

NEDERLANDSE SAMENVATTING - OXIDATIEVE STRESS IN DEPRESSIE EN ANGSTSTOORNISSEN

Depressie en angststoornissen

Depressie en angststoornissen zijn de meest voorkomende psychische aandoeningen wereldwijd. Een op zes mensen zal in haar/zijn leven klachten hebben die voldoen aan de criteria voor een depressie of angststoornis. De Wereld Gezondheidsorganisatie voorspelt dat depressie in 2030 koploper zal zijn qua ziektelast wereldwijd.

Depressie en angststoornissen komen voor bij mensen van alle leeftijden, maar treden in de meeste gevallen voor het eerst op in de jongvolwassenheid. Mede daardoor is de impact van deze aandoeningen zo groot. Zij mensen treffen op een cruciaal punt in hun leven, als zij bezig zijn een opleiding te volgen of een carrière te beginnen, relaties met anderen op te bouwen of kinderen te krijgen.

De DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; het classificatiesysteem van de American Psychiatric Association, dat ook in Nederland wordt gebruikt) definieert depressie als volgt. De de kernsymptomen van een depressieve episode zijn de aanwezigheid van een sombere stemming en/of verlies van interesse of plezier. Deze moeten tenminste twee weken, bijna dagelijks het grootste deel van de dag aanwezig zijn en gepaard gaan met vier of meer van de volgende symptomen; verandering in eetlust of gewicht; verstoord slaappatroon; rusteloosheid of langzamer bewegen dan normaal; verminderde energie of vermoeidheid; concentratieproblemen of besluiteloosheid; gevoelens van schuld of waardeloosheid; terugkerende doodsgedachten. Deze symptomen moeten significant lijden veroorzaken of belemmering in sociaal of beroepsmatig functioneren.

Daarnaast worden in dit proefschrift ook de meest voorkomende angststoornissen bestudeerd; gegeneraliseerde angststoornis, sociale fobie, paniekstoornis en agorafobie. Hoewel de DSM depressie en angststoornissen apart classificeert komen zij vaak samen voor. De meeste mensen met een depressie hebben veel angstklachten, ook al voldoen zij niet aan de volledige criteria voor een angststoornis, en vice versa. Depressie en angststoornissen delen daarnaast veel van dezelfde risicofactoren; vrouwelijk geslacht (vrouwen hebben tweemaal zoveel kans op een depressie als mannen), lagere sociaal economische status of opleidingsniveau, financiële of sociale problemen, werkloosheid, deel uitmaken van een etnische minderheid, de afwezigheid van een intieme partnerrelatie, een recente negatieve of stressvolle levensgebeurtenis. Jeugdtrauma (emotionele verwaarlozing, fysiek of seksueel misbruik) is een belangrijke risicofactor dat de kans op het ontwikkelen van depressie verdubbelt, en daarnaast voorspellend is voor een slechter beloop.

Leefstijl, fysiologische en somatische risicofactoren voor depressie en angststoornissen

Buiten de bovengenoemde risicofactoren zijn depressie en angststoornissen in verband gebracht met een ongezonde leefstijl, fysiologische stress en somatische ziekten.

Depressie is o.a. geassocieerd met roken, alcoholgebruik en verminderde lichamelijke activiteit, slechter dieet en een hogere BMI. Dit zijn verbanden in twee richtingen: deze factoren verhogen het risico op ontwikkelen van een depressie, en het hebben van een depressie verhoogt het risico op een ongezondere leefstijl.

Depressie en angststoornissen zijn ook in verband gebracht met een slechtere somatische gezondheid en verhoogde mortaliteit. Een deel van dit verband is te verklaren door leefstijlfactoren, maar ook als hiermee rekening wordt gehouden hebben mensen met een depressie meer (chronische) ziekten en sterven jonger dan mensen zonder.

