pijn aan. Of, je hebt al iemand verloren en dan heb je ook nog eens zoveel verdriet. In de loop van de evolutie zijn we wel onze staart kwijtgeraakt omdat we hem niet meer nodig hadden, waarom zijn we dan inmiddels ook niet van deze akelige gevoelens afgekomen? We kunnen ze missen als kiespijn.

Alle zoogdieren vertonen gedrag dat gevoelens uitdrukt. Bij mensen en apen is dat het meest uitgesproken. Zo staan bij beide diersoorten angst, pijn en verdriet op het

gezicht te lezen. Dat was Darwin, de grondlegger van de evolutieer, al opgevallen. Hij besteedde er in zijn laatste, in 1872 verschenen en nog steeds heel leesbare boek 'The expression of the emotions in man and animals', aandacht aan<sup>8</sup>. Later onderzoek heeft zijn waarnemingen grotendeels bevestigd. Het heeft lang geduurd voor ze geaccepteerd werden onder andere omdat er veel weerstand was tegen de gedachte dat mensen ook in hun gevoelens verwant zijn aan dieren. Dat gelaatsuitdrukkingen voor gevoelens over de soorten heen blijven bestaan pleit voor een belangrijke rol bij het overleven van het individu en het voortbestaan van de soort. Anders waren we ze net als een staart al lang kwijt geweest.

Waarom zijn angst, pijn en verdriet onmisbaar of, beter geformuleerd, welke essentiële functie hebben ze voor het voortbestaan van individu en soort? Voor pijn is dat het makkelijkst duidelijk te maken. In hun boek 'The puzzle of pain' beschrijven Melzack en Wall een jonge vrouw met een aangeboren onvermogen om pijn te voelen<sup>38</sup>. Als kind al beet ze tijdens het kauwen het puntje van haar tong af zonder dat ze het merkte en liep ze derdegraads brandwonden op bij het zitten op een hete radiator. Ook later liep ze steeds weer verwondingen op. Omdat ze er niets van merkte, verzorgde ze haar wonden niet goed en verwaarloosde ze de soms ernstige infecties die optraden. Uiteindelijk stierf ze, 29 jaar oud, aan massale ontstekingen die niet meer onder controle te krijgen waren. Voor mensen die wél pijn kunnen ervaren is het dus niet zo dat ze hun been breken en ook nog pijn hebben, maar dat ze dank zij de pijn minder vaak hun been breken en dat ze, als het toch gebeurt, zich voorzichtiger gaan gedragen waardoor ze in het algemeen sneller herstellen. Voor andere onaangename lichamelijke sensaties geldt uiteraard hetzelfde. Deze gevoelens zijn geen deel van het probleem, maar een deel van de oplossing.

Van de andere onaangename gevoelens, die van angst en verdriet, zijn mij geen voorbeelden bekend van een aangeboren onvermogen om ze te ervaren. Dat angst een onmisbaar gevoel is, is ook zonder gevalbeschrijvingen van patiënten met een aangeboren onvermogen tot het beleven ervan goed voorstelbaar. Angst is een waarschuwingssignaal voor gevaar. Als je daar geen acht op slaat dan wordt je gepakt door, in de prehistorie, een tijger of, in onze tijd, een auto. Voor gevoelens van verdriet, neerslachtigheid en somberheid ligt dat op het eerste gezicht moeilijker. Het wordt makkelijker als we ons voor de geest halen in welke situaties ze in het 'gewone leven' ontstaan: als je relatie stukloopt of als je je promotie op het werk misloopt. Dat zijn allemaal situaties waarin het goed is eerst eens pas op de plaats te maken en je te heroriënteren alvorens je je in nieuwe activiteiten stort. En dat is precies wat verdriet, somberheid en neerslachtigheid teweeg brengen. Maar welk nut heeft het dan dat verdriet zo akelig is, angst zo eng en pijn zo onaangenaam? Als pijn fijn was, angst leuk en verdriet plezierig, dan deden we niets meer om de voor ons voortbestaan gevaarlijke situaties waarin ze ontstaan te voorkómen.

Angst, pijn en verdriet hebben overigens nog een andere functie. Ze spelen een rol in de communicatie. Het gedrag dat ze teweeg brengen wordt door anderen herkend als uitingen van deze gevoelens. Dat kan leiden tot steun en medelijden. Interessant is dat ook andere diersoorten veel van die uitingen herkennen. Vraag maar eens aan een hondenbezitter of het dier gevoelens van zijn baasje herkent.

Op twee aspecten van angst, pijn en verdriet wil ik nog eens extra wijzen. In de eerste plaats: deze gevoelens overkómen je. Je kunt er bijvoorbeeld 's morgens bij het opstaan niet voor kiezen om ze die dag wel te hebben of niet te hebben. Dat geldt ook voor het gedrag waar ze mee gepaard gaan. Je kunt wel even net doen alsof je geen angst, pijn of verdriet hebt, maar lang houden de meeste mensen dat niet vol. Mensen kunnen zichzelf natuurlijk wel bewust en opzettelijk in situaties brengen die angst, pijn of verdriet teweeg brengen. Denk maar aan bungee jumpers. Het lukt mensen ook, in ieder geval tot op zekere hoogte, door zich situaties voor de geest te halen waarin die gevoelens een rol speelden of door naar een droevige film te kijken of een eng verhaal te lezen. Van dit vermogen wordt bij onderzoek naar gevoelens gebruik gemaakt.

Het tweede aspect is dat angst, pijn, moeheid en verdriet vaak in combinatie met elkaar voorkomen. Het zijn allemaal reacties op vormen van stress die elkaar uitlokken. Pijn lokt al snel angst uit. En angst leidt, zeker als er gevochten moet worden of gevlucht vaak tot pijn of andere lichamelijke gewaarwordingen. Verdriet, somberheid of neerslachtigheid treden later op, bijvoorbeeld als blijkt dat het vechten of vluchten onvoldoende hielp of als ernstige verwondingen zijn ontstaan of als beide het geval zijn.

Laat ik nog eens terugkeren naar mijn vraag waarom mensen angst, pijn en verdriet moeten doorstaan. Welk antwoord kan ik daar nu vanuit een biologische invalshoek op geven? Dat deze gevoelens een wezenlijk onderdeel zijn van de reacties op stress. Ze dragen bij aan gedrag dat tot het onschadelijk maken van de stressor en herstel van lichaam en geest daarna leidt. Door hun onaangename karakter bevorderen ze bovendien gedrag dat situaties die tot pijn, angst en verdriet kunnen leiden, helpt te voorkómen. Normaliter ontstaan die gevoelens vanzelf, staan ze niet onder invloed van de wil.

