

Samenvatting

Afhankelijk van de positie op de aarde hebben de jaargetijden een wisselende hoeveelheid daglicht, typische weersomstandigheden en daarmee gepaard gaande veranderingen in de natuur. De lente, zomer, herfst en winter zijn seizoenen die in de gebieden met een subpolair- en gematigd klimaat voorkomen.

De invloed van de seizoenen op de lichamelijke gezondheid van mensen is terug te zien in het voorkomen van bepaalde infectieziekten (bijvoorbeeld griep) en allergische aandoeningen (bijvoorbeeld hooikoorts). Publicaties op het gebied van de chronobiologie, psychologie en psychiatrie ondersteunen de gedachte dat de seizoenen ook invloed hebben op de stemming en het gedrag van mensen. We weten echter nog niet precies in welke mate en volgens welke mechanismen de verandering van de seizoenen stemming en gedrag van mensen beïnvloeden.

De vraag waar dit proefschrift zich op richt, is in welke mate de seizoenen positieve en negatieve gevoelens bij mensen beïnvloeden. Om deze vraag te beantwoorden hebben wij de gegevens geanalyseerd van personen uit de algemene bevolking, uit de eerste lijns gezondheidszorg en uit de gespecialiseerde geestelijke gezondheidszorg.

In **Hoofdstuk 1** geven wij een samenvatting van de relevante epidemiologische gegevens en van de psychiatrische diagnostiek bij depressieve stoornissen. Speciale aandacht gaat hierbij uit naar de invloed van de seizoenen op psychische aandoeningen.

Epidemiologische studies laten zien dat psychische aandoeningen een belangrijk volksgezondheidsprobleem vormen en zorgen voor een aanzienlijk gebruik van de beschikbare menskracht en middelen in de gezondheidszorg. Nederlands onderzoek laat zien dat een op de vijf mensen in de loop van het leven een depressie of een angststoornis krijgt. Jaarlijks krijgt een op de zestien personen (6,1%) een depressieve stoornis en een op de tien (10,1%) een angststoornis.

De kernsymptomen van een depressieve stoornis (major depressive disorder) zijn aanwezigheid van een sombere stemming, een leeg en hopeloos gevoel of een verlies van plezier in bijna alle activiteiten. Een depressieve stoornis wordt gediagnosticeerd wanneer er naast deze kernsymptomen klachten van cognitieve en neurovegetatieve (lichamelijke) aard zijn en het dagelijks functioneren gehinderd wordt. De klachten dienen gedurende minimaal twee weken dagelijks aanwezig zijn maar beslaan vaak een langere periode. De aandoening is meestal recidiverend van aard.

In het handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM IV en DSM-5) is de specificatie “met seizoensgebonden patroon” opgenomen. Deze specificatie kan van toepassing zijn op een recidiverende depressieve stoornis en op een bipolaire stoornis. Het belangrijkste kenmerk van deze specificatie is dat er een regelmatige temporele relatie is tussen het begin van de depressieve episoden en een bepaalde tijd van het jaar (bijvoorbeeld de herfst en de winter). Volledige remissies dient eveneens bereikt te worden tijdens een bepaalde tijd van het jaar (de depressie klaart op tijdens de lente). Bij de bipolaire stoornis geldt dit ook voor de manische en hypomane episoden. Een volgend kenmerk is dat zich in de

twee voorafgaande jaren twee depressieve episoden met een dergelijk seizoengebonden patroon hebben voorgedaan en dat er geen niet-seizoensgebonden depressieve episoden zijn geweest. In het leven van de betrokkene moeten zich verder aanmerkelijk vaker seizoensgebonden depressieve episoden voorgedaan hebben dan niet-seizoensgebonden episoden. Tenslotte mogen er geen duidelijke seizoensgebonden psychosociale stressfactoren aanwezig zijn (zoals geregelde werkeloosheid in de winter) die het patroon kunnen verklaren. Depressieve episoden met een seizoensgebonden winter patroon (winterdepressie) worden vaak gekenmerkt door “atypische” kenmerken zoals een aanmerkelijk verlies van energie, een toename van de slaapbehoefte, een toename van de eetlust en gewichtstoename.

