

GEZONDHEID

Britse neuropsychiater zorgt voor controverse

‘20 procent van depressies is het gevolg van een ontsteking’

Door MARNIX VERPLANCKE, illustratie XAVIER TRUANT

Nogal wat depressies lijken samen te hangen met ontstekingen in het lichaam, claimt de Britse neuropsychiater Edward Bullmore in zijn boek *Het ontstoken brein*, die daarmee de aandacht van het topvakblad *Nature* en de BBC wist te vangen. *Knack* legde zijn theorie voor aan Vlaamse psychiaters.

Tot het midden van de twintigste eeuw betekende de diagnose tuberculose een gewisse dood. Patiënten werden ondergebracht in sanatoria aan zee of in de bergen, waar ze van de gezonde lucht konden genieten en vooral een zo klein mogelijk besmettingsgevaar voor anderen betekenden. Gesterkt door het succes van het eerste antibioticum



penicilline ging een aantal wetenschappers op zoek naar een stof die ook de tuberculosebacterie zou kunnen aanpakken. Onderzoekers van Roche ontdekten dat één molecuul, iproniazide, de voortplanting van de tuberculosebacterie stillegde, wat logisch gezien tot een genezing van de patiënt moest leiden. In 1952 werd het product getest in het New Yorkse Sea View Hospital, en de resultaten waren verbluffend. Zo zeer zelfs dat dit sanatorium een decennium later de deuren sloot bij gebrek aan patiënten.

Wat de artsen en verpleegsters van Sea View in 1952 meteen opviel, was dat niet alleen de longen van hun patiënten er zinderogen op vooruitgingen, opeens waren ze ook veel opgewekter. Ze kregen meer energie, werden sociaal en actiever, en vertoonden een veel grotere eetlust. Waar iedereen voorheen somber voor zich uit had zitten staren, werd opeens gelachen en gedanst. Wanneer je geneest, voel je je meteen op alle vlakken een stuk beter, zo verklaarden sommigen de gemoedsverandering. Maar anderen meenden dat er meer aan de hand was. In een klein experiment gaven ze iproniazide aan 24 mensen die een depressie hadden maar geen tuberculose. Na vijf weken rapporteerden 18 van hen een verbetering van hun stemming en hun sociaal leven. Roche kreeg van de Food and Drug Administration (FDA) de toestemming om het middel als antidepressivum op de markt te brengen – het werd uiteindelijk weer geschrapt toen bleek dat het schadelijke bijwerkingen had voor de lever. Waarom het antibioticum iproniazide tegen depressie werkte, was niemand duidelijk. Het was zo, daar was iedereen blij om, en daarmee was de kous af.

Intussen weten we meer, schrijft de Britse neuropsychiater Edward Bullmore in zijn boek *Het ontstoken brein*. Vanouds ging de medische wetenschap ervan uit dat er een strikte bloed-hersenbarrière bestond. Ons brein was volledig geïsoleerd van ons immuunsysteem, en daardoor was het onge-

grijpelijk dat het tegengaan van een ontsteking invloed zou kunnen hebben op onze gemoedsgesteldheid – los van het feit dat een gezonde mens zich sowieso beter voelt dan een zieke, natuurlijk. Sinds kort weten we echter dat die bloed-hersenbarrière helemaal niet zo ondoordringbaar is. Zogenaamde cytokinen die bij een ontsteking in het bloed komen, kunnen de barrière doorbreken, waardoor ze ook de neuronen in onze hersenen kunnen bereiken en daar schade aanrichten. Volgens Bullmore is dat bij 20 procent van de depressies het geval.

Voor ons land zou dat al gauw neerkomen op zo'n 240.000 gevallen. Een massa mensen dus die misschien helemaal niet te kampen hebben met een onevenwicht aan serotonine in de hersenen, of wier onevenwicht opgelost kan worden met ontstekingsremmers. Het gangbare uitgangspunt is namelijk dat serotonine, het hormoon dat een belangrijke rol speelt in ons welbevinden en het zelfgevoel, doorslaggevend is bij depressie. Zit er iets in de gedachtegang van Bullmore? *Knack* legde zijn boek voor aan enkele Vlaamse psychiaters.

‘Leg de symptomen van zware depressie eens naast die van griep. Behalve suïcidaal gedrag zijn ze gelijk.’

