

Neuro-endocriene correlaten van burn-out

J. VERHAEGHE, F. VAN DEN EEDE, H. VAN DEN AMEELE, B.G.C. SABBE

ACHTERGROND De symptomen van burn-out vertonen gelijkenissen met die van een depressieve stoornis enerzijds en die van het chronischevermoeidheidssyndroom anderzijds. De neuro-endocriene correlaten van deze beide aandoeningen zijn echter tegengesteld; respectievelijk een hyper- versus een hypofunctie van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsas (HPA-as).

DOEL Aan de hand van een systematisch literatuuroverzicht nagaan of burn-out gepaard gaat met een hyper- dan wel een hypofunctie van de HPA-as.

METHODE In de database van PubMed werd gezocht naar Engelstalige artikelen via combinatie van Mesh-termen 'burnout syndrome' en 'burnout' enerzijds, en 'adrenocorticotrophic hormone', 'corticotropin releasing factor', 'hypothalamic pituitary adrenal axis' en 'cortisol' anderzijds. Dit leverde 16 originele onderzoeksartikelen en één meta-analyse op.

RESULTATEN Het functioneel onderzoek wijst op een hypersuppressie van de HPA-as na cortisol. De bevindingen betreffende de basale cortisolniveaus zijn globaal genomen minder consistent, maar de meta-analyse wijst in de richting van een negatieve samenhang tussen burn-out en cortisol. Er werden geen studies uitgevoerd met fysiologische, fysieke of psychologische stressfactoren bij burn-out.

CONCLUSIE Burn-out hangt voornamelijk samen met een hypofunctie van de HPA-as en vertoont op neuro-endocrien vlak dus eerder kenmerken van een uitputtingssyndroom. Verder onderzoek met functionele stresstesten is echter noodzakelijk om het neuro-endocriene profiel in kaart te brengen, evenals het verband met de immunologische ontregelingen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)6, 517-526]

TREFWOORDEN adrenocorticotroop hormoon, burn-outsyndroom, cortisol, dexamethason, hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsas

De term 'burn-out' werd voor het eerst gebruikt in 1975 (Freudenberger 1975). Maslach (1976) was de eerste om een schaal te ontwikkelen ('Maslach Burnout Inventory'; MBI) om het individuele niveau van burn-out te bepalen. 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 intensieve en langdurige spanningen op het werk.

De klinische presentatie van burn-out is echter specifiek en heterogeen. De symptomen van

burn-out tonen gelijkenissen met die van een depressieve stoornis, zoals sombere stemming, verhoogde emotionaliteit, desinteresse, anergie, concentratieverlies en verhoogde sensitiviteit, hoewel de werkgerelateerde context en de uitputtingsklachten centraal staan, eerder dan de depressieve stemming. Het syndroom toont daarnaast ook kenmerken van het chronischevermoeidheidssyndroom (CVS), met name de uitgesproken vermoeidheid en verminderde inspanningstolerantie (Mommersteeg e.a. 2010).

Vanuit dit klinische gegeven ontstaat de vraag naar de neuro-endocriene kenmerken van burn-out, aangezien de neuro-endocriene afwijkingen bij de depressieve stoornis en het CVS in het algemeen tegengesteld zijn (Chrousos & Gold 1992). De depressieve stoornis gaat gepaard met een hyperfunctie van de hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsas (HPA-as), gekenmerkt door hypercortisolemie, een verhoogde centrale secretie van het corticotropine-releasing hormoon en een verminderde suppressie door glucocorticoïden. Het CVS daarentegen gaat samen met hypocortisolemie, een verminderde respons van adrenocorticotropine na psychologische en fysiologische stressinductie en een verhoogde suppressie door glucocorticoïden (Van Den Eede 2007).

