

Nederlandse samenvatting

VERVROEGDE VEROUDERDOM

Overdag niet geslapen. In de nacht op slaap gewacht.
Daarna op de slaap gejaagd, iets van bijna niets met een
zware vacht. Mank gejaagd op deze slaap, zonder stok of
stalen speer. Ben ik dan geworden: een verwelkte homp

vlees-bloem in wat jaren korte tijd? Een dichter met de
lege pen en het lege vel, in het lege zeelicht. Een visnet
voor het niet eens meer kunnen vangen van mijn laatste
ademstoot. Ik ben het lijf kwijt van de man die stenen

tonnen water sleepte door het zand van een nooit aan
iemand beloofd land. Ik sleepte om het slepen. Dat was
dagelijks brood, dat was leven. Maar vervroegde verouderdom
is nu mijn heden. Of helemaal niet? Is er gewoon tijd plus tijd

voorbij gegaan, zoals dat hoort bij goed werkende luchtwegen?
Overdag niet geslapen. In de nacht op slaap gewacht, zoals
velen, velen. En ook als dichters aan de dood gedacht. In zeelicht
struikelt mijn wenende jonge ik en jammert om het wenen.

- Rogi Wieg, *Afgekapt dichtwerk* (2014)

Nederlandse samenvatting

Wat zijn stemmings- en angststoornissen?

Stemmings- en angststoornissen zijn veelvoorkomende psychiatrische aandoeningen. Tussen de 15 en 20 procent van de bevolking wordt ooit in zijn leven getroffen door een stemmings- of angststoornis, en beide type stoornissen komen bij vrouwen ongeveer twee keer zo vaak voor dan bij mannen. De Wereldgezondheidsorganisatie (*World Health Organization*, WHO) heeft vastgesteld dat mensen met een stemmings- of angststoornis een grote ziektelast ervaren, en met name depressie wordt gezien als een van de grootste problemen voor de volksgezondheid.

In dit proefschrift hebben we gekeken naar twee type stemmingsstoornissen, namelijk depressie en dysthymie, en vier verschillende angststoornissen: paniekstoornis, sociale fobie, agorafobie en gegeneraliseerde angststoornis (GAS). Symptomen van deze aandoeningen staan beschreven in het diagnostische handboek van de psychiatrie: *the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, kortweg de DSM. Een depressie wordt gekenmerkt door het hebben van een sombere stemming en een duidelijk gebrek aan interesse gedurende het grootste deel van de dag en voor tenminste twee aaneengesloten weken. Daarnaast is er vaak sprake van vermoeidheid, slaapproblemen, verlaagde of juist verhoogde eetlust, concentratieproblemen, schuldgevoelens of het gevoel waardeloos te zijn en gedachten aan de dood of aan zelfdoding. Een mildere maar vaak langdurigere vorm van depressie is dysthymie. Personen met een dysthyme stoornis hebben een aanhoudende (milde) sombere stemming voor tenminste twee jaar. Een paniekstoornis wordt gekenmerkt door het regelmatig optreden van paniekaanvallen. Paniekaanvallen zijn kortdurende maar zeer sterke angstaanvallen met kenmerken als een verhoogde hartslag, ademhalingsproblemen, overmatig transpireren en daarnaast een gevoel van vervreemding of verdoving. Vaak gaan mensen met paniekaanvallen situaties uit de weg waarin ze mogelijk opnieuw een aanval zouden kunnen krijgen. Het hebben van een paniekstoornis gaat daarom vaak gepaard met agorafobie, de angst om zich in situaties te begeven die onbekend zijn of onveilig voelen, zoals open plekken, winkelcentra of het openbaar vervoer. Personen met een sociale fobie zijn juist erg angstig voor sociale situaties waarin ze het gevoel hebben dat de aandacht op hen gericht is. Actief deelnemen aan een vergadering of naar een feestje gaan bijvoorbeeld. Maar ook een praatje maken met een onbekende kan een overweldigende angst en een verhoogd zelfbewustzijn opleveren. Tenslotte, GAS is een aandoening waarin mensen zich extreem veel zorgen maken, waarbij de frequentie en intensiteit van de zorgen niet in verhouding staan tot de feitelijke bron. Mensen met GAS zijn vaak vermoeid, hebben slaapproblemen, zijn sneller geïrriteerd en voelen zich constant gespannen. Onderzoek heeft laten zien dat de meerderheid van de mensen met een depressie ook een

