

Stressgevoeligheid als onderliggend mechanisme voor angstproblemen?

Bevindingen uit de TRAILS-studie

K. GREAVES-LORD, F.C. VERHULST, A.J. OLDEHINKEL, J. ORMEL,
A.C. HUIZINK

SAMENVATTING Het recente Nederlandse TRAILS-onderzoek richtte zich onder meer op de relatie tussen angst en de reactiviteit van twee belangrijke stresssystemen: het autonome zenuwstelsel en de hypofyse-bijnieras. Beide systemen bleken, wanneer men ze geïsoleerd onderzoekt, een bescheiden rol te spelen in het ontstaan van angstklachten. Echter, de verbanden tussen de activiteit van de stresssystemen en angstklachten waren aanzienlijk sterker bij jongeren van wie de ouders ooit angstklachten of depressieve klachten hadden. In toekomstig onderzoek zal de reactiviteit van beide stresssystemen in combinatie met andere belangrijke biologische, psychologische en sociale factoren onderzocht dienen te worden, om meer inzicht te krijgen in de complexe, interacterende mechanismen die ten grondslag liggen aan angst.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)6, 401-406]

TREFWOORDEN adolescenten, angst, stress

Het ontstaan van angstklachten wordt bepaald door een groot aantal biologische, psychologische en sociale factoren. De afgelopen decennia is er meer aandacht voor de rol van stressfysiologische processen in het ontstaan van angstproblematiek. Bepaalde individuen zouden overgevoelig zijn voor stress. Stress kan gedefinieerd worden als de niet-specifieke lichamelijke reactie op prikkels of gebeurtenissen die aanpassing vergen (zogenoemde stressoren, Seley 1936). Een hogere gevoeligheid voor stressoren zou vermijding van mogelijk stressvolle situaties en angst voor dergelijke situaties in de hand kunnen werken. Overgevoeligheid voor stressoren vormt dus mogelijk een risico voor het ontstaan van angstklachten (Kagan e.a. 1988). Zie voor een uitgebreider en vollediger overzicht van de huidige theorie en literatuur o.a. Risbrough & Stein (2006).

In deze korte bijdrage geven wij een overzicht van de resultaten van recent Nederlands onderzoek naar de relatie tussen stressverwerking en angst. Verder bespreken wij belangrijke aandachtspunten voor toekomstig onderzoek naar de relatie tussen stressverwerking en angst.

STRESSREACTIES

Het menselijk lichaam heeft twee belangrijke stresssystemen: het autonome zenuwstelsel en de hypofyse-bijnieras. Het autonome zenuwstelsel is betrokken bij de snelle reactie op stress. Het bestaat uit twee deelsystemen, het sympathische en het parasympathische zenuwstelsel. Deze reageren samen op stressoren door de hartslag en de bloeddruk zo goed mogelijk aan te passen aan de situatie. De activiteit van het autonome zenuw-

stelsel kan men onder andere vaststellen door de hartslag te meten.

De hypofyse-bijnieras is betrokken bij de langzamere reactie op stress. Het eindproduct van dit systeem is cortisol, dat een belangrijke rol speelt in de homeostase. Bij stress neemt de cortisolproductie toe, zodat de homeostase hersteld kan worden. De activiteit van de hypofyse-bijnieras kan men onder andere in kaart brengen door cortisolconcentraties in het speeksel te meten (Kirschbaum & Hellhammer 1994).

De werking van het autonome zenuwstelsel en die van de hypofyse-bijnieras zijn nauw met elkaar verweven; beide systemen interacteren en reageren gezamenlijk op stress en hebben mogelijk gezamenlijke effecten op het emotionele welzijn (o.a. Chrousos & Gold 1992).

EERDER ONDERZOEK

Teruggetrokken gedrag bij peuters bleek in onderzoek samen te hangen met een hogere basale activiteit van het autonome zenuwstelsel en de hypofyse-bijnieras (Kagan e.a. 1988). Dit suggereerde dat verhoogde activiteit van het autonome zenuwstelsel en de hypofyse-bijnieras mogelijk ten grondslag ligt aan latere angstklachten. Bij onderzoek onder patiënten vond men vervolgens ook relaties tussen angstsymptomen enerzijds en hartslag en cortisolwaarden anderzijds (Feder e.a. 2004; Tulen e.a. 1996; Watkins e.a. 1999).