Wij verrichtten een literatuuronderzoek met als doel een systematisch overzicht te geven van de neuro-endocriene disfunctie bij het burn-outsyndroom. Vervolgens willen wij nagaan of dit syndroom kenmerken vertoont van een depressieve stoornis (dat wil zeggen: een hyperfunctie van de HPA-as), dan wel een uitputtingssyndroom (met een hypofunctie van de HPA-as).

METHODE

In de database van PubMed zochten wij naar Engelstalige artikelen via combinatie van de MESH-termen 'burnoutsyndrome' en 'burnout' enerzijds, en 'adrenocorticotrophic hormone', 'corticotropin releasing factor', 'hypothalamic pituitary adrenal axis' en 'cortisol' anderzijds. Verder werden relevante artikelen uit de referentielijsten van reeds opgevraagde literatuur geraadpleegd. De abstracts werden doorgenomen en er werd een selectie gemaakt in functie van de huidige vraagstelling. De geselecteerde artikelen werden grondig doorgenomen. Na lezing resulteerde dit in 17 artikelen (16 oorspronkelijke artikelen en 1 meta-analyse), die alle opgenomen werden in de referentielijst.

RESULTATEN

Tabel 1 biedt een overzicht van de geselecteerde artikelen. De resultaten voor de basale cortisolniveaus en de cortisol-ontwaakrespons (CAR) zijn eerder tegenstrijdig. Vier studies vermelden een lagere CAR bij mensen met een burn-outsyndroom (Mommersteeg e.a. 2006c; Pruessner e.a. 1999; Sonnenschein e.a. 2007; Wiegenfeld e.a. 2009) ten opzichte van een controlegroep. Andere studies tonen geen significante verschillen (Bellingradt e.a. 2008; Mommersteeg e.a. 2006; Önen Sertöz e.a. 2008; Österberg e.a. 2009; Sonnenschein e.a. 2007). Drie studies toonden zelfs een hogere CAR bij mensen met een burn-out (De Vente e.a. 2003; Grossi e.a. 2005; Melamed e.a. 2008).

In de meta-analyse van Chida en Steptoe (2009) werden studies opgenomen waarin het verband tussen psychosociale stressfactoren of bepaalde psychiatrische stoornissen (depressieve stoornissen en angststoornissen en CVS) en CAR onderzocht werd. Er werd een positieve samenhang aangetoond tussen CAR en algemene levens- en arbeidsstress, maar een negatieve relatie tussen CAR enerzijds en burn-out, uitputting en vermoeidheid anderzijds.

Zes studies tonen geen significant verschil wat betreft dagcurve (Bellingradt e.a. 2008; De Vente e.a. 2003; Mommersteeg e.a. 2006a,c,d). Een vlakkere dagcurve met lagere avondspiegel werd waargenomen bij twee studies (Österberg e.a. 2009; Wiegenfeld e.a. 2009). Hogere cortisolwaarden overdag werden gemeten in drie studies (Grossi e.a. 2005; Melamed e.a. 1999; Rydstett e.a. 2008). Een studie naar vrije cortisol excretie in de urine over 24 uur toonde een significant lagere excretie bij mensen met burn-out ten opzichte van een controlegroep zonder klachten (Moch e.a. 2003).

Opmerkelijk is dat er in verschillende studies een significante hypersuppressie na dexamethasonsuppressietest bij mensen met burn-out wordt gevonden (Bellingradt e.a. 2008; Pruessner e.a. 1999; Sonnenschein e.a. 2007). Een aantal onderzoeken toont echter geen significante verschillen in

cortisol na DST tussen mensen met burn-out en een gezonde controlegroep (Önen Sertöz e.a. 2008; Osterberg e.a. 2009; Langelaan e.a. 2006; Mommersteeg e.a. 2006a).

