

Samenvatting

Algemene introductie

Depressie en angststoornissen zijn veelvoorkomende psychiatrische ziekten die een hoge ziektelast veroorzaken. Ze vormen risicofactoren voor hart- en vaatziekten (HVZ). Ook HVZ veroorzaken veel ziektelast door verlies van kwaliteit van leven en een bekorte levensduur. Deze feiten samen tekenen de relevantie van onderzoek naar psychische en vasculaire gezondheid. Voor veel mensen is een klinische uiting van vaatschade, zoals een hartinfarct of beroerte, het eerste teken van aanwezigheid van HVZ, terwijl veranderingen in structuur en functie van de slagaders die HVZ voorspellen al in een vroeg stadium kunnen worden gemeten. Er zijn verschillende indicatoren van (subklinische) vaatschade meetbaar. Deze onderscheiden zich van elkaar onder andere in het stroomgebied, d.w.z. de organen die zij van bloed voorzien, en het onderliggend pathofysiologisch proces. Atherosclerose of vaatvernauwing is het proces waarbij vette stoffen en kalkdeeltjes zich ophopen door beschadigingen in de slagaderwand. Hierdoor komt er minder bloed – en dus minder voedsel en zuurstof – bij de organen en weefsels. Arteriosclerose of vaatstijfheid wijst op een toenemend gebrek aan elasticiteit van de vaatwand, waardoor de kans op beschadigingen groter wordt en het hart gehinderd wordt in zijn pompfunctie. Zowel vaatvernauwing als vaatstijfheid voorspelt HVZ verschijnselen zoals een hartinfarct of beroerte.

Eerdere studies naar depressie of angst en subklinische vaatschade hebben tot op heden inconsistente gegevens opgeleverd. Ook waren veel studies klein qua opzet en daardoor beperkt in het adequaat corrigeren voor mogelijke verstorende factoren en het onderzoeken van de invloed van ziekteaspecten van depressie en angststoornissen. Verder hebben onderzoeken tot nu toe zelden depressie en angst tegelijkertijd onderzocht en is angst sowieso veel minder onderzocht in samenhang met subklinische HVZ. Dit proefschrift heeft als doel bij te dragen aan de kennis over de samenhang tussen depressie, angst en HVZ. De hoofdvraag luidt: Gaat de aanwezigheid van een depressie of angststoornis of specifieke ziekteaspecten samen met meer subklinische vaatschade? Daarnaast wordt onderzocht of psychische stress samenhangt met atherosclerose; of leefstijl en hypothalamus-hypofyse-bijnier as reactiviteit een rol speelt in een mogelijk verband tussen psychische en vasculaire gezondheid; en of een depressie of angststoornis samengaat met klinische HVZ.

Huidige depressie en/of angststoornis en vaatvernauwing in de benen

In hoofdstuk 2 vergeleken we het voorkomen van vaatvernauwing in de benen tussen mensen met en zonder een depressieve of angststoornis. We onderzochten dit in 2717 deelnemers aan de NESDA basismeting. De leeftijd van de deelnemers varieerde van 18 tot 65 jaar en niemand was eerder gediagnosticeerd met hart- en vaatziekten. Met behulp van de zogenaamde enkel-arm index werd bepaald of bij de deelnemers sprake was van aderverkalking in de benen. Dit is een maat die gebaseerd is op de systolische bloeddruk (bovendruk) gemeten in de enkel en de arm. Wanneer de enkelbloeddruk lager is dan die in de arm (enkel-arm index ≤ 0.9) wijst dit op een verminderde bloedtoevoer in de benen door vernauwing van de slagaders. 1619 deelnemers hadden in het jaar voorafgaand aan de meting (huidig) een depressieve en/of angststoornis en 496 deelnemers ooit daarvoor (hersteld). Daarnaast was er een gezonde controle groep van 602 personen zonder

geschiedenis van een depressieve of angst stoornis.

