

Cortisol bij depressie: te hoog, te laag, of niet op tijd?

J. KORF

ACHTERGROND Twintig jaar geleden werd het klassieke artikel van Carroll en medewerkers over de betekenis van de dexamethasonsuppresietest bij depressie gepubliceerd. Dit artikel heeft aanleiding gegeven tot veel onderzoek naar de betekenis van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as) in de psychopathofysiologie van depressie.

DOEL Het geven van een kritisch overzicht van de rol van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras in de psychopathologie van depressie.

METHODE Er is literatuuronderzoek gedaan over de periode 1981 tot juni 2001 met behulp van Medline met als trefwoorden cortisol, hydrocortisone, depression, DST en combinaties.

RESULTATEN Hoge cortisolconcentraties (verhoogde HHB-asactiviteit) zijn toestandafhankelijk en worden bij niet meer dan 50% van de depressieve patiënten gevonden. Deze toename laat geen voorspelling toe van de therapeutische respons op een behandeling, maar normalisatie is wel een voorwaarde voor een blijvende verbetering. Het belang van de glucocorticoïdreceptordesensitisatie bij depressie wordt benadrukt; een dergelijke desensitisatie wordt ook gezien bij chronische ontsteking. De meeste antiglucocorticoïdbehandelingen hebben langzame antidepressieve effecten, die niet noodzakelijk gerelateerd zijn aan een verlaging van de cortisolconcentraties, terwijl cortisol antidepressieve effecten kan hebben binnen 48 uur.

CONCLUSIES Depressies worden lang niet altijd gekenmerkt door een overmaat aan cortisol, en soms zelfs door een tekort. Cortisol zou het therapeutische effect van de gangbare antidepressieve medicatie kunnen versnellen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 5, 323-332]

TREFWOORDEN cortisol, depressie, dexamethason, hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as)

Eenentwintig jaar geleden, in 1981, publiceerden Carroll e.a. in de *Archives of General Psychiatry* een toen spraakmakend artikel met de titel: *A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility*. De test is gebaseerd op het gegeven dat met dexamethason de hypofyse-bijnieras wordt geremd, zodat met hoge specificiteit (96%) en wat minder hoge sensitiviteit (67%) de diagnose van een melancholische depressie te stellen zou zijn. Dit

artikel heeft een buitengewone impact in de psychiatrie gehad en is ondertussen ten minste 3000 maal geciteerd. Tot op de dag van vandaag staat de mogelijke disfunctie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as; hypothalamo-pituitary-adrenal axis, HPA-axis) centraal bij diverse psychiatrische ziekten. De HHB-as is zeer gevoelig voor vele soorten van stress en is daardoor geschikt als graadmeter van stress.

Aan de HHB-as wordt echter niet alleen een

pathofysiologische rol, maar ook een pathogenetische rol in affectieve stoornissen toegeschreven. Het doel van dit artikel is de argumenten ten faveure of ten detrimente van beide of van een van beide standpunten kritisch te belichten. De argumenten beperken zich tot depressie en zijn niet noodzakelijkerwijs toepasbaar voor andere (affectieve) stoornissen. De volgende vragen worden in beschouwing genomen: (1) Wat is de specificiteit en de sensitiviteit van afwijkende HNB-asactiviteit?; (2) Geeft verhoging van de HNB-asactiviteit een indicatie van de toestand (*state*) van de depressie of van een eigenschap (*trait*) van de patiënt?; (3) In hoeverre werken farmaca met een directe werking op de HNB-as antidepressief?

Het accent van dit artikel ligt op klinisch onderzoek; veel preklinisch onderzoek, hoe relevant ook om klinische gegevens te kunnen verklaren, is buiten beschouwing gelaten. Mede door de beschikbare ruimte is ook het onderzoek naar de directe effecten van antidepressiva op de HNB-as buiten beschouwing gelaten. Het overzicht heeft niet de pretentie volledig te zijn, daarvoor is de literatuur over het onderwerp te veelomvattend en de ruimte hier te beperkt.

METHODE

Dit artikel is voor een deel op literatuurgegevens gebaseerd, waarbij voornamelijk Medline is gebruikt. Er is gezocht in de periode 1981 tot juni 2001. Als trefwoorden zijn onder meer *cortisol*, *hydrocortison*, *depression*, *DST* (dexamethasonsuppressietest), en combinaties gebruikt. Naast literatuuronderzoek speelt eigen onderzoek een bescheiden rol en ten slotte zijn (klinische) onderzoekers persoonlijk geraadpleegd. Een gedeelte van dit artikel is gepresenteerd te Berlijn op het Wereldcongres Biologische Psychiatrie (Korf e.a. 2001).

DE HYPOTHALAMUS-HYPOFYSE-BIJNIERAS

In kort bestek worden enkele aspecten van de HNB-as beschreven, voor meer details wordt verwezen naar onder anderen De Kloet e.a. (1998) en McQuade & Young (2000). De HNB-as is een systeem dat wordt geactiveerd door vele soorten van stress. Volgens Selye kan stress worden gezien als een niet-specifieke respons van het organisme op ongeacht welke uitdaging en de HNB-as als het belangrijkste doelorgaan ('*key effector*') van stress. In feite zou volgens hem de HNB-as kunnen reageren op elk type stress (de '*non-specificiteitdoctrine*'). Zowel psychische stress, dat wil zeggen stress zonder direct lichamelijke contacten, als fysieke stress geven verhogingen van zowel ACTH (adrenocorticotrop hormoon) als cortisol (corticosteron bij knaagdieren). Verder is de HNB-as geactiveerd tijdens pijn, ontsteking en hersenbeschadiging. Verschillende soorten van stress kunnen verschillende activiteitspatronen van stresshormonen geven (waarbij dan ook is gekeken naar adrenalin en noradrenalin) (zie onder anderen Pacak e.a. 1998), maar of de *non-specificiteitdoctrine* van toepassing is op de HNB-as, of dat deze verschillend reageert op de diverse soorten stress, is minder eenduidig vastgesteld. Hoe dan ook, ACTH en cortisol zijn gevoelige parameters om vast te stellen of een organisme zich in een stressvolle situatie bevindt.

De afgifte van het ACTH wordt aangezet door het intracerebrale hormoon CRH (*corticotropin releasing hormone*), een neuropeptide dat vooral gelokaliseerd is in de paraventriculaire kern (PVN) van de hypothalamus. CRH speelt waarschijnlijk een rol als neurotransmitter of neuromodulator en is behalve in de hypothalamus ook gelokaliseerd in andere hersengebieden. Cortisol, geproduceerd in de cortex van de bijnier, heeft naast een effect op de glucosehuishouding ook vele andere effecten, bijvoorbeeld het remmen van ontstekingsreacties. Cortisol remt de afgifte van ACTH. Dit wordt gezien als een directe feed-

back op de HHB-asactiviteit (*reactive feedback*). Cortisol heeft diverse effecten op de hersenen, onder meer op de hippocampus en de frontale cortex. In psychologische onderzoeken worden directe effecten op geheugenprocessen gerapporteerd (bijvoorbeeld op het declaratieve geheugen), zoals die ook worden gevonden bij stemmingsstoornissen (zie bijvoorbeeld Elzinga 2000; Tops e.a. 2001).