Echter, dergelijke onderzoeken voerde men vrijwel altijd uit bij kleine steekproeven van personen met een klinische diagnose, waardoor sterke selectie-effecten kunnen optreden. Zo bleef de vraag: is de angstproblematiek ontstaan door overgevoelige stresssystemen, of is het omgekeerd: is de activiteit van de stresssystemen veranderd door de angstklachten? Longitudinaal onderzoek bij jongeren in de puberteit – een levensfase waarin angstklachten vaak geleidelijk toenemen – kan meer helderheid hierover verschaffen.

RECENT ONDERZOEK: TRAILS

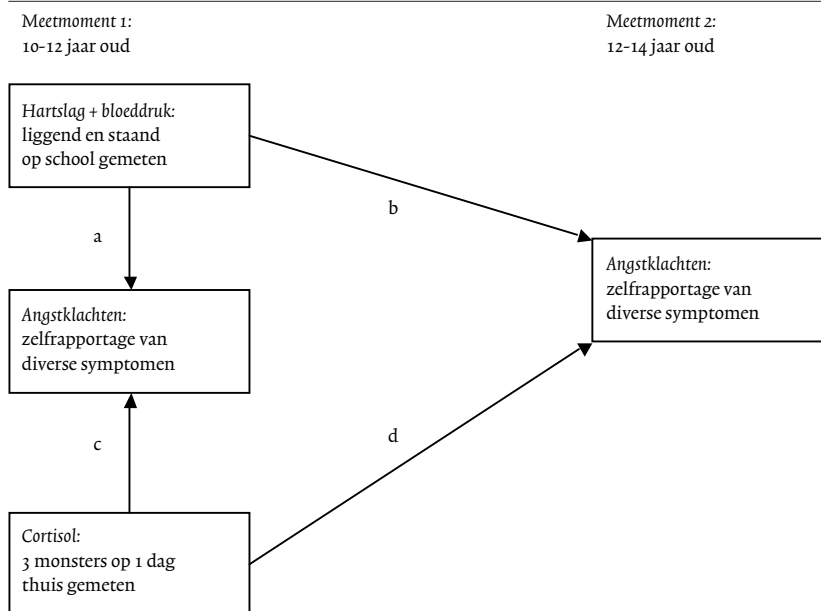
In Nederland werd daarom de *TRacking Adolescents' Individual Lives Survey* (TRAILS) opgezet. Dit is een grote, longitudinale studie naar de psychische en lichamelijke ontwikkeling van ruim 2000 jongeren uit de algemene bevolking (Huisman e.a. 2008; De Winter e.a. 2005). De onderzoekers verzamelden bij 10-12-jarigen speeksel om de activiteit van de hypofyse-bijnieras in kaart te brengen. Na een duidelijke mondelinge en schriftelijke instructie verzamelden de deelnemers thuis het speeksel, op een normale doordeweekse dag. Ze deden dat op 3 momenten: direct na het wakker worden, een half uur later en 's avonds om 8 uur. Op basis van de 2 ochtendmetingen werd de zogenaamde cortisol-ochtendrespons bepaald. Daarnaast werden tijdens een meting op school de hartslag en de bloeddruk bepaald. Deze werden continu gemeten (met respectievelijk ecg en Portapres) terwijl de deelnemer van een liggende (4 minuten) naar een staande positie (2 minuten) kwam.

Angstklachten werden op 10-12-jarige leeftijd en 2 jaar later gemeten met de *Revised Child Anxiety and Depression Scale* (RCADS; Chorpita e.a. 2005). Met deze op zelfrapportage gebaseerde vragenlijst meet men symptomen van separatie-angst, gegeneraliseerde angst, paniek, obsessieve-compulsieve stoornis, sociale fobie en depressie. Er werd een angstklachtenschaal samengesteld door een gewogen gemiddelde van alle angstsymptomen tezamen te berekenen. Ook werd een depressieschaal samengesteld op basis van de gemiddelde score op de depressievragen.

In figuur 1 ziet u een schematische weergave van de opzet van deze studie.

Met al deze gegevens konden we in kaart brengen of de activiteit van het autonome zenuwstelsel en de hypofyse-bijnieras een rol speelt in het ontstaan van angstklachten bij jongeren uit de algemene bevolking. Wij beschrijven de belangrijkste bevindingen uit dit onderzoek.

