

Curriculum vitae Ronald van der Vlies

Opleiding geneeskunde Gemeentelijke Universiteit Amsterdam nu de Universiteit van Amsterdam 1975. Actief als verpleeghuisarts van 1975 tot 1978. Hierna tot 2008 werkzaam als docent aan opleiding fysiotherapie Leffelaar nu Hogeschool van Amsterdam. Leeropdracht in de vakken onderzoek van het bewegingsapparaat, neurologie en psychosomatische geneeskunde. Daarnaast werkzaam als arts voor manuele therapie en acupunctuur. Op grond van mijn ervaringen van patiënten met chronische pijn volgde stap voor stap een omslag naar behandelingen waarbij actieve participatie van patiënten centraal stond. Via de auogene training en de progressieve relaxatie en ademtherapie volgt een overstap naar de hypnotherapie volgens Milton Erickson. Gelijktijdig volg ik rond 1980 in Duitsland bij Volkmar Glaser een intensieve opleiding psychotonie. Deze therapie is door Frans Veldman naar Nederland gebracht onder de naam haptonomie.

Samen met mijn partner Mineke Sundermeijer, fysiotherapeut, hebben ik in 1983 de opleiding psychosomatische fysiotherapie opgezet. Sinds een aantal jaren erkent het KNGF de psychosomatische fysiotherapie als verbijzondering. In 2006 zijn we gestart met opleiding tot psychosomatisch werkend ergotherapeut.

Binnen mijn persoonlijke ontwikkeling heb ik altijd een twee sporen beleid gevolgd. Medisch ben ik me meer en meer gaan verdiepen in metabole regulaties van stress en de neurobiologie van stress. In mijn praktijk heb ik veel baat bij het concept 'nitrostress' van Martin L. Pall en de neurohormonale classificatie van Derk Hellhammer en zijn groep.¹ Als therapeut ben ik steeds meer geïnteresseerd geraakt in de relationele dimensies van ons bestaan. Het symbolisch interactionisme van Georg Herbert Mead en de ontwikkelingspsychologie van Lev Vygotsky kleuren mijn benadering van patienten. Een derde belangrijke peiler ten slotte is de filosofische onderbouwing van mijn werkwijze. Belangrijk steun ontleen ik aan de neurofenomenologie van Francesco Varela en de theoretische biologie van Humberto Maturana. In mijn lezing zal dit tot uitdrukking komen.

¹ Zijn classificatie is terug te vinden in bijgevoegde appendix

De neuropatronen van D.H. Hellhammer

Inleiding

Hellhammer en zijn medewerkers gaan uit van een systeemtheoretische benadering van stress. Hij reduceert het geheel van stressregulaties tot regulaties van drie onderling verweven systemen, respectievelijk de HPA-as, het sympathische systeem en het serotonerge-parasympathische systeem. Deze systemen duidt Hellhammer aan als assen van stress. Elke as kent een centraal deel en een perifere deel. Neuronen in de Paraventriculaire Nucleus van de hypothalamus vormen het centrale deel van de HPA-as. Centrale boodschapper stof is Cortisol Releasing Factor (CRF). Het perifere deel bestaat uit de hypofyse en bijnierschors waar de perifere hormonen ACTH en cortisol worden gevormd. Neuronen in de Locus Coeruleus vormen het centrale deel van de sympathische as. De belangrijkste boodschapperstof is noradrenaline. Het perifere sympathische zenuwstelsel bestaat uit het sympathische zenuwstelsel en het bijniermerg. Voor zowel de HPA-as als de sympathische as geldt dat het centrale deel en het perifere systeem in een directe wederkerige relatie met elkaar staan. De derde as bestaat uit een afzonderlijk centraal deel gevormd door neuronene in de raphe kernen en een afzonderlijk perifere deel het parasympathische zenuwstelsel. Centrale boodschapper in de raphekernen is serotonine.