Mommersteeg (2006a,c) en Moch (2003) onderzochten ten slotte de reversibiliteit van basale cortisolwaarden als gevolg van interventies gericht op stressreductie of cognitieve gedragstherapeutische technieken. Moch (2003) nam een lagere vrije cortisol excretie/24 h waar na een vier maanden durende interventie met stressmanagement bij mensen met burn-out vergeleken met de aanvangsmeting. Mommersteeg (2006c) vond een significant hogere CAR na zes maanden cognitieve gedragstherapie ten opzichte van voor aanvang van de therapie, in tegenstelling tot een eerder onderzoek met een andere onderzoekspopulatie, waar geen significant verschil werd waargenomen voor of na 6,3 en 8,5 maanden cognitieve gedragstherapie (Mommersteeg e.a. 2006a).

BESPREKING

Onze vraagstelling naar de neuro-endocriene kenmerken is ontstaan vanuit het gegeven dat burn-out een heterogeen syndroom is met zowel kenmerken van een depressieve stoornis (hyperfunctie van de HPA-as) als van een uitputtingssyndroom type CVS (hypofunctie van de HPA-as). Een derde mogelijkheid zou echter een nulhypothese zijn: geen eenduidige HPA-veranderingen bij burn-out.

De meest consistente bevindingen komen voort uit de functionele stresstesten. Er wordt een verhoogde suppressie van ochtendlijke cortisol na dexamethasonblootstelling vastgesteld bij burn-out (Bellingradt e.a. 2008; Pruessner e.a. 1999; Sonnenschein e.a. 2007). Dit gegeven werd ook beschreven bij stoornissen zoals het CVS (Gaab e.a. 2002; Van Den Eede e.a. 2008), de atypische depressie (Leviton 2002) en de posttraumatische stressstoornis (Yehuda e.a. 1993). Sommige studies tonen geen significante verschillen, maar de bevindingen zijn globaal genomen consistent. Er wordt

immers ofwel een hypersuppressie of geen significant verschil vastgesteld, maar geen verminderde suppressie, zoals bij de depressieve stoornis.

De bevindingen wat betreft de basale cortisolniveaus en de CAR zijn minder duidelijk. De resultaten variëren van een toegenomen tot een afgenomen basaal cortisolniveau en CAR bij mensen met een burn-out in vergelijking met een controlegroep van mensen zonder klachten. Tevens zijn er studies waarin men geen significante verschillen kon vaststellen. In hun meta-analyse besloten Chida en Steptoe (2009) echter tot een negatieve samenhang tussen CAR en burn-out. Dit is in overeenstemming met de hypocortisolemie die geobserveerd wordt bij andere uitputtingssyndromen, zoals het CVS. Deze meta-analyse geeft weliswaar geen informatie over resultaten van cortisol na functionele stresstesten en beperkt zich tot de bevindingen van basale cortisolwaarden.

Beperkingen

De studies die wij opnamen in dit overzicht tonen meerdere beperkingen. Ten eerste willen wij vermelden dat er een grote verscheidenheid is in gebruikte screeningsmethodes en vragenlijsten. Dit was echter niet het geval in de definitie van burn-out. Er werd over de jaren meer variatie in de samenstelling en grootte van de gekozen onderzoekspopulatie waargenomen. In de vroegste studies werden patiënten vooral gekozen uit onderzoekspopulaties met relatief weinig gezondheidsklachten. Later werden werknemers uit diverse werksmilieus geïnccludeerd, alsook mensen met arbeidsongeschiktheid, waarbij de arbeidsongeschiktheidsduur varieerde. In de initiële studies werden er voornamelijk kleinere onderzoekspopulaties geïnccludeerd, daar waar men later grotere populaties gevolgd heeft over een langere tijd. Vandaar het gevaar om de resultaten met elkaar te vergelijken en deze te veralgemenen.

