

Een psychofysiologisch depressie-model

door J.A.F. Colaço Belmonte

'Emotion is such an important function that its mechanism, whatever it is, should be placed on a structural basis' (Papez, 1937)

I: Inleiding; fysiologie

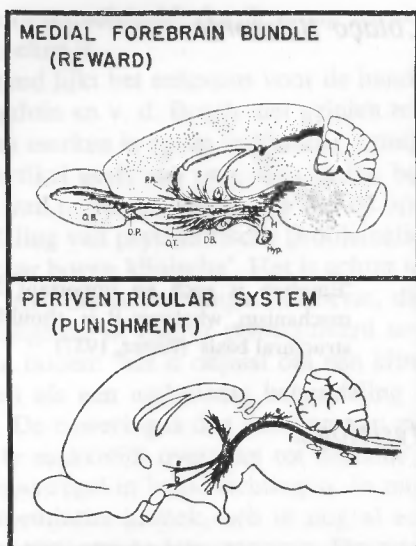
Historie

In 1954 verscheen in fysiologische vakbladen een tweetal artikelen waarvan de principes, hoewel aanvankelijk onopgemerkt door de klinische psychiatrie, langzamerhand van doorslaggevend belang blijken te zijn voor een inzicht in de biologische grondslagen van stemmingsstoornissen.

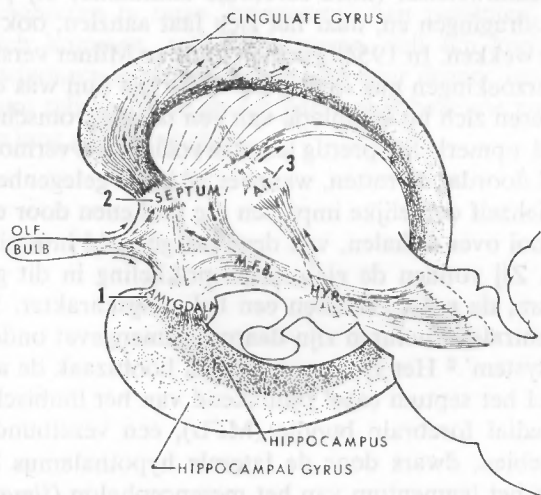
Al voor de eerste wereldoorlog was het bekend dat door middel van elektrische prikkeling van verschillende structuren van het centraal zenuwstelsel (intra-cerebrale stimulatie; bij proefdieren allerlei gedragingen en, naar het zich laat aanzien, ook gevoelens zijn op te wekken. In 1954 brachten Olds en Milner verslag uit van hun onderzoeken met ratten, bij welke het hun was opgevallen dat de dieren zich bij stimulatie van een tamelijk omschreven hersengebied, opmerkelijk prettig leken te voelen. Dit vermoeden werd bevestigd doordat de ratten, wanneer zij in de gelegenheid werden gesteld zichzelf dergelijke impulsen toe te dienen door een handel in hun kooi over te halen, van deze gelegenheid intensief gebruik maakten. Zij vonden de elektrische prikkeling in dit gebied dus aangenaam, de pulsen hadden een beloningskarakter. De onderhavige centrale structuren zijn daarom samengevat onder de term 'reward system'.² Het systeem omvat in hoofdzaak de area septalis oftewel het septum (deel uitmakend van het limbisch systeem) en de medial forebrain bundle (MFB), een vezelbundel die dit septale gebied, dwars door de laterale hypothalamus heen, verbindt met het tegmentum van het mesencephalon (*figuur 1 en 2*). Het zich toedienen van elektrische prikkels wordt autostimulatie genoemd.

In datzelfde jaar 1954 rapporteerden Delgado, Roberts en Miller over proeven met katten, waaruit bleek dat stimulatie van andere

Schrijver is psychiater, en verbonden aan het Bureau Jeugdpsychiatrie van de Afd. Geestelijke Hygiëne van de G.G. en G.D. te Amsterdam. Zie voorts Noot 1, onderaan dit artikel.



Figuur 1: Upper: Diagram representing medial forebrain bundle-presumed substrate of reward mechanism-in a generalized and primitive mammalian brain. Some abbreviations are: A, anterior commissure; D.B., nucleus of the diagonal band; M, mammillary body; S, septum. Lower: Similar diagram representing periventricular system of fibers-presumed substrate of punishment mechanism. Some abbreviations are: b, anterior hypothalamus; c, thalamus; d, posterior hypothalamus; e, tectum. (From Le Gros Clark.¹²)



Figuur 2: Three principal pathways leading to the ring of limbic cortex (indicated by stippling). Two of the pathways ascending from the region of the hypothalamus (HYP.) feed into the lower and upper parts of the ring through the amygdala (indicated by number 1) and septum (nummeral 2), respectively. They are joined by connections from the olfactory bulb. The third pathway bypasses the olfactory region, reaching the cortex in the upper part of the ring via the anterior thalamic nuclei (3). The structures connected with this pathway reach their greatest size in man. Abbreviations: A.T. = anterior thalamic nuclei; HYP. = hypothalamus; M.F.B. = medial forebrain bundle; OLF. = olfactory. (Figure redrawn from MacLean, 15.)

centrale structuren uitgesproken onaangename sensaties teweegbracht, die ook konden dienen als straf, wanneer het erom ging de dieren bepaalde gedragingen af te leren. Uit deze en vele volgende onderzoeken bleek dat het ook hier een in hoge mate samenhangend stelsel van kernen en banen betreft, hetwelk men naar analogie van het reward system 'punishment system' heeft genoemd. Het omvat in hoofdzaak delen van de tot het limbisch systeem behorende amandelkernen (amygdalae) en hippocampi, en delen van thalamus, hypothalamus en mesencephalon, de laatste drie vanwege hun anatomische ligging nabij de ventrikels van het CZS, samen te vatten als 'periventricular system' (PVS). In de oudere literatuur stond dit PVS al bekend als de fasciculus longitudinalis dorsalis van Schütz (*figuur 2*). Tegenover elkaar dus een neuronaal systeem waar aangename emoties, met een beloningskarakter, hun biologisch substraat lijken te vinden: vnl. septum en MFB; en een groep structuren waar onaangename emoties, met een straffkarakter, lijken te worden gereguleerd: delen van amygdalae en hippocampi en PVS. Beide verlopen, voor zover ze in de hersenstam gelegen zijn, in de lengterichting van de stam, met hun zwaartepunt in het diencephalon.

Inmiddels zijn soortgelijke bevindingen gedaan bij vele andere zoogdiersoorten, o.a. de aap (voor een overzicht zie Olds, 1962) en bij de mens (zie b.v. Heath, 1975). Ook bij psychiatrische patiënten zijn n.l. intracerebrale elektroden ingebracht – sinds de overtuigende successen van de psychofarmaca wordt deze aan de psychochirurgie verwante methode veel minder toegepast – en men kon nu zekerheid krijgen over de subjectieve effecten van de stimulatie via de verbale rapportage van de patiënten. Inderdaad bleek prikkeling van het septum een staat van 'well-being' op te roepen, prikkeling van de MFB zelfs een van 'extreme euphoria' (Olds, 1962). Pulsen via elektroden in het PVS brachten daarentegen woede en andere negatieve sensaties teweeg (Heath, 1975). Tussen de twee systemen in ligt een belangrijk gebied van hypothalamuskernen waar prikkeling nu eens een beloningskarakter, dan weer een straffkarakter heeft ('mixed reactions'), al naar gelang verschillende kwaliteiten van de stimulus en verschillende condities van het subject. Dit is dus een overlappingsterrein waar beide systemen beurtelings de overhand kunnen hebben. Nog duidelijker is dit overlappingselement in het limbisch systeem. In bijna alle limbische structuren zijn n.l. afhankelijk van bijv. de intensiteit van de elektrische prikkels, aangename, dan wel onaangename responsen op te wekken. Het geheel van deze tegenover elkaar staande en elkaar in de tussen-gebieden ontmoetende complexen hebben Olds en Olds (1964) 'a system for the making of hedonistic calculi' genoemd.

De fysiologische relatie tussen reward system en punishment system is er overigens een van reciproke inhibitie, zoals we deze ook kennen bijv. van de centrale regeling van het orthosympatische, tegenover die van het parasympatische zenuwstelsel in de hypothalamus, en van het inspiratie- tegenover het expiratiecen-

trum in het verlengde merg. Bij reciproke inhibitie remt elektrische activiteit in het ene systeem de activiteit in het andere systeem (zie bijv. Stein, 1964).

Een psychofysiologisch model voor de stemmingsregeling

In acht genomen het feit dat niet alleen aan motorische, sensibele en vegetatieve functies, maar ook aan alle 'hogere' functies zoals gedachten, gevoelens, drijfveren enz. uiteindelijk neurofysiologische en neurochemische processen ten grondslag liggen, is het duidelijk dat we met het boven omschreven samenstel een gedeelte van het CZS voor ons hebben liggen dat in aanmerking komt beschouwd te worden als het organisch substraat van de stemming van het individu, hetzij mens of dier. Beide onderdelen ervan zijn structuren, die zich over een tamelijk groot gedeelte van limbisch systeem en hersenstam uitstrekken, die verbindingen onderhouden met tal van omringende structuren en die dus een algemene, verschillende processen integrerende functie zullen hebben. Ook de stemming behelst als het ware een algemene 'grondtonus' van het beleven van het organisme, waarin vele gevoelens zijn samengevat. We komen tot de volgende hypothese: *In het reward system worden de aangename sensaties gereguleerd; is de elektrische activiteit hier hoog dan is het individu opgewekt. In het punishment system worden onaangename sensaties gereguleerd; is de elektrische activiteit hier hoog dan is het subject negatief gestemd.* We hebben daarmee een psychofysiologisch model voor de stemmingsregeling. Dit model vindt behalve in de bovenomschreven *stimulatie*-experimenten, steun in waarnemingen van o.a. Heath (1975): waren zijn patiënten in een staat van welbevinden, dan kon via *registratie*-elektroden activiteit met hoge amplitude van het septum worden afgeleid, bij woede bestond er een sterk toegenomen activiteit in amygdalae en hippocampi. Als we dit model accepteren dan hebben we tevens een biologische basis vanwaaruit we de pathologie, de stemmingsstoornissen in al hun verschillende manifestaties kunnen benaderen. Met de bestudering van de biochemische aspecten van stemmingsstoornissen is men al ver gevorderd. Er is dringend behoefte aan een aanvulling hiervan op het fysiologisch gebied.