FIGUUR 1 Opzet van de TRAILS-studie



Autonome zenuwstelsel en huidige angstklachten Allereerst onderzochten wij of de activiteit van het autonome zenuwstelsel samenhangt met de huidige angstklachten (pijl a in figuur 1). Daarnaast keken we of dit verband specifiek was voor angstklachten of dat er ook een verband bestond tussen de activiteit van het autonome zenuwstelsel en depressie. Volgens een belangrijke theorie van Clark en Watson (1991) zou dit verband specifiek zijn voor angst en niet opgaan voor depressie.

In het TRAILS-onderzoek bleken angstklachten vooral bij jongens samen te hangen met een lagere activiteit van het parasympathische systeem (Greaves-Lord e.a. 2007b). Verlaagde activiteit van dit deelsysteem kan leiden tot een juist hogere hartslag. Echter, er werd ook een verband gevonden tussen een hogere hartslag en depressie. Bij meisjes was er tevens een verband tussen lagere parasympathische activiteit en depressie.

Deze bevindingen duiden op een verband tussen de activiteit van het autonome zenuwstelsel en huidige angstklachten. Dit verband is echter niet specifiek voor angst, er bestaat ook een relatie met depressie. Verder is er een aantal opmerkelijke verschillen tussen jongens en meisjes.

Autonome zenuwstelsel en latere angstklachten Ten tweede onderzochten we of de reactiviteit van het autonome zenuwstelsel de hoeveelheid angstklachten 2 jaar later voorspelde (pijl b in figuur 1). Het bleek dat binnen TRAILS de reactiviteit van het autonome zenuwstelsel de mate van angstklachten twee jaar later voorspelt. Dit verband ging echter alleen op voor meisjes. Tevens was het verband niet specifiek voor angst, maar het ging ook op voor depressie. De verklaarde variantie (effectgrootte) van de gevonden effecten was klein.

De reactiviteit van het autonome zenuwstelsel speelt dus bij meisjes een rol in de ontwikkeling van angstproblemen, maar waarschijnlijk spelen andere factoren een grotere rol, zoals opvoeding of genetische kwetsbaarheid.

Hypofyse-bijnieras en huidige angstklachten Ten derde onderzochten wij of huidige angstklachten samenhangen met hoge cortisolconcentraties (pijl c in figuur 1) en of jongeren met aanhoudende angstklachten gekenmerkt worden door hoge cortisolconcentraties. Binnen het TRAILS-onderzoek vonden we geen samenhang tussen cortisolconcentraties en huidige

angstklachten. Echter, een index van de cortisolconcentraties die vlak na het wakker worden gemeten werden (de cortisol-ochtendrespons), was hoger bij jongeren die al sinds hun kleutertijd angstklachten hadden dan bij jongeren die alleen ten tijde van het onderzoek angstklachten hadden of die nog nooit angstklachten hadden gehad (Greaves-Lord e.a. 2007a).

Het is mogelijk dat onderliggende factoren die een rol spelen in het ontstaan van angstklachten alleen op te sporen zijn bij jongeren met aanhoudende angstklachten, omdat zij een aangeboren kwetsbaarheid voor angstklachten kunnen hebben. Het is echter ook mogelijk dat de hogere cortisolconcentraties die gemeten werden bij deze groep juist het gevolg zijn van de stress die vaak gepaard gaat met langdurige problemen.

Hypofyse-bijnieras en latere angstklachten Vervolgens gingen wij na of cortisolconcentraties de hoeveelheid angstklachten twee jaar later voorspelden (pijl d in figuur 1). Ook keken we of er een verschil was in cortisolconcentraties tussen jongeren met een verschillend beloop van hun angstklachten. Binnen TRAILS voorspelden cortisolconcentraties gemeten op 10-12-jarige leeftijd niet de aanwezigheid van angstklachten 2 jaar later. De cortisol-ochtendrespons was echter wel hoger bij jongeren bij wie de angstklachten gedurende deze 2 jaar toegenomen waren, dan bij jongeren bij wie dit niet het geval was. De cortisolconcentraties in de avond waren lager bij jongeren die gedurende deze 2 jaar aanhoudend angstklachten hadden.

Kennelijk hangen angstproblemen niet samen met ofwel hoge ofwel lage cortisolconcentraties, maar waarschijnlijk spelen verschillende processen gelijktijdig een rol.