(Kurt Audenaert, U Gent)

Causaal verband

‘We weten al lang dat mensen die aandoeningen hebben waarbij het immuunsysteem geactiveerd wordt, zoals artritis of de ziekte van Bechterew, ook een veel hogere kans hebben op depressie’, legt Manuel Morris, hoogleraar volwassenenpsychiatrie aan de Universiteit Antwerpen, uit. ‘Een ander mooi voorbeeld is de interferontherapie die soms toegepast wordt bij hepatitis B. Die therapie is immuunactiverend en heeft in 50 procent van de gevallen een majeure depressie als bijwerking. Recente cytokine-studies wijzen in dezelfde richting. Cytokines zijn de stoffen die de actoren van het immuunsysteem gebruiken om onderling te communiceren. Er bestaan pro-inflammatoire die het immuunsysteem aanwakkeren, en anti-inflammatoire die het immuunsysteem dempen. Uit onderzoek blijkt dat men bij depressieve ►

mensen afwijkingen vindt in die cytokines, en dat vooral pro-inflammatoire meer voorkomen. Bij een andere studie is bloed afgenomen van negenjarige kinderen die nooit zelf psychologische klachten hadden gehad en ook niet uit een familie stamden waar die voorkwamen. Ze hebben het basale niveau van hun immuunsysteem gemeten. Een decennium later hebben ze die inmiddels jongvolwassen kinderen van toen weer opgezocht en gekeken naar de prevalentie van depressie en psychose. Bleek dat de kinderen die de hoogste activiteit van het basale immuunsysteem vertoonden tien jaar later een veel grotere kans op depressie en psychose hadden.'

Dat er een correlatie bestaat tussen depressie en ontsteking is dus wel duidelijk. De vraag blijft dan in hoeverre die causaal is. Word je depressief omdat je een ontsteking hebt, of krijg je een ontsteking doordat je depressie je lichamenlijk kwetsbaarder maakt? Volgens Kurt Audenaert, hoogleraar aan de vakgroep psychiatrie en medische psychologie van de Universiteit Gent, wijst veel in de richting van het eerste. 'Je moet er de lijst symptomen van majeure depressie eens opna slaan, en die naast die van de symptomen van griep leggen', zegt hij. 'Met uitzondering van suïcidaal gedrag zijn die gelijk. De eeltlust wordt geremd, mensen zien alles donker in, het denken gaat trager, concentratie is een probleem en ga zo maar door. We weten dat een bepaald aminozuur, tryptofaan, belangrijk is voor ons metabolisme. Het zorgt voor de productie van serotonine. Dat tryptofaan kan door ontsteking ook een andere richting uitgaan, waardoor er geen serotonine gevormd wordt. Vandaar wellicht dat mensen met een chronische ontsteking vaker depressief zijn. Het is bijvoorbeeld bestudeerd bij mensen met de ziekte van Crohn, een chronische darmziekte. Zij zijn veel vaker depressief, en een van de mogelijke redenen daarvoor is dat zij minder serotonine aanmaken.'

Morrens haalt nog een voorbeeld aan uit de praktijk: 'Drie jaar geleden voerden we een studie uit bij vrouwen die een depressie hadden meegemaakt. Bij een eerste groep maten we hun psychologische stressniveau terwijl we hen een jobinterview lieten doen. Aan hun cortisol-niveau zagen we dat ze daardoor gestresseerd raakten. Een tweede groep gaven we een tyfusvaccin met de bedoeling hun immuunsysteem te activeren. Bij een derde groep combineerden we de twee. Daarna keken we welke stress – de psychologische of de immunologische – het snelst hun stemming beïnvloedde. We zagen dat het vooral de tyfusvaccingroep was die een stemmingdaling vertoonde, terwijl dat voor de psychologische stress niet gold. Dat had ik niet verwacht. Ik dacht dat de psychologische stress ook iets zou uitmaken. We hadden ook nog een controlegroep bestaande uit mensen die nog nooit een depressie hadden meegemaakt. Bij hen zagen we dat niet.'

'Waarschijnlijk vinden we bij de meeste depressies wel veranderingen in neuro-inflammatoire richting', zegt Audenaert verder. 'We weten intussen dat alle antidepressiva anti-inflammatoire eigenschappen hebben, en dat onafhankelijk van de vraag of ze

de depressie opklaren. Zelfs antidepressiva die dus geen effect hebben op de depressie veranderen de neurale anti-inflammatoire parameters. Moeten we die antidepressiva dan maar vervangen door anti-inflammatoire middelen zoals Voltaren of Brufen? Dat nu ook weer niet, want we krijgen de neuro-inflammatie onder controle met antidepressiva. Waar het nieuwe inzicht wel een verschil zou kunnen maken, is bij patiënten met bijvoorbeeld de ziekte van Crohn, die een anti-inflammatoir middel voorgeschreven krijgen en daarbovenop een antidepressivum om hun depressie aan te pakken. Misschien is zo'n antidepressivum in hun geval gewoon niet nodig, en kunnen zij vertrouwen op hun middel tegen Crohn. Dat zou de helft van hun pillen overbodig maken, wat natuurlijk positief is.'