Voortekenen van een dergelijke benadering waren al geruime tijd geleden te herkennen. Al voor de tweede wereldoorlog was het, hoofdzakelijk op klinische gronden, aan Papez (1937) en anderen duidelijk dat het PVS op enigerlei wijze van belang moest zijn voor het emotionele leven. In hun nu klassieke studie van 1954 (zie boven) stelden Delgado c.s. reeds dat hun experimenten zouden kunnen leiden tot een beter begrip van affectieve stoornissen bij de mens.

De kloof tussen fysiologie en kliniek

Vele jaren lang is deze kennis echter beperkt gebleven tot de kring

der fysiologen en farmacologen; de kloof naar de kliniek werd niet overbrugd. In de 60er jaren werd hiermee een duidelijk begin gemaakt, en het was vooral Stein (1964, 1966), die wees op dysfuncties van het reward- en punishment-systeem als mogelijk organisch substraat van depressies. Hij vond evenwel bij de psychiaters weinig weerklank. In de leerboeken uit die tijd (zie bijv. Freedman en Kaplan, 1967) hebben deze overwegingen als basis van de bespreking der stemmingsziekten geen plaats. Pas in de loop van de 70er jaren begint de psychofysiologische kennis in de theorievorming over stemmingsstoornissen werkelijk door te dringen, zij het dan nog slechts mondjesmaat. Zo komen in een groot overzichtsartikel van Akiskal en McKinney in de *Archives of General Psychiatry* van 1975, waar moderne benaderingswijzen van depressies worden besproken, ook de resultaten van autostimulatieproeven aan de orde. Meer thematisch behandelt Meehl, eveneens in 1975, in het *Bulletin of the Menninger Clinic*, het belang van het intact zijn van het reward centre voor het vermogen tot het ervaren van levensvreugde en het behouden van een positieve stemming ('hedonic capacity') en hij stelt dat bij depressies de biologische stoornis waarschijnlijk dáár, in het diencephalon, moet worden gezocht.

In ons land is het Van Praag (1974) geweest die de suggesties van Stein heeft opgepakt. Bijna terloops merkt hij op dat er bij depressies waarschijnlijk een onderactiviteit van het gratificatiesysteem van Olds en Milner en een overactiviteit van het strafsysteem van Delgado c.s. bestaat. Meer chemicus dan fysioloog zijnde betreedt Van Praag vervolgens voornamelijk andere paden, maar niet voordat hij enkele mogelijkheden voor de oorzaken van een dergelijke dysfunctie heeft geopperd: het gratificatiecentrum heeft waarschijnlijk in een sensibele periode, vallend in de vroegste jeugd van het individu, adequate prikkels nodig om tot solide ontwikkeling te komen. Blijven dergelijke bevredigende prikkels uit, zoals bijv. bij affectieve verwaarlozing het geval is, dan kan men zich voorstellen dat het systeem blijvende schade heeft opgelopen. Volgens Van Praag kan het reward systeem verder constitutioneel zwak zijn aangelegd of later door noxen worden getroffen. In de kinderpsychiatrie heeft Wender (1971) het reward systeem betrokken in zijn hypothesevorming over de pathofysiologie van minimal brain dysfunction (MBD). Hij stelt beschadiging van o.a. de area septalis als een mogelijke oorzaak van de labiele stemming en de slechte leerbaarheid en opvoedbaarheid (voor leren is reward nodig!) van MBD-kinderen. Ook in de epileptologie houdt men tegenwoordig rekening met het belang van de stemmingsregelende systemen. Bekend zijn de gelukzalige belevingen die soms als aura voorafgaan aan m.n. psychomotore aanvallen. Dos-
tojewski heeft ze van zichzelf beschreven, en na diens pathetische ontboezemingen te hebben geciteerd merken Voorhoeve e.a. (1974) droogjes op dat de auteur waarschijnlijk een focus in of nabij het septum heeft gehad. Hier en daar zijn dus toch wat bruggen van de fysiologie naar de kliniek geslagen.

Uitwerking van het model

Het ligt in mijn bedoeling het bovengeschetste psychofysiologisch model van de stemmingsregeling en de stoornissen ervan nader uit te werken. We zullen ons in de eerste plaats, langs de weg van het redeneren, afvragen welke factoren onder normale omstandigheden het functioneren van het stemmingsregelsysteem zullen bepalen en vervolgens bezien welke van deze redeneringen door experimenteel onderzoek worden gesteund. Dat zal de rest van het eerste deel van deze studie in beslag nemen. In het tweede deel komt de pathologie aan de orde. We zullen daar trachten de dysfuncties van het regelsysteem bij de diverse stemmingsstoornissen in fysiologische termen meer in details te formuleren. Daarna zullen we vanuit deze hoek de verschillende oorzaken nagaan die tot deze dysfuncties kunnen leiden. Naar ik hoop zal blijken dat vanaf de fysiologische basis een bijdrage geleverd kan worden tot een ordening in de bij stemmingsstoornissen nog steeds uiterst verwarrende *aetiologie*. Tevens zal dit wellicht van toepassing zijn wanneer we, vanaf het (patho-)fysiologische uitgangspunt zullen trachten te komen tot een logische *indeling van de stemmingsstoornissen*, een gebied waarop, misschien wel juist als gevolg van een tekort aan inzicht in de biologische basisprocessen, eveneens nog een geweldige verwarring bestaat. Kendell, een auteur die zich steeds sterk in de problemen van de classificatie in de psychiatrie heeft verdiept, gaf aan zijn artikel 'The classification of depressions' in het British Journal of Psychiatry (1976) de omineuze ondertitel mee: 'A review of contemporary confusion'. De psychofysiologie kan misschien iets tot helderheid in deze materie bijdragen.

Maar eerst keren we terug tot het normale: onder welke omstandigheden mag men veronderstellen dat het reward system, ook wel genoemd gratificatiesysteem, system for positive reinforcement, of pleasure system – wij zullen hier verder spreken van: *euforie-systeem*³ – tot activiteit worden aangezet? Als we het gegeven model aanvaarden, mogen we aannemen dat deze vraag ook als volgt kan worden geformuleerd: welke factoren bezorgen ons een goede stemming?

Factoren die in het algemeen leiden tot een goede stemming

We kunnen deze factoren, naar het lijkt, indelen in drie hoofdgroepen:

- 1 actuele factoren,
- 2 factoren in het verleden van het individu en
- 3 aanlegfactoren.

1 Actuele factoren

(a) Factoren die in het heden bijdragen tot een positieve stemming zijn in de eerste plaats driftbevredigingen. Wanneer we gratificatie van onze drijfveren krijgen voelen we ons uiteraard plezieriger dan zonder dat. We hebben het dan over drijfveren in de breedste

zin des woords: niet alleen over honger, dorst, de libido sexualis en de agressie in engere zin, maar ook over de verlangens naar intermenselijk contact, naar veiligheid, naar zelfbevestiging, zelfontplooiing, enz.

(b) In de tweede plaats raken we beter gestemd door aangename zintuiglijke prikkeling. Als we lekker eten is dit weldadig, niet alleen omdat onze honger wordt gestild, maar ook omdat onze smaakreceptoren worden gestreeld. Het ondergaan van lichamelijke aanraking brengt ons vaak in een goede stemming, net als het zien van een mooi landschap, het horen van mooie muziek, het nemen van een bad met precies de goede temperatuur. Veelal worden ook impulsen uit de apparatus locomotorius (de proprioceptis) als prettig ervaren: band- en kapselrekkingen en spierbewegingen. We hadden dit ook onder de drijfveren kunnen noemen: de gezonde mens ontleent genoeg aan motorisch bezig zijn en streeft ernaar. De Duitsers noemen dit 'Funktionslust' (Bühler). Een scherpe scheiding tussen (a) en (b) is niet te maken. Bij vrijwel alle driftgedrag komt zintuiglijke prikkeling te pas.

(c) Een derde groep factoren die in de actualiteit het individu een aangename stemming bezorgen of doen behouden werkt meer verborgen. Het gaat hier om alle denkbare variabelen van het milieu intérieur, welke zich steeds binnen bepaalde grenzen moeten bevinden opdat het organisme zich prettig voelt: lichaamstemperatuur, zuurstofspanning van het bloed, bloedconcentraties van electrolyten, suikerspiegels, etc.

(d) Ten vierde zijn er chemische verbindingen die we aan ons lichaam kunnen toevoegen o.a. om onze stemming te verhogen: alcohol, opiaten, wekaminen, cannabis, LSD. Ook de anti-depressiva mogen we tot deze groep rekenen.

Het samenspel van al deze factoren bepaalt in belangrijke mate de stemming van een persoon op een gegeven ogenblik en we stellen hypothetisch dat al deze factoren werken in de richting van een activeren van het euforiesysteem. (Voor de vraag of hiervoor experimentele steun aanwezig is zie onder.)

2 Factoren in het verleden van het individu

Het al of niet krachtig functioneren van het euforiesysteem is echter lang niet alleen afhankelijk van de situatie van het moment. Er bestaan ook veel tragere schommelingen die de weerslag zijn van de summatie van onder 1 genoemde factoren over een verloop van tijd: wie een groot aantal frustraties achter elkaar heeft ondergaan zal uiteraard niet door een enkele driftbevrediging weer in een uitstekend humeur raken. En uiteindelijk lijkt er een individuele grondtonus van het euforiesysteem te bestaan, welke, zoals Van Praag (o.c.) schrijft, vooral zijn beslag schijnt te vinden in de vroege ontwikkelingsfasen van het individu. Wie in zijn jeugd voldoende driftbevrediging, contact, veiligheid, bewegingsvrijheid, bevestiging heeft genoten, overwegend geconfronteerd is met aangename zintuiglijke prikkeling, lichamelijk meestal gezond is geweest, zal volgens ons model een krachtig ontwikkeld en

daardoor ook in het volwassen leven over het algemeen sterk actief euforie-centrum bezitten, een activiteit die door latere tegenslagen niet zo snel tot nul gereduceerd zal worden. Inderdaad kunnen personen met een dergelijke voorgeschiedenis meestal heel wat van het leven hebben voordat ze depressief worden. Van mensen met een in genoemde opzichten minder vlekkeloze jeugd (affectieve verwaarlozing, ernstige ziekten, bepaalde neurotiserende factoren, opgroeien temidden van chronisch lawaai e.d.) moeten we daarentegen aannemen dat ze nauwelijks een actief euforiesysteem hebben kunnen opbouwen, of het vroeg hebben uitgeput, zodat ze chronisch depressief zijn, of de activiteit van het euforiesysteem is laag en kwetsbaar, zodat bij frustraties van welke aard dan ook snel een depressie ontstaat.