angststoornis heeft, en vice versa. Dit kan deels worden verklaard door de overlappende symptomen, zoals gespannen of vermoeid zijn, maar ook doordat beide typen stoornissen een vergelijkbare etiologie hebben. Daarnaast is het hebben van zowel stemmings- als angststoornissen geassocieerd met ontregelingen in het lichaam, bijvoorbeeld in het immuunsysteem of het autonome zenuwstelsel.

Lichamelijke gevolgen van stemmings- en angststoornissen

Het hebben van een depressie of een angststoornis heeft niet alleen psychische gevolgen maar ook gevolgen voor de lichamelijke gezondheid. Personen met stemmings- of angststoornissen hebben een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van verschillende ouderdomsziekten zoals hart- en vaatziekten, diabetes, de ziekte van Alzheimer en kanker. Daarnaast is bekend dat mensen met een psychiatrische aandoening gemiddeld eerder overlijden dan personen van dezelfde leeftijd zonder psychiatrische voorgeschiedenis. Er zijn verschillende verklaringen opgeworpen voor deze verbanden, bijvoorbeeld een ontregeling van biologische stresssystemen in personen met depressie of angst. Het is inderdaad zo dat er bij mensen met een stemmings- of angststoornis een verhoogde activiteit van het immuunsysteem wordt gevonden. Daarnaast worden ook hogere niveaus van het stresshormoon cortisol en ontregelingen in het autonome zenuwstelsel zoals een verhoogde hartslag gevonden. Deze ontregelingen zouden ervoor kunnen zorgen dat het lichaam sneller slijt. Een interessante vraag die deze bevindingen dan ook oproept is of mensen met een depressie of een angststoornis biologisch sneller verouderen. Deze vraag is het uitgangspunt van dit proefschrift.

Hoe wordt biologische veroudering gemeten?

Biologische veroudering kan worden gedefinieerd als een levenslange opeenstapeling van schade aan weefsel, cellen en moleculen in het lichaam. Het lichaam kan een zekere mate van schade verdragen, maar teveel beschadiging leidt tot lichamelijke achteruitgang, bijvoorbeeld in de vorm van ouderdomsziekten. Een maat voor biologische - of cellulaire - veroudering, die de laatste jaren steeds vaker wordt gebruikt is telomeerlengte. Telomeren, van de Griekse woorden *telos* (end) en *meros* (part), zijn herhalende DNA sequenties aan het uiteinde van chromosomen. Telomeren bestaan uit dezelfde DNA bouwstenen als genen, waar genetische informatie in opgeslagen ligt, maar coderen zelf nergens voor. Telomeren hebben een andere functie, namelijk het beschermen van het DNA in de chromosomen. Met elke celdeling, waarbij de chromosomen gekopieerd worden, wordt telkens het uiteinde van de telomeer niet helemaal gekopieerd. Hoe ouder een persoon, hoe vaker een cel zich gedeeld heeft, en dus hoe korter de telomeren (zie evt. de figuren op pagina 16 en 142). Als telomeren een kritieke korte lengte bereiken

kunnen ze hun beschermende functie niet meer goed uitvoeren, waardoor de cel zijn functie verliest of zichzelf vernietigt. Epidemiologische studies laten zien dat het hebben van een gemiddelde korte telomeerlengte, vaak gemeten in witte bloedcellen, is geassocieerd met verschillende lichamelijke (ouderdoms)ziekten en andere biologische ontregelingen. Verkorting van telomeren kan worden tegengegaan door het cellulaire enzym telomerase, dat DNA bouwstenen toevoegt aan de uiteinden van de telomeer zodat deze hun lengte behouden (zie figuur op pagina 143). Onder andere geslachtscellen en stamcellen hebben veel telomerase. De meeste lichaamscellen hebben echter onvoldoende telomerase om hun telomeerlengte te behouden, waardoor de gemiddelde telomeerlengte achteruit gaat met leeftijd. Naast telomeerlengte zijn er nog andere maten voor biologische veroudering. Een daarvan is de werking van mitochondriën, kleine cellichamen met hun eigen DNA die een belangrijke rol spelen in de energieproductie van de cel. Bij de energieproductie komen reactieve zuurstofdeeltjes vrij die schade kunnen veroorzaken aan het mitochondriaal DNA. De meeste hoofdstukken van dit proefschrift gaan uit van telomeerlengte als maat voor cellulaire veroudering. In hoofdstuk 9 van dit proefschrift wordt daarnaast ook mitochondriaal DNA meegenomen.