Hoe komen deze gevoelens tot stand? Via de zintuigen komen impulsen de hersenen binnen die worden geïnterpreteerd als, om een algemene term te gebruiken, stress. De traditionele opvatting is dat die impulsen veranderingen in de hersenen teweeg brengen die op hun beurt de werking van spieren en organen in het lichaam zo beïnvloeden dat een adequate reactie op de stress gegeven kan worden. En het gevoel? Dat hangt er in die opvatting maar zo'n beetje bij. Het belemmert een adequate reactie eerder dan dat het deze bevordert. Het is niet voor niets dat in veel science fiction verhalen buitenaardse wezens of robots rondlopen die geen gevoelens

hebben en daardoor superieur zijn aan mensen. De werkelijkheid is echter anders. De gevoelens die wij ons bewust worden zijn de gewaarwording van veranderingen die in het lichaam optreden als gevolg van geheel automatisch verlopende reacties op stress of op andere prikkels van buiten. Die reacties zijn al begonnen vóór we ons van onze gevoelens bewust zijn. Dat geldt bijvoorbeeld voor de verhoging van de bloeddruk en de hartslag, maatregelen die het lichaam treft bij dreigend gevaar om klaar te zijn voor een gevecht of voor een vlucht. Ook het specifiek bij die gevoelens horende gebruik van spieren verloopt grotendeels automatisch. In dit kader is het interessant dat Darwin vond dat de meeste mensen bij verdriet een groep aangezichtsspieren, die hij de verdrietspieren noemde, op karakteristieke wijze aanspannen zonder dat ze er met hun wil invloed op kunnen uitoefenen<sup>8</sup>. We concluderen niet eerst in onze hersenen 'ik ben verdrietig' en besluiten vervolgens om de verdrietspieren in te schakelen. Het is eerder andersom, het gevoel van verdriet ontstaat op basis van de gewaarwording dat onze verdrietspieren zich op een voor verdriet specifieke manier hebben aangespannen. Wat wij 'gevoel' noemen is het totaal van wat wij 'gewaar worden' van ons lichaam. Als we ons iets gewaarworden dan moet dat te zien zijn aan het activeringspatroon in onze hersenen. Met behulp van functionele MRI, dat is een onderzoekstechniek waarmee het activiteitenpatroon van de hersenen zichtbaar kan worden gemaakt, kan dat ook worden aangetoond. En het blijkt dat ieder gevoel een eigen karakteristiek patroon van activeringen heeft<sup>7</sup>.

De gevoelens die we hebben zijn dus, zo zou je kunnen zeggen, het in het bewustzijn uitstekende topje van een ijsberg aan automatisch verlopende reacties op verschillende vormen van stress. Daarom overkómen ze ons ook en kunnen we er vrijwel niet aan ontkomen. Maar, ik stel de vraag nog maar eens, zijn het alleen maar nutteloze bijproducten of zijn ze van belang om te overleven? Het bewust worden van die gevoelens maakt een grotere, bewuste nuancering van onze reacties op stress mogelijk en dat is uiteraard een voordeel. Daarnaast is natuurlijk niet goed voorstelbaar hoe zich de ingrijpende veranderingen in het lichaam die ik eerder schetste zouden kunnen voordoen zonder dat we het merken.

De reacties bij schrikken, bij een verwonding en bij een verlies mogen dan wel automatisch, buiten onze wil en bewustzijn om verlopen, het zijn geen domme, ongenuanceerde processen. Integendeel, de precieze aard en timing van de reactie verlopen op een heel uitgebalanceerde wijze. Hetzelfde geldt voor de terugkeer naar de rusttoestand. De frequentie van de hartslag kan bijvoorbeeld niet zomaar ineens weer naar het niveau bij rust teruggaan, dat moet gecoördineerd gebeuren met de regulatie van de bloeddruk en vele andere processen. Het is maar goed dat dat allemaal automatisch gaat, want we zouden aan niets anders meer toekomen dan aan het regelen van hartslag, spierspanning, energieverbruik, urineproductie enzovoorts. Over de wijze waarop die sturing plaatsvindt is de laatste jaren, met name uit dierproeven, heel veel bekend geworden. De eerlijkheid gebiedt mij om te zeggen dat het meeste

onderzoek meer in het algemeen betrekking had op de reacties op stress. Omdat pijn, angst en somberheid reacties op stress zijn, is het zo gek nog niet om te veronderstellen dat de uitkomsten van die onderzoeken iets zeggen over de processen die spelen bij pijn, verdriet en angst. De onderzoekers gaan in hun artikelen zelf in ieder geval wel van zo'n samenhang uit. Ik zal ze daarin volgen.

Als de hersenen een situatie als gevaarlijk en bedreigend interpreteren dan zet dat een waterval van veranderingen in die hersenen en in de rest van het lichaam in gang. Ik wees daar al op. Een verzameling van cellen gelegen binnen in het voorste deel van de hersenen, die vanwege haar amandelvorm de naam amygdala heeft gekregen speelt daar niet de enige, maar wel een belangrijke rol in. Nog voor het gevaar in de hersenschors goed is geanalyseerd, is de amygdala op basis van een eerste screening van de binnenkomende gegevens al geactiveerd. Dat kan de amygdala doen omdat er rechtstreeks een soort alarmlijn naar toe loopt. Snelheid heeft zijn prijs: heel nauwkeurig is deze alarmlijn niet. Vaak blijkt, als de binnenkomende gegevens door de hersenschors verder zijn geanalyseerd (en dat kost tijd), dat het loos alarm was. De alarmfase kan worden afgeblazen. Dat lijkt onhandig, maar is het niet. Beter een paar keer teveel alarm slaan dan eenmaal te weinig: die ene keer te weinig kan je letterlijk je kop kosten<sup>31</sup>. De geactiveerde amygdala zet op zijn beurt allerlei processen op andere plaatsen in de hersenen en daarbuiten in beweging. Die hebben allemaal een functie in het op gang brengen van een reactie op stress en / of het weer netjes stoppen van die reactie als de aanleiding voorbij is. Heel belangrijk zijn twee via hormonen verloopende sturingsprocessen. Bij de eerste is noradrenaline een belangrijk hormoon en bij de tweede cortisol. Die met noradrenaline is vooral van belang bij het op gang brengen van de stressreactie. Die met cortisol bij de verdere voortgang van die reactie en bij de normalisatie na het verdwijnen van de stressor. De effecten van dit tweede proces houden dan ook langer aan. Een in de hypothalamus geproduceerde stof, het Corticotrophin Releasing Hormone, kortweg CRH genoemd, speelt een belangrijke rol bij het op gang brengen van beide processen<sup>10</sup>. Ik zal ze beide kort bespreken.

