









Universiteit Utrecht  Het interactieve brein 22 okt 2010

## De psychofysiologie van Somatisch Onvoldoende Verklaarde Lichamelijke Klachten (SOLK): verschuiving van lichaam naar brein

Dr. Jan Houtveen  
Universiteit Utrecht  
Afd Klinische en Gezondheidspsychologie


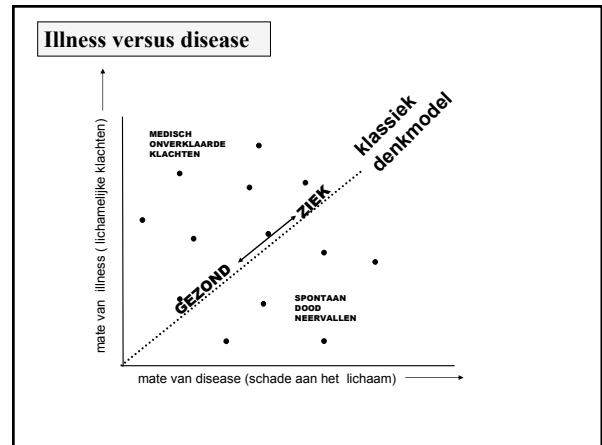
### Aan bod komen:

-  => Korte introductie MOK/SOLK
-  => Uitlokkende en instandhoudende factoren
-  => Lichamelijke reacties op stress
-  => Het brein
-  => Het immuunsysteem

- Rode draad deze presentatie: verschuiving van lichaam naar brein -

### De definitie MOK/SOLK

- Klachten zonder aantoonbare organische oorzaak / De dokter kan niets vinden!!
- Lichamelijke afwijkingen / processen verklaren de klachten niet of niet voldoende
- De klachten zijn echt (niet geveinsd) !!

### Een regen van symptomen

- Diffuus
- Non-specifiek
- Ambigu

Misselijk, Angstig, Sombor, Geïrriteerd, Hartkloppingen, Kortademigheid, Buikpijn, Vermoed, Hoofdpijn, Gewrichtpijn, Slecht slapen, Duizeligheid, Zwakte, Spierpijn, Keelpijn, Droge mond, Uitgeput, Cognitieve problemen: Geheugen, Aandacht, Concentratie

### Enkele benamingen

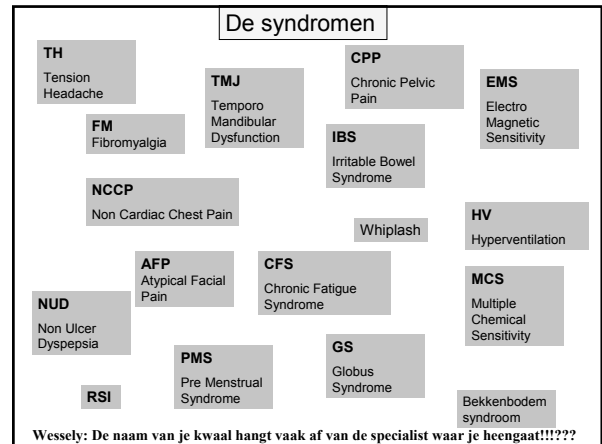
<b>Somatisch Onvoldoende verklaarde Lichamelijke Klachten (SOLK)</b>	<b>Medisch Onverklaarde / Onverklaarbare Klachten (MOK)</b>
Psychosomatische klachten	Onvoldoende verklaarde Lichamelijke Klachten (OLK)
Lichamenlijk Onbegrepen Klachten (LOK)	Functionele somatische klachten/syndromen
Hysterie/ conversie hysterie	

**DSM-IV Somatoforme Stoornis:**

- somatisatiestoornis
- ongedifferentieerde somatoforme stoornis
- conversiestoornis
- pijnstoornis
- hypochondrie
- SS niet anders omschreven