3 Aanlegfactoren

Factoren in de ontwikkelingsfasen zijn dus uitermate belangrijk, maar er bestaan mensen die onder zeer ongunstige omstandigheden zijn opgegroeid en die toch gedurende hun hele leven een onverslijtbaar positieve stemming weten te onderhouden, en er zijn mensen in wier jeugd weinig ongunstigs is te ontdekken, maar die later toch nooit boven een zekere matheid uitkomen en/of aan diepe depressies lijden. We moeten dus aanlegverschillen aannemen; in termen van ons model: *het euforiesysteem in het zenuwstelsel van sommige mensen lijkt door constitutionele factoren sterker te functioneren dan dat van anderen*. Dit correspondeert o.a. met de wetenschap dat de aanleg tot stemmingsstoornissen tot op zekere hoogte overerfbaar is.

Laboratoriumgegevens die het model ondersteunen

Tot dusverre zijn onze redeneringen nog louter hypothetisch. We weten dat driftbevredigingen de stemming verhogen, maar daarmee is nog niet aangetoond dat septum en MFB hierbij een intermediërende rol spelen. Hetzelfde geldt voor alle genoemde factoren. We zullen daarom nu een aantal resultaten van laboratoriumonderzoeken weergeven (anatomische en fysiologische) die onze stellingen lijken te ondersteunen, en we houden daarbij zoveel mogelijk de boven verkregen volgorde aan.

Dat *drijfveren* (1a) en *euforiesysteem* veel met elkaar te maken hebben blijkt uit de anatomische relatie van het euforiesysteem met een groot aantal kernen die driftgedrag regelen. Centra² waar honger, dorst en seksualiteit hun organisch substraat in het centraal zenuwstelsel vinden, liggen nl. zo exact daar waar ook het euforie-systeem zich uitstrekt (met name ter plaatse van de MFB in de laterale hypothalamus) dat men in psychofysiologische kring lange tijd met de mogelijkheid heeft rekening gehouden dat het euforie-systeem in feite niets anders is dan een keten van drijfveer-regulerende centra. Pas recent heeft men via experimenten met micro-elektroden zekerheid gekregen dat de driftregulerende centra weliswaar een zeer nauwe relatie met het euforie-sys-

teem onderhouden, maar dat het toch van elkaar te onderscheiden celgroepen betreft (zie Thompson, 1975).

De nabijheid is evenwel een zeer nauwe: Brügger deed in 1943 stimulatieproeven in de hypothalamus van katten en ontdekte dat prikkeling van een kleine, zeer nauw omschreven plaats bij de dieren vraatzucht veroorzaakte. Anand en Brobeck (1951) brachten op de overeenkomstige plek in hypothalamus van ratten bilaterale laesies aan en de dieren verloren elke impuls tot eetgedrag, zodat ze aan verhongering stierven. Sindsdien zijn deze proeven bij vele diersoorten herhaald, telkens met dezelfde bevindingen. Men heeft deze omschreven neuronengroep het 'hongercentrum' genoemd; het bevindt zich in de laterale hypothalamus, precies daar waar ook de MFB passeert. Grenzend aan het 'hongercentrum' ligt een celgroep die bij elektrische of chemische stimulatie drinkgedrag induceert, eveneens dus bij de MFB in de laterale hypothalamus en ook van het septum. Stimulatieproeven bij knaagdieren met elektroden geïmplanteerd nabij de MFB geven een verhoging van het copulatief gedrag (voor een overzicht zie Callens, 1974). Ook stimulaties door middel van neurotransmitters, ter plaatse geapliceerd via micro-canules, hebben dat effect. MacLean en Ploog (1962) wekten via prikkeling van o.a. septum en MFB erectie op bij doodskopaapjes. (Stimulatie van het septum gaf overigens ook defaecatie en mictie. Dat deze seksuele, anale en urethrale functies hoog in het centraal zenuwstelsel zo vlak bij elkaar hun regulatiecentra hebben, op een plaats vanwaar ook sterke lust bij het subject is op te wekken, is overigens, bijna 60 jaar na dato een fraaie experimentele ondersteuning van Freuds theorie over de libido, zoals die o.a. werd vastgelegd in de 'Drei Abhandlungen zur Sexualtheorie' (1905).) Nog een observatie die wijst op de waarschijnlijke samenhang van seksueel regelsysteem en euforiesysteem is gedaan door Heath (o.c.): bij zijn patiënten ging een seksueel orgasme steeds gepaard met een zeer hoge elektrische activiteit ter plaatse van het septum. Het meest leken de dan geregistreerde curven nog op die welke worden gezien bij een grand-mal insult, maar nu alleen in het septum!

Een aantal regulatie-centra voor honger, dorst en seksualiteit bevinden zich dus in de onmiddellijke nabijheid van het euforiesysteem, en onderhouden daarmee een nauwe fysiologische samenhang, wat pleit in de richting van onze hypothese dat driftbevredigingen hun stemmingsverbeterende werking o.a. hebben via het euforiesysteem. We kunnen nog een driftregulerend centrum nabij de MFB in de laterale hypothalamus noemen, het z.g. praedatorencentrum, dat bij elektrische stimuli bij roofdieren aanleiding geeft tot jagen en prooidoden (Moyer, 1971). Interessant, en in overeenstemming met onze hypothese is het dat, anders dan bij alle andere agressieve gedragingen, juist bij deze vorm van agressief gedrag, die gereguleerd wordt van een plaats vlakbij het euforiesysteem, woede totaal ontbreekt (Moyer o.c.).

Het zou niet juist zijn te beweren dat de drijfveerregulerende systemen zich alleen op de genoemde plaatsen nabij het euforie-systeem bevinden. MacLean en Ploog (1962) wekten bij aapjes erectie op via prikkeling van septum en MFB, ejaculatie daarentegen trad op bij stimulatie van cellen in het caudale gedeelte van de thalamus, ter plaatse van de tractus spinothalamicus (MacLean e.a., 1963). Naast honger- en dorstcentra kennen we de overeenkomstige 'verzadigingscentra', eveneens in de hypothalamus (zie b.v. Anand e.a., 1955). Het zou natuurlijk bijzonder fraai passen in ons model als deze 'verzadigingscentra' samenvielen met de ligging van het punishment system, zoals hun tegenhangers, de 'drijfveer-centra', praktisch samenvallen met het euforie-systeem, en dat is ook gedeeltelijk het geval: het 'ejaculatie-centrum' van MacLean e.a. bevindt zich in een regio waar Delgado c.s. (1954)

bij prikkeling negatieve reinforcement opwekken, en de verzadigingscentra voor eet- en drinkgedrag liggen meer mediaal dan de honger- en dorstcentra, net als het PVS.

Na de driftbevredigingen bespraken we als stemmingsverbeterende factor: *aangename zintuigelijke prikkeling* (1b). Ook hier kunnen we materiaal aanvoeren ter ondersteuning van ons model. Aansluiting van de banen van de smaakperceptie op de MFB is aangetoond door Crow (1973). Zenuwcellen in de laterale hypothalamus van apen reageren als de dieren voedsel zien, en wel alleen als ze hongerig zijn (Burton e.a., 1976, Rolls e.a., 1976). Dat het hier waarschijnlijk gaat om een aansluiting van de optische banen op de laterale hypothalamus en niet om een anticipatie op eten of een algemene associatie met voedsel of iets dergelijks blijkt uit het feit dat het ruiken van voedsel de genoemde reactie niet gaf. Verder is bij aanraking van het vaginaslijmvlies bij katten een verhoging van de elektrische activiteit in de MFB geregistreerd. Van het punishment system zijn uitgebreide connecties met de sensibele banen aangetoond (Delgado e.a., 1945).

Vele zintuigelijke prikkels zijn aangenaam, totdat een bepaalde grenswaarde is overschreden, daarna worden ze ervaren als pijnlijk. Dit correspondeert met bevindingen van centrale stimulatie in het spanningsveld tussen euforiesysteem en strafsysteem: we zeiden boven al dat prikkeling van plaatsen in de hypothalamus zowel als beloning als ook als straf kan dienen, al naar gelang bepaalde kwaliteiten van de stimulus. En de belangrijkste kwaliteit die dit verschil bepaalt is de intensiteit van de prikkel. Veelal is een stimulans met een geringe amplitudo voor het proefdier aangenaam, één met een grotere amplitudo onaangenaam, hoewel de prikkels op precies dezelfde plaats werden toegediend. Het bestaan van een dergelijke parallel suggereert dat ook zintuigelijke prikkels al naar gelang hun intensiteit op het euforiesysteem dan wel op het strafsysteem aansluiting vinden.

Wat betreft de samenhangen van variabelen in het *milieu intérieur* en het *euforiesysteem* (1c) komen proefresultaten duidelijk aan onze stelling tegemoet: schommelingen van glucoseconcentratie, hormoonspiegels en osmolariteit van het bloed blijken o.a. nabij de MFB te worden geregistreerd, en variaties in voedingstoestand en hormoonspiegels e.d. hebben invloed op de frequentie van auto-stimulatie (Karli, 1976). Het PVS (de fasciculus van Schütz) onderhoudt tal van verbindingen met viscerale kernen in het verlengde merg.

Als vierde groep stemmingsverhogende factoren noemden we verschillende *chemische verbindingen* (1d). Morfine heeft op de elektrische activiteit van neuronen van de laterale hypothalamus hetzelfde effect als natuurlijke reward (b.v. eten), nalorfine heeft het tegenovergestelde effect (Olds, 1976, naar Kerr e.a.). Van amfetamine en tricyclische antidepressiva is door middel van autostimulatie-experimenten aangetoond dat ze de effectiviteit van het reward-systeem verhogen (zie b.v. Stein en Seigert, geciteerd door Olds, 1962), en cannabis-gebruik gaf bij de patiënten van Heath (o.c.) aanleiding tot een enorme verhoging van de elektrische ac-

tiviteit, ook weer speciaal in de area septalis. Het stemmingsverhogende effect van deze stoffen kan ook indirect plaatsvinden bijv. via demping van het punishment-system. Een van de hoofdweringen van opiaten is bijv. dat ze de onaangename sensatie van de pijn wegnemen.

Tot zover een overzicht van experimenteel verkregen gegevens die onze beweringen over de invloed van de vier factorengroepen (1a t/m 1d) op het euforiesysteem ondersteunen. Bewijsmateriaal voor de fysiologische uitwerking van deze factoren in de geschiedenis van het individu (2) en voor een verschillende constitutionele aanleg van het euforiesysteem (3) is vooral voorhanden vanuit het terrein van de pathologie en het kan dan ook beter in dat verband worden besproken (zie deel II). Langs andere wegen maakt Karli (1972) overigens aannemelijk dat de levenservaring vooral wordt vastgelegd in het limbisch systeem.

