HPA-neurobilantest voor de diagnose van burn-out

Margot Verheyen, KUL

Promotor: prof. B. Schoenmakers, KUL

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2016-2018]

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

HPA-neurobilantest voor de diagnose van burn-out.
HAIO: Margot Verheyen
promotor: prof. B. Schoenmakers (KUL)

Context
Burn-out is een actueel onderwerp zowel in de onderzoekswereld, media als maatschappij. Hoewel er veel onduidelijkheid heerst over zowel de definitie van de term als over diagnostiek, is burn-out een reëel probleem met ernstige gevolgen voor de gezondheid van werknemers, het bedrijfsleven en de maatschappij. Ondanks de aspecifieke en heterogene klinische presentatie van burn-out, is er een trend merkbaar vanuit zowel de wetenschappelijke wereld als de maatschappij om deze klinische entiteit te erkennen als nosologische categorie. In een poging dit te staven, wordt er meer en meer gezocht naar de neuro-endocrinologische achtergrond van deze pathologie.

Onderzoeksvraag
In dit onderzoek wordt nagegaan of de HPA-neurobilantest een voorspellende waarde heeft voor burn-out in vergelijking met psychologische vragenlijsten als gouden standaard.

Methode
In dit kwantitatief observationeel onderzoek werd de HPA-neurobilantest vergeleken met gevalideerde vragenlijsten. Hierbij werdt ingehaakt op de usual care zonder interventie. Deelnemers werden via huisartsen gerecruteerd over heel Vlaanderen. 18 vragen werden geselecteerd uit verschillende gevalideerde psychologische vragenlijsten en konden online beantwoord worden via een KUL-websurvey. Voor de afname van de HPA-neurobilantest werd patiënten gevraag in thuissituatie een diurn-speekselprofiel bij te houden aangevuld door een eenmalige bloedafname voor bepaling van DHEA-S. Bekomen resultaten werden via multivariate regressie analyse vergeleken in SPSS.

Resultaten
In totaal namen 80 patiënten deel aan deze veldstudie. De groep bestond uit 23% mannen en 77% vrouwen. De gemiddeld leeftijd bedroeg 40 jaar, variërend tussen 22 en 55 jaar. Als uitkomst van de HPA-neurobilantest scoorde 43% in de categorie A (normale stressreactie), 28% in categorie B (fase I stressreactie met verhoogde HPA-as activiteit), 23% in categorie C (fase II stressreactie met verlaagde HPA-as activiteit), 1,35% in categorie D (fase III stressreactie met HPA-as uitputting) en 4% in categorie E (gedaalde stress-weerstand). In de multivariate regressie analyse bleken niet genoeg resutaten te beschikken over een hoog genoege significantie om deze correct te kunnen interpreteren.

Conclusie
De HPA-neurobilantest blijft volgens deze veldstudie de dag van vandaag niet bruikbaar voor de diagnose van burn-out. Het blijft een zoektocht om ‘meetbare’ factoren te vinden in de diagnostiek van deze pathologie en de vraag hierbij reist of we burn-out ooit echt gaan kunnen meten. Hoewel het neuro-endocrinologisch onderzoek in dit veld in volle evolutie is, raden de schrijvers van deze studie huisartsen aan om voorlopig de diagnose burn-out te stellen aan de hand van gevalideerde psychologische vragenlijsten.

Inhoudstabel

1. Dankwoord p.1

2. Literatuurstudie

2.1. burn-out: hoe meten? p.2

2.2. neuro-endocriene achtergond p.2

2.2.1. geschiedenis van stress-onderzoek p.2

2.2.2. fysiologische respons op acute stress p.3

2.2.3. HPA-as in basale omstandigheden p.3

2.2.4. DHEA-S, DHEA-S index, cortisol-DHEA-S ratio p.4

2.2.5. HPA-as dysfunctie bij psychische problemen p.4

2.2.6. adrenal fatigue p.5

2.3. HPA-neurobilantest p.6

2.3.1. cortisol-metingen p.6

2.3.2. DHEA-S meting p.7

2.3.3. cortisol/DHEA-S ratio p.7

2.3.4. testresultaten p.7

3. Veldonderzoek

3.1. inleiding p.8

3.2. methoden p.9

3.2.1. doelstelling p.9

3.2.2. onderzoekspopulatie: selectie en rekrutering p.9

3.2.3. vragenlijst als gouden standaard p.10

3.2.4 de HPA-neurobilantest p.11

3.2.5. verzamelen van data p.11

3.3. resultaten p.12

3.3.1. respondenten p.12

3.3.2. resultaten vragenlijst p.12

3.3.3. resultaten HPA-neurobilantest p.12

3.2.4. multivariate regressie analyse op basis van functietesten p.13

3.2.5. multivariate regressie analyse op basis van classificatie p.14

3.4. discussie p.15

3.4.1. voornaamste bevindingen p.15

3.4.2. zwakke punten p.16

3.4.3. aanbevelingen voor toekomstig onderzoek p.17

3.4.4. implicaties voor de dagelijkse praktijk p.17

3.5. conclusie p.17

4. Bijlagen

4.1. tabellen p.18

4.2. websurvey p.20

4.3. voorbeeld testresultaat HPA-neurobilantest p.22

4.4. goedkeuring ethische commissie p.23

5. Referenties

1. Dankwoord

Op de eerste plaats wil ik mijn promotor professor Birgitte Schoenmakers bedanken voor haar advies en hulp bij dit onderzoek. De tijd en energie die ze hierin heeft aangewend om me te helpen worden haar zeer in dank afgenomen. De snelheid waarmee ze haar positieve en constructieve feedback gaf zijn impressionant.

Mijn bedankingen gaan ook uit naar Dr. Wencel Top, klinisch bioloog en medisch directeur van het CMA, voor zijn advies en medewerking aan dit onderzoek. Zonder zijn steun zou had dit onderzoek niet uitgevoerd kunnen worden.

Verder wil ik mijn praktijkopleider, Dr. Dirk Hendriks, bedanken voor de begeleiding bij het opstellen van de onderzoeksvraag, de uitvoering van de masterproef en zijn kritische blik. Net zoals hij, verdienen ook de andere collega's van de opleidingspraktijk een bedankje voor hun deelname aan de studie.

Ik wil ook uitdrukkelijk mijn huisgenote Sin bedanken voor haar hulp en uitgebreide kennis rond SPSS. Zonder haar was het nooit gelukt.

Wie ik absoluut niet mag vergeten te bedanken zijn alle huisartsen en patiënten die aan deze studie hebben deelgenomen. Zonder hen zou de studie niet bestaan.

2. Literatuurstudie

In deze literatuurstudie wordt een samenvatting gegeven van de huidig gebruikte instrumenten om burn-out te diagnosticeren aangevuld met de huidige kennis rond de neuro-endocriene gevolgen van stress. Als laatste wordt er woord en uitleg gegeven over de analytiek van de HPA-neurobilantest. Voor verdere epidemiologie wordt verwezen naar de inleiding van dit onderzoek.

2.1. Hoe burn-out meten?

In de wetenschappelijke literatuur wordt notie gemaakt van een hele reeks psychologische vragenlijsten voor de diagnostiek en follow-up van burn-out. Een van de meest frequent gebruikte hiervan is de Maslach Burnout Inventory (MBI)(Schaufeli, Leiter, Maslach, & Jackson, 1996), een zelf-beoordelingsvragenlijst die ontwikkeld werd in de jaren tachtig burn-out opvat als een combinatie van emotionele uitputting, het hebben van een afstandelijke houding ten aanzien van het werk en verminderde persoonlijke bekwaamheid (Rafferty, Lemkau, Purdy, & Rudisill, 1986). Een voordeel van deze vragenlijst is dat hij uitgebreid gevalideerd is en tevens voor het Nederlandse en Vlaamse taalgebied genormeerd (Utrechtese Burnout Schaal – UBOS) (W. Schaufeli & Dierendonck, 2001). Van deze vragenlijst zijn drie versies beschikbaar die respectievelijk bestemd zijn voor mensen met contactuele beroepen, voor leerkrachten en voor de algemene populatie.

Enkele vragenlijsten worden buiten medische en paramedische beroepen ook frequent gebruikt in het bedrijfsleven. Een veel gebruikt voorbeeld hiervan is de need for recovery (NFR) questionnaire die vroege symptomen van uitputting op het werk opspoort en hiermee het risico op toekomstige psychische problemen inschat (van Veldhoven & Broersen, 2003). In deze vragenlijst wordt ervan uit gegaan dat overmatige inspanning in de werksfeer resulteert in een waaier van emotionele, cognitieve en gedragsmatige symptomen die omkeerbaar zijn waneer deze inspanning stopt. Hoe langer deze symptomatologie aanhoudt na de werkinspanning, hoe groter de kans op toekomstige psychische problemen. Een andere frequent gehanteerde vragenlijst is de COPSOQ-questionnaire (Kristensen, Hannerz, Høgh, & Borg, 2005). Deze vragenlijst maakt een inschatting van verschillende psychosociale factoren op het werk, stress, het algemeen welbevinden en enkele persoonlijkheidsfactoren. De resultaten ervan dienen naast risicoanalyse van psychische problemen vaak als praktisch aanknopingspunt voor verbetering op de werkvloer.

Domus medica ontwikkelde in 2012 een oriënterende tool voor huisartsen rond overspanning en burn-out. Deze tool werd opgedeeld in een korte oriënterende vragenlijst surmenage en aangevuld door twee uitgebreidere vragenlijsten rond werkdruk en persoonlijke copingstyle. Dit zijn echter geen genormeerde of gevalideerde vragenlijsten en die dienen enkel als checklist beschouwd te worden.

2.2. Neuro-endocrinologische achtergrond

2.2.1. Geschiedenis van stress-onderzoek

Hans Selye beschreef als eerste een neuro-endocrinologisch model voor stress in het menselijk lichaam in een brief aan het journal nature in 1936. Zijn experimenten met ratten leide tot de

erkenning van het "*general adaptation syndrome",* later door Selye zelf het "*stress adaptation syndrome"* genoemd dat bestaat uit een eerste alarmfase gevolgd door een weerstandfase en uitputtingsfase (Szabo, Tache, & Somogyi, 2012). Enkele jaren later was hij ook de eerste om de steroïdhormonen te beschrijven en bijgevolg ook hun rol in de fysiologische stress-respons (Sapolsky, Romero, & Munck, 2000). Hoewel nu veel van de voorgestelde theorieën van Selye niet helemaal correct bleken, was zijn werk rond stress een basis voor toekomstige wetenschappers. Opvallend is dat Selye als eerste aanhaalt dat de menselijke reactie op stress geen onderscheid maakt tussen fysieke en psychische stressoren.

