

Depressie: een warm bad

In onze tijd lijkt innovatie het toverwoord. Nieuwe technieken, nieuwe middelen, steeds dieper uit de jungle of andere verre streken, nog meer geavanceerd, nog beter geëxtraheerd en geproduceerd. We verdrinken soms in complexe oplossingen, al lang bekende en simpele oplossingen verdwijnen naar de achtergrond. Anderhalve eeuw geleden wist men al dat cellen en organen in wisselwerking staan met hun omgeving. De laatste jaren wordt dit wetenschappelijk onderzocht, onder andere in het vakgebied psychoneuro-immunologie. In de tussenliggende periode kwam de farmacologie sterk op en tegenwoordig regeert deze bedrijfstak grotendeels het onderzoek naar nieuwe oplossingen. Hierdoor worden natuurlijke en 'makkelijke' interventies, zoals hitte en kou, naar de achtergrond geschoven. Hanusch e.a. haalden echter oude klassiekers van stal en onderzochten of warmte als therapie kan worden ingezet bij depressie.

Onder andere de wetenschappers Walinski en Lampert en Kneipp als één van de grondleggers van de natuurgeneeskunde, maakten in de 19e eeuw dankbaar gebruik van het empirische gegeven dat het gebruik van temperatuurwisselingen een positieve invloed heeft op de gezondheid. De achterliggende gedachte is dat temperatuurwisselingen de externe membraan van het verstoorde orgaan stimuleren. Dit induceert katalytische reacties, waardoor niet alleen het fysieke systeem wordt aangepakt, maar ook psychologische systemen. Depressie werd destijds (19e eeuw) uitgelegd als een onnatuurlijke vermoeidheid door een overactivatie van het vegetatieve zenuwstelsel, met fysieke klachten als gevolg.

Als we kijken naar onze huidige definitie van depressie, dan zaten de 19e eeuwse wetenschappers er niet ver naast. Tegenwoordig omschrijven we depressie of depressiviteit als een instabiliteit in de gemoedstoestand die zich op zeer verschillende manieren kan uiten. Het woord depressie komt van het Latijnse woord 'deprimere', wat vertaald kan worden als hopeloosheid of vertwijfeling. Een eenduidige definitie van depressie is moeilijk te geven. Het meest algemene kenmerk is 'het verlies aan interesse en plezier'. Psychomotorische kenmerken zijn algemeen van aard, namelijk een verlaagd energie niveau, minder zin hebben in dingen en een nerveuze onrust. Daarnaast kunnen allerlei klachten voorkomen als verstoord slaappatroon, verminderde eetlust, gevoelens van schuld of waardeloosheid, suïcidale gedachten en allerlei lichamelijke symptomen.

Het feit dat de definitie van depressie zo'n anderhalve eeuw geleden al overeen kwam met wat we nu vinden, roept de vraag op of de toenmalige wetenschappers er met hun therapie misschien ook niet zo ver naast zaten. Men ging er van uit dat hitte een schok zou geven waarmee het metabole systeem gereset kon worden. Hierdoor kan ontspanning ontstaan, waardoor een verbeterde slaap optreedt en de patiënt zich beter voelt. Het vegetatieve systeem kan uit zijn overactieve toestand komen.

Inefficiënte koortsreactie

Lampert en Walinski zagen in hun kliniek dat veel aandoeningen te maken hadden met een inefficiënte koortsreactie, bij ons inmiddels bekend onder de term 'low-grade-inflammation'. Ze zagen ook dat het herstel positief werd beïnvloed door het ondersteunen van de koortsreactie door middel van hyperthermie. Het immuunsysteem verbeterde wanneer men met de therapie 1°C lichaamstemperatuurverhoging kon bereiken. Voor de hyperthermie-therapie werd gebruik gemaakt van warm water baden. Eigenlijk was dit een homeopathische gedachte: hitte of een lichte lichaamstemperatuurverhoging behandelen met hetzelfde: warmte of hyperthermie. In later onderzoek werd de link gelegd tussen subfebriële temperatuur (lichaamstemperatuur die een halve tot één graad boven normaal is) en depressieve aandoeningen. Dit was de aanleiding om specifiek bij deze groep hyperthermie verder te gaan onderzoeken.

