

Nederlandse Samenvatting

De nadelige gezondheidsrisico's/gevolgen van roken en van depressie en angststoornissen zijn goed gedocumenteerd, en deze aandoeningen doen zich vaak tegelijkertijd voor. Het doel van dit proefschrift was om ons inzicht te versterken in het verband tussen roken en depressie en angststoornissen, om mogelijke verklaringen te vinden voor dit verband, en om de gelegenheid te creëren om breder onderzoek te stimuleren naar het verband tussen roken en psychopathologie teneinde de onderliggende mechanismes van dit verband op te helderen. Dit zou rookpreventiestrategieën en interventieprogramma's kunnen optimaliseren.

Voor hoofdstuk 2 tot en met hoofdstuk 5 hebben we gegevens gebruikt van de Nederlandse studie naar depressie en angst (NESDA) en voor hoofdstuk 6 hebben we onze eigen gegevens verzameld met behulp van studenten van de Universiteit Leiden.

Samenvatting van de bevindingen

1. Eerst onderzochten we retrospectief het verband tussen leeftijd bij aanvang met roken en de leeftijd bij aanvang van de depressie en / of angststoornis (hoofdstuk 2). We selecteerden deelnemers bij wie een diagnose van een affectieve stoornis (depressie en/of angst) was gesteld na aanvang met roken (N = 1,055). Deelnemers werden ingedeeld in een vroege groep (begonnen met roken vanaf 10- tot 15-jarige leeftijd) en een late groep (begonnen met roken na 15-jarige leeftijd). De tijdsperiode tussen aanvang met roken en aanvang van de depressie en/of angststoornis was korter voor vroege beginners in vergelijking tot late beginners. Binnen de eerste vijf jaar na de aanvang met roken vertoonde een groter percentage vroege rokers dan late rokers de eerste tekenen van een affectieve stoornis. Toen we dit verband separaat onderzochten voor depressie en angststoornissen, vonden we dit patroon van

resultaten alleen voor angststoornissen. In de analyses werd gecorrigeerd voor de effecten van gender, opleiding en jeugdtrauma's.

2. Het effect van roken en nicotineafhankelijkheid op de ernst en tweejarig beloop van symptomen van depressie en angst werd onderzocht (hoofdstuk 3) bij patiënten met een actuele (afgelopen 6 maanden) diagnose van depressie en/of angststoornis (N=1,725). De steekproef werd ingedeeld in nooit-rokers, voormalige rokers, niet-afhankelijke rokers en nicotine-afhankelijke rokers. We ontdekten dat de symptomen van depressie, algemene angst, sociale angst en agorafobie bij baseline ernstiger waren bij nicotine-afhankelijke rokers dan bij niet-afhankelijke, voormalige en nooit-rokers. Deze verschillen bleven bestaan na correctie voor covariaten. Alleen op sociale angst verschilden de groepen niet langer na correctie van de modellen voor covariaten. Gedurende een follow up van twee jaar verbeterden de symptomen van depressie en angststoornissen bij nicotine-afhankelijke rokers minder snel dan bij de andere groepen, zelfs na controle op covariaten. Verschillen tussen de groepen in het verloop van symptomen van sociale angst en agorafobie werden tijdens het onderzoek niet gezien. Derhalve wordt bij psychiatrische patiënten roken in verband gebracht met ernstigere symptomen van depressie en angst, en met trager herstel, maar alleen als rokers nicotine-afhankelijk zijn.
3. De onderliggende mechanismen van het vastgestelde verband van roken en nicotine-afhankelijkheid met depressie en angststoornissen zijn onzeker.

In hoofdstuk 4 onderzochten we de interactie tussen het BDNF gen Val⁶⁶Met polymorfisme en rookstatus met de ernst van symptomen van depressie en angststoornissen. We selecteerden dezelfde NESDA steekproef, patiënten met een actuele diagnose van een affectieve stoornis, en verdeelden die in nooit-rokers, voormalige rokers en rokers met en zonder

nicotine-afhankelijkheid. De resultaten lieten zien dat bij de patiënten met het Val⁶⁶Val genotype van het BDNF Val⁶⁶Met polymorfisme nicotine-afhankelijke rokers ernstigere symptomen van depressie en angst hadden dan niet-afhankelijke rokers, voormalige rokers en nooit-rokers, terwijl de laatste drie groepen vergelijkbaar waren qua ernst van symptomen. Bij Met⁶⁶ dragers waren er echter geen verschillen tussen de vier rokersgroepen qua ernst van depressie en angst. Aangaande de symptomen van sociale angst en agorafobie had het BDNF genotype geen effect. Nicotine-afhankelijkheid was de sterkste voorspeller van ernst van symptomen bij alleen de Val⁶⁶Val dragers. Derhalve kan de relatie tussen nicotine-afhankelijkheid en ernst van symptomen bij patiënten met een affectieve stoornis worden gemodereerd door het BDNF Val⁶⁶Met polymorfisme.

4. Zowel roken als psychopathologie worden geassocieerd met de concentratie van het eiwit BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) in serum. In een poging om de mechanismen op te helderen onder het roken-psychopathologie-verband onderzochten we in hoofdstuk 5 de niveaus van serum BDNF in nooit-rokers, voormalige rokers en rokers met en zonder nicotine-afhankelijkheid, intussen controlerend op leeftijd, geslacht, opleiding, alcoholgebruik, lichamelijke activiteit, recente negatieve levensgebeurtenissen, BMI, het gebruik van antidepressiva en de diagnose van een affectieve stoornis. We onderzochten ook de interactie van het polymorfisme en rokersstatus met serum BDNF. We ontdekten dat rokers met en zonder nicotine-afhankelijkheid hogere niveaus van serum BDNF hadden dan de niet-rokende groepen van voormalige en nooit-rokers die vergelijkbaar waren in hun serum BDNF-niveaus. De twee rokersgroepen met en zonder nicotine-afhankelijkheid hadden vergelijkbare serum BDNF niveaus. Nicotine-afhankelijkheid en het aantal gerookte sigaretten per dag waren geen significante voorspellers van serum BDNF.