**ICD somatoform disorder:**

- somatization disorder
- undifferentiated somatoform disorder
- hypochondrical disorder
- somatoform autonomic dysfunction
- persistent somatoform pain disorder
- other somatoform disorders

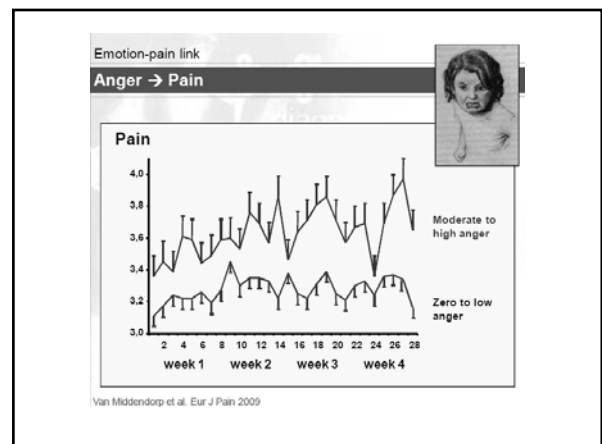
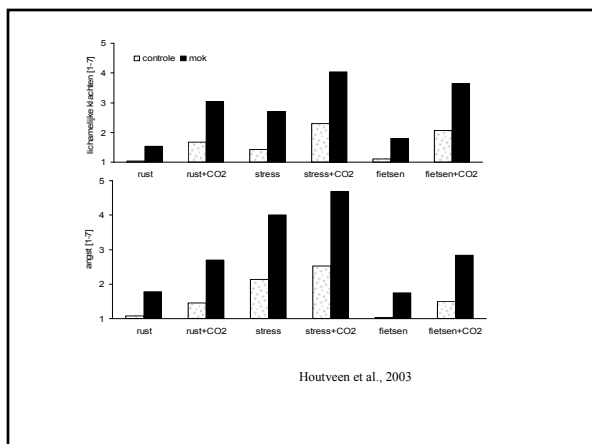
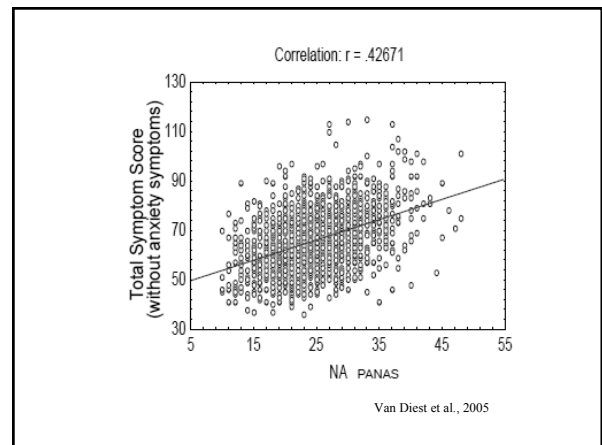


negatieve affect als ingang voor veel onderzoek

1a) Between subjects: groepsverschillen in MOK zijn gerelateerd aan groepsverschillen in negatieve emotionele traits (N, NA)

1b) Within-subjects: momentele klachten zijn gerelateerd aan negatieve emotionele states

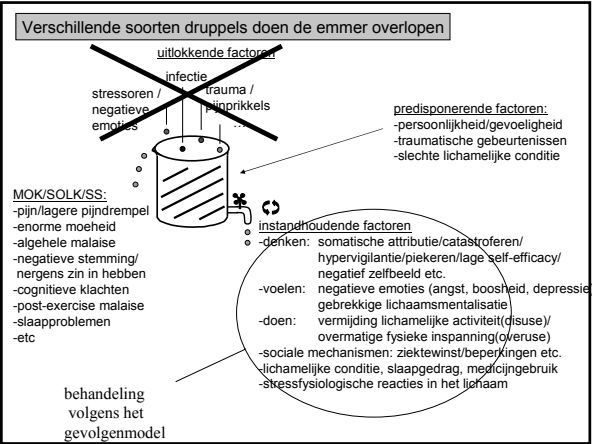
**Vooraf klachtgerelateerde angst en boosheid !!!!**



Mentale pijn (stress, angst, boosheid) gaat dus vaak samen met fysieke pijn !