Ten tweede duiden zowel Van Doornen (2009), als Chida en Steptoe (2009) op onvoldoende

TABEL 1 Overzicht onderzoeken naar verband burn-out en HPA-asfunctie					
1ste auteur	Onderzoeksoptzet (soort studie)	Studiegroep (n)	Gem. leeftijd in j	Geslacht	Beroep geïncludeerden
Sonnenschein, 2007	Observationeel	42 mensen met burn-out	42,7	24 V	Bedienden
	Zelfde groep met burn-out versus verschillende meetinstrumenten	Klinisch objectiveerbaar		18 M	Hoog opgeleid
Pruessner, 1999	Patiënt-controle	66 mensen	43,6	42 V	Leerkrachten
		Hoge burnout: 30 Lage burnout: 33 Hoge stress: 33 Lage stress: 33 Hoge stress en burn-out: 20 Hoge stress en niet burn-out: 13 Lage stress en burn-out: 10 Lage stress en niet burn-out: 23		24 M	
Bellingradt, 2008	Patiënt-controle Continue variabelen, geen groepen Burn-out via MBI en TBS Uitputting via VE en ERIS Angst en depressie via HADS	135 mensen	46,1	95 V 40 M	Leerkrachten
Önen Sertoz, 2008	Patiënt-controle	37 mensen met burn-out	31,6	30 V	Verpleegkundigen Dokters IZ, spoed, oncologie Turkije
		Klinisch objectiveerbaar 35 controlegroep		7 M	
Österberg, 2009	Patiënt-controle	65 mensen met burn-out	48,2	46 V	Ziekenfonds Zweden: 54% univ 28% hoger sec 15% compulsory scholing
		65 controlegroep	47,9	19 M	
Mommersteeg, 2006	Patiënt-controle	74 mensen met burn-out	43,9	21 V/53 M	?
		Klinisch objectiveerbaar 35 controlegroep	44,9	10 V/25 M	
Mommersteeg, 2006a	Dwarsdoorsnede longitudinaal	74 mensen met burn-out	43,9	21 V/53 M	?
		Klinisch objectiveerbaar Voor CGT Na CGT (8,5 maanden) Na CGT (6,3 maanden) Zelfde populatie als vorige			

Duur ziekteperiode/ klachten	Effectmaat	Cortisol- meting	Resultaat
14,3 weken/26,1 weken	CAR DHEAS Cortisol na DST 0,5 mg CAR CAR-curve (helling) DHEAS	Speeksel Speeksel Speeksel	Geen sign. samenhang vermoeidheid en cortisolspiegel Geen sign. samenhang vermoeidheid en cortisolspiegel Laag herstel na slaap samenhang met: Lagere CAR Kleiner
Geen/?	Cortisol na DST 0,5 mg CAR	Speeksel Speeksel	Bij sterke vermoeidheid samenhang met: Hogere DHEAS Kleinere cortisol/DHEAS Sterkere suppressie CAR bij sterke vermoeidheid Hoge burnoutscore: lagere CAR over 3 dagen Ervaren stress geen sign. effect op cortisolspiegel, wel op cortisol na DST na 15 min na ontwaken, met sterkere suppressie bij de hoge stressgroep
Geen /?	Cortisol na DST 0,5 mg CAR Dagcurve	Speeksel Speeksel	Sterkere suppressie Geen sign. verschil
Geen/?	Cortisol na DST 0,25 mg CAR	Speeksel Serum	Sterkere suppressie Geen sign. verschil
90% > 85 dagen AO/ Jaren Studiesampling over 3 jaar	Cortisol na DST 1 mg CAR Dagcurve	Serum Speeksel	Geen sign. verschil Vlakkere dagcurve Lagere avondspiegel Behouden diurnaal patroon Geen sign. verschil CAR
16 maanden/?	Cortisol na DST 0,5 mg CAR Dagcurve	Speeksel Speeksel	Geen sign. verschil Geen sign. verschil
16 maanden/?	Cortisol na DST 0,5 mg CAR Dagcurve	Speeksel Speeksel	Geen sign. verschil Geen sign. verschil
	Cortisol na DST 0,5 mg	Speeksel	Geen sign. verschil

