

The background of the slide is a soft-focus image of several autumn leaves in shades of beige, tan, and light brown. A large, prominent maple leaf is centered in the lower half of the frame, with its veins clearly visible. Other leaves of various shapes and sizes are scattered around it, creating a layered, naturalistic effect.

Nederlandse samenvatting (Summary in Dutch)

ACHTERGROND

Depressie is een ernstige psychiatrische stoornis waar ongeveer één op de vijf à zes mensen gedurende de levensloop mee te maken krijgt. In Westerse landen is het zelfs de grootste oorzaak voor ziektebelasting. Daarnaast is depressie gerelateerd aan het ontstaan van niet-psychische chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten, diabetes, hoge bloeddruk, beroertes, overgewicht, en zelfs vroegtijdig overlijden.

Iemand met een depressie heeft in ieder geval voor tenminste twee weken en gedurende het grootste gedeelte van de dag een sombere stemming of verminderde interesse in dagelijkse activiteiten. Daarnaast zijn tenminste vier van de volgende symptomen aanwezig: onverklaarbare gewichtsverlies of -toename of een veranderde eetlust, slapeloosheid of te veel slapen, gevoelens van psychomotorische rusteloosheid of remming, vermoeidheid of verlies van energie, gevoelens van waardeloosheid of buitensporige schuldgevoelens, concentratieproblemen of moeite met het maken van beslissingen, en terugkerende gedachten aan de dood of zelfmoordgedachten of -pogingen. Er zijn echter meer symptomen die kunnen optreden, wat er voor zorgt dat een depressie zich bij iedereen op een andere manier kan presenteren.

Depressie wordt niet alleen gekenmerkt door verschillende symptomen, maar kent ook een verscheidenheid aan risicofactoren die vooraf kunnen gaan aan een depressieve episode. Dit zijn onder meer erfelijkheid en biologische kwetsbaarheid, persoonlijkheid, negatieve levensgebeurtenissen, sociale factoren, leefstijl, en gezondheidsproblemen. Daarnaast kan ook het beloop van een depressieve episode sterk variëren: een deel van de mensen met een depressie herstelt binnen afzienbare tijd, maar anderen vertonen een chronisch beloop of hebben een terugval.

Er zijn aanwijzingen dat depressie op latere leeftijd zich anders kan presenteren, andere oorzaken kan hebben en een ander beloop heeft dan bij mensen met een depressie op jongere leeftijd. Nu de levensverwachting steeds hoger wordt en meer mensen een hoge leeftijd zullen bereiken, is het belangrijk om de preventie, diagnose en behandeling van depressie goed te laten aansluiten op een ieders levensfase. In dit proefschrift hebben we daarom onderzocht of leeftijd samenhangt met kenmerken van depressie, risicofactoren van depressie en het beloop van depressie. Hierbij hebben we niet alleen gekeken naar chronologische leeftijd (bijvoorbeeld of iemand 30 of 80 jaar oud is), maar hebben we ook onderzoek gedaan naar biologische leeftijd.

Biologische leeftijd kan worden gerepresenteerd door telomeerlengte. Telomeren bevinden zich aan de uiteindes van ons DNA en hebben als functie het DNA te beschermen tegen schade. Telomeren worden echter korter naarmate men ouder wordt; tijdens elke celdeling kunnen de uiterste einden van telomeren namelijk niet gekopieerd worden. Indien telomeren te kort worden, kan DNA niet langer worden beschermd en gaat dit gepaard met het ontstaan van chronische ziektes als hart- en vaatziekten, dementie, kanker, en vroegtijdig overlijden. Het verkorten van telomeren is dus onvermijdelijk, maar kan door verschillende factoren zelfs worden versneld. Stress en het hebben van een ongezonde leefstijl zijn voorbeelden van factoren die hier aan kunnen bijdragen. Gezien zowel depressie als verkorte telomeerlengte gerelateerd zijn aan chronische ziekten en ouderdomsklachten, is het denkbaar dat depressie leidt tot

versnelde verkorting van telomeren, en dat deze verkorte telomeren op hun beurt zorgen voor het ontstaan van chronische ziekten. Omdat biologische leeftijd misschien iemands 'echte' leeftijd weerspiegelt, hebben we in dit proefschrift ook telomeerlengte als een maat voor leeftijd meegenomen.

