

Chronischevermoeidheidssyndroom: een psychoneuro-immunologisch perspectief

B. VAN HOUDENHOVE, C.J. HEIJNEN

SAMENVATTING Dit artikel belicht de bijdrage die de psychoneuro-immunologie kan leveren in de zoektocht naar de 'oorzaak' van het chronischevermoeidheidssyndroom (CVS). Meerdere studies wijzen erop dat psychosociale en fysieke stress een belangrijke predisponerende, uitlokkende en/of in stand houdende rol kunnen spelen bij CVS. Op grond hiervan wordt recent onderzoek besproken naar de stressgebonden pathofysiologische mechanismen van de ziekte. Hoewel er sterke aanwijzingen bestaan voor een hypofunctionele stressrespons, een hyperactieve immuunrespons en stoornissen in de interactie tussen beide, zijn de bevindingen niet consistent. Om de pathofysiologie van CVS verder te ontrafelen zijn longitudinale studies nodig, en de concepten 'sickness respons' en 'sickness behavior' kunnen hierbij een belangrijke heuristische functie vervullen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 603-610]

TREFWOORDEN chronischevermoeidheidssyndroom, psychoneuro-immunologie, stress

Klachten over persisterende of steeds terugkerende fysieke en mentale uitputting, sterk gedaalde belastbaarheid, herstelproblemen, en diffuse pijn en pijnovergevoeligheid in spieren en/of gewrichten komen zeer vaak voor, zowel in de algemene bevolking als in diverse medische settings. Wanneer de patiënt voldoet aan bepaalde symptoomcriteria (Fukuda e.a. 1994) kan men bij afwezigheid van een somatische of psychiatrische ziekteoorzaak de diagnose 'chronischevermoeidheidssyndroom' (CVS) stellen.

Aangenomen wordt dat de prevalentie van CVS varieert tussen 0,1-0,4%, maar in een recente Amerikaanse populatiestudie kwam men tot een percentage van 2,54 van de bevolking (Reeves e.a. 2007). Er lijden 3 tot 4 maal zoveel vrouwen als mannen aan de ziekte. De overlap met andere functionele somatische syndromen, vooral fibromyalgie, is aanzienlijk (Van Houdenhove 2007).

In dit overzicht beschrijven wij het etiolo-

gisch en pathogenetisch onderzoek bij CVS. Eerst komen bevindingen aan de orde over de rol die psychosociale en fysieke stress kunnen spelen als predisponerende, uitlokkende en versterkende of in stand houdende factoren van CVS. Vervolgens gaan wij dieper in op de bijdrage die de psychoneuro-immunologie kan leveren tot het beter begrijpen van de pathofysiologie van de aandoening.

STRESS EN DE ETIOLOGIE VAN CVS

Stress als predisponerende factor

Talrijke patiënt-controlestudies hebben aangetoond dat vroegkinderlijke traumatische ervaringen (verwaarlozing, mishandeling of misbruik) frequenter worden gerapporteerd door patiënten met chronische pijnklachten en vooral fibromyalgie (voor een review, zie Davis e.a. 2005). Recenter

onderzoek bij patiënten met chronische vermoeidheid lijkt in dezelfde richting te wijzen. Zo kwam men in twee populatiestudies tot de conclusie dat blootstelling aan traumatische ervaringen het risico op CVS met een factor 3 tot 8 vermenigvuldigt (Heim e.a. 2006; 2009).

Ook zijn er aanwijzingen dat de kwetsbaarheid voor CVS gedeeltelijk bepaald is door genen die een rol spelen in de stressrespons, en vooral in het functioneren van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors (HPA)-as (Rajeevan e.a. 2007).

Stress als uitlokkende factor

Diverse fysieke stressoren, zoals virale infecties, langdurige slaapstoornissen, operaties en fysieke trauma's gaan vaak vooraf aan het ontstaan van CVS (Hickie e.a. 2006). De klinische ervaring en retrospectieve studies suggereren dat dit ook geldt voor negatieve levensgebeurtenissen (Hatcher & House 2003; Theorell e.a. 1999) en persoonlijk relevante dagelijkse beslomeringen (Van Houdenhove e.a. 2002). Prospectieve studies op dit vlak blijven echter schaars (Hempel e.a. 2008; Kato e.a. 2006).