2.2.2. Fysiologische respons op acute stress

De neuro-endocriene respons op stress is een excellent voorbeeld van een erg plastisch systeem dat snel reageert op homeostastische bedreigingen door zijn output ogenblikkelijk aan te kunnen passen (Herman et al., 2003). Ter hoogte van de paraventriculaire cellen van de hypothalamus wordt bij acute stress het corcicotroop releasing hormone (CRH) en arginine vasopressine vrijgesteld (AVP). Hierdoor wordt na de activering van orthosympatische zenuwcellen in de hypofyse pro-opiomelanocortin (POMC) in de anterieure corcicotrope cellen geactiveerd en bij gevolg het adenocorcicotroop hormoon (ACTH) gesecreteerd in de perifere bloedbaan. Dit op zijn beurt activeert receptoren op de bijniercortex die cortisol als eindproduct produceren (Ma, Levy, & Lightman, 1997). Cortisol heeft als pleiotrope modulator een belangrijk regulerend effect in het hele lichaam en beïnvloedt onder andere ontwaken, energie, metabole processen, immuniteit, inflammatoire systemen, gedrag en seksualiteit (Sapolsky et al., 2000).

De HPA-as kent een negatieve feedback-loop van cortisol op zijn eigen secretie. Dit als bescherming van langdurige blootstelling van weefsel aan kortdurende katabole en immunosuppressieve invloeden (Guilliams & Edwards, 2010).

2.2.3. HPA-as in basale omstandigheden

In basale omstandigheden kent de HPA-as een typisch circadiaan ritme. Bloedspiegels zijn hoog tijdens het ontwaken en bereiken een piek met 50 à 60% toename in het eerste half uur hierna. Na deze "cortisol awakening respons" (CAR) dalen de bloedspiegels snel om uiteindelijk een plateau te bereiken aan het einde van de dag (Adam & Kumari, 2009; Pruessner et al., 1997). Variatie in deze diurne curve is substantieel. Over de laatste 20 jaar is er veel interesse gekomen voor de individuele verschillen in dit diurn ritme. Onder andere visceraal vet wordt genoemd als factor die bijdraagt aan deze variatie (Herman et al., 2003). Hiernaast wordt er veel gepubliceerd rond de bijdrage van onder andere factoren uit genetica, neonatale ontwikkeling en psychosociale context (Brummelte et al., 2015; Buske-Kirschbaum et al., 2007; Griffiths & Hunter, 2014). Dit laatste valt buiten het bestek van deze literatuurstudie.

2.2.4. DHEA-S, DHEA-S index en cortisol/DHEA-S ratio

Naast cortisol als eindproduct van de HPA-cyclus zetten de bijnieren in respons op ACTH ook dehydroepiandosterone (DHEA) vrij, een hormoon dat in tweede fase geconverteerd wordt naar zijn sulfaat-vorm (DHEA-S). Beide steroïdhormonen hebben pregnonolone als precursor. DHEA-S fungeert eveneens als signaalmolecule en triggert een waaier van fysiologische mechanismen (Dong & Zheng, 2012; Stárka, Dušková, & Hill, 2015). In tegenstelling tot cortisol, bestaat er nog steeds een wetenschappelijke kennis-gap rond DHEA-S en staat het begrip van de exacte functie van dit stress-hormoon nog in zijn kinderschoenen. Er wordt gesuggereerd dat DHEA-S als antagonist van cortisol de fysiologische potentie hiervan vermindert om niet gewenste schade te voorkomen (Buoso et al., 2011; Karishma & Herbert, 2002). Straub et al. stelden in 2002 vast dat DHEA-S spiegels in het bloed dalen bij chronische stress waardoor er schade kan ontstaan aan onderliggende metabole processen (Straub et al., 2000). Suboptimale waarden van DHEA-S zijn onder meer aangetoond in patiënten met verschillende chronische ziekten, waaronder inflammatoire darmziekten, psychiatrische pathologie en chronische pijnsyndromen zoals fibromyalgie.

DHEA-S is in studieverband moeilijk te gebruiken gezien DHEA-S varieert met de leeftijd en geslacht. Om dit te probleem te omzeilen wordt vaak gewerkt met de DHEA-S index, zijnde het percentage ten opzichte van de mediane waarde gevonden in een populatie met eenzelfde leeftijd en geslacht. Hierbij wordt de cutoff gezet op 70% van de mediane waarde

In tegenstelling tot absolute cortisol niveaus, is de verhouding tussen de totale cortisol output en DHEA-S (cortisol/DHEA-S ratio) een betere predictor om de HPA-as functie te bepalen. De groeiende hoeveelheid literatuur rond dit onderwerp maakt dat deze ratio HPA-as dysfunctie beter kan diagnosticeren (Moriguchi Jeckel et al., 2009).

2.2.5. HPA-as dysfunctie bij psychische problemen

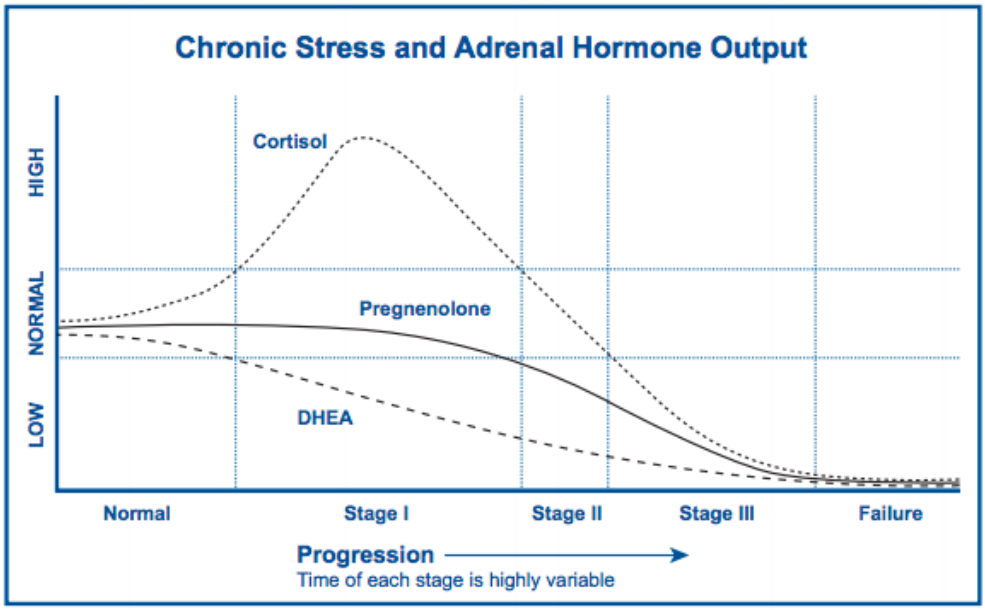
De laatste decennia is er veel gepubliceerd rond de relatie tussen verschillende psychische aandoeningen en HPA-as dysfunctie. Chrousos en Gold beschreven in 1992 reeds een hyperfunctie van de HPA-as met hypercortisolemie bij depressie.Van Den Eede et al vonden paradoxaal hiervan in 2007 een hypofunctie van deze as bij chronisch vermoeidheidssyndroom met hypocortisolemie, verminderde respons van ACTH na fysiologische stressindcutie en een verhoogde supressie door glucocorticoïden bij het chronisch vermoeidheidsyndroom (Van Den Eede, Moorkens, Van Houdenhove, Cosyns, & Claes, 2007). Tevens is er evidentie voor HPA-as dysfucntie bij o.a. schizofrenie, fibromyalgie, psychose en verslavingsproblematiek (Corcoran et al., 2012; de Almeida Magalhães, Correia, de Carvalho, Damasceno, & Brunialti Godard, 2018). Hoewel dit een onderzoeksdomein in volle evolutie is, kan algemeen een trend gesteld worden dat veel mentale problemen gepaard gaan met HPA-as dysfunctie.

Gezien burn-out gelijkenissen toont met zowel depressie (sombere stemming, verhoogde emotionaliteit, adhedonie, anergie, concentratieverlies en verhoogde sensitiviteit, …) als het chronisch vermoeidheidssyndroom (uitgesproken vermoeidheid, verminderde inspanningsintolerantie, …) wordt ook hier een dysfunctie in de HPA-as verwacht (Verhaeghe, Van Den Eede, Van Den Ameele, & Sabbe, 2012).

2.2.6. Adrenal fatigue

Er bestaat in de wetenschap geen eensgezindheid wat betreft de verandering van een normaal functionerende naar een dysfunctionele HPA-as als gevolg van chronische stress. Verschillende theorieën worden hierbij voorgesteld waarbij hypercortisolemie, hypocortisolemie of eender welke andere vorm van diurne dysritmie besproken worden (Lennartsson, Sjörs, Währborg, Ljung, & Jonsdottir, 2015). Veel van deze modellen volgen het stress-adaptation-syndrome van Selye (Szabo et al., 2012) waarbij gesteld wordt dat chronische stress leidt tot een verschuiving in de HPA-as van hyperfunctie en naar niet-responsieve hypofunctie indien blijvend geprikkeld. 'Adrenal fatigue' is een populaire term die hiervoor gebruikt wordt. In figuur 1 wordt de voorspelde dysfunctie van de HPA-as in deze 'adrenal fatigue' in grafiekvorm weer gegeven. We zien hier in de eerste fase een stijging van cortisol en daling van DHEA-S conform HPA-as hyperfunctie. Deze fase wordt gevolgd door een hypofunctie waarin DHEA-S verder daalt en cortisol terug tussen de normaalwaarden zakt. In de derde stressfase zien we dat zowel de cortisolwaarden als DHEA-S verder dalen om te eindigen in een volledige uitputting in fase vier. De middelste curve in deze grafiek geeft de concentratie voor de bouwsteen pregnenolone. Naarmate de fasen in chronische stressfasen vorderen, raakt deze uitgeput.

Adrenal fatigue is een hypothese die vaak wordt aangehaald als neuro-endrocriene etiologie van burn-out. Sommige wetenschappers geloven dat deze adaptatie een beschermende functie heeft om te voorkomen dat chronisch hoge cortisolwaarden het menselijk metabolisme beschadigen (McEwen, 2007). De term adrenal fatigue' suggereert een uitputting de bijnier. Recent onderzoek toont echter aan dat deze veranderingen meestal gestuurd worden vanuit de hypothalamus en hypofyse (Harbuz et al.,1992)



Figuur 1: evolutie van HPA-as dysfucntie volgens de adrenal fatigue hypothese. Figuur overgenomen uit 'chronic stress and the HPA-axis: clinical assessment and therapeutic consideratians' door Guilliams et al. (2010) The Standard, 9(2), 1–12.

Hoewel de term adrenal fatigue veel gebruikt door zowel door de media als zorgverstrekkers, blijft dit concept niet erkend door de endocrinologische gemeenschap. Hierbij worden vooral de tegenstrijdige resultaten in de literatuur aangehaald (Cadegiani & Kater, 2016).