De assen kunnen verkeren in een toestand van hyperactiviteit, hyperreactiviteit, hypoactiviteit en hyporeactiviteit. Die toestand in een bepaalde as brengt veelal toestandveranderingen in de andere assen met zich mee. Een hyperactiviteit bijvoorbeeld in het centrale deel van de HPA-as gaat samen met hyperactiviteit van het centrale sympathische systeem. Het omgekeerde is echter niet noodzakelijk het geval. De centrale sympathische as kan hyperactief zijn terwijl de ACTH as niet meedoet. Het concept van Hellhammer is te zien als een uitbouw van het werk van de Zwitserse fysioloog Hess. Hij bracht toestanden van ergotrope en trofotrope tuning. Bij ergotrope tuning is er overactiviteit in het sympathische zenuwstelsel. We vinden dit bij activiteit en in verhoogde mate bij activiteiten die onder druk plaats vinden. Een parasympathische tuningen vinden tijdens rust. Die tuning heeft een herstelbevoorderende swerking. . Waar Hess beide systemen nog sterk als afzonderlijke eenheden behandelde bracht Gellhorn de reciproke relaties tussen beide systemen in kaart. Het denken in systemen van Hess en Gellhorn is ten gevolge van de spectaculaire ontwikkelingen in de moleculaire biologie wat in de vergetelheid geraakt. Recentelijk heeft het denken in systemen weer belangrijke impulsen gekregen. McEwen introduceerde het begrip 'allostasis'. Dit begrip verwijst naar een veranderde systeemtoestand van organismen onder stress. Een meer specifieke uitwerking van de systeemtoestand bij 'freezing' vinden we in de polyvagale theorie van Porges. Volgens Porges kent het parasympathische systeem twee systeemtoestanden. De bekende tropotrope toestand is er bij activatie van neuronene in het ventrale gemyeliniseerde vagale systeem en immobilisatie en freezing gaat samen met activatie van neuronene in het dorsale ongemyeliniseerde vagale systeem.

De verdienste van Hellhammer is dat hij de werkingen van de afzonderlijke systemen in een samenvattend kader plaatst en een meer gedetailleerde uitwerking geeft aan het begrip allostasis.

De hypothalamus hypofyse bijnierschors as (HPA-as)

Herhaaldelijk blootstelling aan stressoren kan leiden tot aanhoudende veranderingen in de fysiologie van het organisme en veranderingen in de affectief-cognitieve waarneming van de omgeving. De fysiologische veranderingen in de HPA-as zijn door Hans Seley in de jaren vijftig van de vorige eeuw aan het licht gebracht. Bij belasting speelt deze as een biologisch sleutelrol voor het behoud van homeostase. Aanhoudende veranderingen in de HPA-as zijn causaal betrokken bij het ontstaan van stress gerelateerde gezondheidsproblemen. Langdurige hyperactiviteit van de as wordt vergezeld door sensitisatie van hersencircuits die geactiveerd worden bij bedreiging of potentiële bedreiging. Een breed spectrum aan somatische stoornissen kan hierbij worden uitgelokt. Te noemen zijn diabetes mellitus type 2, adipositas, depressie en hypertensie. Chronische onderactiviteit van de as is gerelateerd aan fibromyalgie, chronisch vermoeidheid syndroom en auto-immuun aandoeningen .

Aanhoudende hyperactiviteit van de HPA-as kan genetisch of epigenetisch geconditioneerd zijn. Bekend is dat prenatale en postnatale stress kwetsbaarheid van de HPA-as induceert. Aanhoudende intense stress op latere leeftijd kan tenslotte ook resulteren in hyperactiviteit van de as. Ervaren bedreiging verhoogt per direct de activiteit van de as. Fysiologische stressoren activeren neuronen in de hersenstam en neuronen in de ParaVentriculaireNucleus (PVN) in de hypothalamus. Bij sociale stress is er activatie van de amygdala, de hippocampus en de prefrontale cortex. Deze laatste groep neuronen activeert neuronen in de Locus Coeruleus (LC) van het sympathische zenuwstelsel. Hierdoor ontstaat secundair een ergotrope toestand met verhoogde waakzaamheid.² De activatie van HPA-as leidt tot verhoging van cortisol. Cortisol kan na binding aan receptoren in de hippocampus en de hypofyse de activiteit van de HPA-as afzwakken of inhiberen. Onderzoek bij proefdieren maakt duidelijk de HPA-as bij aanhoudende stress habitueert. De hyperactiviteit dooft uit. Van klinisch groot belang is dat activatie van de HPA-as echter sensitiseert voor nieuwe stressoren! Wie in stress is verkeert is verhoogd kwetsbaar voor nieuwe stressoren!