De belangrijkste receptoren voor cortisol zijn de glucocorticoïd- en de mineralocorticoïd-receptor (GR en MR). Belangrijke verschillen tussen deze receptoren zijn onder meer de affiniteit voor cortisol (dissociatieconstante K_D van GR is 5 nMol, K_D van MR 0,5 nM; hoe lager K_D , hoe sterker de affiniteit) en de verdeling in de hersenen: de GR heeft een veel grotere verspreiding dan de MR. Aangenomen wordt dat de receptoren een verschillende functie hebben, waarbij de rol van de MR het in stand houden van functies is (*proactive, permissive mode*), terwijl de GR vooral gevoelig is voor HHB-asactiviteit (*reactive mode*). Onder invloed van langdurige blootstelling aan (constant) hoge concentraties cortisol wordt de GR functioneel geïnactiveerd (desensitisatie) en via dit mechanisme kan de PVN ongevoelig worden voor stress en dexamethason (Pariante & Miller 2001; Krugers e.a. 1995; Sebens e.a. 2001). Ook chronische ontsteking kan resulteren in functionele desensitisatie en dexamethason-nonsuppressie (Yirmiya 1996, 1997). Acute hoge cortisolconcentraties kunnen zenuwweefsel kwetsbaar maken voor schadelijke effecten van exogene en endogene substanties of voor de gevolgen van ischemie en hypoxie. Zo wordt de neurotoxiciteit van glutamaat en glutamaatagonisten vergroot bij acute hoge corticosteronconcentraties, terwijl na langdurige corticosteronbehandeling de ischemische schade juist afneemt, mogelijk door een functionele desensitisatie van GR's (Krugers e.a. 1995).

Welke concentraties cortisol in het parenchym van de hersenen kan bereiken, is niet zo duidelijk. Hoewel cortisol voldoende lipofiel is om de bloed-hersenbarrière gemakkelijk te kun-

nen passeren, is het volgens recent onderzoek ook onderhevig aan transportprocessen, die er juist op gericht zijn het hormoon uit de hersenen te verwijderen (cerebrofugaal transport via P-glycoproteïne: Karssen e.a. 2001). Daardoor blijft de cortisolconcentratie in de hersenen laag. Mogelijk behoedt dit transport de hersenen voor langdurige blootstelling aan hoge concentraties van cortisol, zodat neurotoxische effecten worden beperkt.

De gevoeligheid van de HHB-as voor stress wordt bepaald door zowel genetische als niet-genetische factoren. Belangrijke niet-genetische factoren zijn vroege stresservaringen (goed vastgesteld bij ratten). Deze kunnen de HHB-as gevoeliger maken voor stress in het latere leven (De Kloet e.a. 1998; Kaufman e.a. 2000; McEwen 2000). Deze gevoeligheid kan worden doorgegeven aan nakomelingen van de tweede en derde generatie, zonder evidente directe genoverdracht (Francis e.a. 1999).

SPECIFICITEIT EN SENSITIVITEIT VAN AFWIJKENDE HHB-ACTIVITEIT BIJ DEPRESSIE

Basisconcentraties van cortisol zijn bij depressieve patiënten gemeten in urine, bloed, speeksel en – in enkele onderzoeken – in de liquor cerebrospinalis. Bij ongeveer eenderde deel van depressieve patiënten werden verhogingen gezien van maximaal 100% (O'Toole e.a. 1997; Holsboer 2001). Tijdens de depressieve fase zijn de bijniere vergroot (Rubin e.a. 1995; Sapolsky 2000). Cortisol vertoont een dagritme, met de hoogste waarden in de ochtenduren en een dal rond middernacht. Bij depressieve patiënten zijn de concentraties van cortisol in de late namiddag en vroege avond verhoogd. In feite is de amplitude van de circadiane curve van cortisol bij depressieve patiënten klein (zie onder anderen Posener e.a. 2000). Het post mortem onderzoek van Nederlandse hersenonderzoekers is uniek. Zij vonden bewijs dat de CRH-producerende zenuwcellen van de PVN van depressieve patiënten

waren geactiveerd (Hoogendijk & Swaab 1999). De dexamethasone-suppressietest (DST) is wel uitvoerig onderzocht met betrekking tot sensitiviteit en specificiteit. Bij de DST wordt 1 (soms 0,5 of 2) mg dexamethason 16 uur van tevoren gegeven en dit is voldoende om bij controlepersonen de cortisolsecretie te onderdrukken (APA Task Force on Laboratory Tests in Psychiatry 1987; Ribeiro e.a. 1993). Met de DST wordt bij 30-50% van de ernstig depressieve patiënten (*major depressive disorder* en melancholische depressie) non-suppressie gevonden. Aanvankelijk werd een sensitiviteit van 60% of hoger gerapporteerd (bij meer dan 60% van de depressieve patiënten werden verhoogde cortisolconcentraties gevonden). In een meta-analyse van de APA Task Force (1987) wordt de conclusie getrokken dat de sensitiviteit van de DST beperkt is (40-50%), maar hoger (60-70%) in ernstige, vooral psychotische, affectieve stoornissen, waaronder depressieve stoornissen met psychotische of melancholische kenmerken, manie en schizoaffectieve stoornissen. Daarnaast werd in deze meta-analyse de specificiteit op 90% gesteld. Dat wil zeggen dat bij 90% van de niet-depressieve patiënten een suppressie van cortisolsecretie werd gevonden. Deze hoge specificiteit is mede afhankelijk van de keuze van de controlepersonen en kan < 70% worden. Dementie, inflammatoire aandoeningen, ernstig gewichtsverlies of alcoholgebruik en het gebruik van sommige geneesmiddelen kunnen vals-positieve resultaten geven bij controlepersonen. Holsboer en medewerkers ontwikkelden de Dex-CRH-test, waarbij naast dexamethason (Dex) CRH wordt gegeven om de ACTH-secretie te stimuleren. Deze onderzoekers claimen dat de sensitiviteit van deze test veel hoger is (> 80%) dan die van de DST (Holsboer 2001).

Bij depressies wordt functionele GR-desensitisatie veelvuldig gerapporteerd (Pariante & Miller 2001), maar het is niet duidelijk of die samenhangt met hoge cortisolconcentraties. Door deze down-regulatie, die onder meer wordt gevonden in de hersenen en in leukocyten, zou cortisol, ondanks de hoge concentraties bij

depressies, niet adequaat kunnen functioneren. Opvallend is dat een DST-non-suppressie kan samengaan met verhogingen van ontstekingsmarkers, en ook dit kan wijzen op een onvermogen van cortisol om een volledige immuunsuppressie teweeg te brengen (zie onder anderen Korf e.a. in druk). De desensitisatiehypothese biedt tevens een verklaring voor een defecte feedbackregulatie via de hypofyse of de PVN en voor het vlakke circadiane ritme van cortisol bij depressieve patiënten.

Meer dan 20 jaar onderzoek betreffende cortisol heeft dus geresulteerd in meer dan 2000 publicaties, waarvan het merendeel onderschrijft dat in ongeveer 50% van de ernstig depressieve patiënten de activiteit van de HHB-as is verhoogd en dat dat vaak, zo niet altijd, samengaat met GR-receptordesensitisatie. Uit deze publicaties blijkt dus ook dat depressie in 50% níet samengaat met een afwijkende HHB-asactiviteit.