Ten slotte, in welke mate traumatische stressoren of posttraumatische stressstoornis aan CVS voorafgaan, blijft op dit moment nog onduidelijk (Heim e.a. 2006; Van Houdenhove 2006).

Stress als versterkende of onderhoudende factor

Veel patiënten met CVS rapporteren dat hun klachten toenemen als ze zich fysiek of psychisch te veel belast voelen (Andersen e.a. 2007). Bovendien kunnen perceptueel-cognitieve factoren, zoals rigide somatische attributies (Deale e.a. 1998) en neiging tot 'catastroferen' (Sohl & Friedberg 2008) stressverhogend werken en aldus de evolutie van de aandoening negatief beïnvloeden.

Ook persoonlijkheidsfactoren kunnen via het genereren van stress een versterkende en onderhoudende rol spelen (Van Geelen e.a. 2007). Een interessant onderzoekstraject daarbij is overmatige 'actiegerichtheid' bij patiënten met CVS

(Van Houdenhove e.a. 2001), waarvoor recent bij prospectief onderzoek sterke aanwijzingen werden gevonden (Harvey e.a. 2008). Deze actiegerichtheid kan samenhangen met maladaptief perfectionisme (Luyten e.a. 2006) en met een tendens tot persisteren (Van Campen e.a. 2009). Deze persoonlijkheidsfactor speelt vermoedelijk een rol in de moeilijke acceptatie van de ziekte (Van Damme e.a. 2006), evenals in het 'zaagtaand'- of 'alles-of-niets'-activiteitenpatroon van veel patiënten met CVS (Van Houdenhove e.a. 2001), met lagere levenskwaliteit en minder kans op herstel als gevolg.

Ten slotte is er frequent sociaal onbegrip voor de ziekte, hetgeen veel extra stress voor de patiënt met zich meebrengt (Edwards e.a. 2007); vooral wanneer het onbegrip uitgaat van artsen of medische controle-instanties (Page & Wessely 2003).

STRESS EN DE PATHOFYSIOLOGIE VAN CVS

Hoewel de rol van stress in de etiologie van CVS steeds duidelijker wordt, blijven de stressgerelateerde ziektemechanismen nog grotendeels onbegrepen. Onderzoek is gedaan naar mogelijke afwijkingen in het neuro-endocriene systeem (vooral de HPA-as), het immuunsysteem en de communicatie tussen beide.

Stoornissen in de hypothalamus-hypofyse-bijnieras?

De HPA-as is niet alleen een belangrijke regulator van metabole activiteit zoals de gluconeogenese, maar ook een cruciaal stressregulerend systeem. Als reactie op een acute stressor wordt, via een hormonale kettingreactie, de secretie van cortisol door de bijnierschors gestimuleerd, waarna een negatieve feedbackkoppeling de HPA-activiteit weer afremt via binding van cortisol aan de glucocorticoïdreceptoren (GR) in de hersenen. Een herhaalde of chronisch verhoogde activatie van de HPA-as kan ongunstige fysiologische effecten hebben en onder meer leiden tot een verstoorde regulatie van dit feedbacksysteem (Miller e.a. 2007; Raison & Miller 2003). De werking van dit systeem

kan men onderzoeken met de dexamethasonsuppressietest (DST), die dan ook wordt beschouwd als een belangrijke biomarker voor de functionaliteit van de HPA-as (Holsboer & Barden 1996).

Een van de hypothesen bij CVS is dat de activiteit van de HPA-as verlaagd is, mogelijk na een voorafgaande chronische verhoging. Daardoor wordt minder cortisol geproduceerd, wat een verandering teweegbrengt in de gevoeligheid van de GR in verschillende orgaansystemen, met inbegrip van het immuunsysteem (bijvoorbeeld GR op monocyten en T-cellen). De extreme vermoeidheid, het trage herstel na inspanning en de veranderde pijngevoeligheid van patiënten met CVS zouden hierop kunnen berusten. Op de mogelijke mechanismen hiervan zullen we later meer in detail ingaan.

Men heeft verschillende methoden gebruikt om een HPA-ashypofunctie bij patiënten met CVS te onderzoeken, zoals het meten van cortisol in het plasma op specifieke tijdstippen, in 24-uursurine (vrij cortisol) en in speeksel. Cortisolsecretie heeft een dag-nachtritme met lage niveaus tijdens de nacht en een sterke stijging in de ochtend. De snelle stijging onmiddellijk na het ontwaken (*cortisol awakening response* of CAR) is een veelgebruikte maat in onderzoek naar de HPA-as en wordt gezien als een indicator van de capaciteit van de bijnier om cortisol te produceren. Afwijkingen in de CAR worden vaak gerapporteerd in situaties van stress en bij verschillende stressgerelateerde aandoeningen (Clow e.a. 2004).