Er is toenemend bewijs de verhoogde morbiditeit en mortaliteit in depressie ook verband houdt met verhoogde activiteit van lichamelijke stress systemen, het inflammatoire systeem, de HPA-as (die het stresshormoon cortisol reguleert) en het autonome zenuwstelsel.

Oxidatieve stress

De term oxidatieve stress beschrijft een toestand in de stofwisseling van een organisme, die schadelijk kan zijn voor de proteïnen, lipiden en het DNA van de cellen.

Bij normale aerobe stofwisseling maken de mitochondriën, de energieproducenten van de cel, adenosinetriphosfaat (ATP). Deze vorm van energiegebruik is heel efficiënt, en het ontstaan ervan was dan ook van doorslaggevend belang in de evolutie van eencellige anaerobe organismen naar complexe multicellulaire organismen zoals de mens. Bij dit proces komen ook reactieve zuurstofverbindingen (reactive oxygen species – ROS) vrij, ook wel bekend als vrije zuurstof radicalen. Deze moleculen zijn door ongepaarde elektronen heel reactief en instabiel. ROS vervullen mede dankzij deze eigenschap een rol in de verdediging tegen pathogenen, maar zijn ook potentieel schadelijk voor het lichaam zelf.

De belangrijkste bron van ROS is de eigen stofwisseling, maar er zijn naast deze “lekkage” van ROS bij de ATP-productie, ook veel leefstijl en omgevingsfactoren die oxidatieve stress verhogen. Hiertoe behoren onder andere blootstellingen aan tabaksrook, alcoholgebruik, (ultraviolette) straling, luchtvervuiling, zware metalen en pesticiden.

Alle aerobe organismen hebben daarom een reeks antioxidanten verdedigingsmechanismen ontwikkeld, waaronder antioxidant enzymen (bijvoorbeeld superoxide dismutase) of de beter bekende non-enzymatische antioxidanten, waaronder vitamine C, E en carotenoïden.

Bij overmatige aanwezigheid van ROS, door toegenomen productie of door blootstelling van buitenaf, ofwel door verlaagde antioxidantestatus, treedt oxidatieve schade op aan proteïnen, lipiden en DNA met cellulaire disfunctie als mogelijk gevolg. Het bereiken en behouden van de balans tussen de ROS en antioxidanten is daarom van belang om oxidatieve schade te voorkomen.

De rol van oxidatieve stress in biologische veroudering is al meer dan een halve eeuw geleden voor het eerst geopperd. De kern van deze theorie van Harman is nog onveranderd: oxidatieve stress veroorzaakt slijtage op het macromoleculaire niveau, deze schade accumuleert over de jaren leidend tot afname van cellulair functioneren. Al de voornaamste chronische ziekten zijn in verband gebracht met verhoogde oxidatieve stress en/of verlaagde antioxidanten, o.a. hart- en vaatziekten, kanker, neurologische en ook psychiatrische stoornissen.

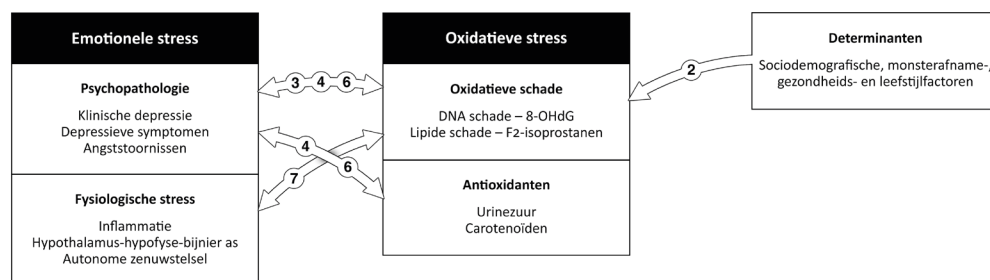
Oxidatieve stress in depressie en angststoornissen – vraagstelling en studiedoelen

Het mogelijke verband tussen oxidatieve stress en depressie is interessant om een aantal redenen.