II: Pathologie, pathofysiologie, aetiologie, classificatie

We gingen na welke factoren in het algemeen onze stemming beïnvloeden en als we nu onze aandacht op de pathologie richten, ligt het voor de hand dat we het ontstaan van een slechte stemming in de eerste plaats moeten zoeken in de tegengestelden van deze factoren. Toch zou het al te simpel zijn hiermee genoegen te nemen als basisverklaring voor depressies. Het uitblijven van driftbevredestiging, het ondergaan van onaangename zintuigelijke prikkeling, het sterk afwijken van variabelen van het milieu intérieur maken ons boos, verdrietig, wrevelig, misselijk, maar daarmee zijn we nog niet depressief. Vereist lijkt op zijn minst het langer bestaan van de ongunstige situatie. Het telkens opnieuw beleven van frustraties van drijfveren, het chronisch geconfronteerd zijn met onaangename prikkels en langdurige ongunstige lichamelijke omstandigheden leiden wel vrijwel steeds tot depressiviteit.

Seligman heeft in de afgelopen jaren een theorie over het ontstaan van depressies gebouwd op het principe van wat hij noemt: 'learned helplessness'. Laboratoriumdieren die keer op keer in een kwellende situatie werden gebracht vanwaaruit geen ontsnapping mogelijk was, wat zij ook deden (inescapable electric shock), vertoonden na verloop van tijd alle tekenen van diepe depressiviteit, en zij namen in latere problematische situaties geen enkel initiatief meer tot een oplossing (Seligman, 1975). In de termen van ons model zou dit alles overeenkomen met een chronische overactiviteit van ons punishment-systeem – delen van de hippocampus en amandelkernen (limbisch systeem) en celdgroepen rond de 3e ventrikel en de aqueductus Sylvii (PVS) –, en daarnaast met een onderactiviteit van het euforiesysteem. Vanuit het oogpunt van de kliniek is het dan zinnig de tegenhanger van het euforiesysteem 'dysforie-systeem'⁴ te noemen. Ons psychofysiologisch depressie-model is nu compleet: *volgens dit model vinden stemmingsstoornissen hun organisch correlaat in verstoringen in het samenspel*

tussen euforiesysteem en dysforie-systeem.

We kunnen ons verschillende mogelijkheden voorstellen:

- (a) het euforiesysteem is niet of nauwelijks actief;
- (b) het dysforiesysteem is langdurig overmatig actief.

In beide gevallen zal er klinisch een depressie bestaan; (a) en (b) zullen vaak te zamen voorkomen, in de eerste plaats omdat uiteraard vele omstandigheden (b.v. frustraties van drijfveren) een niet-activeren van het euforiesysteem en tegelijkertijd een wel-activeren van het dysforiesysteem tot gevolg hebben, maar in de tweede plaats omdat beide systemen, zoals reeds gezegd, een relatie van reciproke inhibitie vertonen: hoge activiteit in het ene systeem onderdrukt de activiteit in het andere systeem, geringe activiteit in het ene systeem deblokkeert de activiteit in het andere. Toch zijn de situaties (a) en (b) niet zonder meer identiek en misschien zal in de toekomst blijken dat zij corresponderen met verschillende vormen van depressies.

- (c) Een extreme overactiviteit van het euforiesysteem en mogelijk
- (d) een onderactiviteit van het dysforie-systeem lijken op te treden bij de manie.

We weten overigens dat bij de manie vaak een grote woede maar vlak onder het oppervlak ligt; op zijn minst potentieel is het dysforiesysteem dus bij de manie toch zeer actief. Het manisch toestandsbeeld ontstaat ook vaak na een grote reeks van frustraties, vooral krenkingen. De manie wordt wel gezien als afweer van de depressie. Als we de psychofysiologische en psychodynamische inzichten hieromtrent combineren doet zich nu de volgende verklaring voor: de woede is inderdaad sterk gestegen maar moet, o.a. wegens het krenkende ervan, massaal worden afgeweerd, dus ook – naar we ons kunnen voorstellen – fysiologisch massaal worden geblokkeerd. Zo valt de inhibitie van het euforiesysteem volledig weg en dit kan zijn activiteit buiten alle proporties ontplooiën. Dit zijn slechts speculaties, en hoe men zich b.v. zo'n massale blokkade van een bepaald gevoel neuro-fysiologisch moet voorstellen is nog onduidelijk. Maar het is wel zeker dat men op tal van plaatsen althans kan proberen vanuit de fysiologie meer inzicht te krijgen in hoe we ons de hersenprocessen bij neurotische mechanismen precies moeten voorstellen.

- (e) Een andere dysfunctie in de balans van het stemmingsregulende systeem bestaat in een beurtelings overmatig sterk actief zijn van de beide antagonisten. Dit correspondeert met het klinisch beeld van de manisch-depressieve psychose. (Engels: bipolar affective disorders). Mogelijk is hierbij de reciproke inhibitie versterkt: activiteit van het ene systeem remt die in het andere in extreme mate, deze biedt zo nog minder tegenwicht aan het eerste, enz. zodat stemmingsuitslagen die ook bij normalen voorkomen, bij deze patiënten direct grote vormen aannemen. Klinisch-chemische onderzoeken hebben aannemelijk gemaakt dat bij een dergelijke labiliteit van het systeem wellicht een deficiëntie van het serotonine een rol speelt. In de manische fase van de ziekte is de catecholaminen turnover (vooral die van het noradrenaline) verhoogd, in de depressieve fase verlaagd, maar in beide fasen is de serotonine turnover lager dan bij niet manisch-depressieve pa-

tiënten (voor een overzicht zie Mendels & Frazer, 1975). Voor chemische aspecten zie onder.

'Tuning' als neurofysiologische verklaring voor het overheersen van euforie- en dysforiesysteem

Om de vragen te beantwoorden hoe deze evenwichtsverstoringen fysiologisch precies moeten worden gezien, en langs welke wegen zij hun stempel drukken op het gevoels- en driftleven van de patiënt kunnen wij een concept introduceren dat stamt van Gellhorn (1967) en dat door hem 'tuning' is genoemd. Met tuning bedoelt Gellhorn een situatie, waarbij van twee elkaar antagonistische centrale systemen er één zodanig de overhand over het tweede heeft dat afferente prikkeling die normaliter het tweede systeem in werking zet nu het eerste in werking zet. Gellhorn kwam op dit concept via zijn beschouwingen over het z.g. ergotrope en trofotrope systeem. Het ergotrope systeem is een uitbreiding van de orthosympaticus; het omvat nl. naast orthosympatische vegetatieve taken ook de functies waakzaamheid en actieve motoriek. Het trofotrope systeem omvat de parasympaticus, en daarnaast functies als corticale rust (evt. slaap) en relaxatie van de motoriek. Nu zijn er volgens Gellhorn situaties waarbij het ene overkoepelende systeem geheel de overhand heeft en het andere volledig buitenspel is gezet. Langdurige deprivatie van zintuiglijke prikkeling doet bijv., naar uit proefnemingen blijkt, het ergotrope systeem volledig verkommeren en het trofotrope systeem overheersen, en een sterke prikkel, bijv. pijn, die normaliter een ergotrope reactie tot gevolg heeft veroorzaakt nu een trophotrope reactie: het dier valt in slaap. Bij narcolepsie lijkt iets dergelijks te bestaan: een heftige emotie als schrik, die bij gezonden een ergotrope reactie geeft, doet deze patiënten veelal juist acuut in slaap vallen.

Dit zijn voorbeelden van tuning en het begrip kan naar mijn mening uitstekend dienst doen als een fysiologische verduidelijking van velerlei psychische fenomenen. Zo kunnen bijv. lichte nociceptieve stimuli onder neutrale omstandigheden als pijnlijk, in een situatie van seksuele arousal daarentegen als erotisch extra prikkelend worden ervaren. We zouden hier van een *erotische tuning* kunnen spreken. Sterke activiteit van de seksuele regulatie-systemen in het centraal zenuwstelsel, lijkt te irradiëren over een groter gebied, kleurt daarbij als het ware de zintuiglijke input en is tot op zekere hoogte zelfs in staat de affectieve betekenis daarvan in zijn tegendeel om te keren.

Ook op het antagonisme tussen euforiesysteem en dysforiesysteem is dit begrip van tuning nu met vrucht toe te passen en veel van de symptomatologie van stemmingsstoornissen kan ermee worden verduidelijkt. Al naar gelang één van beide systemen overheerst, wordt een situatie als positief of als negatief gevoeld. We weten dit uit de dagelijkse praktijk: wie in een goede stemming is zal bijv. een drukke straat ervaren als 'vrolijke bedrijvigheid', wie in een slecht humeur is valt van precies dezelfde straat alleen

de 'ergerlijke lawaaiigheid' op. Bij depressies lijkt het euforiesysteem te zwijgen en het dysforiesysteem doet zijn invloed gelden op alle binnenkomende zintuiglijke informatie, op alle gevoelens en verlangens. We hebben hiermee ook een verklaring voor de klinische bevinding dat depressies in het algemeen zichzelf versterken of op zijn minst zichzelf onderhouden: in iets waar anderen van genieten ligt voor depressieven veelal een bron van extra ergernis en somberheid.

Fysiologische gegevens sluiten hierbij aan. We bespraken al dat tussen MFB en PVS een belangrijk hypothalamus-gebied ligt vanwaaruit bij stimulatie 'mixed reactions' zijn op te wekken. Al naar gelang de invloed van één van beide systemen hier overheerst worden binnenkomende prikkels als positief of als negatief geëvalueerd. Wij herhalen het citaat van Olds en Olds (1964): het geheel is 'a system for the making of hedonistic calculi'. In termen van hersenprocessen: aangename sensaties wekken normaliter de activiteit van het euforiecentrum op, maar in geval van depressieve tuning worden de potentieel aangename sensaties niet als aangenaam geëvalueerd, zodat ook deze activatie uitblijft. Veeleer wordt nu het dysforiesysteem nog extra geactiveerd. Bij de manie geldt het omgekeerde. Men kan de volgende vergelijking trekken: als twee landen elkaar een rijk tussengebied betwisten, waarvan zij economisch afhankelijk zijn, dan zal het land dat dit tussengebied weet te bezetten steeds rijker worden, het andere land steeds armer.

Nadat we, via het concept van de tuning, de invloeden van balansstoornissen tussen euforiesysteem en dysforiesysteem op het gevoelsleven en evaluatie van zintuiglijke informatie hebben besproken, kunnen we nagaan welke uitwerking dergelijke balansstoornissen hebben op het driftleven. We hebben gezien dat het euforiesysteem een zeer intieme anatomische relatie vertoont met centra die uiteenlopende driftgedragingen regelen: eten, drinken, prooi-zoeken en -doden, en copuleren. Ook langs fysiologische weg is een nauwe samenhang aangetoond. Prikkeling van de MFB geeft een algemene toename van het drijfveer-gedrag (Olds, 1962; Karli, 1976), het euforiesysteem stimuleert dus de driftregulatiecentra, het belonende karakter van de zgn. 'consummation responses' wordt sterker als het reward system sterk actief is, de gedragingen zijn sterker 'lustbetont'.

