



Lifebrain

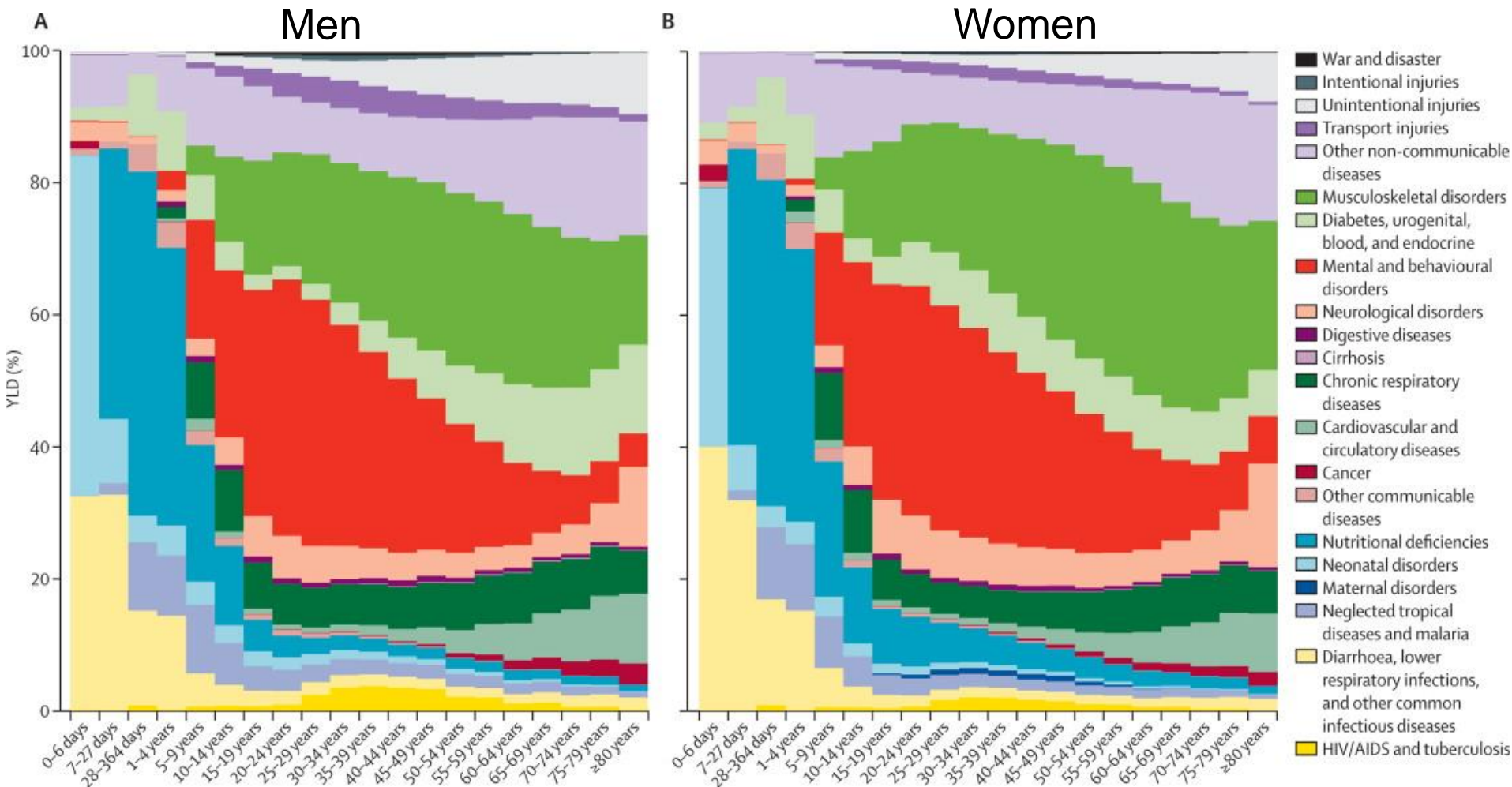
No health without mental health



Brenda Penninx

Department psychiatry, VU University Medical Center, Amsterdam
b.penninx@vumc.nl

Worldwide disease burden: years with limitations, 2010



In Western society: Depression takes 2nd place

Vos T et al. *Lancet* 2012:2163

What is depression?



≥5 symptoms, chronic & impact on daily life:

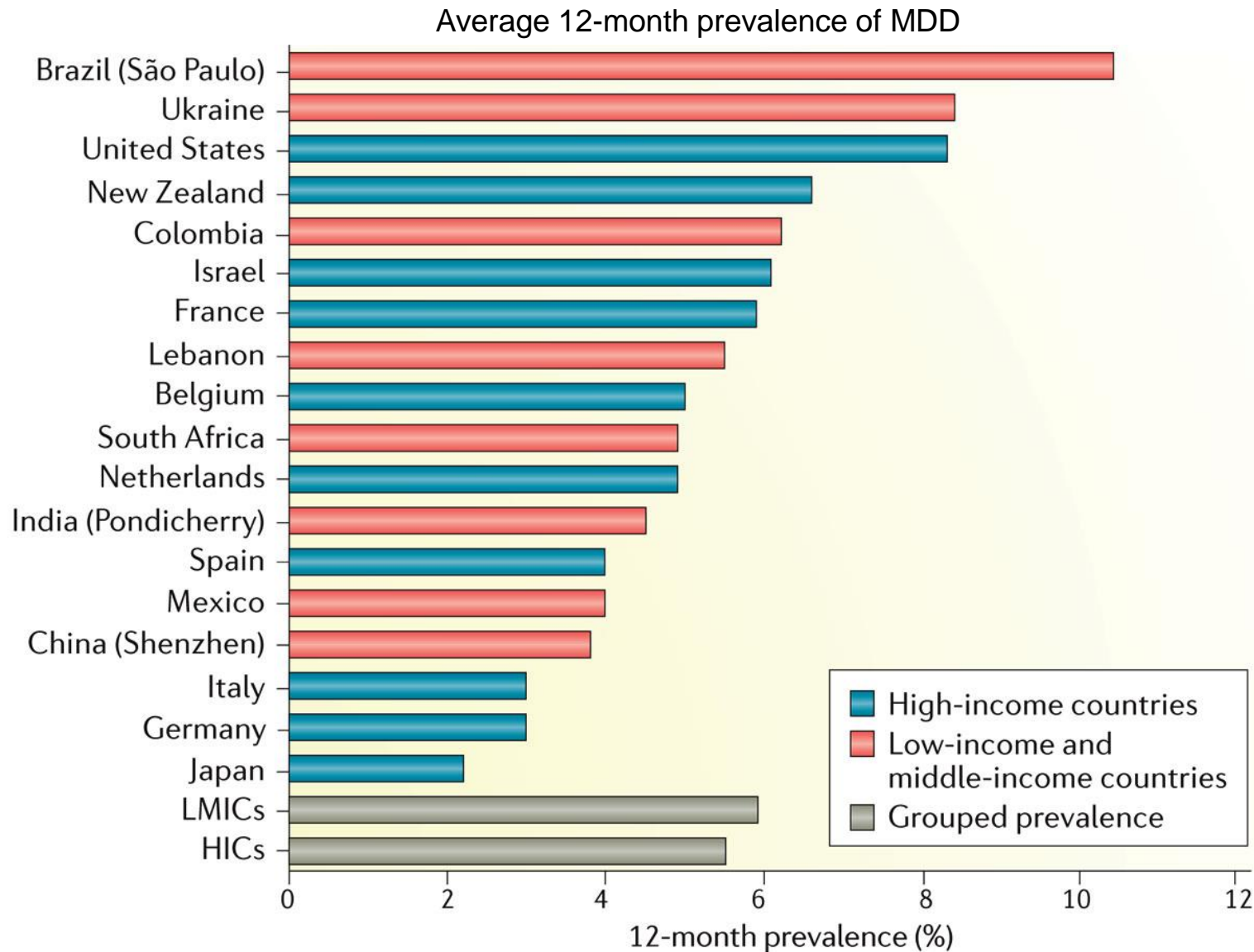
- Sad/depressed mood
- Little interest in doing things
- Increase or decrease in sleep
- Increase or decrease in appetite/weight
- Fatigue / no energy
- Feelings of worthlessness
- Concentration problems
- Psychomotor retardation or agitation
- Suicidal thoughts

Why is the impact of depression so large?

**high
prevalence**

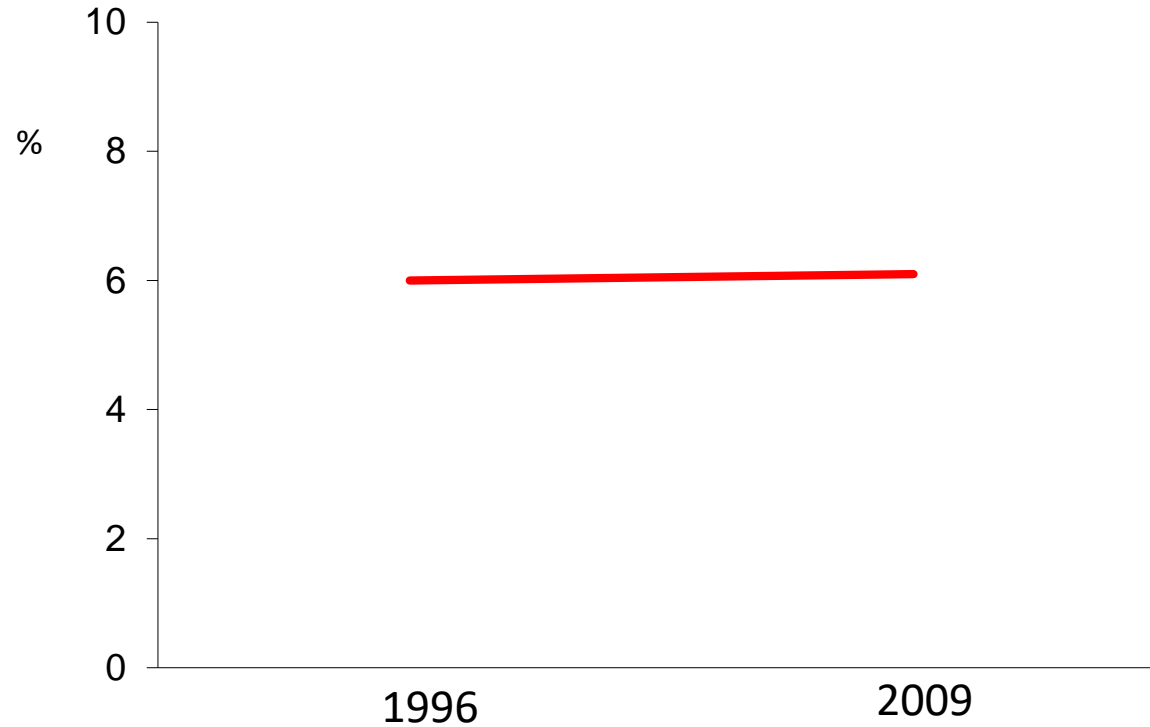


Depression prevalence worldwide



Otte, Penninx et al; Nat Rev Dis Primers 2016

Are we facing a depression epidemic?

