

Psychiatrische epidemiologie: de symptomen voorbij

prof.dr. Brenda W.J.H. Penninx

*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
Psychiatrische Epidemiologie aan het VU Medisch Centrum / Vrije
Universiteit Amsterdam op vrijdag 5 oktober 2007.*

Meneer de Rector, collega's, familie en vrienden,

“Ik wist niet dat psychiatrische ziekten ook epidemieën zijn” hoor ik regelmatig als ik vertel dat ik me met psychiatrische epidemiologie bezig hou. De term epidemiologie doet denken aan besmettelijke ziekten als de Spaanse griep of pest die in het verleden vele levens hebben geëist en als ‘op het volk geworpen’ ziekten werden beschouwd. A la 2007 staat deze term veel algemener voor bestudering van het vóórkomen van ziekten, en de factoren die dit voorkomen beïnvloeden. Binnen het grote werkterrein van de epidemiologie, bevindt zich ook de psychiatrische epidemiologie.

Via grootschalig epidemiologisch onderzoek is er in de afgelopen decennia een duidelijk beeld ontstaan over het vóórkomen van psychiatrische ziekten. De Nederlandse NEMESIS studie heeft dit in 1996 onder ruim 7000 volwassenen goed in kaart gebracht. Jaarlijks krijgt zes procent van de Nederlandse volwassenen te maken met depressie.¹ Dat zijn 800,000 mensen! Eenzelfde aantal krijgt een angststoornis. Daarmee zijn depressie en angst de meest voorkomende psychiatrische ziekten. Depressie en angst komen zoveel voor dat er gemiddeld op iedere rij in deze zaal 2 personen zitten die er in het afgelopen jaar last van hadden. Dat zullen vooral vrouwen zijn, want die worden tweemaal vaker aangedaan dan mannen. Overigens wordt het psychisch leed enigszins gelijkelijk verdeeld, want het zijn de mannen die meer alcohol- en drugsverslavingen vertonen.^{2,3} Maar dat terzijde.

Gezien de hoge prevalentie, is het niet verwonderlijk dat het onderzoek naar psychische gezondheid bij de afdeling psychiatrie en het EMGO instituut⁴ van het VUMC zich vooral richt op depressie en angst. Ook ik zal me in mijn betoog hierop richten. Wat zijn nu precies depressie en angststoornissen? Bij een depressie is de stemming abnormaal verlaagd. Nu is de grens tussen normaal en abnormaal moeilijk te trekken, want de overgang verloopt geleidelijk. Daarom heeft men - op basis van klinische kennis en ervaring -

criteria ontwikkeld om te bepalen of er sprake is van een echte depressie. Hieraan wordt voldaan indien iemand langer dan twee weken het grootste deel van de dag ongewoon somber is of nergens plezier in heeft, hetgeen bovendien het dagelijks functioneren verstoort. Daarbij moeten er nog minimaal vier van de volgende zeven symptomen aanwezig zijn: verlies van energie, gevoelens van waardeloosheid, concentratieproblemen, eet- of gewichtsverandering, slaapproblemen, psychomotorische agitatie of remming, terugkerende gedachten aan de dood.

Bij angststoornissen is er sprake van angstige reacties die bovenmatig zijn in verhouding tot de mate van reëel gevaar. Angststoornissen zijn er in diverse vormen. De meest voorkomende vormen zijn de paniekstoornis – wanneer er sprake is van herhaaldelijk optreden van plotse, onverwachte aanvallen van intense angst -, sociale fobie dat zich kenmerkt door angst en vermijdingsgedrag voor sociale situaties, en de gegeneraliseerde angststoornis gekenmerkt door extreem piekeren zonder concrete aanleiding. Angst gaat vaak gepaard met lichamelijke symptomen als ademnood, hartkloppingen, misselijkheid en zweten, en wederom wordt een officiële diagnose gesteld als aan een minimum aantal symptomen wordt voldaan.

“Wie symptomen kan tellen, kan diagnoses stellen”. En inderdaad, er is momenteel niet veel meer voor handen dan het tellen van symptomen om te besluiten of iemand een diagnose heeft. Het is niet mogelijk om objectief hersenschade te meten als bewijs voor een stoornis.

Depressie en angst diagnostiek bestaat geheel uit de anamnese, het vraaggesprek met de patiënt. Er bestaat overigens een classificatiesysteem voor psychiatrische aandoeningen – de Diagnostic Schedule of Mental Disorders, ofwel DSM⁵ – die algemeen geaccepteerd en toegepast wordt.

Desalniettemin brengt classificatie op basis van symptomen beperkingen met zich mee. Zo is symptoomoverlap tussen psychische ziektebeelden groot. De overlap tussen depressie en angst ligt rond de 60% en is meer een uitdrukking van de ernst dan dat het impliceert dat er twee geheel verschillende stoornissen bestaan. Daarnaast negeert een classificatie op basis van symptomen de redenen voor die symptomen, waardoor we mogelijk cruciale informatie missen. Ik zal hier later in mijn betoog nog op terugkomen.