STATE- OF TRAIT-MARKER VAN DE VERHOGING

De vraag is of een afwijkende HHB-asactiviteit een kenmerk is van de depressie (*state-marker* of *toestandsmarker*), of van de patiënt (*trait-marker*). Een toestandsmarker hoeft niet noodzakelijkerwijs met het ziekteproces te maken hebben, maar kan een reactie van het organisme op de ziekte zijn (bijvoorbeeld signaalfunctie). Daarentegen kan een constitutioneel defect worden gezien als een *trait* (eigenschap) van het kwetsbare individu, dat onder bepaalde omstandigheden ziek wordt. De kwestie is of een disfunctionele HHB-as bijdraagt aan het ontstaan (en medeoorzaak is) van een depressie of dat deze (slechts) de toestand van de aandoening markeert. Uit twee meta-analyses (Ribeiro e.a. 1993; APA 1987) blijkt dat verreweg de meeste onderzoeken laten zien dat een succesvolle therapie, van welke aard ook (zowel antidepressiva, psychotherapie of elektroconvulsie therapie), een normalisatie geeft van de HHB-as.

Dezelfde conclusie kan worden getrokken uit de recente onderzoeken met de Dex-CRH-test: ook daarin wordt een normalisatie bij succesvolle therapie gevonden (Holsboer 2001; Zobel e.a. 2001). Uit de onderzoeken met de Dex-CRH-test en met de DST blijkt dat normalisatie van de HHB-as een voorwaarde is voor een blijvend effect van de therapie; terugval (*relapse*) is significant hoger bij patiënten bij wie de HHB-as niet is genormaliseerd. Dit resultaat kan op twee manieren worden geïnterpreteerd: óf een verhoogde cortisolconcentratie (HHB-asactiviteit) verhindert herstel, óf er is een onderliggend (cerebraal) pathofysiologisch proces, dat zowel depressie veroorzaakt als de HHB-as ontregelt. Normalisatie van dit proces zou een voorwaarde zijn voor een antidepressieve respons.

Er zijn weinig onderzoeken verricht om na te gaan in hoeverre normalisatie van de HHB-as voorafgaat aan of juist samenvalt met het therapeutisch effect. Uit onderzoeken met de Dex-CRH-test bleek dat de normalisatie voorafgaat aan verbetering. Het in dit verband meest aangehaalde onderzoek (Heuser e.a. 1996) betreft 39 oudere depressieve patiënten (gemiddeld 67 jaar) met amitriptyline als medicatie gedurende 6 weken. Endocriene parameters werden tijdens de placeboperiode (1ste week) en in de weken 1, 3 en 6 daarna gemeten. Inderdaad normaliseerde de HHB-as tijdens amitriptylinemedicatie, maar deze trend was niet significant verschillend bij responders en non-responders, ondanks andere suggesties van de auteurs. Mijns inziens zijn de resultaten van dit onderzoek weinig overtuigend, ook al gezien de leeftijd van de patiënten, met het risico van comorbiditeit en het algemene effect van veroudering op de HHB-asfunctie (meer neiging tot non-suppressie). Functionele GR-desensitisatie van bijvoorbeeld leukocyten valt samen met de depressie en normaliseert tijdens het herstel van de depressie (zie onder anderen Pariante & Miller 2001). Het precieze verloop van beide processen is niet gedocumenteerd. In de meta-analyse van Ribeiro e.a. (1993) worden de volgende conclusies getrokken: (1) De DST (en

duo mogelijk ook de Dex-CRH-test, J.K.) laat geen voorspelling toe over de therapeutische respons van antidepressiva; (2) De DST zegt wel iets over de respons op placebo: minder placebo-effecten worden gezien bij non-suppressie; (3) Blijvende non-suppressie in de DST (en Dex-CRH-test) na antidepressieve behandeling geeft een groot risico van vroege terugval en een slechte uitkomst bij follow-up.

Met de Dex-CRH-test is onderzoek verricht bij erfelijk belaste niet-depressieve individuen. Bij hen worden tussenliggende waarden van cortisol gevonden, wat op een constitutionele (genetische) afwijking van de regulatie van de HHB-as wijst (Holsboer 2001). Recent onderzoek (McCleery & Goodwin 2001) suggereert een relatie tussen neuroticisme en de HHB-asactiviteit. Al deze resultaten wijzen op de mogelijkheid dat een afwijking van de Dex-CRH-test ook gezien kan worden in niet-depressieve individuen als een trait (eigenschap). Hier moet worden opgemerkt dat de waarde van de Dex-CRH-test in klinisch onderzoek veel minder uitgebreid is getest dan die van de DST.

De vraag in hoeverre non-suppressie een state- of een trait-marker van depressie is, moet genuanceerd worden beantwoord. In veel gevallen is het een state-marker. Uit de gerefereerde onderzoeken en overzichten wordt de conclusie getrokken dat HHB-asdisregulatie geen voorwaarde is voor depressiviteit. Hoge cortisolconcentraties of non-suppressie kunnen ook worden geïnterpreteerd als het gevolg van een (cerebrale) pathofysiologie (in dit opzicht te vergelijken met hersenletsels). Deze gepostuleerde disfuncties kunnen wel degelijk een – causale – relatie hebben met de depressie en zijn in de regel reversibel, gezien de therapeutische effecten van antidepressieve interventies.

ANTIDEPRESSIEVE WERKING VAN DIRECTE BEÏNVLOEDING VAN DE HHB-ASACTIVITEIT

Om de vraag te beantwoorden in hoeverre

een verhoogde activiteit van de HHB-as een pathogenetische rol speelt bij depressie is onderzocht verricht met (functionele) antagonist van cortisol. Recent vatte Reus (2001) 11 open onderzoeken met antigluocorticoïdbehandelingen samen en kwam tot de conclusie dat 77% van de behandelde patiënten een – gedeeltelijk – positieve respons liet zien, van wie 76% een volledig antidepressief effect zou hebben. Metyrapon en ketoconazol (remmers van de cortisolsynthese) zijn onderzocht in dubbelblinde onderzoeken. Zo is bijvoorbeeld bij 40% van medicatievrije depressieve patiënten na 4 weken behandeling met ketoconazol een verbetering gevonden van de score op de Hamilton-depressieschaal. Dit was bij 6,6% van de met placebo behandelde patiënten het geval (Wolkowitz e.a. 1993; Wolkowitz e.a. 1999; Reus 2001). Opvallend was dat in deze onderzoeken met ketoconazol de plasmaconcentraties van cortisol niet en die van epiandrosteron en testosteron wel waren verlaagd, terwijl die van pregnenolon en pregnenolonsulfaat waren verhoogd. Dit wekt twijfel ten aanzien van de rol van cortisol in het klinisch effect. Metyrapon, een 11 β -hydroxylaseremmer, heeft antidepressieve effecten (gezien in een dubbelblind onderzoek), die waarschijnlijk niet toe te schrijven zijn aan een verminderde synthese van cortisol (ook gevonden in dierproeven, Krugers e.a. 1998), maar wel aan de vorming van actieve neurosteroiden (Raven e.a. 1996; O'Dwyer e.a. 1995). Dit zijn steroiden die een directe werking kunnen hebben op onder meer GABA-receptoren (gamma-aminoboterzuur). Enige twijfel over de relatie van genoemde antidepressieve effecten met de cortisolhypersecretie wordt geïllustreerd in een open onderzoek met dehydro-epiandrosteron (DHEA): ook dit adrenocorticoïd met onbekende functie gaf significante antidepressieve effecten, zonder aantoonbare relaties met cortisolconcentraties (Wolkowitz e.a. 1997). Gezien de gepostuleerde rol van overactief CRH bij depressie is onderzoek verricht naar de effecten van receptorantagonisten van CRH-type-1-receptoren (hier R121919). In een open onderzoek met 24

patiënten werden significante antidepressieve effecten gezien na 10 dagen. Hierbij moet opgemerkt worden dat blokkade van de CRH-type-1-receptor geen invloed heeft op de HHB-as, omdat die vooral zou worden aangestuurd via type-2-receptoren. In feite wordt met de CRH-type-1-receptorantagonist R121919 (overigens net als met metyrapon en ketoconazol) dus niet de hypothese getoetst dat een overactiviteit van de HHB-as de oorzaak is van depressie.

