

Depressie als stoornis van het lijf

P. EIKELENBOOM

Hoe definitiever een theorie over het ontstaan van een ziekte als achterhaald wordt beschouwd, des te verbazingwekkender is het wanneer op basis van recente bevindingen deze theorie in een nieuw jasje weer opduikt. Deze verrassing biedt het artikel van Vogelzangs en Penninx (2011), waarin zij beschrijven dat visceraal vet door de productie van ontstekingsfactoren kan leiden tot depressieve klachten.

HISTORISCHE ONTWIKKELINGEN

De bevindingen van Vogelzangs en Penninx vertonen een opvallende overeenkomst met de opvattingen van medici uit de klassieke oudheid. Hippocrates en Galenus meenden dat een depressie het gevolg was van een humorale factor afkomstig uit de buikorganen. De verantwoordelijke humorale factor was de zwarte gal en vandaar de naam 'melancholie'. De term 'depressie' wordt pas sinds het midden van de 19de eeuw in de psychiatrische literatuur gebruikt (Berrios 1996).

Deze naamsverandering hing samen met de zienswijze dat een verminderde cerebrale functie de oorzaak zou zijn en vandaar de naam 'depressie'. Zo werden de hersenen de primaire plaats voor het onderzoek naar de biologische oorzaken voor een depressie. Het antwoord werd verwacht van het neurobiologisch onderzoek en dit onderzoek heeft zich de afgelopen decennia vooral gericht op de veranderingen in de neurotransmissie en de cerebrale structuren betrokken bij de regulatie van de stressrespons. De exclusiviteit van de hersenen als de vanzelfsprekende plek voor het onderzoek naar de biologische oorzaken van depressie werd versterkt door een dogmatisch geloof in de bloed-hersenbarrière waardoor de

hersenen in vergaande mate gevrijwaard zouden zijn van beïnvloeding door andere organen.

WEDERZIJDSE BEÏNVLOEDING

Tot voor enige jaren geleden werd aangenomen dat de hersenen door perifere zenuwen en neuro-endocrinologische hormonen (hypothalamus-hypofyse-bijnieras; HPA-as) wel andere lichaamsorganen konden beïnvloeden en reguleren, maar dat andere organen dan de bloedsomloop geen regulerende invloed hadden op de cerebrale functies. Recent onderzoek heeft echter aangetoond dat humorale ontstekingsfactoren, zoals de pro-inflammatoire cytokinen, de oorzaak kunnen zijn voor een verminderde interesse in de omgeving, een afname van de eetlust, veranderingen in het slaappatroon en slechte concentratie (Dantzer e.a. 2008). Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat pro-inflammatoire cytokinen vanuit de periferie via de N. vagus of de bloedbaan toegang hebben tot de hersenen en daar veranderingen van het motivationeel gedrag induceren. Zo kunnen niet alleen de neurotransmitters, maar ook de cytokinen 'de blues zingen' (Raison e.a. 2006). De productie van inflammatoire cytokinen door macrofagen treedt niet alleen op bij infecties, maar ook bij niet-infectieuze laaggradige ontstekingsprocessen samenhangend met chronische ziekten zoals osteoartrose, bepaalde vormen van kanker, atherosclerose en diabetes type 2.

METABOLE REGULATIE

Voor het overleven is naast een goed functionerend immuunsysteem ter bescherming tegen pathogene factoren ook een adequate energievoor-

ziening noodzakelijk. De immunologische en de metabole regulatie zijn in sterke mate geïntegreerd en daardoor afhankelijk van elkaar om efficiënt te functioneren. Een bedreiging voor de delicate balans tussen immunologische en metabole responsen is niet alleen een chronische ondervoeding, maar ook chronische overvoeding (Hotamisigil & Erbay 2008).