Omdat het euforiesysteem zo duidelijk gedrag in gang zet wordt het ook wel 'start-systeem' genoemd; men zou het kunnen vergelijken met de accu van een motor. Hoe belangrijk het intact zijn van deze accu is zien we bij depressies. We namen aan dat hier het euforiesysteem nauwelijks elektrische activiteit meer vertoont en inderdaad zijn de driftgedragingen bij depressieven meestal tot een minimum teruggebracht: de eetlust is gering, de seksuele libido is verdwenen, er bestaat een 'Mangel an Antrieb'.

Net als de evaluatie van zintuiglijke input (zie boven) bestaat er ook hier een twee-richting-verkeer. *De driftregulerende centra lijken om in actie te komen een aanzet nodig te hebben van de kant van het euforiesysteem, maar de bevrediging van de drijfveren werkt weer in de richting van het opladen van het euforiecentrum.* We mogen dus in het algemeen stellen: een goede stem-

ming onderhoudt zichzelf. Dit klopt met wat we uit de praktijk weten: wie opgewekt is onderneemt van alles, wat hem dan weer plezier bezorgt. De vergelijking van het euforiecentrum als accu gaat dus nog verder op: zoals de accu de motor doet starten, waarna de lopende motor de accu weer oplaadt, zo zet het euforiesysteem gedragingen in gang, en de bevrediging van deze gedragingen stimuleert weer het euforiesysteem. We kunnen in dit verband ook weer denken aan de eerder ter sprake gekomen 'Funktionslust'. De depressieve patiënt zit precies aan de verkeerde kant van deze spiraal: Zijn euforiecentrum zwijgt, zet dus ook de driftregulerende centra niet aan, drijfveergedrag ontbreekt bijgevolg en daardoor ook de euforiserende werking van driftbevredigingen.

We kunnen nu op fysiologische gronden de juistheid begrijpen van wat we uit klinische intuïtie altijd al doen: de depressieve patiënt indien maar enigszins mogelijk activeren met arbeidstherapie, sport, wandelen, psychomotore therapie, etc. Er zijn goede therapeutische ervaringen opgedaan in settings die aan psychiatrische patiënten een zo groot mogelijke hoeveelheid plezier verschaffen (Van Hest, 1975).

De genoemde 'Mangel an Antrieb' vinden we overigens niet alleen bij depressieven, maar ook bij de vele patiënten die lijden aan een chronische psychose. Het onvermogen tot het ervaren en integreren van plezier ('anhedonisme') is met name door Sandor Rado beschouwd als een kernprobleem bij de schizofrenie. Als ons model t.a.v. de stemmingsregulatie juist is zouden we dus ook bij chronisch psychotische patiënten een functiestoornis van het euforiecentrum moeten aantreffen. Dit is inderdaad het geval: Heath (o.c.) registreerde bij al zijn psychotische patiënten een pathologische activiteit van het septum, in de vorm van pieken en trage golven.

Biochemie

Voor we overgaan tot een poging de aetiologie van de stemmingsstoornissen vanuit het psychofysiologisch model te beschouwen, moeten we de biochemische aspecten van het model aanroeren. Het blijft vooralsnog moeilijk hier een duidelijke lijn in te herkennen. Over de neurotransmitters die bij de verschillende subsystemen betrokken zijn bestaan uiteenlopende berichten. Wise e.a. (1973) melden dat het reward-system waarschijnlijk noradrenerg is, het punishment-system serotonerg. Cooper e.a. (1974) voeren daarentegen materiaal aan dat erop zou wijzen dat juist het reward-system serotonerg is. En Heath (o.c.) had met het chemisch stimuleren van het reward-system via microcanules het meeste succes als hij acetylcholine gebruikte. Dit zijn maar een paar citaten uit de zeer omvangrijke chemische literatuur, die erop wijzen hoe moeilijk dit terrein nog te overzien is. Al met al lijkt echter de catecholaminentheorie van reward (noradrenaline, adrenaline en dopamine) het sterkst te staan (Olds, 1976). Van klinische zijde zijn er nu vele aanwijzingen dat bij depressies een verlaagde turnover van juist deze neurotransmitters bestaat (de catecholaminen-

theorie van depressies, zie bijv. Van Praag, o.c.). Ons model vindt dus ook belangrijke steun vanuit de biochemie.

Actiologie

Als we nu vanuit het psychofysiologisch standpunt de aetiologie van depressies willen doorlichten dan hoeven we weinig anders te doen dan systematisch na te gaan welke factoren werken ten nadele van het euforiesysteem en/of ten voordele van het dysforiesysteem. In het eerste deel van deze studie werden de factoren opgesomd die het euforiesysteem activeren en dit schema kan hier opnieuw als skelet dienen.

1 *Factoren in de actualiteit*

(a) Met betrekking tot de frustraties van drijfveren bespraken we al dat er om tot een depressie te leiden meestal een groter aantal frustraties achtereen moeten optreden, zodat gevoelens van niet bij machte zijn de situatie te veranderen hun intrede doen. Dit komt overeen met Seligmans concept van 'helplessness' bij het ontstaan van depressies. Nu kunnen velerlei frustraties, met name ook frustraties in het kader van een neurose op den duur tot depressiviteit leiden, maar er is één soort frustratie waarbij dit in bijzonder sterke mate het geval is, en dat is de frustratie van de menselijke behoefte aan een veiligheid biedend contact. Verreweg de meeste depressies treden op in aansluiting op het verlies van een geliefd persoon, hetzij door overlijden, hetzij door verlaten. Rouw en depressie worden bij elke bespreking weer met elkaar in verband gebracht (zie bijv. Freud, 1917, 1926; Bowlby, 1951, 1971, 1973).

(b) Ook langdurige of telkens weerkerende onaangename zintuiglijke sensaties (pijn, lawaai) en

(c) ongunstige omstandigheden van het milieu intérieur werken in de richting van depressiviteit. Onder dit laatste hoofdjede moeten we o.a. ook de invloed van snel gedaalde spiegels van geslachtshormonen bij de vrouw plaatsen, zoals die optreden in de premenstruele fase, in het climacterium en na de bevalling, perioden waarin min of meer ernstige depressies frequent zijn. Er zijn de laatste jaren steeds meer aanwijzingen gekomen dat geslachtshormonen waarschijnlijk centraal een neuromodulator-functie uitoefenen, met o.a. het septum als target-structuur, en we kunnen ons aldus zeer wel voorstellen dat ze de activiteit van het euforiesysteem bevorderen. Spiegeldalingen kunnen dan begrijpelijkerwijs tot depressiviteit leiden.

(d) Zoals er stoffen bestaan die waarschijnlijk het euforiesysteem activeren en/of het dysforiesysteem remmen (alcohol, opiaten, amfetaminen, cannabis, LSD, antidepressiva) mogen we van andere stoffen veronderstellen dat ze, direct of indirect, het euforiecentrum remmen en/of het dysforiesysteem activeren. Reserpine zou hiervan dan het duidelijkste voorbeeld zijn. Ook de depressiviteit, die we nogal eens zien als bijwerking van haloperidol

en diazepam, kan wellicht uit een soortgelijke werking verklaard worden.

Aan de in de actualiteit werkende factoren die een oorzaak van depressie kunnen zijn, moeten we nog één groep toevoegen:

(e) organisch-cerebrale aandoeningen die het euforiesysteem in zijn functie aantasten, hetzij door anatomisch aantoonbare beschadigingen, hetzij door minder zichtbare mechanismen als bijv. stoornissen in het neurotransmitter-metabolisme. *De depressie is dan dus het analogon van een neurologisch uitvalsverschijnsel*, zogoed als bijv. een parese bij een laesie van de pyramidebanen er een is. Dit is in overeenstemming met het feit dat alle hersenaandoeningen die (o.a.) aangrijpen op de stam een rol kunnen spelen in de aetiologie van depressies: arteriosclerose, basilaris insufficiëntie, dementia senilis, morbus Pick, morbus Alzheimer, multipale sclerose, morbus Parkinson, tumoren, infecties, trauma's, etc.

Een verband tussen de ziekte van Parkinson en depressies, dat dieper gaat dan een reactie van de patiënten op hun invaliditeit, is aannemelijk gemaakt door onderzoeken waarbij als controlegroep andere ernstig lichamelijk gehandicapte patiënten werden genomen. De Parkinson-patiënten bleken significant vaker depressief (zie bijv. Robins, 1976). We mogen zo vermoeden dat de functie-stoornis bij vele Parkinson-patiënten zich niet beperkt tot het extra-pyramidaal systeem, maar een groter gebied van de hersenstam omvat, waaronder dus waarschijnlijk in een aantal gevallen het euforiesysteem. Morbus Parkinson wordt, zoals bekend, gekenmerkt door een deficiëntie van het dopamine, een stof die naar alle waarschijnlijkheid ook een rol speelt in het euforiesysteem (de eerder genoemde catecholaminen hypothese van reward).

Vaker dan bij andere hersenziekten bestaat er bij multipale sclerose nogal eens een zekere euforie. De laesies blijken wat de stam betreft een bijzondere praedilectie te hebben voor het zenuwweefsel rond de 3e ventrikel en de aqueductus Sylvii (Oppenheimer, 1976)⁵, de localisatie dus van het PVS (het dysforiesysteem) en we vinden hiermee vanuit de klinisch-pathologische hoek een krachtige steun voor ons model.

Niet anatomisch zichtbaar zijn in het algemeen de stamdysfuncties bij de verschillende vormen van centrencephale epilepsie. We weten echter dat bijv. bij absences ook zonder een morfologische laesie de functie van het reticular arousal-system periodiek, bij een absence-status zelfs voor langere tijd achtereen, uitgevallen is. Een absence-status nu presenteert zich niet zelden onder het beeld van een depressie! Het lijkt waarschijnlijk dat de dysfunctie van het arousal-system zich hierbij heeft uitgebreid tot, dan wel een verstorende werking heeft gekregen op het belendende, eveneens in longitudinale richting verlopende euforiesysteem.

2 Factoren in de voorgeschiedenis

Nu we hebben nagegaan welke uiteenlopende actuele factoren het euforiecentrum in zijn werking kunnen belemmeren moeten we de invloeden in de ontwikkelingsfasen van het individu bezien. Uit

de ontwikkelings-neurologie is bekend dat alle neuronale structuren een adequate input nodig hebben om tot ontplooiing te komen. Zo lijkt ook het euforiesysteem een sensibele periode te kennen, waarin een minimum van driftbevrediging een aangename prikkeling moet hebben plaatsgevonden. Blijft deze uit, dan is de schade waarschijnlijk nooit meer geheel in te halen (zie ook Van Praag, o.c.). Afgaande op klinische studies als die van Bowlby (1951) moeten we aannemen dat deze periode voor een belangrijk deel al in de zuigelingentijd ligt.

