

### Algemene inleiding

Gezonde mensen met depressieve klachten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van coronaire hartziekten (CHZ). Daarnaast is gebleken dat CHZ patiënten, en met name patiënten die recent een hartinfarct hebben gehad, vaker last hebben van een depressie of depressieve symptomen. Ongeveer 20% van alle CHZ patiënten ontwikkelt een depressie in de maanden nadat zij een hartinfarct hebben gehad. Nog eens 20% rapporteert depressieve gevoelens te ervaren die niet voldoen aan de criteria voor een diagnose depressie. Daarmee komen depressie en depressieve gevoelens ongeveer drie keer zo vaak voor bij CHZ patiënten dan bij de algehele bevolking. Daarnaast heeft een depressie bij CHZ patiënten negatieve gevolgen voor de hartprognose; depressieve hartpatiënten hebben een verhoogd risico op nieuwe hartproblemen en vervroegd overlijden. De afgelopen decennia zijn er verschillende potentiële (fysiologische) mechanismen onderzocht die de negatieve invloed van depressie op hartproblemen zouden kunnen verklaren. Een van deze mechanismen is inflammatie. Inflammatie is een verzamelnaam voor de afweerreactie van het lichaam tegen vreemde organismes (zoals virussen en bacteriën) en treedt op bij verwonding en ziekte. Inflammatie is betrokken bij het onschadelijk maken van deze vreemde organismes alsmede het repareren van schade aan het weefsel. De mate van inflammatie kan bepaald worden door de aanwezigheid van verschillende markers in het bloed te meten. Inflammatie is ook betrokken bij de ontwikkeling en het verloop van atherosclerose (ook wel aderverkalking), een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van CHZ. Eerder onderzoek heeft eveneens een verband aangetoond tussen depressie en inflammatie. Echter, er zijn ook negatieve verbanden gevonden en er is nog maar weinig bekend over de kenmerken van de relatie tussen depressie en inflammatie. Zo is het onduidelijk of depressie een voorspeller is van verhoogde inflammatie of dat juist inflammatie voorafgaat aan depressieve klachten. Daarnaast is het niet bekend of het in de relatie tussen depressie en inflammatie gaat om specifieke symptomen van depressie of de duur van de depressieve klachten.

Het doel van deze thesis was om een beter inzicht te krijgen in de relatie tussen depressie en inflammatie over de gehele levensloop. Meer specifiek hebben we onderzocht welke richting de relatie tussen depressie en inflammatie uitgaat en of het herhaaldelijk ervaren van depressieve klachten (recidiverende depressie) anders geassocieerd is met inflammatie dan het eenmalig ervaren van depressieve klachten. Tevens hebben we onderzocht of de meer somatische symptomen van depressie (o.a. eetproblemen en slaapproblemen) verschillend samenhangen met inflammatie in vergelijking met de meer cognitieve symptomen (o.a. gevoelens van

somberheid en concentratieproblemen). Binnen deze studies hebben we ook naar de effecten van gezondheidsgedrag gekeken (roken, overgewicht en fysieke inactiviteit), omdat eerder onderzoek heeft aangetoond dat gezondheidsgedrag sterk samenhangt met zowel depressie als inflammatie. Als laatste hebben we andere mogelijke relaties tussen psychische klachten en immunactivatie onderzocht, die tussen depressie en virusinfectie en tussen angst en inflammatie. Om inflammatie te bepalen voor dit proefschrift zijn c-reactief proteïne (CRP) interleukine (IL) 6, tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$ , fibrinogeen en witte bloedcellen (WBC) gemeten.