Studies naar het seizoensgebonden voorkomen van psychische stoornissen laten wisselende resultaten zien. De meeste studies betreffen het seizoensgebonden voorkomen van depressieve episoden. Afhankelijk van de diagnostische criteria die gebruikt worden variëren de prevalentiecijfers van stemmingsstoornissen met een seizoensgebonden patroon in de studies van 1% tot 12%.

Een veel gebruikte screeningslijst voor seizoensgebonden klachten is de Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). Een Nederlands bevolkingsonderzoek onder 5356 personen die de Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) invulden liet zien dat 3% van hen voldoet aan de criteria van winterdepressie (volgens de definitie van de SPAQ) en 8,5% last had van een mildere vorm van winterdepressie (subklinische winterdepressie / winterblues).

In **Hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van de studie naar seizoensgebonden verschillen in klachten bij respondenten van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). NESDA is een in 2004 begonnen langetermijn studie onder 2981 volwassen personen mét en zonder een depressieve stoornis of een angststoornis.

In een groep patiënten die hun huisarts om wat voor een reden dan ook bezochten konden wij geen verschil tussen de seizoenen aantonen in de ernst van gerapporteerde depressieve symptomen en angstsymptomen. In een groep patiënten die in behandeling zijn in de tweede lijn van de geestelijke gezondheidszorg, was er een lichte stijging van depressieve symptomen in de winter bij patiënten met een angststoornis, maar niet bij patiënten met zowel een depressieve stoornis als een angststoornis en ook niet bij gezonde controlepersonen. Vrouwen hadden wat meer klachten van vrees en vermijding in de zomer en herfst. De groep patiënten die een depressieve stoornis hadden gedurende de maand die vooraf ging aan de meting, scoorden gemiddeld in de winter lager op depressieve symptomen en angstsymptomen dan in de zomer. Het type depressieve symptomen (atypisch of melancholisch) verschilde niet tussen de seizoenen.

In **hoofdstuk 3** beschrijven wij de studie waarin SPAQ gebruikt wordt om de verschillen in symptomen tussen de seizoenen te meten bij een groep van 2168 personen. Deze groep bestond uit patiënten met een depressieve stoornis, met een angststoornis, met een gelijktijdig naast elkaar voorkomende (co-morbide)

depressieve- en angststoornis en uit gezonde controle personen.

Op basis van herinnering werd door alle groepen patiënten en gezonde controle personen een seizoensgebonden verslechtering van de stemming gerapporteerd. Personen die de vragenlijst in de winter invulden en patiënten met ernstiger psychopathologie rapporteerden vaker dat zij last hadden van seizoensgebonden klachten van stemming en gedrag. Het percentage personen dat rapporteerde dat zij zich in een bepaalde maand het slechtst voelden (meestal de wintermaanden) was 29,9% bij de gezonde controle personen, 49,4% bij patiënten met een actuele angststoornis of een angststoornis in de voorgeschiedenis, 54,9% bij patiënten met een actuele depressieve stoornis of een angststoornis in de voorgeschiedenis en 65% bij patiënten met een co-morbide depressieve- en angststoornis.

In **hoofdstuk 4** vergelijken wij de klinische-, demografische- en persoonlijkheidskenmerken van NESDA patiënten die lijden aan een winterdepressie of winterblues met patiënten die lijden aan een niet-seizoensgebonden depressie en met gezonde controle personen. De diagnoses winterdepressie en winterblues werden gesteld aan de hand van de SPAQ. Hiervoor werden de criteria van Kasper gebruikt. Patiënten met een winterdepressie waren gemiddeld jonger, vaker werkloos, hadden een lager inkomen en scoorden hoger op de neuroticisme vragenlijst dan patiënten met een niet-seizoensgebonden depressie. Patiënten met een winterdepressie vertoonden vaak psychopathologie in het afgelopen jaar. Bij de patiënten die in de afgelopen maand een depressieve episode doormaakten, werd geen verschil gevonden in de ernst van de depressieve symptomen en angstsymptomen tussen de groep met een winterdepressie en de groep zonder winterdepressie. Patiënten met een winterdepressie hadden niet vaker een depressieve episode in de herfst of winter dan patiënten met een niet-seizoensgebonden depressieve stoornis.