Om te beginnen de rol van noradrenaline. In de eerste plaats wordt buiten de hersenen via het sympathische zenuwstelsel op vele plaatsen in het lichaam noradrenaline vrijgemaakt. Dat leidt tot veranderingen die samen te vatten zijn als een verhoogde staat van paraatheid: het hart gaat sneller en krachtiger kloppen, de bloeddruk gaat omhoog, de pupillen worden wijder enzovoort. In de tweede plaats komt ook in de hersenen via de locus coeruleus meer noradrenaline beschikbaar. Structuren die bij de reactie op stress een grote rol spelen worden daardoor geactiveerd. Dat leidt onder andere tot voor angst kenmerkende gedragspatronen zoals heen en weer lopen en beven.

Kort daarna begint een 'tweede golf' van veranderingen die er deels op gericht is de gevaren van een al te sterke reactie op stress te beteugelen. Hij loopt via de zogenaamde

HPA-as, een systeem waar verschillende hersenstructuren en klieren bij betrokken zijn. Het uiteindelijke gevolg is een verhoogde productie van cortisol door de bijnierschors. Cortisol heeft vele effecten. Het remt ontstekingsprocessen en bevordert de opbouw van cellen. Het heeft ook rechtstreeks invloed op hersenfuncties als slaap, eetlust, libido, energie, motivatie en concentratie<sup>35</sup>. Samen met noradrenaline bevordert het de herinnering aan met hevige gevoelens samenhangende gebeurtenissen. Een klassiek voorbeeld daarvan is dat iedereen die er oud genoeg voor is nog weet onder welke omstandigheden hij hoorde van de moord op John F. Kennedy in 1963. Men spreekt in dit verband wel van 'flashbulb memories'. Ik vrees dat er nu iets nieuws bijgekomen is waarvan iedereen zich zal herinneren onder welke omstandigheden hij het vernam: de aanslagen in de Verenigde Staten op 11 september 2001.

Hoe akelig lichamelijke klachten, angst, verdriet en somberheid ook zijn, het zijn onvermijdelijke onderdelen van de waterval van processen die zich afspelen als normale reactie op stress. Als alles goed gaat, tenminste. Soms treden de gevoelens op zonder dat ze de aanpassing bevorderen. Ze ontstaan dan zo maar, zonder aanwijsbare reden of zijn veel heviger en langduriger dan de aanleiding rechtvaardigt. Ze belemmeren zelfs het adequate functioneren. Dan is iemand ziek, psychiatrisch ziek. We spreken van een somatoforme stoornis als het vooral gaat om pijn, moeheid of andere lichamelijke klachten terwijl de delen van het lichaam waar ze gevoeld worden niets mankeren. We spreken van een angststoornis als de angst niet in verhouding staat tot de werkelijke bedreiging. We spreken van een depressie als iemand veel dieper en langer in de put zit dan uit zijn of haar situatie verklaard kan worden. Het zijn allemaal gevoelsziekten. Maar let wel: in al deze gevallen zijn de gevoelens op zichzelf niet abnormaal. Wat niet klopt is dat ze optreden op het verkeerde moment, dat ze veel te hevig zijn of te lang duren. De gevoelens lijken los geraakt van hun oorzaak, de stress.

Het komt nogal eens voor dat mensen aan deze ziekten lijden. Uit recent Duits onderzoek blijkt dat in de loop van een jaar 17% van de bevolking tenminste een van deze ziekten heeft<sup>63</sup>. Veel mensen hebben er zelfs meer dan een tegelijk. Stemmings-, angst- en somatoforme stoornissen berokkenen veel leed, niet alleen aan de patiënten zelf, maar ook aan de mensen in hun directe omgeving. Ze belemmeren bovendien het functioneren in belangrijke mate. Depressies doen dat bijvoorbeeld even erg als hartziekten<sup>62</sup>. Stemmings-, angst- en somatoforme stoornissen beginnen vaak al op jeugdige leeftijd. Bij een deel van de patiënten hebben ze bovendien de neiging om steeds weer opnieuw de kop op te steken of nooit meer helemaal over te gaan<sup>19;61</sup>. Daarom gaan ze gepaard met een grote medische consumptie, veel ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid. Het zijn hele dure ziekten. Het is dus van groot belang voor de patiënten, hun familie en de maatschappij om ze terug te dringen. Nu is het gelukkig niet zo dat er niets aan deze ziekten te doen is. Van verschillende therapieën, met name cognitieve therapie en antidepressiva is de werkzaamheid in gecontroleerde

studies aangetoond. Er zitten echter nadelen aan deze behandelingen. Ze hebben bijwerkingen, het duurt geruime tijd voor ze effect hebben en ze werken niet bij iedereen. Bovendien weet niemand op voorhand op welke behandeling een individuele patiënt goed zal reageren. Als een patiënt pech heeft kan het vele maanden duren voor hij een behandeling heeft die aanslaat. Daarnaast is een probleem dat de gecontroleerde studies worden uitgevoerd met een heel geselecteerde groep patiënten die in de praktijk zelden voorkomen. Het is daarom de vraag hoe doeltreffend in de praktijk van alledag behandelingen zijn die in gecontroleerde studies werkzaam bleken. Onderzoek daarnaar is nog vrijwel niet gedaan<sup>29</sup>. Ik kom er nog op terug. Uit wat ik net zei blijkt ook een behoefte aan nieuwe therapieën die de nadelen van de bestaande niet of minder hebben en aan kennis over de factoren die tot de individuele verschillen in gevoeligheid voor behandelingen leiden. Daar wil ik eerst op ingaan. Waar moet je zoeken als je nieuwe therapieën wilt ontwikkelen en te weten wilt komen waar die individuele verschillen in gevoeligheid op berusten?

Bij stemmings- angst- en somatoforme stoornissen zijn de gevoelens op zichzelf niet abnormaal, maar lijken ze losgeraakt van hun oorzaak, stress. Hoe kan zo'n situatie ontstaan? Het klinkt paradoxaal, maar toch lijkt juist stress bij het ontstaan van deze ziekten een belangrijke rol te spelen. Uit een groot aantal onderzoeken blijkt dat lijdens aan stemmings- angst en somatoforme stoornissen veel vaker dan gezonden in hun jeugd te maken hebben gehad met traumatische gebeurtenissen zoals het overlijden van hun moeder, echtscheiding van de ouders en seksueel misbruik<sup>11;14-16;40;52</sup>. Ook veel en ernstige stress op volwassen leeftijd vergroot de kans om uiteindelijk deze ziekten te krijgen<sup>20</sup>. Wie heel veel stress meemaakt loopt kennelijk het risico om daarna zo maar angstig of verdrietig te worden en lichamelijke klachten te krijgen. De uitgebalanceerde aansturing van die gevoelens is ontregeld geraakt. McEwen spreekt in dit verband van een te grote allostatische belasting<sup>36;37</sup>. Zijn alleen de gevoelens maar ontregeld of zijn ook andere onderdelen van het hele systeem dat bij het reageren op stress een rol speelt, ontregeld? Op grond van de verwevenheid van gevoelens met de rest van de reactie op stress, is het laatste het meest waarschijnlijk. En steeds meer feiten wijzen daar ook op. Ik zal dat vooral toelichten aan de hand van onderzoek gericht op de HPA-as omdat daar het meeste onderzoek naar gedaan is.