Depressie en angststoornissen zijn chronische aandoeningen, maar het beloop is erg variabel. Uit onderzoek blijkt dat een depressieve episode gemiddeld 4 tot 6 maanden duurt.^{6,7} Zeker 20% van alle depressieve episodes duurt meer dan 1 jaar. Daarnaast hebben mensen die herstellen van een depressieve episode een kans van 75% om in de komende 10 jaar opnieuw een episode door te maken.⁸ De kans op chroniciteit lijkt nog groter te zijn bij angst.^{9,10,11,12}

De grote variatie maakt het moeilijk om beloopvoorspellingen te doen in een individuele patiënt. Toch is dit voor de klinische praktijk zeer gewenst. Je zou graag voorspellen wie er een grote kans heeft op chroniciteit en baat heeft bij intensieve behandeling, en wie er waarschijnlijk zonder veel ingrijpen snel bovenop komt. Om dit soort voorspellingen evidence-based te maken zijn gegevens nodig over determinanten van het natuurlijke beloop van depressie en angst. Er zijn opvallend weinig longitudinale studies op dit terrein uitgevoerd. Gelukkig is er goed nieuws: NESDA... de term die op dit moment zo'n 80% van mijn academische leven bepaalt. NESDA staat voor 'the Netherlands Study of Depression and Anxiety'.^{13,14} Om het beloop van depressie en angststoornissen beter te kunnen voorspellen, hebben de Vrije Universiteit en GGZ Buitenamstel samen met de universiteiten van Leiden en Groningen en de hieraan gelieerde GGZ instellingen, en samen met het NIVEL, Trimbos instituut en WOK deze studie gestart. Voor NESDA met een Geestkracht subsidie van

ruim 4 miljoen euro, zijn er in de afgelopen 3 jaar bijna 3000 volwassenen geworven.¹⁵ Hiervan hebben ruim 2000 een depressie of angststoornis, maar zijn er ook een 500-tal gezonde controles opgenomen. Het focus van NESDA is breed. Dat moet wel, want geen enkele factor verklaart afzonderlijk meer dan 15% van het ontstaan en beloop van depressies en angst.¹⁶ Daarom worden zowel biologische factoren, maar ook psychologische, sociale en klinische factoren als voorspellers van het beloop onderzocht. Momenteel zijn we bezig met het uitvoeren van de 1- en 2-jarige vervolgmetingen, in de toekomst gevolgd door 4- en 8-jarige vervolgmetingen.

Depressie en angst zijn veelvoorkomende chronische ziekten, maar hoe zit het met hun ziektelast? De Wereld Gezondheidsorganisatie brengt de ziektelast van aandoeningen in kaart. Stond depressie in 1990 nog op de vijfde plaats van ziekten met de hoogste ziektelast, in 2002 stond het vierde, en in 2030 staat het in de Westerse Wereld naar verwachting op de eerste plaats (zie Tabel 1).¹⁷ Als de verschillende soorten angst niet afzonderlijk – maar als één groep zouden worden weergegeven, dan zou angst ook in deze top tien voorkomen. Hoe komt het nu dat de ziektelast van depressie en angst zo hoog is? Hierbij spelen de eerder beschreven hoge prevalentie en het chronisch karakter een belangrijke rol, maar ook het aanzienlijke verlies van kwaliteit van leven waarmee episoden gepaard gaan en de relatief jonge leeftijd – gemiddeld tussen de 25^{ste} en 30^{ste} levensjaar - waarop een eerste episode zich vaak manifesteert waardoor er soms bijna letterlijk levenslange last kan zijn.

Aangezien dit soort ranking-lijstjes om relatieve wegingen gaat, betekent een gestegen ranking in ziektelast overigens niet dat depressie nu veel meer voorkomt dan jaren geleden. De Nederlandse NEMESIS studie zal binnenkort herhaald worden, zodat we de prevalentie-schattingen uit 1996 met die van nu kunnen vergelijken. In Amerika is onder leiding van Kessler

zo'n prevalentie vergelijking reeds uitgevoerd. Zowel in 1992 als in 2003 is een grote groep Amerikanen met eenzelfde diagnostisch instrument ondervraagd. De prevalentie van depressie bleek in die periode niet veranderd, wat ook gold voor angst.^{18,19} De nogal eens gehoorde suggestie dat de moderne, individualistische en materialistische maatschappij met al haar welvaart en comfort, psychisch ziekmakend is, werd dus niet bevestigd. In de afgelopen 15 jaar lijkt er geen sprake te zijn van een depressie of angst epidemie, eerder van een endemie – dat wil zeggen dat depressie en angst op een redelijk stabiel niveau in de bevolking voorkomen.

In Kessler's studie werd overigens wel een duidelijke verandering gesignaleerd in het zorggebruik voor depressie. Ook al is een groot gedeelte nog steeds onbehandeld, in 2003 kreeg men veel vaker behandeling dan 12 jaar eerder.¹⁹ Dit werd door Ormel en Nolen²⁰ adequaat als de depressie paradox aangeduid: Er wordt meer zorg geleverd, maar het voorkomen van depressie veranderd niet! Verklaringen voor deze paradox zijn mogelijk dat behandeling lang niet bij iedereen even werkzaam is, en de onduidelijkheid of behandeling überhaupt het lange termijn beloop kan beïnvloeden.