TABEL 1 Overzicht onderzoeken naar verband burn-out en HPA-asfunctie					
1ste auteur	Onderzoeksoptzet (soort studie)	Studiegroep (n)	Gem. leeftijd in j	Geslacht	Beroep geïncludeerden
Mommersteeg, 2006d	Patiënt-controle	56 mensen met burn-out 38 controlegroep	43 44,8	31 V/25 M 19	Opgenomen patiënten
		Nieuwe populatie		V/19 M	
Langelaan, 2006	Patiënt-controle	88 mensen 29 mensen met burn-out 33 gemotiveerde managers 26 controlegroep	88	M	Managers telecom- bedrijf Nederland
Mommersteeg, 2006	Dwarsdoorsnede longitudinal	22 mensen met burn-out 19 mensen met burn-out na CGT (6 maanden) 21 controlegroep	45 50	15 V 7 M 14 V 7 M	?
Wiegenfield, 2009	Patiënt-controle	279 mensen MBI 0 criteria + (181) 1 criterium + (77) 2 criteria + (18) 3 criteria + (3)	37,5	214 V 65 M	Verpleegkundigen Duitsland 40,9 psychiatrie 59,1 algemeen
Moch, 2003	Patiënt-controle Dwarsdoorsnede- longitudinaal	16 mensen met burn-out Na SMI 0-4 maanden 16 controlegroep 0 maanden 4 maanden	? 	? 	?
Rydstedt, 2008	Patiënt-controle	77 mensen	42-45,7	24 V 53 M	Arbeiders Engeland 55% specialisme 25% semispecial 10% manager 10% administratie Arbeiders groot machinebedrijf 74% < 12 j opleiding Arbeiders private sector Zweden Arbeiders voedsel- industrie Zweden Sociale en andere sector
Melamed, 1999	Patiënt-controle	111 mensen	43,12	4 V/107 M	
Grossi, 2005	Patiënt-controle	93 mensen 450 mensen			
De Vente, 2003	Patiënt-controle	45 mensen 22 mensen met burn-out 23 controlegroep	42 31	8 V/14 M 13V/10M	

DST = dexamethasonsuppressietest; CAR = cortisolontwaakrespons; M = mannen; V = vrouwen; SMI = Stressmanagement-interventie; CGT = cognitieve gedragstherapie; MBI = 'Maslach Burnout Inventory'; TBS = 'Teachers Burnout Scale'; VE = 'Vital Exhaustion questionnaire'; ERIS = Siegrist's effort-reward-imbalance model; HADS = 'Hospital Anxiety and Depression scales'; DHEAS = dehydro-epiandrosteronsulfaat; sign. = significant

Duur ziekteperiode/ klachten	Effectmaat	Cortisol- meting	Resultaat
?	31,6 maanden	CAR	Speeksel
	Dagcurve		Geen sign. verschil
	Cortisol/ DHEAS		
	Cortisol na DST 0,5 mg		Geen sign. verschil
?	?	CAR	Speeksel
		Werkdagen	CAR hoger op werk- dan op rustdagen in 3 groepen niet sign. verschillend
		Rustdag	Geen sign. verschil tussen de 3 groepen
	Cortisol na DST 0,5 mg		Geen sign. verschil
3 maanden/26 maanden	CAR	Speeksel	Bij burn-out sign. lagere CAR t.o.v. controlegroep
	Dagcurve		Geen sign. verschil dagcurve
			CAR na CGT sign. hoger dan voor CGT
			Geen sign. verschil dagcurve
?	?	Dagcurve	Speeksel
			MBI
			0 criteria + (181) en 1 criterium + (77)
			Geen sign. verschil in cortisol dagcurve
			2 criteria + (18)
			Hogere waarden cortisol dagcurve t.o.v. voorgaande
			3 criteria + (3)
			Laagste waarden cortisol dagcurve t.o.v. voorgaande
?	?	Vrije cortisol excretie/24 h	Urine
			Afname vrije cortisol excretie bij burn-out vs. controlegroep; ook na 4 maanden SMI
?	?	CAR	Speeksel
	Avondspiegel		Geen sign. verschil + reactief in weekend
			Verhoogd bij chronisch hoge stress + inreactief in weekend
?	> 6 maanden	Cortisolspiegel om 8 om 16 h	Speeksel
			Hogere cortisolwaarden
			Sign. hogere cortisolwaarden
12 maanden/?	CAR	Speeksel	Hogere cortisolwaarden bij vrouwen met hoge burn-out
	Dagcurve		Hogere cortisolwaarden enkel bij mannen met matige burn-out
	CAR	Speeksel	Hogere CAR bij burn-out
	Dagcurve		Geen sign. verschil dagcurve
2 weken-3 maanden	Lab.-stresstesten	Speeksel	Geen sign. verschil
6 maanden/6-12 maanden			