Hypercortisol beelden.

CRF Hyperactiviteit. Toestand met verhoogde secretie van Cortisol Releasing Factors. Verhoogde afscheiding van CRF wordt uitgelokt door sociale stressoren en door door zorgwekkende anticipaties. De CRFverhoging kan op niveau van de hypofyse beteugeld worden door downregulatie van de CRF receptoren. De symptomen die passen bij verhoogde CRFactiviteit zijn verlies van eetlust, libidoverlies, angst en melancholische depressie. Daarnaast noemt Hellhammer het 'Irritable Stomach Syndrome' en het 'Irritable Bowel Syndrome'. Centrale CRFsecretie inhibeert het legen van de maag en stimuleert de motiliteit van het colon door activatie van neuronen in het dorsale vagale complex.

² Ook de neuronen in de LC kunnen neuronen in de PVN activeren echter in veel mindere mate. Klinische implicatie is dat activatie van het sympathische zenuwstelsel niet noodzakelijk hoeft te leiden tot activiteit in de HPA-as.

CRF Hyperreactiviteit. Hierbij is er een verhoogde reactiviteit van de HPA-as op psychologische stressoren terwijl de basale activiteit binnen normaal blijft. Het mechanisme hierachter is een ongevoeligheid van receptoren in de hippocampus voor cortisol. Deze feedbackcontregeling is specifiek voor psychologische stressoren. Bij hypoxie bijvoorbeeld tonen proefdieren met CRFHyperreactiviteit geen doorgeschoten CRFHyperreactiviteit. Dit verlies van controle op de stressrespons van de hippocampus zien we na prenatale en postnatale ondermijnende belasting.³

Hellhammer schets een casus van een 22 jarige man met continue spierpijnen. De klachten zijn acht jaar geleden ontstaan na aanhoudende pesterijen op school. De gestelde diagnose luidde somatoforme stoornis. De voorgeschiedenis vermeldt ernstig zwangersbraken van de moeder. Laboratoriumonderzoek toont een hoog cortisol in de ochtend maar een supersuppressie op dexamethason. Daarnaast sterke verhoging van cortisol bij blootstelling aan laboratoriumstressoren.

Cortisol Hyperactiviteit. Hierbij zien verhoogde effecten van cortisol op perifere weefsels. In het bijniemerg bestaat een vermeerde sympathische stimulatie. De bijnierschors zelf is gesensitiseerd voor ACTH. Secundair vinden we in de weefsels en cellen een downregulatie voor cortisol. Klinisch vinden insuline resistentie, adipositas, majeure depressie en geheugenstoornissen.

Hypocortisol beelden

Onder invloed van chronische stress kan een beeld ontstaan met milde deficientiës van cortisol, ACTH en CRF. De daling is zodanig mild dat er geen syndroom van Addison ontstaat. De oorzaak kan gevonden worden in een verminder biosynthese van cortisol, ACTH en CRF, een downregulatie voor deze hormonen op niveau van de receptor, een verhoogde feedback-gevoeligheid of morfologische veranderingen van de receptoren. De diagnose is niet altijd even makkelijk te stellen omdat bijvoorbeeld downregulatie op niveau van ACTHreceptor gepaard kan gaan met upregulatie van cortisolreceptoren. Klinisch vinden we het trias pijn, moeheid en verhoogde stressgevoeligheid. De ziektebeelden passend bij hypocortisol toestand zijn chronische bekkenpijn, rugpijn, fibromyalgie, PTSD, CVS, fibromyalgie, asthma bronchiale en autoimmuunziekten.