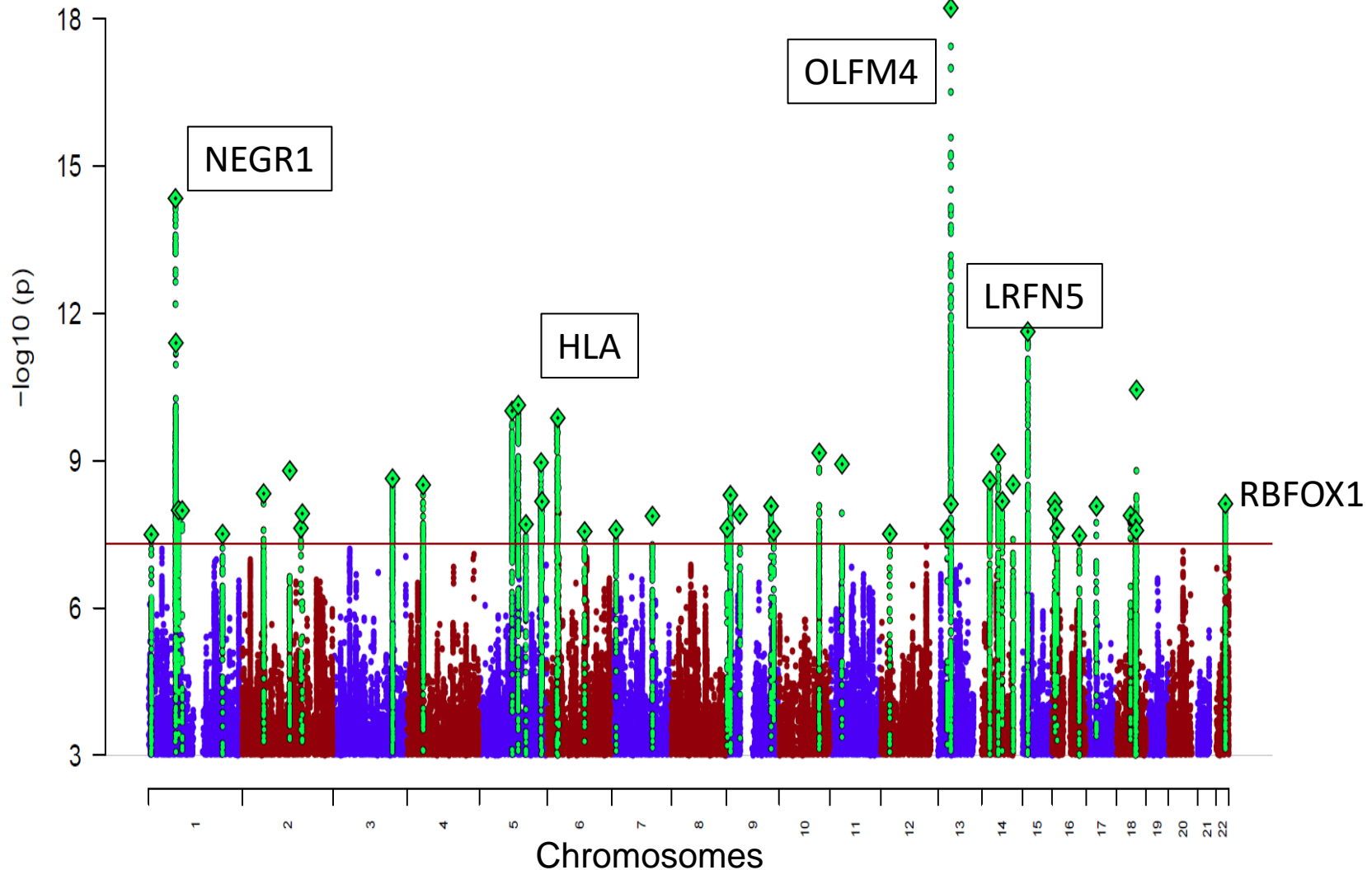


Are environmental factors then not important?

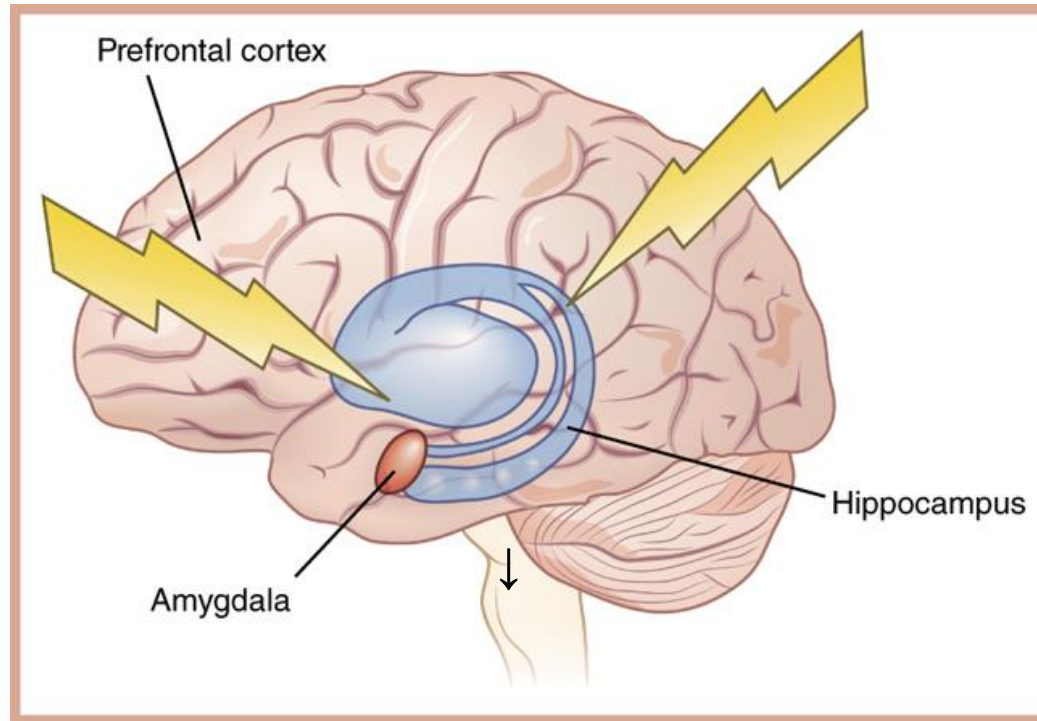


Genetic vulnerability plays a role as well (heritability ~37%)

Study of the entire genome in 130,664 depressed persons and 330,470 controls



Depression = brain disease

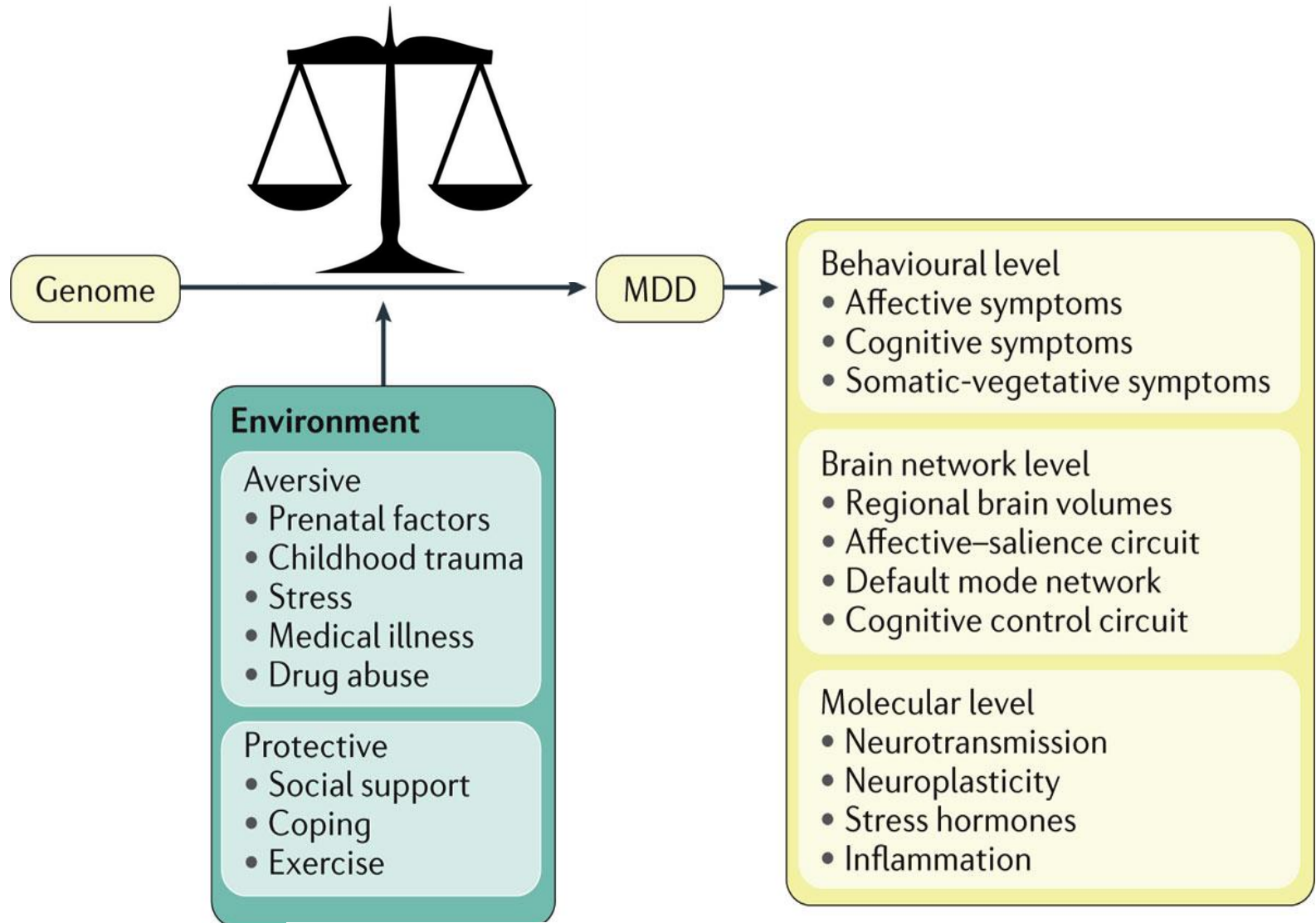


Structural: ↓ hippocampus, ↓ amygdala, ↓ prefrontal cortex

Connectivity: ↑ default mode network, ↓ salience & central executive networks, ↑↓ fronto-striatal-limbic FC