Tabel 1: Wereldwijde ziektelast*

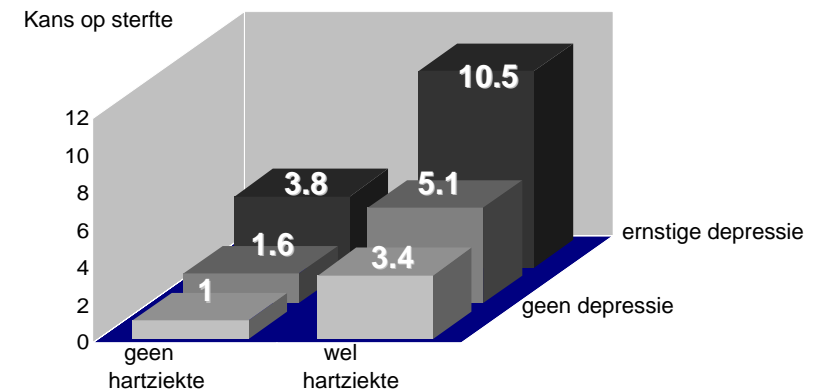
Rank 2030	Aandoening	% DALYs
1	Depressie	9.6%
2	Hartziekte	5.9%
3	Alzheimer, dementie	5.8%
4	Alcohol problemen	4.7%
5	Diabetes	4.5%
6	Beroerte	4.5%
7	Gehoorgeverlies	4.1%
8	Kanker	3.0%
9	Arthrose	2.9%
10	Longziekten	2.5%

*in disability-adjusted life years (DALYs)=verloren jaren door sterfte + verlies van kwaliteit van leven, Westerse landen. WHO: Mathers; Plos Medicine 2006

Zoals ik u heb laten zien, zijn depressie en angst veelvoorkomende, chronische ziekten met een grote ziektelast. Hun public health impact is dus enorm. Het is dan ook niet verwonderlijk dat onderzoek binnen het programma Common Mental Disorders van het EMGO Instituut, gecoördineerd door Prof. Dr. Pim Cuijpers, Prof. Dr. Aartjan Beekman en mijzelf, zich richt op verbetering van preventie en behandeling van depressie en angst. Prof. Dr. Richard van Dyck zal u zo dadelijk meenemen naar het terrein van de behandeling (zie verderop dit boekje), maar ik wil u terugnemen naar de gevolgen van depressie en angst. Deze strekken verder dan alleen symptomen en welbevinden, zij gaan duidelijk de symptomen voorbij.

Sterfte is zo'n verstrekkend gevolg, en dan met name sterfte door hartziekten. In de LASA studie lieten we zien dat depressieve ouderen een verhoogde kans hebben om aan hartziekte te overlijden (zie Figuur 1).²¹ Deze associatie bestond ongeacht of mensen nu wel of geen bewijs van hartziekte hadden bij aanvang van de studie. Ook strekken de gevolgen zich uit tot andere somatiek.

Er zijn inmiddels diverse studies uitgevoerd die systematisch prospectieve studies op dit terrein samenvatten. Deze meta-analyses leveren overtuigend bewijs voor een verhoogde kans op mortaliteit,^{22,23} hartziekte,^{24,25,26} en diabetes²⁷ onder depressieve personen. Epidemiologisch onderzoek is essentieel geweest in het aantonen van deze somatische gevolgen, en heeft daarmee de interactie tussen psychische en somatische gezondheid onomstotelijk bewezen. Het is dan ook een goede en natuurlijke ontwikkeling dat vanaf 1 januari 2008 de GGZ instelling Stichting Buitendamstel Geestgronden fuseert met het VU Medisch Centrum. Geestelijke gezondheidszorg behoort een integraal onderdeel te zijn van medische zorg.



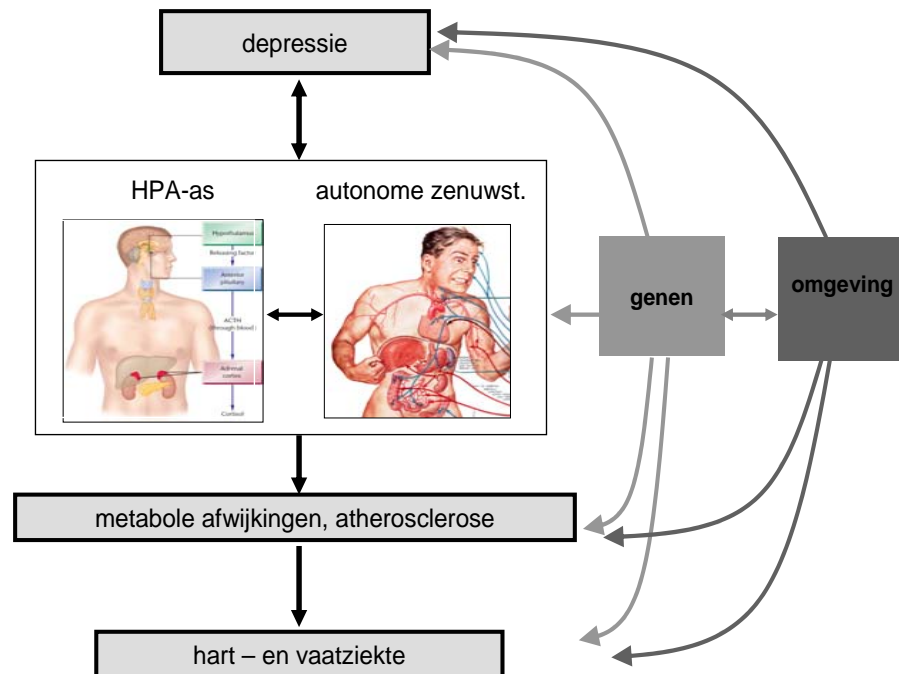
Figuur 1: Depressie en gecorrigeerde kans op sterfte door hartziekten in 4 jaar, resultaten van de Longitudinal Aging Study Amsterdam (n=3107, 55-85 jaar). (Penninx BWJH, et al. Effect of depression on cardiac mortality. Results from a community-based longitudinal study. Arch Gen Psychiatr 2001;58:221-227.)