onderscheidend vermogen (power) om een effect van werkstress aan te tonen, gezien het beperkt aantal genomen cortisolmetingen over de dagen.

Ten derde bestaat er inconsistentie in de methode van 'scoring' van de subjectieve klachten. Daar waar sommige studies afkapwaarden aanwenden, gebruiken andere continue scores. Verder is er de bijkomende beperking dat de meeste studies een lage dosis (0,5 mg) dexamethason gebruiken, waarmee meestal hypersuppressie wordt onderzocht, eerder dan hyposuppressie. Voorlopig ontbreekt een meta-analyse die conclusies mogelijk maakt voor de resultaten na dexamethasontoediening.

Toekomstig onderzoek

Verder onderzoek is dus noodzakelijk. Ten eerste werd in geen enkele studie het corticotropine-releasing hormoon toegediend om het stresssysteem te evalueren, naar analogie met het onderzoek van andere stressgerelateerde stoornissen, zoals de depressieve stoornis, het posttraumatisch stresssyndroom en CVS. Ten tweede werd er geen gebruik gemaakt van fysieke stressproeven (zoals de fietsergometrie) of van psychologische stresstesten (zoals het laten houden van een publieke toespraak). Van Doornen (2007) pleit er ook voor om toekomstige inzichten te verruimen via de indeling van personen op basis van 'fysiologische stressgevoeligheid' in plaats van op basis van de ervaren werkstress. Dit zou interessante predictoren van de gevolgen van werkstress kunnen opleveren. Er zijn bovendien ook aanwijzingen voor een ontregeling van het immuunsysteem bij burn-out (Bellingrath e.a. 2008; Chida & Steptoe 2009). De verschuivingen in de balans tussen pro- en anti-inflammatoire cytokines en de mogelijke verschillen in gevoeligheid van de receptoren van immuuncellen voor remming door glucocorticoïden bij burn-out zijn tot op heden nog onvoldoende geëxploreerd (Mommersteeg e.a. 2010). Men kan zich dan ook afvragen of de immunologische veranderingen bij burn-out overeenstemmen

met die bij de depressieve stoornis, of dichter bij die bij CVS liggen.

CONCLUSIE

Aan de hand van een systematisch overzicht gingen wij na of burn-out op neuro-endocrien vlak kenmerken toont van een depressieve stoornis (hyperfunctie van de HPA-as), dan wel van een uitputtingssyndroom (hypofunctie van de HPA-as).

De betreffende studies bestaan voornamelijk uit basale cortisolmetingen, CAR en dexamethasonsuppressietesten en wijzen op een hypofunctie van de HPA-as, gekenmerkt door hypocortisolemie en hypersuppressie na dexamethasontoediening. Het neuro-endocrien profiel van burn-out wijst bijgevolg in de richting van een uitputtingssyndroom.

Verder onderzoek met functionele stresstesten is noodzakelijk om het neuro-endocriene profiel volledig in kaart te brengen; ook is meer onderzoek nodig naar het verband met de immunologische ontregelingen.