Twee verschillende werelden

Of de vaststelling dat depressie en ontstekingen in veel gevallen hand in hand gaan op korte termijn veel zal veranderen voor de patiënt is nog niet duidelijk. Om te beginnen is de inflammatie-geïnduceerde depressie maar een van de vele types van depressie. Er zijn ook schildkliergerelateerde depressies, de werking van maag en darmstelsel kan een invloed hebben, en dan is er natuurlijk nog de genetische aanleg. Al zegt de biologie niet alles. 'Geen enkele psychische aandoening is zuiver biologisch', aldus Morrens. 'Je kunt een drieling hebben met hetzelfde genetisch materiaal, en slechts een van de drie wordt depressief. Veel hangt af van opvoeding en leefwereld. Wanneer het huwelijk van een van die drie op de klippen loopt, en hij of zij daarna ook nog eens zijn of haar werk verliest, zal die ene kwetsbaarder zijn voor een depressie dan die andere twee.'

De Wereldgezondheidsorganisatie legt niet helemaal ten onrechte de nadruk op het welbevinden van de mens. Gezondheid wordt dan gedefinieerd als een psychisch, maatschappelijk en fysiek welbevinden. Je kunt pas gezond zijn als je je op alle vlak goed in je vel voelt en geïntegreerd bent in een samenleving. Ook Morrens en Audenaert erkennen de waarde van de psychologische en maatschappelijke component bij het voorkomen en genezen van depressies. Een mineure depressie moet indien mogelijk met psychotherapie aangepakt worden, zeggen zij, maar bij een majeure is dat vaak niet voldoende. Je moet de geest eerst ver genoeg krijgen dat hij zich opent voor de therapie, en daarbij zijn antidepressiva soms onmisbaar. Precies daar zouden anti-inflammatoire middelen voor een *add-on*-therapie kunnen zorgen. Antidepressiva hebben immers een week of vijf à zes nodig voor ze aanslaan, terwijl ontstekingsremmers veel sneller werken.

Maar dan moeten immunologie en psychiatrie elkaar wel vinden, en dat is volgens Morrens niet altijd even vanzelfsprekend. 'Het zijn heel verschillende werelden', zegt hij. 'Er zijn maar weinig mensen die de psychiatrie op die manier durven te benaderen. Psychiaters hebben eerder de neiging om naar dopamine en serotonine te kijken in plaats van naar ontstekingen. De farmaceutische firma's

hebben ook invloed. In de jaren negentig hebben ze een aantal blockbusters gehad, zoals Prozac. Nu de patenten vervallen zijn, schiet de industrie in gang om toch alternatieve paden te onderzoeken. Daar kunnen we uiteindelijk alleen maar blij om zijn, want daar zit het geld om onderzoek te doen. Immuno-psychiatrisch onderzoek is ontzettend duur. Net zoals bij de ontwikkeling van andere farmaceutische producten groeit slechts één op de 10.000 uit tot een medicijn. De andere sneuvelen onderweg. De ontwikkelingsprijs ligt daardoor bijzonder hoog, rond het miljard dollar. Maar voor die firma's zit er ook wel iets in. Stel dat je een nieuw antidepressivum vindt dat niet op serotonine gebaseerd is. Dan heb je een goudader aangeboord. Depressie heeft een prevalentie van 17 procent, dus dat is een gigantische markt. Als die producten dan ook nog eens blijken te werken bij manische depressiviteit en psychose, dan zit je al gauw boven de 20 procent. En er gebeurt wel degelijk onderzoek op dat vlak, ook in Vlaanderen. De KU Leuven doet onderzoek samen met Janssen Cilag, net zoals de Universiteit Antwerpen, die ook een contract heeft met het Japanse farmabedrijf Takeda.'

Spray tegen depressie?