Bij volwassen patiënten met CVS zijn inderdaad lichte afwijkingen van de HPA-as gerapporteerd, die duiden op mild hypocortisolisme en verhoogde negatieve feedback zoals gemeten met DST met een lage dosis (Van Den Eede e.a. 2007). Dit zou erop kunnen wijzen dat bij patiënten met CVS, via de GR in de hersenen, de HPA-asactiviteit te sterk onderdrukt wordt ('supersuppressie'). Onze Utrechtse onderzoeksgroep kon echter bij adolescenten met CVS niet aantonen dat de productie van cortisol verlaagd is (Ter Wolbeek e.a. 2007a). Hier komen we nog op terug.

Gestoorde immuunrespons?

Rekening houdend met het feit dat virale infecties, bijvoorbeeld mononucleosis infectiosa, vaak voorafgaan aan CVS, heeft men veel aandacht besteed aan een gewijzigde activiteit van het immuunsysteem als mogelijke pathofysiologische basis van de aandoening. Het blijft echter onduidelijk hoe kleine veranderingen in basale immuunactiviteit klachten zoals vermoeidheid en abnormale pijngevoeligheid teweeg kunnen brengen.

Recent psychoneuro-immunologisch onderzoek biedt hier mogelijk duidelijkheid over. Activatie van het immuunsysteem door een infectie of weefselschade induceert de productie van cytokines door leukocyten. Cytokines reguleren niet alleen de communicatie tussen de verschillende componenten van het immuunsysteem, maar geven ook signalen aan andere orgaansystemen, inclusief het centrale zenuwstelsel. Cytokines worden overigens ook door andere orgaansystemen zoals de lever, de nier en de spieren aangemaakt.

Uit dierexperimenteel onderzoek is bekend dat vooral pro-inflammatoire cytokines zoals interleukine (IL)-1, tumornecrosisfactor (TNF)- α , IL-6 en het belangrijke antivirale cytokine interferon (IFN)- α diverse veranderingen kunnen induceren. Deze worden samengevat onder de noemer 'cytokinegeïnduceerde ziekterespons' en omvatten onder andere vermoeidheid, futloosheid, gedaalde stemming, griepachtig malaisegevoel, verminderde cognitieve functie, verminderde eetlust, veranderingen in slaappatroon, verminderde sociale interactie, verhoogde gevoeligheid voor pijn (hyperalgesie en allodynie) en depressieve klachten (Dantzer e.a. 2008). Deze *sickness respons* (ziektterespons) – tot nu toe gebruikt men meestal de Engelse term – kan men zien als een functionele adaptieve respons, gericht op het conserveren van de energie die nodig is voor koorts en de afweerreactie, waarbij het individu zich terugtrekt (*sickness behavior*), wat de kans op verspreiding van de infectie binnen de populatie vermindert.

Echter, zoals het geval voor de meeste regulatiesystemen, kan deze ziekterespons ook maladaptief worden. Er zijn aanwijzingen dat dit gebeurt bij CVS. Humaan onderzoek heeft laten zien dat behandeling met cytokines (zoals IFN- α) bij patiënten met chronische hepatitis C of melanoom leidt tot depressieve verschijnselen, vermoeidheid en cognitieve klachten die een verrassende gelijkenis vertonen met het klachtenpatroon van CVS. Interessant is ook dat de neurovegetatieve en cognitieve aspecten (vermoeidheid en concentratieproblemen) niet reageerden op behandeling met antidepressiva, terwijl de affectieve klachten wel verminderden. Deze bevindingen suggereren dat cytokines weliswaar verantwoordelijk zijn voor het cluster van sickness-symptomen, maar dat er verschillende mechanismen betrokken zijn bij het tot uiting komen van de stemmingsveranderingen en de overige klachten (Capuron & Miller 2004; Jones 2008).

