

De uitputting nabij

Colofon

Basisontwerp en realisatie: Unigraphic, Universiteit Maastricht

ISBN 90-5681-153-3

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.

De uitputting nabij

Afscheidscollege in verkorte vorm
uitgesproken door

Prof. Dr. A.P.W.M. Appels
Hoogleraar Medische Psychologie

Maastricht, 21 februari 2003



Universiteit Maastricht

In april 1996 werd de Heer Winters wegens een dreigend myocardinfarct in het Academisch Ziekenhuis Maastricht opgenomen. In de ontslagbrief schrijft de behandelend cardioloog ondermeer: "Bij de catheterisatie werd drietakslijden geconstateerd. Hiervoor werd hij gedotterd. Sinds het ontslag heeft patiënt vele klachten waarvoor heden geen duidelijke verklaring gevonden kan worden. De Heer Winters klaagt vrij continu over klachten van moeheid, die niet echt gerelateerd zijn aan inspanning, en klachten van pijnlijke gevoelens op de borst, soms in de armen, waarbij vele niet typisch angineuze aspecten worden gevonden. In verband met de klachten van moeheid werd de medicatie gewijzigd. Deze wijzigingen mochten het klachten patroon van moeheid en pijnlijke gevoelens niet gunstig beïnvloeden. In hoeverre hier sprake is van een mentale depressie kan ik U als cardioloog niet meedelen".

In het kader van een onderzoek, waarover straks meer, zag ik de heer Winters in juni van dat jaar. Er bleek bij hem geen sprake van een depressie in engere zin, noch van een sterke angst. Hij voelde zich alleen erg moe. Die vermoeidheid was ongeveer drie maanden voor zijn opname begonnen, juist toen een ingrijpende verbouwing van zijn zaak achter de rug was. Bij deze verbouwing hadden zich onverwachte moeilijkheden voorgedaan, waardoor hij forse problemen met de aannemer gekregen had en de financiële problemen zich opstapelden. De echtgenote van de Heer Winters vond dat hij de verbouwing beter kon afblazen, maar daar wilde hij niet van weten. Hij sliep slecht. Al bij het opstaan voelde hij zich doodmoe, vermoeider nog dan voor het naar bed gaan. Hij kreeg griep en leek daar niet overheen te komen. Hij bleef moe en werd steeds prikkelbaarder. Twee weken voor zijn opname betrapte hij iemand op een winkeldiefstal en werd zo boos dat het personeel tussen beide moest komen. Toen zijn echtgenote hem op de avond van de dotterbehandeling kwam opzoeken en begon te huilen viel hij uit: "jij altijd met je krokodillentranen. Sodemieter toch op". Hij keek mij aan en vroeg: "Dokter, wat is er met mij gebeurd dat dit kon plaats vinden?"

Wat was er met de Heer Winters gebeurd dat dit kon plaats vinden? Waarom was hij zo moe? Waarom voelde hij zich griepig? Waarom traden de klachten pas op toen de drukte van de verbouwing achter de rug was? Hoe kon de vernauwing in een coronairvat zo snel gegroeid zijn? Had dit voorkomen kunnen worden? Dit afscheidscollege is het verslag van een wetenschappelijke expeditie over deze vragen, het relaas van een zoektocht die ik met vele collega's en promovendi mocht houden.

De expeditie startte eind zeventiger jaren. In die tijd was er veel aandacht voor het zogenaamde Type A gedrag als risico factor voor het krijgen van een hartinfarct. Dit gedragspatroon was beschreven door de Amerikaanse cardiologen Friedman en Rosenman. Het wordt gekenmerkt door jachtigheid, ongeduld, ambitie en agressiviteit. In een baanbrekend onderzoek hadden Friedman en Rosenman aangetoond dat dit gedragspatroon het risico op een hartinfarct meer dan verdubbelt (1). Als jonge medewerker van de afdeling preventieve en sociale psychiatrie van de Erasmus Universiteit te Rotterdam was ik uitgenodigd mee te werken aan de Kaunas-Rotterdam Interventie studie, een cardiovasculair-epidemiologisch onderzoek dat in Litouwen en Nederland gehouden werd. In dit onderzoek was ook een meting van het Type A gedragspatroon opgenomen. Toen wij 10 jaar na de afname van de vragenlijst nagingen of A-types inderdaad meer risico op een hartinfarct hadden bleek dat wij de Amerikaanse bevindingen niet konden repliceren (2). Ook Hans Bosma, die enige jaren later de Litouwse gegevens analyseerde, moest concluderen dat de vragenlijst die wij gebruikte hadden geen voorspellend vermogen had (3). Er moest meer of iets anders aan de hand zijn.

Verschillende auteurs hadden er toen al op gewezen dat een hartinfarct meestal niet optreedt als een donderslag bij heldere hemel maar voorafgegaan wordt door een toenemende pijn op de borst en gevoelens van ongewone moeheid en malaise (4). Men had geen verklaring voor deze ongewone vermoeidheid. Was het een teken van sub-klinisch hartlijden? Het gevolg van een virale aandoening? Of reflecteerde deze ongewone vermoeidheid de derde fase van Selye's stressmodel? De fysioloog Selye onderscheidde destijds in zijn goed gedocumenteerde stressmodel drie fasen in het beloop van stress: alarm - aanpassing - uitputting (5). Op grond van dit model veronderstelden wij dat A types meer alarm situaties meemaken of creëren en daardoor uitgeput raken.

Om inzicht te krijgen in deze gevoelens hebben wij talrijke infarctpatiënten de vraag voorgelegd hoe zij zich in de maanden voor hun infarct gevoeld hadden. Daarbij bleek dat ongeveer tweederde van hen het gevoel had gehad dat hun lichaam als het ware een batterij was waarvan de kracht of het vermogen aan het opraken was. Vroeg men de partner van de patiënt welke veranderingen zij opgemerkt had dan kwam meestal naar voren dat hun man niet alleen vermoeider en stiller was geworden maar ook zo prikkelbaar. De antwoorden van de patiënten en

hun partners vormden de basis van een vragenlijst waarmee we verder onderzoek konden doen.