Deelnemers met een huidige depressie of angststoornis hadden, vergeleken met gezonde proefpersonen, bijna 3 maal vaker slagaderverkalking in de benen. Het maakte daarbij niet uit wat de precieze ernst of duur van de depressie- of angstklachten was en of de deelnemers al dan niet antidepressiva gebruikten. Geen verhoogd risico werd gevonden voor mensen met een herstelde depressie of angststoornis in het verleden. Dit kan komen doordat achteraf gestelde diagnoses minder betrouwbaar zijn, of doordat de huidige onderzoeksgroep juist ook de meer chronisch depressieve en angstige mensen omvat. De resultaten suggereren dat niet alleen de aanwezigheid van een depressie maar ook van angststoornissen het risico op slagaderverkalking verhoogt.

Laat-ontstane depressie en vaatwanddikte van de halsslagaders

In hoofdstuk 3 onderzochten we of vaatwanden van mensen met een depressie of angststoornis dikker waren dan die van controles. Verdikkingen in de vaatwand, bijvoorbeeld door beschadigingen waarin zich cholesterol, bloedplaatjes en kalk ophopen, kunnen zorgen voor verstopping of andere narigheid wanneer er een deel van die verdikking losschiet en in de bloedbaan terecht komt. Met behulp van een echo werden de halsslagaders in beeld gebracht bij 649 deelnemers aan de NESDA 2-jaarsmeting. Vervolgens werd de vaatwand (intima-media) dikte en de aanwezigheid van plaatselijke ophopingen (plaques) geregistreerd.

Over het algemeen was er geen verschil in dikte van de wand tussen 470 deelnemers met een huidige of herstelde depressie of angststoornis en 179 controles. Ook een grotere ernst en langere duur van depressie of angstsymptomen leken geen risicofactor voor vaatvernauwing. Echter, binnen de groep van mensen die ooit een depressie hadden gehad, maakte het uit wanneer die depressie voor het eerst ontstaan was. Hoe later de ontstaansleeftijd van een eerste depressie, des te groter de kans dat er sprake was van verdikking in de vaatwand. Vervetting van de vaatwanden is een proces dat zich uitstrekt over tientallen jaren. Het lijkt er daarom méér op dat vaatvernauwing een risicofactor kan zijn voor depressie dan andersom. Op basis van eerder onderzoek denken we dat dit misschien komt doordat vaatvervetting en ophopingen dan ook in die delen van de hersenen te vinden zijn, die betrokken zijn bij onze emoties en het bijsturen daarvan. Het kan dus zo zijn dat ongezonde vaten iemand kwetsbaarder maken om een depressie te ontwikkelen.

Huidige depressie en/of angststoornis en vaatstijfheid

In hoofdstuk 4 bekeken we of depressie en angst en specifieke kenmerken van deze stoornissen in verband stonden met vaatstijfheid. Vaatstijfheid maakt de kans op beschadigingen in de vaatwand groter en maakt het voor het hart moeilijker om het bloed rond te pompen. De locale elasticiteit in de halsslagader (distensibiliteits-coëfficiënt) werd gemeten met een echo en de centrale vaatstijfheid rond het hart (augmentatie index) werd geschat met een tonometer op basis van uitzettingen van de polsslagader. De analyses zijn gebaseerd op 618 deelnemers aan de NESDA 2-jaarsmeting, van wie 29% een huidige (in de maand voor NESDA interview) depressie of angst diagnose had, 44% had een herstelde

depressie of angststoornis en 27% bestond uit controle personen zonder depressieve of angststoornis ooit.

Deelnemers met een huidige diagnose voor depressie en/of angst lieten over het algemeen een grotere centrale vaatstijfheid zien dan controles. Mensen die in het verleden een depressieve of angstige episode gehad hadden maar daarvan hersteld waren, verschilden niet van controles. Het lijkt er daarom op dat vaatstijfheid een tijdelijk fenomeen is dat weer verdwijnt wanneer de stemming en/of angstgevoelens opklaren. Ook lijkt er sprake te zijn van een zogenaamd dosis-response effect: naarmate er meer depressieve of angstsymptomen aanwezig waren en de klachten langer duurden, was er een grotere centrale vaatstijfheid te zien. Op de maat voor halsslagaderstijfheid vonden we geen verschillen tussen depressie/angst- en controlegroepen. Dit kan erop wijzen dat bepaalde stroomgebieden (vooral centraal, kransslagaders) sneller verouderen dan andere die zich verder van het hart bevinden.