Waarom en hoe dan?

Later meer hierover

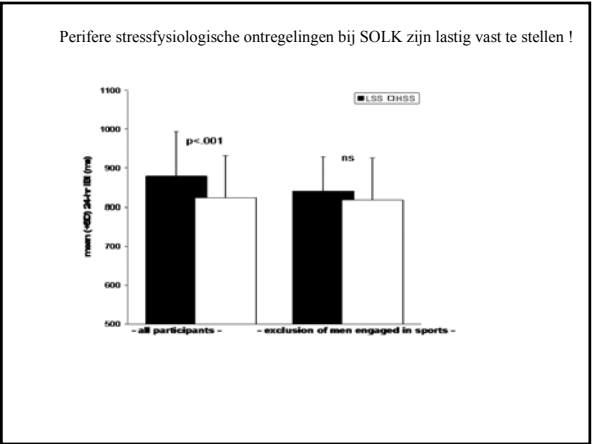
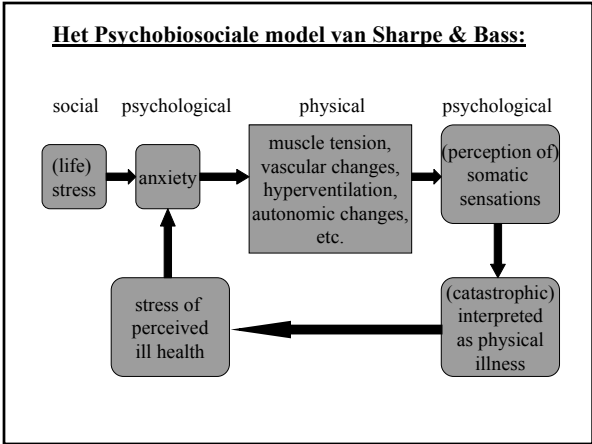


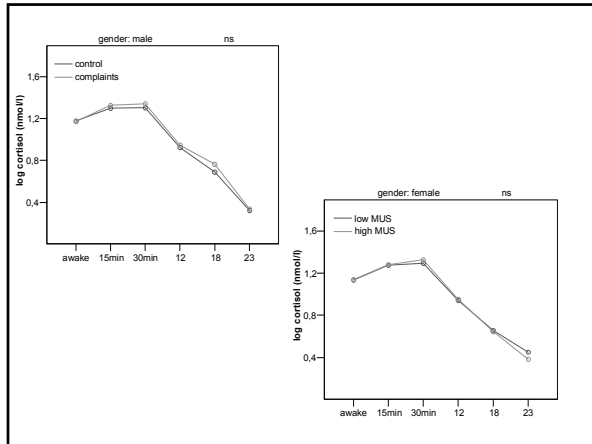
Er zijn nog vele vragen, om te beginnen:

Waar bevindt die overlopende emmer zich dan?

Slechts in zeer geringe mate in het lichaam!

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



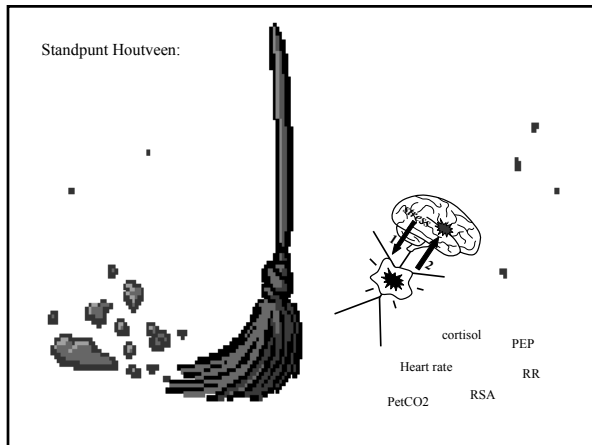


Er is ook weer niet helemaal niets aan de hand!