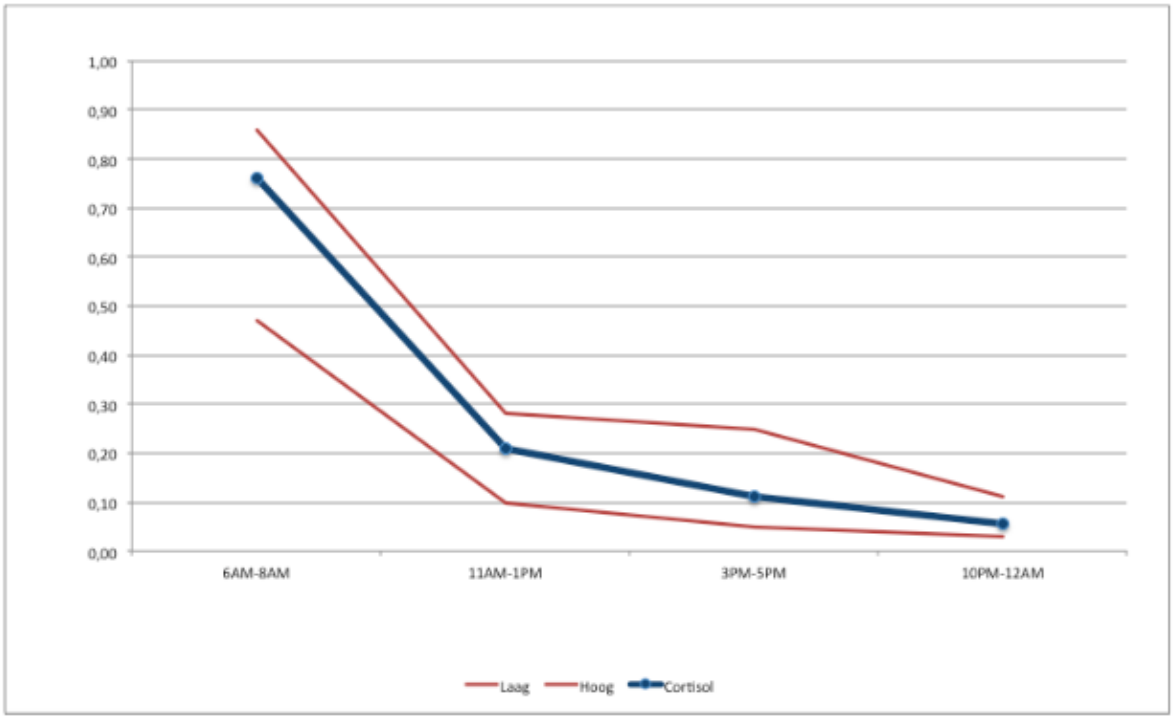
2.3. HPA-neurobilantest

De HPA neurobilantest is een tool ontwikkeld ter diagnostiek van burn-out in de eerste lijn. De basis van deze test rust op de adrenal fatigue hypothese. Mensen met vermoeden van burn-out of uitputting worden door meting van een diurn profiel in cortisolwaarden en DHEA-S geprojecteerd op respectievelijke reactieve stressfasen

2.3.1. Cortisol-metingen

Een diurn profiel van cortisol wordt bepaald door vier metingen in het speeksel. Slechts 3 à 5% van het totale plasma cortisol is niet gebonden en actief in het bloedplasma. De meerderheid is echter eiwitgebonden aan het cortisol binding globulin (CGB) of albumine.

Gezien speeksel-cortisol niet eiwitgebonden is, correleert het goed met de vrije fractie ervan in het plasma Bij de HPA-neurobilantest wordt 4 maal per dag speeksel afgenomen door middel van salivette tubes (Kaufman & Lamster, 2002). Hiermee wordt een dagcurve opgesteld met de cortisol awakening respons als eerste punt (figuur 2).



Figuur 2: diurn cortisol-profiel in µg/dl met de rode lijnen als referentiewaarden.

2.3.2. DHEA-S meting

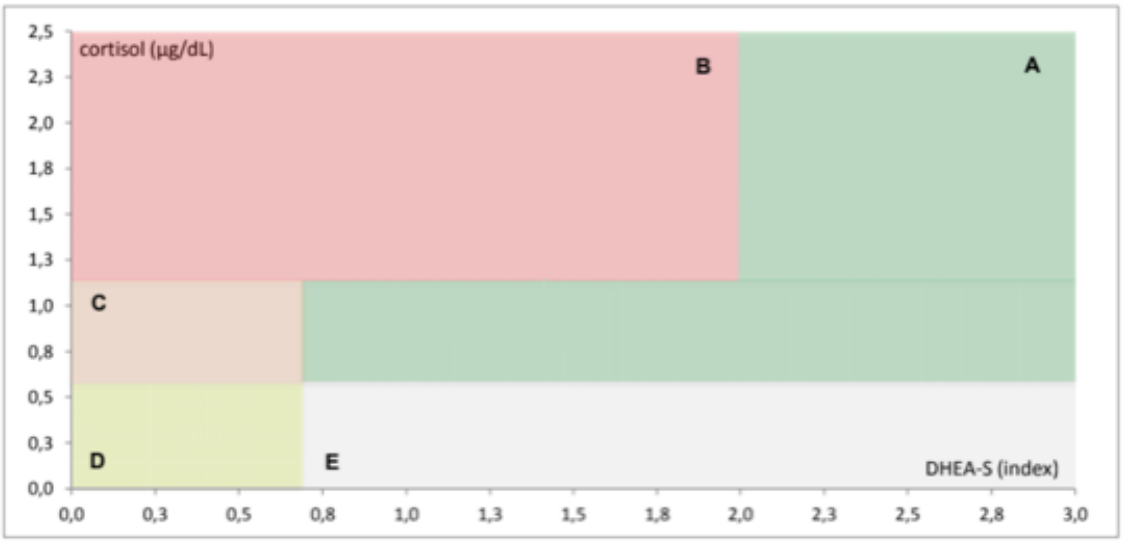
DHEA-S wordt eenmalig bepaald in het serum. Gezien het nauwelijks een circadiaans ritme kent en in een chronische stress-situatie min of meer binnen dezelfde waarden blijft, is het niet noodzakelijk om deze meting op dezelfde dag uit te voeren dan het diurn cortisolprofiel. (methodological considerations in use of cortiso/DHEA-S ratio). Om de referentiewaarden te corrigeren voor leeftijd en geslacht, wordt de DHEA-S index berekend.

2.3.3. cort/DHEA-S ratio

Om een beter zicht te krijgen op de functie van de HPA-as, wordt de cort/DHEA-S index berekend.

2.3.4. Testresultaten *(bijlage 2)*

Resultaten van afzonderlijke metingen worden in tabelvorm weergegeven met de aangevulde functietesten DHEA-S index en cort/DHEA-S ratio. Als eindproduct wordt een grafiek opgesteld met op de x-as de DHEA-S index en op de y-as het totaal cortisol (µg/dl). Naar analogie van de adrenal fatigue hypothese wordt de projectie op deze curve verdeeld in vijf verschillende categoriën volgens stress-fase.



Figuur 3: indeling in verschillende stress-fasen volgens de HPA-neurobilantest (A = fase 1 normale stress-weerstand, B = fase 2 verhoogde HPA-activiteit, C = fase 3 verlaagde HPA-activiteit, D = fase 4 HPA-uitputting, E = verlaagde stress-weerstand).

3. Veldonderzoek

3.1. Inleiding

Burnout is een actueel onderwerp zowel in de onderzoekswereld, media als maatschappij. Dit betekent echter niet dat er overeenstemmig is over wat hier juist mee bedoeld wordt. Er is heden noch consensus over de interpretatie van de term noch over de diagnostiek. Daarnaast wordt er gediscussieerd over de oorzaken en meest doeltreffende behandeling

(Bourdeaud'hui R, 2014). Hoewel er veel onduidelijkheid heerst, is burn-out een reëel probleem met ernstige gevolgen voor de gezondheid van werknemers, het bedrijfsleven en de maatschappij (Hansez H, 2014). Exacte cijfers omtrent burn-out in Vlaanderen zijn niet voorhanden, doch men kan algemeen met zekerheid stellen dat ziekteverzuim door stress-gerelateerde psychische klachten een sterk stijgende trent vertoont. In 2016 bevond 34,2% van de werknemers op de Vlaamse arbeidsmarkt zich voor psychische vermoeidheid in een problematische situatie, een significante stijging met zowat vijf procentpunt tegenover 2013 en de nulmeting in 2004 (Stichting innovatie en arbeid , 2017). Hoewel de klinische presentatie van burn-out vaak aspecifiek en heterogeen is en er geen overeenstemming is over dit onderwerp in de wetenschappelijke wereld, is er een trent merkbaar vanuit zowel deze wetenschappelijke wereld als de maatschappij om deze klinsiche entiteit te erkennen als nosologische categorie(Kaschka, Korczak, & Broich, 2011). In een poging om dit te staven, wordt er meer en meer gezocht naar de neuro-endocrinologische achtergrond van deze pathologie. Deze evolutie gaat ook aan beleidsmakers niet onopgemerkt voorbij. De laatste decennia werd in opdracht van de Federale of Vlaamse overheid geïnvesteerd in verschillende studies met als doel meer kennis te vergaren rond preventie, diagnose en behandeling van burn-out. De aanpak hiervan past in een beleid naar duurzame inzetbaarheid van de beroepsbevolking.

De term burn-out werd voor het eerst gebruikt door Freudenberger in 1975. Maslach was in 1976 de eerste om een schaal te ontwikkelen om het individuele niveau van burn-out te bepalen. In deze schaal wordt ervan uitgegaan dat burn-out een syndroom is van extreme vermoeidheid (uitputting), afstand nemen van het werk (distantie) en weinig vertrouwen in het eigen kunnen (vermindering van competentie), waarbij de oorzaken voor deze problemen gelegen zijn in hetzij de werksfeer, hetzij de manier waarop de werknemers omgaan met stresserende aspecten in hun werk (coping stijl) (Kraft, 2006; Rafferty et al., 1986). Heden zijn verschillende onderzoekers het erover eens dat risico's van burn-out in de werksfeer te maken hebben met hoge belasting (werkdruk, emotionele belasting) maar ook met onvoldoende autonomie en onvoldoende sociale steun. Hoewel burn-out momenteel niet vervat staat in de DSM-V criteria, gaan steeds meer stemmen op om burn-out te erkennen als gedifferentieerde pathologie (Bianchi, Schonfeld, & Laurent, 2015). Voorbeelden hiervan zijn toename in erkenning burn-out als gelegitimeerde reden tot arbeidsongeschiktheid, recente opname in de ICD-10 waar burn-out gedefinieerd wordt als *state of vital exhaustion* (Z73.0) en uiteindelijk zelfs de erkenning van burn-out door onze minister van volksgezondheid Maggie De Block in 2016 als beroepsgerelateerde ziekte.

Verschillende auteurs onderzochten de HPA-as en de soms afwijkende functie hiervan. De hypothese wordt hier gesteld dat bij chronische stress, zowel psychisch als fysiek, de HPA-as eerst in hyperfunctie gaat en daarna tot uitputting komt, ook wel 'adrenal fatigue' genoemd (naar analogie met het chronische-vermoeidheidssyndroom).

In de zoektocht naar een beter evaluatie-instrument ter diagnose van burnout, hebben verschillende wetenschappers hun oog gericht op het gebruik van bovenstaande 'adrenal fatigue' hypothese als diagnostisch instrument.

3.2. Methoden

3.2.1. Doelstelling

Dit kwantitatief observationeel onderzoek heeft als doel de waarde van de HPA-neurobilantest te bepalen voor de diagnose van burnout door een vergelijking te maken met gevalideerde vragenlijsten. Is dit een evaluatie-instrument dat gebruikt kan worden in de eerste lijn voor de diagnose van burn-out? Hierbij wordt ingeaakt op de usual care zonder interventie.