Ook de antidepressieve effecten van dexamethason zijn onderzocht. In een dubbelblind placebogecontroleerd poliklinisch onderzoek bleek dexamethason binnen 4 dagen bij 35% van de patiënten een verlaging van meer dan 50% op de Hamilton-depressieschaal te geven, dit in tegenstelling tot de 6% met een placebobehandeling (Arana e.a. 1995). Hier staat een pilot study van Wolkowitz e.a. (1996) tegenover, waarin geen effect van intraveneus dexamethason werd gezien. De laatste auteurs wijzen erop dat wellicht alleen in een subpopulatie antidepressieve effecten van dexamethason verwacht kunnen worden, maar of deze worden gekenmerkt door hoge cortisolconcentraties wordt niet vermeld. Patiënten met een psychotische depressie hebben verhoogde concentraties van ACTH en cortisol en blijken te responderen op de glucocorticoïdantagonist mifepristone binnen 3-10 dagen; deze patiënten reageerden niet op cortisolinfusen (Schatzberg e.a. 2001). In een klein placebogecontroleerd dubbelblind onderzoek werden bij 2 keer 6 niet-psychotische depressieve patiënten antidepressieve effecten binnen 1 of 2 dagen gevonden na een infuus van cortisol of CRH, terwijl placebo (10 patiënten) geen effect had. CRH verhoogde daarnaast de angstscores op de Hamilton-depressieschaal, waardoor het totale effect niet significant was. Het is niet bekend in hoeverre responders een afwijkende HHB-asactiviteit hadden (DeBattista e.a. 2000).

De meeste onderzoeken laten dus zien dat behandelingen met het doel het onderdrukken van de cortisolfunctie antidepressieve effecten geven. De snelheid waarmee deze effecten wor-

den gezien, moet in termen van weken worden uitgedrukt en onderscheidt zich nauwelijks van die van de gangbare antidepressiva. Verder blijkt dat de specificiteit van de gebruikte medicamenten ten aanzien van de beïnvloeding van de HHB-as discutabel is. Deze onderzoeken bieden weinig directe steun aan de hypothese dat een overactieve HHB-as pathogenetisch is voor depressies. De gerapporteerde snelle antidepressieve effecten van cortisol en mifepriston zijn interessant. Dit resultaat suggereert wél dat de HHB-as een rol speelt in the pathogenese van depressie. Het acute antidepressieve effect van cortisol is verenigbaar met het idee dat hypercortisolemie niet per se wijst op een functioneel overschot, maar eerder op een functioneel tekort aan glucocorticoiden bij depressie. Het zou daarom van belang kunnen zijn niet alleen te kijken naar cortisol, maar vooral ook naar de GR-receptorfunctie.

CONCLUSIE EN DISCUSSIE

Depressie is een verre van zeldzame aandoening: de levensprevalentie is ongeveer 15% (Doris e.a. 1999) en het is mede daarom onwaarschijnlijk dat de pathogenese terug te voeren is tot een enkele factor. Logischerwijze kan een constitutionele (genetisch of anderszins verworven) afwijking van de regulatie van de HHB-as als exclusieve verklaring voor het ontstaan van depressie dan ook worden uitgesloten. Naast genetische en vasculaire factoren spelen stressvolle gebeurtenissen (*life events*) en neuroticisme een belangrijke rol (zie onder anderen Van den Berg e.a. 2001; McCleery & Goodwin 2001). Neuroticisme wordt gezien als een deels onafhankelijke en een deels genetische factor. In hoeverre een disregulatie van de HHB-as als aparte, dan wel afhankelijke factor ten opzichte van genoemde factoren moet worden gezien, is vooralsnog niet duidelijk. Ook is onduidelijk in hoeverre de HHB-as voorafgaande aan de depressie al was geactiveerd. Recent onderzoek (McCleery & Goodwin 2001) suggereert een relatie tussen bijvoorbeeld neuro-

ticisme en de HHB-as. Enerzijds wijst dit op een onstabiele cortisolhuishouding in kwetsbare individuen. Anderzijds kan dit wijzen op de gevoeligheid van de HHB-as om een onderliggende (cerebrale) pathologie bij neuroticisme te detecteren.

Het belang van life events voor het ontstaan van depressie wordt door veel onderzoek benadrukt. Om belangrijk te zijn moeten life events (en stress) door het organisme worden onderkend. Dat betekent dus dat activering van de HHB-as als gevolg van stress in eerste instantie bepaald wordt door informatie in het geheugen (en dus door vroegere ervaringen). In het verlengde van deze constatering ligt de hypothese van Nesse (2000). Hij stelt dat depressiviteit op zich niet als pathologie hoeft te worden gezien, maar als een adaptieve reactievorm van het organisme met als doel om met niet te pareren uitdagingen te kunnen omgaan. Volgens deze gedachtegang zou het depressief blijven en niet zozeer het depressief worden als pathologie kunnen worden gezien. Een recent Nederlands onderzoek (Spijker e.a. 2001), waarin wordt vastgesteld dat 60% van de depressies zonder interventie opklaart, illustreert wellicht het 'zelfgenezend' vermogen. Ook het hoge placebo-effect bij depressies van minstens 30% kan in dit licht worden gezien. Met deze gedachtegang spoort verder het gegeven dat patiënten met hoge cortisolwaarden of hoge HHB-asactiviteit minder placebo-effecten vertonen, terwijl normalisatie van de cortisolrespons (DST of Dex-CRH-test) een voorwaarde is voor het aanblijven van een therapeutische respons. Bij somatische aandoeningen (vasculaire depressies, hormonale afwijkingen, hersentrauma, diverse ontstekingsreacties) zou het herstel van de depressie kunnen worden vertraagd door aangetaste cerebrale functies.

Niet zozeer een verhoogde cortisolconcentratie, maar vooral de functionele GC-receptor-desensitisatie zou moeten worden gezien als de belangrijkste schakel bij depressie. De redenering kan zijn dat cortisol onvoldoende effectief kan werken en dan zou een verhoging van cor-

tisol juist antidepressief zijn. Genoemde resultaten van DeBattista e.a. (2000) met cortisolinfusen ondersteunen deze visie. Zo'n functioneel tekort kan in verband staan met de eerder genoemde functionele desensitisatie van GC-receptoren bij depressie: extra cortisol zou de GC-functie kunnen herstellen. Enerzijds kan deze snelle antidepressieve respons wellicht een vroegtijdige indicatie geven bij welke patiënten de HHB-asactiviteit van belang is in de pathofysiologie van de depressie en in hoeverre er sprake is van een functioneel tekort. Anderzijds zou het opheffen van de GC-down-regulatie ook herstel van de depressie kunnen bevorderen en een dergelijke normalisatie zou kunnen worden bevorderd bij lage cortisolconcentraties. Praktisch gezien kan een DST of Dex-CRH-test bezwaarlijk drie keer per week worden uitgevoerd. Een ex vivo functionele glucocorticoïdesensitietest (met bijvoorbeeld lymfocyten) lijkt een aantrekkelijk alternatief om de relatie tussen het tijdsverloop van het herstel van de depressie en de normalisatie van de GR-receptorfunctie te bepalen.