CRF en ACTH Hypoactiviteit en Hyporeactiviteit. Bij hypoactiviteit van neuronen in PVN is er minder CRFsecretie. Dit resulteert niet alleen in verminderde stimulatie van ACTHsecretie maar ook in verminderde stimulatie van neuronen in de Locus Coeruleus. Klinisch vinden we het beeld van een atypische depressie met hypoarousal, slaapzucht, gewichtstoename met verhoogde eetlust en uitgesproken vermoeidheid. De ACTH- en cortisolspiegels kunnen hierbij normaal zijn.⁴ Vermeldenswaard is dat de kernsymptomen hypoarousal en hypersomnia moeilijk te rijmen zijn met de verhoogde stress gevoeligheid. Volgens Hellhammer berust de verhoogde stressgevoeligheid op wegvallen van de inhibitie voor CRF en noradrenaline. Dit is bijvoorbeeld het geval bij PTSD patiënten waarbij verlaagde cortisolspiegels samen gaan met een toegenomen CRFhyperreactiviteit. Bij patiënten met atopie, die geen enkele teken van depressie tonen, is er een afgerstompte ACTHrespons na CRFblootstelling en na psychologische stress.

³ D.J. Barker 1995 aangehaald door Hellhammer

⁴ De CRF verhoging in isolatie berust op metingen van CRF in de liquor

Cortisol Hypoactiviteit. Bij uitputting en moeheid spelen veranderingen op perifeer niveau een rol. De cortisolspiegels zijn bij ontwaken en in de loop van de dag te laag. Daarbij komt een verhoogde negatieve feedbackgevoeligheid van de HPA-as. Na opname van dexamethason is er een aanhoudende suppressie van cortisol. Subjectief ervaren moeheid is gecorreleerd met de hoogte van de cortisolspiegel. Patiënten met C.V.S. die hydrocortison suppletie krijgen ervaren minder moeheid. Bij gezonde proefpersonen heeft hydrocortison geen invloed op ervaren moeheid. Een belangrijk beeld dat past bij eenperifeer laag cortisol is 'sicknes behavior'. Dit gedrag wordt uitgelokt door pro-inflammatoire cytokinen (Il-1, Il-6) en prostaglandinen van de E2 groep. De prostaglandinen bereiken humoraal het centrale zenuwstelsel en de cytokinen bereiken via axoplasmaflow in de n. Vagus en n. Glossopharyngeus het centrale zenuwstelsel. Langs beide wegen wordt onderdrukking van gedrag uitgelokt. Desinhibitie van pro-inflammatoire cytokinen door te lage cortisolspiegels speelt ook een rol bij fibromyalgie, chronische bekkenpijn en chronische rugpijn.

Hypocortisoltoestanden hebben volgens Hellhammer ook een beschermende functie. De co-existentie tussen de hoge mate van ondermijnende belasting en hypocortisoltoestanden wijst op een lage allostatische lading. Dit impliceert een heroverwegen van het door MacEwen en Stellar geïntroduceerde begrip 'allostatic load'. Hoge allostatische lading zou volgens die auteurs ontstaan indien de allostatische systemen overwerkt zijn of geen halt toegeroepen wordt na stressvolle gebeurtenissen of indien deze allostatische systemen niet adequaat reageren op de oorspronkelijke belasting. De hypocortisoltoestand bewijst dat het organisme zich tegen ondermijnende belasting ook kan wapenen met een onderactiviteit van de HPA-as. De lage cortisolspiegels stellen het organisme in staat om een bombardement aan immunologische stimuli te beteugelen.

Noradrenerge en Sympathische stoornissen

Een toestand van ergotropie kenmerkt zich door actieve adaptatie aan fysieke of mentale inspanning en stressoren. Het sympathische stelsel kent een centraal deel, de neuronen in de LC en het perifere sympathische zenuwstelsel. Het centrale systeem is van belang voor waakzaamheid. Het sympathische systeem is van belang voor adaptatie aan fysieke belasting en fight-flightresponsen. De synergie tussen beide systemen wordt gecontroleerd door neuronen in de PVN in de hypothalamus. Deze neuronen integreren endocriene signalen uit het brein en de perifere weefsels. Kwetsbaarheid voor stressoren kan genetisch of epigenetisch bepaald zijn. Vooral prenatale en postnatale stress ondermijnen op lange termijn ergotrope regulaties. Onderzoek naar de invloed van ondermijnende belasting op het ergotrope systeem staat nog in de kinderschoenen.

