



## ACHTERGROND

Mensen met een depressie of angststoornis hebben een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Om dit verband te begrijpen en wellicht zelfs te kunnen doorbreken, is het belangrijk om de onderliggende mechanismes te onderzoeken. Het autonome zenuwstelsel is een van de systemen waarvan wordt gedacht dat het op de route ligt van slechte mentale gezondheid naar lichamelijke klachten.

Het autonome zenuwstelsel is betrokken bij de acute menselijke stressreactie en bestaat uit twee delen: het sympathisch deel en het parasympathisch deel. Het sympathische zenuwstelsel wordt geactiveerd door stressvolle en gevaarlijke situaties bedoeld om het lichaam klaar te maken voor actie, ook wel de 'vecht of vlucht' reactie genoemd. Dit zorgt voor een verhoogde hartslag, bloeddruk, pupilverwijding, ademhaling, zweetproductie en energieverdeling naar de spieren. Het parasympathische zenuwstelsel zorgt juist voor een toestand van rust en herstel, o.a. door activatie van de spijsvertering en verlaging van de hartslag en de bloeddruk. Omdat het autonome zenuwstelsel een groot effect heeft op het hart, wordt autonome activiteit vaak gemeten middels de werking van het hart. Één aspect van de hartwerking is natuurlijk de hartslag, maar er zijn veel meer aspecten, waarvan sommige meer beïnvloed worden door het sympathische zenuwstelsel en andere meer door het parasympathische zenuwstelsel. Om die reden kunnen wij in ons onderzoek een onderscheid maken tussen deze twee delen. Over het algemeen wordt gedacht dat een lagere sympathische activiteit en een hogere parasympathische activiteit gunstig is voor de mentale en fysieke gezondheid.

Het is aannemelijk dat depressie en angststoornissen – gekarakteriseerd door stress – kunnen leiden tot een ontregeling van het autonome zenuwstelsel – dat een grote rol speelt in de werking van het hart – en dat ontregeling van dit systeem kan leiden tot hart- en vaatziekten. Uit eerder onderzoek blijkt inderdaad dat mensen met een depressie of angststoornis een andere autonome activiteit in rust hebben dan mensen zonder die stoornissen. Echter, niet alle studies vinden dit verband en er blijven nog veel vragen onbeantwoord. Hoe zit het bijvoorbeeld met autonome reactiviteit gedurende een stressvolle situatie, is dat anders bij mensen met depressie en angst? En hoe zit het met repolarisatie van het hart (hoe snel en goed het hart terugkeert naar een rusttoestand)? Daar is ook weinig onderzoek naar gedaan. Daarbij zijn er veel factoren die de relatie tussen mentale gezondheid en het autonome zenuwstelsel kunnen verklaren of beïnvloeden, zoals antidepressivagebruik, genetische kwetsbaarheid en leefstijl. Er is meer onderzoek nodig naar de invloed van deze factoren.

Ook de relatie tussen het autonome zenuwstelsel en het risico op hart- en vaatziekten behoeft verder onderzoek. Er zijn veel studies gedaan naar het verband tussen autonome ontregeling en het metabool syndroom en verhoogde ontstekingswaarden (lichamelijke problemen die een verhoogd risico op hart- en vaatziekten aanduiden). Meestal werden deze studies op één tijdstip uitgevoerd, waardoor het niet duidelijk is wat de richting van het verband is: komt autonome ontregeling vóór het metabool syndroom/verhoogde ontstekingswaarden of vice versa? Onderzoek met meerdere metingen over de tijd zijn nodig om iets te kunnen zeggen over deze richting. Bovendien – terugkomend op de hoofdvraag – meer onderzoek moet uitwijzen of het autonome zenuwstelsel daadwerkelijk op de route ligt, en dus de relatie kan verklaren, tussen slechte mentale gezondheid en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.