### Depressie en inflammatie

Uit literatuuronderzoek is gebleken dat depressie en CRP en IL-6 geassocieerd zijn in diverse populaties, waaronder psychiatrisch patiënten en hartpatiënten. Tevens is aangetoond dat het verband sterker is naarmate de depressieve klachten ernstiger zijn (diagnose versus symptoom). In navolging van eerdere literatuurstudies en meta-analyses, hebben we in hoofdstuk 2 een meta-analyse uitgevoerd waarin de relatie tussen depressie en inflammatie onderzocht werd in CHZ patiënten. Hiervoor hebben we studies geïncludeerd die een stricte definitie van CHZ hanteerden. Uit de resultaten kwam een klein tot medium effect naar voren voor de associatie tussen depressieve symptomen en CRP, maar vonden we geen significant effect voor IL-6. De relatie tussen depressie diagnose en inflammatie hebben we verder onderzocht in hoofdstuk 5 in 2415 personen van middelbare leeftijd met en zonder diagnose depressie. Uit deze studie bleek dat vooral mannen met een huidige depressie hogere CRP en IL-6 waardes hadden dan mannen zonder depressie. Meer specifiek bleek dat de mannen waarbij de depressie pas op latere leeftijd voor het eerst tot uiting kwam (late onset) een sterker verband liet zien met inflammatie. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat deze "late onset" depressie geassocieerd is met een familiegeschiedenis waarin van CHZ en atherosclerose vaker voorkomen. Dit suggereert dat de relatie tussen de late onset depressie en inflammatie die we gevonden hebben mogelijk een reflectie is van subklinische ziektes, die meer prevalent worden naarmate men ouder wordt. Tevens hebben we in een subgroep van depressieve personen hebben aangetoond dat diegene die tricyclische en tetracyclische antidepressiva gebruikten en mannen die serotonine-noradrenaline-heropname-remmers gebruikten hogere inflammatie hadden. Daarentegen bleken personen die serotine-heropname-remmers gebruikten lagere inflammatie te hebben.

Vergelijkbaar met de resultaten uit hoofdstuk 5, lieten de resultaten uit hoofdstuk 6 zien dat ook depressieve klachten geassocieerd zijn met hogere inflammatie, maar het verband was minder sterk. Daarnaast bleek een ongezonde leefstijl (bepaald met roken, overgewicht, fysieke inactiviteit en overmatig alcoholgebruik) een belangrijke rol te spelen in deze relatie.

In hoofdstuk 3 en 4 hebben we binnen de oudste groep deelnemers, CHZ patiënten, onderzocht in welke richting de relatie tussen depressie en inflammatie uitgaat. Uit de resultaten kwam duidelijk naar voren dat CHZ patiënten die gemiddeld meer depressieve klachten rapporteerden hogere inflammatie hadden na zes jaar (gemeten met CRP, IL-6, fibrinogeen en WBC). Daarentegen bleken hogere inflammatiewaardes niet voorspellend te zijn voor het later ervaren van depressieve klachten. Dit suggereert dat depressie een voorspeller is voor inflammatie en dat inflammatie geen voorspeller is voor het ervaren van depressieve gevoelens. Deze bevindingen werden onderschreven door de resultaten uit hoofdstuk 7. Hier hebben we 1166 adolescenten gedurende 7 jaar gevolgd en vonden we dat het ervaren van depressieve symptomen voorafgaat aan hogere CRP waardes. Daarnaast bleek dat de associaties die we in hoofdstuk 3 en 7 vonden verklaard werden door een ongezonde leefstijl, zoals roken, overgewicht en fysieke inactiviteit.

Samengevat laten deze studies zien dat depressie en depressieve symptomen geassocieerd zijn met inflammatie. De relatie bleek het sterkst te zijn bij diegene die daadwerkelijk een depressie diagnose hadden. Dit suggereert dat er mogelijk sprake is van een dosis respons relatie; de meest ernstige depressie is geassocieerd met de hoogste inflammatie. Ook kwam naar voren dat vooral de depressie die zich pas op latere leeftijd voor het eerst manifesteert geassocieerd is met inflammatie. Daarnaast bleek uit de resultaten dat het ervaren van depressieve gevoelens hogere inflammatie voorspelt en niet vice versa. In vrijwel alle studies kwam naar voren dat gezondheidsgedrag een belangrijke rol speelt in de relatie tussen depressie en inflammatie, waaruit geconcludeerd kan worden dat een combinatie van depressieve gevoelens in combinatie met een ongezonde leefstijl voorspellend is voor hogere inflammatie.

