



Samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Depressie en angststoornissen komen respectievelijk bij 6% en 10% van de Nederlandse bevolking voor. Deze veel voorkomende psychiatrische stoornissen veroorzaken grote dagelijkse beperkingen en een aanzienlijke afname in de kwaliteit van leven. Beide stoornissen staan dan ook in de top 5 van ziekten met de hoogste ziektelast. Naast de hoge ziektelast verhogen depressie en angststoornissen tevens de kans op (vroegtijdige) sterfte en het krijgen van andere lichamelijke klachten.

In dezelfde top 5 van ziekten met de hoogste ziektelast staan ook de hart- en vaataandoeningen (of “cardiovasculaire ziekten”). Vervelend genoeg komen angst of depressiestoornissen ook nog regelmatig samen voor met cardiovasculaire ziekten. Dit wordt “comorbiditeit” genoemd. Ongeveer 20% van de mensen met een angststoornis of depressie heeft een hart- of vaataandoening en vice versa. De kans om in de toekomst een cardiovasculaire ziekte te krijgen is ruim twee keer hoger bij mensen met een depressie en/of angststoornis dan bij mensen zonder deze psychiatrische stoornissen en omgekeerd. Zoals samengevat in de Harvard University Gazette van 2006: “Gedepimeerd zijn is slecht voor je hart en van een slecht hart wordt je gedepimeerd, hoe deprimerend is dat!”.

De afgelopen decennia is er dan ook veel onderzoek gedaan naar de mogelijk verklarende mechanismen voor deze relatie. Er zijn verschillende aanwijzingen gevonden dat de ontregeling van het autonome zenuwstelsel, dat het hart en vaatsysteem reguleert, en de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (kortweg: “HPA-as”), die de aanmaak van het stresshormoon cortisol stimuleert, een belangrijke rol zouden kunnen spelen in de relatie tussen depressie en angst en cardiovasculaire ziekten. Deels zou dat kunnen lopen via effecten op ontstekingsfactoren (“inflammatie”) en stofwisselingsproblemen (“metabole ontregelingen”). Elk van deze mechanismen kan afzonderlijk bijdragen aan het ontstaan van hart- en vaataandoeningen, maar hoe ze samenhangen en of ze elkaar versterken is nog onduidelijk.

Het centrale thema van dit proefschrift is de rol van het autonome zenuwstelsel in de relatie tussen cardiovasculaire ziekten en depressie en angst. Daartoe werden metingen verricht aan het autonome zenuwstelsel in een groep mensen met depressie en/of angst en in een groep mensen zonder deze stoornissen. Het autonome zenuwstelsel bestaat uit twee delen: (1). het sympatische deel, dat het lichaam klaarmaakt voor actie (bijvoorbeeld door de

verhoging van de hartslag, de bloeddruk, de bloedtoevoer in de spieren en de verwijding van de pupil) in tijden van stress of angst en (2). het parasympatische deel, dat juist zorgt voor een staat van rust in het lichaam (zorgt o.a. voor activatie van de spijsvertering en verlaging van de hartslag en de bloeddruk). Continue stress zou kunnen leiden tot een overactief sympatisch deel en een minder actief parasympatisch deel, wat zich uit in een verhoogde hartslag en bloeddruk en een verlaagde hartslagvariabiliteit (de variatie in de hoogte van de hartslag). Elk van deze veranderingen verhoogt het risico op hart- en vaataandoeningen.

Verschillende voorgaande studies lieten zien dat er bij mensen met een depressie en/of angststoornis inderdaad sprake is van een verhoogde hartslag en een verlaagde hartslagvariabiliteit. De aantallen mensen waarop deze studies gebaseerd waren echter erg klein. Dat is vooral een probleem omdat nu niet duidelijk wordt of de verschillen in autonome zenuwstelsel activiteit een gevolg zijn van angst en depressie of van verschillende andere factoren die vaker voorkomen bij mensen met een depressie en/of angststoornis. Een heel duidelijk voorbeeld van een dergelijke factor is het gebruik van antidepressieve medicatie. Dit wordt (vrijwel) nooit gebruikt door mensen zonder angst en depressiestoornissen. Als die medicatie een effect heeft op het autonome zenuwstelsel - en daar zijn aanwijzingen voor - dan zou dat effect ten onrechte worden toegeschreven aan angst of depressie. De voorgaande studies hebben bovendien de aanwezigheid van depressie of angst en het functioneren van het autonome zenuwstelsel op slechts één tijdstip onderzocht. Daarmee kan wel worden aangetoond dat er een verband is tussen deze factoren, maar blijft het onduidelijk welke richting dit verband op gaat. Veroorzaakt de depressie en/of angst de hoge hartslag of andersom?