In de titel is een vraag gesteld en zijn drie antwoorden gesuggereerd: 'Cortisol en depressie: te hoog, te laag of niet op tijd?'. Uit het bovenstaande mag worden geconcludeerd dat elk antwoord goed is. Immers, bij veel depressieve patiënten wordt de cortisolconcentratie 'te hoog' gevonden. Zo'n verhoging is een marker voor de depressieve toestand en zou naar een cerebraal pathofysiologisch proces kunnen verwijzen (zie bijvoorbeeld Judd 2001; Sapolsky 2000). In hoeverre deze hoge niveaus schadelijk zijn voor de hersenen of direct in verband staan met het ontstaan van depressie is onzeker (Sapolsky 2000) en wellicht in de meeste gevallen onwaarschijnlijk. Mede door de down-regulatie van de GC-receptoren bij depressie zouden deze hoge concentraties van cortisol toch 'te laag' kunnen zijn voor het functioneel houden van de feedback-HHB-loop (reactive mode). Bij ten minste de helft van de depressieve patiënten is de cortisolconcentratie noch 'te hoog', noch 'te laag'. Ten slotte bestaat de mogelijkheid dat hoge corti-

solconcentraties en lage GC-receptoractiviteit bij depressieve patiënten gezien moeten worden als een normale fysiologische reactie van de HHB-as op een pathologische toestand van de hersenen. Bij hen is de reactie op een trauma van HHB-as 'niet op tijd' door een onderliggend pathofysiologisch proces, zoals een somatische ziekte of een hersenletsel.



De adviezen van Alan Schatzberg (Stanford, CA), Klaus Wiedermann (Hamburg, D), Victor Reus (San Francisco, CA) en Mattie Tops (RUG, biologische psychiatrie) worden op prijs gesteld.

LITERATUUR

- APA Task Force on Laboratory Tests in Psychiatry. (1987). The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. *The American Journal of Psychiatry*, 144, 1253-1262.
- Arana, G.W., Santos, A.B., Laraia, M.T., e.a. (1995). Dexamethasone for the treatment of depression: a randomized placebo-controlled, double blind trial. *The American Journal of Psychiatry*, 152, 265-267.
- Berg, M.D. van den, Oldehinkel, A.J., Bouhuys, A.L., e.a. (2001). Depression in later life: three etiologically different subgroups. *Journal of Affective Disorders*, 65, 19-26.
- Carroll, B.J., Feinberg, M., Greden, J.F., e.a. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Archives of General Psychiatry*, 38, 15-22.
- DeBattista, C., Posener, J.A., Kalehzan, B.M., e.a. (2000). Acute antidepressant effects of intravenous hydrocortisone and CRH in depressed patients: a double-blind placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1334-1337.
- Doris, A., Ebmeier, K., & Shajahan, P. (1999). Depressive illness. *The Lancet*, 354, 1369-1375.
- Elzinga, B.M. (2000). De rol van cortisol bij stressgerelateerde geheugenstoornissen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 773-777.
- Francis, D., Diorio, J., Liu, D., e.a. (1999). Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*, 286, 1155-1158.
- Heuser, I.J.E., Schweiger, U., Gotthardt, U., e.a. (1996). Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 153, 93-99.

- Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal of Affective Disorders*, 62, 77-91.
- Hoogendijk, W.J.G., & Swaab, D.F. (1999). Klinische consequenties van centrale activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 41, 597-601.
- Judd, L.L. (2001). Major depressive disorder: longitudinal symptomatic structure, relapse and recovery. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104, 81-83.
- Karssen, A.M., Meier, O.C., van der Sandt, C.J., e.a. (2001). Multidrug resistance P-glycoprotein hampers the access of cortisol but not of corticosterone to mouse and human brain. *Endocrinology*, 142, 2686-2694.
- Kaufman, J., Plotsky, P.M., Nemeroff, C.B., e.a. (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biological Psychiatry*, 48, 778-790.
- Kloet, E.R. de, Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., e.a. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, 19, 269-301.
- Korf, J., Klein, H., Versijpt, J., e.a. (in druk). Considering depression as a consequence of activation of the inflammatory system. *Acta Neuropsychiatrica*.
- Korf, J., Ter Horst, G.J., Fiore, M., e.a. (2001). A functional loop linking cerebral, hormonal and somatic aspects of depression: vulnerability during neurodevelopment. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2 (Suppl. 1) S021-01, 215.
- Krugers, H.J., Knollema, S., Kemper, R.H.A., e.a. (1995). Down-regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis reduces brain damage and number of seizures following hypoxia/ischaemia in rats. *Brain Research*, 690, 41-47.
- Krugers, H.J., Kemper, R.H., Korf, J., e.a. (1998). Metyrapone reduces rat brain damage and seizures after hypoxia-ischemia: an effect independent of modulation of plasma corticosterone levels? *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 18, 386-90.
- McCleery, J.M., & Goodwin, G.M. (2001). High and low neuroticism predict different cortisol responses to the combined dexamethasone-CRH test. *Biological Psychiatry*, 49, 410-415.
- McEwen, B.S. (2000). Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biological Psychiatry*, 48, 721-731.
- McQuade, R., & Young, A.H. (2000). Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *British Journal of Psychiatry*, 177, 390-395.
- Nesse, R.M. (2000). Is depression an adaptation? *Archives of General Psychiatry*, 57, 14-20.
- O'Dwyer, A.M., Lightman, S.L., Marks, M.N., e.a. (1995). Treatment of major depression with metyrapone and hydrocortisone. *Journal of Affective Disorders*, 33, 123-128.
- O'Toole, S.M., Sekula, K., & Rubin, R.T. (1997). Pituitary-adrenal axis measures as predictors of sustained remission in major depression. *Biological Psychiatry*, 42, 85-89.
- Pacak, K., Palkovits, M., Yadid, G., e.a. (1998). Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity. *American Journal of Physiology*, 275, R1247-R1255.
- Pariante, C.M., & Miller, A.H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological Psychiatry*, 49, 391-404.
- Posener, J.A., DeBattista, C., Williams, G.H., e.a. (2000). 24-Hour monitoring of cortisol and corticotropin secretion in psychotic and nonpsychotic major depression. *Archives of General Psychiatry*, 57, 2000, 755-760.
- Raven, P.W., O'Dwyer, A.M., Taylor, N.F., e.a. (1996). The relationship between the effects of metyrapone treatment on depressed mood and urinary steroid profiles. *Psychoneuroendocrinology*, 21, 277-286.
- Reus, V. (2001). Treatment of depression with antigluco-corticoid drugs. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2 (Suppl. 1) S039-01, 55S.
- Ribeiro, S.C., Tandon, R., Grunhaus, L., e.a. (1993). The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry*, 150, 1618-1629.
- Rubin, R.T., Philips, J.J., Sadow, T.F., e.a. (1995). Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Archives of General Psychiatry*, 52, 213-218.
- Sapolsky, R.M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57, 925-935.
- Schatzberg, A.F., Posener, J.A., DeBattista, C., e.a. (2001). HPA-axis activity in the etiology and treatment of psychotic depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2 (Suppl. 1), S039-02, 55S-56S.
- Sebens, J.B., Middelveld, R.J.M., Koch, T., e.a. (2001). Clozapine-induced Fos-protein expression in rat forebrain regions: differential effects of adrenalectomy and corticosterone supplement. *European Journal of Pharmacology*, 417, 149-155.
- Spijker, J., Bijl, R.V., de Graaf, R., e.a. (2001). Care utilization and outcome of DSM-III-R major depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104, 19-24.

