

Depressie en angststoornissen zijn veelvoorkomende psychiatrische ziektes en veroorzaken een hoge ziektelast. Deze hoge ziektelast wordt deels veroorzaakt door hun beloop, aangezien terugval en chroniciteit frequent voorkomen bij depressie en angststoornissen. De angststoornissen die het meest voorkomen en een hoge ziektelast hebben, zijn: gegeneraliseerde angststoornis, paniekstoornis met of zonder agorafobie en sociale fobie, en worden onderzocht in dit proefschrift. Depressie en angststoornissen zijn erg heterogeen en multicausaal, het gevolg van een complex samenspel van genetische factoren en omgevingsfactoren, waarvan het ziekteproces nog niet geheel bekend is. Het is essentieel om de biologische achtergrond van deze aandoeningen te begrijpen, daar het kennis genereert over mogelijke preventie en behandeling. Er wordt gedacht dat dysregulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HHB) as, één van de belangrijkste stress-systemen van het lichaam, een rol speelt in het ontstaan en beloop van depressie en angststoornissen. Een van de redenen hiervoor is dat er wordt aangenomen dat stress een rol speelt in het ontstaan en beloop van deze aandoeningen en ook de HHB as in gang zet. Het eindproduct van de HHB as is cortisol, dat een dag-nacht ritme volgt. Waardes zijn het hoogst in de ochtend direct na ontwaken (de cortisol ochtendcurve) en nemen af gedurende de dag met lage waardes in de avond. De negatieve feedback van het systeem kan gemeten worden middels de dexamethason suppressie test, dat de cortisol suppressie meet na inname van dexamethason, een synthetisch glucocorticoïd. Cortisolwaardes zijn gewoonlijk lager na inname van dexamethason, als dat niet het geval is kan het een indicatie zijn dat de negatieve feedback verstoord is. Cortisol wordt steeds vaker gemeten in speeksel, vanwege het feit dat hiermee de actieve ongebonden vorm verkregen wordt en het op een stressvrije manier gemeten kan worden onder normale omstandigheden. Er zijn vele studies gedaan die de cortisolwaardes in voornamelijk depressie, maar ook angststoornissen onderzochten. Eerdere studies waren vaak klein qua opzet en daardoor beperkt in het adequaat corrigeren voor mogelijke versturende factoren en het onderzoeken van de invloed van ziekte-aspecten van depressie en angststoornissen. Tevens is er een discussie of de gevonden HHB-as veranderingen 'state' of 'trait' afhankelijk zijn, dus of ze alleen aanwezig zijn tijdens een episode, of al voor een episode (kwetsbaarheid) of na een episode ('littekeneffect'). Verder zijn er geen eerdere studies die de rol van deze cortisol-indicatoren in speeksel onderzocht hebben in het beloop van depressie en angststoornissen. Ten slotte, zijn de somatische gevolgen van verschillen in cortisolwaardes gemeten in speeksel niet geheel bekend. Dit proefschrift heeft als doel bij te dragen aan de kennis over de functie van de HHB as in depressie en angststoornissen door aandacht te schenken aan de aspecten die niet behandeld werden in de bestaande literatuur. In **Hoofdstuk 1** wordt een introductie over het onderwerp gegeven en in de Hoofdstukken 2 tot en met 8 worden de resultaten gerapporteerd.

In **Hoofdstuk 2**, onderzochten we de invloeden van sociodemografische, gezondheids- en meetfactoren op de cortisolmaten gemeten in speeksel in 491 personen zonder psychiatrische stoornissen. We vonden dat geslacht, roken, lichamelijke activiteit en het seizoen waarin cortisol gemeten werd de meest consistente determinanten waren van de cortisol indicatoren. Verder waren leeftijd, hart –en vaatziekten en verschillende meetfactoren van invloed op sommige aspecten van de cortisol dagcurve. Geen significante associaties werden gevonden voor opleiding, dag van de week, dagelijkse alcoholinname, body mass index, pijn, allergieën of longziekten of andere ziektes in de hoofdanalyses. Het is derhalve van belang dat deze sociodemografische factoren (geslacht, leeftijd), gezondheidsfactoren (roken, lichamelijke activiteit, hart- en vaatziekten) en meetfactoren (slaapduur, seizoen, tijdstip van ontwaken, werken op meetdag) overwogen zouden moeten worden als covariaten wanneer deze cortisolmaten gemeten worden in speeksel.