De waarneming van op zich niet afwijkende stressfysiologische reacties in het lichaam kan wel een rol spelen bij de beleving van een emotie en/of lichamelijke klacht.

Voor zover er wel ontregelingen in stressfysiologische maten gevonden worden, lijken deze secundair aan slechtere fysieke conditie en een verstoorde slaap.

Deze zijn waarschijnlijk niet de oorzaak van een lichamelijke klacht, maar ze kunnen de klachten wel mede in stand houden!

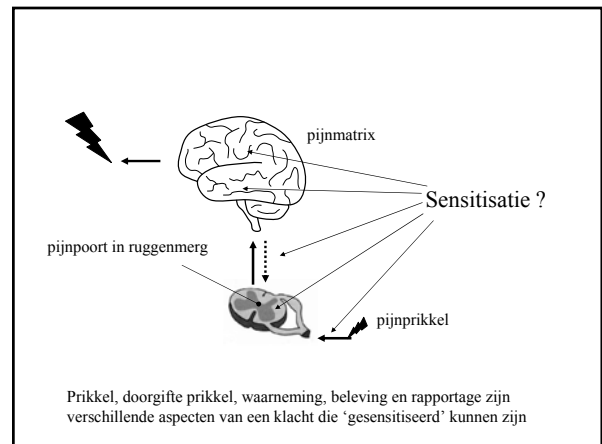


Er zijn nu vele vragen, om te beginnen:



**In het centraal zenuwstelsel!**

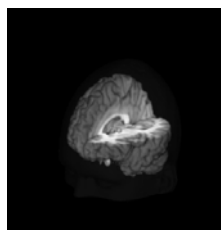
**veranderingen in het ruggenmerg/brain mbt doorgifte, waarneming of beleving van lichamelijke sensaties**



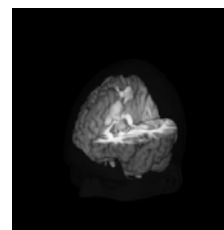
“percept-related”  
 EEG/ERP/PET/fMRI  
 studies om sensitisatie  
 van pijnprkkelers te  
 lokaliseren

fMRI bij gezonde mensen

Coghil, 2003: thermische prikkel



Mensen weinig pijn



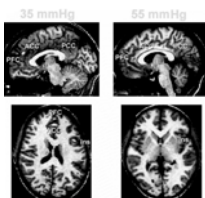
Mensen veel pijn

HC: meer pijn gaat samen met meer/veranderde centrale activatie

fMRI bij IBS

IBS > Controls

Thalamus (dm + vpt)  
 Som Sens Cortex } Early stage  
 Insula  
 Cingulate cortex } Later stages  
 Prefrontal Cortex



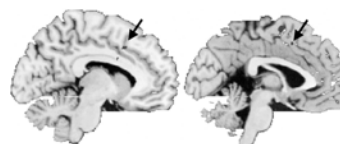
zowel in lagere delen (afferente signalen) als in hogere delen (verwerking) van het brein

IBS: sensitisatie in doorgifte én in waarneming/beleving bij verschillende soorten prikkels

fMRI bij FM

Gracely et al., 2004: druk duimnagel

2 subgroepen FM: laag/hog op catastroferen mbt pijn

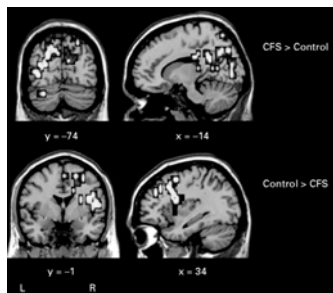


Groen: activatie voor beide subgroepen  
 Rood: activatie specifiek gerelateerd aan catastroferen