Doelen van dit proefschrift

Zoals genoemd is de belangrijkste vraag van dit proefschrift in hoeverre mensen met een depressie of een angststoornis aanwijzingen laten zien voor een snellere biologische veroudering. Deze vraag is op te delen in een aantal subdoelen. Het eerste doel was om te onderzoeken of mensen met een depressie of met één van de vier geïnccludeerde angststoornissen kortere telomeerlengte hebben dan een controlegroep zonder psychiatrische stoornis. Een tweede doel was te bekijken in hoeverre risicofactoren voor het ontwikkelen van een depressie of angststoornis, namelijk trauma in de jeugd en meer recente stressvolle levensgebeurtenissen, geassocieerd zijn met telomeerlengte. Het derde doel was om meer inzicht te krijgen in hoe telomeerlengte over tijd verloopt en of de mate van verandering, bijvoorbeeld de snelheid van het verkorten, samenhangt met het beloop van de psychiatrische aandoeningen over tijd. Het vierde en laatste doel was om te onderzoeken welke mechanismen onderliggend zijn aan een eventueel verband tussen telomeerlengte en depressie en angststoornissen. Hierbij kan gedacht worden aan leefstijlfactoren zoals roken, drinken en bewegen, maar ook fysiologische ontregelingen, waarvan we weten dat die aanwezig zijn in mensen met een depressie of angststoornis, kunnen mogelijk een deel van het verband verklaren.

Studiepopulaties in dit proefschrift

Dit proefschrift bevat data van drie grote observationele studies. Veruit het meeste onderzoek in dit proefschrift is gedaan met data van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). NESDA is een grote psychiatrische cohortstudie met 2981 deelnemers tussen de 18 en 65. Op de basismeting hadden 1700 personen een huidige depressieve of angststoornis, daarnaast hadden 626 deelnemers een stoornis die weer opgeklaard was (“in remissie”) en 655 personen hadden nooit in hun leven een psychiatrische stoornis gehad. Het doel van NESDA is het in kaart brengen van het beloop en de gevolgen van depressieve en angststoornissen. Sinds de basismeting in 2004-2007 is een groot deel van de deelnemers opnieuw gemeten na twee, vier en zes jaar. Een tweede cohort is de Nederlandse Studie naar Depressie bij Ouderen (NESDO), een studie naar depressie bij ouderen tussen de 60 en 93 jaar. NESDO bevat 378 deelnemers met een depressie en 132 gezonde controles. Het laatste cohort is de Amerikaanse *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) studie, een onderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten. CARDIA is gestart in 1985 met 5115 deelnemers tussen de 18 en 30. Sindsdien is deze groep mensen elke vijf jaar opnieuw gemeten. In dit proefschrift gebruiken we data van jaar 15, 20 en 25.

Belangrijkste bevindingen van dit proefschrift

Het eerste doel van dit proefschrift was om de samenhang te onderzoeken tussen telomeerlengte en depressieve en angststoornissen op één tijdstip. In **Hoofdstuk 2** vonden we dat 1095 deelnemers van de NESDA studie met huidige depressie kortere telomeren hadden dan 510 gezonde controles. Daarnaast had ook de groep met een depressie in remissie significant kortere telomeren dan de gezonde controles. Binnen de groep met mensen met een huidige depressie hadden diegenen met de meest ernstige depressieve symptomen en de langste duur van de symptomen, de kortste telomeerlengte. Dit duidt op een dosis-response effect: hoe ernstiger en langer de duur van de depressie, hoe korter de telomeren. **Hoofdstuk 3** beschrijft eenzelfde soort studie in de NESDA populatie maar nu over angststoornissen. Deze studie liet zien dat 1283 deelnemers met een huidige paniekstoornis met agorafobie, sociale fobie en GAS kortere telomeren hadden dan 582 gezonde controles. Telomeerlengte van personen met een angststoornis in remissie, echter, verschilde niet van de controlegroep. Dit is in tegenstelling tot de bevindingen van Hoofdstuk 2. Nader onderzoek liet zien dat de groep met een angststoornis in remissie gemiddeld achttien jaar geleden een angststoornis had, terwijl de groep in Hoofdstuk 2 gemiddeld vijf jaar geleden herstelde van een depressie. Daarnaast had de groep met een angststoornis in remissie minder restsymptomen dan de groep met een depressie in remissie. In **Hoofdstuk 4** bekeken we de relatie tussen