Ik begin met depressies. Depressies gaan vaak gepaard met stoornissen in het functioneren van de HPA-as. Er worden te hoge cortisolspiegels in bloed en speeksel gevonden. Bij veel lijdens aan depressies is bovendien sprake van stoornissen in tests waarmee het functioneren van de HPA-as wordt onderzocht, de dexamethason suppressie test en de dexamethason-CRH test<sup>17;18</sup>. Wellicht hangen verschillende verschijnselen die bij een depressie voorkomen met de verhoogde cortisolspiegel samen zoals slaapklachten, veranderde eetlust, energieverlies en concentratiestoornissen<sup>35;56</sup>. Bij langdurig of regelmatig depressieve patiënten worden bovendien nog andere afwijkingen gevonden die terug te voeren zijn op hoge cortisolspiegels zoals een

versterkte botontkalking. Pre-menopausale vrouwen van 41 jaar bijvoorbeeld die aan depressies lijden hebben dezelfde botdichtheid als gezonde vrouwen van zeventig jaar<sup>63,39</sup>. Mogelijk treedt als gevolg van de hoge cortisolspiegels ook schrompeling van de hippocampus, een deel van de hersenen dat onder andere voor het geheugen van belang is, op<sup>48</sup> (zie echter ook<sup>33</sup>). Bij depressies is overigens ook een verhoging van de noradrenalinespiegel in de liquor gevonden<sup>64</sup>.

Dan de angststoornissen. Bij posttraumatische stressstoornissen zijn, net als bij depressies, stoornissen in de HPA-as gevonden. Er is echter geen sprake van teveel cortisol in het bloed, maar van te weinig cortisol<sup>65</sup>. Bij de andere angststoornissen zijn ook afwijkingen in de HPA-as gevonden, maar er is ook nog maar weinig onderzoek naar gedaan<sup>49;12</sup>. Mogelijk is bij een aantal angststoornissen noradrenaline van meer belang<sup>14;54</sup>.

Bij de somatoforme stoornissen, en daar reken ik fibromyalgie en het chronische vermoeidheidssyndroom ook bij, zijn eveneens aanwijzingen gevonden voor stoornissen in de HPA-as. Een deel van de onderzoeken daarnaar is in Leiden uitgevoerd. Bij fibromyalgie en chronische vermoeidheidssyndroom is de cortisolspiegel in het bloed verlaagd<sup>1;5;32;53;58;59</sup>, bij het somatisatiesyndroom verhoogd<sup>45</sup>.

Niet alleen de HPA-as en het noradrenerge systeem functioneren anders bij deze ziekten. Dat geldt eveneens voor bijvoorbeeld het serotonerge systeem, het immuunsysteem en de biologische klok. Er zijn ook afwijkingen in bijvoorbeeld de psychomotoriek gevonden<sup>46</sup> en in het functioneren van diverse hersengebieden. Bij depressies bijvoorbeeld werd een verminderde activiteit in rust van de dorsolaterale prefrontale cortex gevonden die samenhangt met de ernst van de depressie<sup>47</sup>. Er is dus meer aan de hand dan alleen een ontregeling van de gevoelens, de HPA-as en het noradrenerge systeem. Waar kun je nu het beste op richten? Het antwoord is: om te beginnen de HPA-as. Cortisol en andere corticosteroiden beïnvloeden het functioneren van een groot deel van de andere systemen en structuren die bij stemmings-, angst- en somatoforme stoornissen ontregeld zijn. Het is gebleken dat langdurig te lage of te hoge cortisolspiegels, in ieder geval in de hippocampus, het functioneren van de zenuwcellen nadelig beïnvloedt<sup>9</sup>. Bovendien controleren corticosteroiden de expressie van genen waarvan vermoed wordt dat ze een rol spelen bij de verhoogde kwetsbaarheid voor bijvoorbeeld depressies. Uit dierproeven komen aanwijzingen dat blootstelling aan ernstige stress kort na de geboorte (het pasgeboren dier tijdelijk weghalen bij de moeder) tot een blijvend andere afstelling van de HPA-as en tot gedragsstoornissen als volwassene leidt. De ontregelde HPA-as is al een aanknopingspunt voor nieuwe therapieën. Op vele plaatsen in de wereld wordt naar stoffen gezocht die de HPA-as beïnvloeden. De eerste gunstige resultaten met een CRH-antagonist zijn al gepubliceerd<sup>66</sup>. Overigens blijken ook de nu reeds gangbare antidepressiva de werking van de HPA-as te normaliseren<sup>21</sup>.

Dit is echter niet het hele verhaal. Niet iedereen die in zijn jeugd of als volwassene aan veel en ernstige stress blootstaat krijgt een stemmings-, angst- of somatoforme stoornis. De allostatische belasting kan ook tot heel andere ziekten lijden. Bijvoorbeeld hart- en vaatziekten. Sommige mensen krijgen zelfs helemaal nergens last van, hoe vreselijk het ook is wat ze meemaken. En het is ook zo, dat niet iedereen met een stemmings-, angst- of somatoforme stoornis afwijkingen in de HPA-as heeft. Mensen verschillen onderling sterk in hun kwetsbaarheid voor deze ziekten. Die kwetsbaarheid is genetisch bepaald. Hoe groot de rol van de genen is bij het krijgen van een ziekte kan worden onderzocht door na te gaan hoe groot de kans is dat een helft van een eeneiige tweeling een ziekte krijgt als de ander hem ook heeft. Die kans is bij de meeste stemmings- en angststoornissen 30 tot 40%<sup>42</sup>. Onderzoek naar de erfelijkheid van somatoforme stoornissen is niet gedaan. Wel is gevonden dat ook somatisatie, de neiging om op stress met lichamelijke klachten te reageren zonder dat er sprake is van een lichamelijke ziekte, erfelijk is<sup>24</sup>. Terzijde zij opgemerkt dat lijdens aan deze ziekten ook een erfelijke neiging tot risicovol gedrag kunnen hebben waardoor ze vaker in stressvolle situaties terecht komen en zo hun allostatische belasting vergroten<sup>22;50</sup>. Als een bepaald kenmerk erfelijk is dan kan de genetica in principe vaststellen om welke genen het gaat. Op de manier waarop dat gebeurt zal ik hier niet verder ingaan. Als bekend is om welke genen het gaat, dan kan daaruit worden afgeleid om welke stoffen in zenuwcellen het gaat en dat kan dan weer leiden tot nieuwe geneesmiddelen. Dat is een lange weg, maar hij is te begaan. Voorwaarde is wel dat duidelijk moet zijn om welk fenotype, dat wil in dit geval zeggen om welke ziektekenmerken, het gaat. En daar zit een probleem.