Functional activation: ↑ to negative, ↓ to positive stimuli in amygdala, striatum, prefrontal cortex

The balance between vulnerability and environment



Why is the impact of depression so large?

chronicity

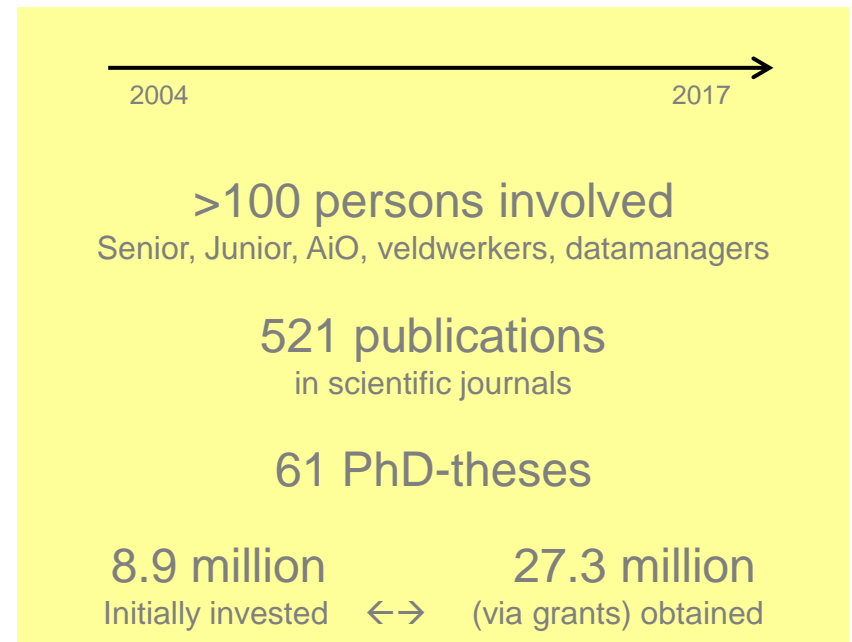
high
prevalence



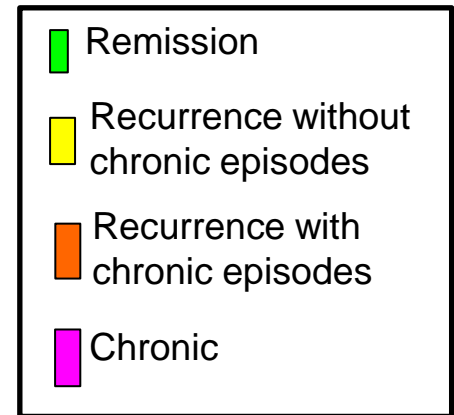
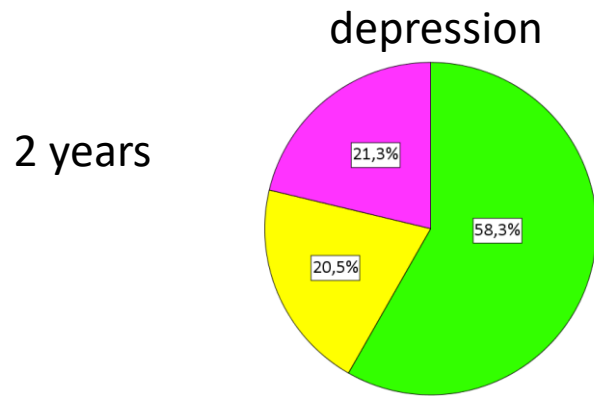
- Naturalistic cohort study
- 3,349 persons (66% ♀, 34% ♂), 18-65 years
- From community (19%), general practice (54%), mental health care (27%)
- Healthy persons and persons with depression or anxiety disorders
- Data at baseline and after 1, 2, 4, 6, 9 years.... and in future: 13 years!



National collaboration



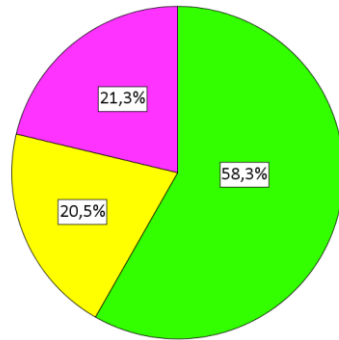
Course in 919 depressed persons



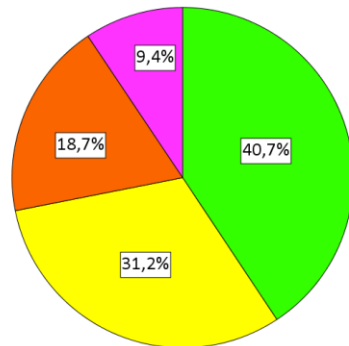
Course in 919 depressed persons

depression

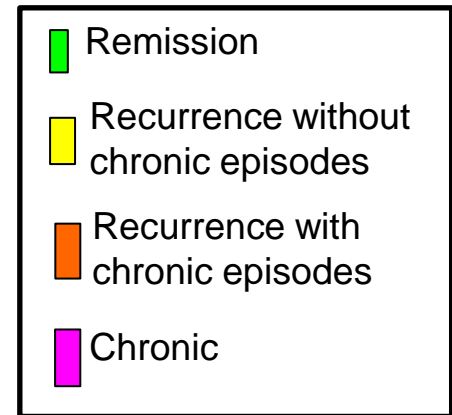
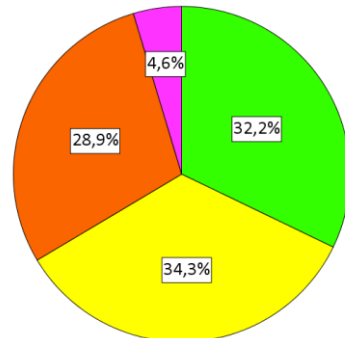
2 years