In dit proefschrift wordt geprobeerd de bestaande kennis aan te vullen door te onderzoeken a) of het autonome zenuwstelsel anders functioneert bij mensen met depressie en/of angst dan bij mensen zonder deze stoornissen, b) wat daarbij de rol van antidepressiva is, c) of het krijgen van een depressie of angststoornis oorzakelijk leidt tot ontregeling van het autonome zenuwstelsel en d) of het autonome zenuwstelsel, eventueel in samenhang met de HPA-as leidt tot metabole ontregelingen die het risico op hart en vaataandoeningen verhogen. De kennis die met dit onderzoek wordt vergaard zou belangrijke handvatten kunnen geven voor de preventie van hart- en vaataandoeningen bij personen met depressie en/of angststoornissen. Om invulling te geven aan de eerder genoemde 'gaten' in de kennis wordt gebruik gemaakt van gegevens van het landelijke psychiatrische

onderzoek gebundeld in de Nederlandse Studie naar Depressie en Angststoornissen (NESDA).

In **Hoofdstuk 1** wordt een uitgebreide theoretische achtergrond gegeven en worden de onderzoeksvragen gedefinieerd, waarna de onderzoeksresultaten gepresenteerd worden in Hoofdstukken 2 tot en met 8. In **Hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van het onderzoek naar de associatie tussen depressie en hartslag en hartslagvariabiliteit bij 1849 mensen met en 524 zonder depressie. Binnen deze groep werd de hartslag en hartslagvariabiliteit vergeleken tussen mensen zonder depressie (of angst), mensen die ooit in hun leven een depressieve stoornis hebben gehad maar niet in de afgelopen zes maanden en mensen die in de afgelopen zes maanden een depressie hadden. In eerste instantie bleek dat de hartslag niet verschilde tussen deze groepen, maar dat de mensen met een depressie (zowel in het verleden als huidig) een lagere hartslagvariabiliteit hadden. Bij verder onderzoek naar mogelijke verklarende factoren werd duidelijk dat antidepressivagebruik de grootste rol speelde. Depressieve mensen die antidepressiva gebruikten hadden een hartslagvariabiliteit die ongeveer 30% lager is dan die van de mensen zonder depressie en depressieve mensen die geen antidepressiva gebruikten. De depressieve mensen die geen antidepressiva gebruikten hadden een iets lagere hartslagvariabiliteit dan de mensen zonder depressie (2%). Ook lieten de resultaten een zogenaamd dosis-respons-effect zien: hoe hoger de gebruikte dosis van een antidepressivum, hoe lager de hartslagvariabiliteit.

Hoofdstuk 3 beschrijft dezelfde resultaten voor 1579 mensen met en 616 zonder angststoornissen. Ook mensen met een angststoornis hadden een lagere hartslagvariabiliteit dan mensen zonder angststoornis, maar ook hier leek dit effect vrijwel geheel veroorzaakt te worden door het gebruik van antidepressiva. Angstige personen die geen antidepressiva gebruikten hadden een hartslag en hartslagvariabiliteit die gelijk was aan de mensen zonder angst. Terwijl de angstige mensen die wel antidepressiva gebruikten, een aanzienlijk hogere hartslag en lagere hartslagvariabiliteit hadden.

De vraag of het starten met het gebruik van een antidepressivum daadwerkelijk leidt tot een verhoogde hartslag en verlaagde hartslagvariabiliteit wordt onderzocht in **Hoofdstuk 4**. Van 2114 mensen werden de hartslag en hartslagvariabiliteit van de eerste meting ("baseline") vergeleken met de hartslag en hartslagvariabiliteit na twee jaar ("follow-up"). Deze veranderingen in

hartslag(variabiliteit) over twee jaar werden vergeleken tussen mensen die twee jaar lang geen psychiatrische diagnose hadden, mensen die een nieuwe diagnose kregen, mensen die op baseline nog een diagnose hadden maar na twee jaar niet meer en mensen die twee jaar lang een psychiatrische stoornis hadden. Uit de resultaten bleek dat de verandering in hartslag(variabiliteit) niet verschilde tussen de vier vergeleken groepen. Wanneer de 2114 mensen worden ingedeeld naar antidepressivagebruik, bleek dat de hartslagvariabiliteit van mensen die antidepressiva gingen gebruiken behoorlijk daalde en de hartslag steeg (tot aan het niveau van de mensen die twee jaar lang continu antidepressiva gebruikten). Aan de andere kant nam de hartslagvariabiliteit weer toe en de hartslag weer af (vrijwel tot aan het niveau van de mensen die 2 jaar lang geen antidepressiva gebruikten) in de groep die in die 2 jaar stopte met een antidepressivum. Dit patroon van bevindingen is in overeenstemming met het idee dat antidepressiva een oorzakelijk effect op de hartslag en hartslagvariabiliteit uitoefenen.