De eerste vraag die zich nu voordeed was: waar wijzen deze vragen op? Die vraag werd onderzocht in een onderzoek bij Maastrichtse buschauffeurs. Hun antwoorden werden op een band opgenomen en samen met enkele collega's beluisterd. Al spoedig constateerden wij dat de chauffeurs van lijn 2 veel meer klachten hadden dan hun collega's. Lijn 2 had de langste omlooptijd en passeerde veel knelpunten in de stad. Bijgevolg liepen de chauffeurs veel vertragingen op. Dit vingen zij op door op het eindpunt de rustpauzes over te slaan. Aan het einde van een werkdag voelden zij zich lichamelijk en geestelijk volledig uitgeput. Maria Ceha, een collega met ruime klinische ervaring, merkte op: deze mannen worden gekenmerkt door een diepe, vitale uitputting. Daarmee was het label voor de vragenlijst "Vitale Uitputting" geboren. Naar aanleiding van dit onderzoek veranderde het gemeentelijk vervoerbedrijf de route van lijn 2.

Eind zeventiger jaren beschikten we over een vragenlijst en een label dat richting gaf aan het verdere onderzoek (6). Om een te snelle typering van de vragenlijst te voorkomen ontving zij de neutrale naam: "Maastrichtse Vragenlijst" (MV). Een neutrale naam was wenselijk omdat de vragenlijst niet gemaakt was vanuit een a-priori geformuleerde theorie maar vanuit klinische observaties. Een van de eerste vragen die opkwamen was of deze gevoelens niet wezen op een depressie. Rob van Diest was de eerste die een systematisch onderzoek over deze vraag in zijn dissertatie onderzoek had opgenomen. Hij kwam tot de conclusie dat het kernsymptoom voor een depressieve stoornis, een gedeprimeerde stemming, niet tot de belangrijke kenmerken van vitale uitputting behoort (7). Bijna alle depressieve patiënten voelen zich uitgeput. Van alle uitgeputte mensen voldoet echter slechts 20% aan de criteria voor een klinische depressie. Daarom was het gerechtvaardigd de expeditie te ondernemen onder de vlag Vitale Uitputting.

Het onderzoeksprogramma werd opgezet langs de drie klassieke vragen:

1. Verhoogt een toestand van uitputting de kans op een coronaire gebeurtenis? Onder een coronaire gebeurtenis verstaan we een hartinfarct, plotselinge dood, een bypass operatie en een dotterbehandeling.

2. Is het verband biologisch plausibel?
3. Leidt vermindering van uitputting tot de daling van de kans op een coronaire gebeurtenis?

1. Verhoogt een toestand van uitputting het risico op een coronaire gebeurtenis?

Het eerste bewijs dat uitputting het risico op een coronaire gebeurtenis verhoogt werd geleverd in een onderzoek bij 3877 gemeenteambtenaren dat ik samen met Paul Mulder mocht doen. Deze ambtenaren deden mee aan een screeningsonderzoek en beantwoordden daarbij ook de MV. Dit cohort werd vier jaar gevolgd. Gedurende deze 4 jaren kregen 59 mannen, die bij de aanvang van het onderzoek gezond waren, een al dan niet fataal hartinfarct. Statistische analyse liet zien dat uitputting het risico op een infarct met 150% deed toenemen, ook wanneer wij controleerden voor leeftijd, roken, bloeddruk en cholesterol (8).

Het tweede bewijs werd geleverd door Paul Falger. Paul liet niet alleen zien dat infarctpatiënten voor hun opname veel vermoeider waren dan andere patiënten. Hij liet ook zien dat het juist de uitgeputte A types zijn, die een hoog risico op een hartinfarct hebben. In vergelijking tot niet uitgeputte B-types bleken uitgeputte A-types vijfmaal zoveel risico op een hartinfarct te hebben (9). Paul Falger ontdekte ook dat financiële problemen en overwerk tot de belangrijkste oorzaken van uitputting behoren (10).

Het derde bewijs werd geleverd door Ferdy Otten. In een analyse van de gegevens van de Kaunas-Rotterdam Interventie studie, constateerde hij dat gezonde mannen, die zeiden op het einde van de dag geestelijk en lichamelijk volledig uitgeput te zijn acht keer zoveel kans hadden om binnen een jaar aan hun hart te overlijden (11;12).

Het vierde bewijs werd geleverd door Cor Meesters. Ook hij stelde vast dat infarctpatiënten in de periode voor hun infarct veel vermoeider waren dan gezonde controles. Hij liet tevens zien dat hostiliteit tot de oorzaken van uitputting behoort. Hostiliteit is een vijandige en cynische houding ten opzichte van andere mensen. Het vormt het toxische element van het type A gedrag. Ik geef U twee extreme voorbeelden van hostiel gedrag.

De Heer Somers woont in de buurt van een middelbare school en ergert zich dagelijks aan de leerlingen die om half negen met zijn drieën of vieren naast elkaar komen aanfietsen. Omdat hij zijn nek niet goed kan bewegen heeft hij aan de rechterkant van zijn scooter een grote buitenspiegel gemonteerd. Om de leerlingen een lesje in verkeersveiligheid te geven rijdt hij vlak naast hen en geeft dan met zijn buitenspiegel een zetje. "Want anders leren zij het nooit".

De Heer van der Lente ergert zich elke dag aan automobilisten die op zijn bumper zitten. Daarom heeft hij naast zich een doosje glazen knikkers staan. Wanneer er iemand op zijn bumper zit opent hij zijn raam en mikt een knikker op de voorruit van zijn achterligger. Dat helpt meestal goed.

Hostiele mensen raken niet alleen sneller uitgeput, hostiliteit is ook los van uitputting een risicofactor voor het krijgen van een hartinfarct (13).