Onderzoek naar de rol van cytokines bij patiënten met een depressie toont op consistente wijze een lichte verhoging aan van circulerende pro-inflammatoire cytokines, in de literatuur vaak laaggradige ontsteking genoemd (Raison e.a. 2006). Het cytokineonderzoek bij patiënten met CVS daarentegen heeft eerder inconsistente bevindingen opgeleverd (Lyll e.a. 2003). Sommige studies laten een positieve correlatie zien tussen vermoeidheid en de productie van de pro-inflammatoire cytokines IL-6 of TNF- α door monocytten (Gaab e.a. 2005). Andere onderzoekers echter rapporteren een verhoogde productie van de anti-inflammatoire cytokines IL-4 en IL-10 door leukocyten (Skowera e.a. 2004; Ter Wolbeek e.a. 2007b; 2008).

Dit type van onderzoek wordt sterk belemmerd doordat cytokinewaarden in de circulatie erg laag zijn, waardoor met de huidige meetmethoden de meeste van deze stoffen slechts bij een deel van de populatie kunnen worden aangetoond. Kortom, de betrouwbaarheid van deze bepalingen voor het vergelijken van patiëntengroepen is niet groot. Een andere mogelijke negatief interfererende factor blijft de diagnosestelling van CVS, die

nog steeds berust op het registreren van – per definitie subjectieve – symptomen, zonder objectief meetbare biologische marker.

Gestoorde interactie tussen HPA-as en immuunsysteem?

Activatie van de HPA-as treedt niet alleen op tijdens psychosociale stress, maar ook door fysieke stress, bijvoorbeeld een infectie waarbij de immuunrespons geactiveerd wordt (Elenkov & Chrousos 2006). De HPA-ashormonen die hierbij vrijkomen (met name cortisol en adenocorticotrop hormoon of ACTH) hebben een remmende werking op de immuunrespons, en houden deze als het ware ‘in toom’. Wanneer – zoals we reeds bespraken – de productie van cortisol verlaagd is, heeft dit tot gevolg dat het immuunsysteem abnormaal actief blijft en ontstekingsprocessen kunnen ontsporen.

Wij en andere onderzoekers hebben gesugereerd dat een verstoorde interactie tussen de HPA-as en het immuunsysteem bij zou kunnen dragen aan de pathofysiologie van aandoeningen zoals CVS (Kavelaars e.a. 2000; Van Houdenhove e.a. 2009). Dergelijke ‘systeembiologische’ verstoringen kunnen tot uiting komen in veranderde cortisolafgifte, veranderde cytokineproductie en veranderde gevoeligheid van receptoren voor cortisol in het immuunsysteem. Er zijn al aanwijzingen dat de gevoeligheid van GR in het immuunsysteem kan veranderen tijdens of na chronische of intense stress (Raison & Miller 2003; Yehuda e.a. 2004). Bij patiënten met posttraumatische stressstoornis (PTSS) was de inhibitie van T-celproliferatie door dexamethason verminderd in vergelijking met die bij een controlegroep, wat een verminderde glucocorticoïdgevoeligheid van deze immuuncellen suggereert (De Kloet e.a. 2007). Ook bij patiënten met klinisch gediagnosticeerde burn-out werd een relatie tussen uitputtingsgevoel en verminderde glucocorticoïdgevoeligheid van monocytten beschreven (Wirtz e.a. 2003).

Bij patiënten met CVS werden eveneens stoornissen gevonden in de respons van het

immuunsysteem op GR-stimulatie, maar de resultaten zijn niet eenduidig. Bij volwassen patiënten werd een versterkte remming van T-celproliferatie en van de productie van cytokines door dexamethason vastgesteld (Visser e.a. 2001). Bij adolescenten met CVS werd daarentegen een verminderde remming van T-celproliferatie gevonden, wat zou kunnen wijzen op een verminderde functie van de GR op T-cellen (Kavelaars e.a. 2000).

Een belangrijke beperking van de genoemde studies is dat bij de betrokken patiënten vaak CVS al langere tijd geleden was gediagnosticeerd. Daardoor is het niet mogelijk na te gaan wat de bijdrage van de gevonden veranderingen is aan het ontstaan of beloop van CVS.