In **hoofdstuk 5** bestuderen wij of positieve en negatieve affecten (stemming of gemoedstoestanden) eenzelfde seizoensgebonden patroon vertonen. Hiervoor gebruikten wij de gegevens van HoeGekIsNL. Via de website <https://www.hoegekis.nl/> is in 2014 een grote studie gestart naar psychische gezondheid in Nederland. In deze studie vragen de onderzoekers de Nederlandse bevolking om zelf aan te geven welke psychische klachten en krachten zij ervaart. HoeGekIsNL is een initiatief van het Interdisciplinair Centrum Psychopathologie en Emotieregulatie (ICPE), onderdeel van de Rijksuniversiteit Groningen (RuG). Wij bestudeerden een groep van 5282 personen die de vragenlijsten eenmaal invulden. In vergelijking met de overige seizoenen scoorden zij in de lente hoger op positief affect, lager op negatief affect en hadden zij minder depressieve symptomen. Hetzelfde patroon was zichtbaar bij klachten die geassocieerd zijn met winterdepressie: in vergelijking met de herfst en de winter voelden de respondenten zich in de lente minder somber, slapen zijn minder, hadden meer energie en meer interesse in andere mensen of activiteiten. In de groep van 503 personen die de vragenlijsten tweemaal invulde (herhaalde metingen) werd voor de herhaalde scores van positief en negatief affect bij dezelfde personen geen verschil tussen de seizoenen gevonden.

In de groep van personen die de vragenlijsten eenmaal invulde vonden wij een relatie met het persoonlijkheidskenmerk neuroticisme en het effect van de seizoenen op de uitkomstvariabelen positief affect, negatief affect en depressieve symptomen. Alleen de personen die als hoog neurotisch aangemerkt werden, scoorden, in vergelijking met de herfst en winter, in de lente hoger op positief affect en lager op depressieve symptomen. Deze relatie tussen de seizoenen en neuroticisme vonden wij niet bij groep met de herhaalde metingen. Bij alle analyses was de grootte van het effect “klein” of “erg klein”.

In **hoofdstuk 6** vatten wij de bevindingen van onze studies samen en bespreken deze in samenhang met de wetenschappelijke literatuur. De beperkingen en sterke kanten van de studies worden toegelicht. Daarnaast worden enkele aanbevelingen voor de klinische praktijk en toekomstig onderzoek gedaan.

Beperkingen en Sterke kanten

De belangrijkste beperkingen van dit proefschrift zijn de cross-sectionele opzet van de eerste drie studies en het ontbreken van herhaalde metingen bij de zelfde persoon in alle seizoenen. Een tweede beperking is dat de diagnose van winterdepressie in de twee en derde studie gebaseerd was op de SPAQ en niet op de meer welomschreven criteria van de DSM-IV. De SPAQ is een zelfrapportage vragenlijst die naar de ervaringen in de afgelopen jaren vraagt en kan daardoor gevoelig zijn voor verstoringen van herinnering (recall-bias). Een derde beperking is dat in de naturalistisch opzet van de NESDA studie bij patiënten die voor hun klachten behandeld worden de depressieve klachten en angstklachten beïnvloed zijn. Tot slot kan in alle vier de studies sprake zijn van selectiebias omdat de data niet primair verzameld waren voor het beantwoorden van de onderzoeksvragen.

Sterke kanten van dit proefschrift zijn de grote aantallen in de onderzochte groepen, de gestandaardiseerde gestructureerde interviews in NESDA en het gebruik van gevalideerde onderzoeksinstrumenten in NESDA en HoeGekIsNL. Ook de inclusie van patiënten met verschillende stadia van psychopathologie in NESDA en het gebruik van herhaalde metingen in de vierde studie kunnen als sterke punten genoemd worden.