## **ONDERZOEKSPOPULATIES**

Dit proefschrift is voornamelijk gebaseerd op de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA), een longitudinale cohort studie gericht op het lange termijn beloop van depressie en angststoornissen. De NESDA populatie bestaat uit 2981 deelnemers met een leeftijd tussen de 18 en 65 jaar die op dit moment of in het verleden een depressie of angststoornis hadden, en een vergelijkingsgroep zonder deze psychiatrische stoornissen. De deelnemers zijn gerekruteerd vanuit de algemene populatie, eerstelijns zorg en gespecialiseerde geestelijke gezondheidsinstellingen in Nederland. De basismetings vond plaats tussen september 2004 en februari 2007 en vervolgmetingen vonden plaats na twee, vier, zes en negen jaar. De metingen werden uitgevoerd door speciaal getraind onderzoekspersoneel, waarbij een uitgebreid interview werd afgenomen, lichamelijk onderzoek werd gedaan en bloed- en speekselmonsters werden verzameld.

Omdat NESDA voornamelijk uit mensen met een depressie en/of angststoornis bestaat, hebben we naast NESDA twee algemene populatie studies gebruikt om een aantal bevindingen in dit proefschrift te bevestigen en verder te onderzoeken. Het Nederlandse Tweelingen Register (NTR) bestaat uit 828 deelnemers waarvan er data beschikbaar is over het autonoom zenuwstelsel en ontstekingswaarden. De 'Adult Health and Behavior' (AHAB) studie bevat gedragsdata en biologische metingen van 1785 deelnemers.



## ONDERZOEKSDOEL

Het hoofddoel van dit proefschrift is om te onderzoeken wat de rol van het autonome zenuwstelsel is in de relatie tussen slechte mentale gezondheid en risico op hart- en vaatziekten, met een specifieke focus op invloeden van antidepressiva, genetica en leefstijl. Dit doel is opgedeeld in de volgende vragen: Is er een verband tussen slechte mentale gezondheid en autonome ontregeling (**Hoofdstuk 2 – 6, 9**)? Is er een verband tussen autonome ontregeling en risico op hart- en vaatziekten (**Hoofdstuk 7 – 9**)? En kan het autonome zenuwstelsel de relatie verklaren tussen slechte mentale gezondheid en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (**Hoofdstuk 9**)?

## HOOFDBEVINDINGEN

### **Is er een verband tussen slechte mentale gezondheid en autonome ontregeling?**

In dit onderzoeksveld wordt veel discussie gevoerd over of er een direct verband bestaat tussen slechte mentale gezondheid en autonome activiteit in rust (zonder stress), of dat dit verband wordt verklaard door andere factoren, zoals antidepressivagebruik. **Hoofdstuk 2, 4 & 6** laten zien dat binnen het negenjarige onderzoek in NESDA weinig bewijs is van een directe relatie tussen depressie en angststoornissen met autonome activiteit in rust. Echter, toen wij deze relatie onderzochten in de AHAB studie, vonden wij dat één van de twee gebruikte depressieschalen wel een verband liet zien met parasympathische activiteit (**Hoofdstuk 9**). Dit vinden wij moeilijk om te verklaren, maar we denken dat we in AHAB wellicht een toevalsbevinding hebben gehad. Kortom, er zou een direct verband kunnen zijn tussen slechte mentale gezondheid en het autonome zenuwstelsel in rust, maar het onderzoek in dit proefschrift suggereert dat dit verband verwaarloosbaar is.

Hoe zit het met andere aspecten van autonome activiteit, zoals stress reactiviteit en repolarisatie van het hart? Zijn die anders in mensen met depressie of angst? In **Hoofdstuk 2** hebben we binnen NESDA aangetoond dat mensen met een depressie en angststoornis over het algemeen een verminderde autonome stress reactiviteit hadden bij een cognitieve taak. Daarentegen vonden we een verhoogde stressreactiviteit bij een psychiatrisch interview dat mogelijk meer persoonlijke emotionele stress oproept. Onze hypothese is dat mensen met depressie en angst zich afsluiten voor doelen die moeilijk te bereiken zijn en wellicht minder gemotiveerd zijn om goed te presteren tijdens een cognitieve taak. Dit zou de verminderde stressreactiviteit verklaren. Tijdens het psychiatrische