Longitudinaal onderzoek

Om die reden zette onze Utrechtse onderzoeksgroep recent een longitudinaal onderzoek op om na te gaan of er aanwijzingen zijn voor veranderingen in de activiteit van de HPA-as, het immuunsysteem en de gevoeligheid van leukocyten voor regulatie door dexamethason (GR-functie) bij ernstig vermoeide adolescenten in vergelijking met niet-vermoeide leeftijdgenoten. Om te beginnen stelden wij bij een ‘gezonde’ groep van vrouwelijke scholieren, tot onze verrassing, vast dat ruim 20% van de meisjes een hoge vermoeidheid aangaf op de *Checklist Individual Strength* (CIS-20), vergelijkbaar met de vermoeidheidsscore van patiënten met CVS. Voor jongens lag dit percentage veel lager (ruim 6%). Deze getallen bleven stabiel bij 3 herhaalde metingen gedurende 1 jaar (Ter Wolbeek e.a. 2006).

Opvallend was verder dat een subgroep van langdurig vermoeide deelnemers afwijkingen vertoonde in de gevoeligheid van T-cellen voor remming van de proliferatie door dexamethason, wat overeenkwam met onze eerdere bevindingen bij adolescente patiënten met CVS (Kavelaars e.a. 2000; Ter Wolbeek e.a. 2008). Daarnaast vonden we bij ernstig vermoeide meisjes met een verhoogde score op angst- of depressievragenlijsten een veranderd cytokinepatroon. Deze groep liet namelijk

een verhoogde productie zien van het anti-inflammatoire IL-10 en een verlaging van de verhouding tussen IFN- γ en IL-10. Ook deze verandering was vergelijkbaar met wat we vaststelden bij een kleine groep jonge patiënten met CVS (Ter Wolbeek e.a. 2007b).

Samengevat: wij konden bij ernstige vermoeidheid in een ‘gezonde’ populatie van adolescenten nog niet de immunologische verstoringen aantonen die in de literatuur vaak worden gerapporteerd bij patiënten met CVS. Echter, wanneer wij binnen de groep ernstig vermoeide meisjes een selectie maakten op basis van angst en depressieve klachten, zagen we wel degelijk een subgroep met een verstoorde cytokinebalans en een verlaagde GR-functie op leukocyten. Dit is een patroon dat overeenkomt met dat van een groep meisjes bij wie de klinische diagnose ‘CVS’ was gesteld. vervolgonderzoek zal moeten uitwijzen of deze constellatie van symptomen bij deze ‘kwetsbare’ meisjes zal uitmonden in de ontwikkeling van CVS of gerelateerde ziektebeelden.

CONCLUSIES

Hoewel stress – zowel van psychosociale als fysieke aard – in belangrijke mate betrokken is bij het ontstaan en voortbestaan van CVS, zijn de exacte pathofysiologische mechanismen nog grotendeels onbekend. Een verstoorde communicatie tussen het hormonale systeem en het immuunsysteem, en het psychoneuro-immunologisch concept van *sickness respons* en *sickness behavior* komen echter steeds duidelijker naar voren als basis om deze mechanismen te onderzoeken en om te proberen er een verklaring voor te vinden. Hierbij staat centraal dat een (lichte) chronische ontregeling in de balans van de productie van cytokines kan leiden tot een cluster van fysieke klachten en gedragsymptomen die sterk lijkt op het klachtenbeeld dat patiënten met CVS rapporteren.

Sensitatie van stressregulerende systemen door vroegkinderlijke traumatische ervaringen, chronische psychosociale stress in het latere leven (voor en na het ontstaan van de ziekte), en fysieke

processen zoals een infectie, weefselschade of slaapstoornissen zouden hierbij een predisponerende, uitlokkende en onderhoudende rol kunnen spelen.

Welke mechanismen ervoor zorgen dat deze constellatie van symptomen uiteindelijk een chronische vorm aanneemt, is de cruciale vraag. Genetische factoren en kwetsbaarheid voor de gevolgen van traumatische stimuli zouden hierbij betrokken kunnen zijn.