Ten eerste, is oxidatieve stress mogelijk deel van het pathofysiologisch mechanisme dat de associatie tussen depressie, slechtere somatische gezondheid en verhoogde mortaliteit kan verklaren. Ten tweede zou verhoogde oxidatieve stress (ofwel primair door onderliggende afwijkingen van de mitochondriën of antioxidantensystemen; ofwel secundair aan een ongezonde leefstijl) kunnen bijdragen aan het ontstaan van depressie en angststoornissen via oxidatieve schade aan de hersenen. Ten derde, als er een verband is tussen oxidatieve stress en depressie en angststoornissen zouden oxidatieve stressmaten mogelijk toegepast kunnen worden om het beloop of behandelresultaat te voorspellen. Tenslotte, als oxidatieve stress een rol speelt in (subgroepen) depressie en/of angststoornis patiënten zou verminderen van oxidatieve stress of het verhogen van antioxidanten mogelijk kunnen leiden tot nieuwe behandelvormen.

Het centrale doel van dit proefschrift is onderzoek naar het verband tussen oxidatieve stress en depressie en angststoornissen, uitgaande van de hypothese dat oxidatieve schade hoger zal zijn, en antioxidanten lager zullen zijn in deze aandoeningen.

Daartoe worden eerst de belangrijkste sociodemografische, leefstijl en gezondheidsdeterminanten van de oxidatieve stressmaten in dit proefschrift onderzocht. Daarnaast wordt ook het verband onderzocht tussen oxidatieve stress en de drie stress-systemen, het inflammatoire systeem, de HPA-as en het autonome zenuwstelsel, waarvan al bekend is dat zij geassocieerd zijn met depressie en angststoornissen.



Overzicht van verbanden die worden onderzocht in dit proefschrift; getallen verwijzen naar hoofdstukken.

Methoden

Studiepopulaties

Het meeste onderzoek in dit proefschrift (Hoofdstukken 2, 4, 5 en 7) is gedaan met data van de **Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA)**. NESDA is een cohortstudie gestart in 2004 met als belangrijkste doel factoren identificeren die van invloed zijn op het ontstaan en het beloop van depressie en angststoornissen. De studie is gestart met 2981 deelnemers tussen de 18-65 jaar (1700 personen met een huidige depressie of angststoornis, 626 deelnemers met een depressie of angststoornis in remissie en 655 controles zonder psychiatrische stoornis bij inclusie of in het verleden), bij wie vervolgmetingen zijn afgenomen op 2, 4, 6 en 9 jaar. Dit proefschrift maakt met name gebruik van de data van de basismeting. In de NESDA studie zijn depressie en angststoornissen vastgesteld volgens de DSM criteria door middel van een gestructureerd interview.

Hoofdstuk 6 is een studie met data van de Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA) uit de Verenigde Staten. CARDIA is een onderzoek naar de risicofactoren voor hart- en vaatziekten en is gestart in 1985 met 5115 deelnemers tussen 18-30 jaar, met vervolgmetingen elke 5 jaar. Dit proefschrift maakt met name gebruik van data bij de vervolgmetingen op 15 en 20 jaar. In CARDIA zijn depressieve symptomen gemeten met een zelfrapportage vragenlijst.

Maten van oxidatieve stress

Oxidatieve stress is een complex dynamisch biologisch proces. Er is geen gouden standaard meetmethode of consensus over een specifieke marker. Zuurstofradicalen zijn per definitie zeer reactief, en mede daarom heel moeilijk te meten. Metingen van enzymatische en non-enzymatische antioxidanten zijn daarentegen veel beter uitvoerbaar. Daarnaast zijn er maten van oxidatieve schade aan lipiden, proteïnen en DNA. Deze maten hebben als voordeel dat zij niet slechts een kant van de balans tussen oxidanten en antioxidanten

beschrijven, maar inzicht verschaffen in de uitkomst van de blootstelling aan zuurstofradicalen en de activiteiten van de antioxidanten.