LITERATUUR

- Bellingrath S, Weigl T, Kudielka BM. Cortisol dysregulation in school teachers in relation to burnout, vital exhaustion, and effort-reward-imbalance. *Biol Psychol* 2008; 78: 104-13.
- Chida Y, Steptoe A. Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychol* 2009; 80: 265-78.
- Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267: 1244-52.
- Eede F Van Den. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in major depressive disorder and in chronic fatigue syndrome. Antwerpen: Universiteit Antwerpen, Faculteit Geneeskunde; 2007. p. 198-205.
- Eede F Van Den, Moorkens G, Hulstijn W, Van Houdenhove B, Cosyns P, Sabbe BGC. Combined low-dose dexamethasone/corticotrophin-releasing factor test in chronic fatigue syndrome. *Psychol Med* 2008; 38: 963-73.

- Eede F Van Den, Moorkens G, Van Houdenhove B, Cosyns P, Claes SJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 2007; 55: 112-20.
- Freudenberger HJ. The staff burn-out syndrome in alternative institutions. *Psychotherapy: Theory, Research, and Practice* 1975; 12: 73-82.
- Gaab J, Huster D, Peisen R, Engert V, Schad T, Schurmeyer TH. Low-dose dexamethasone suppression test in chronic fatigue syndrome and health. *Psychosom Med* 2002; 64: 311-8.
- Grossi G, Perski A, Ekstedt M, Johansson T, Lindström M, Holm K. The morning salivary cortisol response in burnout. *J Psychosom Res* 2005; 59: 103-11.
- Langelaan S, Bakker AB, Schaufeli WB, van Rhenen W, van Doornen LJ. Do burned-out and work-engaged employees differ in the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Scand J Work Environ Health* 2006; 32: 339-48.
- Maslach C. 'Burned-out'. *Human Behavior* 1976; 9: 16-22.
- Melamed S, Ugarten U, Shirom A, Kahana L, Lerman Y, Froom P. Chronic burnout, somatic arousal and elevated salivary cortisol levels. *J Psychosom Res* 1999; 46: 591-8.
- Moch SL, Panz VR, Joffe BI, Havlik I, Moch JD. Longitudinal changes in pituitary-adrenal hormones in South African women with burnout. *Endocrine* 2003; 21: 267-72.
- Mommersteeg PM, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Doornen LJ. The HPA-axis and immune function in burnout. *Prog Brain Res* 2008; 167: 281-5.
- Mommersteeg PM, Heijnen CJ, Verbraak MJ, van Doornen LJ. A longitudinal study on cortisol and complaint reduction in burnout. *Psychoneuroendocrinology* 2006a; 31: 793-804.
- Mommersteeg PM, Heijnen CJ, Verbraak MJ, van Doornen LJ. Clinical burnout is not reflected in the cortisol awakening response, the day-curve or the response to a low-dose dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology* 2006b; 31: 216-25.
- Mommersteeg PM, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Doornen LJ. Immune and endocrine function in burnout syndrome. *Psychosom Med* 2006d; 68: 879-86.
- Mommersteeg PM, Keijsers GP, Heijnen CJ, Verbraak MJ, van Doornen LJ. Cortisol deviations in people with burnout before and after psychotherapy: a pilot study. *Health Psychol* 2006c; 25: 243-8.
- Mommersteeg PMC, van Doornen LJP, Heijnen CJ. Psychoneuro-immunologie van burnout. In: Houdenhove B van, Luyten P, Vandenbergh J, editors. *Luisteren naar het lichaam. Het dualisme voorbij*. Leuven: Lannoo Campus; 2010. p. 163-73.
- Önen Sertöz O, Tolga Binbay I, Koşlu E, Noyan A, Yildirim E, Elbi Mete H. The role of BDNF and HPA axis in the neurobiology of burnout syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1459-65.
- Osterberg K, Karlson B, Hansen AM. Cognitive performance in patients with burnout, in relation to diurnal salivary cortisol. *Stress* 2009; 12: 70-81.
- Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med* 1999; 61: 197-204.
- Rystedt LW, Cropley M, Devereux JJ, Michalianou G. The relationship between long-term job strain and morning and evening saliva cortisol secretion among white-collar workers. *J Occup Health Psychol* 2008; 13: 105-13.
- Sonnenschein M, Mommersteeg PM, Houtveen JH, Sorbi MJ, Schaufeli WB, van Doornen LJ. Exhaustion and endocrine functioning in clinical burnout: an in-depth study using the experience sampling method. *Biol Psychol* 2007; 75: 176-84.
- Sonnentag S. Burnout and functioning of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis – there are no simple answers. *Scand J Work Environ Health* 2006; 32: 333-7.
- Vente W de, Olff M, van Amsterdam JG, Kamphuis JH, Emmelkamp PM. Physiological differences between burnout patients and healthy controls: blood pressure, heart rate, and cortisol responses. *Occup Environ Med* 2003; 60 Suppl 1: i54-61.
- Wingenfeld K, Schulz M, Damkroeger A, Rose M, Driessen M. Elevated diurnal salivary cortisol in nurses is associated with burnout but not with vital exhaustion. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 1144-51.
- Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW. Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 83-6.