3.2.2. Onderzoekspopulatie: selectie en rekrutering

Deelnemers werden gerecruteerd via huisartsen. Hierbij werd ingepikt op een reeds bestaande stroom van aanvragen voor deze test bij het centrum voor medische analyse. Huisartsen werden via de email-database van het CMA ingelicht over de mogelijkheid tot inclusie van patiënten. Bij deze email zat een aanvraag voor test-kits die dan in de desbetreffende praktijk geleverd werden. Deelnemende patiënten konden in elke test-kit bijhorende informatiebrochure en afname-instructies terugvinden en deze gebruiken als patiënt-educatie aanvullend op mondelinge educatie van desbetreffende huisarts. Hiernaast kreeg elke patiënt een informed consent brochure die telkens vrijwillig ondertekend werd. Tijdens het terugkomconsult werd het informed consentformulier verzameld en de laatste fase van de studie vervolledigd. Patiënten vulden intussen thuis een online-vragenlijst in waarvan de link te vinden is op de patiëntinformatiebrochure.

1ste contact huisarts: INCLUSIEFASE	*Thuissituatie TESTFASE*	*2de contact huisarts EINDFASE*
Huisarts overloopt met patiënt de afname-instructies en informed-consentformulier	Staalafname speekselcortisol + invullen online-vragenlijst	DHEA-S bepaling in serum + collectie speekselstalen en informed-consentformulier

Als inclusiecriteria werden gehanteerd: iedereen tussen 18 en 55 jaar met vermoeden van burn-out. Patiënten met antidepressiva- of corticosteroïden-gebruik werden geëxcludeerd. In de periode tussen 1/7/2018 en 31/12/2018 namen over heel Vlaanderen 80 patiënten deel aan de studie. De deelname aan deze studie was vrijwillig en ten alle tijde werd de privacy van de deelnemers gegarandeerd.

3.2.3. Vragenlijst als gouden standaard *(bijlage 2)*

De enquete

Patiënten werden gevraagd een online enquête in te vullen. De vragen zijn gekozen in overleg met professor Dr. Elke Van Hoof die als gerenommeerd wetenschapster van burn-out haar expertisedomein gemaakt heeft. In haar expertisecentrum 'Huis Voor Veerkracht' worden deze vragen gebruikt als gouden standaard en dus als diagnostisch instrument.

Opzet van de vragenlijst

Het totaal van vragen bestond uit 22 vragen waaronder een aantal algemene vragen over demografische karakteristieken (leeftijd, geslacht), duur van arbeidsongeschiktheid en medicatiegebruik. De volgende vragen handelden specifiek rond burn-out en worden opgedeeld in 4 vragengroepen. De afnameduur bedroeg ongeveer 15 minuten. De deelname aan de enquête was vrijwillig en ten alle tijde werd de privacy van de deelnemers gegarandeerd. Op het einde van de vragenlijst konden de deelnemers hun commentaar noteren.

Onderzoeksinstrumenten

De 18 vragen rond burn-out zijn gebaseerd op literatuurstudie. Voor de eerste elf vragen werd letterlijk de NFR-scale overgenomen (van Veldhoven & Broersen, 2003). Hierbij kon de deelnemer kiezen tussen 'ja' of 'nee' als antwoord waarbij enkel 'ja' een punt scoort. Een score groter dan 5 gaf een verhoogd risico aan op mentale problemen doch met een lage sensitiviteit voor burn-out. Hierna werden 7 vragen gesteld die allen beantwoord werden met een 0 tot 4 score in Lickert-schaal die varieert van 0 = (bijna) nooit en 4 = (bijna) altijd. Deze vragen kwamen achtereenvolgens uit de COPSOQ 1-schaal (Pournik et al., 2015) (vraag 12 t.e.m. 15), de Maslach Burn-out Inventory (Schaufeli et al., 1996) (vraag 16) en de 4DKL-lijst (Terluin, 1996) (vraag 17 en 18). Deze vragenselecties handelden respectievelijk over cognitieve vermoeidheid, verlies van controle en disproportionele emotionaliteit.

Andere vragen

Zoals boven reeds vermeld werden ook vragen gesteld naar demografische gegevens. Hierbij werd van vraag één tot drie gevraagd naar naam, leeftijd en geslacht. De naam van de patiënt werd enkel gebruikt om de resultaten van de vragenlijst te kunnen koppelen aan de laboratoriumtests, hierna werden de gegevens anoniem verwerkt. Een volgende vraag peilde naar duur van arbeidsongeschiktheid waar gekozen kon worden tussen 'nog aan het werk', 'minder dan 3 maanden arbeidsongeschikt', 'tussen 3 en 6 maanden arbeidsongeschikt' en 'langer dan 6 maanden arbeidsongeschikt'. Een laatste vraag bevroeg het medicatiegebruik van de deelnemer. Dit als extra controle op de exclusiecriteria, nl. het gebruik van antidepressiva en cortisone-preparaten.

Ethisch aspect

Het Ethisch comité gaf een goedkeuring om dit onderzoek door te voeren.

3.2.4. De HPA-neurobilan test

Test-principe

Bij de HPA-neurobilantest werd op basis van circadiaans speekselprofiel van cortisol (Aardal & Holm, 1995) en een bepaling van het DHEA-S hormoon in het bloed een algoritme opgesteld waarbij patiënten ingedeeld werden in 5 categoriën naargelang hun stadium in het burn-out proces.

Test afname

Patiënten kregen 4 salivette tubes met de instructies om deze thuis op verschillende momenten doorheen de dag bij zichzelf af te nemen. De eerste afname van de dag was hierbij het belangrijkst, namelijk deze die de cortisol awakening response meet (CAR) tussen 15 en 30 minuten na het ontwaken. De volgende 3 tubes werden afgenomen tussen respectievelijk 10 en 11u, 15 en 16u en een laatste vlak voor het slapen gaan. Vereist was dat er 30 minuten voor de afname enkel water genuttigd wordt, geen tanden gepoetst en geen tabaksproducten en/of e-sigaretten gerookt werden. De speekselstalen konden nog 4 dagen bewaard worden op kamertemperatuur. Binnen deze periode moesten patiënten zich aanbieden bij de desbetreffende huisarts om de stalen te bezorgen en de test af te sluiten met een bloedonderzoek. Bij dit laboratoriumonderzoek werd DHEA-S bepaald.

Collectie

Vervolledigde testkits (salivette-tubes met bijhorende serum-tubes en informed consets) werden opgehaald in de desbetreffende praktijken door chauffeurs van het centrum voor medische analyse. Hierop werd ingepikt op de reeds bestaande pick-up toeren indien de praktijk aangesloten was bij het CMA als labo, indien niet werd telefonisch contact opgenomen en werden de stalen alsnog opgehaald.

Resultaten

Op basis van de vier bekomen waarden van speeksel-cortisol werd een dagcurve opgesteld. Tevens werd vanuit de bekomen data de DHEA-S index en de cortisol/DHEA-S ratio berekend (Gadinger, Loerbroks, Schneider, Thayer, & Fischer, 2011). De waarden worden uitgezet in een grafiek met op de x-as de DHEA-S index en op y-as het totaal cortisol. Bij het aflezen van deze grafiek kon men patiënten onderverdelen in 5 categorieën: zone A normale stressreactie, zone B fase I stressreactie met verhoogde HPA-activiteit, zone C fase II met verlaagde HPA-activiteit, zone D met fase III stressreactie met HPA-uitputting en zone E zijnde verlaagde stress-reserve.

Resultaten werden overzichtelijk op één pagina weergegeven met zowel de absolute bekomen waarden en de hieruit afgeleide cortisol dagcurve als de grafiek waarbij er volgens algoritme onderverdeeld werd in de 5 categorieën *(bijlage 3).*

3.2.5. Verzamelen van data

Resultaten van de vragenlijst werden verzameld via een websurvey van de KUL. Hieruit werden de antwoorden op de burn-out gerelateerde vragen in combinatie met enkele algemene gegevens zijnde geslacht, duur van arbeidsongeschiktheid en leeftijd weerhouden.

Resultaten van de HPA-neurobilantest werden per e-mail bezorgd aan de arts-onderzoeker. Hiervan werden 5 belangrijke parameters weerhouden (DHEA-S, CAR, TCO, cort/DHEA-S en categorie ABCDE).

Alle weerhouden data werd uiteindelijk geëxporteerd naar SPSS.

3.2.6. Statistische analyse

Via meervoudige lineaire regressie-analyse werd gekeken in welke mate de onafhankelijke variabelen uit de HPA-neurobilantest burn-out kunnen voorspellen wanneer gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en duur van arbeidsongeschiktheid. Hierbij werd elke afhankelijke vergeleken met de totaalscore op de vragenlijst maar daarna werd ook gedifferentieerd voor de aparte scores op respectievelijke vragenlijsten omtrent need for recovery, cognitieve vermoeidheid, verlies van controle en emotionele disproportionaliteit. In een tweede analyse werd de classificatie in verschillende stressfasen vergeleken met de vragenlijsten.

3.3. Resultaten

3.3.1. Respondenten

In totaal namen 80 patiënten verdeeld over heel Vlaanderen deel aan de studie. 6 werden uiteindelijk geëxcludeerd omwille van medicatiegebruik, leeftijd of onvolledigheid van de vragenlijst. De groep van deelnemers bestond uit 23% (17/74) mannen en 77% (57/74) vrouwen. De gemiddelde leeftijd bedroeg 40 jaar en variërend tussen 22 en 55 jaar. Van al deze deelnemers waren er 37% (30/74) nog aan het werk, 30% (22/74) minder dan 3 maanden arbeidsongeschikt, 10% (8/74) tussen 3 en 6 maanden arbeidsongeschikt en een overige 23% (17/74) langer dan 6 maanden arbeidsongeschikt.

3.3.2. Resultaten vragenlijst *(bijlage 1: tabellen websurvey-respons)*

vragensectie	percentage verhoogd risico
need for recovery (>5/11)	80,00%
COPSOQ (>4/8)	93,33%
cognitieve vermoeidheid (>4/8)	68,00%
verlies van controle (>3/4)	68,70%
emotionele disproportionaliteit (>4/8)	73,30%

3.3.3. Resultaten HPA-neurobilantest *(bijlage 1: tabellen HPA-neurobilan testresultaten)*

Als uitkomst van de test scoorde 43,24% (32/74) in categorie A, 28,38% (21/74) in categorie B, 22,97% (17/74) in categorie C, 1,35% (1/74) in categorie D en tenslotte 4,05% (3/74) in categorie E.