De psychiatrische epidemiologie is echter niet klaar. Want hoe kunnen we verklaren dat depressies leiden tot somatische ziekten? In onze epidemiologische artikelen grijpen we in discussie-secties vaak terug op dierexperimenteel onderzoek dat laat zien dat depressie gepaard gaat met biologische ontregeling. Maar er blijft altijd onzekerheid over de mate waarin een geïsoleerd opgegroeide aap of een angstig rondzwemmende muis te vergelijken is met een depressief of angstig persoon. De ultieme bewijslast moet uiteindelijk óók uit mensgebonden onderzoek komen. Ik wil u – aan de hand van het voorbeeld depressie - laten zien hoe integratie van biologische metingen binnen een epidemiologische studie bijdraagt aan onderzoek dat de symptomen voorbij gaat.

Welke biologische ontregeling kan bijdragen aan een grotere kans op hart-en vaatziekte bij mensen met depressie? In NESDA onderzoeken we dit via het bepalen van risico-indicatoren van hart- en vaatziekte, zoals hoge bloeddruk,

verhoogde bloedsuikerspiegel, en inflammatie. Daarnaast is promovendus Adrie Seldenrijk - op een gezamenlijk project met Dr. Hein van Hout, Dr. Harm van Marwijk en Dr. Michaela Diamant - bezig om ultrasound-metingen van de halsslagader uit te voeren om te bepalen of vaatvernauwing meer voorkomt bij depressieve personen. Maar ook de onderliggende biologische black box proberen we in te vullen (zie Figuur 2).

De literatuur wijst vooral op betrokkenheid van twee sterk verstrengelde stresssystemen: De 'hypothalamus-pituitary-adrenal'-as ofwel HPA-as, en het autonome zenuwstelsel. Ik zal u de werking kort uitleggen.



Figuur 2: Conceptueel schema voor de relatie tussen depressie en hart- en vaatziekten, zoals in de NESDA studie zal worden onderzocht.

Stelt u zich voor: u loopt in de North Carolina Smoky Mountains en U staat oog in oog met een beer. Dit is een stresservaring waarvan ik uit eigen hand kan vertellen dat je lichaam onmiddellijk reageert. De HPA-as wordt geactiveerd waardoor via aansturing in de hersenen, de bijniere het stresshormoon cortisol aanmaken. Cortisol helpt om op gevaar te reageren door energie vrij te maken zodat het lichaam met stress om kan gaan. Eén van de meest centrale hypothese in de pathofysiologie van depressie, is dat de HPA-as overactief is. En inderdaad, eerdere patient-controle studies laten hogere cortisol spiegels zien bij ernstig depressieve patiënten.²⁸ In een epidemiologische setting is dit echter nauwelijks onderzocht.

Daartoe bepalen we in NESDA, in samenwerking met de Leidse collega's Prof. Dr. Frans Zitman, hoogleraar psychiatrie LUMC, en Dr. Hans van Pelt, hoofd klinisch chemisch lab LUMC, speeksel cortisolwaarden door respondenten binnen het uur van opstaan op vier watjes te laten kauwen. Het meest stressvolle dat een mens op een doorsnee dag overkomt, is namelijk dat hij s'ochtends zijn bed uit moet. De cortisol concentratie stijgt vlak na ontwaken, om na 30 minuten weer te dalen.²⁹

Recente analyses van promovendus Sophie Vreeburg wijzen uit dat de cortisolwaarden na ontwaken hoger zijn bij depressieve respondenten dan bij gezonde controles. Deze eerste NESDA resultaten tonen voor het eerst in een groot cohort depressieven dat er inderdaad sprake lijkt te zijn van een iets hogere HPA-as activatie bij depressie. Overigens zijn de verschillen niet bijster groot en alleen significant dankzij de grote aantallen in onze studie. Dit suggereert dat verhoogde HPA-as activiteit zeker niet systematisch bij elke depressieve persoon optreedt.

Hoe zit dat nu voor het andere stress systeem, het autonome zenuwstelsel? Dit zenuwstelsel bestaat uit twee gedeelten. Het sympatische deel wordt actief bij stress en zorgt dat het lichaam paraat is hiermee om te gaan, onder andere door een hogere hartslag en ademfrequentie. Je bent klaar om te

vechten of hard weg te lopen. Het parasympatische deel zorgt voor rust en herstel door bijvoorbeeld verlaging van hartslag- en ademprequentie. De literatuur suggereert dat depressie gepaard gaat met een lichaam dat meer in de 'fight or flight' en minder in de 'rest and digest' stand staat,^{30,31,32} hetgeen uiteindelijk schadelijk is voor hart en bloedvaten. Een manier om dit te meten is via de autonome sturing van het hart. Ik zal u de preciese fysiologische details besparen, maar middels een apparaatje dat ademhaling en hartactiviteit bijhoudt, kan je afgeleiden bepalen die specifiek de parasympathische en sympathische hartsturing weergeven. Dit is wat we bij NESDA respondenten doen in nauwe samenwerking met collega Prof. Dr. Eco de Geus, hoogleraar biologische psychologie VU, die dit apparaatje mede ontwikkeld heeft.³³