depressie en telomeerlengte in ouderen die deelnamen aan de NESDO studie. Er was geen verschil in telomeerlengte tussen 355 mensen met een depressie en 128 controle deelnemers. Ook andere depressiekenmerken zoals duur, ernst en beginleeftijd waren niet gerelateerd aan telomeerlengte. Een mogelijke verklaring is dat op een oudere leeftijd de aanwezigheid van lichamelijke ziekten of andere schade opgelopen gedurende de levensduur, bijvoorbeeld door ongezond leven, ervoor zorgen dat het effect van depressie *alleen* op telomeerlengte niet meer detecteerbaar is. Andere verklaringen zijn dat depressie op oudere leeftijd zich anders presenteert dan in jongere volwassenen of dat door het zogenaamde *healthy survivor effect* juist de mensen met de meest ernstige depressies gedurende hun leven niet deelnamen aan NESDO. Het laatste hoofdstuk behorende bij eerste doel is **Hoofdstuk 5**, waarin een meta-analyse beschreven staat: een onderzoek naar de relatie tussen telomeerlengte en verschillende psychiatrische aandoeningen waarbij zoveel mogelijk onderzoeken worden samengevoegd om zo een accuratere uitkomst te verkrijgen. In dit onderzoek is data verzameld van 32 studies met 5289 psychiatrische patiënten en 9538 controles. Gemiddeld genomen had de psychiatrische groep gemiddeld een kortere telomeerlengte dan de controlegroep. In sub-analyses bleek dit effect met name te gelden voor depressieve stoornissen, angststoornissen en specifiek ook posttraumatische stress stoornis, en in mindere mate voor bipolaire en psychotische stoornissen. Dit kan ook komen doordat nog relatief weinig studies naar telomeerlengte in personen met de laatste twee type stoornissen hebben gekeken.

Het tweede doel van dit proefschrift was om de relatie tussen psychosociale stress en telomeerlengte te onderzoeken. In **Hoofdstuk 6** onderzochten we deze relatie in 2936 deelnemers van NESDA. Stressvolle gebeurtenissen in de jeugd, zoals het verliezen van een ouder, mishandeling of verwaarlozing, waren niet geassocieerd met telomeerlengte op volwassen leeftijd. We vonden echter wel dat het recenter meemaken van stressvolle gebeurtenissen, zoals een scheiding of het verliezen van een baan, was geassocieerd met het hebben van kortere telomeren. Mensen die deze stressvolle gebeurtenissen hadden meegemaakt tot vijf jaar geleden hadden kortere telomeerlengte dan mensen zonder stressvolle gebeurtenissen. Als de gebeurtenissen echter langer dan zes jaar geleden waren voorgevallen, was er geen effect op telomeerlengte meer. We vonden dus dat hoe recenter de psychosociale stress, hoe sterker de relatie met kortere telomeren.

