

University of Groningen

Dynamics of the human stress system in depression

Booij, Sanne

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Booij, S. (2015). *Dynamics of the human stress system in depression: A combined population- and person-based approach to assess long-term changes and daily life fluctuations*. [Groningen]: University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting (Dutch summary)

INLEIDING DEEL 1: DE DYNAMIEK VAN DE HHB-AS BIJ DEPRESSIE

Depressie: een stressgerelateerde ziekte

Depressie is een ernstige ziekte met een vaak chronisch beloop. Een depressie wordt gekenmerkt door een sombere stemming, verlies van plezier, of beide. Andere vaak voorkomende symptomen zijn verlies van energie, verminderde concentratie, weinig of juist veel eetlust (met gewichtstoename of afname), slaapproblemen, lichamelijke onrust of juist traagheid, schuldgevoelens en gedachten aan de dood. Ongeveer 20% van alle mensen krijgt ooit te maken met een depressie.

Depressie is een stressgerelateerde ziekte; het begint vaak (kort of lang) na een grote stressvolle gebeurtenis. Onderzoek naar de biologische processen die een rol spelen bij het ontstaan en het beloop van depressie richt zich dan ook met name op het menselijk stresssysteem. De lichamelijke reactie op stress vindt onder andere plaats via de Hypothalamus-Hypofyse-Bijnier-as (HHB-as). Dit systeem zorgt voor de afgifte van hormonen op het moment dat iemand een stressor ervaart en zich daaraan (mogelijk) moet aanpassen.

Een klassiek voorbeeld van een stressor is een tijger die plotseling opduikt. Het lichaam zorgt er op dat moment voor dat alles op alles wordt gezet om te kunnen vechten of vluchten. Een hedendaags voorbeeld is het moeten rennen voor de trein wanneer deze onverwacht vanaf een ander perron vertrekt. Stress hoeft niet plotseling te ontstaan; ook het niet kunnen voorspellen van het verloop van een toekomstige situatie kan stress opleveren (anticipatiestress). Denk bijvoorbeeld aan het gespannen gevoel dat vooraf gaat aan het geven van een presentatie. Dit gevoel ontstaat onder andere door de onzekerheid over hoe het publiek de presentatie ontvangt.

Een van de belangrijkste hormonen die op zo'n moment worden afgescheiden door de HHB-as is cortisol. Dit hormoon zorgt er onder meer voor dat energie wordt vrijgemaakt in het lichaam en dat processen die onnodig zijn in een noodsituatie, zoals seksuele activiteit of spijsvertering, worden onderdrukt. Tegelijkertijd stopt het zijn eigen afgifte weer doordat het de activiteit van de HHB-as remt. Hierdoor fluctueert cortisol altijd rondom een bepaalde gemiddelde waarde.

Wat weten we tot dusver over de rol van de HHB-as bij depressie?

Het functioneren van de HHB-as is vaak onderzocht in de context van depressie. Veel experts in het onderzoeksveld hebben gesteld dat de HHB-as een belangrijke rol speelt in het ontstaan en beloop van depressie. De eerste studies in de jaren '60 bij mensen waren inderdaad veelbelovend en lieten zien dat mensen met een depressie een over-reactieve HHB-as (zich uitend in een verhoogde cortisolreactie op een stressor) en verhoogde dagelijkse cortisolwaarden hebben. Echter, recente meta-analyses¹ laten een ander beeld zien. Er is gevonden dat dagelijkse cortisolwaarden

¹ Studies waarin alle onderzoeksresultaten uit de afgelopen jaren worden samengevoegd om tot een nauwkeurige uitkomst te komen.

gemiddeld genomen over alle studies weliswaar hoger zijn, maar dat de HHB-as juist minder reactief is bij mensen met een depressie dan bij mensen zonder. Bovendien bleek er veel variatie te zijn tussen studies; sommige studies vonden zelfs tegenovergestelde resultaten. Een belangrijke vraag die daaruit voortvloeit is: speelt de HHB-as dan wel zo'n belangrijke rol bij depressie? Om een antwoord te vinden op deze vraag moet eerst een aantal zaken worden uitgediept.