FM: veranderde centrale activatie gaat o.a. samen met catastroferen

fMRI bij CFS

Caseras et al., 2008: provocation fatigue e.g., Imaging carrying home heavy bags

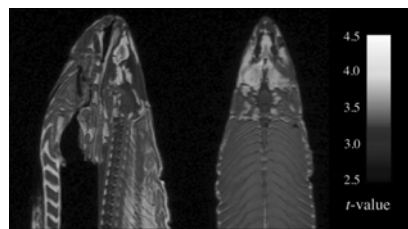


CFS patients reported feelings of both fatigue and anxiety and, compared to controls, they showed increased activation in the occipito-parietal cortex, posterior cingulate gyrus and parahippocampal gyrus, and decreased activation in dorsolateral and dorsomedial prefrontal cortices.

Kanttekening bij fMRI onderzoek

Craig Bennett: Scanning Dead Salmon in fMRI Machine

-a warning about the dangers multiple comparison and false positives in fMRI data-



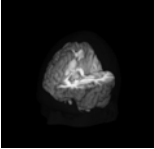
Toepassing:

Dit soort onderzoek (met fMRI zoeken naar groepsverschillen) kent nog heel veel haken en ogen (zie o.a. Davis, 2006).

De stap naar het gebruik van fMRI onderzoek voor n=1 diagnose en behandeling is nog heel erg groot.

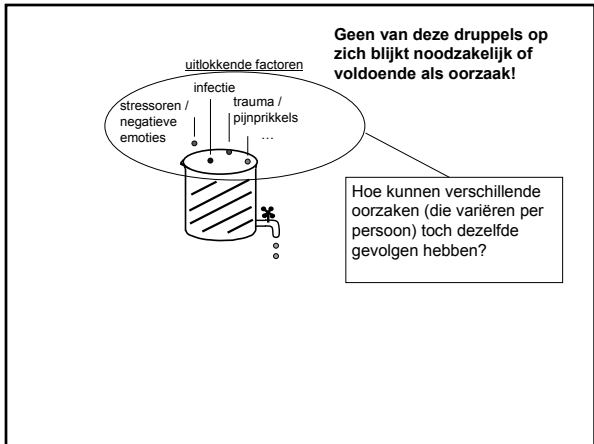
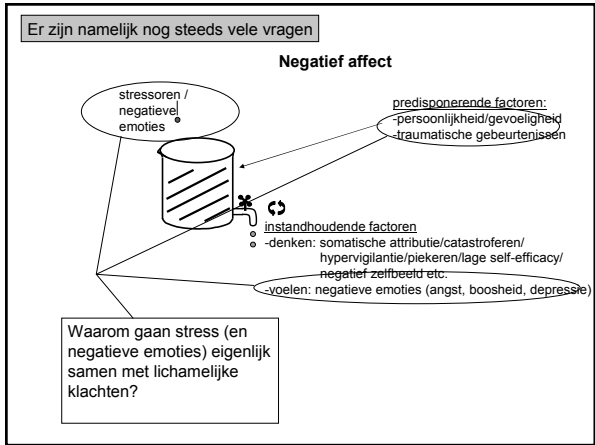
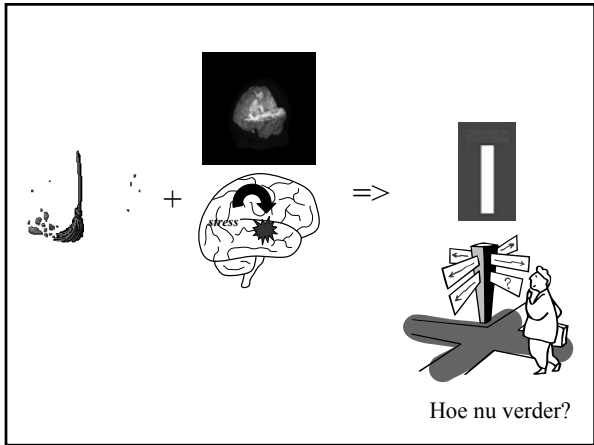
Desalnietemin conclusie:

**Het probleem zit waarschijnlijk niet in de organen waar je het voelt, maar in het orgaan waarmee je voelt!**



Waar bevindt die emmer zich dan?