Dat depressie en angst ook samenhangen met een verhoogde bloeddruk wordt beschreven in **Hoofdstuk 5**. Van 2618 mensen met en zonder depressie en/of angst werd de bloeddruk gerelateerd aan verschillende factoren zoals het wel of niet hebben van een depressie of angststoornis en het gebruik van antidepressiva. Ook werd er onderzocht of de associaties mogelijk werden veroorzaakt door de eerder genoemde veranderingen in hartslag en hartslagvariabiliteit. Depressieve en angstige mensen bleken een hogere bloeddruk te hebben, maar dit effect hing opnieuw deels samen met het antidepressivagebruik. De zwaardere, klassieke antidepressiva (tricyclische ["TCA's"] en serotonerg en noradrenerg-werkende antidepressiva ["SNRI's"]) waren allemaal geassocieerd met een hoge bloeddruk (zowel de systolische als diastolische bloeddruk). Deze effecten werden voornamelijk verklaard door de antidepressiva-effecten op de hartslagvariabiliteit. Mensen die deze antidepressiva gebruikten hadden ook meer kans op hypertensie. De lichtere moderne antidepressiva (serotonine heropname remmers [SSRI's]) leken eerder een omgekeerde relatie te hebben met de bloeddruk (gebruikers hadden een iets lagere bloeddruk en minder kans op hypertensie). Depressieve mensen die geen antidepressiva gebruikten hadden een zelfs een iets lagere bloeddruk dan mensen zonder depressie.

Omdat in voorgaande hoofdstukken steeds gebruik is gemaakt van maten die óf puur parasympatisch (hartslagvariabiliteit) óf een combinatie van sympatisch en parasympatisch sturing zijn (hartslag), laat **Hoofdstuk 6** de

resultaten zien van de associatie tussen een puur sympatische maat (de pre-ejectie periode) en depressie/angst en antidepressiva. De pre-ejectie periode is de duur van het eerste elektrische signaal dat de hartslag aanstuurt tot het openen van de hartklep om het bloed in de aorta te persen. De resultaten lieten zien dat ook de pre-ejectie periode niet verschilde tussen depressieve en angstige mensen die geen antidepressiva gebruikten (n=736) en mensen zonder deze stoornissen (n=540). Mensen die TCA's (n=50) of SNRI's (n=126) gebruikten hadden een kortere pre-ejectie periode wat duidt op verhoogde sympatische sturing van het hart. Personen die SSRI's gebruikten (n=470) hadden een iets langere pre-ejectie periode, wat wijst op een verlaagde sympatisch controle van het hart.

Ten slotte wordt in **Hoofdstuk 7** de relatie tussen de hartslag, hartslagvariabiliteit en pre-ejectie periode en verschillende metabole risicofactoren (lage high-density-lipids-cholesterol- [het 'goede' cholesterol] en hoge glucose- en triglyceridenconcentraties in het bloed, grote tailleomvang en hoge bloeddruk) onderzocht. Daarbij werd tevens gekeken naar de rol van de HPA-as in deze relatie. De resultaten lieten zien dat de hartslag, hartslagvariabiliteit en pre-ejectie periode sterk afweken waren in mensen die hoog scoorden op minimaal drie van de metabole risicofactoren. Bij deze mensen spreekt men van een metabool syndroom (n=399). Zij hadden een hogere sympatische en lagere parasympatische sturing van het hart dan mensen zonder dit syndroom (n=1484). Verder bleken de sympatische en parasympatische maten ook samen te hangen met de afzonderlijke metabole risicofactoren. Ook nam de sympatische sturing stapsgewijze toe en de parasympatische sturing stapsgewijze af bij een toename van het aantal aanwezige metabole risicofactoren. Tot onze verrassing hingen de effecten van het autonome zenuwstelsel op het metabole syndroom niet samen met die van de HPA-as. In het algemeen speelde het centrale HPA-as hormoon cortisol slechts een bescheiden rol in het metabole syndroom.

Dit proefschrift eindigt met een algemene discussie (**Hoofdstuk 8**) waarin de resultaten worden samengevat en besproken in context tot de bestaande literatuur. De belangrijkste conclusie van dit proefschrift is dat niet depressie en angststoornissen zelf een ontregeling van het autonome zenuwstelsel veroorzaken (zoals altijd gedacht), maar dat het gebruik van de met deze stoornissen gepaarde antidepressiva dat doen. TCA's, SNRI's en SSRI's veroorzaken allemaal een daling van de hartslagvariabiliteit. TCA's en SNRI's veroorzaken daarbij ook nog een stijging in de hartslag. Gelukkig blijkt dit effect grotendeels omkeerbaar: wanneer men stopt met het gebruik van antidepressiva komen de waarden weer terug tot

aan niveaus van mensen die geen antidepressiva gebruiken. Dit proefschrift toont voorts aan dat een ontregeld autonoom zenuwstelsel samenhangt met verschillende metabole risicofactoren voor hart- en vaataandoeningen. Het is dus mogelijk dat het gebruik van antidepressiva via ontregeling van het autonome zenuwstelsel een ongunstig effect kan hebben op het risico op cardiovasculaire ziekten. Hoe ernstig is dat? Het antwoord op die vraag hangt in belangrijke mate af van het antwoord op de vraag of angst en depressie alleen samenhangen met cardiovasculaire ziekten of deze ook echt veroorzaken. In het laatste geval weegt de heilzame werking van antidepressiva waarschijnlijk wel op tegen de negatieve effecten van antidepressiva op het autonome zenuwstelsel.

Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of de ontregelde autonome sturing die gezien wordt bij mensen die antidepressiva gebruiken ook echt leidt tot het ontstaan van of een verhoogd risico op cardiovasculaire problemen. In dit vervolgonderzoek moet nauwkeurig worden gekeken naar de aard van de samenhang tussen autonome maten en metabole ontregelingen. Veroorzaken autonome disregulaties de metabole problemen of is het andersom? Bovendien zou naar de mate en de aard van de samenhang tussen de autonome maten en het immuunsysteem moeten worden gekeken, in het bijzonder voor de immuunparameters met een voorspellende waarde voor hart- en vaataandoeningen. In het meten van het autonome zenuwstelsel zelf is ook nog verbetering mogelijk. Een belangrijk punt is bijvoorbeeld dat de resultaten in dit proefschrift gebaseerd zijn op basale autonome maten, terwijl er aanwijzingen zijn dat juist de reactie van het autonome zenuwstelsel op een acute stressor (zoals een ijsbad of een moeilijke computertaak) kenmerkend is voor mensen met depressie of angst. Het is daarom zinvol om in volgend onderzoek te kijken naar verschillen in de response van het autonome zenuwstelsel (op bijvoorbeeld een computertaak) tussen mensen met en zonder psychiatrische stoornissen. Daarnaast moet worden opgemerkt dat de respondenten van NESDA nog zo goed functioneerden dat ze in staat waren mee te doen aan de metingen. Dat is prettig voor NESDA, maar zou ook kunnen betekenen dat we te maken hebben met een relatief gezonde groep depressieve en angstige mensen. Mogelijkerwijs laten (hele) ernstige depressieve of angstige mensen (bijvoorbeeld opgenomen patiënten) een ander autonoom beeld zien. Daarnaast is NESDA een redelijk jong cohort en is het aantal mensen dat een cardiovasculaire ziekte ontwikkelt redelijk klein. Het is daarom wenselijk om vergelijkbaar onderzoek in een oudere populatie te doen.

De resultaten in dit proefschrift vormen een uitbreiding op de kennis op het gebied van het functioneren van het autonome zenuwstelsel in psychiatrische stoornissen en hebben ook een belangrijke boodschap voor klinici. Natuurlijk zal in de (psychiatrische of huisarts-)praktijk de soort en ernst van de stoornis in eerste instantie bepalen voor welke vorm van therapie (afwachtend, antidepressiva of psychologisch) gekozen wordt en, indien voor antidepressiva wordt gekozen, welke type geïndiceerd is, zoals ook in Richtlijnen is aangegeven. Niettemin geven de resultaten beschreven in dit proefschrift aanleiding tot een extra afweging. Wanneer, zoals bij milde of matige depressies geen duidelijk voordeel aan het gebruik van antidepressiva is verbonden, leveren onze bevindingen een extra argument om eerder aan andere vormen van therapie de voorkeur te geven dan antidepressivagebruik. Wanneer een antidepressivum wel noodzakelijk is, geeft dit proefschrift extra argumenten, om conform de bestaande Richtlijnen, als eerste keuze een SSRI te gebruiken. Wanneer een SNRI of TCA geboden is, zijn onze bevindingen een extra argument voor het nauwkeurig monitoren van de bloeddruk en hartslag, om zo vroegtijdig veranderingen te registreren. Dit geldt voor alle gebruikers, maar vooral voor mensen die al hart- en vaatproblemen hebben of een risicogroep vormen, bijvoorbeeld omdat hart- en vaataandoeningen vaker in de familie voorkomen. De in dit onderzoek gevonden invloeden op het autonome zenuwstelsel blijken omkeerbaar. Het tijdelijk gebruik van antidepressiva lijkt dus geen blijvende nadelen te hebben. Een groter probleem ontstaat bij recidiverende of chronische depressies of angststoornissen, waarbij langdurig of continu gebruik van antidepressiva wel overwogen wordt. In de eerste plaats zijn onze bevindingen een argument voor terughoudendheid voor deze optie. In de tweede plaats zijn de bovengenoemde waarschuwingen a fortiori van belang.