Het vijfde bewijs werd geleverd in een onderzoek bij vrouwen met een hartinfarct. De gegevens van dat onderzoek werden verzameld door Hetty Verink. Ook in dit onderzoek bleek uitputting het risico op een hartinfarct te verhogen. Bij vrouwen bleek de uitputting vaak veroorzaakt te worden door huwelijksproblemen en door de slopende zorg voor derden, bijvoorbeeld de continue zorg voor een dementerende vader of moeder (14).

Het zesde bewijs werd geleverd door Yolande de Vos. In haar dissertatie onderzoek stonden slaapklachten centraal. Uit haar onderzoek bleek dat het niet zozeer problemen zijn met inslapen die aan het hartinfarct voorafgaan, maar problemen met doorslapen en vooral ook het gevoel 's ochtends vermoeider op te staan dan men naar bed ging (15;16). U herinnert zich dat ook de Heer Winters dat vertelde.

Het zevende bewijs werd geleverd in een studie over de plotselinge dood waarvoor de gegevens verzameld werden door Birgit Golombeck. Uit deze studie bleek dat uitputting ook het risico op een plotselinge dood verhoogt. Het is bekend dat de plotselinge dood vooral in de vroege ochtend optreedt. Een belangrijke observatie van deze studie was dat deze oversterfte in de vroege ochtend alleen voorkomt bij uitgeputte mensen (17).

Op grond van deze studies geloofden wij dat wij inmiddels voldoende

de bewijs hadden verzameld dat uitputting een onafhankelijke risicofactor voor een coronaire gebeurtenis is. De cardioloog Prof Bär wees er ons echter op dat wij wel netjes voor andere risicofactoren gecontroleerd hadden doch nooit in de coronairvaten zelf gekeken hadden. Zagen wij niet een symptoom van sub-klinisch hartlijden aan voor een onafhankelijke risicofactor?

Als Prof. Bär gelijk had zou vitale uitputting haar voorspellend vermogen verliezen wanneer we zouden controleren voor de ernst van de atherosclerose in de coronairvaten. Indien uitputting ook zou voorspellen bij controle op het aantal vaten met een vernauwing zou onze theorie een zeer kritische test overleven. Wij sloten dus een weddenschap. Deze luidde: "dotterpatiënten die zich ondanks een geslaagde behandeling toch uitgeput blijven voelen hebben meer kans op een nieuwe coronaire gebeurtenis binnen 18 maanden dan dotterpatiënten, die zich na de behandeling niet uitgeput voelen".

Het onderzoek werd uitgevoerd door Wijo Kop. De uitkomst liet zien dat ook bij controle op het aantal stenoses na PCI uitputting het risico op een coronaire gebeurtenis verhoogt (18). Hetzelfde onderzoeksmateriaal werd ook onderzocht door Carlos Mendes de Leon. Hij constateerde dat de combinatie van uitputting en hostiliteit het risico op het opnieuw dichtslibben van de coronairvaten significant doet toenemen (19).

Inmiddels was de vragenlijst in een achttal talen vertaald. Buitenlandse onderzoekers bevestigden onze bevindingen, Bages in Venezuela (20;21), Barefoot in Denemarken (22), Koertge in Zweden (23), Kristenson in Litouwen (24), Carinci in Italië (25), en Maria Kopp in Hongarije (26).

Daarmee is ons inziens voldoende aangetoond dat een toestand van uitputting het risico op een coronaire gebeurtenis verhoogt.

Tussentijds wil ik nog opmerken dat een toestand van uitputting geen noodzakelijke of voldoende voorwaarde is voor het krijgen van een coronaire gebeurtenis. De meeste mensen, die zich opgebrand of uitgeput voelen krijgen geen hartinfarct en niet iedereen die een cardiale gebeurtenis meemaakt was vantevoren uitgeput. Hetzelfde geldt voor hypertensie, roken en cholesterol. Wat deze resultaten zeggen is dat een toestand van uitputting het risico op een coronaire gebeurtenis verhoogt en daarom ook om cardiale redenen beter vermeden kan worden.

II. Is het verband tussen uitputting en een coronaire gebeurtenis biologisch plausibel?

Ook op dit gebied heeft onze expeditie een aantal geheel nieuwe en interessant observaties gedaan. Het verslag wordt nu wat technisch. Mocht U de draad kwijt raken onthoudt U dan dat uitgeputte personen gekenmerkt lijken te worden door een verminderde werking van enkele belangrijke herstelprocessen.

Het eerste onderzoek over de biologische mechanismen werd uitgevoerd door Rutger Lulofs. Hij had voorspeld dat uitgeputte mannen op een stresstaak met een verhoging van cortisol en plaatjesaggregatie zouden reageren. Hij vond echter het tegenovergestelde (27). Dat was niet erg bemoedigend. Toen ik onlangs zijn dissertatie herlas zag ik tot mijn schrik dat wij destijds zijn bevindingen simpelweg niet begrepen hadden. Wij zaten nog vast in de stressmodellen van Seley (5) en van Henry (28). Pas in 1981 werd CRH, het hormoon dat het stress-systeem activeert, geïsoleerd. Daardoor ontstonden geheel nieuwe inzichten in de fysiologie van stress. Ik zal proberen hiervan een kort overzicht te geven.

Het menselijk stresssysteem heeft twee armen: het sympathisch-adrenomedulair systeem (SAM) en het Hypothalamus-pituitair-adrenocorticaal systeem (HPA-as). Tijdens stress wordt eerst het SAM systeem geactiveerd, wat leidt tot een verhoging van adrenaline en noradrenaline. Daarna wordt de HPA-as geactiveerd, wat leidt tot een verhoging van cortisol. Een hoog cortisol dempt vervolgens het SAM systeem. Dit zijn gezonde reacties, die het lichaam in staat stellen zich aan veranderde omstandigheden en gevaar aan te passen.