In **Hoofdstuk 3** vergeleken we de cortisolwaardes van personen zonder psychopathologie ($n= 308$) met die van personen met een depressieve stoornis (MDD) in het verleden ($n= 579$) en met een huidige MDD ($n= 701$). Zowel een depressie in het verleden als een huidige depressie waren geassocieerd met een bescheiden maar significant hogere cortisol ochtendcurve, vergeleken met mensen zonder psychiatrische aandoeningen. Ten tweede, alhoewel dit niet bevestigd werd met de data op 23.00 uur, werden er significant hogere avondwaardes om 22.00 uur gevonden voor mensen met een huidige depressie. De MDD groepen lieten niet minder cortisol suppressie na dexamethasone inname zien, een huidige depressie leek zelfs geassocieerd te zijn met meer suppressie. Additionele analyses van verscheidene depressie karakteristieken (zoals chroniciteit, ernst van symptomen, jeugdtrauma) lieten geen significante associaties zien, behalve dat er een hogere cortisol ochtendcurve werd gevonden voor mensen met een angststoornis naast de depressie. Tevens was het gebruik van psychofarmaca over het algemeen geassocieerd met lagere cortisolwaardes en minder cortisol suppressie na dexamethason inname. Deze resultaten suggereren dat HHB-as activiteit, zoals gemeten middels cortisolwaardes in speeksel, significant maar bescheiden verhoogd is in zowel ambulante patiënten met een depressie in het verleden als met een huidige depressie. Deze laatste bevinding suggereert dat ofwel de dysregulatie aanwezig was voor het ontstaan van de ziekte, mogelijk een indicatie van een biologische kwetsbaarheid, ofwel een gevolg is van de depressieve episode, een zogenaamd littekeneffect.

In **Hoofdstuk 4** vergeleken we cortisolwaardes van mensen met een angststoornis (gegeneraliseerde angststoornis, paniekstoornis met of zonder agorafobie, sociale fobie) in het verleden ($n= 311$) of een huidige angststoornis ($n= 774$) met die van mensen zonder psychopathologie ($n= 342$). Na correctie voor relevante covariaten, vonden we een hogere cortisol ochtendcurve voor mensen met een huidige angststoornis. De cortisol ochtendcurve

voor mensen met een angststoornis in het verleden bevond zich tussen die van de mensen met een huidige stoornis en die van de controles. Additionele analyses van het type stoornis en de aanwezigheid van MDD lieten zien dat mensen met een paniekstoornis met agorafobie en mensen met een depressie (naast de angststoornis) een hogere cortisol ochtendcurve hadden vergeleken met mensen met andere angststoornissen zonder depressie. Geen verschillen werden gevonden tussen de groepen qua avondwaardes en cortisol suppressie na dexamethason inname.

Om de 'state' versus 'trait' effecten verder te onderzoeken en te analyseren of de hogere cortisol ochtendcurve al voorkomt bij mensen zonder psychiatrische aandoeningen, maar met een hoog risico op depressie en angststoornissen, deden we een studie naar mensen met een ouder met depressie of angststoornissen in een groep zonder psychiatrische stoornissen (**Hoofdstuk 5**). Resultaten lieten zien dat mensen met een CIDI-gediagnosticeerde ouder ($n= 74$) een hogere cortisol ochtendcurve hadden dan mensen zonder ouder met depressie of angst ($n= 180$), onafhankelijk van verschillen in neuroticisme, jeugdtrauma en life events. Deze ochtendcurve was vergelijkbaar met die van patiënten met MDD of paniekstoornis met agorafobie. Mensen die rapporteerden een ouder te hebben met depressie of angst lieten deze verhoging niet zien ($n= 114$). Deze resultaten suggereren dat een verhoogde cortisol ochtendcurve mogelijk een 'trait' is en een biologische kwetsbaarheid weergeeft voor de ontwikkeling van depressie en angststoornissen.