3.3.4. Multivariate lineaire regressie op basis van functietesten

	t	p	B	f	df	p	adj. Rsq
Totaalschaal				1,703	9	0,107	0,08
leeftijd	-0,968	0,336	-0,076				
vrouw	-0,234	0,816	-0,411				
<3M AO	2,318	0,024	3,804				
3-6M AO	1,539	0,129	3,422				
>6M AO	1,493	0,140	2,579				
CAR	-1,206	0,232	-1,099				
TCO	-1,439	0,155	-11,304				
DHEA-s	-1,918	0,060	-0,017				
Need for recovery				1,528	9	0,157	2,076
leeftijd	-0,399	0,691	-0,012				
vrouw	-0,096	0,924	-0,065				
<3M AO	2,333	0,143	1,470				
3-6M AO	1,482	0,023	1,265				
>6M AO	2,038	0,046	1,352				
CAR	-0,317	0,752	-0,111				
TCO	-0,291	0,772	-0,879				
DHEA-s	-1,694	0,095	-0,006				
COPSOQ				0,619	9	0,777	1,261
leeftijd	0,458	0,648	0,008				
vrouw	0,232	0,817	0,095				
<3M AO	0,745	0,459	0,406				
3-6M AO	1,061	0,293	0,386				
>6M AO	1,473	0,146	0,594				
CAR	-0,369	0,731	-0,078				
TCO	0,655	0,515	-0,120				
DHEA-s	-808	0,442	-0,002				
Cognitieve vermoeidheid				1,562	9	0,146	0,065
leeftijd	-0,954	0,344	0,018				
vrouw	0,538	0,592	0,233				
<3M AO	1,653	0,103	0,667				
3-6M AO	0,814	0,419	0,445				
>6M AO	1,063	0,292	0,452				
CAR	-1,450	0,152	-0,325				
TCO	-2,493	0,015	-4,815				
DHEA-s	-0,442	0,660	-0,001				
Verlies van controle				1,514	9	0,162	0,06
leeftijd	-0,661	0,551	-0,009				
vrouw	-1,162	0,250	-0,370				
<3M AO	1,616	0,111	0,480				
3-6M AO	1,156	0,252	0,465				
>6M AO	-0,805	0,424	-0,252				
CAR	-1,606	0,113	0,265				
TCO	-1,121	0,226	-1,594				
DHEA-s	-2,452	0,017	-0,004				
Emotionele disproportionaliteit				1,029	9	0,427	0,126
leeftijd	-1,604	0,114	-0,044				
vrouw	-0,489	0,626	-0,305				
<3M AO	1,345	0,183	0,860				
3-6M AO	0,708	0,279	0,782				
>6M AO	1,093	0,482	0,433				
CAR	-0,992	0,325	-0,320				
TCO	-1,013	0,315	-2,817				
DHEA-S	-1,448	0,142	-0,005				

In deze lineaire regressie werd een statistisch significant negatief verband gevonden tussen de totale cortisol output en de score op de subschaal cognitieve vermoeidheid. Hierbij werd een voorspeld dat per stijging van de TCO met 1 μg/dl, de score op de subschaal cognitieve vermoeidheid gemiddeld afneemt met -4,8 punten. Voor de andere regressies bleken de resultaten statistisch niet statistisch significant.

3.3.5. Multivariate regressie analyse op basis van classificatie in categorie A, B, C, D en E

	t	p	B	f	df	p	adj. Rsq
Totaalschaal				0,967	9	0,475	-0,004
leeftijd	0,059	0,953	0,005				
vrouw	0,754	0,453	1,267				
<3M AO	2,249	0,028	3,788				
3-6M AO	1,898	0,062	4,345				
>6M AO	1,554	0,127	2,800				
categorie B	-0,014	0,989	-0,023				
categorie C	1,000	0,321	1,836				
categorie D	0,604	0,548	3,604				
cateogrie E	-0,146	0,884	-0,505				
Need for recovery				1,382	9	0,215	0,044
leeftijd	0,604	0,548	0,018				
vrouw	0,751	0,455	0,469				
<3M AO	2,583	0,012	1,647				
3-6M AO	1,754	0,084	1,492				
>6M AO	2,575	0,012	1,735				
categorie B	0,355	0,724	0,213				
categorie C	0,011	0,992	0,007				
categorie D	1,611	0,112	3,570				
cateogrie E	0,084	0,933	0,108				
COPSOQ				1,488	9	0,171	0,056
leeftijd	1,159	0,251	0,020				
vrouw	0,550	0,548	0,196				
<3M AO	1,530	0,131	0,548				
3-6M AO	0,930	0,356	0,453				
>6M AO	0,973	0,334	0,376				
categorie B	-0,279	0,781	-0,096				
categorie C	2,254	0,028	0,880				
categorie D	-0,162	0,872	-0,206				
cateogrie E	-1,138	0,259	-0,839				
Cognitieve vermoeidheid				0,695	9	0,711	-0,390
leeftijd	-0,693	0,491	-0,014				
vrouw	1,170	0,246	0,487				
<3M AO	1,014	0,315	0,424				
3-6M AO	1,095	0,278	0,622				
>6M AO	0,939	0,351	0,422				
categorie B	-1,468	0,147	-0,587				
categorie C	-0,252	0,802	-0,115				
categorie D	-0,311	0,757	-0,460				
cateogrie E	0,225	0,822	0,194				

Verlies van controle				1,17	9	0,329	0,02
leeftijd	0,414	0,680	0,006				
vrouw	-0,150	0,881	-0,045				
<3M AO	1,608	0,113	0,480				
3-6M AO	1,597	0,115	0,647				
>6M AO	-0,933	0,354	-0,299				
categorie B	0,624	0,535	0,178				
categorie C	2,348	0,022	0,763				
categorie D	0,048	0,962	0,051				
cateogrie E	0,407	0,685	0,250				
Emotionele disproportionaliteit				0,463	9	0,894	-0,07
leeftijd	-0,893	0,375	-0,025				
vrouw	0,269	0,789	0,159				
<3M AO	1,217	0,228	0,720				
3-6M AO	1,405	0,165	1,130				
>6M AO	0,889	0,377	0,566				
categorie B	0,475	0,636	0,269				
categorie C	0,465	0,643	0,300				
categorie D	0,310	0,757	0,650				
cateogrie E	-0,179	0,859	-0,217				

In deze multivariate lineaire regressie werd een statistisch significant positief verband gevonden tussen uitkomstmaat categorie C en de COPSOQ-subschaal. Hierbij werd voorspeld dat wanneer patiënten scoren in categorie C (fase II stressreactie, verlaagde HPA-activiteit) de score op de COPSOQ-subschaal gemiddeld verhoogt met 0,88. Voor de andere regressies bleken de resultaten statistisch niet statistisch significant.

3.4. Discussie

3.4.1. voornaamste bevindingen

In deze studie word onderzocht of de HPA-neurobilantest een voorspellende waarde heeft voor burn-out wanneer vergeleken met gevalideerde vragenlijsten. Uit onze vergelijking blijken geen resultaten over een voldoende significantie te beschikken om ze op correcte wijze te interpreteren. Hoewel er de laatste jaren veel publicaties verschenen zijn rond ‘adrenal fatigue’ met hypocortisolemie (Guilliams & Edwards, 2010; Verhaeghe et al., 2012), sluit deze conclusie aan bij de algemene consensus in de endocrinologische wereld waar gesteld wordt dat er nog te weinig eenduidige evidentie is om te besluiten dat adrenal fatigue bestaat (Cadegiani & Kater, 2016).

In totaal namen 80 patiënten deel aan deze studie waaronder vooral vrouwen. Uit cijfers van de nationale arbeidsomstandigheden (Hooftman, Mars, Janssen, Michiels, & Pleijers, 2016) werd slechts een beperkt verschil opgemerkt in de prevalentie van zelf gerapporteerde burn-out tussen mannen en vrouwen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat vrouwen sneller naar de huisarts zouden komen met burn-out gerelateerde klachten of dat hun presentatie meer typisch is waardoor huisartsen sneller aan deze diagnose denken.

Patiënten werden geïncludeerd door hun eigen huisarts op basis van vermoeden van burn-out. Zoals verwacht scoorden ze gemiddeld dan ook erg hoog op de vragenlijsten. Vooral de vragen uit de

COPSOQ-questionnaire die peilt naar frequentie van afmatting en emotionele uitputting halen hoge scores. Gezien de vragenselecties telkens een fractie zijn van de originele vragenlijsten is het moeilijk om hierin een vergelijking te vinden met de huidige literatuur.

Bij HPA-neurobilantest werden resultaten volgens een algoritme verdeeld in 5 fasen van stressreactie volgens de adrenal fatigue hypothese. Hoewel bijna alle patiënten hoge scores haalden op de vragenlijst, werd bijna de helft door de HPA-neurobilantest in categorie A geplaatst zijnde normale stressreactie. Slechts een klein aandeel werd ingedeeld in de eindfasen van stressreactie. Hierdoor kan men vraagtekens stellen bij de adrenal fatigue hypothese (Cadegiani & Kater, 2016).

Wanneer we de gemiddelde CAR in deze studie vergelijken met de referentiewaarden uit de normale populatie, is dit gemiddelde net boven de ondergrens (Wust, Wolf, & Hellhammer, 2000). Ondanks deze lage CAR, is de TCO gemiddeld hoog-normaal. Er kan dus gesteld worden dat ondanks deze lage CAR, er toch een voldoende hoeveelheid cortisol gesecreteerd wordt per dag. Om een betere kijk te krijgen op de functie van de HPA-as, werd de cortisol/DHEA-S ratio bepaald. De gemiddelde waarde van onze deelnemers bleek in vergelijking met de normale populatie zelfs hoog-normaal te zijn.

In de literatuur is veel geschreven omtrent burn-out en hypocortisolemie (Lennartsson et al., 2015; Van Den Eede et al., 2007). De resultaten uit deze studie wijzen eerder op een verstoring in diurn profiel van de HPA-as dan op een uitputting hiervan.

De relatie tussen neurotransmitter-veranderingen en psychiatrische aandoeningen werd in de literatuur ruim bestudeerd (Lightman, 2008) maar werd in dit onderzoek niet verder geëxploreerd. Verschillende wetenschappers suggereren dat het meten van onder andere metabolieten van serotonine, dopamine en noradrenaline een nuttige aanvulling kan zijn bij de exploratie van de HPA-as. Er wordt dan naast de absolute waarden vooral ook gekeken naar de onderlinge verhouding. Van alle manieren om deze biomarkers te meten is de concentratie bepalen in urinaire secretie het meest gebruiksvriendelijke gezien de stabiliteit van neurotransmitters in urine, de sensitiviteit en niet-invasiviteit (Marc, Ailts, Campeau, Bull, & Olson, 2011). Enkele laboratoria waaronder het CMA bieden deze neurotransmitter-meting aan. Verder onderzoek is nodig om de waarde van deze test als klinische tool na te gaan. Dit kan een aanknopingspunt zijn voor een volgend thesis-onderzoek.

3.4.2. Zwakke punten

Als eerste werd meermaals de opmerking gegeven door deelnemers dat de vragenlijst enkel handelt over werk gerelateerde onderwerpen. Stressoren buiten deze werksfeer spelen vaak ook een rol in hun symptomatologie. Conform de theorie dat HPA-as dysfunctie ontstaat door chronische stressoren, valt hier zeker een woord over te zeggen. Deze stressoren blijven immers niet beperkt tot de werksfeer. Een gevalideerde vragenlijst die handelt over alle stressoren zowel binnen als buiten de werksfeer is helaas niet voor handen en zou niet meer onder de hier aangenomen definitie van burn-out vallen. Hierdoor is het minder waarschijnlijk om deze test te kunnen gebruiken voor de diagnostiek van burn-out maar eerder voor deze van chronische stress in bredere zin.