De onderzoeken in dit proefschrift proberen twee vragen te beantwoorden:

1. Is depressie op oudere leeftijd anders wat betreft kenmerken, oorzaken, en beloop vergeleken met depressie op jongere leeftijd? (Hoofdstuk 2 t/m 4)
2. Speelt biologische leeftijd een rol bij de kenmerken, oorzaken en het beloop van depressie? (Hoofdstuk 5 t/m 7)

ONDERZOEKSPOPULATIES

In dit proefschrift is gebruik gemaakt van twee longitudinale cohort studies: de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA, <https://www.nesda.nl>), en de Nederlandse Studie naar Depressie bij Ouderen (NESDO, <https://nesdo.onderzoek.io>). Deze studies zijn vergelijkbaar qua opzet en infrastructuur: beide studies zijn gericht op het onderzoeken van de oorzaken, kenmerken, en gevolgen van depressie (en angst). Het NESDA-onderzoek is gestart in 2004, en kent naast een basismeting ook een meting na twee, vier, zes en negen jaar. Het NESDO-onderzoek is gestart in 2007, en kent ook een meting na twee jaar en na zes jaar. Binnen dit proefschrift is gebruik gemaakt van gegevens van de basismetingen en de metingen na twee jaar. NESDA begon bij aanvang met 2.981 deelnemers; NESDO met 510. Het grootste verschil tussen de twee cohorten is het leeftijdsbereik. De NESDA-populatie bestaat uit proefpersonen tussen de 18 en de 65 jaar, terwijl de deelnemers van NESDO tussen de 60 en de 93 jaar zijn. Gecombineerd zijn deze cohorten bij uitstek geschikt om depressie gedurende de levensloop in kaart te brengen.

ONDERZOEKSRESULTATEN

In **Hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of er leeftijdsverschillen waren in de aanwezigheid van 30 verschillende depressieve symptomen en in drie symptoomclusters (stemmingssymptomen, cognitieve symptomen, en somatische/vegetatieve symptomen). Wij hebben dit onderzocht binnen de NESDA en NESDO populaties, bij 1.404 deelnemers in de leeftijd van 18 tot en met 88 jaar met een huidige diagnose van depressie. De bevindingen lieten zien dat de ernst van depressie voor alle leeftijden vergelijkbaar was. Toch waren 20 van de 30 symptomen sterker gerelateerd aan een jongere of juist oudere leeftijd. Op oudere leeftijden kwamen vroeg wakker worden, interesseverlies in seks, en slaapproblemen gedurende de nacht het meeste voor. Interpersoonlijke sensitiviteit (het onderkennen van gevoelens en behoeften van anderen en zich kunnen verplaatsen in anderen), zich geïrriteerd voelen, en te veel slapen waren symptomen die sterker gerelateerd waren aan een jongere leeftijd. Daarnaast was er een verschuiving waar te nemen in de symptoomclusters. Waar op jongere leeftijd vooral stemmingssymptomen aanwezig waren, werd een oudere leeftijd overwegend gekenmerkt door somatische symptomen. Lichamelijke gezondheid is dus niet alleen

een risicofactor voor het ontstaan van een depressie; de depressie zelf kan zich ook presenteren in de vorm van somatische symptomen. Deze bevindingen konden niet worden verklaard door de grotere mate van aanwezigheid van lichamelijke ziekten bij de oudere deelnemers in het onderzoek.