Serotonine

In de jaren zestig richtte onderzoek naar depressie zich met name op de betrokkenheid van serotonine (5-HT). Het onderzoek verbreedte zich en men publiceerde het 3-type-model en het receptormodel bij depressie. Het 3-type-model betrof de stoffen serotonine, dopamine en noradrenaline. Een disbalans in deze drie stoffen zou een depressie kunnen verklaren. Uit verder farmacologisch onderzoek bleek dat serotonine en zijn receptoren een duidelijke connectie hebben met de thermoregulatie. Bij toediening van serotonine daalde de lichaamstemperatuur en verhoogde de huidtemperatuur. Een zelfde effect kan ook worden waargenomen via prikkeling van 5-HT-receptoren. Hieruit zou je kunnen concluderen dat er een nauw verband bestaat tussen de temperatuurregulatie en de fysieke toestand en zou hyperthermie een antidepressief effect kunnen hebben. Zowel het verband tussen serotonine en depressie als het verband tussen serotonine en de lichaamstemperatuur is meerdere malen in onderzoek bevestigd, onder andere door de toediening van serotoninevoorzlopers en serotonine (5-HT) zelf. Onderzoek van de laatste tien



jaar laat zien dat niet de absolute hoeveelheid serotonine, cortisol of glutamaat verantwoordelijk is voor de aanwezigheid van depressie. Het gaat veeleer om de dichtheid van hun postsynaptische receptoren en een desensibilisatie van de presynaptische autoreceptoren in de hippocampus. Met name de serotoninereceptoren van de 5-HT1, 5-HT2-familie en 5-HT7 beïnvloeden de thermoregulatie van het lichaam en hebben een functie in het reguleren van het circadiaan ritme (het 24-uurs ritme). Iedere receptor familie bevat meerdere subtypes. Het subtype 5-HT1A speelt een belangrijke rol in het reguleren van het 24-uurs ritme van hormonen, cytokines en lichaamstemperatuur en in het reguleren van de HPA(hypothalamus-hypofyse-bijnieren)-as. De HPA-as is een van de regulerende systemen bij stress. Chronische stress is een van de meest voorkomende oorzaken voor het ontstaan van depressie. Chronische stress leidt tot een verminderde negatieve feedback op cortisol en dat leidt weer tot een inefficiënt gereguleerde HPA-as, verhoogde cortisolspiegels en verlaagde serotonine spiegels.

Hyperthermie-therapie

Naast deze diepgaande onderzoeken op neurotransmitteren receptorniveau, constateerde men ook dat depressieve patiënten veelal een verhoogde of veranderde lichaamstemperatuur vertonen. Onderzoek van onder andere Szuba liet zien dat bij patiënten die antidepressieve therapie kregen, de lichaamstemperatuur daalde. Hanusch e.a. zijn tegengesteld gaan redeneren. Waarom zouden we de betreffende receptoren niet aanpakken via de temperatuurregulatie? Reeds in de tijd van Hippocrates werd warmte of het opwekken van koorts gebruikt als behandeling bij ziekten, ook bij mentale aandoeningen. Echter, de wetenschappelijke onderbouwing ontbrak nog. De onderzoekers stelden de volgende hypothese op: depressieve symptomen en het circadiaan ritme van de lichaamstemperatuur worden verminderd door passieve totaal-lichaamshyperthermie. Op basis van deze hypothese startten Hanusch e.a. een onderzoek.

Het onderzoek

In de 19e eeuw werd hyperthermie-therapie toegepast door middel van warmwaterbaden. In het recente onderzoek van Hanusch en zijn collega's werden patiënten eenmalig blootgesteld aan een totaal-lichaamshyperthermie middels infraroodwarmte. De temperatuur werd rectaal of intravaginaal en op de huid gemeten. Metingen en controles werden verricht 5 dagen voor, 5 dagen na en 70 dagen na de hyperthermie behandeling. De depressieve symptomen werden gemeten aan de hand van een gestandaardiseerde vragenlijst.

Conclusie

Een voorzichtige constatering is dat de depressieve symptomen significant afnemen door passieve totaal-lichaamshyperthermie. Dit kan als volgt verklaard worden. De gevoeligheid van serotoninereceptoren en mineralocorticoid-receptoren wordt verbeterd door thermotherapie. Dit leidt tot een herstel van de stresstolerantie. De psychologische conditie van depressieve patiënten verbetert, ze voelen zich energieke en actiever.

Vervolg

Het onderzoek van Hanusch et al. mag succesvol en hoopvol genoemd worden, maar het is te klein om er directe conclusies uit te kunnen trekken. Meer onderzoek is nodig om een objectief beeld te krijgen in hoeverre hyperthermie middels infraroodwarmte als bewezen therapie kan worden ingezet bij depressie. Serotonine en cortisol spelen hierin hoogstwaarschijnlijk een sleutelrol.

Literatuurlijst

1. Szuba MP, Guze BH, Baxter Jr. Electroconvulsive therapy increases circadian amplitude and lowers core body temperature in depressed subjects. *Biol Psychiatry*. 1997 dec 15;42(12): 1130-7;
2. Gellynck E, Heynck K, et al. The serotonin 5-HT7 receptors: two decades of research. *Exp Brain Res*. 2013 sep 17. (epub ahead of print);
3. Philips CV. The economics of 'more research is needed'. *Int. J. Epidemiol.* (2001) 30(4): 771-776;
4. Hanusch JU, Janssen CH, Billheimer D et al. Whole-body hyperthermia for the treatment of major depression: associations with thermoregulatory cooling. *Am J Psychiatry*. 2013 jul 1; 170(7): 802-4.