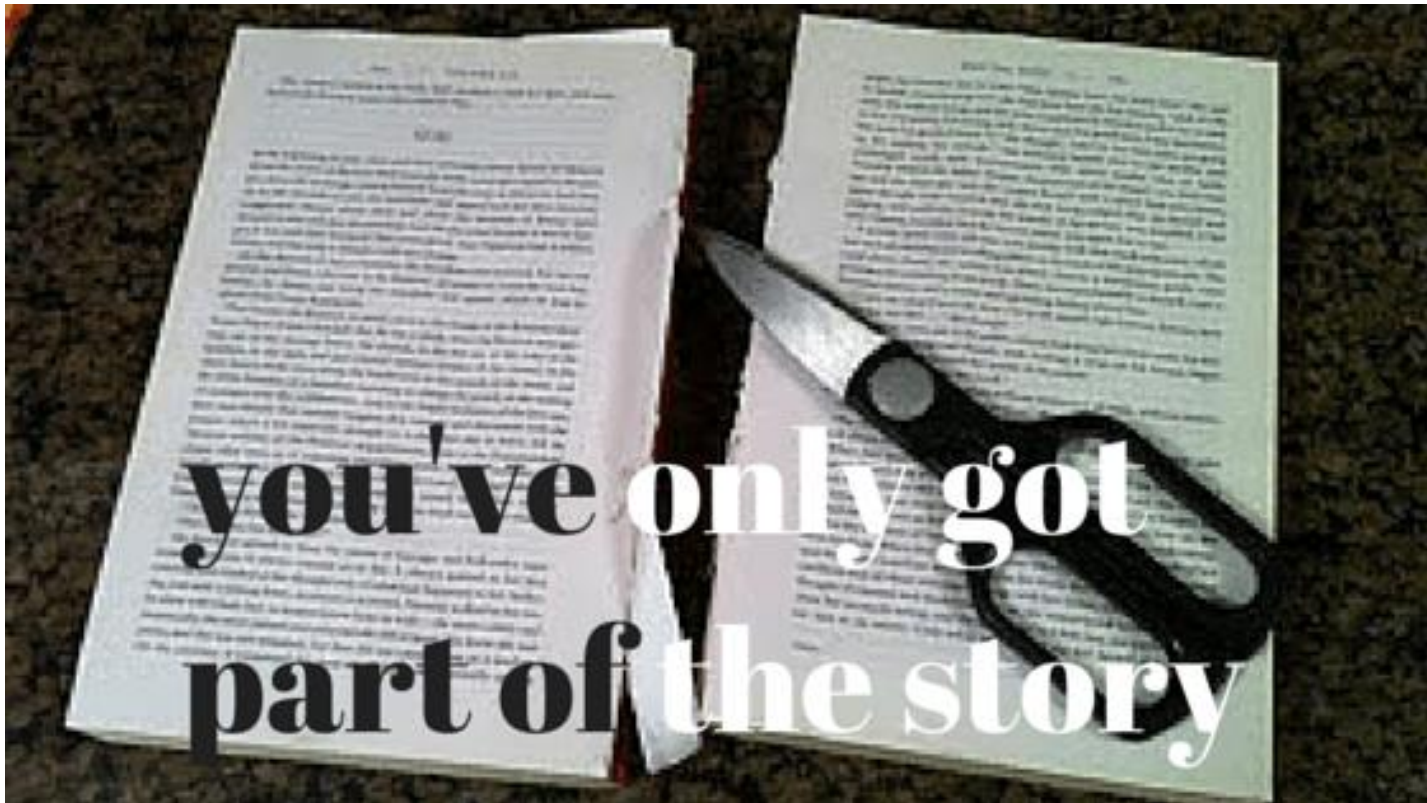


4 years



6 years

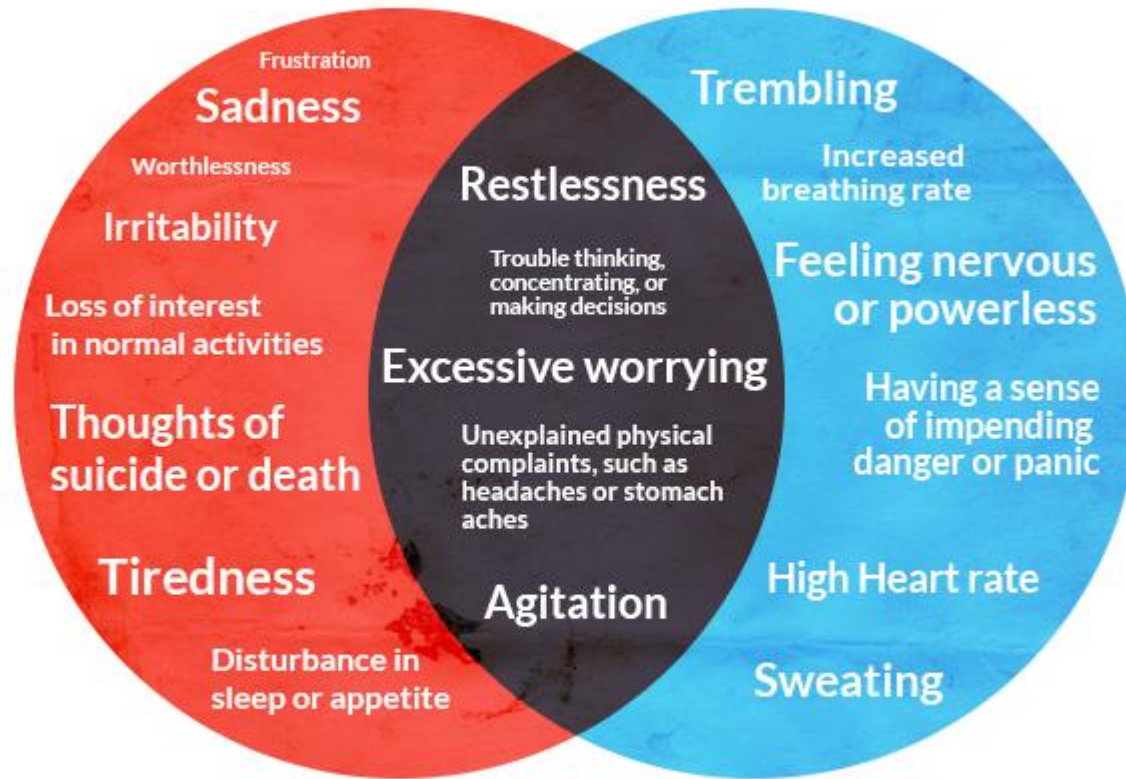




**you've only got
part of the story**

Depression

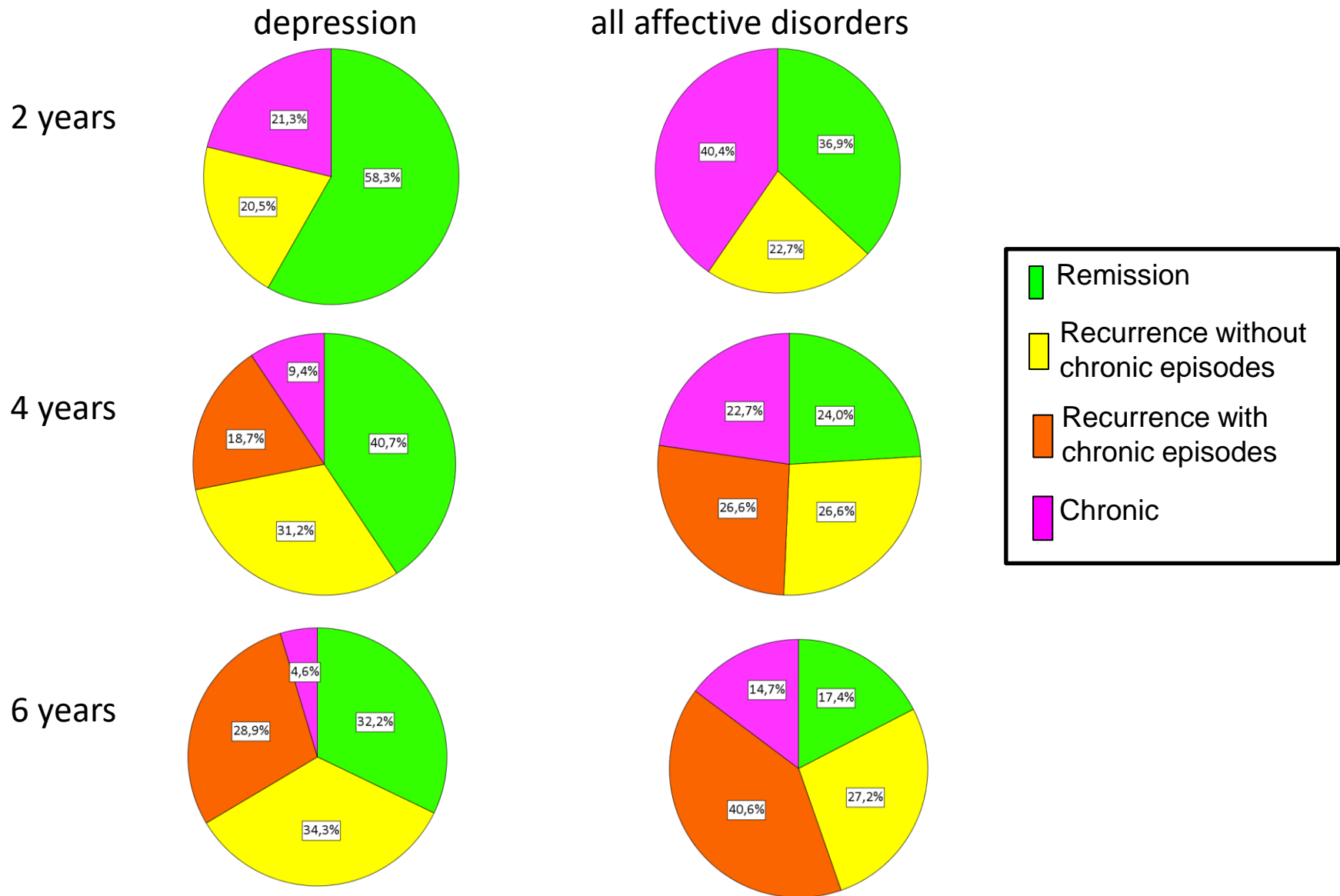
Anxiety



occurrence over 6 years:

Panic disorder	32%
Agoraphobia	27%
Social phobia	36%
Generalized anxiety disorder	31%

Course in 919 depressed persons



Why is the impact of depression so large?