- Tops, M., Korf, J., den Boer, J.A., e.a. (2001). Acute cortisol and depression similarly affect emotional memory. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2(Suppl.), 47S.
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Chan, T., e.a. (1999). Antigluco-corticoid treatment of depression: double blind ketoconazole. *Biological Psychiatry*, 45, 1070-1074.
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Manfredi, F., e.a. (1993). Ketoconazole administration in hypercortisolemic depression. *The American Journal of Psychiatry*, 150, 810-812.
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Manfredi, F., e.a. (1996). Dexamethason for depression [brief]. *The American Journal of Psychiatry*, 153, 1112.
- Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Roberts, E., e.a. (1997). Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biological Psychiatry*, 41, 311-318.
- Yirmiya, R. (1996). Endotoxin produces a depression like syndrome in rats. *Brain Research*, 711, 163-174.
- Yirmiya, R. (1997). Behavioral and psychological effects of immune activation: implications for 'depression and chronic medical illness'. *Current Opinion in Psychiatry*, 10, 470-476.
- Zobel, A.W., Nickel, T., Sonntag, A., e.a. (2001). Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression: a prospective study. *Journal of Psychiatric Research*, 35, 83-94.

AUTEUR

J. KORF is hoogleraar biologische psychiatrie, in het bijzonder neurobiochemische psychofarmacologie aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Correspondentieadres: Disciplinegroep Psychiatrie P 6.11, Universitair Ziekenhuis en Rijksuniversiteit Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

E-mail: J.Korf@oprit.rug.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-10-2001.

SUMMARY

Hydrocortisone in depression: too high, too low or untimely? – J. Korf –

BACKGROUND Twenty years ago Carroll and coworkers published a classic paper on the value of the dexamethason suppression test in depression. That paper led to several additional investigations on the significance of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in the pathophysiology of depression.

AIM To critically review the involvement of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in the psychopathology of depression.

METHOD A Medline literature search over the period 1981 to June 2001 using as keywords cortisone, hydrocortisone, depression, DST and combinations.

RESULTS High hydrocortisone concentrations (HPA-axis activity) are state dependent and are found in no more than 50% of the depressed patients. Such increases do not allow prediction of therapeutic response, but normalization is prognostic for lasting recovery. The significance of glucocorticoid receptor desensitization in depression is emphasized. Such desensitization is also found in chronic inflammation. Most anti-glucocorticoid treatments have slow antidepressant effects which are not necessarily related to low hydrocortisone, but hydrocortisone itself can have antidepressant effects within 48 hours.

CONCLUSION In depression there may not always be an excess of cortisol, but a shortage instead. Cortisol may accelerate the therapeutic intervention of current antidepressant medication.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 5, 323-332]

KEYWORDS cortisone, dexamethasone, depression, hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA-axis)

Aandacht voor de kinderen van psychiatrisch opgenomen moeders: een dossieronderzoek

J. JOOSSENS, G. PIETERS, S. JOOS

ACHTERGROND De psychiatrische opname van een moeder heeft een belangrijke impact op de kinderen en zorgt vaak voor een ernstige verstoring in het gezin. In de psychiatrische praktijk wordt (te) weinig aandacht besteed aan de mogelijke negatieve gevolgen van een dergelijke opname voor de kinderen.

DOEL Nagaan of er in een psychiatrisch centrum voldoende systematische aandacht is voor de kinderen van de psychiatrisch opgenomen moeders.

METHODE Een cross-sectioneel beschrijvend onderzoek door middel van systematische screening van dossiergegevens van opgenomen moeders met kinderen jonger dan twintig jaar, aangevuld door een kort interview met de behandelende geneesheer en de verpleging. De dossiers werden gescreend op vermelding van informatie over de kinderen en op eventueel ondernomen acties.

RESULTATEN Bij 29% van de opgenomen moeders wordt in de dossiers geen melding gemaakt van ondernomen acties voor de kinderen. Toch worden bij de helft van alle moeders problemen gesignaleerd bij de kinderen.

CONCLUSIE Er bestaat nog te weinig systematische aandacht voor kinderen van psychiatrisch opgenomen moeders. Dit resultaat stemt overeen met de gegevens uit de vakliteratuur.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 5, 333-338]

TREFWOORDEN kind, moeder, psychiatrische opname

Verschillende onderzoeken tonen aan dat kinderen van ouders met psychiatrische problemen in vergelijking met kinderen van ouders zonder psychiatrische problemen, een duidelijk verhoogd risico lopen van het ontwikkelen van uiteenlopende psychopathologie (Rutter 1966; Rutter & Quinton 1984; Keller e.a. 1986). Uit de literatuur blijkt tevens dat met meerdere opnames en met een lange duur van de psychische problemen bij de moeder het risico van gevolgen voor de kinderen toeneemt (Rutter & Quinton 1984; Keller e.a. 1986). Deze wetenschap vertaalt zich echter onvoldoende naar de klinische praktijk. De samenwerking tussen verschillende hulpverlenende instanties blijkt het grootst

struikelblok. Daarnaast is de behandeling nog te veel individueel gericht en wordt er onvoldoende rekening gehouden met de directe omgeving van patiënten.

In psychiatrische settings voor volwassenen wordt er te weinig systematisch gevraagd naar het welzijn van de kinderen en naar factoren die dit kunnen beïnvloeden. De praktische opvang van het kind krijgt meestal wel aandacht, maar de emotionele opvang en signalering van problemen in het algemeen lijkt weinig systematisch te gebeuren.

Dit onderzoek werd opgezet in navolging van gelijklopende peilingen in psychiatrische centra in het Verenigd Koninkrijk (Hawes &

Cottrell 1999; Tamarit & Lau 1999) en in Canada (Vanharen e.a. 1993) waaruit bleek dat kinderen van psychiatrisch opgenomen moeders weinig systematische aandacht krijgen van hulpverleners.

METHODE EN PROCEDURES

Uit de patiëntenpopulatie van het UC St.-Jozef te Kortenberg werden op 31 december 1999 aan de hand van registratiegegevens alle moeders met kinderen jonger dan twintig jaar geselecteerd. Eén onderzoeker screende de dossiers van deze vrouwen met behulp van een vooraf opgestelde lijst van aandachtspunten.

Wat de kinderen betreft, werd gekeken naar dossiervmeldingen van problemen bij de kinderen zelf, vermelding van betrokkenheid in de ziekte van de moeder en vermelding van blootstelling aan geweld. Daarnaast werd ook gezocht naar vermelding van ondernomen acties rond de kinderen. Ten slotte werd naar informatie gezocht met betrekking tot aanwezigheid van partner, familieleden of andere personen die mee instonden voor de zorg rond en opvang van de kinderen.

De onderverdeling tussen problemen en betrokkenheid werd gekozen om een onderscheid te maken tussen vermeldingen van problemen bij het kind zelf en vermeldingen van gestoorde interacties binnen het gezin waarbij het kind betrokken is. 'Betrokkenheid in de ziekte van de moeder' werd dan gedefinieerd als problemen in de interactionele sfeer tussen gezinsleden, zoals coalitie met één ouder, parentificatie en dergelijke.