Door de isolatie van CRH kon de HPA-as van het begin tot het einde bestudeerd worden. In 1995 publiceerde de neuroendocrinoloog Chrousos in de *New England Journal of Medicine* een overzichtsartikel over de resultaten van dit onderzoek (29). Geen artikel heeft mij zo beïnvloed als dit stuk. Chrousos vat de resultaten van het onderzoek naar de werking van de HPA-as als volgt samen: Hyperactiviteit van de HPA-as treedt op tijdens chronische stress en wordt gezien bij de melancholische depressie, paniekstoornissen en het Cushing syndroom. Stimulatie resulteert in een verhoogde productie van cortisol en een onderdrukking van immuun gemedieerde inflammatie. Hypoactiviteit van de HPA-as treedt op na chronische stress en wordt gezien bij de posttraumatische

stress-stoornis, het chronisch vermoeidheidssyndroom, de atypische depressie en fibromyalgie. Hypoactiviteit van de HPA-as leidt tot een daling van de productie van cortisol en stimulering van immuun gemedieerde inflammatie. Bij inflammatie worden cytokinen geproduceerd, die de werking van de HPA-as stimuleren.

Wat wij uitputting noemden past precies in het plaatje van een verminderde werking van de HPA-as. Geen wonder dus dat Lulofs had gevonden dat uitgeputte personen wel onrustiger worden bij een stresstaak maar desondanks minder cortisol produceren. Zij kunnen het niet meer. Dat ook het stress-systeem uitgeput kan raken zat niet in Seley's model. Rutger Lulofs had enkele parels gevonden, maar niemand kon toen zien dat het edelstenen waren.

In 1993 verscheen ook een speciaal supplement van de European Heart Journal over de invloed van het cytomegalovirus en de bacterie *Chlamydia pneumoniae* op de groei van atherosclerose (30). Uit het algemene stress onderzoek was bekend dat langdurige stress onze weerstand tegen deze micro-organismen verlaagt. Toen wij het artikel van Chrousos en het speciale nummer van de European Heart Journal gelezen hadden konden wij talrijke nieuwe hypothesen opstellen. Het leitmotiv daarbij was: uitgeputte personen worden gekenmerkt door een verlies van adaptieve mechanismen.

Het onderzoek werd in samenwerking met Prof.Bär, Prof Bruggeman, Dr. A. van der Ven, Dr. M.de Baets en Dr.K.Hamulyak uitgevoerd door Rob van Diest en door Jim Bär in Maastricht, door Keltikangas in Helsinki en door Kop in Washington. Ik vermeld alleen de belangrijkste resultaten. Uitgeputte personen worden gekenmerkt door:

- lagere waarden van cortisol in de ochtend (31).
- lagere waarden van ACTH (32;33).
- Verhoogde stolbaarheid van het bloed tezamen met een verminderde werking van het fibrinolytisch systeem, d.w.z. het vermogen van het lichaam om bloedstolseltjes op te lossen (34;35).
- Hogere waarden van de cytokinen IL-1 β , IL-6 en TNF- α (36).
- hogere waarden van het C-reactive protein (37).
- Verhoogd aantal leukocyten (37).

- hogere antilichaam titers voor CMV (36).
- hogere antilichaam titers voor Chlamydia Pneumoniae (36).
- hogere "viral load" (38).
- verminderde diepe slaap (39).
- verlaagde hartslag variabiliteit (40).

Kortom, het verband tussen uitputting en hartziekten is biologisch plausibel. Uitgeputte personen worden gekenmerkt door een verminderde werking van enkele belangrijke herstelprocessen leidend tot of samengaan met verhoogde ontstekingsreacties.

Deze bevindingen doen ons nu ook begrijpen wat er met de Heer Winters gebeurd was dat hij zijn vrouw toebeet: "Jij met je krokodillentranen, sodemieter toch op". Luistert U nog eens naar zijn verhaal.

Uitgeput	Verlaagd ACTH en Cortisol. Toename inflammatie.
Moe wakker	Verminderde diepe slaap.
Crescendo angina	Gereactiveerd CMV bevordert groei atherosclerose
Grieperig	Verhoogde productie cytokinen
Prikkelbaar	Afgenomen terugkoppeling van HPA-as op SAM systeem

Dit is een geïdealiseerd, schematisch plaatje, een zoekplaatje waarin de resultaten van de expeditie zijn samengebracht. Waarschijnlijk past hierin ook een tekort aan serotonine. Daar hebben wij echter geen onderzoek naar gedaan.

In dit model zit een spiraal. Overbelasting leidt tot uitputting, activatie van ontstekingsreacties en re-activatie van virale infecties, die de groei van de atherosclerose bevorderen. Het ontstekingsproces versterkt de vermoeidheid door de toegenomen productie van cytokinen als een laatste poging van het organisme zich tegen de naderende catastrofe te verdedigen. Op dit niveau vervloeien de oorzaken en gevolgen van uitputting.

Zouden wij op grond van deze kennis iets voor de heer Winters hebben kunnen doen om het naderend onheil af te wenden?

III. Leidt vermindering van uitputting tot een daling van de kans op een coronaire gebeurtenis?

Het zwaarste examen dat een theorie over het ontstaan van coronaire hartziekten moet afleggen is het bewijs dat vermindering van de veronderstelde risicofactor leidt tot een vermindering van coronaire gebeurtenissen. Volgens de goede regels van het spel moet dit bewijs verkregen worden in een interventiestudie, die is opgezet volgens de regels van de gerandomiseerde klinische trial. Het laatste deel van deze voordracht gaat over de interventiestudie, waarin wij dit examen hebben trachten af te leggen.

De interventiestudie werd uitgevoerd bij dotter patiënten. Ongeveer 50% van alle dotterpatiënten voelt zich een maand na de behandeling uitgeput. Bij ongeveer een kwart van deze patiënten slibt hetzelfde of een ander coronairvat binnen 18 maanden opnieuw dicht. Deze hoge cijfers maken een interventiestudie bij deze groep efficiënt. Bovendien wordt om historische redenen aan dotterpatiënten meestal geen cardio-revalidatie aangeboden waardoor een controlegroep representatief is voor het natuurlijk beloop.