high
prevalence

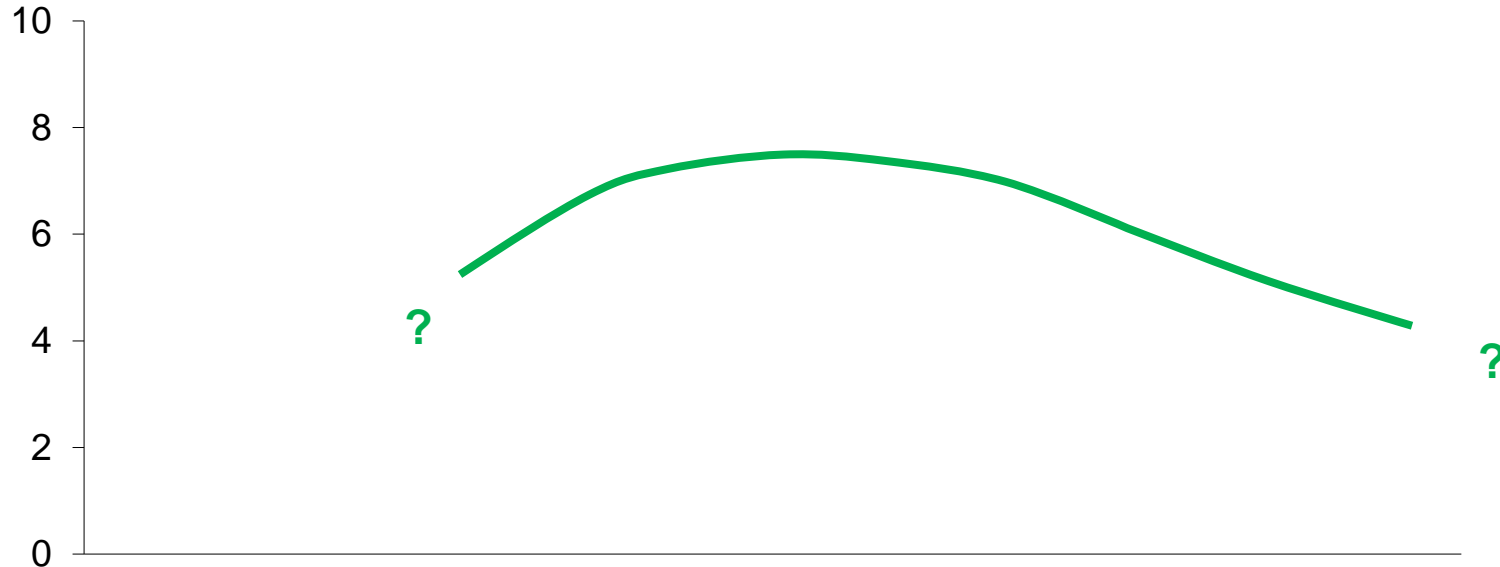
chronicity



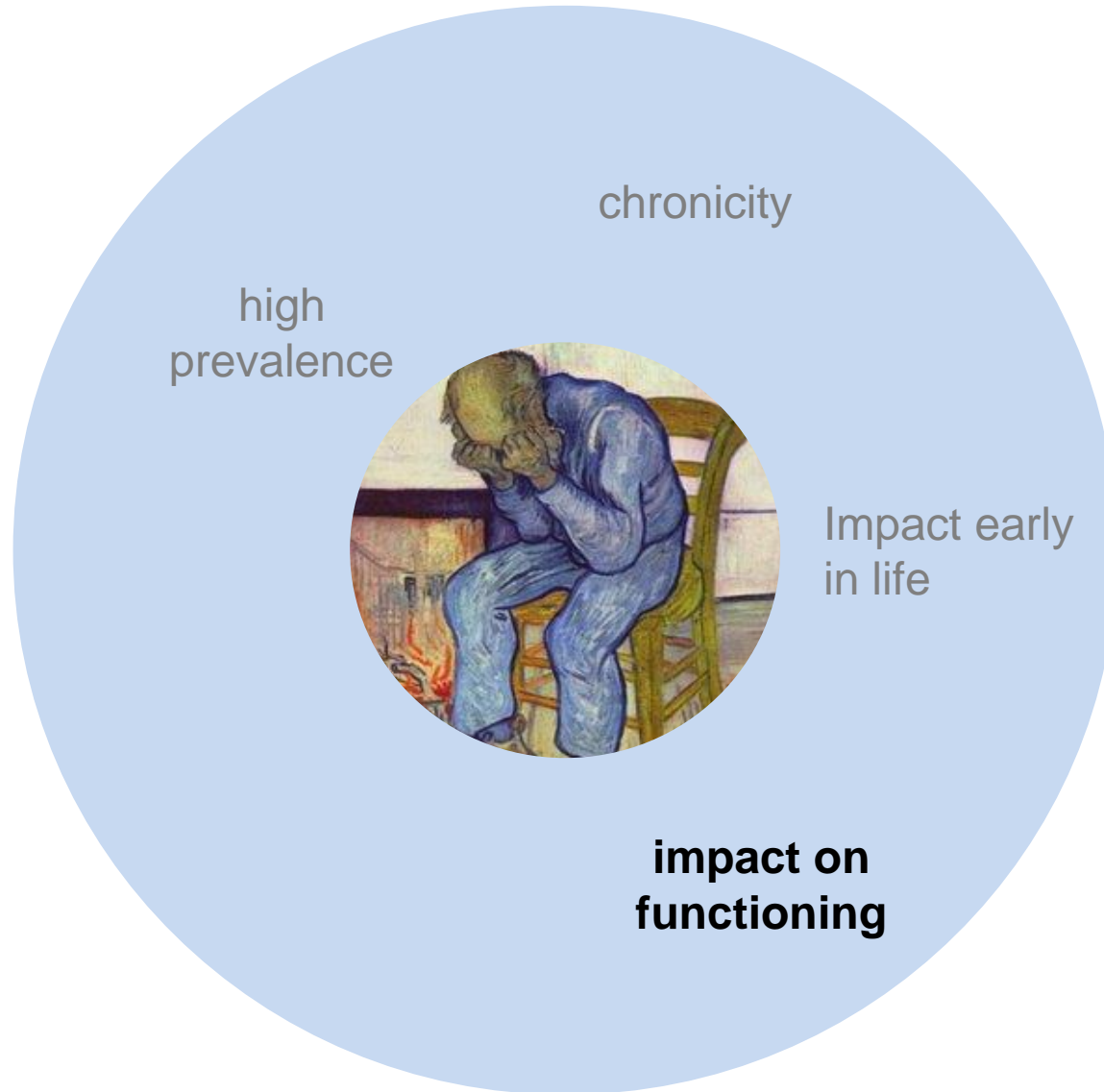
**impact early
in life**

Depression can already occur early in life

Average age of onset ~28 years

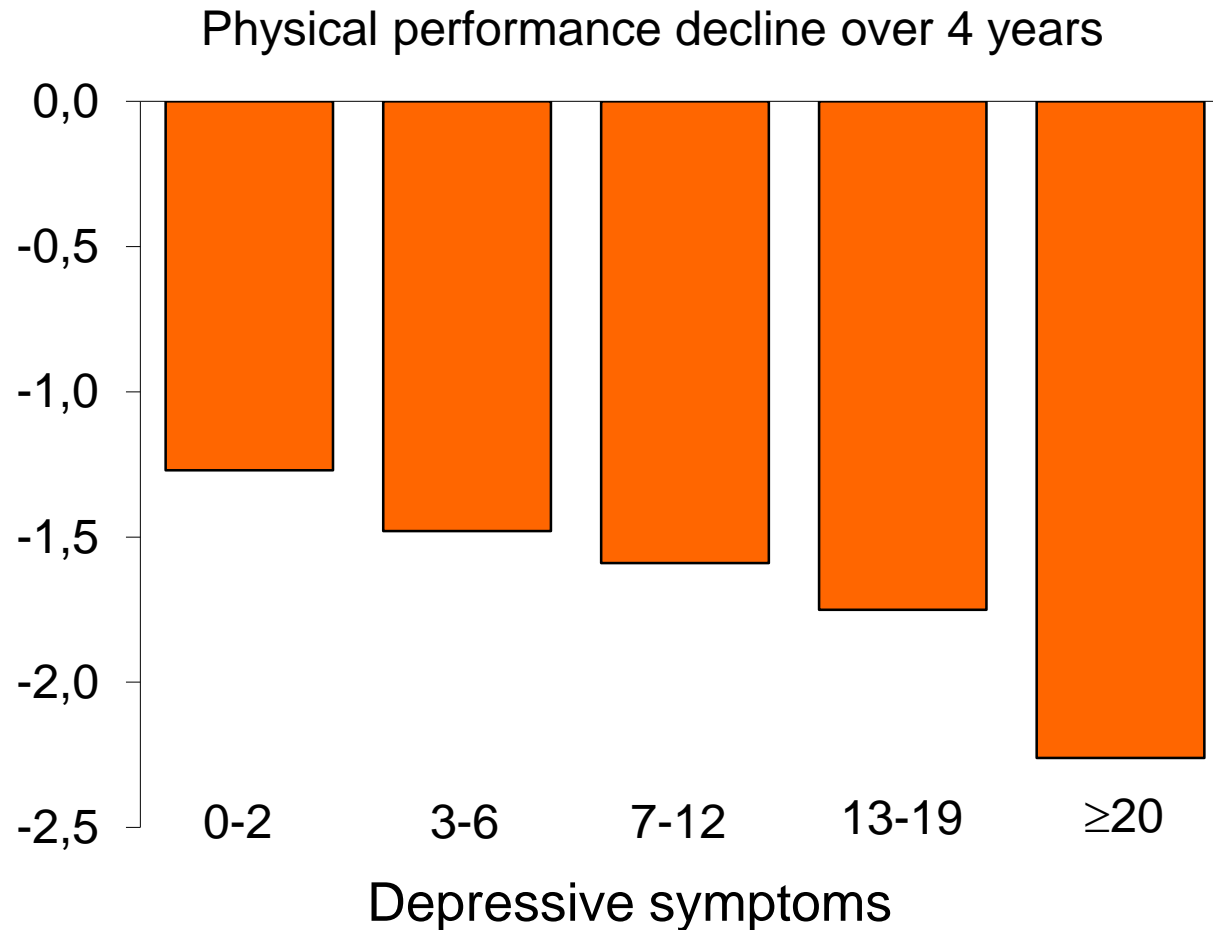


Why is the impact of depression so large?



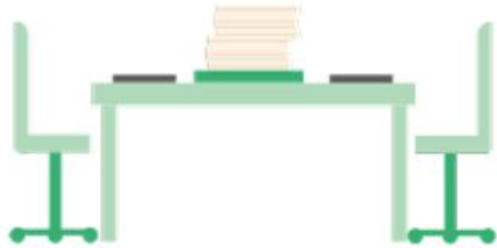
Depression influences physical performance decline

score on 3 objective tests: walking speed balance, chair stands



Depression impacts on functioning

ABSENTEEISM



Absence due to illness

PRESENTEEISM



Being at work whilst ill

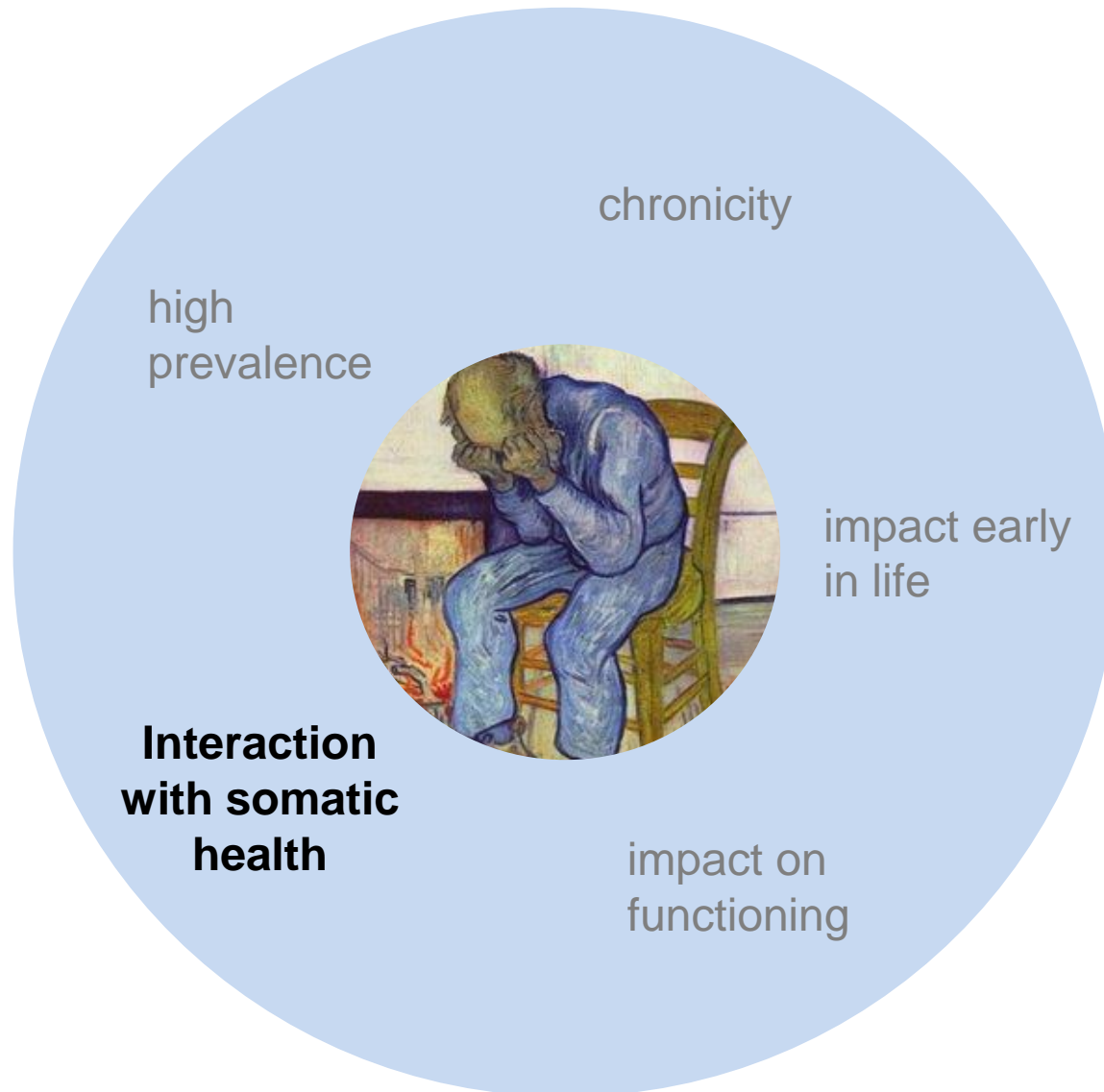
'ABSENTEEISM'

Working persons with depression miss **23 days per year** more

'PRESENTEEISM' (absenteeism + reduced qualitative and quantitative functioning)