"Tussen de oren" zitten hersenen!



**Verskillende gevolgen**

**MOK/SOLK/SS:**  
 -pijn/lagere pijndrempel  
 -enorme moeheid  
 -algehele malaise  
 -negatieve stemming/  
 nergens zin in hebben  
 -cognitieve klachten  
 -slaapproblemen  
 -etc

Waarom ontstaat er vaak zo'n enorme klachtenregen van verschillende soorten klachten (waaronder pijn en moeheid)

**Het immuunsysteem**

Momenteel wordt de rol van het immuunsysteem onderzocht ter beantwoording van al deze vragen

Psychoneuroimmunologie  
 =  
 Cytokines for psychologists

**Functies van het brein:**

Hersenen dienen voornamelijk **niet** psychologische functies  
 Slechts fractie is bewust

Functie van de hersenen vooral: → Het in de gaten houden van de toestand van het lichaam (o.a. toestand immuunsysteem)

Welke stoffen (in het brein) zijn betrokken bij het overlopen?

Ik ben op de hoogte

**2" Sickness behavior"**

- (Beetje) koorts
- Malaise/ vermoeidheid
- Minder exploratiegedrag (angst)
- Minder sociaal gedrag
- Slaperigheid
- Minder Sex
- Pijngevoeligheid
- Somberheid
- Cognitieve veranderingen

He. lijkt op MOK/SOLK?

**Cytokinen (Interleukinen)** (boodschapperstoffen)

- Locale ontsteking
- Activeren andere immuuncellen

•Bacteriën  
 •Virussen  
 •Verwonding

Macrofagen  
 1e defensielijn:  
 Non-specifieke immuunsysteem

Pro-inflammatoire cytokinen:  
 IL-1 $\beta$ , IL-6

**Sickness behavior:**  
 Hyperalgesia  
 Decreased social exploration and sexual behaviour  
 Increased sleep  
 Decreased food intake

Is MOK / SOLK een ontregelde sickness behavior?

Volgens een hypothese van Dantzer (2005) kunnen niet-specifieke symptomen van ziekte al ontstaan bij zeer geringe verhogingen van van pro-inflammatoire cytokinen, wanneer er een centrale sensitiviteit voor deze cytokinen bestaat.



HYPOTHESE:

**As a result of immunological and/or non-immunological stressors, the brain cytokine receptor system may have become (cross) sensitized**

Welke cellen (in het brein) zijn betrokken bij het overlopen?

**GLIA (astrocyten en microglia):**



Waarom ontstaat er vaak zo'n enorme klachtenregen van verschillende soorten klachten / waarom gaan pijn en moeheid zo vaak samen?

sensitisatie brain cytokine receptor system (glia's)

- Algehele malaise
- Vermoeidheid
- Pijngevoeligheid
- Post-exercise malaise
- Minder sociaal gedrag
- Somberheid / angst
- Slaperigheid
- Cognitieve veranderingen
- Etc.

"Sickness behavior"= fysiologische basis van het samengaan van symptomen

Hoe kunnen verschillende oorzaken (die variëren per persoon) toch dezelfde gevolgen hebben?

- Stressvolle historie, negatief affect
- (Chronische) infecties
- Pijnprikkels
- .....