Een tweede zwak punt is dat in deze studie geen rekening gehouden wordt met mogelijke individuele verschillen in HPA-as functie. Recente literatuur toont aan dat individuele verschillen reëel zijn. Hierbij worden onder andere epigenetische factoren en neonatale stressoren aangehaald als

oorzaken. Dit onderzoek staat nog in zijn kinderschoenen en zal waarschijnlijk in de toekomst veel helderheid brengen in dit onderzoeksveld (Brummelte et al., 2015; Lightman, 2008).

Als derde ontbreekt een wereldwijd gebruikte gouden standaard om burn-out mee te diagnosticeren. Hierdoor worden verschillende diagnostische maatstaffen gebruikt in de literatuur.

Als laatste dient vermeld te worden dat de afbakening van hormonale waarden voor de verschillende stress-fasen in deze studie empirisch bepaald werden gezien gebrekkige evidentie hiervoor in de literatuur.

3.4.3. Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek

Toekomstig onafhankelijk onderzoek kan de empirisch bepaalde hormonale grenzen van verschillende stress-fasen van de HPA-neurobilantest kunnen finetunen. Hiernaast zou het interessant zijn om te kijken naar de individuele veranderingen in HPA-neurobilantest resultaten in de verschillende fasen van burn-out van diagnose tot herstel. Idealiter zou hier dan rekening gehouden worden met de individuele verschillen in HPA-as functie. Als laatste zou toekomstig onderzoek kunnen kijken naar een bredere vergelijking dan burn-out voor HPA-as dysfunctie, conform de hypothese dat deze veroorzaakt wordt door ‘alle’ stressoren.

3.4.4. Implicaties voor de dagelijkse praktijk

De HPA-neurobilantest blijft volgens deze veldstudie de dag van vandaag niet bruikbaar voor de diagnose van burn-out. Het blijft een zoektocht om ‘meetbare’ factoren te vinden in de diagnostiek van deze pathologie. Hoewel het neuro-endocrinologisch onderzoek in dit veld in volle evolutie is, raden de schrijvers van deze studie huisartsen aan om voorlopig de diagnose burn-out te stellen aan de hand van gevalideerde psychologische vragenlijsten.

3.5 Conclusie

Onze westerse maatschappij kent een sterk stijgende trend in toename van burn-out klachten. Ondanks de frequentie en ernst van deze pathologie blijft een sluitend diagnostisch middel niet voor handen. In deze veldstudie werd de diagnostische waarde van de HPA-neurobilantest vergeleken met gevalideerde psychologische vragenlijsten. De auteurs van deze studie konden geen statistisch significant resultaat vinden om de voorspellende waarde van deze HPA-neurobilantest aan te tonen. De nulhypothese kon niet met zekerheid worden uitgesloten. Toekomstig onderzoek is nodig rond de neuro-endocriene achtergrond van deze pathologie.

Bijlage I: Tabellen

1. Antwoorden op de websurvey

NEED FOR RECOVERY	ja	nee
1. Ik vind het moeilijk me te ontspannen op het einde van de dag	77,33%	22,67%
2. Aan het einde van een werkdag ben ik echt op	88,00%	12,00%
3. Mijn werk zorgt ervoor dat ik me op het einde van de dag nogal uitgeput voel	89,33%	10,66%
4. Na het avondeten voel ik me meestal nog vrij fit	13,33%	86,67%
5. Ik kom meestal pas op een tweede vrije dag tot rust	58,66%	41,34%
6. Het kost mij moeite om me te concentreren in mijn vrije uren na het werk	77,33%	22,67%
7. Ik kan weinig belangstelling opbrengen voor andere mensen wanneer ik zelf net thuis gekomen ben	65,33%	34,67%
8. Het kost mij over het algemeen mee dan een uur voor ik tot rust gekomen ben wanneer ik thuis kom van mijn werk	84,00%	16,00%
9. Als ik thuis kom moeten ze me even gerust laten	76,00%	24,00%
10. Het komt voor dat ik na een werkdag door vermoeidheid niet meer toekom aan andere bezigheden	81,33%	18,67%
11. Het komt voor dat ik tijdens het laatste deel van de werkdag door vermoeidheid mijn werk niet meer zo goed kan doen	68,00%	32,00%

	nooit	zelden	soms	vaak	altijd
COPSOQ-vragen					
12. Hoe vaak voelde u zich de laatste 4 weken afgemat?	0,00%	2,67%	9,33%	57,33%	30,67%
13. Hoe vaak voelde u zich de laatste 4 weken emotioneel uitgeput?	1,33%	5,33%	28,00%	44,00%	21,33%
COGNITIEVE VERMOEIHDEID					

14. Hoe vaak de laatste 4 weken heeft u problemen gehad zich te concentreren?	0,00%	4,00%	33,33%	53,33%	9,33%
15. Hoe vaak de laatste 4 weken heeft u het moeilijk gevonden helder te denken?	1,33%	6,67%	37,33%	48,00%	6,67%
VERLIES VAN CONTROLE					
16. Hoe vaak komt het voor dat u uw job niet meer naar behoren kan uitoefenen doordat zaken die u zelf niet in de hand heeft dit verhinderen? (vb. administratie, tijdsdruk, …)	5,33%	8,00%	37,33%	36,00%	13,33%
DISPROPORTIONELE EMOTIONALITEIT					
17. Hoe vaak de voorbije 4 weken raakte u op uw werk snel geïrriteerd?	4,00%	9,33%	34,67%	42,67%	9,33%
18. Hoe vaak de voorbije 4 weken raakte u op uw werk snel emotioneel?	13,33%	16,00%	29,33%	37,33%	4,00%

2. Resultaten HPA-neurobilantest

	mean	**95% CI**	**median**	**std. deviate**
DHEA-S	184,62	165,02-204,22	166,50	84,59
DHEA-S index	0,93	0,84-1,03	0,90	0,39
CAR	4,25	3,80-4,69	3,90	1,92
TCO	1,02	0,95-1,10	0,98	0,33
cort/DHEA-S	1,26	1,13-1,40	1,10	0,57

Bijlage II: Vragenlijst

Need for recovery

Bij de volgende vragen gaat het erom dat u aangeeft hoe u zich *gemiddeld* genomen *na* een werkdag voelt.

Ik vind het moeilijk om me te ontspannen aan het einde van een werkdag:
$_1$☐ ja $_0$☐ neen

Aan het einde van een werkdag ben ik echt op:
$_1$☐ ja $_0$☐ neen

Mijn werk zorgt dat ik me aan het eind van een werkdag nogal uitgeput voel:
$_1$☐ ja $_0$☐ neen

Na het avondeten voel ik me meestal nog vrij fit:
$_0$☐ ja $_1$☐ neen

Ik kom meestal pas op een tweede vrije dag tot rust:
$_1$☐ ja $_0$☐ neen

Het kost mij moeite om me te concentreren in mijn vrije uren na het werk:
$_1$☐ ja $_0$☐ neen

Ik kan weinig belangstelling opbrengen voor andere mensen, wanneer ik zelf net thuis ben gekomen:
$_1$☐ ja $_0$☐ neen

Het kost mij over het algemeen meer dan een uur voordat ik helemaal hersteld ben na mijn werk:
$_1$☐ ja $_0$☐ neen

Als ik thuis kom moeten ze mij even met rust laten:
$_1$☐ ja $_0$☐ neen

Het komt vaak voor dat ik na een werkdag door vermoeidheid niet meer toekom aan andere bezigheden:
$_1$☐ ja $_0$☐ neen

Het komt voor dat ik tijdens het laatste deel van de werkdag door vermoeidheid mijn werk niet meer zo goed kan doen:
$_1$☐ ja $_0$☐ neen

NFR score >5/11: **verhoogd risico op mentale problemen** (kan BO zijn, kan ook iets anders zijn)

Burnout-score (COPSOQ)

Hoe vaak tijdens de <u>voorbije 4 weken</u> voelde u zich afgemat ?

4☐ de hele tijd
3☐ een groot deel van de tijd
2☐ een deel van de tijd
1☐ een klein deel van de tijd
0☐ helemaal niet

Hoe vaak tijdens de <u>voorbije 4 weken</u> was u emotioneel uitgeput ?

4☐ de hele tijd
3☐ een groot deel van de tijd
2☐ een deel van de tijd
1☐ een klein deel van de tijd
0☐ helemaal niet

Score>4/8: tekenen van burnout

Cognitieve vermoeidheid

Hoe vaak tijdens de <u>voorbije 4 weken</u> heeft u:

- problemen gehad om u te concentreren?

4☐ altijd 3☐ vaak 2☐ soms 1☐ zelden 0☐ nooit/bijna nooit

- het moeilijk gevonden om helder te denken?

4☐ altijd 3☐ vaak 2☐ soms 1☐ zelden 0☐ nooit/bijna nooit

Score>4/8: cognitieve vermoeidheid – verhoogd risico voor BO

Verlies van controle

Hoe vaak komt het voor dat u op uw werk er niet meer toekomt om uw eigenlijke job naar behoren uit te voeren (bijv. verzorging), doordat *<u>zaken die u zelf niet in de hand</u>* heeft dit verhinderen (bijv. opgelegde tijdsdruk, administratie, …)?

4☐ altijd 3☐ vaak 2☐ soms 1☐ zelden 0☐ nooit/bijna nooit

Score>3/4: verhoogd risico op burnout

Disproportionele emotionaliteit

Hoe vaak tijdens de <u>voorbije 4 weken</u>:

- geraakte u op uw werk snel geïrriteerd?

4☐ altijd 3☐ vaak 2☐ soms 1☐ zelden 0☐ nooit/bijna nooit

- geraakte u op uw werk snel emotioneel?