Literatuur

In de somatische geneeskunde worden seizoensgebonden fenomenen door zowel leken als professionals gemakkelijk herkend. Dit leidt tot benamingen als “het griepseizoen” of “hooikoorts seizoen”. Voor de achterliggende mechanismen van de seizoenpatronen zijn wel verklaringen, maar we begrijpen er nog niet alles van. Daarbij komt dat ook functionele klachten (zoals buikpijn en hoofdpijn) een seizoensgebonden patroon laten zien.

Young heeft het model van de dubbele kwetsbaarheid (dual vulnerability model) geïntroduceerd in een poging om de verschillen in kwetsbaarheid voor winterdepressie te verklaren. In dit model is de

seizoen-factor een biologische kwetsbaarheid en de depressie-factor een psychologische kwetsbaarheid. De biologische kwetsbaarheid hangt dan samen met de seizoensgebonden verschuiving van het dag en nachtritme (circadiane ritme) en komt tot uiting in fysiologische symptomen. Deze fysiologische symptomen zijn: gebrek aan energie, een verhoogde slaapbehoefte, een verhoogde eetlust (vooral zoete etenswaren) en gewichtstoename. De depressiefactor is in dit model gerelateerd aan melancholische symptomen zoals gewichtsverlies en slapeloosheid en de genoemde psychologische kwetsbaarheid. Volgens het dubbele kwetsbaarheidsmodel kan de psychologische kwetsbaarheid interacteren met de biologische factoren en het ontstaan en beloop van een winterdepressie beïnvloeden.

Circadiane ritmes en de genetica van de biologische klok zijn belangrijke onderwerpen in het onderzoek naar de biologische kwetsbaarheid van patiënten met een winterdepressie. De wetenschappelijke kennis over seizoens-afhankelijke verandering in de fysiologie bij winterdepressie leunt sterk op de kennis van circadiane ritmes. Het gaat hierbij dan vooral om de kennis van de bijstelling van de meesterklok in de hersenen door de lichtperceptie in het oog. Tot nu toe zijn er echter nog geen biologische markers gevonden die een rechtstreekse relatie met winterdepressie hebben. Wetenschappelijk onderzoek naar de relatie tussen het weer en de stemming is qua onderwerp verbonden aan de relatie tussen de seizoenen en de stemming. Ook wat de relatie tussen het weer en de stemming betreft, zijn de resultaten van het onderzoek niet eenduidig. De meeste studies laten zien dat variabelen van het weer (temperatuur, wind, zonneschijn, photoperiode) geen invloed op de stemming hebben. Sommige studies vinden daarentegen dat de tijd die iemand buiten doorbrengt en de mate van blootstelling aan zonlicht in de voorafgaande week invloed hebben op de stemming.

Het model van de dubbele kwetsbaarheid van Young geeft geen nadere verklaring om welke psychologische processen het gaat bij de factor van de psychologische kwetsbaarheid. Uit later onderzoek bij patiënten met winterdepressie komt naar voren dat piekeren, automatisch negatieve gedachten, een negatieve attributie stijl en dysfunctionele denkpatronen hierbij een rol spelen.

Neuroticisme is een van de vijf persoonlijkheidsdomeinen en bevat persoonlijkheidstrekken die met emotionele stabiliteit en emotionele labiliteit te maken hebben. Neuroticisme wordt ook dan ook wel aangeduid als emotionele instabiliteit of geneigdheid om angst te ervaren. Neuroticisme is een bekende kwetsbaarheidsfactor voor het ontstaan van depressieve stoornissen en angststoornissen. Omgekeerd is het ook zo dat een verandering in de ernst van de depressie of angststoornis ook een verandering in ernst van neuroticisme geeft.