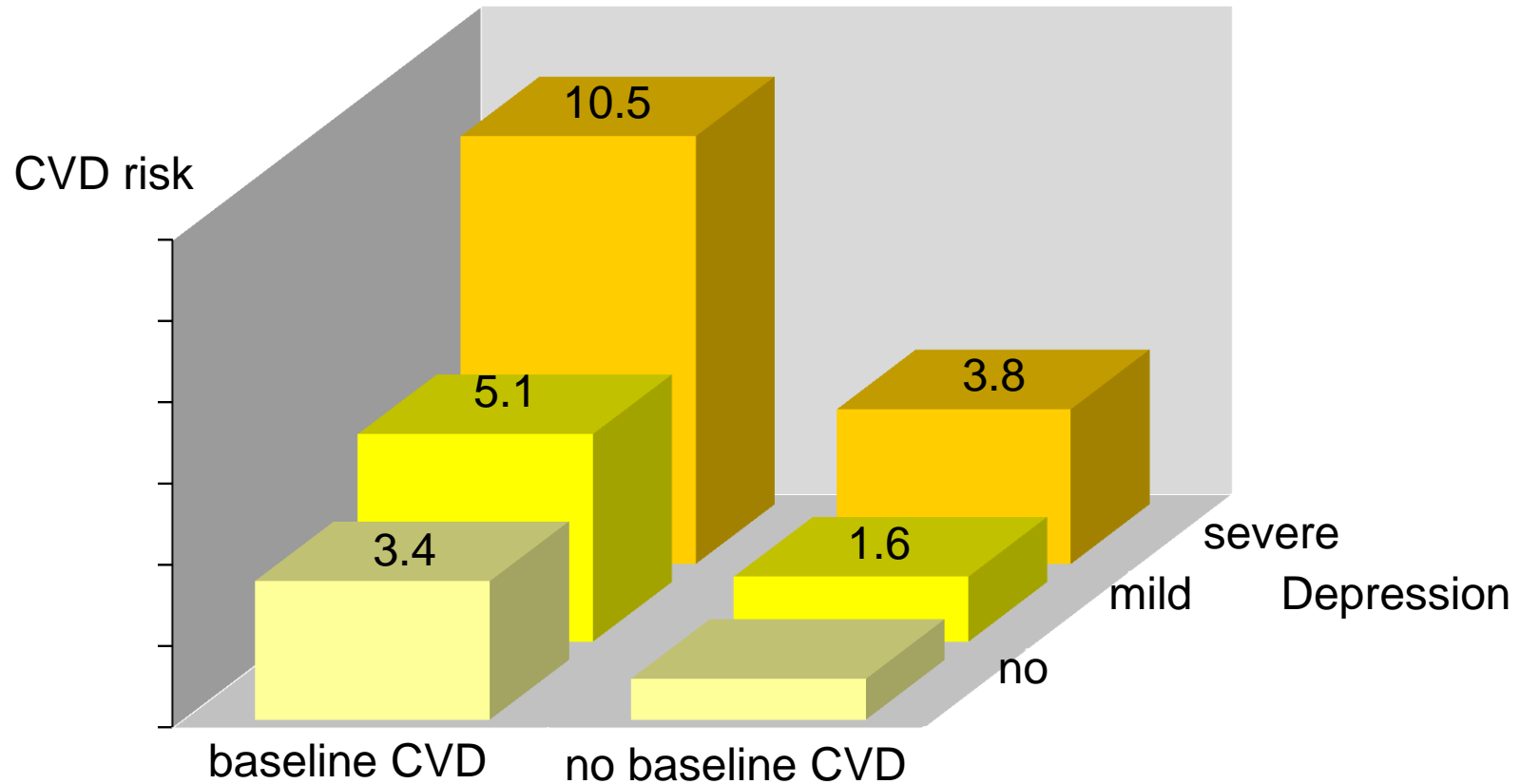
Working persons with depression miss **30 days per year** more

Why is the impact of depression so large?



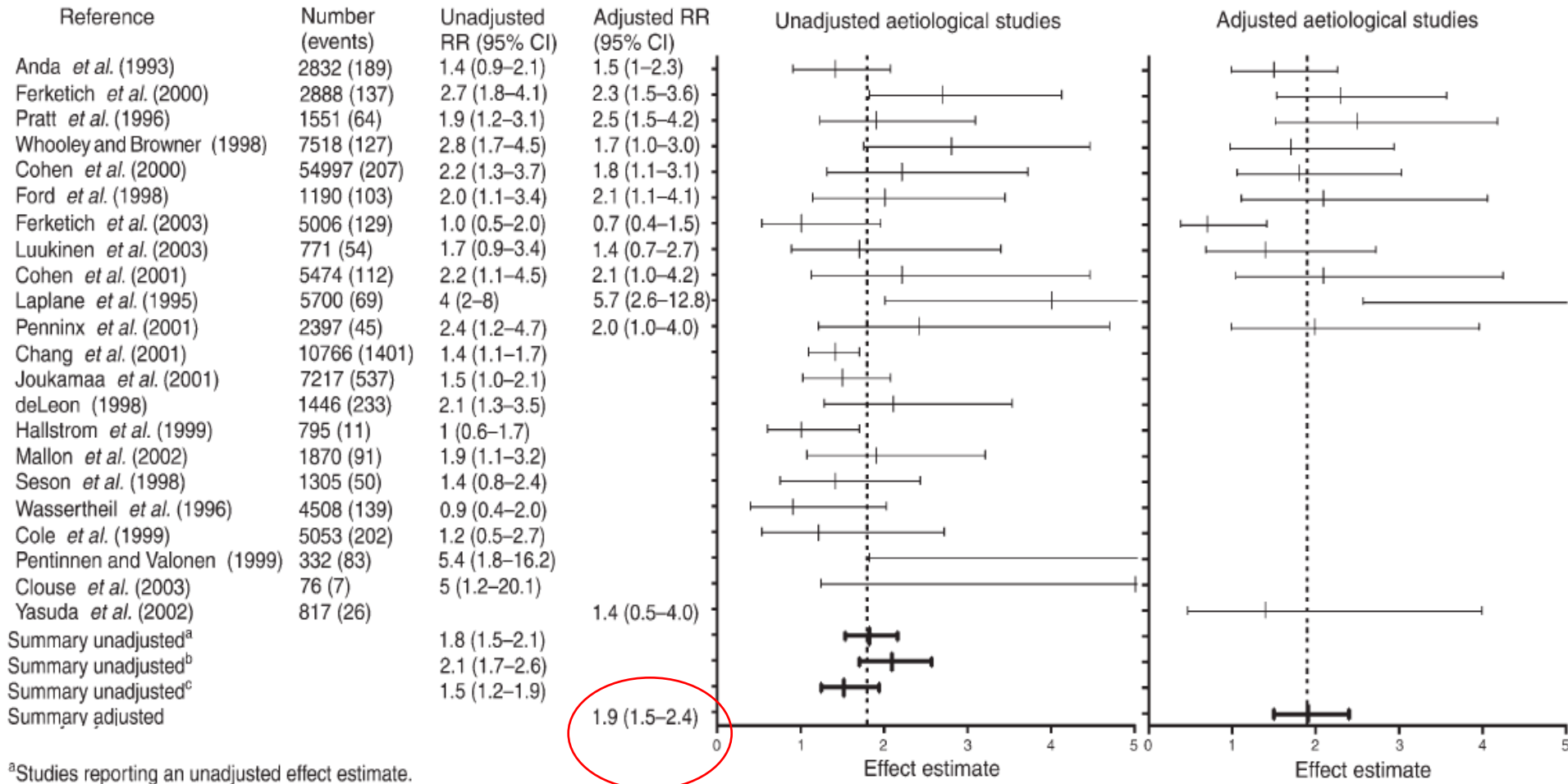
Depression impacts risk of cardiovascular disease (CVD)

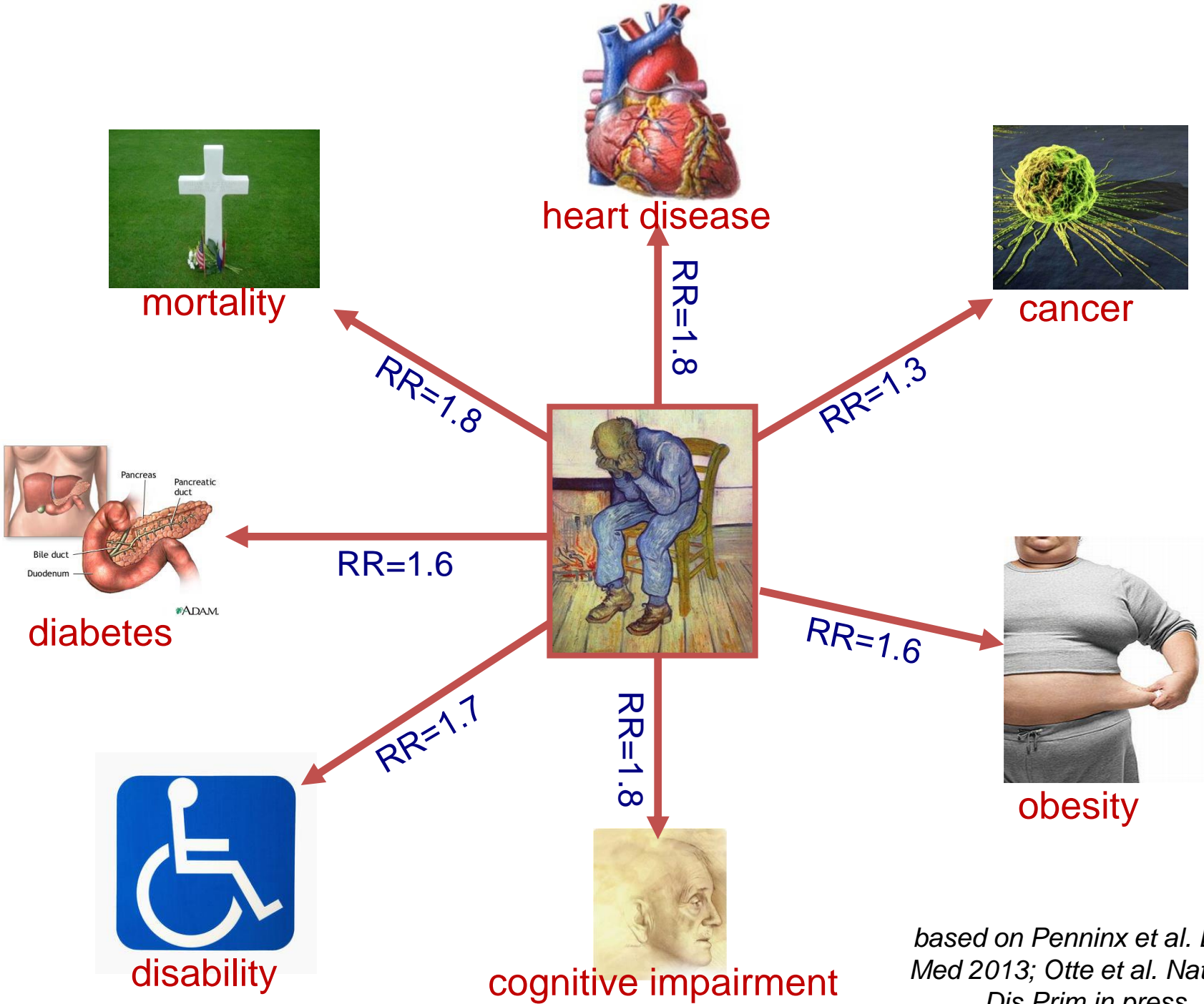
Longitudinal Aging Study Amsterdam, n=3107



Cardiovascular disease risk is 90% higher in the depressed

Aetiological studies: Forrest plot of the effect of depression on the incidence of CHD