Ergotrope Hyperactiviteit en Hyperreactiviteit. Neuronen in de LC spelen hierbij een hoofdrol. Bij niet al te ontwrichtende psychologische stress habitueert de HPA-as. De centrale en perifere sympathische systemen sensibiliseren echter waardoor er een disocciatie ontstaat tussen responsen in de HPA-as en het sympathische systeem. De aanhoudende activiteit in de neuronen in de LC stellen het organisme in staat om interne en externe stimuli adequaat te verwerken. Hierbij kan echter ook essentiële hypertensie ontstaan.⁵ Ergotrope hyperactiviteit en hyperreactiviteit spelen ook een rol

⁵ Bij essentiële hypertensie is er hyperactiviteit in het centrale sympathische systeem, maar niet in het perifere adrenerge systeem.

bij het ontstaan van adipositas.⁶ Neuronen in de LC hebben een directe verbinding met neuronen in de amandelkern. Langs die weg kan ergotropie angst gerelateerde circuits in het centrale zenuwstelsel faciliteren. Hieraan kan worden toegevoegd dat noradrenale conditionering voor bedreigende stimuli faciliteert. Klinisch is sinds het werk van Cannon bekend dat verhoogde sympathische activiteit samen gaat met angst geassocieerde verschijnselen als hyperventilatie, hartkloppingen en versterkt zweten. Van klinisch belang is verder dat neuronen in de LC betrokken zijn de regulatie van pijn. Patiënten met fibromyalgie of C.V.S. tonen een verhoogde noradrenerge reactiviteit bij stress. Perifeer is er zowel facilitatie als inhibitie van nociceptie en pijn onderdrukking via noradrenerge descenderende banen.⁷ Die verhoogde noradrenerge responsiviteit op stress gaat veelal samen met uitgesproken slaapstoornissen.

Ergotrope Hypoactiviteit en Hyporeactiviteit. Dit beeld kenmerkt zich door een verminderde synthese en afgifte van noradrenaline. Ook hier spelen genetische en epigenetische factoren een rol. Bij chronische stress is er aanhoudende stimulatie van neuronen in de LC en daardoor permanent vrijkomen van noradrenaline. Op den duur valt een depletie van opgeslagen noradrenaline in de vesikels van de neuronen te verwachten. Deze depletie kan niet meer gecompenseerd kan worden door synthese van nieuw noradrenaline. Die toestand zien we na langdurige stress. De symptomen van dit beeld zijn uitgesproken moeheid, gebrek aan motivatie, initiatiefverlies en symptomen die ontstaan door relatieve dominantie van parasympathische systeem. De klachten manifesteren zich met name in de avond, het weekend en tijdens de vakanties. Na herstel van de stress is er vaak een vagale rebound die een voorspellende waarde zou hebben ten aanzien van het ontstaan van hartaandoeningen.⁸ Klinisch is bekend dat er na stress klachten ontstaan als maagzweren, afname van fysieke prestaties, verhoogde gevoeligheid voor infecties en afname van reproductieve functies. Een verminderde dichtheid van betareceptoren is hier voor verantwoordelijk. Bij hypoactiviteit en hyporeactiviteit van het ergotrope systeem dragen ook perifere veranderingen bij aan de symptomatologie. Lage noradrenalinespiegels worden bijvoorbeeld gevonden bij patiënten die hoge bloeddruk in rugligging hebben.

Serotonerge en Parasympathische stoornissen

Tropotrofe toestanden dienen de regeneratie en herstel van het organisme. Troptrofie vinden we tijdens de slaap, relaxatie en welzijn. Centrale regulatie vinden we in de Dorsale Raphe kernen (DR) met hun serotonerge transmissies. Perifeer hebben we te maken met het parasympathische zenuwstelsel. Tussen het centrale systeem en het perifere systeem bestaan geen directe verbindingen zoals we die kennen tussen de neuronen in de LC en het het sympathische zenuwstelsel. Vrijkomen van serotonine staat onder de tonische inhiberende controle van 5hydroxytryptofaan1A receptoren. Deze receptoren vinden we in neuronen van de de hippocampus en de DR. Volgens Charney maken neuronen in deze hersencentra, met hun anxiolytisch werking, onderdeel

⁶ Het neuropeptide Y zou bij het ontstaan van obesitas een rol kunnen spelen. Het is een cotransmittor van noradrenaline in vetweefsel waardoor het aantal adipocyten en de vetmassa zou toenemen. Bij ergotropie wordt de opname van glucose in de cel geremd door rem op vrijkomen van insuline.