Nadat een pilotstudie had aangegeven dat het mogelijk was om uitputting in gunstige zin te beïnvloeden en dat daardoor het risico op een nieuwe coronaire gebeurtenis afnam, werd in samenwerking met de afdelingen medische psychologie van de Erasmus Universiteit, van de Katholieke Universiteit Nijmegen, en van het Catharina ziekenhuis te Eindhoven een gerandomiseerde klinische trial uitgevoerd (41). Hieraan werd door 710 patiënten, die zich ondanks een geslaagde dotterbehandeling gewoon moe bleven voelen, deelgenomen.

De interventie was gericht op het hanteren van stressoren die geleid hadden tot uitputting, en op het accepteren van vermoeidheid als een signaal dat het lichaam rust nodig heeft. Groepsdiscussies, Powell's hostility therapie en ontspanningsoefeningen zoals ontwikkeld door van Dixhoorn waren de belangrijkste instrumenten (42;43). De groepen bestonden uit zes patiënten, die 14 keer bijeenkwamen, wekelijks gedurende de eerste 10 weken en maandelijks in de 4 maanden daarna. Deelname van de partner werd aangemoedigd.

Al tijdens de tweede bijeenkomst zei Mevr Winters dat zij de bijeenkomsten geweldig nuttig vond omdat zij ontdekte dat de prikkelbaarheid van haar man niet uitzonderlijk was. Bijna alle aanwezige partners konden er over meepraten en deden dat ook volop. De Heer Winters besepte dat hij roofbouw op zichzelf gepleegd had en stond voor de vraag wat hij met zijn zaak moest doen. Verkopen was geen optie. Op dezelfde wijze doorgaan ook niet. Zijn oude energie kwam niet terug.

Tijdens de achtste bijeenkomst vertelde hij dat hij voor het kruisbeeld in de kerk van zijn woonplaats was gaan staan en opstandig vroeg: waarom dit alles? waarom ik? "Plotseling realiseerde ik mij dat dit beeld vroeger in de ziekenzaal van een pesthuis gehangen had. Ineens begreep ik dat die Christus daar hangt om te zeggen: waarom jij niet. Kijk naar mij".

Op de twaalfde bijeenkomst kwam hij met het volgende verhaal. "Twee weken geleden waren wij met vrienden in Zwitserland. Ik haalde het niet om met het gezelschap de top van een berg te beklimmen en moest in stilte huilend achterblijven. Toen ik daar zo zat zag ik hoe een insect op een bloem ging zitten. Hebben jullie wel eens gezien hoe een insect een bloem benadert? Prachtig is dat. Ik heb mijn videocamera gepakt en het tafereel opgenomen. Plotseling besepte ik dat het ook onder de top erg mooi kan zijn". De Heer Winters besloot kort daarop een bedrijfsleider in dienst te nemen en elke middag een pauze te nemen. Tijdens die pauze deed hij enkele ontspanningsoefeningen om tot rust te komen. In het begin zette hij dan wel een wekker, want het mocht niet te lang duren. Later stond hij op wanneer hij zich uitgerust voelde.

Ik wil U ook in het kort vertellen hoe het met de Heer Somers gegaan is, U weet wel de man die met de buitenspiegel van zijn scooter aan middelbare scholieren verkeersveiligheid doceerde. Bij het uitvoeren van de ontspanningsoefeningen ontdekten wij dat hij niet in staat was om zijn nekspieren te ontspannen. Daarop kreeg hij enkele speciale ontspanningsoefeningen. In de onderdelen die op hostiliteit gericht waren kreeg de Heer Somers ondermeer de opdracht zich af te vragen of het rijgedrag van de scholieren wel zijn voortdurende aandacht waard was en de opdracht een goede reden te bedenken waarom zij naast elkaar fietsten, bijvoorbeeld omdat zij elkaar dan wat over het huiswerk konden vertellen. Na enkele weken vertelde de Heer Somers enthousiast dat hij zijn nek weer kon bewegen. Hij had de buitenspiegel niet meer nodig en deze van zijn scooter afgeschroefd. En wat de leerlingen betrof dacht hij nu maar dat hij vroeger ook zorgeloos was geweest.

En hoe ging het met de Heer van der Lente (u weet nog, de man die bumperklevers met knickers bestookte)? Hij was een onprettige man die de groep regelmatig meende te plezieren met schuine moppen. Als onderdeel van de hostility therapie kreeg hij ondermeer de opdracht om achter een langzame auto te blijven zitten en dan enkele ontspanningsoefeningen te doen. Ook kreeg hij de opdracht om als iemand hem wilde passeren een goede reden te bedenken waarom deze chauffeur zo'n haast had, bijvoorbeeld dat diens vrouw wegens een ongeluk in het ziekenhuis was opgenomen. Bij de zevende bijeenkomst vertelde hij geheel onverwacht over de problemen die hij als kind thuis gehad had. Bij de achtste bijeenkomst mopperde hij dat de hele weg vol zat met mensen die naar het ziekenhuis moesten. Bij de nameting vertelde hij dat hij nooit gedacht had dat hij ooit blazend en zuchtend op de grond zou liggen, (zijn omschrijving van de ontspanningsoefeningen) maar dat hij de bijeenkomsten wel nuttig gevonden had. De testen wezen echter uit dat het nog steeds niet goed met hem ging.

Na 18 maanden werd bij alle deelnemers en bij de controlegroep de mate van uitputting opnieuw bepaald. Op dat tijdstip werd ook nagegaan hoe de patiënten het programma gewaardeerd hadden, wie nog pijn op de borst had en wie nog depressief was. Om vast te stellen of een patiënt een nieuwe cardiale gebeurtenis had meegemaakt inspecteerde Dyonne Ubaghs de medische dossiers in alle ziekenhuizen waar een patiënt onder behandeling was.