Angst geneigdheid, halsslagadervernauwing en vaatstijfheid

Hoofdstuk 5 beschrijft of cognitieve kwetsbaarheid ('sensitiviteit') voor depressie of voor angst samenhangt met subklinische HVZ. Hiervoor maakten we gebruik van gegevens van 635 deelnemers aan de NESDA 2-jaarsmeting. Depressieve en angststoornissen komen vaak samen voor en kunnen deels dezelfde symptomen hebben. Omdat onderzoek naar HVZ risico zich tot nu toe bovendien veelal richtte op depressie óf angst, is het niet helder wat de drijvende kracht is achter het verhoogde risico in mensen met depressieve en/of angststoornissen. Depressie sensitiviteit meet in welke mate mensen geneigd zijn op een sombere bui te reageren met hopeloosheid, acceptatie, agressie, controle, risk aversie of piekeren. Angst sensitiviteit duidt op de geneigdheid om angstgerelateerde sensaties (bijv. hoge hartslag, concentratieproblemen, blozen) te interpreteren als alarmerend of bedreigend in fysieke, psychologische of sociale zin. Halsslagader wanddikte, plaque aanwezigheid en centrale vaatstijfheid waren de uitkomstmaten van subklinische HVZ.

Afgezien van een tendens die suggereert dat een hogere agressie reactiviteit samenhangt met de aanwezigheid van plaques in de halsslagader, was geen van de depressie sensitiviteitsmaten geassocieerd met subklinische HVZ. Degenen die aangaven sterk angstgeneigd te zijn in reactie op lichamelijke en cognitieve sensaties vertoonden zowel een hoger plaque risico als een grotere vaatstijfheid. Angst sensitiviteit lijkt een onderliggende factor die de in hoofdstuk 4 beschreven bevinding van vaatstijfheid in huidige depressieven of angstigen helpt verklaren. Uit deze studie komt dus naar voren dat angst sensitiviteit – meer dan depressie geneigdheid – samenhangt met een verhoogd HVZ risico.

Psychische stress en kransslagaderverkalking

In hoofdstuk 6 onderzochten we of blootstelling aan psychische stress (huidig dan wel langdurig) samenhangt met verkalking de kransslagaders. Ook werd gekeken of reactiviteit van het stresshormoon cortisol in stressvolle situaties hierbij een rol speelt. We analyseerden gegevens van de Heart Scan Study (Londen, Groot Brittannië) die zich baseert op het Whitehall II cohort. 527 gezonde mannen en vrouwen zonder HVZ of depressie in

voorgeschiedenis - in de leeftijd van 53 tot 76 jaar kwamen voor een extra laboratorium onderzoek. Er werd een hartscan gemaakt om de mate van verkalking in de vaten rond het hart te bepalen en de cortisol concentratie in speeksel werd gemeten voor en na stress-taken. Ook kregen deelnemers een vragenlijst over hun psychisch functioneren (nervus, somber, kalm, blij) in de afgelopen maand. Voor langdurige blootstelling aan psychische stress werden de gegevens van vijf eerdere vragenlijst afnamen in 15 jaar voor de hartscan hieraan toegevoegd en gemiddeld.

Naarmate deelnemers een langdurig slechtere psychische gezondheid rapporteerden, werd het risico op ernstige kransslagaderverkalking hoger. Huidige psychische stress hing niet samen met verkalking. Verder was psychische stress over het algemeen niet geassocieerd met hogere cortisol stress-activiteit. Echter, de langdurig gestressten die wel sterk hormonaal reageerden op stresstaken hadden het grootste risico op ernstige verkalking in de vaten rond het hart; vergeleken met diegenen die langdurig 'beter in hun vel zaten' en ook niet met een cortisol-piek reageerden op stresstaken hadden zij 8 keer vaker ernstige kransslagaderverkalking. Langdurige psychische stress hing overigens niet samen met matige verkalking. Dit kan erop wijzen dat het ervaren van psychische stress eerder invloed heeft op een sneller beloop dan op het ontstaan van atherosclerose.