### Eenmalige versus recidiverende depressie

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat met name recidiverende depressieve klachten geassocieerd zijn met een slechte gezondheid. Zo is gebleken dat de

prevalentie van atherosclerose, een hoge bloeddruk en nieuwe hartproblemen bij CHZ patiënten hoger is bij mensen die vaker depressief zijn. In hoofdstuk 3 en 4 hebben we bij 667 CHZ patiënten onderzocht of inflammatie ook hoger was bij diegene die vaker depressieve gevoelens rapporteerden in vergelijking met diegene die eenmalig of geen depressieve gevoelens rapporteerden. De resultaten lieten zien dat patiënten die tijdens de studie vaker depressieve klachten rapporteerden hogere CRP en IL-6 waardes hadden (hoofdstuk 3) en meer WBC (hoofdstuk 4). In hoofdstuk 7 hebben we in 1166 adolescenten het beloop van depressieve symptomen in relatie tot CRP onderzocht. Hieruit kwam naar voren dat het ervaren van milde tot ernstige depressieve klachten gedurende een periode van 7 jaar al in de adolescentie voorafgaat aan hogere CRP waardes. Zowel uit de resultaten bij CHZ patiënten, als bij de adolescenten bleek dat gezondheidsgedrag een grote rol speelt in de relatie tussen depressieve klachten en CRP en IL-6. Samengevat suggereren deze resultaten dat een cluster bestaande uit recidiverende depressieve klachten, een ongezonde leefstijl en hogere inflammatie een plausibele verklaring zou kunnen zijn waarom mensen met depressieve klachten een verhoogd risico hebben op het ontstaan van CHZ danwel een slechtere prognose van bestaande CHZ hebben dan mensen zonder depressieve klachten.

### **Somatische versus cognitieve symptomen van depressie**

Onderzoek heeft aangetoond dat vooral de somatische symptomen van depressie (o.a. slaapproblemen, eetproblemen, vermoeidheid) en niet de cognitieve symptomen van depressie (concentratieproblemen, sombere stemming, gevoelens van lusteloosheid) geassocieerd zijn met een verslechterde prognose van hartpatiënten. Deze somatische symptomen zijn vergelijkbaar met de symptomen die worden beschreven bij ziektegedrag als reactie op inflammatie (ook wel de sickness behavior theory).

In hoofdstuk 6 is specifiek gekeken naar het verschil tussen somatische en cognitieve symptomen van depressie in relatie tot inflammatie. Daarvoor zijn de data van 2861 volwassen deelnemers gebruikt. Uit de resultaten bleek dat deelnemers met meer somatische symptomen hogere inflammatie hadden. Dit werd niet voor cognitieve symptomen gevonden. Echter, wanneer er gecorrigeerd werd voor de effecten van gezondheidsgedrag, waren de resultaten niet langer significant. Deze resultaten suggereren dat somatische symptomen van depressie in combinatie met een ongezonde leefstijl zorgt voor hogere inflammatie. In tegenstelling tot de bevindingen uit hoofdstuk 6, werden er in hoofdstuk 7 geen

verschillen gevonden tussen de somatische en cognitieve symptomen van depressie in relatie tot inflammatie bij adolescenten en bleek juist dat somatische en cognitieve symptomen van depressie samen voorafgaan aan meer inflammatie. Samengevat suggereren deze resultaten dat somatische symptomen van depressie alleen geassocieerd zijn met inflammatie in volwassenen, mogelijk als een reflectie van ziektegedrag.