=> sommatie, sensitisatie en katalisatie/cross-sensitisatie

sommatie: verschillende oorzaken, zelfde gevolgen

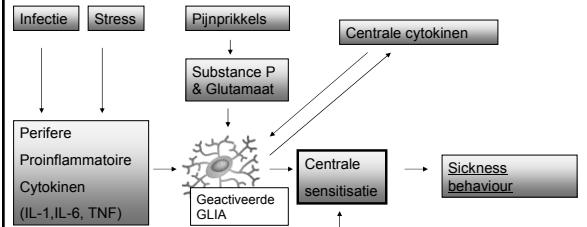
- Algehele malaise
- Vermoeidheid
- Pijngevoeligheid
- Post-exercise malaise
- Minder sociaal gedrag
- Somberheid / angst
- Slaperigheid
- Cognitieve veranderingen
- Etc.

activatie glia cellen

Stress Infecties Pijnprikkels

Bewijs diverse studies! verschillende soorten prikkels activeren SB

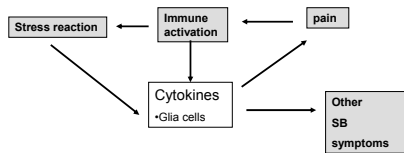
sommatie en sensitisatie



Bewijs m.n. uit dieronderzoek! Effecten van stress, pijn en infecties sensitiseren na herhaalde exposure



### katalysatie / cross-sensitisatie



Korte termijn bewijs o.a. uit dieronderzoek!

- 1) Stress katalyseert immunoreacties: sterkere reacties op immunoprikkel als (bv 24 hr) ervoor stressor
- 2) Immunoreacties katalyseert stressreacties: bv sterkere cortisol reactiviteit tot weken na immunoprikkel (ook al is immunoreactie lang verdwenen)

EEN INNOVEREND IDEE:

ZAL HET IMMUUNSYSTEEM EEN ROL SPELEN?



# HUMAAN BEWIJS?



### A role for the immune system in MUS?

#### Heterogeneous MUS:

"No support was found for the hypothesized immunological dysregulation in baseline peripheral blood leukocyte function of MUS." Houtveen et al., 2006

#### CFS-reviews:

"The available evidence does not support chronic fatigue syndrome as being due to any consistent immunological dysfunction." Natelson et al., 2002

"No consistent pattern of immunological abnormalities is identified." Lyall et al., 2003

### A role for the immune system in MUS?

#### Recentere studies met een gevoeliger marker:

•Geen relatie met totaal aan FSS-klachten; wel Association between C-reactive protein (CRP) and musculoskeletal pain in general population. Tak et al., 2009

•Elevated levels of CRP in unexplained chronic fatigue and CFS. Raison et al., 2009

•Elevated levels of several pro-inflammatory cytokines in CFS. Fletcher et al., 2009

### A role for the immune system in MUS?

#### Recentere studies na inspanningstaak:

•8 hr post-exercise increase of several pro-inflammatory cytokines in a subgroup of CFS-patients with post-exercise symptom flare (White et al., 2010).

Algehele conclusie:

Slechts **zeer geringe** verhogingen van (perifere) baseline immuunactiviteit gevonden in CVS en andere MOK/SOLK.

Mogelijk wel verschillen in reactiviteit

**Waarom vinden we geen consistente immunologische afwijkingen in het lichaam?**

**Antwoord: "Daar zit het niet (meer)"**

**Probleem verschoven naar het CNS**

Bij de daarvoor gevoelige mensen

Rol GRK's






Rol centrale gevoeligheid voor cytokines bij MOK?

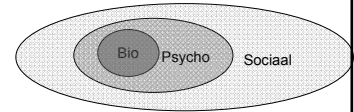


Of



### Algemene Conclusie MOK :

-  => 1 Lichamelijke ziekte?
-  => 2 De psyche
-  => 3 Lichamelijke reacties op stress allemaal een beetje waar!
-  => 4 Het brein
-  => 5 Het immuunsysteem



Universiteit Utrecht



Dank voor uw aandacht

[www.medisch-onverklaarde-klachten.nl](http://www.medisch-onverklaarde-klachten.nl)



Jan Houtveen