AUTEURS

JOKE VERHAEGHE was ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot psychiater in AZ Sint Jan te Brugge; thans psychiater in het Psychiatrisch Ziekenhuis Heilig Hart te Ieper.

FILIP VAN DEN EEDE is medisch coördinator van de afd. Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA); tevens deeltijd docent aan het Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen (UA).

HANS VAN DEN AMEELE is departementshoofd psychiatrie-
psychosomatiek, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende av.

BERNARD SABBE is hoogleraar Psychiatrie en Medische
Psychologie aan de UA, psychiater-psychotherapeut in het
Psychiatrisch Ziekenhuis Sint-Norbertus te Duffel en
coördinator van het CAPRI (UA).

Correspondentieadres: dr. Joke Verhaeghe, Rijselstraat 209,
8200 Sint-Michiels, België.

Email: Johanna.Verhaeghe@hotmail.com

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 11-10-2011.

SUMMARY

Neuro-endocrine correlates of burnout – J. Verhaeghe, F. Van Den Eede, H. Van Den Ameele, B.G.C. Sabbe –

BACKGROUND The symptoms of burnout are similar to those of depression on the one hand and chronic fatigue syndrome on the other hand. However, the neuro-endocrine correlates of these two syndromes are the opposite, the former being a hyperfunction of the hypothalamic-hypophysial-cortical axis (HPA-axis) and the latter being a hypofunction of the hpa-axis.

AIM To find out, via a systematic review of the literature, whether burnout is associated with either a hyperfunction or a hypofunction of the HPA-axis.

METHOD We searched PubMed using the following search terms: ‘burnout syndrome and burnout’, ‘adrenocorticotrophic hormone’, ‘corticotropin releasing factor’, ‘hypothalamic pituitary adrenal axis’ and ‘cortisol’. We retrieved 16 original articles en one meta-analysis were included in the study.

RESULTS Functional stress testing showed hypersuppression of the HPA-axis after dexamethasone. Basal cortisol values were found to be less conclusive, although a meta-analysis pointed to a negative association between burnout and cortisol. We did not find any studies that were carried out with the help of physiological, physical or psychological stress factors in burnout.

CONCLUSION Burnout is associated primarily with a hypofunction of the HPA-axis, which is a neuro-endocrine characteristic of exhaustion, rather than of depression. However, further studies involving functional stress testing are needed in order to map the neuro-endocrine profile fully and to clarify the link with the deregulation of the immune system.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)6, 517-526]

KEY WORDS adrenocorticotrophic hormone, burnout, cortisol, dexamethasone, hypothalamic-hypophysial-cortical axis