Het totale aantal rookjaren was dat echter wel. Derhalve was roken, ongeacht de zwaarte van het roken, geassocieerd met hogere serum BDNF niveaus. In tegenstelling hiermee was in NESDA onbehandelde depressie licht gecorreleerd met lagere niveaus serum BDNF. Dit tegenovergestelde patroon van verbanden voor BDNF maakt het niet erg waarschijnlijk dat het verband tussen roken en depressie wordt veroorzaakt door onderliggende BDNF mechanismen.

Evenmin vonden we een interactie van BDNF genotype en rookstatus op serum BDNF, wat suggereert dat BDNF Val⁶⁶Met polymorfisme niet verder bijdroeg aan het roken- psychopathologieverband. In het geheel suggereren deze resultaten verder dat serum BDNF geen verbindend mechanisme is in het verband tussen roken en psychopathologie.

5. Aandachtscontrole, het vermogen om zich te concentreren op taak-relevante stimuli, en om inmenging door aandacht-afleidende stimuli te voorkomen, kan een ander potentieel mechanisme zijn in het verband tussen roken en psychopathologie. Tot nu toe is er geen studie die aandachtscontrole heeft onderzocht als een mechanisme onder het verband tussen roken en psychopathologie.

Er is eerder onderzoek gedaan naar aandachtscontrole en attentional bias voor bedreigende informatie. Aangetoond is dat angstige individuen met een slechte aandachtscontrole minder goed in staat zijn om hun aandacht af te leiden van dreiginggerelateerde stimuli, en derhalve niet in staat zijn om met hun angst om te gaan. De eerste stap om de rol van aandachtscontrole in het verband tussen roken en psychopathologie te onderzoeken zou het onderzoeken zijn van de rol van aandachtscontrole in attentional bias voor aan roken gerelateerde signalen (hoofdstuk 6), omdat deze kwestie niet eerder aandacht heeft gehad. Aan roken gerelateerde attentional bias is

gerapporteerd in zowel de beginfase van oriëntatie als in de handavingsfases van aandacht.

Aandachtscontrole kan de aandachttrekkende effecten van afleidende informatie reguleren. In hoofdstuk 6 onderzochten we attentional bias in verschillende fases van informatieverwerking en de rol van aandachtscontrole in elk van deze fases door middel van een dot-probe test, met rook-gerelateerde en neutrale stimuli bij rokers en niet-rokers. De stimuli (foto's) werden getoond gedurende 100 ms, 500ms en 900 ms. De voornaamste bevindingen van de studie waren dat rokers een hogere *overall* attentional bias score hadden dan niet-rokers. Bij presentatietijden van 500 ms en 100 ms werden echter geen significante groepsverschillen gezien. In een langere presentatietijd van 900 ms. was het groepsverschil in attentional bias een trend. Deze bevindingen suggereren een voorkeur in de latere fases van aandacht, maar niet in initiële oriëntatiefase. We vonden geen moderatie of interactie van aandachtscontrole met attentional bias voor deze stimuli.

We vonden echter wel een sterke negatieve correlatie tussen aandachtscontrole met attentional bias voor aan roken gerelateerde stimuli die gedurende 100 ms werden getoond en met de overall attentional bias score. Rokers met een beperkte aandachtscontrole hebben een hoge overall attentional bias en een attentional bias voor aan roken gerelateerde foto's die gedurende 100 ms worden getoond. Dit suggereert dat het effect van aandachtscontrole op attentional bias prominenter is wanneer stimuli kort worden getoond. Zo'n negatieve correlatie werd echter ook gevonden voor niet-rokers wanneer stimuli werden getoond gedurende 100 ms. Derhalve geven de data aan dat bij individuen met een beperkt vermogen om aandacht te reguleren het *onvrijwillig* aandacht trekken door aan roken gerelateerde signalen (of andere in het oog springende signalen) wordt vergroot. De aanwezigheid van attentional bias voor aan roken gerelateerde stimuli lijkt af te hangen van de fase van de informatieverwerking en van aandachtscontrole.

De klinische implicaties van dit proefschrift leveren enkele aanbevelingen aan met betrekking tot stoppen met roken. Op jonge leeftijd beginnen met roken is geassocieerd met verscheidene fysieke en mentale gezondheidsproblemen in het latere leven. De bevindingen in hoofdstuk 2 leveren een extra reden om preventie- en stopprogramma's vooral op kinderen en adolescenten te richten. Verder kan de bevinding dat chronisch en veel roken niet helpt om negatief affect onder controle te houden (de zgn. zelfmedicatie theorie) (hoofdstuk 3) bruikbaar zijn in de voorlichting naar rokers die stoppogingen doen. De resultaten van hoofdstuk 4 impliceren dat Val⁶⁶Val dragers het meest profiteren van stoppen met roken. Ten slotte impliceren de bevindingen in hoofdstuk 6 dat rokers met slechte aandachtscontrole hypervigilant zijn voor aandachttrekkende informatieve en dus een risicogroep vormen voor relapse na stoppen met roken. Deze rokers zouden kunnen profiteren van aandachtstraining (attentional bias modification (ABM)) teneinde hun aandachtscontrole te verbeteren en hun attentional bias te verminderen.