Voor de meeste deelnemers is het interventieprogramma een succes geweest. Dat blijkt uit de volgende resultaten:

1. de gemiddelde waardering was een dikke acht.
2. 95% van de deelnemers vond het programma nuttig
3. De interventie reduceerde het risico om na 18 maanden nog steeds uitgeput te zijn met 55% bij hen die nooit eerder een coronaire gebeurtenis hadden meegemaakt.
4. De interventie leidde tot een significante verbetering van de kwaliteit van leven.
5. De interventie reduceerde het risico om na 18 maanden depressief te zijn met 53%.
6. De interventie reduceerde het risico op angineuze klachten met 29%

Dit zijn fraaie resultaten maar de hoofdhypothese was dat de interventie het risico op nieuwe coronaire gebeurtenissen zou doen dalen.

Voor dit examen zijn wij echter niet geslaagd. De interventie leidde niet tot een daling van het risico op een nieuwe coronaire gebeurtenis. Dat is jammer, maar geen ramp. Alleen door te experimenteren leren wij onze beperkingen kennen. Bij nadere analyse bleek dat het effect van de interventie beperkt werd door drie factoren, die niet door psychologische methoden kunnen worden weggenomen.

Het lukte niet om de uitputting te verminderen bij patiënten, die voor de dotterbehandeling al een hartinfarct of een hartoperatie hadden doorgemaakt, of die al eens eerder gedotterd waren. Hiervoor hebben wij nog geen verklaring.

Het lukte ook niet of nauwelijks om de uitputting te verminderen bij hen die leden aan een chronisch pijnlijke conditie zoals rheuma. Twaalf percent van de deelnemers leed aan een chronisch pijnlijke conditie.

De derde en belangrijkste beperking werd gevormd door het gegeven dat 45% van de nieuwe cardiale gebeurtenissen optrad binnen zes maanden, dus tijdens de interventie, in enkele gevallen zelfs tussen de randomisatie en de start van de interventie. Deze snelle gebeurtenissen worden vooral veroorzaakt worden door factoren die met de ingreep zelf te maken hebben en minder met de psychofysiologische processen die het verband tussen uitputting en een nieuwe cardiale gebeurtenis zouden kunnen verklaren. Omdat men deze snel optredende gebeurtenissen volgens de strenge spelregels mee moet nemen in de berekening van het effect van de interventie konden wij het bewijs dat vermindering van uitputting de kans op een coronaire gebeurtenis verkleint niet leveren.

Herhaalt men de analyses met weglating van deze beperkingen dan blijkt de interventie het risico op een nieuwe coronaire gebeurtenis te halveren. Dit is een analyse achteraf en de bewijskracht is dus beperkt.

Van alle cardiale gebeurtenissen die na een dotterbehandeling optreden vormen "de novo lesies" een kleine, doch theoretisch belangrijke subgroep. "De novo lesies" zijn vernauwingen in een coronairvat dat nog open was bij de dotterbehandeling. Deze vernauwingen ontstaan door de groei van de atherosclerose en veel minder door de vorming van een extra-cellulaire matrix die aan het ontstaan van snelle gebeurtenissen te grondslag ligt. Daarom bieden "de novo lesies" het beste model voor de studie van stress op de groei van atherosclerose. Het is daarom op zijn minst van theoretisch belang dat de interventie het risico op een "de novo lesie" met 35% verminderde. Dit is geen analyse achteraf. Vanwege

het kleine aantal patiënten met een “de novo lesie” kon deze hypothese slechts univariaat getoetst worden. Desondanks overhandig ik dit resultaat als een bewijsstuk voor de juistheid van de theorie dat een toestand van uitputting het risico op een coronaire gebeurtenis verhoogt.

Tot slot noem ik U nog twee andere bevindingen van de interventiestudie. De eerste is van theoretisch belang, de tweede van praktisch belang. Uit analyses over de vraag welke patiënten na 18 maanden nog steeds uitgeput waren bleek dat zij die cholesterolverlagende middelen slikken minder uitgeput waren. Statines hebben ook een anti-inflammatoir effect. Uitputting bij mensen met coronairlijden is dus ook tot op nog onbekende hoogte een bij-effect van ontstekingsreacties.

Uit dezelfde analyses bleek ook dat iets meer dan de helft van de patiënten uit de controlegroep na 18 maanden nog steeds uitgeput was. Dat betekent dat ongeveer een kwart van alle dotterpatiënten zonder verdere nazorg chronisch moe wordt en vaak in een moeizame WAO procedure terecht komt. Zij trekken het niet, ook al is hun cardiale toestand in orde. In het Hartbulletin hebben collega Bär en ik hiervoor aandacht gevraagd, waarbij wij adviseerden WAO aanvragen positief in overweging te nemen. Zelden hebben wij zoveel negatieve en positieve reacties op een publicatie ontvangen. De krant kopte dat wij vonden dat dotterpatiënten de WAO in moeten. Dat vonden en vinden wij natuurlijk niet. Wij vinden wel dat er inmiddels voldoende argumenten verzameld zijn om aan dotterpatiënten die uitgeput blijven nazorg aan te bieden.

Aan het einde van de expeditie gekomen passen mij vele dankwoorden. Het was een voorrecht om met vele voortreffelijke collega's deze zoektocht te ondernemen. Ik dank de Nederlandse Hartstichting voor de vele subsidies die ons in staat stelden dit werk te doen. Ik dank het Cardiovasculair Research Institute Maastricht (CARIM) voor het vertrouwen dat wij al deze jaren mochten ontvangen.

Enkele collega's wil ik met name noemen. Paul Falger en Rob van Diest hebben de expeditie vanaf het begin meegemaakt. Samen hebben wij deze afgesloten met de conferentie HEART AND MIND, een symposium waarop de resultaten van verschillende expedities met elkaar vergeleken werden. Door hun inzet, gesteund door de uitstekende contacten van F.Bär met de farmaceutische industrie, werd deze conferentie een eclatant succes. Ik ben hen zeer dankbaar voor het vele werk dat zij in de organisatie van deze conferentie gestoken hebben.

