

SAMENVATTING

Cortisol, het belangrijkste glucocorticoidhormoon bij de mens, staat ook wel bekend als “het stresshormoon”. In dit proefschrift werden de verbanden onderzocht tussen lange-termijn cortisol, zoals gemeten in hoofdhaar, en verschillende aspecten van stressgerelateerde ziekten en -stoornissen. Het onderzoek werd uitgevoerd op twee gebieden; associaties tussen lange-termijn cortisol en de psyche, en associaties tussen de lange-termijn cortisol en het lichaam.

In **Hoofdstuk 1** wordt een algemene inleiding gegeven op het gebied van cortisol en de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as. De wijzen waarop de HPA-as wordt gereguleerd zijn hierin samengevat, en verschillende manieren waarop deze regulatie kan zijn verstoord. Verder worden verscheidene methoden beschreven waarop cortisol, het product van de HPA-as, kan worden gemeten. De term “stress” en de effecten hiervan worden ingeleid, en een overzicht van studies op het gebied van lange-termijn cortisol, chronische stress en stressgerelateerde stoornissen wordt gegeven. Hoofdstuk 1 eindigt met de doelstellingen van dit proefschrift.

In **Hoofdstuk 2** onderzochten wij gegevens van 760 deelnemers zonder recente psychische stoornissen van de Nederlandse studie naar Depressie en Angst (NESDA), en onderzochten bij hen welke sociodemografische, gezondheids- en leefstijlaspecten, en eigenschappen van hoofdhaar van invloed zijn op lange-termijn corticosteroid spiegels gemeten in hoofdhaar. Wij onderzochten in onze analyses de volgende eigenschappen: sociodemografische factoren: geslacht, leeftijd, opleidingsniveau (gevolgd onderwijs in jaren), en afkomst (Noord-Europese of niet Noord-Europese); gezondheid en leefstijl: alcoholconsumptie, roken, lichamelijke activiteit, taille- en heupomtrek, de aanwezigheid van diabetes mellitus, hypertensie, andere chronische aandoeningen, en alleen bij vrouwen het gebruik van orale anticonceptiva en zwangerschap; eigenschappen van hoofdhaar: natuurlijke haarkleur, verven, blonderen en permanenten van het haar, frequentie van haarwassen, gebruik van haar(styling)producten (met uitzondering van shampoo) op de dag van de haarverzameling, en de dag van de haarverzameling (als indicatie voor het seizoen). Leeftijd, diabetes mellitus en het gebruik van orale anticonceptiva (bij vrouwen) waren de sterkste invloeden op het lange-termijn cortisol. Leeftijd en frequentie van haarwassen waren de sterkste invloeden op het lange-termijn cortisol. Daarom zou met deze variabelen rekening moeten worden gehouden bij de analyse van lange-termijn corticosteroidwaarden.

In **Hoofdstuk 3** vergeleken we de lange-termijn corticosteroidwaarden van 245 personen zonder psychische stoornissen met die van 655 mensen met een depressieve en/of angststoornis in het verleden, en 266 mensen met een actuele depressieve en/of angststoornis. Deelnemers met zowel een actuele depressie als angststoornis hadden een significant hoger lange-termijn cortisol dan andere deelnemers. Het lange-termijn

cortisol verschilde niet tussen patiënten met een aandoening in het verleden, of met een huidige diagnose van een enkele stoornis. Uit aanvullende analyses bleek dat de ernst van de huidige depressieve en/of angstige symptomen geassocieerd was met een hoger lange-termijn cortisol. De inname van SSRI's was ook geassocieerd met een hoger lange-termijn cortisol. Lange-termijn cortisol was geassocieerd met de diagnose van een sociale fobie, maar niet met andere actuele of vroegere diagnoses. Wat opvalt, is dat de significante resultaten alleen werden gevonden in de deelnemers met een actuele stoornis, terwijl personen met een diagnose in het verleden geen verandering in lange-termijn corticosteroïdwaarden vertoonden. Deze resultaten geven een mogelijk antwoord op de vraag of een ontregelde HPA-as bij patiënten met een psychopathologische diagnose een "state" of "trait" fenomeen is. Een sterkere associatie met actief cortisol, in plaats van geïnactiveerd cortisol (cortison), zoals in onze studie, zou kunnen aangeven dat de veranderingen op lange-termijn cortisol geassocieerd met psychopathologische kenmerken meer wijzen in de richting van een "state" dan een "trait". Dit impliceert dat de HPA-as ontregeld is tijdens een actuele episode van stoornis, maar dat de cortisolwaarden weer normaliseren zodra de patiënt is hersteld. Dit wordt verder ondersteund door de bevinding dat patiënten met een diagnose in het verleden vergelijkbare lange-termijn corticosteroïd waarden hebben met gezonde controles.