Zijn we dan op weg naar die magische spray of pil die alle depressies oplost? Audenaert en Morrens geloven er niet in, omdat er heel veel verschillende depressies zijn. Stel je voor dat je op zoek bent naar die ene pil die alle hoest zou oplossen, los van de vraag of die nu veroorzaakt wordt door een verkoudheid of door astma. Elke pneumoloog zou je in je gezicht uitlechten. Hetzelfde geldt voor de onderzoeker die claimt het universele middel tegen depressie op het spoor te zijn: geen psychiater die hem serieus neemt. Hoe ziet de toekomst er dan wel uit? Audenaert: 'In eerste instantie verwacht ik iets van de nieuwe antilichamen die gericht zijn op de behandeling van een inflammatoire ziekte als reuma. Wellicht werken die ook bij depressie. We weten dan dat we die patiënten geen antidepressiva meer hoeven te geven omdat die antilichamen volstaan. Daarna zal de farma-industrie nog specifiek op zoek moeten gaan naar middelen die op neuro-inflammatie inwerken.'

Morrens ziet het ambitieuzer: 'Ik hoop dat we binnen de vijf à tien jaar naar een scenario gaan waarbij we op basis van je genotype een chip maken waarin we je genetische kwetsbaarheden vastleggen, en op basis waarvan we iets kunnen zeggen als: "Jij bent type A, jij moet iedere dag een immuunpilletje nemen; jij bent type B, jij moet gedragstherapie volgen; en jij bent type C, jij bent goed met Prozac." De toekomst ligt in de individualisering van de behandeling met biomerkertechnologie, die mensen kan onderscheiden op basis van hun genetisch materiaal of de proteïnehuishouding van hun witte bloedcellen. Dat proberen we nu al te doen: we kijken of we op basis van die huishouding een unipolaire depressie kunnen onderscheiden van een manisch-depressieve depressie. Qua symptomen lijken die twee ziektebeelden heel erg op elkaar, maar ze hebben wel een andere behandeling nodig. Alleen door het verloop van de aandoening kun je ze uiteindelijk uit elkaar halen. Als je daarvoor een bloedtest zou kunnen gebruiken, zou je natuurlijk een stap verder zijn. Immuuntherapie zal dus geen universeel geneesmiddel worden, maar wel een extra wapen in het behandelarsenaal.' ●

'DEPRESSIE IS MEER DAN EEN MEDISCHE KWESTIE'

➔ Marie Vandekerckhove, professor biologische psychologie aan de Vrije Universiteit Brussel, gaat deels mee in Bullmores verhaal, maar er is meer, zegt ze.

'Janssen Cilag experimenteert met kitamine, een ontstekingsremmend middel dat het als neusspray wil toepassen om bepaalde depressies te verlichten. Dat is baanbrekend onderzoek, maar het veronachtzaamt het ruimere verhaal', zegt Vandekerckhove.

'Acute of langdurige stress, gekoppeld aan zaken zoals eenzaamheid of onzekerheid, leiden er soms toe dat de psychische draagkracht van het individu overstegeen wordt. Precies daardoor zijn we geïmuneerd van een puur medisch model naar een psychosociaal verklaringen- en zorgmodel, en bekijken we

depressie vandaag meer vanuit een welbevindingsperspectief. Psychopathologie wordt niet alleen meer als ziekte op zich beschouwd die je enkel symptomatisch behandelt zoals bij een lichamelijke ziekte.'

'In de huidige definitie van gezondheid van de Wereldgezondheidsorganisatie wordt de nadruk ook op het welbevinden en de levenskwaliteit gelegd

– niet alleen individueel maar ook sociaal en maatschappelijk. Overeenkomstig deze definitie is het doel van gezondheidszorg niet louter symptoomvermindering en herstel nastreven, maar ook het welbevinden en de levenskwaliteit verhogen.'

'Nu de grote zingevende paradigma's aan het afbrokkelen zijn, is de nadruk op existentiële zingeving en welbevinden volgens mij des te belangrijker. Door het bevorderen van de levenskwaliteit zetten we tegelijk ook in op een meer positieve benadering in de zorg. In plaats van alleen te focussen op het lijden en de belasting

komt er meer ruimte om voorbij de ziekte te kijken en in te zetten op de krachtbronnen, de zingeving en de veerkracht van het individu. In de vermaatschappelijking van de zorg komen ook de directe sociale omgeving en de hele maatschappij meer op de voorgrond. Daarin wordt mantelzorg niet louter als last ervaren, maar kan het ook een bron van zingeving zijn.'

'Immunologie en psychiatrie zijn heel verschillende werelden. Er zijn maar weinig mensen die de psychiatrie op die manier durven te benaderen.'

(Manuel Morrens, Universiteit Antwerpen)



Edward Bullmore, *Het ontstoken brein. Een radicaal nieuwe aanpak van depressie*. Prometheus, 286 blz., 21,99 euro.