Een daarvan is de dynamiek van de HHB-as (veranderingen in het functioneren van de HHB-as en de afgegeven cortisolwaarden) bij depressie. Daar is nog weinig onderzoek naar gedaan. Dynamiek van de HHB-as zou de tegenstrijdige bevindingen mogelijk kunnen verklaren en zou ook nieuwe inzichten kunnen leveren. Hoe en waarom, dat leg ik hieronder uit.

Veranderingen in de HHB-as als verklaring voor de tegenstrijdige bevindingen?

Nog even terug naar de cortisol-stressreactie uit de meta-analyse: niet alleen bleek dat deze verlaagd is bij mensen met een depressie, maar ook dat deze met name verlaagd was bij oudere mensen of mensen die een ernstige depressie doormaken. Dit zijn vaak mensen met een langere voorgeschiedenis van depressies.

Daarnaast is uit neurobiologisch onderzoek gebleken dat bepaalde hersenstructuren die een remmende invloed hebben op de HHB-as kleiner worden naarmate een depressie langer voortduurt. Zij verliezen daardoor mogelijk hun remmende invloed. Dit zou kunnen leiden tot verhoogde cortisolwaarden en een verminderde cortisolreactie. Tot slot is uit epidemiologische studies gebleken dat de kans op het ontwikkelen van een depressieve episode groter wordt naarmate iemand meer episodes heeft meegeemaakt. Ook blijkt dat deze episoden steeds minder vaak ontstaan door grote stressvolle gebeurtenissen, waarschijnlijk omdat vaker voorkomende kleinere stressoren ook al voldoende zijn. Al deze bevindingen bij elkaar doen vermoeden dat: 1) de reactie van de HHB-as op stress kan veranderen naarmate iemand vaker of langer depressief is geweest en 2) de cortisolreactie dus verschilt tussen mensen met een kortere of langere geschiedenis van depressie. In hoofdstuk 2 van dit proefschrift onderzoek ik deze stellingen.

Waar langzame veranderingen in de HHB-as een mogelijke verklaring kunnen bieden voor de tegenstrijdige bevindingen van de cortisolreactie, kunnen dagelijkse fluctuaties in cortisol dat misschien voor de tegenstrijdige bevindingen van dagelijkse cortisolwaarden. Cortisol is een sterk fluctuerend hormoon dat wordt beïnvloed door allerlei factoren uit het dagelijks leven (bijv. tijdstip van de dag, beweging, stress of voeding). Meestal is deze invloed kortdurend, maar soms langerdurend. Het rennen van een marathon kan bijvoorbeeld nog invloed hebben op de cortisolwaarden van de dag erna. Deze factoren zijn niet altijd te controleren. Dit betekent dat de waarde van één cortisolmeting sterk afhankelijk is van het moment waarop de cortisolwaarden worden gemeten en onder welke omstandigheden.

Desalniettemin hebben de meeste studies naar dagelijkse cortisolwaarden tot nu toe maar één of enkele cortisolmeting(en) per persoon gedaan. De resultaten zijn daarom misschien niet altijd een goede weergave van de gemiddelde dagelijkse cortisolwaarden. Is dit een reden voor de tegenstrijdige bevindingen of verschillen depressieve mensen nou eenmaal veel van elkaar? Dit kan het beste worden onderzocht via een onderzoek waarbij mensen op meerdere tijdstipmomenten worden bemeaten. Hierdoor kan er een betrouwbaar gemiddelde worden berekend van dagelijkse cortisolwaarden. In hoofdstuk 3 van dit proefschrift voer ik deze studie uit.

Veranderingen in de HHB-as: Nieuwe inzichten met behulp van nieuwe methoden?