Dit laatste is een toenemend probleem in onze samenleving door veranderingen in ons voedingspatroon en leefstijl. Bij mensen met obesitas blijkt het vetweefsel inflammatoir actief te worden en in staat om pro-inflammatoire cytokinen zoals tumornecrosefactor- α (TNF- α) te produceren. TNF- α kan spiercellen minder gevoelig maken voor insuline en dit leidt tot insulineresistentie waardoor cellen minder in staat zijn om glucose op te nemen. Deze metabole ontregeling kan leiden tot het metabool syndroom. Bij de regulatie van ontstekingsprocessen en de vethuishouding spelen de hersenen een rol via cortisol.

DYSHOMEOSTASE

Ontstekingsmediatoren die vrijkomen bij perifere ontstekingsprocessen kunnen de HPA-as aanzetten tot verhoogde productie van cortisol. Cortisol heeft een ontstekingsremmend effect en dit leidt weer tot een afname van productie van pro-inflammatoire cytokinen. Chronische ontregeling van de interactie tussen inflammatie, metabole processen en cortisolproductie leidt tot een verstoring van de homeostase. Het lichaam verkeert dan in een toestand van 'dyshomeostase' (Meijer e.a. 2010).

DEPRESSIE ALS STOORNIS VAN HET LIJF

In hun bijdrage beschrijven Vogelzangs en Penninx op basis van drie bevolkingsstudies bij ouderen de rol van de gestoorde interacties tussen ontstekingsmediatoren, visceraal vet en cortisol bij de pathogenese van depressie. Hun conclusie dat depressie een uiting kan zijn van gestoorde

interacties van belangrijke fysiologische systemen in het lichaam vertoont een conceptuele gelijkenis met de opvatting van Hippocrates en Galenus, die de melancholie beschreven als het gevolg van verstoord evenwicht van de vier levenssappen. In beide opvattingen wordt de depressie beschouwd als een basale stoornis van de fysiologie van het lijf en niet primair van de hersenen.

DEPRESSIE EN HETEROGENITEIT

Het is nog steeds onduidelijk of een depressie, zoals de *major depressive disorder*, een aandoening is waarvan de verschillende subtypen gekenmerkt worden door één gemeenschappelijk pathofysiologisch mechanisme of dat het een containerbegrip is voor meerdere typen depressies waarvan de onderliggende pathofysiologische mechanismen wezenlijk van elkaar verschillen.

In een recent artikel melden Penninx en medewerkers dat de somatische symptomen en het metabool syndroom vooral gezien worden bij de atypische depressie (Lamers e.a. 2010). De bijdrage van Vogelzangs en Penninx illustreert hoe belangrijk het voor nieuwe inzichten is dat onderzoek naar psychiatrische stoornissen gedaan wordt bij verschillende leeftijdsgroepen. Dat geldt zeker voor het onderzoek naar depressie bij ouderen, daar in deze leeftijdsgroep depressie opvallend vaak gezien wordt bij patiënten met een chronische somatische ziekte.

LITERATUUR

- Berrios GE. The history of the mental symptoms. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-57.
- Hotamisigil GS, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 923-34.
- Lamers F, de Jonge P, Nolen WA, Smit JH, Zitman FG, Beekman AT, e.a. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands study of depression and anxiety.

J Clin Psychiatry 2010;71: 1582-9.

Meijer OG, ten Cate A, Ruitenbeek JR. Ontsteking, of: de fysiologie van geen zin in de afwas. Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie 2010; 12: 156-66.

Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends Immunol 2006; 27: 24-31.

Vogelzangs N, Penninx BWHJ. Depressieve klachten, cortisol, visceraal vet en het metabool syndroom. Tijdschr Psychiatr 2011; 53: 613-620.

AUTEUR

PIET EIKELENBOOM is emeritus hoogleraar Ouderenpsychiatrie, VU medisch centrum en emeritus hoogleraar Neuro-psychiatrie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentieadres: prof. dr. Piet Eikelenboom, GGZ inGeest, Valeriuskliniek, Valeriusplein 9, 1075 BG Amsterdam.

E-mail: p.eikelenboom@ggzingeest.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-2-2011.

TITLE IN ENGLISH Depression as a physical disorder