4☐ altijd 3☐ vaak 2☐ soms 1☐ zelden 0☐ nooit/bijna nooit

Score>4/8: verhoogd risico op burnout

Bijlage III: Voorbeeld HPA-neurobilan testresultaat

HPA-Neuro-bilan

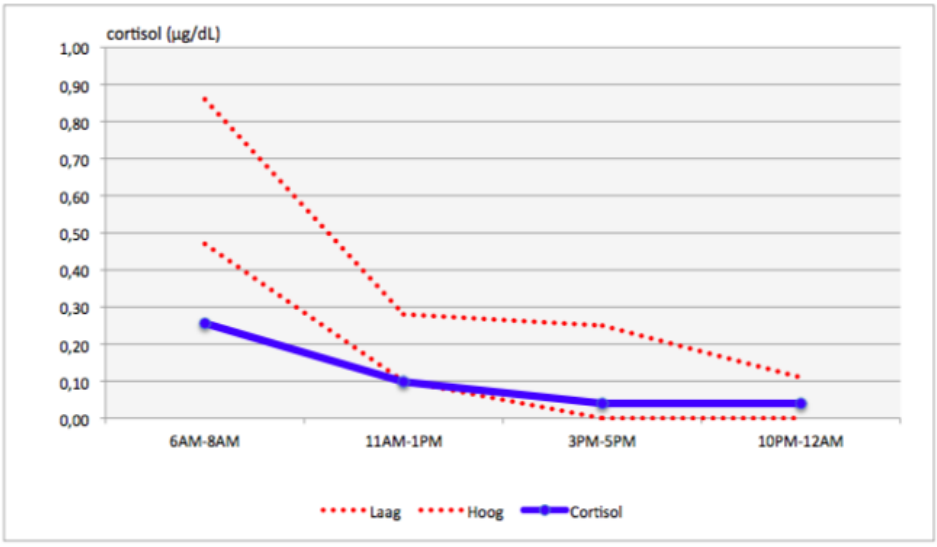
X, X Geslacht: V Leeftijd: 47 Referentie: Datum speeksel: 12/08/2016 Datum serum: 12/08/2016	AANVRAGENDE ARTS: **Dr.** **Straat** **Gemeente** Tel.:

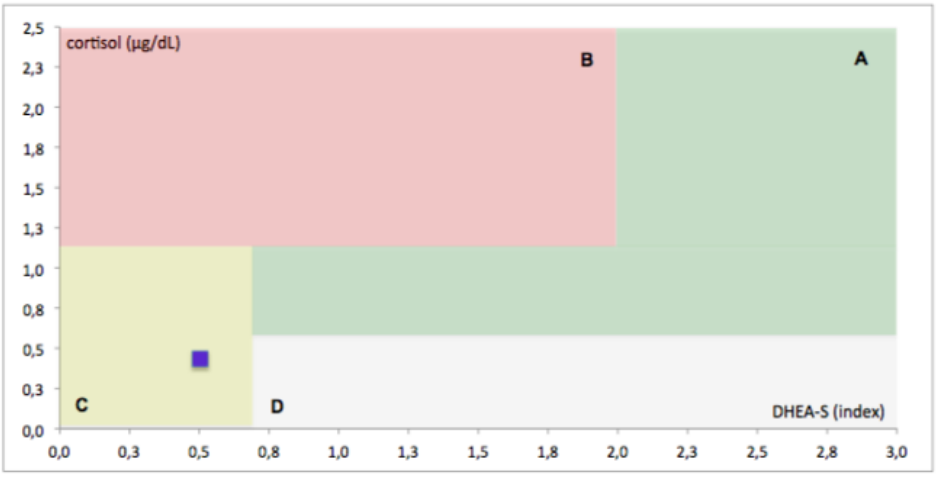
Speeksel (µg/dL)	**Cortisol**	Laag	Hoog
6AM-8AM	**0,256**	0,47	0,86
11AM-1PM	**0,098**	0,10	0,28
3PM-5PM	**0,040**	-	0,25
10PM-12AM	**0,040**	-	0,11

Functie testen	**Resultaat**	Laag	Hoog
CAR	**4,3**	5,0	9,0
TCO	**0,43**	0,65	1,20
DHEA-S index	**0,50**	0,7	2,0
Cort./DHEA-S	**0,9**	0,5	1,5

Serum (µg/dL)	**DHEA-S**	Laag	Hoog
DHEA-S	**73**	35	256
Index	**0,5**	0,7	2,0

CAR: Cortisol Awakening Response
TCO: Total Cortisol Output
Resultaten onder voorbehoud van correcte afname en bewaring





Zone A	normale stress-reactie
Zone B	fase I stress-reactie (verhoogde HPA-activiteit)
Zone C	fase II stress-reactie (verlaagde HPA-activiteit)
Zone D	grijze zone

Medisch Labo Medina Hoogveld 10 9200 Dendermonde 052/258025

Bijlage IV: Goedkeuring ethische commissie en protocol

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel "HPA-neurobilantest voor de diagnose van burn-out " (mp18922)

Martine Goossens <martine.goossens@kuleuven.be>

ma 27/03/2017 16:50

Aan: Birgitte Schoenmakers <birgitte.schoenmakers@kuleuven.be>;

CC: Margot Verheyen <margot.verheyen@student.kuleuven.be>;

English version below

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "HPA-neurobilantest voor de diagnose van burn-out " onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "HPA-neurobilantest voor de diagnose van burn-out " and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Aanvraag Ethische begeleiding masterproeven "HPA-neurobilantest voor de diagnose van burn-out " (mp18922)

Gelieve in te loggen op http://gbiomed.kuleuven.be/apps/ec om deze aanvraag te controleren.

Samenvatting aanvraag

HPA-neurobilantest voor de diagnose van burn-out

Student(en):

Margot Verheyen

Faculteit:

Geneeskunde

Opleiding:

Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Het onderzoek is:

multicentrisch

De opdrachtgever is:

academisch (universiteit,...)

Het onderzoek is:

Het onderzoek is (gedeeltelijk) prospectief.

Het onderzoek is:

Prospectief observationeel onderzoek

Gebruikte methode:

andere: prospectief onderzoek waarbij aan patiënten gevraagd wordt op de HPA-neurobilantest (speekselafname, éénmalige bloedname) af te nemen en een vragenlijst in te vullen. Hierbij wordt er geen interventie uitgevoerd, er wordt niet afgeweken van de usual care.

Bijkomende gegevens:

Achtergrond:

Burnout is een actueel onderwerp, zowel in de onderzoekswereld, media als maatschappij. Dit betekent niet dat er overeenstemming is over wat er juist mee bedoeld wordt. Er is op heden geen consensus over de interpretatie noch over diagnostiek. Daarnaast wordt er gediscussieerd over de oorzaken en meest doeltreffende behandeling (1). Hoewel er veel onduidelijkheid heerst, is burnout een reëel probleem met ernstige gevolgen voor de gezondheid van de werknemers, het bedrijfsleven en de maatschappij (2).

De term ‘burn-out’ werd voor het eerst gebruikt in 1975 voor Freudenberger. Maslach (1976) was de eerste om een schaal te ontwikkelen om het individuele niveau van burn-out te bepalen (3)**.** In de benadering van Maslach wordt burn-out omschreven als: een syndroom van emotionele uitputting, depersonalisatie en gevoel van verminderde persoonlijke bekwaamheid, dat ontstaat door buitengewoon intens ieve en langdurige spanningen op het werk. De klinische presentatie van burn-out is echter aspecifiek en vertoont een grote

overlap met andere stress-gerelateerde klachten en psychiatrische aandoeningen. Op heden zijn verschillende onderzoekers het er over eens dat risico's voor burn-out in de werksfeer te maken hebben met hoge belasting (werkdruk, emotionele belasting) maar ook met onvoldoende autonomie en onvoldoende sociale steun. De gevolgen van burn-out presenteren zich op het vlak van ziekteverzuim, arbeidsongeschiktheid en lagere werkprestatie (1). Hoewel er geen exacte Vlaamse cijfers voorhanden zijn, kan men in het algemeen stellen dat ziekteverzuim door stress-gerelateerde psychische klachten een sterk stijgende trend vertoont (1)**.** Deze evolutie gaat ook voor beleidsmakers niet onopgemerkt. De laatste decennia werd geïnvesteerd in verschillende studies in opdracht van de Federale of Vlaamse overheid met als doel meer kennis te vergaren rond preve ntie, diagnose en behandeling. Hoewel burn-out niet gedefinieerd wordt als gedifferentieerde pathologie in de DSM-V of ICD-10, erkende onze huidige minister van volksgezondheid Maggie De Block burnout in november 2016 als beroeps-gerelateerde ziekte.

Er is veel vraag naar een gestandaardiseerd evaluatie-instrument voor burnout in de eerste lijnsgeneeskunde. Hoewel verschillende vragenlijsten ontwikkeld zijn in kader van wetenschappelijk onderzoek, is de diagnostische en prognostische waarde hiervan voor de huisarts beperkt. De HPA-neurobilan test tracht hiervoor een oplossing te bieden. HPA staat in deze test voor 'HPA' staat voor 'hypothalamic Pituitary Adrenal'-as. De makers van deze test zijn ervan overtuigd dat de meting van de werking van deze as kan dienen als instrument voor de diagnose van burn-out. Ze baseren zich hier op de hypothese dat burn-out een gevolg is van een hypofunctie van deze as en dus naast een mentale component ook een neurbiol ogische etiologie kent. Indien de test een afwijkende functie van de HPA-as toont, kunnen hieruit besluiten getrokken worden inzake diagnose en prognose. De HPA-neurobilan test is al enkele maanden beschikbaar voor huisartsen via het centrum voor medische analyse (CMA).

Vraagstelling:

Deze studie heeft als doel de waarde van de HPA-neurobilan test te bepalen voor de diagnose van burn-out door een vergelijking te maken met gevalideerde vragenlijsten. Daarnaast wordt er ook gekeken of de test een prognostische waarde heeft.

Methodologie:

Onderzoeksdesign
Het opzet van deze studie is een kwantitatief observationeel onderzoek zonder interventie.

Onderzoeksopzet
Het eerste deel van het onderzoek bestaat uit data-analyse van een reeds lopend onderzoek. Dit onderzoek wordt uitgevoerd door professor Elke van Hoof en haar multidisciplinaire praktijk 'Huis voor Veerkracht' in Brussel. Ze vergelijkt de HPA-neurobilan met haar gouden standaard zowel bij diagnose als bij werkhervatting om er zo een diagnostische en prognostische waarde aan te koppelen. Een tweede luik omvat mijn traject in de eerstelijnsgeneeskunde. Hierbij ga ik de HPA-neurobilan test vergelijken met gevalideerde vragenlijsten.

Setting
Dit onderzoek wordt uitgevoerd naar aanleiding van het toenemende gebruik van eerstelijns-artsen van de HPA-neurobilan test hoewel deze nog niet in studieverband gevalideerd werd voor dit gebruik. Zowel het centrum voor medische analyse die de test op de markt heeft gebracht als professionals uit het veld zijn vragende partij voor dit onderzoek. Financiering komt daarom ook volledig van het CMA (€25 euro per test) en professor Van Hoof (VUB, €15 euro per test).

Populatie
Deelnemers worden gecretruteerd via huisartsen. Hierbij wordt ingepikt op een reeds bestaande stroom van aanvragen voor deze test bij het centrum voor medische analyse. Momenteel is hier een belangrijke sample bias door de kostprijs van de test (€40) en doordat enkel gemotiveerde artsen en patiënten deel nemen. Dit valt in studieverband deels weg. Huisartsen worden via mail ingelicht over de mogelijkheid tot inclusie van patiënten. Als inclusiecriteria worden gehanteerd: iedereen tussen 18 en 50 jaar met vermoeden van burn-out. Patiënten met antidepressiva- of corticosteroïden-gebrui k worden geëxcludeerd. In totaal wordt gestreefd naar een populatie van 300 personen.