De adequate prikkeling bestaat uit koestering, warmte, intermenselijk contact, verzadiging van voedsel, enz.

(a) Bij de vroege affectieve verwaarlozing, waarbij al deze gunstige omstandigheden ontbreken, bestaat er daarentegen later bijna steeds depressiviteit. Neurotiserende omstandigheden kunnen een vergelijkbare uitwerking hebben. Nu is het de vraag of verwaarlozende en neurotiserende jeugdomstandigheden wel zo strikt van elkaar te onderscheiden zijn, in elk geval bestaat er een groot overlappingsgebied. Bij de zuivere neurose nemen we aan dat een minimum van warmte en tederheid toch wel aan het kind gegeven is. Daarnaast bestaat er echter veel frustratie, vooral door het vrijwel continue schuldgevoel waar de neuroticus, ook het neurotische kind, van de kant van zijn hypertrofische Überich mee te kampen heeft. Verder is de neurose vrijwel steeds gekenmerkt door agressie-remming. Boosheid vindt geen natuurlijke uitweg, het dysforiesysteem blijft chronisch geactiveerd.

(b) Ook chronische onaangename zintuiglijke prikkeling kan wellicht resulteren in een slechte ontplooiing van het euforiesysteem en een aanleg voor latere depressiviteit. Te denken valt aan het opgroeien temidden van stank of lawaai, maar ook bijv. aan langdurige pijn ten gevolge van ziekte of bewegingsbeperking door bedlegerigheid, een gipskorset e.d.

(c) Of ongunstige omstandigheden van het milieu intérieur in de ontwikkelingsfase het evenwicht tussen euforiesysteem en dysforiesysteem blijvend kunnen verstoren is niet met zekerheid bekend. Waarschijnlijk is het wel, daar immers verschillende variabelen van het milieu intérieur o.a. in de buurt van MFB worden geregistreerd, en de functie ervan beïnvloeden (Karli, 1976).

(d) Chemische verbindingen lijken bij de aetiologische factoren van depressie die in de jeugd van invloed zijn nauwelijks een rol te spelen.

(e) Daarentegen kunnen we ons zeer goed ook in de jeugd organisch cerebrale beschadigingen of althans dysfuncties voorstellen waar het euforiesysteem of een deel ervan bij betrokken is. We komen hiermee op het geaccidenteerde terrein van de minimal brain dysfunction (MBD). Over deze term is met name de laatste jaren veel te doen geweest. Hij dekt een zo grote verscheidenheid van beelden dat men zich meermalen heeft afgevraagd of het begrip MBD niet beter uit de nomenclatuur kan worden geschrapt (zie bijv. Saravia-Campos, 1976). Het komt mij evenwel als zinvol voor de term MBD te handhaven als men er mee aangeeft: *Het*

vermoeden op enigerlei dysfunctie of combinatie van dysfuncties van het centraal zenuwstelsel met een primair organische oorzaak (bijv. geboorte-trauma, infectie etc.), onder uitsluiting van 'grottere' neurologische uitvals- of hardverschijnselen zoals verlammingen, sensibele stoornissen, pathologische reflexen en epilepsieën. Over welke structuren en/of systemen in hun functie zijn aangetast, wordt dus in eerste instantie geen uitspraak gedaan! Het kunnen in hoofdzaak de remmende systemen zijn; hyperkinesie, verhoogde emotionele labiliteit, slaapstoornissen, verhoogde afleidbaarheid kunnen worden gezien als een algemeen tekort aan remming in het centraal zenuwstelsel (Wender, 1971; Ansink, 1974). Het kunnen echter ook vele andere kwetsbare systemen zijn. De verscheidenheid van de structuren die aangetast kunnen zijn geeft dan ook aanleiding om het voorstel van Ansink (1974, 1976) het MBD-syndroom om te dopen in 'Diffuse Inhibitie Zwakte' te verwerpen.

In principe is het ook mogelijk dat het euforiesysteem in zijn functie is aangetast t.g.v. perinatale complicaties, contusio cerebri, kleine infectiehaarden en dergelijke en in deze gevallen lijkt het gerechtvaardigd *het onvermogen een positieve stemming te onderhouden*, een neiging tot depressiviteit dus, te zien *als één van de vele manifestatievormen van MBD*, al of niet in combinatie met andere afwijkingen. Wender (1971) stelt in zijn theorieën over MBD een dysfunctie van het reward-systeem centraal.

3 Erfelijke factoren

We zeiden boven al dat het euforiesysteem en het dysforiesysteem, zoals trouwens alle neuronale structuren, t.g.v. genetische invloeden bij verschillende individuen meer of minder sterk kunnen zijn aangelegd. Grootscheepse statistische onderzoeken en onder andere ook onderzoeken bij monozygote tweelingen hebben aangetoond dat naast pseudo-erfelijkheid, ook genuïne erfelijke mechanismen een rol spelen in het familiale voorkomen van stemmingsstoornissen. Het duidelijkst geldt dit wel voor de manisch-depressieve psychose.

Overzien wij nu nog eens de aetiologie van depressies dan treffen we zeer veel verschillende factoren aan, die op zeer verschillende momenten en op zeer verschillende manieren aangrijpen:

- erfelijke factoren;
- factoren die spelen in de ontwikkelingsfasen, zoals verwaarlozende en/of neurotiserende omstandigheden, maar ook organische beschadiging, zoals we die kennen bij minimal brain dysfunction;
- factoren die spelen in de actualiteit: driftfrustraties en onaangename zintuiglijke sensaties, farmaca, afwijkingen in het milieu intérieur, en ook weer cerebrale beschadiging.

Wat deze uiteenlopende factoren (primair psychogene zowel als primair organische) gemeen hebben is dat ze waarschijnlijk alle het euforiesysteem in de hersenstam in zijn ontplooiing en/of

functie schaden, resp. het dysforiesysteem pathologisch sterk aanzetten. De invloeden convergeren naar één punt, het psychiatrisch beeld is de 'final common pathway'. Het psychofysiologisch model sluit hiermee aan op het multicausale denken in de psychiatrie dat althans in ons land de overhand heeft gekregen en het geeft er een biologische grondslag aan. Bij iedere individuele patiënt met een depressie is het zaak na te gaan welke factoren tezamen het ziektebeeld hebben veroorzaakt en zo mogelijk hoe zij zich in belangrijkheid tot elkaar verhouden.

Classificatie

Het verwarrende bij de indeling van stemmingsstoornissen is steeds geweest dat zeer veel onderscheidingscriteria door elkaar heen worden gebruikt. Hierdoor komt de logica in het gedrang. Het heeft bijv. geen zin, zoals wel gebeurt, de neurotische depressie tegenover de manisch/depressieve psychose te stellen of de termen endogene en vitale depressie als synoniem te hanteren, want het gaat hierbij om in wezen niet vergelijkbare categorieën (vgl. ook Van Praag, 1976). Men mag vermoeden dat het zo moeilijk was deze zaken helder te krijgen doordat men tot voor kort nauwelijks wist wat er bij stemmingsstoornissen op het pathofysiologisch niveau nu eigenlijk aan de hand was. Elke indeling miste daardoor een hechte biologische basis. Het is dan ook naar mijn mening vooral in de mogelijkheid tot het scheppen van een zekere logische orde in de aetiologie en de indeling van stemmingsstoornissen dat de ingewikkelde opzet en uitwerking van het psychofysiologisch depressie-model, zoals die hier gegeven zijn, hun rechtvaardiging vinden.

Als we dan de pathofysiologie als grondslag van de classificatie nemen dan lijkt het zinnig als de meest fundamentele indeling te nemen:

A Een indeling naar aetiologie – Uit wat er boven gezegd is over het convergeren van velerlei factoren blijkt direct dat een tweedeling in endogene en reactieve depressies betrekkelijk zinloos is. Beter lijkt het een aetiologische driedeling te maken naar erfelijke factoren, ontwikkelingsfactoren en actuele factoren⁶, welke factoren verder onderverdeeld dienen te worden, en wel in de eerste plaats in primair organisch aangrijpende en in primair psychisch aangrijpende.

Voorbeeld: Vrouw van 48 jaar met een depressie waarschijnlijk op basis van (1) erfelijke belasting, (2) een karakterneurose, (3) ongunstige hormonale omstandigheden (climacterium) en (4) emigratie van dochter. Of: Een jongen van 12 jaar met een depressie waarschijnlijk op basis van (1) MBD (tangverlossing), (2) slechte schoolresultaten en (3) uitstoting uit de peer-group.

Uiteraard moeten factoren vaak veronderstellingen blijven en kan geen recht gedaan worden aan het oneindig ingewikkeld ingegrijpen van de verschillende factoren. Als men duidelijk aangeeft

dat het om vermoedens gaat en zich realiseert dat een diagnose altijd een simplificatie inhoudt, is dit echter geen bezwaar en de voorgestelde indeling heeft het voordeel dat men alle oorzakelijke factoren een plaats kan geven.

Twee heel andere criteria gelden uiterlijke kenmerken van het ziektebeeld.

B Zijn er wanen of niet?

C Bestaat er geremdheid of agitatie? – Bij wanen spreekt men van een psychotische depressie. Silbermann (1971) reserveerde de term melancholie voor een psychotische depressie. Dit is een kwestie van afspraak. Wat betreft agitatie: We kunnen ons afvragen wat de biologische betekenis is van het al of niet bestaan van dit symptoom bij depressiviteit. Het lijkt erop dat dierobservaties hier de sleutel kunnen geven. Er bestaan overeenkomsten tussen de beelden die van de moeder gescheiden jonge dieren te zien geven en depressies bij volwassen mensen. Deze overeenkomsten zijn niet alleen uiterlijk; ook de onderliggende mechanismen hebben een gelijkenis (zie boven). Nu hebben tal van dierproeven, voornamelijk uit de school van Harlow, uitgewezen dat er na separatie van het jonge dier zeer duidelijk twee fasen te onderscheiden zijn: eerst is het dier ontremd, het maakt geluiden, het zoekt panisch van angst de moeder, maar na verloop van tijd wordt dit gedrag opgegeven, de motoriek, en ook de vitale functies worden tot een minimum teruggebracht: bloeddruk, lichaamstemperatuur enz. dalen (Reite e.a., 1974). Naast lichamelijke uitputting speelt hier ongetwijfeld ook emotionele uitputting een rol: alle pogingen de moeder te blijven zoeken doven uit (vgl. Seligman, 1975).