In **Hoofdstuk 6**, onderzochten we of psychologische kenmerken (die geassocieerd zijn met psychopathologie), zoals persoonlijkheidskenmerken en cognitieve reactiviteit, samenhangen met de cortisol ochtendcurve. Zo wilden we verder onderzoeken of de hogere cortisol ochtendcurve in personen zonder psychopathologie meer een 'trait' dan een 'state' effect weergeeft. Dit onderzochten we in 381 mensen zonder psychiatrische aandoeningen in hun leven. Geen van de 'traits' waren geassocieerd met de cortisol ochtendcurve, behalve hopeloosheid. Hogere scores op hopeloosheid – een 'trait' dat geassocieerd is met depressie en suïcidaliteit – waren geassocieerd met een hogere cortisol ochtendcurve.

Hoofdstuk 7 beschrijft een longitudinale studie naar de associatie tussen cortisolmaten gemeten in speeksel bij de beginmeting en het beloop van psychopathologie in 837 patiënten met depressie en/of angststoornissen. We zagen dat vergeleken met mensen die een remissie doormaakten gedurende de twee jaar follow up, mensen met een lagere cortisol ochtendcurve een hoger risico hadden op het ontwikkelen van een chronisch beloop. Avondwaardes en cortisol suppressie na dexamethason inname waren niet geassocieerd met chronisch beloop. De associatie leek vergelijkbaar te zijn over de verschillende aandoening tijdens de beginmeting (alleen een angststoornis, alleen een depressieve stoornis of beiden). Een lagere cortisol ochtendcurve zou het resultaat kunnen zijn van een langere onderliggende hyperactiviteit van de HPA as door blootstelling aan chronische of

ernstige stress, uiteindelijk resulterende in uitputting van het systeem leidend tot down-regulatie van de receptoren van de HHB as.

In **Hoofdstuk 8**, werd de associatie tussen cortisolmaten gemeten in speeksel en het metabool syndroom onderzocht in 1883 personen. Tevens werden maten van het autonome zenuwstelsel (AZS) gerelateerd aan het metabool syndroom en de cortisolmaten. De componenten van het metabool syndroom waren: tailleomvang, triglyceride waarden, high-density lipoproteïen waarden, systolische bloeddruk en glucose waarden en deze werden ook apart geanalyseerd. De resultaten lieten zien dat AZS maten sterk geassocieerd waren met (componenten van) het metabool syndroom, terwijl cortisolmaten niet hieraan gerelateerd waren. Ook waren de AZS maten en de cortisolmaten niet gerelateerd aan elkaar. Deze resultaten impliceren dat cortisolmaten gemeten in speeksel niet geassocieerd zijn met cardiovasculair risico zoals gemeten middels het metabool syndroom en dat basale HHB-as activiteit onafhankelijk is van AZS activiteit.

In **Hoofdstuk 9** worden de belangrijkste bevindingen besproken. In het kort laten de resultaten gepresenteerd in dit proefschrift zien dat cortisolwaarden gemeten in speeksel, alhoewel ze beïnvloed worden door vele factoren, gemiddeld iets verhoogd zijn in mensen met psychopathologie. Iets specifieker, de cortisol ochtendcurve is significant maar bescheiden verhoogd in mensen met een huidige depressie of een depressie in het verleden of een huidige paniekstoornis met agorafobie. Tevens werd bewijs verkregen dat deze hogere cortisol ochtendcurve meer een 'trait' dan een 'state' effect is, aangezien deze ook aanwezig is in mensen zonder psychopathologie met een ouder met depressie of angst of hogere scores op hopeloosheid. Een lagere cortisol ochtendcurve was geassocieerd met een chronisch beloop over twee jaar en de cortisol ochtendcurve was niet geassocieerd met het metabool syndroom.

Dus de HHB-as indicator die geassocieerd was met de *aanwezigheid* van depressie en angststoornissen was compleet verschillend van die het *beloop* van depressie en angststoornissen voorspelde. Mogelijkerwijs geven deze resultaten twee aparte biologische paden weer. Ten eerste, een hogere cortisol ochtendcurve (AUC_g) bleek een mogelijke biologische kwetsbaarheid weer te geven voor depressie en paniekstoornis. Ten tweede, onder patiënten met depressie en angststoornissen, bleek een lagere cortisol ochtendcurve (AUC_i) – mogelijk een weergave van hogere stress tijdens het leven – voorspellend voor een chronisch beloop.