Lichttherapie is de voorkeursbehandeling voor winterdepressie en als zodanig opgenomen in de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn voor Depressie. Hoewel de Cochrane Database voor Systematische Reviews geen review bevat over de validiteit van de diagnose en behandeling van winterdepressie, zijn er wel vier recent (2019) hernieuwde reviews over het afwenden van nieuwe episodes van winterdepressie verschenen. Hierin wordt de behandeling van winterdepressie met lichttherapie, met het tweede generatie antidepressivum bupropion, met melatonine en agomelatine, en met psychologische therapieën

geëvalueerd. In alle vier de reviews verklaren de auteurs het volgende: “gezien het feit dat het bewijs van vergelijkend onderzoek van preventieve behandelingen beperkt is, dient de beslissing voor of tegen een preventieve therapie en de keuze van de therapievorm in hoge mate mede bepaald te worden door de voorkeur van de patiënt.” Dit verwijst naar de manier van werken die als “gezamenlijke besluitvorming” bekend staat waarbij de arts en patiënt samen tot een beleid komen dat het beste bij de patiënt past.

Bij somatische behandeling, maar ook bij psychologische behandelingen en psychotherapie, blijken verschillende interventies veelal vergelijkbare resultaten op te leveren bij patiënten die dezelfde aandoening hebben. De variantie die toegeschreven kan worden aan de gemeenschappelijke factoren is minstens 70%, terwijl dit voor de specifieke interventies maximaal 8% is en er een onverklaarde variantie van 22% overblijft. De gemeenschappelijke factoren van behandelingen zijn: 1) Het behandelproces zelf, met de mogelijkheid om de klachten te ventileren en de het geven van een verklaring voor de klachten.

2) De therapeutische kwaliteiten van de behandelaar. 3) De aard van de relatie tussen behandelaar en patiënt. 4) De structuur van de behandeling. 5) De karakteristieken van de patiënt (o.a. positieve verwachtingen). In theorie vallen het placebo effect en de gemeenschappelijke factoren samen wanneer de specifieke behandeling en de placebobehandeling niet onderscheiden kunnen worden.

Discussie

Er is nog steeds een wetenschappelijke discussie gaande over de validiteit van de diagnose winterdepressie als een subtype van de depressieve stoornissen.

Argumenten tegen het concept van de winterdepressie zijn: 1) Seizoenvariatie van depressieve symptomen in patiëntenpopulaties staat niet vast. Als die variatie wel aanwezig is zijn er meerdere verklaringen mogelijk buiten de verklaring van de toe- en afname van de hoeveelheid licht samenhangend met de lengte van de dagen. 2) In longitudinaal onderzoek laat de meerderheid van patiënten met winterdepressie een niet-seizoensgebonden patroon zien. 3) Er is geen biologische marker gevonden voor winterdepressie terwijl het als een grotendeels biologisch bepaald fenomeen wordt beschouwd. 4) Het is niet mogelijk om het effect van de specifieke behandeling met lichttherapie te onderscheiden van het effect van de gemeenschappelijke factoren omdat er geen goede placebobehandeling voor lichttherapie bestaat.

Argumenten voor het concept van de winterdepressie zijn: 1) Het terugkerende karakter van depressieve stoornissen. 2) Als we gericht vragen naar de variatie van klachten tussen de seizoenen dan schrijft een belangrijk deel van populatie klachten toe aan de seizoenen. 3) De verklaring voor het fenomeen van de winterdepressie is een aansprekende biologische theorie die aansluit bij de collectieve overtuiging dat de verandering van de seizoenen er toe doet. 4) Na initiële behandeling van de winterdepressie volgt veelal tot tevredenheid van de patiënt preventieve therapie in het volgende jaar, wat meestal start voordat de depressieve episode volledig ontwikkeld is.