Dit proefschrift richt zich op twee belangrijke maten van oxidatieve schade 8-OHdG (DNA schade) en F2-isoprostanen (lipide schade), en twee voornaamste non-enzymatische antioxidanten, de carotenoïden en urinezuur.

Bevindingen

In **Hoofdstuk 2** werden de cross-sectionele associaties tussen oxidatieve stress en sociodemografische kenmerken, gezondheids- en leefstijl factoren onderzocht in een subgroep van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst bestaande uit deelnemers zonder huidige psychopathologie (N=1117). Er was een zwakke correlatie tussen 8-OHdG en F2-isoprostanen (oxidatieve DNA en lipide schade) wat erop wijst dat deze markers verschillende paden van oxidatieve stress weergeven. De voornaamste determinanten van 8-OHdG en F2-isoprostanen waren leeftijd, geslacht en cotinine (een maat voor blootstelling aan nicotine uit sigarettenrook). F2-isoprostanen, maar niet 8-OHdG, waren significant positief geassocieerd met metabool syndroom.

Hoofdstukken 3-6 richten zich op de hoofdvraag van dit proefschrift; het verband tussen oxidatieve stress en depressie en angststoornissen.

Hoofdstuk 3 omvat een systematische review en meta-analyse van de beschikbare literatuur bij aanvang van dit proefschrift over het verband tussen oxidatieve DNA (8-OHdG) en lipide schade (F2-isoprostanen) en depressieve stoornissen. Tien studies over 8-OHdG met 1,308 deelnemers werden geïncludeerd, en acht studies over F2-isoprostanen met 2,471 deelnemers. Beide markers waren hoger in depressie, met kleine tot middelgrote effectmaten. Er was aanzienlijke heterogeniteit voor beide markers duidend op een grote mate van variatie in de bevindingen van de individuele studies, zonder dat er aanwijzingen waren voor publicatiebias.

Een mogelijke verklaring voor deze heterogeniteit zijn de verschillen in correctie voor leefstijlfactoren en antidepressivagebruik, of het ontbreken daarvan. Niet alle studies hielden rekening met veel belangrijke leefstijlfactoren die samenhangen met oxidatieve stress en depressie, en minder dan de helft rapporteerde of corrigeerde voor antidepressivagebruik.

Hoofdstukken 4-6 beschrijven studies met data uit de NESDA en de CARDIA studies. Deze studies zijn de in deelnemersaantallen de grootste studies naar markers van oxidatieve stress in depressie en angststoornissen, en beschikken beide over data over

antidepressivagebruik en de voornaamste bovengenoemde belangrijke gezondheid en leefstijlfactoren.

In **Hoofdstuk 4** werden plasma niveaus van F2-isoprostanen en 8-OHdG in 1619 deelnemers met een huidige depressie en/of angststoornis, 610 deelnemers met een depressie en/ of angststoornis in remissie (waarvan 704 antidepressivagebruikers) vergeleken met controles (N=612) uit NESDA. Plasma F2-isoprostanen niveaus verschilden niet tussen deelnemers met een huidige depressie en/of angststoornis, een depressie en/ of angststoornis in remissie, en controles, en ook niet tussen antidepressivagebruikers en niet-gebruikers. Tegen verwachtingen in, waren plasma 8-OHdG niveaus lager in deelnemers met een huidige depressie en/of angststoornis vergeleken met controles. Deze associatie was echter niet meer aanwezig na correctie voor antidepressivagebruik. Na verdeling van het cohort in controles, deelnemers met een stoornis in remissie zonder antidepressiva, deelnemers met een huidige stoornis zonder antidepressiva, SSRI gebruikers, TCA gebruikers, en gebruikers van overige antidepressiva (met een huidige stoornis of stoornis in remissie), hadden antidepressivagebruikers (ongeacht type antidepressivum) lagere 8-OHdG niveaus dan controles (en niet antidepressivagebruikers met een stoornis).