interview beschrijven de deelnemers depressieve en angstige situaties. Dit zou, in tegenstelling tot een cognitieve taak, een meer waarheidsgetrouwe reflectie van stress zijn, die vooral psychiatrische patiënten in het dagelijks leven ervaren. Daarom denken wij dat deze stressor wel tot een verhoogde stressreactiviteit heeft geleid. We concluderen dat mensen met een depressie en angststoornis een andere autonome stressreactiviteit vertonen dan mensen zonder deze stoornissen. Repolarisatie van het hart bekeken we in **Hoofdstuk 3**. Uit NESDA-bevindingen bleek dat deze maten hetzelfde waren voor mensen met een depressie en angststoornis vergeleken met mensen zonder deze stoornissen. Repolarisatie van het hart wordt beïnvloed door het sympathische zenuwstelsel. Dat we in deze studie geen verschil vinden, komt dus overeen met de eerdere conclusie dat depressie en angststoornissen geen directe relatie vertonen met het autonoom zenuwstelsel in rusttoestand.

Slechte mentale gezondheid is misschien niet direct verbonden met autonome ontregeling in rust, maar er zijn veel factoren die kunnen verklaren waarom dit verband wel vaak wordt gevonden. We bekeken de effecten van antidepressivagebruik, genetische kwetsbaarheid en leefstijl. Binnen NESDA vonden we dat antidepressivagebruik op alle tijdstippen gerelateerd was aan autonome ontregeling (**Hoofdstuk 4 & 6**). De grootste ontregeling werd veroorzaakt door het gebruik van de zwaardere, klassieke tricyclische antidepressiva (TCAs), gevolgd door serotonerg- en noradrenerg-werkende antidepressiva (SNRIs). Het kleinste, maar nog steeds slechte, effect vonden we voor de lichtere, moderne antidepressiva (serotonine heropname remmers (SSRIs)). Aangezien vooral mensen met een psychiatrische stoornis deze medicijnen nemen, zou antidepressivagebruik dus kunnen verklaren waarom veel studies depressieve en angstige stoornissen aan autonome ontregeling koppelen. Maar ook studies naar patiënten die deze medicijnen niet gebruiken, vinden het bovenstaande verband soms. Daarom zochten we naar meer verklarende factoren, zoals genetische kwetsbaarheid. Genen en omgeving beïnvloeden elkaar. In **Hoofdstuk 4** was onze hypothese dat slechte mentale gezondheid vooral autonome ontregeling zou uitlokken in mensen die een genetisch hoger risico op autonome ontregeling hadden, en minder invloed zou hebben op de mensen zonder deze genetische kwetsbaarheid. Stel dat de ene studie veel mensen bevat met een genetische risico op autonome ontregeling en een andere studie juist minder. Dat zou kunnen verklaren waarom de eerste studie wel een direct verband vindt tussen depressie/angst en autonome activiteit en de tweede studie niet. Echter, ons onderzoek vond geen bewijs voor een dergelijke gen-omgevingsinteractie. We zochten daarom verder naar verklarende factoren en onderzochten het effect van leefstijl. In **Hoofdstuk 5** vonden we dat hoge fysieke



activiteit, gematigd alcoholgebruik en niet-roken een positief effect hadden op autonome activiteit. Factoren die bijdroegen aan een verslechtering van het autonome zenuwstelsel over de tijd waren (toename in) roken en BMI en (beginnen met) antidepressivagebruik. (Beginnen) met hartmedicatie zorgde juist voor verbetering van autonome activiteit (**Hoofdstuk 6**). Het is bekend dat mensen met een slechte mentale gezondheid vaak ook een slechte leefstijl hebben. Het is dus mogelijk dat depressie en angst niet op zichzelf leiden tot autonome ontregeling, maar dat de leefstijl die gepaard gaat met deze stoornissen dit verband veroorzaken.