Het bijzondere van Paul Falger als reisgenoot was niet alleen dat hij de vakliteratuur als geen ander kende, maar ook alle luchtvaartmaatschappijen en treinverbindingen. Bovendien wist hij in elke eetgelegenheid die wij aandeden het lekkerste van de kaart aan te wijzen. Paul, met jou is het aangenaam en veilig reizen.

In de expeditie was Rob van Diest de man van de precisie. Wie met Rob samenwerkt moet erop rekenen dat hij bij overleg eerst je bureau ontruimt om vervolgens precies uit te tekenen wat hij gaat doen of gedaan heeft. Zijn experimenten worden gekenmerkt door een meticuleuze zorgvuldigheid, en mede daarom zijn zij zo vruchtbaar. Veel van onze inzichten in de biologische mechanismen, die het verband tussen uitputting en coronaire hartziekten verklaren hebben we aan hem te danken. Rob, het doet mij deugd dat Martijn Kwaaitaal en jij nog niet alle bloedmonsters die in de interventiestudie zijn afgenomen geanalyseerd hebben. Samenwerken met jou is een genoegen, en we kunnen nog even doorgaan.

Prof. Bär, beste Frits. Ik weet niet of ik jou expeditielid kan noemen, want in feite heb jij ons vaak op pad gestuurd. Meende ik ergens overtuigd van te kunnen zijn, dan verliet ik jouw kamer met een nieuwe vraag en zat ik even later weer een subsidieaanvraag uit te schrijven om jouw twijfels weg te nemen. De mix van wetenschappelijke scepsis, liberale en royale steun, en persoonlijke vriendschap was vruchtbaar en uniek. Ik heb ontzettend veel van je geleerd. Zonder jou had ik mijn werk nooit kunnen doen. Ik ben je zeer erkentelijk.

Prof. Bruggeman, beste Cathrien. Langs heel verschillende wegen zijn wij op de rol van CMV in de pathogenese van coronaire hartziekten gekomen. De werelden van de medische microbiologie en de medische psychologie liggen ver uit elkaar. Desondanks konden wij vruchtbaar discussiëren over de invloed van stress op infecties en samen met anderen een inmiddels veel geprezen artikel schrijven. Dat schiept academische vreugde.

Het was een voorecht te mogen werken temidden van voortreffelijke vakgenoten en inspirerende collega's zoals Joost Bremer en Marcel van den Hout. Niemand kan aan een universiteit zijn werk doen wanneer hij niet ondersteund wordt door een voortreffelijke staf. Ik wil twee personen met name noemen.

Wanneer ik ooit geboft heb dan was het met het feit dat de logistieke leiding van de interventie studie in handen was van Gerda van der Pol. Gerda kende alle patiënten en hun verhaal. Haar contact met de patiënten was zo goed dat zij door een van hen publiekelijk bedankt werd tijdens de bijeenkomst waarop wij over de resultaten van het onderzoek vertelden. Die lof was terecht. Beste Gerda, op jou kan men blind vertrouwen.

De tweede persoon die ik noem is Angela Verweij. Wanneer ik Angela naar voren haal doe ik dat om in haar persoon al het secretariael en ondersteunend personeel te danken op wie ik in de afgelopen 27 jaar mocht steunen.

Mijnheer de rector. De laatste stelling bij het proefschrift van mijn oudste dochter was: "Waarlijke interesse is het beste recept voor geluk". De wetenschappelijke interesse, die ik aan mijn vader dank, bracht mij veel gelukkige momenten. Ik kon mijn werk echter ook altijd ondernemen vanuit een stabiele en gelukkige thuisbasis, waarop ik zeer trots ben. Lieve Yvonne, jij bent mijn thuis. Jouw waarlijke interesse in onze kinderen Melanie, Joris en Cathelijne, in onze schoonkinderen en in mij is de basis van ons geluk. Nu gaan wij op kunsthistorische expedities.

Voor wat de nu afgesloten wetenschappelijke speurtocht betreft hoop ik dat U allen met mij kunt zeggen: "het is mooi geweest".

Referenties

1. Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins CD, Fienman M, Straus R. and Wurm M. Coronary heart disease in the Western Collaborative group study: final follow up experience of 8 1/2 years. *J Am Med Association* 1975;233:872-877.
2. Appels A, Mulder P, van 't Hof M, Jenkins CD, van Houtem J. and Tan F. A prospective study of the Jenkins Activity Survey as a risk indicator for coronary heart disease in The Netherlands. *J Chron Dis* 1987;40:959-965.
3. Bosma A. A cross-cultural comparison of the role of some psychosocial factors in the etiology of coronary heart disease. Dissertatie. Maastricht, 1994.
4. Alonzo A, Simon A and Feinleib M. Prodromata of myocardial infarction and sudden death. *Circulation* 1975;52:1056-1062.
5. Selye H. Stress. Utrecht (Spectrum), 1978.
6. Appels A, Hoppener P, and Mulder P. A questionnaire to assess premonitory symptoms of myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1987;17:15-24.
7. Diest R van and Appels A. Vital exhaustion and depression: a conceptual study. *J. Psychosom Res* 1991;35:535-544.
8. Appels A and Mulder P. Excess fatigue as a precursor of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1988;9:758-764.
9. Falger PJ and Schouten EW. Exhaustion, psychological stressors in the work environment, and acute myocardial infarction in adult men. *J Psychom Res* 1992;36:777-786.
10. Falger P.R.J. Life-span development and myocardial infarction: an epidemiological study. Dissertatie. Maastricht, 1989.
11. Otten F. De rol van enige psychosociale factoren in het ontstaan van een hartinfarct. Dissertatie. Maastricht, 1993.
12. Appels A and Otten F. Exhaustion as precursor of cardiac death. *Br J Clin Psychol* 1992;31:351-356.
13. Meesters C. Hostility and Vital Exhaustion as risk indicators of myocardial infarction. Dissertatie, Maastricht, 1995.
14. Appels A, Falger PRJ and Schouten EGW. Vital exhaustion as risk indicator of myocardial infarction in women. *J Psychom Res* 1993;37: 881-890.