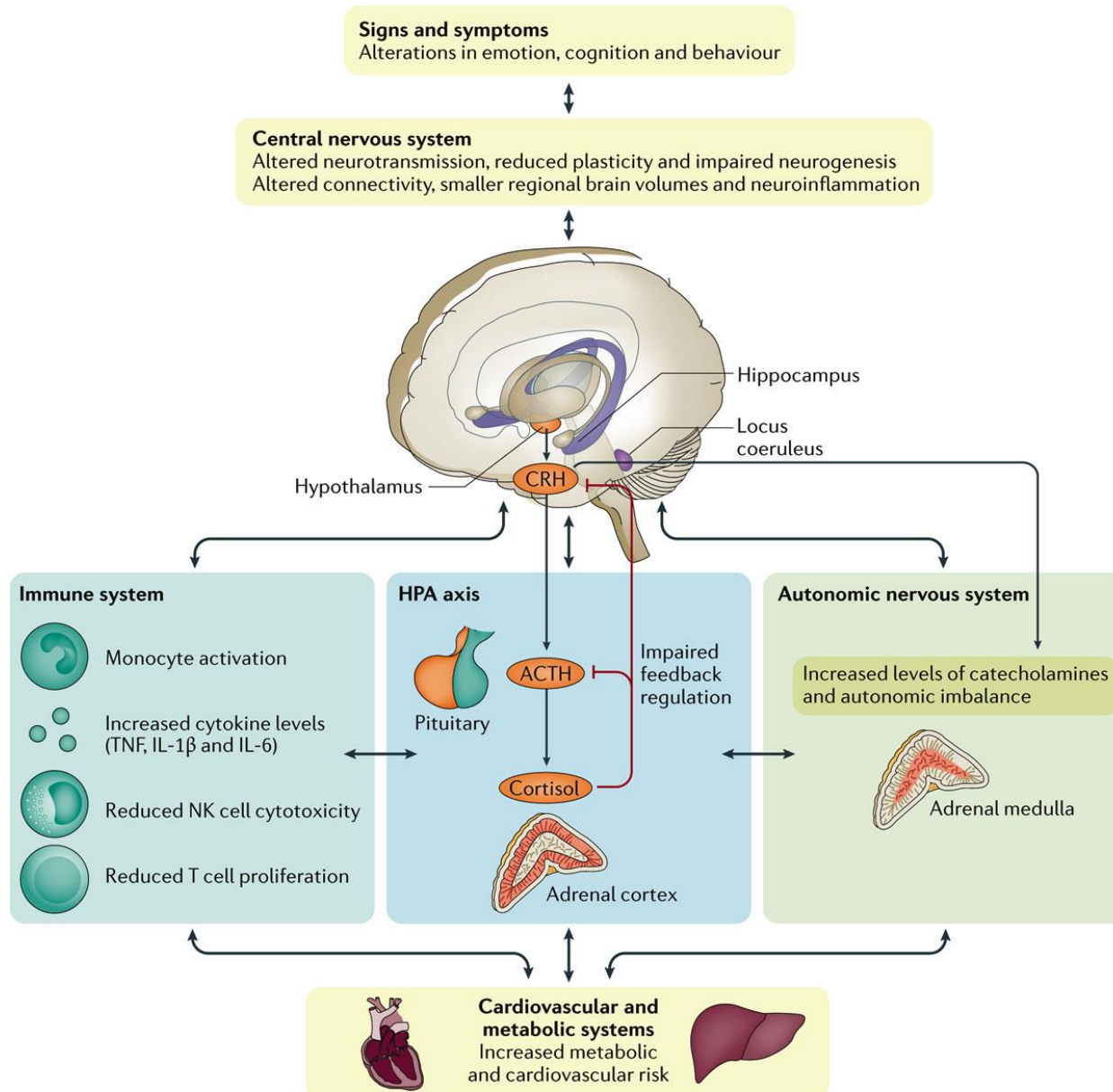
based on Penninx et al. BMC Med 2013; Otte et al. Nat Rev Dis Prim in press

Partly due to unhealthy lifestyle and poorer self-care



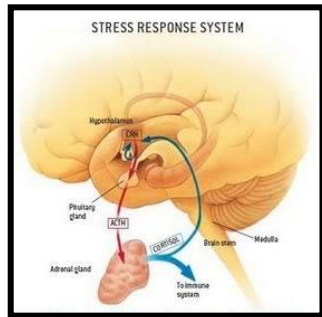
	Healthy controls n=524	Depressed patients n=1075	p
Physical inactivity	12.8%	21.1%	.001
Regular sports activity	57.5%	37.0%	.001
Alcohol dependence	1.4%	9.1%	<.001
Smoking - moderate	21.9%	27.8%	<.001
- heavy	4.1%	17.4%	
Body Mass Index	25.1	25.9	.01
Medication adherence	28.8%	40.4%	<.001

Partly due to biological stress



Otte, Penninx et al; Nat Rev Dis Primers 2016

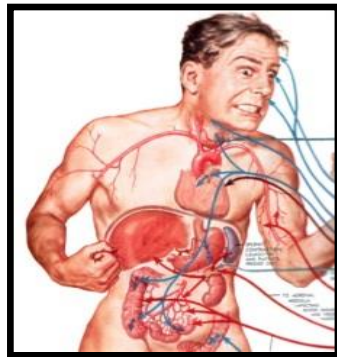
NESDA results confirm dysregulated biological stress systems



Hyperactive HPA-axis

Increased cortisol awakening curve
Increased cortisol evening levels

*Vreeburg e.a.
Arch Gen Psychiatry 2009*

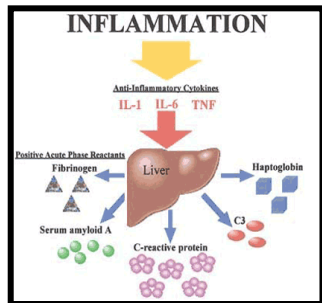


Autonomic Nervous System activity

Increased heart rate
Decreased heart rate variability
(both in antidepressant users only)

*Licht e.a.
Arch Gen Psychiatry 2009*

Licht e.a. Biol Psychiatry 2012



Chronic low-grade inflammation

Increased CRP & IL-6
Higher inflammation gene expression

*Vogelzangs e.a. Transl Psych 2012; Transl Psych 2016
Jansen e.a. Mol Psychiatry 2015*

INTERVIEW ELIZABETH H. BLACKBURN, NOBELPRIJSWINNAAR

'Chronische stress maakt je oud'

Elizabeth Blackburn wordt de koningin van de telomeren genoemd. Zij ontdekte waarom deze uiteinden van de chromosomen slijten en welk verband dat heeft met veroudering en kanker. Vorig jaar kreeg ze de Nobelprijs.

Door **Ben van Raaij**

Iedereen vraagt me altijd waar mijn onderzoek nu echt mee begonnen is. Wel, de aanleiding was toevallig en heel persoonlijk. Mijn man en ik gingen trouwen. Ik had een postdoc aangeboden gekregen in San Francisco, bij in Yale. Het kwam in die gelukzalige dagen nog niet in me op om te zeggen: ga jij maar met mij mee. Zo belandde ik in 1975 in Yale, in het lab van Joseph Gall, voor een onderzoek naar telomeren. Ik ben er mee begonnen en nooit meer opgehouden.

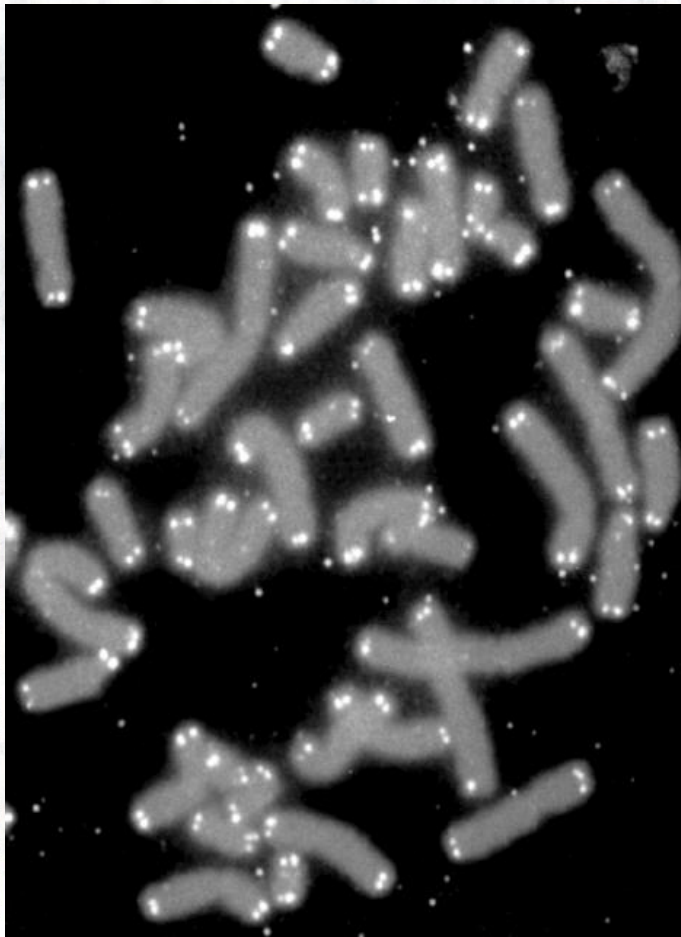
Elizabeth H. Blackburn (61), winnaar van de Nobelprijs voor medicijnen in 2009 (met Carol W. Greider en John W. Szostak), is niet iemand die zichzelf overdreven serieus neemt. Blote voeten in sandalen, op haar revers een zilveren speld van een X-chromosoom. De Australisch-Amerikaanse hoogleraar aan de University of California, San Francisco, is hierop het forum van de European Molecular Biology Organization in Barcelona om te spreken over haar baanbrekende onderzoek naar telomeren, telomerase en gezondheid. Als 'koningin van de telomeren', zo wordt ze aangekondigd.

Telomeren zijn stukjes repeterend dna aan de uiteinden van chromosomen die als een soort coating het dna beschermen als het bij de celdeling wordt gekopieerd (zo iets als de plastic uiteinden van schoenveters). Het was eind jaren zeventig al bekend dat telomeren slijten het ouder worden, tot het punt waarop de cel zich niet langer kan delen. Blackburn vond met Szostak uit hoe dat moleculair werkte. Met Greider ontdekte ze bovendien het enzym telomerase, dat zorgt dat telomeren langdurig op lengte blijven. Telomerase heeft een januskop, zegt Blackburn. 'De goede kant is zijn functie bij de vernieuwing van telomeren en cellen, de kwade zijn rol bij het ontstaan van kanker. Te veel telomerase maakt cellen onsterfelijk en gevaarlijk: kanker cellen zitten vol telomerase. Te weinig telomerase leidt tot kortere telomeren, dna-schade, veroudering en veelvoorkomende chronische ziekten. Het blijkt geassocieerd met onder meer hart- en vaatziekten en kanker. Het lijkt er dus op dat een goede telomerasehuishouding bescherming biedt tegen chronische ziekten.'