Een onderzoek waarbij de cortisolwaarden op meerdere tijdstipmomenten worden gemeten (oftewel longitudinaal onderzoek) kan ook op een andere manier nuttig zijn. Vrijwel alle studies in de meta-analyse zijn cross-sectioneel van aard. Oftewel: ze onderzoeken hoe de ene variabele zich verhoudt tot de andere variabele op hetzelfde moment. Er is bijvoorbeeld gevonden dat depressie samenhangt met hogere cortisolwaarden. Maar dit betekent niet vanzelfsprekend dat meer cortisol tot meer depressie leidt, of andersom. Om te onderzoeken of dit soort verbanden wel of niet oorzakelijk van aard zijn, zijn longitudinale studies nodig, met meer metingen per persoon. Voor de vraag of de HHB-as een rol speelt in het ontstaan en beloop van depressie zijn dit soort studies dus zeer welkom.

Recent onderzoek suggereert dat depressie het resultaat is van een continue wisselwerking tussen dagelijkse ervaringen en gedragingen. Cortisol heeft invloed op allerlei hersengebieden die betrokken zijn bij het verwerken en uiten van emoties. Cortisol zou daarom wel eens een cruciale schakel kunnen vormen tussen dagelijkse ervaringen en de daaropvolgende emoties.

Eén studie heeft onderzocht hoe cortisol samenhangt met dagelijkse emoties in de context van depressie. Deze vond dat hogere cortisolwaarden samengaan met meer negatieve emoties in gezonde mensen. Maar deze relatie gaat niet op voor depressieve mensen. Mogelijk is er in depressieve mensen iets veranderd in hoe cortisol emoties beïnvloedt, of andersom. Deze studie kon echter niets zeggen over de richting van de relatie; of veranderingen in cortisol leiden tot veranderingen in emoties, of andersom. Bovendien was het onderzoek op groepsniveau gedaan. Hierbij worden alleen de gemiddelde waarden van de groep als geheel vermeld. Dat bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. Bijvoorbeeld, als op groepsniveau niet wordt gevonden dat meer cortisol tot meer negatieve emoties leidt, dan kan dit verschillende redenen hebben: of er bestaat inderdaad voor niemand zo'n verband, óf verandering in cortisolwaarde leidt bij de één tot meer negatieve emoties en bij de ander juist tot minder.

Samengevat is het nog niet duidelijk of cortisol emoties beïnvloedt of andersom en of dit bij iedereen op dezelfde manier gebeurt. Het onderzoeken van de dynamiek tussen cortisol en emoties in het dagelijks leven kan het inzicht in de rol van de HHB-as in depressie dus vergroten. Met de komst van nieuwe technieken in het onderzoeksveld

van de psychiatrie is dit nu ook mogelijk geworden. In hoofdstuk 4 wordt deze techniek en de praktische implicaties van het gebruik ervan voor het opzetten van een studie toegelicht. In hoofdstuk 5 onderzoek ik de dynamische relatie tussen cortisol en emoties in het dagelijks leven.

INLEIDING DEEL 2: IS HET POSITIEVE EFFECT VAN BEWEGING OP DEPRESSIEVE KLACHTEN TE VERKLAREN DOOR VERANDERINGEN IN DE HHB-AS?

In het tweede deel van dit proefschrift onderzoek ik de rol van de HHB-as bij het ontstaan van depressie op een andere manier. Beweging lijkt een overwegend gunstig effect te hebben op depressieve klachten. Interessant genoeg heeft beweging op verschillende manieren invloed op de activiteit van de HHB-as. Acute beweging, zoals een flink stuk hardlopen, activeert het stresssysteem en zorgt voor een cortisolreactie. Maar herhaaldelijk sporten (training) lijkt de algehele cortisolreactie te dempen, niet alleen de reactie op beweging, maar ook die op psychische stress.

Daarnaast heeft dieronderzoek laten zien dat bewegen ook direct kan helpen om met stress om te gaan; bij ratten die stress ondergingen hielp beweging om de cortisolreactie op de stressor te verlagen. Mogelijk verloopt het effect van beweging op depressieve klachten via veranderingen in de HHB-as. In het tweede deel van dit proefschrift onderzoek ik of de HHB-as een rol speelt bij het gunstige effect van regelmatig sporten op depressieve klachten (hoofdstuk 6) en bij de invloed van dagelijkse beweging² op de stemming (hoofdstuk 7 en 8).