### **Angst en inflammatie**

Uit eerder onderzoek is gebleken dat naast depressie ook het ervaren van angst een negatieve invloed heeft op zowel het ontwikkelen van CHZ als het beloop hiervan. Er zijn zelfs aanwijzingen waaruit blijkt dat in het bijzonder de somatische component van angstklachten (o.a. beven, zweten en verhoogde hartslag) een belangrijke rol spelen in deze relatie. In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht of symptomen van angst en inflammatie samenhangen en of er een verschil aanwezig is tussen de somatische en cognitieve symptomen. Hiervoor zijn de gegevens van 2861 proefpersonen met en zonder diagnose depressie geanalyseerd. De resultaten lieten zien dat vooral mannen met angstklachten hogere IL-6 en CRP waardes hadden. Verder kwam er naar voren dat vooral de somatische symptomen van angst deze relatie verklaarden. Net als bij de relatie tussen depressieve symptomen en inflammatie bleek echter dat gezondheidsgedrag een belangrijke rol speelt in deze relatie. Dit betekent dat mensen met angstklachten en een ongezonde leefstijl een groter risico hebben op hogere inflammatie. Mogelijk kan ingrijpen in deze ongezonde leefstijl dienen als onderdeel van de therapie van patiënten met angst om zodoende het risico op CHZ te verlagen. Toekomstig onderzoek zal hier meer inzicht in kunnen geven.

### **Virusinfecties en depressie**

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat virusinfecties geassocieerd zijn met psychische stoornissen zoals schizofrenie, waarbij inflammatie mogelijk een rol speelt. Echter, er is nog weinig bekend over een relatie tussen virusinfecties en depressie. In hoofdstuk 8 hebben we onderzocht of de aanwezigheid van virussen (epstein barr virus, cytomegalovirus en herpes simplex virus 1) gerelateerd is aan het ervaren van depressieve gevoelens of een toekomstige depressie diagnose onder 1057 adolescenten. Uit de resultaten bleek dat in deze relatief jonge groep

deelnemers virusinfecties niet geassocieerd zijn met depressieve gevoelens of het later hebben van een depressie twee jaar later. Echter, dit sluit niet uit dat virusinfecties wel degelijk een invloed kunnen hebben op het ontstaan van een depressie. Virussen kunnen latent aanwezig blijven in bij aan depressie gerelateerde hersengebieden. Onder invloed van stress kunnen deze latente virussen gereactiveerd worden en daarmee schade aanrichten in deze hersengebieden. Mogelijk is er bij de onderzochte groep adolescenten nog geen (frequente) reactivatie van de virussen geweest en daarmee nog geen schade aangericht die depressie kan veroorzaken. Dit suggereert dat een relatie tussen depressie en virussen mogelijk pas in de volwassenheid tot uiting komt. Toekomstig onderzoek zal hier meer duidelijkheid over moeten verschaffen.

## **Conclusie**

Het overkoepelende doel van deze thesis was om meer inzicht te verkrijgen in de relatie tussen depressie en inflammatie gedurende de levensloop. Op basis van de resultaten kan er geconcludeerd worden dat er een relatie is tussen depressie en inflammatie. Deze relatie is al aanwezig in de adolescentie en wordt sterker naarmate men ouder wordt. Daarnaast is gebleken dat vooral de recidiverende depressieve klachten voorspellend zijn voor latere inflammatie, maar dat inflammatie geen (recidiverende) depressieve klachten voorspelt. Ook is naar voren gekomen dat de somatische symptomen geassocieerd zijn met inflammatie bij volwassenen, mogelijk als reflectie van ziektegedrag. Tevens hebben we aangetoond dat inflammatie niet alleen samenhangt met depressie, maar ook met angst. Een belangrijke en consistente bevinding was dat een ongezonde leefstijl in belangrijke mate de relatie tussen zowel depressie als angst en inflammatie verklaart. Concluderend kan er gesteld worden dat een combinatie van (recidiverende) depressie of angst en een ongezonde leefstijl hogere inflammatie tot gevolg hebben. Deze groep mensen heeft daarmee mogelijk een verhoogd risico op toekomstige hartproblemen. Het behandelen van de ongezonde leefstijl van depressieve- of angstpatiënten zou mogelijk een positief effect kunnen hebben op de inflammatie en daarmee het risico op hart- en vaatziekten kunnen verlagen.