Analyses van promovendus Carmilla Licht³⁴ tonen dat depressieve personen in de NESDA studie gemiddeld een lagere hartslagvariabiliteit hebben dan gezonde controles, hetgeen suggereert dat zij een verminderde parasympathische activiteit hebben, dus minder in de 'rest and digest' stand staan. We gingen echter een stap verder door ook rekening te houden met het gebruik van antidepressiva. Wat bleek, verlaagde hartslagvariabiliteit was alleen te vinden onder de gebruikers van antidepressiva, zowel de tricyclische antidepressiva als de modernere SSRIs. Therapie heeft dus een groter effect op het parasympatische zenuwstelsel dan depressie zelf. Hierdoor lijkt de conclusie te zijn dat niet depressie zelf, maar het gebruik van antidepressiva leidt tot een lichaam dat minder in de 'rest and digest' stand verkeert, hetgeen uiteindelijk mogelijk schadelijk is voor hart- en bloedvaten.

We gaan even terug naar ons eerdere model (Figuur 2). Eerste NESDA resultaten suggereren dat de HPA-as en het autonome zenuwstelsel een kleine – doch beperkte - rol spelen in de biologische black box. Hoe kunnen we de link tussen depressie en hartziekte nog meer verklaren? Mogelijk door

de genetische code van een individu, opgesloten in de circa 3 biljoen codeletters op het DNA. Uit tweelingenonderzoek is gebleken dat depressie voor 40% erfelijk is. Blijkbaar zijn er genen die ons kwetsbaar maken voor het ontwikkelen van een depressie. Een aantal van die genen kunnen daarnaast ook leiden tot hartziekte, bijvoorbeeld als genetische invloeden teruggaan op gemeenschappelijke onderliggende systemen. Maar welke genen zijn dat? Dit wordt momenteel onderzocht in een gezamenlijk onderzoek met het Nederlandse Tweelingenregister van biologische psychologie aan de VU, onder leiding van Prof. Dr. Dorret Boomsma, hoogleraar biologische psychologie VU. Voor dit onderzoek kregen we vorig jaar een aanzienlijke Amerikaanse GAIN subsidie van de Foundation of the National Institutes of Health^{35,36}. Met deze subsidie zal het genoom van bijna tweeduizend depressieve mensen en evenveel gematchte controles gegenotypeerd worden. Deze schat aan data zal de komende maanden nieuwe informatie opleveren over de genetische basis van depressie en gerelateerde phenotypes.

Nu denkt u mogelijk dat onderzoek naar de link tussen psychische en somatische gezondheid alleen moet gaan over bestudering van erfelijke aanleg en biologische ontregeling. Dit is echter niet de indruk die ik wil wekken. Als we in psychiatrisch onderzoek mede een biologische invalshoek kiezen wil dit niet zeggen dat we omgevingsfactoren kunnen vergeten. Ten eerste is inmiddels duidelijk dat de omgeving een wisselwerking heeft met de biologie. Het inmiddels ingeburgerde standaardvoorbeeld voor deze wisselwerking is Caspi's study in Science³⁷ waarin alléén bij mensen die recent stressvolle gebeurtenissen hebben ondergaan, een bepaalde genetische variant gerelateerd was aan depressie. Dit voorbeeld van gen-omgeving interactie toont dat zonder aandacht voor omgeving de genetische en biologische grondslag van psychische stoornissen moeizaam ontward kan worden.

Ten tweede is de omgeving van belang omdat deze nou eenmaal sterk gerelateerd is aan psychische stoornissen, en daardoor ook directe

verklaringen biedt voor ongezondheid. Denk bijvoorbeeld aan het effect van gezondheidsgedrag. Depressieve personen zijn driemaal vaker ontrouw aan medische voorschriften en behandeling.³⁸ Ook gebruiken zij meer alcohol en sigaretten, eten zij ongezonder, en bewegen ze minder.^{39,40} Ook in NESDA worden deze bevindingen gerepliceerd,³⁴ waarbij we niet kunnen ontkennen dat gedragsverschillen in eerste instantie een sterkere associatie lijken te tonen met depressie dan de tot nu toe bestudeerde biologische maten.

Ik heb u middels enkele voorbeelden laten zien dat psychiatrische epidemiologie door integratie van biologie, genetica en omgeving kan bijdragen aan verdere ontrafeling van onderliggende mechanismen van de gevolgen van psychische stoornissen. Dit is een onderzoeksterrein waar ik me ook in de toekomst op zal blijven richten. Eén complicerende factor heeft hierbij echter expliciete aandacht, en dat is het feit dat onderzoek naar depressie en angst doorgaans berust op een – zoals ik eerder al aangaf – beschrijvende classificatie simpelweg gebaseerd op het tellen van symptomen. Ook de resultaten die ik heb laten zien, waren gebaseerd op een indeling die berust op de aan- of afwezigheid van symptomen om mensen te classificeren als depressief of niet. Dit is mijn inziens een belangrijke hinderpaal in de voortgang van de wetenschappelijke ontwikkeling van de psychiatrie. Mogelijk doen we op deze manier geen recht aan het unieke belang van specifieke symptoomprofielen en specifieke omstandigheden.