Vervolgens hebben we in **Hoofdstuk 3** onderzocht of leeftijd was gerelateerd aan verscheidene bekende risicofactoren voor het ontstaan van depressie. Hiervoor hebben we 2.215 NESDA- en NESDO-deelnemers in de leeftijd van 18 tot en met 93 jaar bestudeerd. Dit waren mensen met een huidige depressie of mensen die nog nooit een depressie hadden gehad. We hebben daarbij gekeken naar de volgende risicofactoren: sociaaleconomische status (opleiding in jaren en inkomen), persoonlijkheid (neuroticisme, extraversie, nauwkeurigheid, aangenaamheid en openheid), stressvolle gebeurtenissen (kindermishandeling en recente negatieve gebeurtenissen), sociale factoren (weinig sociale steun, eenzaamheid, geen partner hebben, en grootte van sociaal netwerk), leefstijl (alcoholgebruik, roken, gebrek aan lichamelijke inspanning), en gezondheid (BMI, pijn, en het aantal chronische ziekten). We hebben eerst gekeken of deze risicofactoren op bepaalde leeftijden vaker voorkwamen. Daarna hebben we onderzocht of deze risicofactoren sterker gerelateerd waren aan depressie op verschillende leeftijden. Ten eerste bleek dat alle risicofactoren op bepaalde leeftijden vaker voorkwamen dan op andere leeftijden. Ten tweede waren alle risicofactoren gerelateerd aan depressie, wat het belang van deze risicofactoren benadrukt. Echter een aantal risicofactoren was sterker geassocieerd met depressie op leeftijden waarbij de prevalentie van deze risicofactoren het laagst was. Gezondheidsproblemen (een hoog BMI, pijn, en chronische ziekten) kwamen het meeste voor bij mensen van 60 jaar en ouder, maar waren het sterkst gerelateerd aan depressie bij mensen van 18 tot en met 39 jaar.

In **Hoofdstuk 4** hebben we bekeken of het beloop van depressie gedurende twee jaar tijdens de levensloop verschilde. Deelnemers (N = 1.042, wederom van NESDA en NESDO en 18 tot en met 88 jaar oud) hadden in dit onderzoek een huidige diagnose van depressie. We hebben onderzocht of de volgende vier uitkomsten verschilden tussen verschillende leeftijdsgroepen: na twee jaar nog steeds een diagnose van depressie hebben, een chronisch beloop hebben ($\geq 80\%$ van de twee jaar symptomen hebben), tijd tot remissie, en verandering in de ernst van de depressie. Met toenemende leeftijd nam de kans op een ongunstig beloop toe: een grotere kans op een diagnose na twee jaar, op een chronisch beloop, een langere tijd tot remissie, en een kleinere afname in de ernst van depressie. Deze slechtere prognose bij ouderen kon slechts in beperkte mate worden verklaard door klinische, sociale, en gezondheidsfactoren waarvan ook bekend is dat zij het beloop van depressie verslechteren.

CONCLUSIE ONDERZOEKSVRAAG 1: Depressie op oudere leeftijd verschilt qua kenmerken, oorzaken en beloop van depressie op jongere leeftijd. Depressie bij ouderen kenmerkt zich door somatische symptomen en een ongunstiger beloop. Gezondheidsproblemen komen bij ouderen met een depressie vaak voor, maar zijn nog sterker gerelateerd aan depressie bij jongere volwassenen.

Nadat we hebben vastgesteld dat depressie op oudere (chronologische) leeftijd verschilt van depressie op jongere leeftijd, hebben we in **Hoofdstuk 5** bestudeerd of biologische leeftijd ook samenhang met depressie. Dit hebben we eerst alleen binnen NESDO, dus een onderzoekspopulatie met alleen ouderen (60-93 jaar, N = 483), onderzocht. We hebben daarbij onderzocht of mensen met een huidige depressie kortere telomeren hadden dan mensen die nog nooit een depressie hadden gehad. Daarnaast keken we of binnen mensen met een depressie kenmerken van die depressie samenhangen met telomeerlengte. Telomeerlengte bleek niet samen te hangen met depressie bij ouderen. Personen met en zonder een depressie hadden ongeveer dezelfde telomeerlengte. Daarnaast was telomeerlengte niet gerelateerd aan de ernst van depressie, duur van de langste episode, leeftijd waarop depressie voor het eerst voorkwam, co-morbide angststoornissen, symptomen van de angststoornis, apathie, antidepressivagebruik, gebruik van benzodiazepinen, cognitief functioneren en kindermishandeling. Depressie op latere leeftijd was dus niet geassocieerd met biologische leeftijd, terwijl de relatie tussen biologische leeftijd en depressie in voorgaande onderzoeken bij jongere volwassenen wel meermaals is aangetoond. Mogelijk hebben zo veel factoren gedurende het leven effect op telomeerlengte, waardoor het individuele effect van depressie op deze leeftijd niet meer zichtbaar is.