LITERATUUR

- Andersen, M.M., Permin, H., & Albrecht, F. (2007). Nine-year follow-up of Danish chronic fatigue syndrome (CFS) patients: impact on health, social, vocational, and personal lives. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 14, 7-19.
- Campen, E. Van, Van Den Eede, F., Moorkens, G., e.a. (2009). Use of the Temperament and Character Inventory (TCI) for assessment of personality in chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics*, 50, 147-154.
- Capuron, L., & Miller, A.H. (2004). Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biological Psychiatry*, 56, 819-824.
- Clow, A., Thorn, L., Evans, P., e.a. (2004). The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*, 7, 29-37.
- Damme, S. Van, Crombez, G., Van Houdenhove, B., e.a. (2006). Quality of life in patients with chronic fatigue syndrome: the role of acceptance. *Journal of Psychosomatic Research*, 61, 595-599.
- Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., e.a. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews of Neuroscience*, 9, 46-56.
- Davis, D.A., Luecken, L.J., & Zautra, A.J. (2005). Are reports of childhood abuse related to the experience of chronic pain in adulthood? A meta-analytic review of the literature. *Clinical Journal of Pain*, 21, 398-405.
- Deale, A., Chalder, T., & Wessely, S. (1998). Illness beliefs and treatment outcome in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 45, 77-83.
- Edwards, C.R., Thompson, A.R., & Blair, A. (2007). An 'overwhelming illness': women's experiences of learning to live with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of Health Psychology*, 12, 203-214.
- Eede, F. Van Den, Moorkens, G., Van Houdenhove, B., e.a. (2007). HPA axis function in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology*, 55, 112-120.
- Elenkov, I.J., & Chrousos, G.P. (2006). Stress system - organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*, 13, 257-267.
- Fukuda, K., Straus, S.E., Hickie, I., e.a. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Annals of Internal Medicine*, 121, 953-959.
- Gaab, J., Rohleder, N., Heitz, V., e.a. (2005). Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 188-198.
- Geelen, S.M. Van, Sinnema, G., Hermans, H.J., e.a. (2007). Personality and chronic fatigue syndrome: methodological and conceptual issues. *Clinical Psychology Review*, 27, 885-903.
- Harvey, S.B., Wadsworth, M., Wessely, S., e.a. (2008). Etiology of chronic fatigue syndrome: testing popular hypotheses using a national birth cohort study. *Psychosomatic Medicine*, 70, 488-495.
- Hatcher, S., & House, A. (2003). Life events, difficulties and dilemmas in the onset of chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Psychological Medicine*, 33, 1185-1192.
- Heim, C., Wagner, D., Maloney, E., e.a. (2006). Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1258-1266.
- Heim, C., Nater, U.M., Maloney, E., e.a. (2009). Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: association with neuroendocrine dysfunction. *Archives of General Psychiatry*, 66, 72-80.
- Hempel, S., Chambers, D., Bagnall, A.M., e.a. (2008). Risk factors for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic scoping review of multiple predictor studies. *Psychological Medicine*, 38, 915-926.
- Hickie, I., Davenport, T., Wakefield, D., e.a. (2006). Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*, 333, 575.
- Holsboer, F., & Barden, N. (1996). Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews*, 17, 187-205.
- Houdenhove, B. Van (2006). Psychiatric comorbidity and chronic fatigue syndrome. *The British Journal of Psychiatry*, 188, 395.
- Houdenhove, B. Van (2007). Functionele somatische syndromen gekenmerkt door stressintolerantie en pijnovergevoeligheid. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 63, 121-126.
- Houdenhove, B. Van, Neerinx, E., Onghena, P., e.a. (2001). Premorbid 'overactive' lifestyle in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: an etiological factor or proof of good citizenship? *Journal of Psychosomatic Research*, 51, 571-576.
- Houdenhove, B. Van, Neerinx, E., Onghena, P., e.a. (2002). Daily has-