METHODOLOGIE; BIJ WIE EN HOE IS DIT ONDERZOEK UITGEVOERD?

TRAILS

De onderzoeksvragen over verbanden tussen reactiviteit van de HHB-as, sportpatronen en depressieve klachten (hoofdstuk 2 en 6) zijn beantwoord met behulp van gegevens uit het onderzoek TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS). TRAILS is een langlopend onderzoek naar de geestelijke, lichamelijke en sociale ontwikkeling vanaf de vroege adolescentie (+/- 11 jaar) tot in de jongvolwassenheid (21 jaar en ouder) bij ongeveer 2500 jongeren in Noord-Nederland. Elke twee tot drie jaar zijn er gegevens verzameld. In 2014 is de vijfde meting afgerond.

In dit proefschrift zijn gegevens van de eerste drie metingen gebruikt. De jongeren waren toen ongeveer 11, 13,5 en 16 jaar oud. Ik heb gebruik gemaakt van gegevens

² Onder dagelijkse beweging valt alle fysieke activiteit. Het maakt hierbij niet uit of dit beweging is vanwege een sportieve activiteit of vanwege andere activiteiten, zoals huishoudelijke taken.

van een subgroep van 715 jongeren die op hun zestiende (3e meting) hebben deelgenomen aan een psychosociale stresstaak. Deze taak bestond uit het geven van een presentatie die werd opgenomen op video, en uit moeilijke rekensommen die snel en hardop moesten worden uitgerekend. De adolescenten kregen daarbij te horen dat hun video achteraf zou worden beoordeeld door andere adolescenten. Op fouten bij de rekentaak werd bovendien afkeurend gereageerd door de taakleider. Tijdens deze taak zijn veranderingen in hartslag gemeten. Ook is voor, tijdens en na de taak het stresshormoon cortisol in het speeksel gemeten. De jongeren hebben ook vragenlijsten ingevuld, onder andere over door hen beoefende sporten (welke, hoe vaak en hoe lang) en over psychische klachten (zoals depressieve symptomen).

MOOVD

De onderzoeksvragen over dagelijkse fluctuaties in cortisol en verbanden tussen fluctuaties in cortisol, beweging en stemming (hoofdstuk 3, 5, 7 en 8) zijn beantwoord met gegevens van het Mood and Movement in Daily life (MOOVD) onderzoek. Dit onderzoek heb ik samen met collega's specifiek opgezet om deze vragen te beantwoorden. De 62 deelnemers (20 – 50 jaar oud) vulden dertig dagen lang, drie keer per dag, een elektronisch vragenlijstje in over hun stemming en gedrag. Tijdens het invullen verzamelden zij speeksel met behulp van een wattenstaafje. Ook werden hun beweegpatronen continu gemeten met behulp van actimeters. Elke deelnemer had aan het eind van zijn of haar onderzoek in principe 90 metingen afgerond. Dit aantal metingen is voldoende om tijdreeksanalyses uit te voeren. Deze kunnen iets zeggen over verbanden binnen personen (voor elk individu apart), in plaats van op groepsniveau.

We konden de gegevens van 54 deelnemers gebruiken. De andere zes deelnemers hadden te weinig bruikbare gegevens verzameld door technische problemen, vroegtijdig stoppen of het niet volgen van het protocol. Van een subgroep van 30 deelnemers hebben we de cortisolwaarden bepaald; zij vormen de uiteindelijke studiegroep voor dit proefschrift. Van de 30 deelnemers hadden 15 de diagnose depressie en 15 geen last van depressieve klachten. De twee groepen leken op elkaar qua geslacht, leeftijd, rookgedrag en BMI.