Ruim tien jaar geleden al noemde van Praag de psychiatrische diagnostiek volgens de DSM-III en zijn opvolgers de 'rate-limiting factor' voor de ontwikkeling van het biologisch-psychiatrisch onderzoek<sup>57</sup>. Dat geldt zeker ook voor genetisch onderzoek dat overigens als een aspect van biologisch-psychiatrisch onderzoek gezien kan worden<sup>51;54</sup>. DSM-diagnoses zijn niet gebaseerd op pathogenetische mechanismen, maar zijn het resultaat van een combinatie van klinische observatie, empirisch onderzoek, traditie en politieke overwegingen. Het zou verrassend zijn als dat proces juist een beschrijving van psychopathologie had opgeleverd die genetisch relevant is. Bovendien verdeelt de DSM mensen in twee, elkaar uitsluitende categorieën, personen die een ziekte wel hebben en personen die hem niet hebben. Daardoor gaat veel informatie verloren. Daarnaast is er binnen één diagnose weer veel variatie mogelijk. Voor een depressieve episode bijvoorbeeld zijn in de DSM-IV negen kenmerken beschreven. Van twee, een sombere stemming en verlies aan interesse, moet er tenminste één aanwezig zijn, van de andere zeven tenminste vier, welke is niet van belang. Alleen op grond hiervan is al een groot aantal varianten mogelijk die allemaal als depressieve episode gerubriceerd worden. Er zijn verschillende oplossingen voorgesteld om aan deze problemen rondom diagnostiek het hoofd te bieden. Ik zal er enkele noemen. De eerste is te werken met dimensies in plaats van met categorieën. De tweede is het

onderzoek te beperken tot extreme fenotypen, bijvoorbeeld tot patiënten die de aan-  
doening al op heel jeugdige leeftijd kregen. De derde is te werken met biologische  
kenmerken die bij de patiënten voorkomen en ook bij familieleden met een verhoogd  
risico<sup>30</sup>. Een voorbeeld is het voorkomen van een gestoorde Dexamethason-CRH test  
bij familieleden van patiënten met een depressie<sup>25</sup>.

Er is echter nog een complicatie. Stemnings-, angst- en somatoforme stoornissen zijn  
geen volstrekt onafhankelijk van elkaar voorkomende ziekten. Ik wees daar al op.  
Integendeel, ze treden vaak tegelijk bij dezelfde patiënt op. Wat dat betreft verschillen  
ze niet van de lichamelijke klachten, het verdriet en de angst die als gewone reactie op  
stress voorkomen. Meer dan de helft van de lijdens aan stemmingsstoornissen hebben  
ook een angststoornis en omgekeerd hebben mensen met een angststoornis vaak een  
stemmingsstoornis<sup>44</sup>. Een op de zeven mensen lijdt op enig moment in zijn leven aan  
een combinatie van angst en depressie<sup>55</sup>. Hoe meer onbegrepen lichamelijke klachten  
iemand heeft hoe groter de kans is dat hij ook een angststoornis of een depressie  
heeft<sup>26</sup>. Omgekeerd is het zo dat patiënten die aan angststoornissen of depressies  
lijden veel vaker hun dokter bezoeken vanwege lichamelijke klachten<sup>20;43</sup>. De samen-  
hang blijkt ook nog op een heel andere manier als patiënten gedurende enkele jaren  
worden gevolgd: van de patiënten met een angststoornis of depressie wisselt in een  
periode van twee jaar maar liefst 86% minstens een keer van diagnose<sup>50</sup>. Het is niet  
voor niets dat stemmings-, angst- en somatoforme stoornissen vóór de komst van  
de DSM-III en haar opvolgers samen werden genomen als de neurosen<sup>13</sup>. Ook uit  
genetisch onderzoek blijkt overlap. In tweelingonderzoek zijn depressies en gegenera-  
liseerde angststoornissen genetisch niet van elkaar te scheiden<sup>23</sup>. Opmerkelijk is  
bovendien dat de neurosen, net als de categorieën waarin de DSM-III ze na 1980  
opsplitste, voor 30 tot 40% erfelijk bepaald zijn<sup>13</sup>. Kennelijk heeft de opsplitsing in  
diagnostische categorieën die nu gangbaar is fenotype en genotype niet dichter bij  
elkaar gebracht. Er is ook overlap in pathofysiologie. Over de rol van verschillende  
soorten stress en de HPA-as had ik het al. Dat zowel antidepressiva als cognitieve  
therapie bij deze ziekten effectief zijn pleit op zijn minst ook voor enige overlap in  
pathofysiologie<sup>27;41</sup>.

Juist vanwege de grote mate van co-morbiditeit en de andere overeenkomsten tussen  
stemmings-, angst- en somatoforme stoornissen bepleit ik het onderzoek niet tot een  
van deze diagnostische categorieën te beperken, maar ze allemaal samen te nemen.  
Ze worden dan beschouwd als opgebouwd uit verschillende nauw omschreven ken-  
merken die in meerdere of mindere mate aanwezig zijn. Bij iedere stoornis is de 'mix'  
weer anders, wellicht zelfs bij iedere patiënt. Het lijkt op het verplaatsen van het  
probleem, want hoe kom je er achter om welke kenmerken het gaat? Is het niet zoiets  
als zoeken naar een speld in een hooiberg? Ik ben van mening dat dat niet zo is,  
omdat er manieren zijn om het zoeken gericht te maken. In de eerste plaats natuur-  
lijk door bij zulk onderzoek componenten van de HPA-as als richtsnoer te gebruiken.

In de tweede plaats door onderzoek te doen naar de anatomie en fysiologie van gevoelens, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten met stemmings-, angst- en somatoforme stoornissen. En in de derde plaats door onderzoek te verrichten naar deze stoornissen bij patiënten met neurodegeneratieve ziekten en te bestuderen hoe de anatomische en fysiologische afwijkingen bij hen samenhangen met de klachten die bij stemmings-, angst- en somatoforme stoornissen passen.