⁷ A. Pertovaara 2006 bij Hellhammer

⁸ E.S. Mezzacappa 2001 bij Hellhammer.

uit van het systeem 'veerkracht'. Hyper en hypo serotonerge toestanden lijken stabiel en hebben effect op kwetsbaarheid voor stress en de bescherming tegen stress. Er zijn invloeden van genetica en epigenetica. Waarbij prenatale en postnatale belasting verstrekkende lange termijn gevolgen heeft.

Serotonerge hyperactiviteit en hyperreactiviteit. Tot voor kort was over deze toestand weinig bekend. Die toestand vinden we echter bij 'learned helplessness'. Na weinig succesvolle pogingen om een bepaalde stressor het hoofd te bieden geeft het organisme het op en toont een passieve coping respons. Dit zou bij de mens bijvoorbeeld het geval zijn bij psychogene depressie. Bij ratten zien we dat indien ze blootstaan aan oncontroleerbare stress ze eerst proberen te vluchten of vechten. De noradrenerge activiteit is hoog. Blijft de oncontroleerbare belasting bestaan dan tonen ratten 'freezing'. Die activiteit gaat samen met sensitisatie van DR neuronen. Die sensitisatie ontstaat door inwerking van CRF op die neuronen.⁹ Vriezen en aangeleerde hulpeloosheid zijn risicofactoren voor het ontstaan van bradycardie, hypotonie, astma bronchiale en maagzweren.¹⁰

Parasympathische Hyperactiviteit en Hyperreactiviteit. De belangrijkste uitingen van die toestand zijn de posturale syncopen.¹¹ Hiervan bestaan verschillende vormen als de vasovagale syncope, het posturele tachycardie syndroom van jonge vrouwen, orthostatische intolerantie, persisterende lage systolische bloeddruk in rugligging en orthostatische hypotensie enkele seconden na het opstaan. Recentelijk zijn er aanwijzingen dathyperactiviteit of hyperreactiviteit van vagale systemen ook immunosuppressieve effecten sorteert.

Serotonerge hypoactiviteit en hyporeactiviteit. Die toestand gaat samen met diepgaande veranderingen in de stemming die sterk uiteenlopen. Hellhammer noemt depressieve syndromen, angstsyndromen, obsessief compulsieve syndromen en cognitieve stoornissen. Serotonerge hypoactiviteit en hyporeactiviteit speelt ook een rol het PreMenstruele Syndroom, hyperfagie, zoethonger, het metabole syndroom en slaapstoornissen.

Parasympathische hypoactiviteit en hyporeactiviteit. Die toestand is gerelateerd aan functionele darmklachten als bijvoorbeeld dyspepsie. De motiliteit van de darm is hierbij afgenomen. Bij een lage vagale tonus in combinatie met verhoogde perifere sympathische activiteit veranderen de viscerale percepties. Bij patiënten met PTSD vermindert de respiratoire sinus aritmie bij traumatische herbelevingen. Bij gezonde proefpersonen gaat vermindering van de vagale tonus samen met een toename van mentale en fysieke prestaties.¹² Op dit moment is de evidentie over de effecten van parasympathische hypoactiviteit en hyporeactiviteit nog anecdotisch.

Geraadpleegde literatuur

D.H. Hellhammer ed Stress The Brain Body Connection Karger Basel 2008

⁹ S.F. Maier 2005 bij Hellhammer

¹⁰ Deze bevindingen kunnen gezien worden als aanvulling bij de genoemde polyvagale theorie van Porges

¹¹ Bij freezing is er volgens S.W. Porges activatie van de ventrale vagale systemen.

¹² Morgan 2007 bij hellhammer