Vermeldingen van geweld tussen de partners, van de moeder naar zichzelf of naar de kinderen werden alle bij 'blootstelling aan geweld' gerekend.

Omdat we rekening hielden met de mogelijkheid dat bekende gegevens of ondernomen acties niet in het dossier zijn vermeld, werd de lijst met aandachtspunten door dezelfde onderzoeker nog eens bekeken met de behandelende

geneesheer en de verpleging voor eventueel bijkomende gegevens. Slechts in enkele gevallen leverde dit extra informatie op, die in de resultaten werd meegenomen.

RESULTATEN

Van de 289 vrouwen die op 31 december 1999 opgenomen waren in het UC St.-Jozef te Kortenberg, waren er 52 moeders met kinderen jonger dan 20 jaar (18%). Samen hadden ze 99 kinderen. Achttien moeders verbleven op een opnameafdeling, 23 werden behandeld op een therapeutische afdeling en 11 op een dagtherapeutische afdeling.

TABEL 1 Sociodemografische en psychiatrische kenmerken van psychiatrisch opgenomen moeders (n=52)

		n(%)
Leeftijd	< 35	14(27)
	35-45	19(37)
	> 45	19(36)
Echtelijke Status	Gehuwd	30(58)
	Alleenstaand	22(42)
Diagnose	- as-I Psychotisch	16(31)
	Niet-psychotisch	25(48)
	Geen diagnose	11(21)
- as-II	Diagnose	31(60)
	Geen diagnose	21(40)
Duur van de opname (maanden)	< 1	3(6)
	1-3	9(17)
	3-6	8(15)
	6-12	13(25)
	> 12	19(37)
Aantal opnames	Eerste	11(21)
	Meerdere	41(79)

Tabel 1 geeft sociodemografische en psychiatrische kenmerken van deze moeders weer. Eenveertig (79%) van de 52 geselecteerde moeders werden reeds meerdere malen opgenomen. Bij 40 van hen (77%) duurde de huidige opname meer dan 3 maanden, meer dan een derde (37%) was reeds langer dan een jaar opgenomen.

Tabel 2 geeft gegevens met betrekking tot de opvang en de vermelding van problemen van de kinderen in de dossiers weer. Bij twintig moeders stond in het dossier een vermelding van bijkomende steunfiguren, dat wil zeggen andere personen dan de ouders die mee instaan voor de zorg van de kinderen. Het ging voornamelijk om de (schoon)ouders en om zussen van moeder of vader. Vermeldingen van problemen bij het kind zelf betroffen ontwikkelingsproblemen (1), gedragsproblemen (9), schoolproblemen (5), dominant gedrag tegenover de moeder (4), slaapproblemen (1), woedeaanvallen (1), anorexia (1) en ADHD (2). Bij twee kinderen werd de jeugdrechtsbank betrokken.

Wat betreft de betrokkenheid van het kind bij de ziekte van de moeder werd vijf keer melding gemaakt van een conflictueuze relatie met de moeder, bij drie kinderen werd gesteld dat ze werden uitgespeeld tussen beide ouders en bij drie kinderen werd coalitievorming met één ouder genoemd. Andere vermeldingen gingen over verwaarlozing (2), overbescherming (2), incest (2), geen grenzen binnen het gezin (3), eisend of dreigend gedrag van de moeder naar de kinderen (2), parentificatie (3) en overname van de symptomen van de moeder (1).

Van zestien moeders werden kinderen gezien door een psychiater, psycholoog of in een Centrum voor Geestelijke Gezondheidszorg en bij zeven moeders was een sociale dienst voor het gezin of voor het kind ingeschakeld. Bij vijf moeders was er een sociale dienst ingeschakeld en werd het kind daarnaast nog eens gezien door psychiater of andere hulpverlener.

In de 52 dossiers werd 21 keer (41%) melding gemaakt van geweld. Meestal geweld tussen de

TABEL 2 Vermelding van opvang en problemen van kinderen van psychiatrisch opgenomen vrouwen (n = 52)

		n(%)
Opvang	Vader/familie	44(84)
	Geen familie/sociale instelling	4(8)
	Moeder zelf (dagtherapie)	4(8)
Steunfiguren	Ja	20(38)
	Nee	32(62)
Problemen bij kinderen	Ja	26(50)
	Nee	26(50)
Betrokkenheid bij ziekte moeder	Ja	26(50)
	Nee	26(50)
Blootstellen aan geweld	Ja	21(41)
	Nee	31(59)

partners, vaak in aanwezigheid van de kinderen. Eén kind werd verwond bij een ruzie tussen de ouders.

Tabel 3 beschrijft de acties die ten opzichte van de kinderen al dan niet werden ondernomen.

Bij vijftien moeders (29%) werd geen enkele actie ondernomen met betrekking tot de kinderen of stond er geen vermelding van acties in het dossier. Bij elf van deze moeders werd nochtans één of meerdere problemen vermeld: bij vijf moeders werd melding gemaakt van problemen bij de kinderen, bij vijf moeders werd betrokkenheid van de kinderen in de ziekte van de moeder vermeld en bij zes dossiers werden meldingen van geweld teruggevonden.

Slechts in acht gevallen (15%) werd expliciet vermeld dat de kinderen in het psychiatrisch centrum waar de moeder was opgenomen,

gezien waren. Bij zeven van die moeders vonden we ook een vermelding van problemen bij de kinderen, bij twee moeders was er sprake van betrokkenheid en in twee dossiers werd geweld vermeld.

In zes dossiers (11%) werd melding gemaakt van gezins- en/of relatiegesprekken zonder expliciete vermelding dat de kinderen erbij waren.

Bij elf moeders (21%) was er al hulp voor de kinderen die niet vanuit het ziekenhuis of niet tijdens de huidige opname gestart was. Het was trouwens opvallend dat de informatie rond de kinderen veel vollediger was wanneer reeds een sociale dienst ingeschakeld was.

In vier dossiers (8%) werd er door de behan-

delaars overleg gepleegd met reeds gestarte initiatieven.

Bij drie moeders (6%) werd door de behandelende geneesheer een Centrum voor Leerlingenbegeleiding of een externe sociale dienst voor het kind ingeschakeld.

Ten slotte werd in vijf dossiers (10%) het kind verwezen naar een kinderpsychiater, het Centrum voor Geestelijke Gezondheidszorg of een psycholoog.

Er werd geen significant verband gevonden tussen de leeftijdscategorie van de moeders en de problemen bij de kinderen ($\chi^2 = 3,940$; $df = 2$; $p = 0,139$). Evenmin was er een verband tussen de leeftijdsklasse en de ondernomen acties ($\chi^2 = 10,814$; $df = 12$; $p = 0,545$).

Bij een vergelijking van de groep gehuwde en niet-gehuwde moeders is als enig significant verband gevonden dat er bij de gehuwde moeders minder vermeldingen waren van betrokkenheid van de kinderen in de psychiatrische ziekte van hun moeder ($\chi^2 = 5,470$; $df = 1$; $p = 0,019$). Ook bleken er significant meer alleenstaande moeders te zijn waarvoor geen actie ondernomen werd of waarbij geen actie voor de kinderen in het dossier werd vermeld ($\chi^2 = 8,315$; $df = 1$; $p = 0,004$).