Huidige angststoornis (en depressie) en hart- en vaatziekten

In hoofdstuk 7 werden gegevens van de NESDA basismetingsanalyse geanalyseerd om te onderzoeken of hart- en vaatziekten vaker voorkomen bij mensen met een depressie en/of angststoornis in vergelijking met controle personen. Daarnaast werd bestudeerd of specifieke kenmerken van deze stoornissen samenhangen met hart- en vaatziekten. Hart- en vaatziekten werden vastgesteld op basis van zelfrapportage en het gebruik van hartmedicatie en vervolgens onderverdeeld in beroertes en ziekten van de kransslagaders (angina pectoris, hartinfarct, angiografie, bypass). Aan het onderzoek deden 2315 mensen mee met een depressie of angststoornis in het afgelopen jaar (huidig) of eerder in het leven en 492 controlepersonen. Verschillende klinische kenmerken werden gemeten, zoals het subtype depressie of angst, ernst en duur van de klachten en het gebruik van depressie of angstmedicatie.

Personen met een huidige angststoornis bleken ongeveer 3 keer vaker een ziekte van de kransslagaders te hebben. Voor mensen met alleen een angststoornis was dit 2.7 keer zo vaak, voor mensen met een angststoornis én een depressieve stoornis was dit 3.5 keer zo vaak. Er werd geen verband gevonden met beroertes. Ook hadden mensen met alleen een huidige depressie of met een depressie of angststoornis in het verleden niet vaker een hartziekte. Personen met meer ernstige depressieve of angstklachten hadden het vaakst een ziekte van de kransslagaders. Voor geen van de ander klinische kenmerken werd een verband met hart- en vaatziekten aangetoond. Uit deze studie onder mensen met depressie en/of angst blijkt dus dat vooral mensen met angststoornissen vaker een ziekte van de kransslagaders hebben.

Algemene discussie

In het kort laten de resultaten gepresenteerd in dit proefschrift zien dat de aanwezigheid van een depressie maar ook van een angststoornis samengaat met een verhoogde kans op subklinische HVZ. Iets specifieker, vaatvernauwing in de benen en een verhoogde centrale vaatstijfheid wordt vaker gevonden in mensen met een huidige depressie of angststoornis, vergeleken met gezonde controles. Klinische HVZ wordt vooral vaker gevonden in mensen met een huidige angststoornis, maar een additionele depressie verhoogt de kans nog verder. Tevens werd enig bewijs gevonden voor een dosis-respons verband: naarmate er meer depressieve of angstsymptomen aanwezig waren of mensen langer onderhevig waren aan psychische stress, was er een toegenomen centrale vaatstijfheid of toegenomen coronaire verkalking te zien en was de kans op HVZ groter. Niet in alle stroomgebieden is de samenhang tussen psychische en vasculaire gezondheid hetzelfde: in het cerebrovasculaire gebied vinden we geen verband tussen depressie, angst en (sub-) klinische HVZ, hoewel specifiek laat-ontstane depressies wel geassocieerd zijn met een verdikte halsslagaderwand. Het is niet waarschijnlijk dat een ongezonde leefstijl de directe oorzaak is van de vaatschade in depressieve of angstige deelnemers. Leefstijlfactoren, die op zichzelf samenhangen met vaatschade, verklaarden bij correctie niet de gevonden verbanden.

Vanwege het hoofdzakelijk cross-sectionele karakter van de beschreven studies mogen geen conclusies worden getrokken over de causaliteit van de gevonden samenhang tussen psychische en vasculaire gezondheid. De bevindingen lijken evenwel te impliceren dat bijhouden van het cardiovasculair profiel bij depressieve of angstige patiënten geen overbodige luxe is: of het nu gaat om atherosclerose of vaatstijfheid, zij zijn een hoogrisicogroep.