Het derde doel was om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen telomeerlengte en depressie en angststoornissen over tijd. In **Hoofdstuk 7** vragen we ons in een overzichtspaper af in hoeverre de kortere telomeerlengte die gevonden wordt bij mensen met een psychiatrische aandoening permanent of juist omkeerbaar is. Dieronderzoek laat zien dat verkorting van telomeerlengte tot op zekere hoogte omkeerbaar is, dus dat telomeren zich weer kunnen herstellen. Het is echter onduidelijk in hoeverre dit vertaald

kan worden naar menselijke populaties. **Hoofdstuk 8** onderzoekt deze vraag in deelnemers van NESDA, waarvan telomeerlengte werd gemeten van 2936 mensen op baseline en 1883 mensen bij de zes-jaarsmeting. We vonden dat mensen met een depressie of angststoornis gemiddeld een kortere telomeerlengte hadden, zowel met een huidige diagnose of een diagnose in remissie. We vonden echter geen samenhang tussen veranderingen in psychiatrische status en veranderingen in telomeerlengte over de zes jaar. Met andere woorden, mensen die van hun depressie of angststoornis herstelden bleven kortere telomeren houden, en mensen met een chronische depressie over zes jaar gingen niet sneller achteruit. Eenzelfde resultaat werd gevonden in **Hoofdstuk 9** waarin we data op drie tijdstippen over 10 jaar tijd bekeken van 977 personen uit de CARDIA studie. Mensen met meer depressieve klachten hadden kortere telomeren, maar we vonden geen associatie tussen veranderingen in het niveau van depressieve klachten binnen een persoon en parallelle veranderingen in telomeerlengte. Ook hebben we de omkeerbaarheid van verkorte telomeren niet kunnen aantonen met deze twee studies die mensen over zes en tien jaar volgden. Dit duidt erop dat de relatie tussen telomeerlengte en depressie dus niet erg dynamisch is. In **Hoofdstuk 9** hebben we naast telomeerlengte ook gekeken naar het aantal kopieën van mitochondriaal DNA in relatie tot depressie. Deze marker voor cellulaire veroudering was in de data van de CARDIA studie niet geassocieerd met depressieve symptomen.

Het laatste doel van dit proefschrift was om te onderzoeken welke mechanismen mogelijk onderliggend zijn aan de relatie tussen depressie en angststoornissen en korte telomeren. In **Hoofdstuk 10** hebben we eerst bekeken welke biologische ontregelingen samenhangen met korte telomeren, wederom in 2936 deelnemers van NESDA. Verschillende componenten van het immuunsysteem, het autonome zenuwstelsel en de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*, kortweg HPA-as) werden onderzocht. Korte telomeren waren geassocieerd met een verhoogd niveau van inflammatoire markers c-reactief proteïne (CRP) en interleukine-6 (IL-6), ochtendlevels van cortisol en een hogere hartslag. Daarnaast vonden we dat hoe meer ontregelingen iemand had, hoe korter de telomeren waren. In **Hoofdstuk 11**, het laatste onderzoek van dit proefschrift, keken we in welke mate deze ontregelingen, als wel ontregelingen geassocieerd met het metabool syndroom (een disbalans tussen energieverbruik en opslag) en ongezonde leefstijlfactoren, een deel van de relatie tussen depressie en angststoornissen en telomeerlengte verklaren. We vonden dat CRP, IL-6, tailleomtrek, triglyceriden, HDL-cholesterol en het roken van sigaretten belangrijke verklarende factoren waren in de relatie. Deze zes factoren samen reduceerden het directe effect van depressie/angst op telomeerlengte aanzienlijk (~35%). Het is hierbij belangrijk te noemen dat alle variabelen op één tijdstip zijn gemeten en dat er dus geen uitspraken kunnen worden gedaan over oorzaak en gevolg.

Conclusie

Dit proefschrift bevestigt dat er aanwijzingen zijn voor biologische veroudering bij mensen met een stemmings- of angststoornis, meetbaar op cellulair niveau. Dit suggereert dat psychologische stress, zoals die wordt ervaren door mensen met een depressie of een angststoornis, een uitwerking heeft op de slijtage van het lichaam. Ontregelingen in fysiologische systemen, waaronder het immuunsysteem en de energiehuishouding, en een ongezonde leefstijl verklaren een deel van het gevonden verband tussen depressie en angststoornissen en kortere telomeren. Telomeerlengte veranderde echter niet erg dynamisch mee met veranderingen in kenmerken van depressie of angststoornissen binnen personen. De uitdaging voor vervolgonderzoek is daarom om te onderzoeken of depressie en angststoornissen daadwerkelijk een directe uitwerking hebben op het verkorten van telomeren of dat er een derde factor, zoals bijvoorbeeld erfelijkheid, ten grondslag ligt aan de relatie.