De afdeling psychiatrie van het LUMC kan samen met de Rijngroep en sinds kort ook de Robert Fleury Stichting aan deze ontwikkelingen een wezenlijke bijdrage leveren. De basis daarvoor is een infrastructuur waarin patiënten met stemmings-, angst- en somatoforme stoornissen protocollair behandeld worden en waarbij de diagnostiek en de evaluatie van de therapie-effecten op een gestandaardiseerde wijze verloopt. Therapieresistente patiënten komen naar het LUMC. Research nurses spelen een belangrijke rol. Zij zullen namelijk bij alle patiënten met de genoemde stoornissen gestandaardiseerde diagnostiek en therapie-evaluaties uitvoeren. Desgewenst kunnen zij bloed afnemen en andere aanvullende diagnostische handelingen uitvoeren als dat voor het beantwoorden van een onderzoeksvraagstelling wenselijk is. De toestand van de patiënten zal gedurende de hele behandeling herhaaldelijk door research nurses worden geëvalueerd. Hopelijk wordt het mogelijk ze ook te vervolgen als ze weer alleen onder de hoede van de huisarts zijn.

Deze structuur vormt de basis voor verbetering van de geleverde zorg, zowel op korte als op lange termijn. Op korte termijn, omdat de hulpverleners direct de beschikking krijgen over de evaluatie van de therapie-effecten bij individuele patiënten. Op langere termijn, omdat ook zal worden onderzocht hoe het staat met de doeltreffendheid in de praktijk van behandelingen waarvan de werkzaamheid in gecontroleerde studies bij geselecteerde groepen patiënten is aangetoond. Bij dat onderzoek zal speciaal aandacht aan de hierboven besproken co-morbiditeit worden besteed. Ook zal een deel van de patiënten worden gevraagd deel te nemen aan gecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid van nieuwe therapieën. Dat zal met name op het LUMC gebeuren. Dat levert hopelijk verbetering van de zorg op de wat langere termijn op. Daarnaast zullen de verzamelde data tezamen met de resultaten van het onderzoek naar gevoelens en het onderzoek bij patiënten met neurodegeneratieve aandoeningen worden gebruikt om bij te dragen aan een oplossing van de hierboven geschetste diagnostische problematiek. Uiteindelijk doel is het ophelderen van de genetische factoren die kwetsbaar maken voor deze ziekten.

Hoewel er binnen het LUMC en de Rijngroep expertise over verschillende onderwerpen aanwezig is, kunnen we deze onderzoeken niet alleen uitvoeren. Het is daarom verheugend dat er al veel samenwerking is: met Medische Farmacologie ten aanzien van de HPA-as, met Neurologie en Interne Geneeskunde ten aanzien van neurodegeneratieve aandoeningen, met Neuropsychologie en Neurofysiologie ten

aanzien van onderzoek naar gevoel, met Radiologie ten behoeve beeldvormend onderzoek van de hersenen, met epidemiologie, genetica en huisartsgeneeskunde en, last but not least, met het Centrum voor Humaan Geneesmiddelenonderzoek. De bestaande samenwerking met de Faculteit Sociale Wetenschappen wordt voortgezet en verbreed.

## Dames en heren,

In 1975 verscheen een inmiddels klassiek geworden boek getiteld 'Sociobiology: The New Synthesis'. Het is geschreven door Edward O. Wilson. Wilson veroorzaakte met zijn boek zoveel opschudding dat hij, toen hij een lezing hield in Washington voor de American Academy for the Advancement of Sciences, een emmer water over zich heen kreeg. Dat kwam omdat Wilson verklaarde dat menselijk gedrag ten dele genetisch bepaald is. Vandaag de dag gebeurt zoiets niet meer, zelfs niet als je nog een stap verder gaat door te beweren dat ook een van de meest intieme aspecten van het menszijn, onze gevoelens, ten dele erfelijk bepaald zijn. Toch kan ik mij voorstellen dat sommigen uwer bij het horen van mijn verhaal het gevoel bekruipt dat ik de beleving van zulke gevoelens tekort doe door me zo te richten op de anatomie, biochemie en genetica van gevoel en gevoelsziekten. Zulke reductie is in onderzoek echter nodig, zo is mijn overtuiging, om nieuwe manieren te vinden om ziektes van het gevoelsleven te behandelen. Dat alles laat onverlet dat het in de omgang met de patiënten en hun familie een *conditio sine qua non* is om op het beleven van de onaangename gevoelens in te gaan. Dat is niet alleen zo voor psychotherapie, maar ook voor biologische therapieën.

Leven is geen sprookje. Lichamelijke klachten, angst en verdriet zijn immers een wezenlijk aspect van het menselijk bestaan. Gelukkig heeft de fee die aan de wieg van de mensheid heeft gestaan ons ook een aantal eigenschappen meegegeven ter compensatie. Een daarvan is de hoop. De hoop dat het toch weer goed komt. Het spreekwoord luidt niet voor niets 'Na regen komt zonneschijn' en niet andersom 'Na zonneschijn komt regen' terwijl dat even waar is. En dat brengt me op een andere eigenschap die we ter compensatie kregen: optimisme.

Als je studenten vraagt om te schatten hoe hun eigen prestaties zich verhouden tot de rest van de groep, dan is de grote meerderheid van mening dat ze boven het gemiddelde uitsteken. Studenten zijn niet de enige die dat denken. Ook andere mensen overschatten hun eigen kans op succes en onderschatten hun kans op mislukkingen<sup>3</sup>. Duurzaam geluk zit er kennelijk niet in, maar een roze bril wel. Die roze bril vergroot, daar ben ik van overtuigd, onze kansen om te overleven. Depressieve mensen beschikken niet over zo'n optimistische kijk<sup>4</sup>. Heinrich von Kleist leed aan depressies. Misschien verlangde hij daarom wel, meer dan niet-depressieve mensen, naar duurzaam geluk. In 1811, twaalf jaar nadat hij rapporteerde de zekere weg naar duurzaam geluk gevonden te hebben, pleegde hij zelfmoord.

## Dankwoord

Aan het einde van deze rede zijn openbare woorden van dank op zijn plaats.

*Mijnheer de Rector Magnificus en leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum.*

Om te beginnen dank ik u zeer voor het in mij gestelde vertrouwen. U, en dan bedoel ik de Raad van Bestuur van het LUMC, hebt samen met de Raad van Bestuur van de RijngesestGroep een aantal veranderingen in de organisatie en structuur van de psychiatrie in Leiden en Oegstgeest aangebracht die de ontwikkelingen die ik zojuist schetste mogelijk maken. Eén van die veranderingen was de overheveling van 15 bedden van de RijngesestGroep naar het LUMC. Dat leidde tot een grotere klinische afdeling in het LUMC die gisteren officieel door professor Terlouw is geopend. Dat het zo snel zo ver kon komen illustreert het commitment van de Raad van Bestuur aan de psychiatrie. Dat commitment merkte ik al tijdens de sollicitatiegesprekken. Het was een belangrijke factor bij mijn besluit om na 12 jaar Nijmegen weer terug te gaan naar Leiden.