Samenspel beide systemen en latere angstklachten Tot slot toetsten wij of het samenspel tussen het autonome zenuwstelsel en de hypofyse-bijnieras de angstklachten 2 jaar later voorspelde (combinatie van pijl b en d in figuur 1). Ook deden wij nader onderzoek naar de rol van ouder-

lijke psychische aandoeningen en mogelijke geslachtverschillen.

Het bleek dat bij jongens met ouders met emotionele problemen een hogere activiteit van de hypofyse-bijnieras in combinatie met een hogere activiteit van het parasympathische systeem de angstklachten 2 jaar later voorspelde. Bij meisjes met ouders met emotionele problemen voorspelde een hoge ochtend-cortisolrespons de angstklachten 2 jaar later. Deze effecten waren groot: de verklaarde varianties bedroegen respectievelijk 7 en 20%.

Een mogelijke verklaring voor deze bevindingen is dat deze groep jongeren erfelijk belast is of dat er minder factoren zijn die hen beschermen tegen het verhoogde risico (denk bijvoorbeeld aan sociale steun of opvoeding). Een interactie tussen deze factoren versterkt wellicht het additionele effect van stressgevoeligheid.

DISCUSSIE

Uit het TRAILS-onderzoek blijkt dat het autonome zenuwstelsel slechts een kleine en onduidelijke, inconsistente rol speelt in het ontstaan van angstklachten. Ook de relatie tussen de hypofyse-bijnieras en angstklachten komt niet duidelijk naar voren binnen het TRAILS-onderzoek. Echter, de verbanden tussen de activiteit van de stresssystemen en angstklachten zijn aanzienlijk sterker bij jongeren van wie de ouders ooit angstklachten of depressieve klachten hadden. Waarschijnlijk speelt familiale kwetsbaarheid dus een belangrijke rol in het verband tussen stressgevoeligheid en angstklachten.

Natuurlijk kan men bij de huidige studie enkele kanttekeningen plaatsen. We hebben de werking van de hypofyse-bijnieras in kaart gebracht door cortisol te bepalen op 3 momenten gedurende 1 dag. Men zou tijdens een stressexperiment ook meerdere bepalingen op meerdere dagen kunnen doen, maar ook bepalingen van cortisol én bijvoorbeeld adrenocorticotroop hormoon (ACTH), een hormoon dat werkzaam is binnen het hypofyse-bijnierassysteem. Dit zou belangrijke aanvullende informatie kunnen opleveren. Tevens

hebben wij in deze studie alleen zelfgerapporteerde angstklachten volgens de RCADS meegenomen. Ouderrapportages, verschillende klinische angstdiagnoses en metingen van verschillende temperamentskenmerken zouden belangrijke aanvullingen kunnen vormen op de huidige studie.

CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

Wij concluderen uit de beschreven onderzoeksresultaten dat het autonome zenuwstelsel en de hypofyse-bijnieras, wanneer men ze geïsoleerd onderzoekt, een bescheiden rol spelen in het ontstaan van angstklachten. Daarom kunnen metingen van de activiteit van het autonome zenuwstelsel en de hypofyse-bijnieras nog niet gebruikt worden in de klinische praktijk om te voorspellen welke jongeren op latere leeftijd angstklachten zullen ontwikkelen. Echter, de effecten zijn duidelijker wanneer men de activiteit van beide stresssystemen in combinatie met elkaar onderzoekt en in combinatie met andere belangrijke risicofactoren zoals ouderlijke psychiatrische aandoeningen en geslacht.

Wij bepleiten daarom om in de toekomst de activiteit van beide systemen nog nauwkeuriger in kaart te brengen en in combinatie met andere biologische, psychologische en sociale factoren te onderzoeken. Op deze manier kan toekomstig onderzoek meer inzicht verschaffen in de complexe interacterende mechanismen die ten grondslag liggen aan angst.

 TRAILS wordt uitgevoerd door een samenwerkingsverband van diverse afdelingen van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), het Erasmus MC Rotterdam, de Radboud Universiteit in Nijmegen, de Universiteit van Utrecht, en het Trimbos-instituut. De hoofdonderzoekers zijn prof. dr. J. Ormel (UMCG) en prof. dr. F.C. Verhulst (Erasmus MC). TRAILS wordt gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), NWO-gebied Maatschappij- en Gedragwetenschappen (MaGW), ZonMw, de Sophia Stichting, het Wetenschappelijk Onderzoek- en Documentatiecentrum (WODC) van het ministerie van Justitie, en de deelnemende onderzoekscentra.