In **Hoofdstuk 4** hebben we bij 71 patiënten met een bipolaire stoornis de associaties onderzocht tussen lange-termijn cortisol waarden en het aantal stressvolle levensgebeurtenissen, de hoeveelheid sociale steun, de stemming in de drie maanden voorafgaand aan de haar verzameling, en de stemming in de drie maanden volgend op de haarverzameling. Het totale aantal levensgebeurtenissen hield geen verband met lange-termijn cortisolwaarden; het aantal *negatieve* gebeurtenissen was echter wel geassocieerd met een verhoogd lange-termijn cortisol. Sociale steun toonde een negatief verband met lange-termijn cortisol bij patiënten die negatieve levensgebeurtenissen hadden meegemaakt. Lange-termijn cortisol waarden waren niet geassocieerd met stemming in de drie maanden voorafgaand aan de haar verzameling, noch in de drie daaropvolgende maanden.

De resultaten van deze studie laten zien dat patiënten die recente negatieve levensgebeurtenissen hebben meegemaakt hogere lange-termijn cortisol levels hebben, wat echter lijkt te worden verminderd door een toename in sociale steun.

In **Hoofdstuk 5** vergeleken we de lange-termijn cortisolwaarden van 47 obese patiënten, met die van 41 mensen met overgewicht en 87 mensen met normaal gewicht. Wij vonden dat obese mensen hogere lange-termijn cortisol waarden hebben dan mensen met overgewicht en normaal gewicht. Tussen mensen met overgewicht en een normaal gewicht werd geen verschil in lange-termijn cortisol gedetecteerd. Het zou kunnen zijn dat de associatie tussen hoger gewicht en lange-termijn cortisol waarden zich pas bij een ernstig overgewicht (obesitas) openbaart. Het zou tevens kunnen betekenen dat

chronisch verhoogde cortisol tot obesitas leidt, maar een oorzakelijk verband kan uit deze studie niet geconcludeerd worden.

In **Hoofdstuk 6** vergeleken we de lange-termijn cortisolwaarden van 132 patiënten met primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie die werden behandeld met hydrocortisonsubstitutie therapie, met die van 42 controlepatiënten die een hypofyse-aandoening zonder bijnierschorsinsufficiëntie, en 195 gezonde controles. We lieten zien dat lange-termijn cortisol waarden hoger waren bij patiënten met primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie onder hydrocortisonsubstitutie therapie dan controlepatiënten en gezonde controles. Daarnaast correleerde de dosis hydrocortison met lange-termijn cortisol. Uit aanvullende analyses bleek dat mannelijke patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie onder hydrocortisonsubstitutie therapie een hoger lange-termijn cortisol hadden dan vrouwelijke patiënten. Patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie hadden tevens een hogere body mass index (BMI) dan gezonde controles. Het verband tussen lange-termijn cortisol en BMI zou een milde overbehandeling kunnen suggereren, die zou kunnen leiden tot nadelige bijwerkingen op het gebied op lichaamssamenstelling, met name bij mannen.

Hoofdstuk 7 beschrijft het verband tussen lange-termijn cortisol, het gebruik van hydrocortison, en kwaliteit van leven (*quality of life*, QoL) bij 120 patiënten met stabiele bijnierschorsinsufficiëntie. Patiënten meldten afname in 14 van de 15 QoL subschalen. Een slechtere score op de fysieke aspecten van QoL correleerde met een hoger lange-termijn cortisol, en een hogere dagelijkse inname van hydrocortison, een effect dat sterker was bij vrouwelijke patiënten. Deze resultaten tonen aan dat patiënten met bijnierinsufficiëntie meerdere beperkingen in levenskwaliteit rapporteren, welke geassocieerd zijn met hydrocortison inname, en in mindere mate worden gereflecteerd door een chronische systemische blootstelling aan cortisol zoals gemeten met haarcortisol. Dit suggereert dat de verminderde kwaliteit van leven bij patiënten met bijnierinsufficiëntie niet enkel het effect van overbehandeling met hydrocortison is.

Ten slotte worden in **Hoofdstuk 8** de implicaties van de belangrijkste bevindingen besproken, methodologische beschouwingen worden samengevat, en worden aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gegeven.