*De Raad van Bestuur van de RijngesestGroep.*

Als gevolg van de afspraken tussen uw instelling en het LUMC zat aan de benoeming tot afdelingshoofd psychiatrie in het LUMC een aanstelling vast als voorzitter van het managementteam van de Centrum Geestelijke GezondheidsZorg Leiden e.o. Doel van die koppeling is een betere structuur voor de opleiding van arts-assistenten, onderwijs en onderzoek mogelijk te maken. Het doet me genoegen om samen met u die structuur in te mogen vullen. We zijn op weg om de doelstellingen te realiseren.

*Hooggeleerde Rooijmans, beste Harry,*

Als iemand me 13 jaar geleden, toen ik naar Nijmegen ging, had gezegd dat ik terug zou komen om jou op te volgen dan had ik dat niet geloofd. Maar ik sta hier nu en ben in de gelegenheid om je in het openbaar te bedanken voor je nuchtere en inspirerende leiding als hoofd van de afdeling psychiatrie en voor je begeleiding als promotor. Is het symbolisch dat je me, toen ik nog maar net als afdelingshoofd in het LUMC begonnen was, vroeg om op je huis aan de Witte Singel te passen?

*Hooggeleerde Kortmann, beste Frank, stafleden van de afdeling psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum St. Radboud te Nijmegen.*

Het viel me zwaar uit Nijmegen weg te gaan. Over het algemeen doe je dat ook niet als je eenmaal ergens als hoogleraar benoemd bent. Bovendien zat ik goed in Nijmegen. Gelukkig ga ik nog ongeveer een keer per maand terug vanwege een aantal onderzoeken dat nog loopt. Dan zie ik verschillende van jullie weer even. En de brug over de Waal. Graag bedank ik jullie nogmaals voor de goede samenwerking.

*Stafleden en overige medewerkers van de Afdeling Psychiatrie van het LUMC en van het Centrum GGZ Leiden en omstreken.*

Al vanaf het begin hebben jullie me duidelijk gemaakt dat ik zeer welkom was. Dat heeft mij erg gesteund. Wat mij ook verheugt, is de groeiende samenwerking op allerlei gebied tussen Afdeling en Centrum. Het gezamenlijk symposium aanstaande donderdag is daar een uitvloeisel van. We moeten met elkaar nog veel werk verzetten, maar wat er is, is beslist al de moeite waard.

*Overige medewerkers van het LUMC.*

Graag dank ik u voor de enthousiaste wijze waarop u mij hebt ontvangen. Ik verheug mij op verdere uitbouw van de samenwerking. Dat geldt niet alleen de andere afdelingen maar ook het beheer van divisie 3.

Dit was dan mijn tweede oratie. Zij is heel anders geworden dan de eerste, behalve de woorden waarmee ik nu ga afsluiten, want die zijn bijna hetzelfde.

*Dames en heren studenten,*

Als ik bij het onderwijs sta uit te leggen dat psychiaters niet door mensen heen kunnen kijken, dan denk ik soms dat u mij maar half gelooft. Wees er echter van overtuigd dat ik u wel zie zitten, in alle betekenissen van het woord.

Ik heb gezegd.





## Referenties

- 1 Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med.* 1999;106:534-543.
- 2 Albèrès RM. Sartre. Tweede Druk. Den Haag: Kruseman; zonder jaar.
- 3 Alloy LB, Ahrens AH. Depression and pessimism for the future: biased use of statistically relevant information in predictions for self versus others. *J Pers Soc Psychol.* 1987;52:366-378.
- 4 Bierens de Haan JD. Schopenhauer. Den Haag: Kruseman; zonder jaar.
- 5 Cleare AJ, Blair D, Chambers S, Wessely S. Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry.* 2001;158:641-643.
- 6 Coelho R, Silva C, Maia A, Prata J, Barros H. Bone mineral density and depression: a community study in women. *J Psychosom Res.* 1999;46:29-35.
- 7 Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, Hichwa RD. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci.* 2000;3:1049-1056.
- 8 Darwin C. Het uitdrukken van emoties bij mens en dier. Derde editie. Amsterdam: Uitgeverij Nieuwezijds; 1999.
- 9 de Kloet ER, Oitzl MS, Joels M. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neurosci.* 1999;22:422-426.
- 10 de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998;19:269-301.
- 11 Ehlert U, Heim C, Hellhammer DH. Chronic pelvic pain as a somatoform disorder. *Psychother Psychosom.* 1999;68:87-94.
- 12 Furlan PM, DeMartinis N, Schweizer E, Rickels K, Lucki I. Abnormal salivary cortisol levels in social phobic patients in response to acute psychological but not physical stress. *Biol Psychiatry.* 2001;50:254-259.
- 13 Gelder M, Gath D, Mayou R. *Oxford Textbook of Psychiatry.* Oxford: Oxford University Press; 1983.
- 14 Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry.* 2000;157:493-505.
- 15 Heim C, Ehlert U, Hanker JP, Hellhammer DH. Abuse-related posttraumatic stress disorder and alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *Psychosom Med.* 1998;60:309-318.
- 16 Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry.* 2001;158:575-581.
- 17 Heuser I, Deuschle M, Weber B, Stalla GK, Holsboer F. Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. *Psychoneuroendocrinology.* 2000;25:513-518.