LITERATUUR

- Chorpita, B.F., Moffitt, C.E., & Gray, J. (2005). Psychometric properties of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a clinical sample. *Behavior Research and Therapy*, *43*, 309-322.
- Chrousos, G.P., & Gold, P.W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders – overview of physical and behavioral homeostasis. *The Journal of the American Medical Association*, *267*, 1244-1252.
- Clark, L.A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*, 316-336.
- Feder, A., Coplan, J.D., Goetz, R.R., e.a. (2004). Twenty-four-hour cortisol secretion patterns in prepubertal children with anxiety or depressive disorders. *Biological Psychiatry*, *56*, 198-204.
- Greaves-Lord, K., Ferdinand, R.F., Oldehinkel, A.J., e.a. (2007a). Higher cortisol awakening response in young adolescents with persistent anxiety problems. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*, 137-144.
- Greaves-Lord, K., Ferdinand, R.F., Sondeijker, F.E.P.L., e.a. (2007b). Testing the tripartite model in young adolescents: is hyperarousal specific for anxiety and not depression? *Journal of Affective Disorders*, *102*, 55-63.
- Huisman, M., Oldehinkel, A.J., de Winter, A., e.a. (2008). Cohort profile: the Dutch 'Tracking Adolescents' Individual Lives' Survey; TRAILS. *International Journal of Epidemiology*, *37*, 1227-1235.
- Kagan, J., Reznick, J.S., & Snidman, N. (1988). Biological bases of childhood shyness. *Science*, *240*, 167-171.
- Kirschbaum, C., & Hellhammer, D.H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, *19*, 313-333.
- Risbrough, V.B., & Stein, M.B. (2006). Role of corticotropin releasing factor in anxiety disorders: a translational research perspective. *Hormones and Behavior*, *50*, 550-561.
- Seley, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, *138*, 32.
- Tulen, J.H., Bruijn, J.A., de Man, K.J., e.a. (1996). Anxiety and autonomic regulation in major depressive disorder: An exploratory study. *Journal of Affective Disorders*, *40*, 61-71.
- Watkins, L.L., Grossman, P., Krishnan, R., e.a. (1999). Anxiety reduces baroreflex cardiac control in older adults with major depression. *Psychosomatic Medicine*, *61*, 334-340.
- Winter, A. de, Oldehinkel, A.J., Veenstra, R., e.a. (2005). Evaluation of non-response bias in mental health determinants and outcomes in a large sample of pre-adolescents. *European Journal of Epidemiology*, *20*, 173-181.

AUTEURS

K. GREAVES-LORD is neurolingüist en als postdoconderzoeker verbonden aan de afdeling Kinder- & Jeugdpsychiatrie, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam.

F.C. VERHULST is als hoogleraar Kinder- & Jeugdpsychiatrie verbonden aan de afdeling Kinder- & Jeugd Psychiatrie, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam.

A.J. OLDEHINKEL is als hoogleraar Psychologie verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen.

J. ORMEL is als hoogleraar Epidemiologie verbonden aan het

Universitair Medisch Centrum Groningen.

A.C. HUIZINK is als psycholoog verbonden aan de afdeling Kinder- & Jeugd Psychiatrie, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam.

Correspondentieadres: dr. K. Greaves-Lord, Kamer WK-217, afdeling Kinder- & Jeugdpsychiatrie, Erasmus MC-Sophia, Dr. Molewaterplein 60, 3015 GJ Rotterdam.

E-mail: k.greaves-lord@erasmusmc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-1-2009.

SUMMARY

Stress reactivity as an underlying mechanism of anxiety? Findings from the TRAILS study – K. Greaves-Lord, F.C. Verhulst, A.J. Oldehinkel, J. Ormel, A.C. Huizink – This short report provides an overview of the results of a recent Dutch study on the relation between anxiety and the reactivity of two important stress response systems: the autonomic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Future research will have to investigate the reactivity of both stress response systems in combination with several other important biological, psychological and social factors. In this way it should be possible to obtain more insight into the complex and interacting systems that underlie anxiety.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)6, 401-406]

KEY WORDS adolescents, anxiety, stress