Er werd geen significante correlatie gevonden tussen de diagnose van de moeder (psychotisch versus niet-psychotisch) en de vermelding van problemen bij de kinderen ($\chi^2 = 1,444$; $df = 1$; $p = 0,229$), geweld in het gezin ($\chi^2 = 0,064$; $df = 1$; $p = 0,801$) of betrokkenheid van de kinderen bij de ziekte van de moeder ($\chi^2 = 2,485$; $df = 1$; $p = 0,115$). Er werd ook geen verband vastgesteld tussen het aantal opnames (eerste opname versus meerdere opnames) en de vermelding van problemen bij de kinderen ($\chi^2 = 1,038$; $df = 1$; $p = 0,308$), geweld in het gezin ($\chi^2 = 0,134$; $df = 1$; $p = 0,714$) of betrokkenheid bij de ziekte van de moeder ($\chi^2 = 0,395$; $df = 1$; $p = 0,530$).

TABEL 3 Acties met betrekking tot kinderen van psychiatrisch opgenomen vrouwen

	n(%)
Geen acties/geen vermelding	15(29)
Expliciete vermelding dat kinderen in psychiatrisch centrum gezien waren	8(15)
Gezins- en/of relatiegesprekken	6(11)
Er was al hulp voor de kinderen	11(21)
Overleg door ons met reeds gestarte initiatieven	4(8)
Sociale dienst of CLB* door ons ingeschakeld	3(6)
Verwijzing door ons naar CGGZ**, psychiater of psycholoog	5(10)

CLB = Centrum voor Leerlingenbegeleiding

CGGZ = Centrum voor Geestelijke Gezondheidszorg

CONCLUSIE

Dit cross-sectionele dossieronderzoek kent een aantal beperkingen. Zo is het mogelijk dat een aantal dossiers van vrouwen met kinderen niet is gescreend, omdat we uitgingen van een vermelding van kinderen in de registratiegegevens. Verder is niet gepoogd rechtstreekse, objectieve gegevens over de kinderen te verwerven. De screening van het dossier werd enkel aangevuld met een open, ongestructureerd interview met de behandelend geneesheer en de verpleging. Ten slotte is het aantal gescreende dossiers nogal klein.

Dit alles maakt dat de resultaten van dit onderzoek met voorzichtigheid dienen te worden geïnterpreteerd. Daarnaast kunnen de bevindingen niet zonder meer worden gegeneraliseerd naar andere settings in Vlaanderen. Toch lijken onze resultaten in overeenstemming met de bevindingen uit vergelijkbare buitenlandse onderzoeken (Vanharen e.a. 1993; Hawes & Cottrell 1999; Tamarit & Lau 1999).

Kinderen van psychiatrisch opgenomen moeders, van wie men weet dat ze een risicogroep vormen (bij ongeveer de helft van de dossiers in dit onderzoek wordt melding gemaakt van problemen bij de kinderen of betrokkenheid bij de ziekte van de moeder), krijgen vaak onvoldoende systematische aandacht in de dossiers van de moeders. Bij 21% van de bestudeerde dossiers was er al hulp voor de kinderen. In 50% van de dossiers was er sprake van een of andere actie ten aanzien van de kinderen. Bij 15 moeders (29%) werd geen enkele vermelding van ondernomen acties in het dossier teruggevonden.

Er lijken vooral weinig systematische, gerichte interventies (zowel op het vlak van diagnostiek als therapeutisch) te worden ondernomen naar deze kinderen. Dit is des te meer zorgwekkend, omdat er juist bij deze groep toch meermaals problemen in het dossier vermeld worden (bij elf van de vijftien moeders). Het valt op dat er in de dossiers meer volledige informatie te vinden is over de kinderen als de sociale dienst reeds is ingeschakeld. Hetzelfde geldt trouwens

voor de ondernomen acties. Waarschijnlijk zorgen de individueel gerichte behandelingen ervoor dat de kinderen en de directe omgeving van de patiënt nog te vaak onzichtbaar blijven. Het aspect van de patiënt in de rol van ouder wordt hierdoor vergeten.

Naast een goede samenwerking tussen verschillende diensten binnen de geestelijke gezondheidszorg lijkt binnen psychiatrische settings voor volwassenen vooral behoefte te bestaan aan het opnemen in het behandelplan van gerichte aandacht voor deze risicokinderen. Een voorbeeld hiervan zijn de KOPP-projecten (kinderen van ouders met psychische problemen), die reeds verscheidene jaren in Nederland bestaan. Sinds 1998 werden dergelijke initiatieven ook opgestart in België. Over de effecten van deze projecten zijn nog geen onderzoeksresultaten beschikbaar. In Nederland werd recentelijk een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek opgestart dat over meerdere jaren zal lopen. In het UC St.-Jozef te Kortenberg werd alvast een proefproject opgestart om meer systematisch aandacht te besteden aan diagnostiek en begeleiding van kinderen wier ouders opgenomen zijn.

LITERATUUR

- Hawes, V., & Cottrell, D. (1999). Disruption of children's lives by maternal psychiatric admission. *Psychiatric Bulletin*, 23, 153-156.
- Keller, M.B., Beardslee, W.R., Dorer, D.J., e.a. (1986). Impact of severity and chronicity of parental affective illness on adaptive functioning and psychopathology in children. *Archives of General Psychiatry*, 43, 930-937.
- Tamarit, L.M., & Yin-Har Lau, A. (1999). Children's needs when their mothers are admitted to psychiatric units. *Psychiatric Bulletin*, 23, 214-217.
- Rutter, M., & Quinton, D. (1984). Parental psychiatric disorder: effects on children. *Psychological Medicine*, 14, 853-880.
- Rutter, M. (1966). *Children of sick parents: An environment and psychiatric study*. London: Oxford University Press.
- Vanharen, J., LaRoche, C., Heyman, M., e.a. (1993). Have the invisible children become visible? *Canadian Journal of Psychiatry*, 38, 678-680.

AUTEURS

J. JOOSSENS is assistent psychiatrie, opgeleid in het UC St.-Jozef te Kortenberg.

G. PIETERS is diensthoofd gedragstherapie bij het UC St.-Jozef te Kortenberg en hoofdgeneesheer van het CGGZ Vlaams-Brabant Oost, vestigingsplaats UGGZ Leuven.

S. JOOS is diensthoofd klinische psychologie bij het UC St.-Jozef te Kortenberg.

Correspondentieadres: dr. G. Pieters, UC St.-Jozef, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-9-2001.

SUMMARY

Attention for the children of mothers admitted to psychiatric units: a dossier study – J. Joossens, G. Pieters, S. Joos –

BACKGROUND The psychiatric admission of a mother has a strong impact on children and often upsets family life. In psychiatric practice, little attention is paid to possible negative effects of such an admission for the children.

AIM To find out whether children of admitted mothers receive sufficient systematic attention in a psychiatric hospital.

METHOD Cross-sectional descriptive study of case notes of all admitted mothers with children under the age of twenty, completed by a short interview with the physician and nursing staff concerned. The medical records were screened for mention of children and action undertaken on their behalf.

RESULTS In 29% of the dossiers, no mention of action on behalf of children was found. However, in half of the dossiers problems with the children were mentioned.

CONCLUSION There is still too little systematic attention for children whose mother has been admitted in a psychiatric hospital. This result is supported with findings from the literature.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 5, 333-338]

KEYWORDS child, mother, psychiatric admission