De gelijkenis nu van de geagiteerde depressie met de eerste fase en de geremde depressie met de tweede fase van het verlaten dier springt in het oog. We hebben dus reden om te vermoeden dat patiënten met een geagiteerde depressie als het ware nog zoekende zijn naar een oplossing van hun moeilijkheden, bijv. naar veilige geborgenheid. Net als het pas verlaten jonge dier gaan zij radeloos rond, klampen iedereen aan en maken hun depressieve gevoelens luide kenbaar. Troost helpt vaak wel wat, zij het maar voor heel kort. De geremd depressieven lijken het zoekgedrag geheel te hebben opgegeven en zij zijn ook voor pogingen tot hulp bieden via het gewone menselijke contact volkomen onbereikbaar geworden. Over het algemeen zijn geretardeerd depressieven inderdaad ernstiger ziek, dieper depressief dan geagiteerden (Kendell, 1976).

D Een vierde indelingscriterium is het ziekteverloop: sommige patiënten hebben alleen depressies, anderen hebben ook manische perioden. In het laatste geval plegen we te spreken van manisch-depressieve psychose, maar de Angelsaksische benaming van unipolaire en bipolaire stemmingstoornissen is beter, want de manisch-depressieve stemmingsschommelingen hoeven niet per se met psychotische verschijnselen gepaard te gaan, al is dit meestal wel het geval.

E Tenslotte moeten we het onderscheid tussen *vitale versus personale* depressie bespreken. Bij een personale depressie (Van Praag) is alleen de stemming gestoord, de lichamelijke functies zijn onaangedaan. Bij de vitale depressie bestaan er daarentegen ernstige eetstoornissen, stoornissen in het dagnachtritme, circulatiestoornissen, obstipatie, sterke dagschommelingen, vele klachten in de lichamelijke sfeer, etc. Psychofysiologisch moeten we ons dit waarschijnlijk als volgt voorstellen. Bij de personale depressie is de stoornis beperkt tot het euforiesysteem en het dysforiesysteem, bij de vitale depressie heeft de stoornis zich daarentegen uitgebreid over een veel groter gebied van met name de hersenstam. Hiervoor pleiten bijv. ook de bij vitaal depressieve vrouwen veel voorkomende amenorrhoe en de psychogene groeistoornis bij affectief verwaarloosde kinderen ('deprivation dwarfism'), die wijzen op dysfuncties van de hypothalamus. De vraag dringt zich natuurlijk op waarom een dergelijke irradiatie in sommige gevallen wel, in andere gevallen niet optreedt. In de eerste plaats mag men aannemen dat de ernst en de duur van de stoornis in de stemmingsregelende systemen van belang is. Een ernstige of langdurige dysfunctie zal zich allicht over een groter gebied uitbreiden. Inderdaad wijst de kliniek uit dat bijv. een aanvankelijk alleen in het personale vlak beleefde depressie bij langer bestaan kan 'vitaliseren'. Toch zijn de ernst en de duur van de depressie niet alleen doorslaggevend. Men mag niet stellen: een vitale depressie is hetzelfde als een ernstige depressie. Een Brits onderzoek (Paykel e.a., 1976) heeft uitgewezen dat het type depressie dat patiënten vertonen bij recidieven steeds betrekkelijk constant is. Mensen die aan een vitaal gekleurde depressie leden kregen later meestal opnieuw een vitale depressie, ook al was de ernst van het beeld dan vaak veel minder.

Er moeten dus ook andere factoren een rol spelen en één daarvan is waarschijnlijk een individuele aanleg van het zenuwstelsel ter plaatse van het diencephalon tot het irradiëren van de elektrische activiteit. Het zenuwstelsel reageert dan zeer sterk als één geheel, de subsystemen zijn fysiologisch maar matig van elkaar afgegrensd. In normale omstandigheden is dit bijv. in het kinderlijke zenuwstelsel het geval. Een duidelijke differentiatie van de functies vindt eerst geleidelijk plaats. (Men denke bijv. aan de bij kinderen in het algemeen sterk uitgesproken respiratoire aritmie van de polsfrequentie, die erop wijst dat bij hen de regelcentra van de ademhalingsfrequentie en die van de hartfrequentie in de medulla oblongata elkaar sterker beïnvloeden dan bij volwassenen). Ook als het zenuwstelsel door ongunstige omstandigheden niet optimaal functioneert, zoals bijv. bij de neurasthenie (synoniem: het hyperesthetisch-emotioneel syndroom) het geval is, vindt overmatige irradiatie van activiteit gemakkelijk plaats (Hess, 1948) en ook in deze gevallen zal een depressie gemakkelijk vitale kenmerken aannemen. Dit komt overeen met wat we weten uit de kliniek. Samenvattend wat de classificatie betreft (vgl. wederom Van Praag 1976): *Stemmingsstoornissen laten zich niet indelen in twee*

of meer, wederzijds exclusieve hoofdgroepen, maar alleen langs een aantal dimensies, waarvan er hier vijf zijn genoemd: de zelf ook weer gecompliceerde dimensie van de aetiologie, en de dimensies psychotisch of niet psychotisch, geagiteerd of geremd, unipolair of bipolair en vitaal of personaal. Sommige combinaties treffen we natuurlijk vaker aan dan andere: patiënten die bijv. aan een bipolaire stemmingsstoornis lijden hebben meestal, misschien wel altijd, een zware erfelijke belasting in deze richting, ze zijn vaak ernstig depressief, ze hebben dus een grote kans om een vitale, psychotische en geremde depressie te vertonen. Dit heeft er ten onrechte nogal eens toe geleid dat men de termen erfelijk manisch-depressief, vitaal, endogeen, psychotisch en geremd in dit verband door elkaar is gaan gebruiken, in de mening dat men daarmee steeds naar eenzelfde patiëntengroep verwijst. Een vitale depressie hoeft echter beslist niet op erfelijkheid te berusten, hoeft ook niet geremd en psychotisch te zijn, een psychotische komt zeker niet alleen voor bij een manisch-depressief verloop, etcetera.

Om dit betoog af te ronden formuleer ik nog eens de belangrijkste hypothesen die aan het psychofysiologisch depressie-model ten grondslag liggen, resp. ermee samenhangen:

- Bij vele diersoorten, waaronder de mens, wordt het bestaan aangenomen van een systeem van neurale structuren, dat een hoge activiteit toont wanneer het organisme positief gestemd is (daarom genoemd het 'euforiesysteem') en een met dit systeem antagonerend systeem van neurale structuren dat actief is wanneer het organisme negatief gestemd is (daarom genoemd het 'dysforiesysteem').
- Een extreem en gedurende langere tijd overheersen van de activiteit van het euforiesysteem wordt verondersteld het fysiologisch correlaat te vormen van het klinische beeld van de (hypo)manie; een extreem en gedurende langere tijd overheersen van de activiteit van het dysforiesysteem dat van het klinische beeld van de depressie.
- Een veelheid van factoren is, zowel in de actuele situatie als in de voorgeschiedenis van het individu, van invloed op de functie van de beide systemen en zodoende op de stemming. Deze veelheid van factoren is logisch in te delen in: driftbevrediging of -frustratie, zintuiglijke input, de toestand van het milieu interieur, exogene chemische produkten, lokale organische beschadiging en genetische aanleg.
- Omgekeerd is het evenwicht tussen de activiteit van het euforie- en dysforiesysteem van invloed op de waardering van de zintuiglijke input en voor het driftmatige gedrag. Zo zal bijv. bij extreme overheersing van het dysforiesysteem (een voorbeeld van 'tuning') zintuiglijke input die normaliter als aangenaam ervaren wordt nu als onaangenaam ervaren worden en driftgedrag zal minimaal zijn juist doordat de sterk verlaagde activiteit van het euforiesysteem ertoe leidt dat geen driftbevrediging optreedt.

- In geval van een personale depressie betreft de dysfunctie alleen het euforiesysteem en het dysforiesysteem, bij een vitale depressie is de dysfunctie geïrradieerd over een groter gedeelte van met name de hersenstam.

Discussie

Het hier voorgelegde model voor de stemmingsregeling is ingewikkeld genoeg, maar het is nochtans een verregaande schematisering. In de psychologische, fysiologische, biochemische en farmacologische vakliteratuur wordt elk jaar een ontzaglijke hoeveelheid nieuw materiaal bekend gemaakt over reward, auto-stimulatie, punishment, enz. Zelfs de betreffende specialisten verklaren zich niet in staat theorieën te formuleren die al deze gegevens ook maar bij benadering omvatten, laat staan dat de clinicus, die in dit gebied slechts te gast is, dit kan. Behalve de genoemde structuren als septum, MFB, PVS, amygdalae en hippocampi blijkt steeds meer dat ook tal van andere structuren in stam, limbisch systeem, neocortex en zelfs cerebellum van belang zijn.

De relatie tussen drijfveerregelende celgroepen en de daar vlak bij gelegen celgroepen waar autostimulatie plaatsvindt, is uiterst gecompliceerd. Uit afleidingen op unit-niveau (waarbij dus de elektrische activiteit per neuron wordt gemeten) zijn aanwijzingen verkregen dat deze relatie veelal via inhibitoire processen verloopt (Olds, 1976; Rolls, 1976). Dit betekent o.a. dat het interpreteren van elektrische registraties op een grover niveau dan dat van de afzonderlijke units er niet gemakkelijker op wordt.

Wanneer we trachten de biochemische aspecten van deze processen bij dit alles te betrekken, kwadrateren zich de moeilijkheden. Elke neurotransmitter en neuromodulator (en er worden voortdurend nieuwe ontdekt) is immers werkzaam in vele verschillende neuronale systemen, en in elk systeem spelen waarschijnlijk verschillende neurohumors een rol. Mede om deze reden kwam de biochemie in deze studie maar betrekkelijk beperkt ter sprake.

Hoewel dus de finesses van de stemmingsregulatie nog een zeer onzeker gebied vormen zijn toch langzamerhand de basisprincipes zo duidelijk geformuleerd en door zoveel experimentele bevindingen gesteund dat het voor de psychiater niet te vroeg lijkt om hier met vrucht kennis van te nemen. Als we er bij ons denken over de psychopathologie en over de individuele patiënt rekening mee houden dat er neuronale structuren bestaan die het correlaat van een positieve, resp. van een negatieve, stemming vormen, dan kunnen we, naar hopelijk hierboven aannemelijk is gemaakt, beter dan voorheen inzicht krijgen in de symptomatologie van stemmingsstoornissen, in de aetiologie, m.n. in de wijze van op elkaar inspelen van primair organische en primair psychogene factoren, erfelijke, vroegkinderlijke en actuele factoren, terwijl ook de classificatie op een hechtere basis kan geschieden, namelijk op grond van inzichten in wat er fysiologisch in het CZS van bijv. depressieve patiënten afwijkend is.