### **Is er een verband tussen autonome ontregeling en risico op hart- en vaatziekten?**

De bovenstaande vraag onderzochten we binnen NESDA, NTR en AHAB. Samengenomen lieten deze studies zien dat autonome ontregeling sterk verbonden was met het metabool syndroom (**Hoofdstuk 7 & 9**) en met verhoogde ontstekingswaarden (**Hoofdstuk 8 & 9**). Over de tijd heen, zagen we dat hogere sympathische activiteit voorspellend was voor een toename in metabole ontregeling. Het omgekeerde verband konden we destijds helaas niet bekijken. Het verband tussen autonome activiteit en ontstekingswaarden konden we wel in beide richtingen onderzoeken. Uit de resultaten bleek dat een hogere hartslag voorspellend was voor toekomstige hogere ontstekingswaarden. Het bewijs voor het omgekeerde verband (dat ontstekingswaarden voorspellend zijn voor autonome ontregeling), was minder sterk. Dit onderzoek geeft ons meer inzicht in de richting van de relatie tussen het autonome zenuwstelsel en risico op hart- en vaatziekten, maar meer onderzoek is nodig om echt iets te zeggen over oorzaak en gevolg.

### **Kan het autonome zenuwstelsel de relatie verklaren tussen slechte mentale gezondheid en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten?**

Deze vraag, de 'heilige graal' van dit proefschrift, is moeilijk om te beantwoorden. Toen we dit onderzochten in de AHAB studie in **Hoofdstuk 9**, was het antwoord: ja, misschien ligt autonome ontregeling in de weg van depressieve symptomen naar risico op hart- en vaatziekten. Echter, er zijn veel kanttekeningen bij deze bevinding te maken. We vonden deze resultaten bijvoorbeeld slechts voor één van de twee depressieschalen. Ook hebben we hierbij gebruik gemaakt van data gemeten op één tijdstip en kunnen we daarom weinig zeggen over oorzaak en gevolg. Niet te vergeten dat we in NESDA überhaupt geen bewijs vonden voor een verband tussen slechte mentale gezondheid en het autonome zenuwstelsel. Het antwoord is dus: we weten het niet en er is meer (interventioneel en mechanistisch) onderzoek nodig. Omdat ik begrijp dat dit een erg onbevredigend antwoord is, zal ik

hier toch mijn gedachten opschrijven, met de kanttekening dat dit louter speculaties zijn: slechte mentale gezondheid zou kunnen leiden tot risico op hart- en vaatziekten, misschien door verhoogde autonome stressreactiviteit en/of via antidepressivagebruik en leefstijlfactoren die het autonoom zenuwstelsel beïnvloeden en/of via andere mechanismes die niets te maken hebben met autonome activiteit.

## **CONCLUSIE**

Dit proefschrift versterkt het bewijs dat depressie en angststoornissen niet gepaard gaan met autonome ontregeling in rust en dat eerder gevonden verbanden wellicht veroorzaakt zijn door de effecten van leefstijl en antidepressivagebruik. Aangezien we een sterk verband vinden tussen autonome ontregeling en verhoogd risico op hart- en vaatziekten, is het belangrijk voor de klinische praktijk en de volksgezondheid om factoren te onderzoeken die een goede of slechte invloed hebben op autonome activiteit. Behandelaren van mensen met depressie en angst behoren voorzichtiger te zijn met het voorschrijven van antidepressiva, vooral TCAs. Zij zouden alternatieven kunnen overwegen, zoals leefstijlverandering, die een positief effect hebben op mentale en fysieke gezondheid. Toekomstig interventieel en mechanistisch onderzoek is nodig om diepere kennis te verwerven over de relatie tussen depressie/angst, het autonoom zenuwstelsel en hart- en vaatziekten. Deze kennis is noodzakelijk voor vroegtijdige interventies, medicijnontwikkeling en behandelstrategieën die werkelijk een verschil kunnen maken in een samenleving die steeds meer te maken heeft met problemen van het hoofd en het hart.