Daarna hebben we in **Hoofdstuk 6** op een soortgelijke manier gekeken of psychosociale stress, in de kindertijd of recent, samenhang met telomeerlengte. Dit hebben we onderzocht bij 496 deelnemers in de leeftijd van 60 tot en met 93 jaar van de NESDO-studie. Hierbij vonden we dat kindermishandeling, recente negatieve gebeurtenissen en eenzaamheid niet gerelateerd waren aan telomeerlengte. Negatieve gebeurtenissen in de kindertijd (anders dan kindermishandeling) lieten een zwakke relatie met telomeerlengte zien. Al met al kunnen we concluderen dat telomeerlengte op oudere leeftijd niet samenhangt met psychosociale stress. Ook dit zou kunnen komen door de cumulatieve blootstelling aan factoren die schadelijk zijn voor telomeren. Een alternatieve verklaring is dat de mensen waarvan de telomeren het meeste zijn aangetast als gevolg van psychosociale stress, eerder zijn overleden waardoor zij geen deel uitmaakten van onze onderzoekspopulatie.

Ten slotte hebben we in **Hoofdstuk 7** onderzocht of biologische leeftijd, wederom in de vorm van telomeerlengte, geassocieerd was met het beloop van depressie. Hiervoor zijn dezelfde uitkomsten en proefpersonen gebruikt als in **Hoofdstuk 4**. Proefpersonen kwamen dus vanuit zowel NESDA als NESDO en waren 18 tot en met 88 jaar oud (N = 1.023). In plaats van chronologische leeftijd was telomeerlengte de voorspeller. Telomeerlengte vertoonde geen samenhang met de meeste beloopuitkomsten. Het effect van chronologische leeftijd op het beloop van depressie kon dus niet worden verklaard door biologische leeftijd.

CONCLUSIE ONDERZOEKSVRAAG 2: In tegenstelling tot chronologische leeftijd, lijkt biologische leeftijd geen rol te spelen bij de kenmerken, de oorzaken, en het beloop van depressie bij ouderen.

DISCUSSIE

Depressie bij mensen met een hogere chronologische leeftijd verschilt van depressie op jongere leeftijd. Doordat de depressie zich op oudere leeftijd vaker somatisch presenteert, loopt men het risico om depressie diagnoses over het hoofd te zien als deze symptomen simpelweg worden toegeschreven aan veroudering of ziektes. Het is daarom belangrijk om na te gaan of deze symptomen onderdeel zouden kunnen zijn van een depressie. Dit pleit voor een multidisciplinaire behandeling, waarbij bijvoorbeeld ook medische problemen worden aangepakt en meerdere zorgprofessionals samenwerken. Het feit dat gezondheidsproblemen het sterkst gerelateerd waren aan depressie op jongere leeftijd, suggereert dat adequate ondersteuning bij het omgaan met deze problemen op jongere leeftijd wenselijk is. Het beloop van depressie is ongunstiger met toenemende leeftijd, maar het is nog onduidelijk welke factoren hier de grootste bijdrage aan hebben. Dit dient in vervolgonderzoek verder te worden onderzocht. Biologische leeftijd, gerepresenteerd door telomeerlengte, kon niet worden aangewezen als een verklarende factor. Al met al bleek de klinische relevantie van telomeerlengte bij depressie op oudere leeftijd verwaarloosbaar.

Wanneer we op zoek gaan naar een nieuwe garderobe, kopen wij kleding die precies bij ons lichaam past - mensen zijn er immers in alle soorten en maten. Toch lijken het diagnostisch proces en de behandeling van depressie grotendeels vergelijkbaar te zijn bij verschillende populaties. Dit proefschrift toont aan dat er ook een behoefte is aan een op maat gemaakte aanpak voor depressie, die in verschillende levensfasen past bij onze geest.