Dit proefschrift toont aan dat op groepsniveau seizoenvariatie van depressieve symptomen, van positief affect en van negatief affect nagenoeg afwezig is. Deze bevindingen gelden voor gezonde controle

personen, voor patiënten die een depressieve stoornis hebben (met of zonder bijkomende angststoornis), maar tegen de verwachting in ook voor patiënten met een winterdepressie. Ten tweede blijkt dat wanneer de ernst van de psychopathologie toeneemt, steeds meer patiënten hun klachten toeschrijven aan de verandering van de seizoenen. Ten derde toont dit proefschrift aan dat patiënten die aan een winterdepressie lijden veel psychopathologie vertonen en hoog scoren op de neuroticisme vragenlijsten. Ten vierde zagen wij dat in de algemene populatie seizoensgebonden verschillen in positief affect en depressieve symptomen alleen voorkwamen bij personen die als (ernstig) neurotisch gekenmerkt kunnen worden.

Uit de gegevens van de literatuur en onze bevindingen maken wij op dat het psychologische mechanisme van cognitieve (of externe) attributie een onderschatte factor is bij de winterdepressie. De aantrekkelijke theorie van de biologische oorsprong van seizoensgebonden klachten, de daarbij aansluitende rationale voor lichttherapie en het ontbreken van een goede placeboconditie voor lichttherapie, werken de gemeenschappelijke factoren in de hand. Deze factoren zouden de positieve effecten van lichttherapie zoals die in de praktijk ervaren worden grotendeels kunnen verklaren. Tot slot concluderen wij dat winterdepressie een combinatie van terugkerende depressieve episoden en neuroticisme zou kunnen zijn, waarbij de betrokkene meent dat er een verergering is van de klachten in de winterperiode.

Klinische implicaties

Een praktische implicatie van dit proefschrift is dat klinici er rekening mee moeten houden dat het jaargetijde de stemming en gevoelens van welzijn kan beïnvloeden. Het is belangrijk om seizoensgebonden psychosociale stressoren die het patroon beter kunnen verklaren uit te sluiten (bijv. seizoensgebonden werkloosheid, schoolexamens). Zoals bij alle patiënten die zich met depressieve klachten presenteren dienen onderliggende somatische problemen gediagnosticeerd en behandeld te worden. Rekening houdend met de persoonlijkheidsstructuur (inclusief de cognitieve stijl) en de ideeën die de patiënt heeft over de oorzaak van de depressie kan het proces van de “gezamenlijke besluitvorming” beginnen om een passende behandeling te kiezen.

Een mogelijke handelwijze is het aanbieden van een aantal vervolggconsulten, zonder specifieke therapie, met de kans op een remissie van de symptomen in het voorjaar. Wanneer therapie nodig is, wordt lichttherapie aangeraden, aangezien het kort van duur is en weinig bijwerkingen heeft. Medicamenteuze behandeling met bupropion en cognitieve therapie zijn alternatieve opties. Het is belangrijk om het beloop van de klachten te volgen en naar alternatieve behandelopties over te gaan als de klachten voortduren. Lichttherapie, medicamenteuze behandeling met bupropion en cognitieve therapie worden ook aangeraden als preventieve behandeling van winterdepressie.

Tenslotte: ondanks wetenschappelijke vragen over de validiteit van de specificatie “met seizoensgebonden patroon” voor de recidiverende depressieve stoornis en de bipolaire stoornis is het van groot belang om zich te realiseren dat zorgvuldige psychiatrische diagnostiek gevolgd door een adequate therapie de hoeksteen van de klinische praktijk is en een essentieel onderdeel van de “gemeenschappelijke factoren”.

Toekomstig onderzoek

Tot nu toe zijn er geen wetenschappelijk studies die de validiteit en temporele stabiliteit aantonen van de specificatie “met seizoensgebonden patroon” voor de recidiverende depressieve stoornis en de bipolaire stoornis. Wij bevelen een dergelijke studie van harte aan. Die studie zou dan een longitudinaal karakter moeten hebben met herhaalde metingen van symptomen en syndromale diagnoses in alle seizoenen. Daarbij zouden dan minimaal de volgende gegevens meegenomen moeten worden: een gevalideerd instrument voor de diagnostiek van de persoonlijkheid (met inbegrip van het domein neuroticisme), de cognitieve stijl van de onderzochte, de actuele weersconditie, de tijd die buiten doorgebracht wordt en uiteraard de datum van invulling van de vragenlijsten of het interview.