Aan het hier besproken model liggen hypothesen ten grondslag die in principe toetsbaar zijn. Een voorspelling die er bijv. uit voortvloeit is deze: bij een depressieve patiënt zal, min of meer specifiek het reward system (of een deel daarvan) een pathologische elektrische activiteit vertonen. Bij mensen zijn experimenten met intracerebrale elektroden niet toelaatbaar, maar in het diermodel zijn depressies te induceren (Seligman, Harlow) en daar kan men de betreffende activiteiten wel registreren. Wegens de technische en theoretische problemen van deze proeven zullen ze moeten worden uitgevoerd door multidisciplinaire teams. Het is te hopen dat psychofysiologen zich ook in deze richting voor het stemmingsonderzoek zullen gaan interesseren.

Noten

- 1 Ik ben dank verschuldigd aan degenen die de eerste versie van het manuscript hebben gelezen en veelal van waardevolle suggesties en correcties hebben voorzien. Bij name wil ik hier noemen Prof. dr. P. Visser, hoogleraar in de psychofysiologie aan de Universiteit van Amsterdam, met wie ik bij het schrijven van deze studie regelmatig overleg heb kunnen plegen. Peter Daniels dank ik voor zijn als altijd zeer alerte hulp bij het vergaren van literatuur.
- 2 Als in deze studie over neuronaal systeem of centrum wordt gesproken, dan moet dit niet verstaan worden als exacte anatomische localistie van een functie, maar als knooppunt van neuronensystemen die met de regeling van een bepaalde functie te maken hebben.
- 3 'Euforie' wordt hier gebruikt als verzamelwoord voor alle emoties met een aangenaam karakter; de empirische kennis laat nog niet toe een onderscheid te maken tussen de fysiologische correlaten der verschillende schakeringen: plezier, lust, blijheid, vrolijkheid, geluk, extase, weldadige rust, etc. etc. (zie echter blz. 205: de bevindingen van Olds, 1962). In de kliniek heeft het woord euforie overigens wel eens de bijklank van een pathologisch verhoogde stemming – waarschijnlijk een late rest van het Victoriaans idee dat er met wat prettig is wel iets mis zal wezen – maar zo is het woord hier niet bedoeld.
- 4 De term 'dysforie' wordt in de kliniek vaak gereserveerd voor kwaadheid. Hier wordt de bredere betekenis gehanteerd van alle gevoelens met een negatieve toon: kwaadheid, depressiviteit, angst, weersin, enz., enz. Ook hier is de fysiologische kennis nog onvoldoende gedetailleerd om uitspraken te doen over een eventuele nader gespecificeerde localisatie van de regeling van deze verwante, maar ook in belangrijke mate verschillende gemoedstoestanden (vgl. ook noot 3).
- 5 Prof. F. C. Stam wees mij hierop.
- 6 Reeds bij Freud (1905) kunnen wij een vergelijkbare driedeling aantreffen. Hij onderscheidt constitutionele en vroegkinderlijke factoren, die samen de dispositionele factoren vormen, waar tenslotte de definitieve factoren zich bijvoegen.

Literatuur

- Akiskal, H. S. & McKinney, W. T. (1975) Overview of recent research in depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 3, 285-305.
- Anand, B. K. & Brubeck, J. K. (1951) Localisation of a 'feeding centre' in

- the hypothalamus of the rat. *Proc. soc. exp. biol. med.* 77, 323-324.
- Anand, B. K., Dua, S. & Schoenberg, K. (1955) Hypothalamic control of food intake in cats and monkeys. *J. physiol.* 127, 143-152.
- Ansink, B. J. J. (1974) Inhibitie en leerproces. *N. T. v. Geneesk.* 118, 1321-1323.
- Ansink, B. J. J. (1976) *Neuropedagogiek*. Boom, Meppel.
- Bowlby, J. (1951) *Maternal care and mental health*. WHO, Geneva.
- Bowlby, J. (1971) *Attachment and Loss, vol. I: Attachment*. Penguin Books, Harmondsworth.
- Bowlby, J. (1975) *Attachment and Loss, vol. II: Separation: anxiety and anger*. Penguin Books, Harmondsworth.
- Brüger, M. (1943) Fresstrieb als hypothalamisches Symptom. *Helv. physiol. acta*, 1, 323-324.
- Burton, M. J., Rolls, E. T. en R. Mora, F. (1976) Effects of hunger on the responses of neurons in the lateral hypothalamus to the sight and the taste of food. *Experimental neurology*, 51, 668-677.
- Callens, M. (1974) *Leerboek neurofysiologie, Deel II*. De Tijdstroom/Acco, Lochem/Leuven.
- Cooper, J. R., Bloom F. E. & Roth R. H. (1974) *The biochemical basis of neuropharmacology*, 2nd ed. Oxford University Press, New York.
- Crow, T. J. (1973) Catecholamine-containing neurones and electrical self-stimulation. *Psychological medicine*, 3, 66-73.
- Delgado, J. M. R., Roberts, W. W. & Miller, N. E. (1954) Learning motivated by electrical stimulation of the brain. *Am. J. Physiol.* 179, 587-593.
- Freedman, A. H. & Kaplan, H. I. (1967) *Comprehensive textbook of psychiatry*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Freud, S. (1905) Drei Abhandlungen zur Sexualtheorie. In: *Gesammelte Werke, Band V*. Fischer, Frankfurt.
- Freud, S. (1917) Trauer und Melancholie. In: *Gesammelte Werke, Band X*. Fischer, Frankfurt.
- Freud, S. (1926) Hemmung, Symptom und Angst. In: *Gesammelte Werke, Band XIV*. Fischer, Frankfurt.
- Gellhorn, E. (1967) *Principles of autonomic-somatic integrations*. University of Minnesota Press, Minneapolis.
- Grossman, S. P. (1967) *A textbook of physiological psychology*. John Wiley and sons, New York.
- Heath, R. G. (1975) Brain function and behavior. *J. of nervous and mental disease*, 160, 159-175.
- Hess, W. R. (1948) *Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervenschr. v. psychiatrie*, 17, 434.
- Hest, F. van (1975) Vakantie-ervaringen met psychiatrische patiënten. *Tijdschr. v. psychiatrie*, 6, 434.
- Karli, P. (1972) Rôle du système limbique dans le déterminisme physiologique de la réactivité émotionnelle et sociale, *Actualités pharmacol.*, 25, 61-90.
- Karli, P. (1976) Les bases neurophysiologiques des processus de motivation. *J. physiol. Paris*, 72, 503-516.
- Kendell, R. E. (1976) The classification of depressions: a review of contemporary confusion. *Brit. J. Psychiat.*, 129, 15-28.
- Mac Lean, P. D., Dua, S. & Denniston, R. H. (1963) Cerebral localisation of penile erection. *J. Neurophysiol.*, 25, 29-55.
- Mac Lean, P. D., Dua, S. & Denniston, R. H. (1963) Cerebral localisation for scratching and seminal discharge. *Arch. neurology*, 9, 485-497.
- Meehl, P. E. (1975) Hedonic capacity. *Bull of the Menninger clinic*, 4, 295.
- Mendels, J. & Frazer, E. (1975) Reduced central serotonergic activity in

- mania. *Brit. J. Psychiatry*, 126, 241-248.
- Moyer, K. E. (1971) *The Physiology of hostility*. Markham, Chicago.
- Olds, J. (1962) Hypothalamic substrates of reward. *Physiological reviews*, 42, 554-604.
- Olds, J. (1976) Reward and drive neurons: 1975. In: Wanquier A. N., Rolls, E. T. (Eds.) *Brain-stimulation reward*. North Holland Publishing Company, Amsterdam/Oxford.
- Olds, J. & Miller, P. (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of the rat brain. *J. comp. physiol. psychol.*, 47, 419-427.
- Olds, J. & Olds, M. E. (1964) The mechanism of voluntary behavior. In: Heath, R. G. (Ed.), *The role of pleasure in behavior*. Harper & Row, New York.
- Oppenheim, D. R. (1976) Demyelinating diseases. In: *Greenfield's neuropathology*, 3rd Ed., London.
- Papez, J. W. (1937) A. proposed mechanism of emotion. *Arch. of neurology and psychiatry (Chicago)*, 38, 725-743.
- Paykel, E. S., Prusoff, B. A. & Tanner, J. (1976) Temporal stability of symptom patterns in depression. *Brit. J. Psychiatry*, 128, 369-374.
- Praag, H. M. van (1974) *Psyche aan banden*. De Erven Bohn, Amsterdam.
- Praag, H. M. van (1976) Het diagnosticeren van depressies. *Ned. T. v. Geneesk.*, 120, 2274-2281.
- Reite, M., Kaufman, I. C., Pauley, J. D. & Stynes, A. J. (1974) Depression in infant monkeys: physiological correlates. *Psychosomatic Medicine*, 36, 363-367.
- Robins, A. (1976) Depression in patients with Parkinsonism. *Brit. J. Psychiatry*, 128, 141-145.
- Rolls, E. T. The neuro-physiological basis of brain stimulation reward. In: Wauquier A. N., Rolls E. T. (Eds.). *Brain-stimulation reward*. North Holland Publishing Company, Amsterdam/Oxford.
- Rolls, E. T., Burton, M. J. N., Mora, E. (1976) Hypothalamie, neuronal responses associated with the sight of food. *Brain research*, 111, 53-66.
- Saravia Campos, J. (1976) 'Minimal brain dysfunction': an oversimplification? *Develop. Med. Child Neurol.*, 18, 264-247.
- Seligman, M. E. P. (1975) *Helplessness*. Freeman & Co, San Francisco.
- Silberman, R. M. (1970) *CHAM*. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- Stein, L. (1964) Reciprocal action of reward and punishment mechanism. In: Heath R. G. (Ed.) *The role of pleasure in behavior*. Harper & Row, New York.
- Stein, L. (1966) Psychopharmacological aspects of mental depression. *Canadian psychiatric association Journal*, 11, suppl. 34-49.
- Thompson, R. E. (1975) *Introduction to physiological psychology*. Harper & Row, New York.
- Voorhoeve, P. E., Walter, W. G. & Brink, G. van den (1974) *Fysiologie van het centrale zenuwstelsel en de zintuigen*. Agon-Elsevier, Amsterdam.
- Wender, P. H. (1971) *Minimal brain dysfunction in children*. Wiley, New York.
- Wise, C. D., Berger, B. D. & Stein, L. (1973) Evidence of noradrenergic reward receptors and serotonergic punishment in the rat brain. *Biological Psychiatry*, 6, 3-21.