UITKOMSTEN VAN DE STUDIES

Deel 1 De dynamiek van de HHB-as in depressie

Hoofdstuk 2 gaat in op de vraag of geschiedenis van depressie kan verklaren waarom sommige mensen met depressie een verhoogde cortisolreactie op stress hebben, terwijl anderen juist een verlaagde cortisolreactie hebben. In vergelijking met jongeren zonder depressieve klachten, vertoonden: 1) jongeren met acute depressieve klachten een verhoogde cortisolreactie en 2) jongeren met chronische klachten juist een verlaagde cortisolreactie. Mogelijk leidt stress in eerste instantie tot een verhoogde cortisolreactie, maar als dit lang aanhoudt tot een uitgeblust systeem dat niet meer kan

reageren op de omgeving. Vergelijk het met een elastiek waar de rek uit is als gevolg van intensief gebruik. Dit idee wordt ook bevestigd door andere (dier)studies naar chronische stress.

Hoofdstuk 3 gaat in op de vraag of dagelijkse cortisolwaarden verhoogd zijn bij mensen met een depressie. Er wordt specifieke aandacht gegeven aan de vraag of dit alleen voor de groep als geheel geldt of ook voor alle individuen in de groep. Om er zeker van te zijn dat dagelijkse fluctuaties in cortisol de resultaten niet zouden verstoren, werden veel cortisolmetingen per persoon genomen (90 metingen per persoon in dertig dagen). Daarnaast werd er rekening gehouden met aspecten van iemands leefstijl die invloed kunnen hebben op de cortisolwaarden. De depressieve groep had, zoals verwacht, verhoogde cortisolwaarden ten opzichte van de groep mensen zonder depressie. Dit kwam echter voornamelijk doordat enkele depressieve deelnemers sterk verhoogde cortisolwaarden hadden. Deze hadden een sterke invloed op het groeps-gemiddelde. Een groot deel van de depressieve deelnemers had geen verhoogde cortisolwaarden in vergelijking met de aan hem of haar gekoppelde controlepersoon. De bevinding van verhoogde dagelijkse cortisolwaarden gaat dus lang niet altijd op voor alle mensen met een depressie. Daarnaast fluctueerden de cortisolwaarden sterk over de tijd voor de meeste deelnemers. Cortisolmetingen lijken dus weinig nuttig als biomarker³ voor depressie. Ook zijn ze praktisch lastig te implementeren omdat er veel metingen per persoon nodig zijn om een betrouwbare schatting te krijgen van iemands dagelijkse cortisolwaarden.

In hoofdstuk 4 worden door collega's en mij praktische handvatten gegeven aan andere wetenschappers voor het uitvoeren van tijdreeksstudies met biologische markers voor stress, zoals cortisol. In hoofdstuk 5 gebruik ik tijdreeksanalyses om de relatie tussen cortisol en emoties in het dagelijks leven van individuen te bestuderen. In het algemeen gold dat er veel individuele verschillen waren; bij sommige mensen leidden veranderingen in cortisol tot veranderingen in emoties, maar bij anderen juist andersom. Daarnaast gingen hogere cortisolwaarden (dan gemiddeld) bij sommige mensen samen met een slechtere stemming, maar bij anderen juist met een betere stemming. We vonden wel een aantal specifieke patronen voor mensen met en zonder een depressie. Voor de meeste niet-depressieve mensen bij wie cortisol invloed op emoties had, gold: een verhoging in cortisol leidde tot meer negatieve en minder positieve emoties. Voor de meeste depressieve mensen daarentegen gold: een verhoging in cortisol leidde tot een verlaging van zowel positieve als negatieve emoties. Mogelijk is dit een beschermingsmechanisme om al te ver stijgen van negatieve emoties te voorkomen, maar dit moet verder uitgezocht worden in een grotere steekproef. In elk geval maken de resultaten duidelijk dat de biologische reactie op stress per individu zeer kan verschillen.

³ Een meetbare indicator van een bepaalde toestand of conditie. Bijvoorbeeld, de aanwezigheid van antilichamen in het bloed duidt op de aanwezigheid van een infectie.

Deel 2 Is het positieve effect van beweging op depressieve klachten te verklaren door veranderingen in de HHB-as?