Data-verzameling
Data verzameling start vanaf 1/5/2017 en loopt tot 31/12/2017. Patiënten worden gevraagd om, uiteraard na akkoord gegaan te zijn met het informed consent, een vragenlijst in te vullen (cf. bijlage I) en de HPA-

neurobilan test te doen (cf. bijlage II). Bij deze test wordt de patiënt gevraagd om gedurende één dag 4 speekselstalen te nemen bij zichzelf met als doel een cortisol-dagcurve op te stellen. Dit kan gebeuren in de thuissetting. Daarnaast dient de behandelende arts een éénmalige bloedname uit te voeren voor DHEA-S bepaling. De bloedname gebeurt wanneer de patiënt zijn speekselstalen komt afleveren bij de arts (maximaal 3 dagen na afname). De vragenlijst bestaat uit 18 vragen en kan samen met enkele vragen omtrent demografische gegevens ingevuld worden op een gemakkelijk toegankelijke online app. De vragen zijn een samenstelling uit verschillende gevalideerde vragenlijsten waarvan de combinatie door de auteurs als gouden standaard wordt beschouwd. Er wordt van de deelnemers geen bijkomende acties verwacht; er wordt géén interventie gedaan. Huisartsen ontvangen de resultaten van deze test één week na afname. Gezien de test gedaan wordt in studieverband en nog niet gevalideerd is, kan in geen geval gevolg gekoppeld worden aan het resultaat.

Uitkomstmaten

Het eindresultaat van de HPA-neurobilan test resulteert in een opdeling van uitkomsten in 4 zones: een normale stressreactie, een fase I stressreactie (verhoogde HPA-activiteit), een fase II stress-reactie (verlaagde HPA-activiteit) en een grijze zone. De cut-off waarden voor deze verschillende zones zijn voorlopig empirisch bepaald. De vragenlijst heeft een score-systeem op 40 punten.

Data-analyse

Na data-collectie in de eerste lijn worden deze resultaten van de HPA-neurobilan test en vragenlijst statistisch verwerkt. Verschillende algoritmes worden toegepast op deze data om te kijken welke de beste voorspellende waarde heeft. Hiernaast wordt ook de data van het reeds lopend onderzoek van professor van Hoof opgevraagd en vergeleken met onze resultaten.

Referenties:

1. Bourdeaud'hui R, Vanderhaeghe S. 2014. Knipperlicht voor burn-out. Rapport stichting innovatie en arbeid, 55p.
2. Hansez H, Mairiaux P. 2014. Onderzoek over burn-out in België: samenvatting. Rapport FOD WASO, 21p.
3. Verhaeghe J, Van dne Eede F et al. 2012. Neuro-endocriene correlaten van burn-out; Tijdschrift voor psychiatrie 54, 517-526. out.

Informed consent / vragenlijsten / interviewprotocols:

61976_1488222672_7139_Bijlage_I_HPA_neurobilan_test_info_patiënten__pdf.pdf
03765_1488222792_1781_Bijlage_II_Vragenlijst_voor_patiënten__pdf.pdf
34542_1488223071_1762_Bijlage_III_informed_consent__pdf.pdf

Promotor:

Birgitte Schoenmakers (birgitte.schoenmakers@kuleuven.be - u0031684 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)

Hoofdonderzoeker:

Margot Verheyen

Registratienummer:

mp18922

5. Referenties

Aardal, E., & Holm, A. C. (1995). Cortisol in Saliva ??? Reference Ranges and Relation to Cortisol in Serum. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *33*(12), 927–932. https://doi.org/10.1515/cclm.1995.33.12.927

Adam, E. K., & Kumari, M. (2009). Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(10), 1423–1436. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.06.011

Bianchi, R., Schonfeld, I. S., & Laurent, E. (2015). Is it Time to Consider the "Burnout Syndrome" A Distinct Illness? *Frontiers in Public Health*, *3*(June), 158. https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00158

Brummelte, S., Chau, C. M. Y., Cepeda, I. L., Degenhardt, A., Weinberg, J., Synnes, A. R., & Grunau, R. E. (2015). Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress. *Psychoneuroendocrinology*, *51*, 151–163. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.018

Buoso, E., Lanni, C., Molteni, E., Rousset, F., Corsini, E., & Racchi, M. (2011). Opposing effects of cortisol and dehydroepiandrosterone on the expression of the receptor for Activated C Kinase 1: Implications in immunosenescence. *Experimental Gerontology*, *46*(11), 877–883. https://doi.org/10.1016/j.exger.2011.07.007

Buske-Kirschbaum, A., Krieger, S., Wilkes, C., Rauh, W., Weiss, S., & Hellhammer, D. H. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and the cellular immune response in former preterm children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *92*(9), 3429–3435. https://doi.org/10.1210/jc.2006-2223

Cadegiani, F. A., & Kater, C. E. (2016). Adrenal fatigue does not exist: A systematic review. *BMC Endocrine Disorders*, *16*(1). https://doi.org/10.1186/s12902-016-0128-4

Corcoran, C. M., Smith, C., McLaughlin, D., Auther, A., Malaspina, D., & Cornblatt, B. (2012). HPA axis function and symptoms in adolescents at clinical high risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *135*(1–3), 170–174. https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.035

de Almeida Magalhães, T., Correia, D., de Carvalho, L. M., Damasceno, S., & Brunialti Godard, A. L. (2018). Maternal separation affects expression of stress response genes and increases vulnerability to ethanol consumption. *Brain and Behavior*, *8*(1). https://doi.org/10.1002/brb3.841

Dong, Y., & Zheng, P. (2012). Dehydroepiandrosterone sulphate: Action and mechanism in the brain. *Journal of Neuroendocrinology*. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02256.x

Gadinger, M. C., Loerbroks, A., Schneider, S., Thayer, J. F., & Fischer, J. E. (2011). Associations between job strain and the cortisol/DHEA-S ratio among management and nonmanagement personnel. *Psychosomatic Medicine*, *73*(1), 44–52. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181fc6fe8

Griffiths, B. B., & Hunter, R. G. (2014). Neuroepigenetics of stress. *Neuroscience*. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.041

Guilliams, T. G., & Edwards, L. (2010). Chronic stress and the HPA axis: Clinical assessment and therapeutic considerations. *The Standard*, *9*(2), 1–12.

Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001

Hooftman, E., Mars, J., Janssen, B., Michiels, M., & Pleijers, F. (2016). *Nationale Enquête Arbeids - Omstandigheden*. Retrieved from https://www.cbs.nl/-/media/_pdf/2017/19/nea2016-methodologisch-rapport.pdf

Karishma, K. K., & Herbert, J. (2002). Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression. *European Journal of Neuroscience*, *16*(3), 445–453. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02099.x

Kaschka, W. P., Korczak, D., & Broich, K. (2011). Burnout: a fashionable diagnosis. *Deutsches Ärzteblatt International*, *108*(46), 781–787. https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0781

Kaufman, E., & Lamster, I. B. (2002). The diagnostic applications of saliva - A review. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. https://doi.org/10.1177/154411130201300209

Kraft, U. (2006). Burned Out. *Scientific American Mind*. https://doi.org/10.1038/scientificamericanmind0606-28

Kristensen, T. S., Hannerz, H., Høgh, A., & Borg, V. (2005). The Copenhagen Psychosocial Questionnaire - A tool for the assessment and improvement of the psychosocial work environment. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, *31*(6), 438–449. https://doi.org/10.5271/sjweh.948

Lennartsson, A. K., Sjörs, A., Währborg, P., Ljung, T., & Jonsdottir, I. H. (2015). Burnout and hypocortisolism - a matter of severity? A study on acth and cortisol responses to acute psychosocial stress. *Frontiers in Psychiatry*, *6*(FEB). https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00008

Lightman, S. L. (2008). The neuroendocrinology of stress: A never ending story. *Journal of Neuroendocrinology*. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01711.x

Ma, X. M., Levy, A., & Lightman, S. L. (1997). Emergence of an isolated arginine vasopressin (AVP) response to stress after repeated restraint: A study of both AVP and corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid (RNA) and heteronuclear RNA. *Endocrinology*, *138*(10), 4351–4357. https://doi.org/10.1210/en.138.10.4351

Marc, D. T., Ailts, J. W., Campeau, D. C. A., Bull, M. J., & Olson, K. L. (2011). Neurotransmitters excreted in the urine as biomarkers of nervous system activity: Validity and clinical applicability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.007

McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, *87*, 873–904. https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006

Moriguchi Jeckel, C. M., Lopes, R. P., Berleze, M. C., Luz, C., Feix, L., Argimon, I. I. D. L., … Bauer, M. E. (2009). Neuroendocrine and immunological correlates of chronic stress in “strictly healthy” populations. *NeuroImmunoModulation*, *17*(1), 9–18. https://doi.org/10.1159/000243080

Pournik, O., Ghalichi, L., TehraniYazdi, A., Tabatabaee, S. M., Ghaffari, M., & Vingard, E. (2015). Measuring psychosocial exposures: Validation of the Persian of the copenhagen psychosocial questionnaire (COPSOQ). *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, *29*(1).

Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., Von Auer, K., Jobst, S., … Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*, *61*(26), 2539–2549. https://doi.org/10.1016/S0024-3205(97)01008-4

Rafferty, J. P., Lemkau, J. P., Purdy, R. R., & Rudisill, J. R. (1986). Validity of the Maslach burnout inventory for family practice physicians. *Journal of Clinical Psychology*, *42*(3), 488–492. https://doi.org/10.1002/1097-4679(198605)42:3<488::AID-JCLP2270420315>3.0.CO;2-S

Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*. https://doi.org/10.1210/er.21.1.55

Schaufeli, W. B., Leiter, M. P., Maslach, C., & Jackson, S. E. (1996). The Maslach Burnout Inventory–General Survey. *Maslach Burnout Inventory*.

Stárka, L., Dušková, M., & Hill, M. (2015). Dehydroepiandrosterone: A neuroactive steroid. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *145*, 254–260. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.03.008

Straub, R. H., Glück, T., Cutolo, M., Georgi, J., Helmke, K., Schölmerich, J., … Lang, B. (2000). The adrenal steroid status in relation to inflammatory cytokines (interleukin-6 and tumour necrosis factor) in polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford, England)*, *39*(6), 624–631. https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.6.624

Szabo, S., Tache, Y., & Somogyi, A. (2012). The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the Editor#of Nature. *Stress*, *15*(5), 472–478. https://doi.org/10.3109/10253890.2012.710919

Terluin, B. (1996). De Vierdimensionale Klachtenlijst (4DKL) - Een vragenlijst voor het meten van distress, depressie, angst en somatisatie. *Huisarts En Wetenschap*, *39*(12), 538–547.

Van Den Eede, F., Moorkens, G., Van Houdenhove, B., Cosyns, P., & Claes, S. J. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology*. https://doi.org/10.1159/000104468

van Veldhoven, M., & Broersen, S. (2003). Measurement quality and validity of the "need for recovery scale". *J Occup Environ Med*, *60*, i3–i9. https://doi.org/10.1136/oem.60.suppl_1.i3

Verhaeghe, J., Van Den Eede, F., Van Den Ameele, H., & Sabbe, B. G. C. (2012). Neuro-endocriene correlaten van burn-out. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*.

W. Schaufeli, & Dierendonck, D. van. (2001). Utrechtse Burnout Schaal (UBOS). *De Psycholoog*, *36*, 9–12.

Wust, S., Wolf, J., & Hellhammer, D. (2000). The cortisol awakening response-normal values and confounds. *Noise & Health*, *2*(7), 79–88.