- sles reported by chronic fatigue syndrome and fibromyalgia patients in tertiary care: A controlled quantitative and qualitative study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 71, 207-213.
- Houdenhove, B. Van, Van Den Eede, F., & Luyten, P. (2009). Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a 'crash' in the stress system? *Medical Hypotheses*, 72, 701-705.
- Jones, J.F. (2008). An extended concept of altered self: chronic fatigue and post-infection syndromes. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 119-129.
- Kato, K., Sullivan, P.F., Evengard, B., e.a. (2006). Premorbid predictors of chronic fatigue. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1267-1272.
- Kavelaars, A., Kuis, W., Knook, L., e.a. (2000). Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 692-696.
- Kloet, C.S. de, Vermetten, E., Bikker, A., e.a. (2007). Leukocyte glucocorticoid receptor expression and immunoregulation in veterans with and without post-traumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry*, 12, 443-453.
- Luyten, P., Van Houdenhove, B., Cosyns, N., e.a. (2006). Are patients with chronic fatigue syndrome perfectionistic – or were they? A case-control study. *Personality and Individual Differences*, 40, 1473-1483.
- Lyll, M., Peakman, M., & Wessely, S. (2003). A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 55, 79-90.
- Miller, G.E., Chen, E., & Zhou, E.S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133, 25-45.
- Page, L.A., & Wessely, S. (2003). Medically unexplained symptoms: exacerbating factors in the doctor-patient encounter. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96, 223-227.
- Raison, C.L., Capuron, L., & Miller, A.H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27, 24-31.
- Raison, C.L., & Miller, A.H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 1554-1565.
- Rajeevan, M.S., Smith, A.K., Dimulescu, I., e.a. (2007). Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *Genes Brain and Behaviour*, 6, 167-176.
- Reeves, W.C., Jones, J.F., Maloney, E., e.a. (2007). Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Population Health Metrics*, 85, 5.
- Skowera, A., Cleare, A., Blair, D., e.a. (2004). High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, 135, 294-302.
- Sohl, S.J., & Friedberg, F. (2008). Memory for fatigue in chronic fatigue syndrome: relationships to fatigue variability, catastrophizing, and negative affect. *Behavioral Medicine*, 34, 29-38.
- Theorell, T., Blomkvist, V., Lindh, G., e.a. (1999). Critical life events, infections, and symptoms during the year preceding chronic fatigue syndrome (CFS): an examination of CFS patients and subjects with a nonspecific life crisis. *Psychosomatic Medicine*, 61, 304-310.
- Visser, J., Lentjes, E., Haspels, I., e.a. (2001). Increased sensitivity to glucocorticoids in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome patients, without evidence for altered density or affinity of glucocorticoid receptors. *Journal of Investigative Medicine*, 49, 195-204.
- Wolbeek, M. ter, van Doornen, L.J., Kavelaars, A., e.a. (2006). Severe fatigue in adolescents: a common phenomenon? *Pediatrics*, 117, e1078-1086.
- Wolbeek, M. ter, van Doornen, L.J., Coffeng, L.E., e.a. (2007a). Cortisol and severe fatigue: a longitudinal study in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 171-182.
- Wolbeek, M. ter, van Doornen, L.J., Kavelaars, A., e.a. (2007b). Longitudinal analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine production in severely fatigued adolescents. *Brain Behavior and Immunity*, 21, 1063-1074.
- Wolbeek, M. ter, van Doornen, L.J., Schedlowski, M., e.a. (2008). Glucocorticoid sensitivity of immune cells in severely fatigued adolescent girls: a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 375-385.
- Wirtz, P.H., von Känel, R., Schnorpfel, P., e.a. (2003). Reduced glucocorticoid sensitivity of monocyte interleukin-6 production in male industrial employees who are vitally exhausted. *Psychosomatic Medicine*, 65, 672-678.
- Yehuda, R., Golier, J.A., Yang, R.K., e.a. (2004). Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 55, 1110-1116.

AUTEURS

B. VAN HOUDENHOVE is als psychiater verbonden aan de Universitaire Ziekenhuizen Leuven en als buitengewoon hoogleraar Medische en Gezondheidspsychologie aan de Faculteit Geneeskunde, KU Leuven

C.J. HEIJNEN is neuro-immunoloog en als hoogleraar

Psychoneuro-immunologie verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Correspondentieadres: prof. dr. B. Van Houdenhove, Dienst Liaisonpsychiatrie, UZ Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, België.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-2-2009.

E-mail: boudewijn.vanhoudenhove@uz.kuleuven.ac.be.

SUMMARY

Chronic fatigue syndrome: a psychoneuroimmunological perspective – B. Van Houdenhove, C.J. Heijnen –

This article casts light on the contribution that psychoneuroimmunology can make in the search for the cause of chronic fatigue syndrome (CFS). Several studies suggest that psychosocial and physical stress may play an important predisposing, precipitating and perpetuating role in CFS. Moving on from these studies we now discuss recent research into the stress-related pathophysiological mechanisms of the illness. Although there is evidence for a hypofunctional stress response, a hyperactive immune response and disturbances in the interaction between both, the findings are not consistent. Longitudinal studies are needed to unravel the pathophysiology of CFS still further. In such studies the concept of ‘sickness response’ and ‘sickness behaviour’ may perform an important heuristic function.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)8, 603-610]

KEY WORDS chronic fatigue syndrome, psychoneuroimmunology, stress