Hoofdstuk 6 beschrijft de studie in TRAILS naar de effecten van regelmatig sporten op lichamelijke (bijv. weinig energie) en emotionele (bijv. sombere stemming) depressieve symptomen twee jaar later. Daarnaast wordt gekeken of een eventuele gunstige invloed van regelmatig sporten op depressieve klachten samengaat met een lagere hartslagreactie en cortisolreactie op een stresstaak en minder ontstekingswaarden in het bloed. Regelmatig sporten bleek vooral emotionele depressieve symptomen te verminderen. Deze vermindering ging samen met een verlaagde hartslagreactie op stress. Er werden geen verlaagde cortisolreactie en lagere ontstekingswaarden in het bloed gevonden. Veranderingen in de hartslagreactie op stress of in het autonome zenuwstelsel dat die reactie aanstuurt, liggen mogelijk ten grondslag aan het gunstige effect van sporten op emotionele symptomen van depressie.

In hoofdstuk 7 wordt beschreven of en hoe dagelijkse beweging emoties beïnvloedt bij mensen met en zonder depressie. Doordat de relatie werd onderzocht in ieder individu afzonderlijk werden individuele verschillen ook blootgelegd. Bij bijna alle mensen, of ze nu depressief waren of niet, leidde beweging direct tot meer positieve emoties. Bij sommige mensen was het effect wel groter dan bij anderen. Verder werd duidelijk dat de directe invloed van beweging op negatieve emoties per persoon verschilt; sommigen ontwikkelden minder negatieve emoties na beweging, anderen juist meer. Hetzelfde gold voor het vertraagde effect (tot één dag later) van beweging op positieve en negatieve emoties. Sommige mensen kunnen dus nog lang nagenieten van beweging, maar bij anderen is dit effect van korte duur.

In hoofdstuk 8 worden negen mensen bij wie beweging een significante positieve invloed had op emoties, zoals aangetoond in hoofdstuk 7, verder onderzocht. Er wordt bekeken of veranderingen in cortisol de gunstige invloed van beweging op emoties verklaren. Dit was, op één persoon na, bij niemand zo. De resultaten uit hoofdstuk 6 tot en met 8 bevestigen het idee dat de HHB-as een rol speelt in het gunstige effect van beweging op depressieve klachten dus niet.

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

In hoofdstuk 9 worden de resultaten samengevat, conclusies getrokken uit de verschillende hoofdstukken en aanbevelingen gedaan. De belangrijkste bevindingen op een rij zijn: 1) De cortisol-stressreactie lijkt te veranderen naarmate iemand een langere geschiedenis van depressieve klachten heeft, 2) Cortisolmetingen lijken weinig nuttig als biomarker voor depressie en zijn praktisch moeilijk te implementeren in de klinische praktijk, 3) De biologische en emotionele reactie op stress kan zeer verschillen tussen mensen, 4) Regelmatig sporten heeft een gunstige invloed op emotionele depressieve klachten. Veranderingen in de hartslagreactie, maar niet de cortisolreactie op stress, liggen hier mogelijk aan ten grondslag, 5) Dagelijkse beweging verhoogt

vrijwel meteen en bij iedereen positieve emoties. Directe effecten van beweging op negatieve emoties en vertraagde effecten van beweging op positieve en negatieve emoties zijn niet voor iedereen hetzelfde, en 6) Cortisolveranderingen kunnen de gunstige invloed van dagelijkse beweging op emoties niet verklaren.

Desalniettemin wordt het duidelijk dat de dynamiek van de HHB-as meer is dan hinderlijke variatie waarvoor gecontroleerd moet worden. De dynamiek van de HHB-as, en vooral het verlies ervan, lijkt een rol te spelen in de ontwikkeling en het beloop van stressgerelateerde stoornissen zoals depressie. Dit idee staat nog in de kinderschoenen en verdient verder onderzoek.

Nieuwe onderzoeksmethodes met veel herhaalde metingen per persoon bieden nieuwe handvatten om verschillende aspecten van die dynamiek onder de loep te nemen. Uiteindelijk moeten deze studies weer gecombineerd worden met groepsstudies. Op die manier kan de dynamiek van de HHB-as worden bekeken per individu en vergeleken tussen personen. Zo ontstaat een scherper beeld van het ontstaan en beloop van depressie.