15. De Vos Y. Slaapklachten in de periode voorafgaande aan het hartinfarct. Dissertatie. Maastricht 1994.
16. Appels A and Schouten E. Waking up exhausted as risk indicator of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:395-398.
17. Appels A, Golombek B, Gorgels A, De Vreede J and van Breukelen G. Behavioral riskfactors of sudden cardiac arrest. *J Psychosom Res* 2000;48:463-469.
18. Kop WJ, Appels A, Mendes de Leon CF, de Swart H and Bär FW. Vital exhaustion predicts new cardiac events after successful coronary angioplasty. *Psychosom Med* 1994;56:281-287.
19. Mendes de Leon CF, Kop WJ, de Swart HB, Bär FW and Appels A. Psychosocial characteristics and recurrent events after percutaneous transluminal coronaryangioplasty. *Am J Cardiol* 1996;77:252-255.
20. Bages N, Appels A and Falger PR. Vital exhaustion as a risk factor of myocardial infarction in Venezuela. *Int J Beh Med.* 1999;6:279-290.
21. Bages N, Falger PR, Perez MG and Appels A. Vital Exhaustion measures and their associations with coronary heart disease risk factors in a sample of spanish-speakers. *Psychology and Health* 2000;15:787-800.
22. Barefoot J, Prescott E, Gronbaek P, Schnohr P, Jensen G and Schroll M. Depressive symptoms and long term health risk. Poster presented at the 60th meeting of the American Psychosomatic Society. Barcelona, 2002.
23. Koertge J, Wamala SP, Janszky I, Ahnve S, Al-Khalili F, Blom M, Chesney M, Sundin O, Svane B and Schenck-Gustafson K. Vital Exhaustion and recurrence of CHD in women with acute myocardial infarction. *Psychology, Health and Medicine* 2002;7:117-126.
24. Kristenson M, Kucinskiene, Bergdahl B, Calkauskas H, Urmonas V and Orth Gomer K. Increased Psychosocial strain in Lithuanian versus Swedish Men. The Livicordia Study. *Psychosom Med* 1998;60:277-282.
25. Carinci F, Nicolucci A, Ciampi A, Labbrozzi D, Bettinardi O, Zotti AM and Tognoni G. Role of interactions between psychological and clinical factors in determining 6-month mortality among patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1997;18: 835-845.
26. Kopp MS, Falger PRJ, Appels A and Szedmak S. Depressive symptomatology and vital exhaustion are differentially related to behavioral risk factors for coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine* 1998;60:752-758.

27. Lulofs R. Stress reactivity, Type A behavior and vital exhaustion. Dissertatie, Maastricht 1990.
28. Henry JP and Stephens PM. Stress, Health and the social environment. A sociobiological approach to medicine. New York (Springer), 1977.
29. Chrousos GP. The Hypothalamic-pituitary- adrenal axis and immune mediated inflammation. *NEJM*. 1995;332:1351-1362.
30. Melnick JL, Adam E and Debakaye ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Europ Heart Journal* 1993;14 (suppl K):30-38.
31. Nicolson NA and van Diest R. Salivary cortisol patterns in vital exhaustion. *J Psychosom Res* 2000;49:335-342.
32. Keltikangas-Järvinen L, Raikkonen K and Hartanen A. Type A behavior and Vital exhaustion as related to metabolic hormonal variables of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Behavioral Medicine* 1996;22:15-23.
33. Keltikangas-Järvinen L, Raikkonen K and Adlercreutz H. Response of the Pituitary-Adrenal axis in terms of type A behavior, Hostility and Vital Exhaustion in healthy middle aged men. *Psychology and Health* 1997;12:533-542.
34. Kop WJ, Hamulyak K, Pernot C and Appels A. Relationship of blood coagulation and fibrinolysis to Vital Exhaustion. *Psychosom Med*. 1997;60:352-358.
35. Diest R van, Hamulyak K, Kop WJ, van Zandvoort C, and Appels A. Diurnal variations in coagulation and fibrinolysis in Vital Exhaustion. *Psychosom Med* 2002;64:787-792.
36. Appels A, Bär F, Bär J, Bruggeman C and de Baets M. Inflammation, depression and coronary artery disease. *Psychosom Medicine* 2000;62:601-605.
37. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Waiston J, Newman A, Hirsch C and Tracy RP. Inflammation and coagulation factors in persons >65 years with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:419-424.
38. Van der Ven A, van Diest R, Hamulyak K, Maes M, Bruggeman CA, and Appels A. Herpes viruses, cytokines, and altered hemostasis in vital exhaustion. *Psychosom Med* (in press).
39. Diest R van and Appels A. Sleep physiological characteristics of exhausted Men. *Psychosom Med* 1994;56:28-35.

40. Watanabe T, Sugiyama Y, Sumi Y, Watanabe M, Takeuchi K, Kobayashi F and Kono K. Effects of Vital Exhaustion on cardiac autonomic nervous function assessed by heartrate variability at rest in middle-aged male workers. *Int J Beh Med.* 2002;9:68-75.
41. Appels A, Bär FW, Lasker J, Flamm U and Kop WJ. The effect of a psychosocial intervention program on the risk of a new cardiac event after angioplasty. A feasibility study. *J Psychosom Res* 1997;43:209-217.
42. Powell LH. The Hook: a metaphor for gaining control of emotional reactivity. In: Allen R and Scheidt S. (eds) *Heart and Mind. The practice of cardiac Psychology.* (American Psychological Association), Washington DC 1996.
43. Van Dixhoorn J. *Ontspanningsinstructie. Principes en oefeningen.* Maarssen (Elsevier/Bunge), 1998.