Depressie is in de loop der tijd een containerbegrip geworden. In de voor de tweede wereldoorlog sterk door Duitsland gestuurde psychiatrie, verwees de term depressie naar de ernstig melancholische patiënt, die met extreme somberheid.⁴¹ De huidige definitie is echter opgerekt om ook de meer dysfunctionele, atypische en nerveuze klachten in zich op te nemen. Hierdoor staat bij de éne patiënt melancholie op de voorgrond, bij een ander vooral atypische kenmerken, en bij weer een ander vooral psychotische of

manische symptomen. In onderzoek worden dit soort personen vaak op één hoop geveegd, ze voldoen allen namelijk aan voldoende symptomen om de diagnose depressie te krijgen. Maar is het eigenlijk wel terecht dat mensen met uiteenlopende symptomen als één geheel worden gezien? Mogelijk niet. Zo zijn er een aantal studies die sterk suggereren dat hyperactiviteit van de HPA-as vooral aanwezig is bij veel psychotische en melancholische symptomen, maar dat veel atypische kenmerken gepaard gaan met hypo-activiteit.⁴² De NESDA studie biedt de unieke mogelijkheid om de rol van symptoom-dimensies voor de pathofysiologie maar ook voor het psychische beloop uitgebreid te onderzoeken. Niet alleen uiteenlopende symptoomprofielen, maar ook uiteenlopende etiologie kan van belang zijn.

De oorzaken van depressie –ofwel etiologie - worden vaak ingedeeld volgens het kwetsbaarheid-stress model⁴³ dat ervan uitgaat dat het een combinatie is van een zekere kwetsbaarheid en stressoren die het ontstaan van depressie verklaren. De vraag is echter: zijn depressieve mensen met verschillende combinaties van kwetsbaarheid en stressoren wel gelijk? Maakt het uit of de depressie vooral ontstaat door genetische kwetsbaarheid, lichamelijke ongezondheid, narigheid in het verleden of recent verlies? Mogelijk wel ! Zo vond de onderzoekster Heim dat traumatische levenservaring in de vroege jeugd leidt tot een ontregelde afstemming van de HPA-as en daardoor tot latere hyperactiviteit.⁴⁴ Daarentegen toont ander onderzoek dat onderliggende fysieke uitputting en pijn geassocieerd zijn met een lagere HPA-as activatie.⁴⁵ Deze bevindingen suggereren dat depressieve mensen met jeugdtrauma hogere cortisolwaarden hebben, terwijl depressieve mensen met fysieke kwetsbaarheid mogelijk lagere cortisolwaarden hebben.

Dat dit geen irreële aanname is, blijkt uit twee recente studies waarin we een U-vormig verband tussen cortisol en depressie vonden: Depressie was geassocieerd met zowel hoge als lage cortisol-waarden.^{46,47} Mogelijk bent u

nu geheel verward en denkt u, ja maar Brenda, hoe zit het nu precies? Welk subtype depressie hangt samen met welke pathofysiologie en maakt dit dan uit voor de gevolgen en het beloop? Helaas moet ik u dit antwoord schuldig blijven, zover zijn we nog niet, de toekomst moet dit gaan uitwijzen. Ik kan u beloven dat ik middels de unieke NESDA data, en samen met NESDA collega's, systematisch op zoek zal gaan naar de rol van symptoomprofielen en etiologie op de pathofysiologie, het beloop en de gevolgen van depressie en angst. Alleen op deze manier kunnen we komen tot evidence-based classificaties die de huidige beschrijvende diagnostiek van depressie en angst ontgroeien en omzetten in een verfijning waarin etiologie en fysiologie een rol krijgen. Dit is belangrijk want hierdoor zijn we uiteindelijk beter in staat te voorspellen bij wie symptomen wel of niet snel voorbij gaan, zodat duidelijker wordt bij wie er al dan niet intensieve zorg geleverd moet worden.

Ik kom aan het einde van mijn betoog. Ik heb u laten zien dat depressie en angststoornissen veelvoorkomende ziekten zijn die in hun gevolgen duidelijk de symptomen voorbij gaan, zij leiden namelijk ook tot somatische ziekten. Ook heb ik laten zien dat integratie van pathofysiologie binnen een epidemiologische opzet bijdraagt aan onderzoek naar depressie en angst dat de symptomen voorbij gaat. Tenslotte mag u nu duidelijk zijn dat depressie en angst geen uniforme concepten zijn, er schuilt een enorme variatie achter deze symptoomclassificaties. Epidemiologisch onderzoek moet meer inzicht gaan geven in de precieze rol van symptoomprofielen, etiologie en pathofysiologie op het beloop van psychische aandoeningen, zodat we beter kunnen voorspellen bij wie symptomen wel of niet snel voorbij gaan. Met de schat aan NESDA data, hoop ik hier de komende jaren een duidelijke bijdrage aan te leveren. U zult begrijpen dat dit geen geringe taak is. Gelukkig heb ik – met een huidig te verwachten pensioeneringsleeftijd van 68 jaar - nog 31 jaar te besteden aan de psychiatrische epidemiologie. En ik heb er zin in.