- 18 Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res.* 1994;28:341-356.
- 19 Janzing J, Teunisse R, Bouwens P, van 't HM, Zitman F. The course of depression in elderly subjects with and without dementia. *J Affect Disord.* 2000;57:49-54.
- 20 Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann Intern Med.* 2001;134:917-925.
- 21 Keck ME, Holsboer F. Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders. *Peptides.* 2001;22:835-844.
- 22 Kendler KS, Karkowski-Shuman L. Stressful life events and genetic liability to major depression: genetic control of exposure to the environment? *Psychol Med.* 1997;27:539-547.
- 23 Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments? *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:716-722.
- 24 Kendler KS, Walters EE, Truett KR, Heath AC, Neale MC, Martin NG, Eaves LJ. A twin-family study of self-report symptoms of panic-phobia and somatization. *Behav Genet.* 1995;25:499-515.
- 25 Krieg JC, Lauer CJ, Schreiber W, Modell S, Holsboer F. Neuroendocrine, polysomnographic and psychometric observations in healthy subjects at high familial risk for affective disorders: the current state of the 'Munich vulnerability study'. *J Affect Disord.* 2001;62:33-37.
- 26 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Linzer M, Hahn SR, deGruy FV, III, Brody D. Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med.* 1994;3:774-779.
- 27 Kroenke K, Swindle R. Cognitive-behavioral therapy for somatization and symptom syndromes: a critical review of controlled clinical trials. *Psychother Psychosom.* 2000;69:205-215.
- 28 Kuypers K. Immanuel Kant. Baarn: het Wereldvenster; 1966.
- 29 Lambert MJ, Hansen NB, Finch AE. Patient-focused research: using patient outcome data to enhance treatment effects. *J Consult Clin Psychol.* 2001;69:159-172.
- 30 Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci.* 1998;21:102-105.
- 31 LeDoux J. The emotional brain. The mysterious underpinnings of emotional life. New York: Simon & Schuster; 1996.
- 32 Lentjes EG, Griep EN, Boersma JW, Romijn FP, de Kloet ER. Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. *Psychoneuroendocrinology.* 1997;22:603-614.
- 33 Lucassen PJ, Muller MB, Holsboer F, Bauer J, Holtrop A, Wouda J, Hoogendijk WJ, de Kloet ER, Swaab DF. Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol.* 2001;158:453-468.

- 34 Margo GM, Greenberg RP, Fisher S, Dewan M. A direct comparison of the defense mechanisms of nondepressed people and depressed psychiatric inpatients. *Compr Psychiatry*. 1993;34:65-69.
- 35 Martignoni E, Costa A, Sinforiani E, Liuzzi A, Chiodini P, Mauri M, Bono G, Nappi G. The brain as a target for adrenocortical steroids: cognitive implications. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17:343-354.
- 36 McEwen BS. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:108-124.
- 37 McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol*. 1995;5:205-216.
- 38 Melzack R, Wall P. *The challenge of pain*. Harmondsworth: Penguin Books; 1982.
- 39 Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J, Galliven E, Chrousos G, Gold P. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med*. 1996;335:1176-1181.
- 40 Molnar BE, Buka SL, Kessler RC. Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the National Comorbidity Survey. *Am J Public Health*. 2001;91:753-760.
- 41 O'Malley PG, Jackson JL, Santoro J, Tomkins G, Balden E, Kroenke K. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J Fam Pract*. 1999;48:980-990.
- 42 Owen MJ, Cardno AG. Psychiatric genetics: progress, problems, and potential. *Lancet*. 1999;354 Suppl 1:SI11-SI14.
- 43 Pincus HA, Davis WW, McQueen LE. 'Subthreshold' mental disorders. A review and synthesis of studies on minor depression and other 'brand names'. *Br J Psychiatry*. 1999;174:288-296.
- 44 Ravelli A, Bijl RV, van Zessen G. Comorbiditeit van psychiatrische stoornissen in de Nederlandse bevolking; resultaten van de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Tijdschrift voor Psychiatrie*. 1998;40:531-543.
- 45 Rief W, Shaw R, Fichter MM. Elevated levels of psychophysiological arousal and cortisol in patients with somatization syndrome. *Psychosom Med*. 1998;60:198-203.
- 46 Sabbe B, Hulstijn W, van Hoof J, Tuynman-Qua HG, Zitman F. Retardation in depression: assessment by means of simple motor tasks. *J Affect Disord*. 1999;55:39-44.
- 47 Sackeim HA. Functional brain circuits in major depression and remission. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:649-650.
- 48 Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:925-935.
- 49 Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15:7-15.
- 50 Seivewright N, Tyrer P, Ferguson B, Murphy S, Johnson T. Longitudinal study of the influence of life events and personality status on diagnostic change in three neurotic disorders. *Depress Anxiety*. 2000;11:105-113.

- 51 Smoller JW, Tsuang MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry*. 1998; 155:1152-1162.
- 52 Stein MB, Walker JR, Anderson G, Hazen AL, Ross CA, Eldridge G, Forde DR. Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *Am J Psychiatry*. 1996;153:275-277.
- 53 Strickland P, Morriss R, Wearden A, Deakin B. A comparison of salivary cortisol in chronic fatigue syndrome, community depression and healthy controls. *J Affect Disord*. 1998;47:191-194.
- 54 Sullivan GM, Coplan JD, Kent JM, Gorman JM. The noradrenergic system in pathological anxiety: a focus on panic with relevance to generalized anxiety and phobias. *Biol Psychiatry*. 1999;46:1205-1218.
- 55 Tyrer P. The case for cothymia: mixed anxiety and depression as a single diagnosis. *Br J Psychiatry*. 2001;179:191-193.
- 56 van Londen L, Goekoop JG, Zwinderman AH, Lanser JB, Wiegant VM, De Wied D. Neuropsychological performance and plasma cortisol, arginine vasopressin and oxytocin in patients with major depression. *Psychol Med*. 1998;28:275-284.
- 57 van Praag HM. Diagnosis, the rate-limiting factor of biological depression research. *Neuropsychobiology*. 1993;28:197-206.
- 58 Visser J, Lentjes E, Haspels I, Graffelman W, Blauw B, de Kloet R, Nagelkerken L. Increased sensitivity to glucocorticoids in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome patients, without evidence for altered density or affinity of glucocorticoid receptors. *J Investig Med*. 2001;49:195-204.
- 59 Visser JT, de Kloet ER, Nagelkerken L. Altered glucocorticoid regulation of the immune response in the chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;917:868-875.
- 60 von Kleist, H. Aufsatz, den sicheren Weg des Glücks zu finden und ungestört - auch unter den grössten Drangsalen des Lebens - ihn zu geniessen.  
<http://www.kleist.org/texte/index.htm>
- 61 Weel-Baumgarten EM, van den Bosch WJ, van den Hoogen HJ, Zitman FG. The long-term perspective: a study of psychopathology and health status of patients with a history of depression more than 15 years after the first episode. *Gen Hosp Psychiatry*. 2000;22:399-404.
- 62 Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam A, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware J. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the medical outcomes study. *JAMA*. 1989;262:914-919.
- 63 Wittchen HU, Muller N, Pfister H, Winter S, Schmidt-kunz B. [Affective, somatoform and anxiety disorders in Germany--initial results of an additional federal survey of "psychiatric disorders"]. *Gesundheitswesen*. 1999;61 Spec No:S216-S222.
- 64 Wong ML, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, Karp B, McCutcheon IE, Geraciotti TD, Jr., DeBellis MD, Rice KC, Goldstein DS, Veldhuis JD, Chrousos GP, Oldfield EH, McCann SM, Gold PW. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to

hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:325-330.

65 Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 17:41-46.

66 Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F. Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. J Psychiatr Res. 2000;34:171-181.