Deze bevinding zou erop kunnen duiden dat antidepressiva antioxidantencapaciteit hebben. Uit deze observationele studie kunnen geen conclusies worden getrokken over de oorzakelijkheid van het verband.

Hoofdstuk 5 bestudeert niveaus van plasma antioxidant urinezuur in 1648 deelnemers met een huidige depressie en/of angststoornis, 609 deelnemers met een depressie en/of angststoornis in remissie met die van controle deelnemers uit NESDA. Plasma urinezuur was lager in deelnemers met een huidige stoornis, maar niet in deelnemers met een depressie en/of angststoornis in remissie in vergelijking met controles. Er was een dosis-respons associatie met de ernst van depressieve, angst en fobische symptomen, en met symptoomduur. Deze bevinding was onafhankelijk van gezondheids- en leefstijlfactoren, waaronder ook metabool syndroom en antidepressivagebruik.

Hoofdstuk 6 onderzocht het verband tussen plasma F2-isoprostanen, carotenoïden en depressieve symptomen in het CARDIA cohort. F2-isoprostanen waren hoger in deelnemers met depressieve symptomen in vergelijking met deelnemers zonder na correctie voor sociodemografische factoren. Het verschil in niveaus van F2-isoprostanen verdween na verdere correctie voor alle gezondheids- en leefstijlfactoren. Verdere analyses toonden aan dat de associatie afhankelijk was BMI, dieet en roken. Carotenoïden waren lager in deelnemers met depressieve symptomen in vergelijking met controles, ook na correctie voor alle gezondheids- en leefstijlfactoren.

Hoofdstuk 7 onderzocht de associatie tussen drie voornaamste fysiologische stresssystemen, het inflammatoire systeem, de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) en het autonome zenuwstelsel (ANS) met oxidatieve schade markers 8-OHdG en F2-isoprostanen in de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (N=2858). Alle associaties waren onafhankelijk van antidepressivagebruik, en er waren geen interacties met de aanwezigheid van psychopathologie. Over het geheel genomen waren markers van inflammatie, de HPA-as en het autonome zenuwstelsel geassocieerd met oxidatieve DNA en/of lipide schade. Toenemende fysiologische stress was geassocieerd met toenemende oxidatieve schade volgens een dosis-respons patroon.

Gebaseerd op alle beschikbare literatuur, en meta-analyse zijn maten van oxidatieve schade 8-OHdG en F2-isoprostanen hogere in depressie. De heterogeniteit tussen de studies is echter hoog. Deze is waarschijnlijk deels te verklaren door verschillen in correctie voor belangrijke gezondheids en leefstijl factoren en antidepressivagebruik. De veruit grootste studies naar deze markers (Hoofdstukken 3 en 6), met de meeste potentiële confounders, lieten zien dat maten van oxidatieve schade, ofwel niet waren geassocieerd met depressie en angststoornissen (F2-isoprostanen in NESDA), hoger waren in depressieve symptomen maar te verklaren door leefstijlfactoren (F2-isoprostanen in CARDIA), of lager maar te verklaren door antidepressivagebruik (8-OHdG in NESDA).

Beide onderzochte antioxidanten (urinezuur in NESDA, carotenoïden in CARDIA) waren daarentegen lager in depressie en angst, onafhankelijk van antidepressivagebruik en leefstijlfactoren.

Tot slot

Het onderzoek in dit proefschrift vindt aanwijzingen voor associaties tussen maten van oxidatieve schade, antioxidanten en depressie en angst, en laat zien dat gezondheids-, leefstijlfactoren en antidepressivagebruik samenhangen met oxidatieve stress en een rol spelen in deze associaties. Oxidatieve schade hangt ook samen met fysiologische stress.

Oxidatieve stress is een complex en dynamisch proces, dat een van vele mechanismen is dat betrokken is bij de pathofysiologie van depressie en/angststoornissen. Verder onderzoek moet uitwijzen of het ook een nieuw aangrijpingspunt voor effectieve behandeling zou kunnen vormen.