DANKWOORD

Rest mij tenslotte nog een woord van dank. Allereerst wil ik de besturen van de Vrije Universiteit, het VUMC, de Vereniging voor Christelijk Wetenschappelijk Onderwijs en Stichting Buitenamstel Geestgronden danken voor het in mij gestelde vertrouwen. Mijn enthousiasme voor wetenschap werd aangewakkerd tijdens mijn promotie onderzoek, waarbij Dorly Deeg mij inwijdde in longitudinale cohortstudies, Jacques van Eijk mij de multidisciplinaire benadering van gezondheid bij bracht, Joan Boeke zorgde voor de klinische verankering, en Theo van Tilburg voor de methodologische invalshoek. Jacques, bedankt voor je vertrouwen en onze samenwerking over de jaren heen. Dorly, jij hebt een aantal belangrijke paden voor mij gebaad, en ook al is LASA nu vooral NESDA geworden, ik vind het prettig dat onze paden zullen blijven kruisen. Ook mijn collega's bij NIH en Wake Forest University hebben in mijn vijf Amerikaanse jaren veel bijgedragen aan onderzoekservaring en plezier. Het is echter niet onlogisch dat ik terug ben bij de VU en het VUMC. Hier huist een uitgebreide expertise op epidemiologisch en neurowetenschappelijk terrein. Ik ben dan ook zeer dankbaar voor de prettige samenwerking met onderzoeksgroepen, zoals klinische psychologie en huisartsgeneeskunde, binnen het onderzoeksprogramma Common Mental Disorders van het EMGO instituut. Bij dit instituut ervaar ik reeds 10 jaar de prettige inbedding tussen enthousiaste onderzoekers met uiteenlopende expertise, met wie ik nog vele kruisverbanden hoop aan te gaan. Ook de samenwerking met de vakgroep biologische psychologie en met het Institute for Clinical and Experimental Neurosciences en Center of Neurogenomics and Cognitive Research is bijzonder prettig en leidt tot verdieping van epidemiologisch onderzoek.

Bij de afdeling psychiatrie van het VUMC en Stichting Buitenamstel Geestgronden voel ik me als een vis in het water. De hooggeleerde collega's Beekman, Hoogendijk, Veltman, van Balkom en Eikelenboom maar ook alle

andere senior onderzoekers: met jullie hoop ik nog veel toekomstplannen uit te voeren. Aartjan, het is prettig om een afdelingshoofd te hebben die voor mij de leerstoel heeft vrijgemaakt. Niet alleen omdat de benoeming hierdoor soepeler verliep, maar vooral omdat met jouw achtergrond de psychiatrische epidemiologie altijd een speerpunt zal blijven binnen onze afdeling.

De keuze om in 2003 naar Nederland terug te keren was moeilijk, NESDA was immers niets meer dan een papieren onderzoeksvoorstel. Wat heeft het echter goed uitpakkt. Ik ben NESDA onderzoekers zeer dankbaar voor de geweldige samenwerking. Ook een speciaal woord van dank voor de fantastische interviewers en de data- en veldwerkteams die zich elke dag opnieuw inzetten voor het verzamelen en verwerken van die brei aan data.

Ex- en huidige promovendi, het leukste deel van mijn werk is en blijft het begeleiden van jullie onderzoeksactiviteiten. Marissa Kok wil ik bedanken voor alles wat ze voor mij heeft geregeld en nog gaat regelen. De Groningse en Leidse trekkers - Willem Nolen en Frans Zitman – wil ik danken voor de collegiale manier waarop zij in een voortreffelijke cohesie in het NESDA DB deelnemen. Jan Smit, zoals jij - in eigen Amsterdamse stijl - de logistieke teugels in handen houdt is zeer bewonderenswaardig en maakt mijn taak makkelijker en leuker. Het ken niet beter! Richard van Dyck, zonder jouw steun en vertrouwen had ik vandaag niet in toga gestaan. Jij bent een krachtige motor achter NESDA en de afdeling, en ik zeg er bewust nog geen 'geweest' achter.

Pap en mam, jullie werklust en gedrevenheid heb ook ik in mijn genen, en die zijn dankzij een zorgeloze, liefdevolle jeugd geheel tot hun recht gekomen. Dino en Mila, nog te klein om echt besef te hebben van deze dag. Volgens een 4- en 6-jarige komt het neer op 'trouwen met je werk in een lange, zwarte jurk'. Jullie maken me er als geen ander van bewust hoe

relatief dit alles is. Wout, al meer dan 20 jaar ervaar ik jouw onvoorwaardelijke steun bij alles wat ik doe. Ik heb je lief.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

1. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1998b;33:587-95.
2. de Graaf R, Bijl RV, Smit F, Vollebergh WA, Spijker J. Risk factors for 12-month comorbidity of mood, anxiety, and substance use disorders: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 620-629.
3. Spijker J, de GR, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 2002;181: 208-213.
4. www.EMGO.nl
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, fourth edition, text revision. 2001.
6. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 809-816.
7. Spijker J, de GR, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 2002; 181: 208-213.
8. Piccinelli M, Wilkinson G (1994) Outcome of depression in psychiatric settings. *Br J Psychiatry* 164: 297-304.
9. Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, Eisen JL, Weisberg RB, Pagano M, Shea MT, Keller MB (2005) Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry* 162: 1179-1187.
10. Keller MB (2006) Social Anxiety Disorder Clinical Course and Outcome: Review of Harvard/Brown Anxiety Research Project (HARP) Findings. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 12: 14-19.
11. Keller MB, Hanks DL (1993) Course and outcome in panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 17: 551-570.
12. Pollack MH, Otto MW (1997) Long-term course and outcome of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 58 Suppl 2: 57-60.
13. Penninx BW, Beekman AT, Smit JH, Zitman FG, Nolen W, Spinhoven P, Cuijpers P, de Jong P, van Marwijk H, Assendelft WJJ, van der Meer K, Verhaak P, Wensing M, de Graaf R, Hoogendijk WJ, Ormel J, van Dyck R. The Netherlands Study of

Depression and Anxiety (NESDA): Rationale, objectives and methods. *Int J Meth Psychiatr Res* 2008; in press.

14. www.nesda.nl

15. <http://www.zonmw.nl/nl/programma-s/alle-programma-s/geestkracht>

16. McGuire MT, Triosi, A. Prevalence differences in depression among males and females: are there evolutionary explanations? *Br J Med Psychol.* 1998;71:479-91

17. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:e442.

18. Kessler RC, Berglund P., Demler O., Jin R., Koretz D., Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289: 3095-105

19. Kessler, R.C, Demler, O., Frank, R.G., Olfson, M., Pincus, H.A., Walters, E., Wang, P., Wells, K.B., Zalavsky, A.M. Prevalence and Treatment of Mental Disorders, 1990 to 2003. *N Eng J Med.* 2005;352: 2515-23.

20. Ormel, J., Bartel, M., Nolen, W.A. De depressieparadox: werkzame behandelingen, maar geen dalende prevalentie. Oorzaken en beleidsaanbevelingen. Essay, *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2004;46:237-246

21. Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, Deeg DJH, Schoevers RA, van Eijk JThM, van Tilburg W. Effect of depression on cardiac mortality. Results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatr* 2001;58:221-227.)

22. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med.* 1999;61:6-17.

23. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord.* 2002;72:227-36.

24. van der Kooy KG, van Hout HP, van Marwijk HW, de Haan M, Stehouwer CD, Beekman AT. Differences in heart rate variability between depressed and non-depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:147-50.

25. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2004;66:802-13

26. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J.* 2006;27:2763-74.

27. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:837-45.

28. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am.* 1998;21:293-307.
29. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci.* 1997;61:2539-49
30. Moser M, Lehofer M, Hoehn-Saric R et al. Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance? *J Affect Disord.* 1998;48:115-124.
31. Rottenberg J. Cardiac vagal control in depression: A critical analysis. *Biol Psychology.* 2007;74:200-211.
32. Lehofer M, Moser M, Hoehn-Saric R et al. Major depression and cardiac autonomic control. *Biol Psychiatry.* 1997;42:914-919.
34. de Geus EJ, Willemsen GH, Klaver CH, van Doornen LJ. Ambulatory measurement of respiratory sinus arrhythmia and respiration rate. *Biol Psychol.* 1995;41:205-27.
34. Licht C, de Geus E, Hoogendijk W, Zitman F, van Dyck R, Penninx BW. Major depressive disorder and heart rate variability: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety. Submitted 2008.
35. http://www.fnih.org/GAIN/GAIN_home.shtml
36. Boomsma DI, Sullivan PF, de Geus EJC, Heutink P, Meijer P, Sondervan D, Kluff C, Smit G, Nolen WA, Zitman FG, Smit JH, Hoogendijk WJ, van Dyck R, Willemsen G, Penninx BW. Genome-wide association for Major Depression: Description of samples for the GAIN Major Depressive Disorder Study: NTR and NESDA biobank projects. *Eur J Hum Genetics* 2008;16:335-42.
37. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301:386-9.
38. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000;160:2101-7.
39. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL. Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. *JAMA.* 1990;264:1541-5.
40. Bonnet F, Irving K, Terra JL, Nony P, Berthezene F, Moulin P. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2005;178:339-44.
41. Shorter E. *A history of psychiatry: From the era of the asylum to the age of Prozac.* John Wiley and Sons, 1997.
42. Contreras F, Menchon JM, Urretavizcaya M, Navarro MA, Vallejo J, Parker G. Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. *J Affect Disord.* 2007;100:65-73.
43. Goldberg D, Huxley P. *Common mental disorders.* Routledge, London, 1992.
44. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The Dexamethasone/Corticotropin-Releasing Factor Test in Men with Major Depression: Role of Childhood Trauma. *Biol Psychiatry.* 2007; [Epub ahead of print]
45. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30:1010-6.
46. Bremner MA, Deeg DJH, Beekman ATF, Penninx BWJH, Lips P, Hoogendijk W. Major Depression in Late Life Is Associated with Both Hypo- and Hypercortisolemia. *Biol Psychiatry* 2007;62:479-86.
47. Penninx BW, Beekman AT, Bremner M, Hoogendijk W, Bandinelli S, Lauretani F, Guralnik J, Ferrucci L. Late-Life Depressive Symptoms Are Associated With Both Hyperactivity and Hypoactivity of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:522-529