Telomerase lijkt in elk geval veelbelovend voor de strijd tegen kanker. 'Met een beetje genetisch gemanipuleerde telomerase kun je borstkankercellen direct doden, is gebelien in muizenstudies. We doen nu preklinische studies in muizen waarin we die gemuteerde telomerase via kleine lipidebolletjes, een soort smart bombs, afleveren bij de kankercellen. Ik zeg niet dat ik een middel tegen kanker heb, want daarvoor zijn er te veel factoren, but hey, it looks good.'

Opmerkelijk is ook uw bevinding dat chronische psychologische stress van invloed is op de lengte van telomeren en het risico op hart- en vaatziekten.

'We ontdekten dat chronische stress - in dit geval bij vrouwen die zorgden voor een langdurig ziek kind - verband houdt met een lager niveau van telomerase in de witte bloedcellen, tot 50 procent, en met verkorting van de telomeren, cor-



'De wonderpil die je telomerase verhoogt is er nog lang niet. We weten gewoon wat we moeten doen.'

werkt. Iedereen hoopt natuurlijk op een simpele keten van oorzaak en gevolg, maar er kan sprake zijn van wisselwerking, en mogelijk spelen ook andere factoren een rol. Zoals genetische effecten, hoewel het een *dirty little secret* is dat die vaak heel klein zijn. Niet-genetische omgevingsfactoren zoals inkomen, opleiding en dieet zijn veel belangrijker. Om

der 250 mensen met een hoog risico op hart- en vaatziekten. Daarbij krijgt de ene groep zijn telomeerlengte vooral wel te horen en de andere niet. We hebben meer dan 800 telefoontjes gehad van mensen die willen meedoen! De studie wordt betaald door Medicare, dat doneert dat preventie goedkoper is dan behandeling. Ik geloof zelf sterk in pre-

CV

1948 Geboren in Hobart, Tasmanië, Australië (26 november)

1972 Studie biochemie, University of Melbourne

1975 PhD in moleculaire biologie, University of Cambridge, Groot-Brittannië

1975-86 Postdoc en wetenschappelijk onderzoeker aan Yale University en de University of California (San Francisco en Berkeley)

1986-90 Hoogleraar moleculaire biologie, University of California, Berkeley

1990-heden Hoogleraar biologie en fysiologie, University of California, San Francisco

2007 Time Magazine's 100 Most Influential People in the World

2009 Nobelprijs (fysiologie/medicijnen)

Elizabeth Blackburn is getrouwd met John W. Sedat en heeft een zoon.

mogelijk natuurlijk - why be miserable?

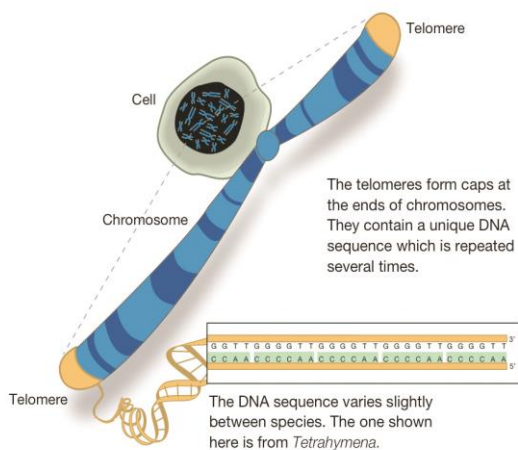
Uw onderzoek is aangegrepen door de 'life-extension'- en 'anti-aging'-beweging, die denkt dat je met de juiste middelen 1000 kunt worden of zelfs onsterfelijk in de jaren tachtig een hype. 'Ik heb nooit begrepen waarom men die verwachtingen baseerde. Het is louter een theoretische mogelijkheid. Ik houd ook niet van het woord anti-aging. Ik houd me bezig met het verband tussen telomeren en veelvoorkomende ouderdomsziekten, en dat is een heel andere inzet dan: kun je voor altijd leven?'

'Bij een maximale levensduur komen ook talloze factoren kijken, ook genetische. Je hebt natuurlijk mensen die heel lang leven, de 100-jarigen. Ze hebben lange telomeren en goede genen, en lijken resistent tegen gewone ouderdomsziekten. We onderzoeken deze groep om te zien hoe alle factoren samenspel. Het zou heel dom zijn om te denken dat je met telomeren het hele plaatje hebt.'

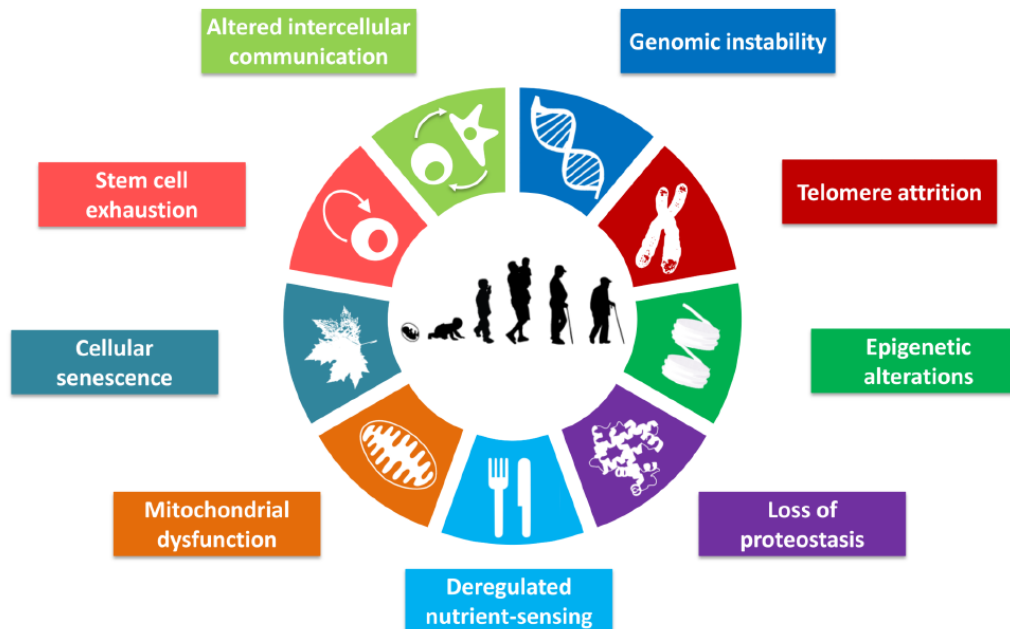
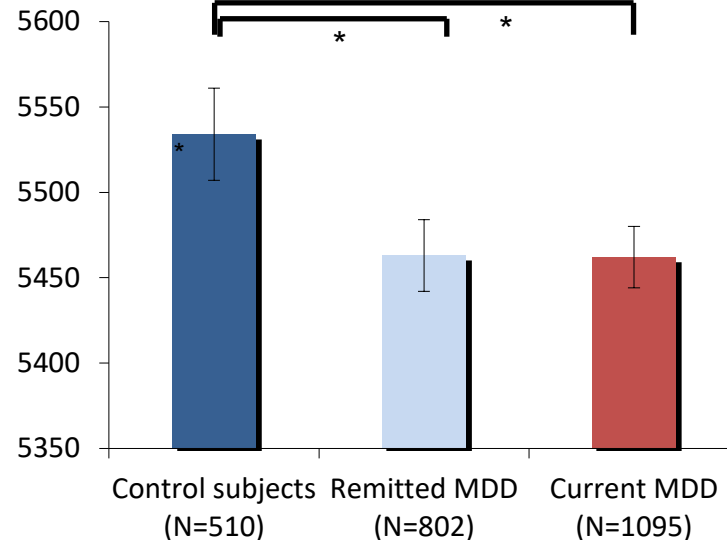
Heeft de Nobelprijs veel veranderd? 'Heel veel. Ik was altijd al druk, maar nu helemaal. Ik moet niet meer 9 van de 10, maar 99 van de 100 uitnodigingen afwijzen. Belangrijker is het leren omgaan met de invloed die de prijs met zich meebrengt. Je wordt ineens beschouwd als een soort wijze die alles weet. Je mag dus niet zomaar even wat roepen, want mensen zouden je wel eens serieus kunnen nemen. En je wordt geacht je in te zetten voor nobele doelen. Ik heb laast een petitie van 250 Amerikaanse wetenschappers ondertekend tegen de heksenjacht

Increased physiological aging in depression

Cellular age: Telomere length

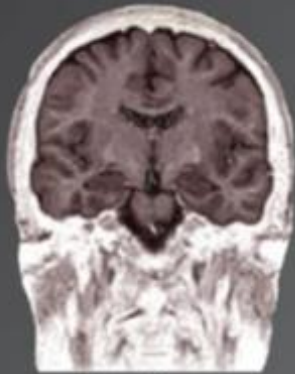


Telomere Length



Also more accelerated brain aging?

YOUNG VERSUS OLD BRAIN

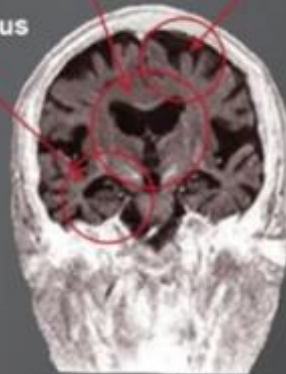


Healthy
25-year-old

Loss of
hippocampus

axons

gyri

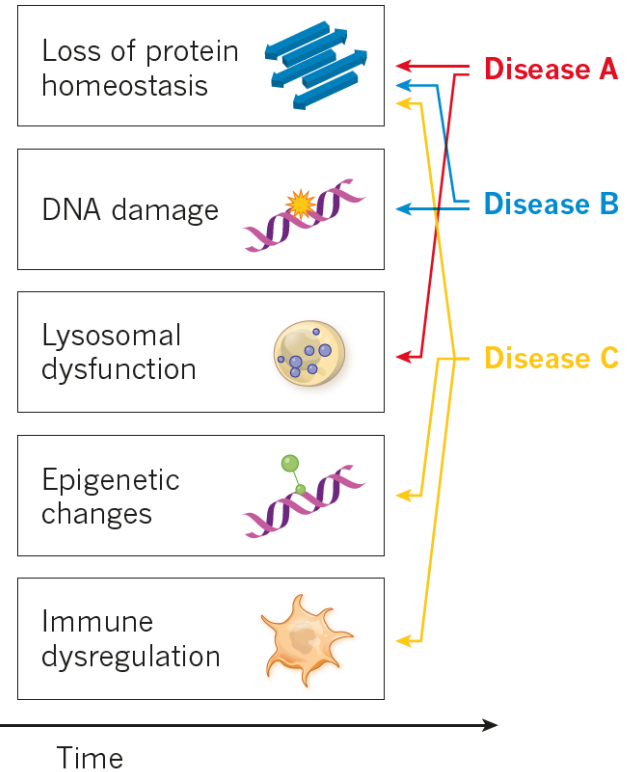


80-year-old with
cognitive losses

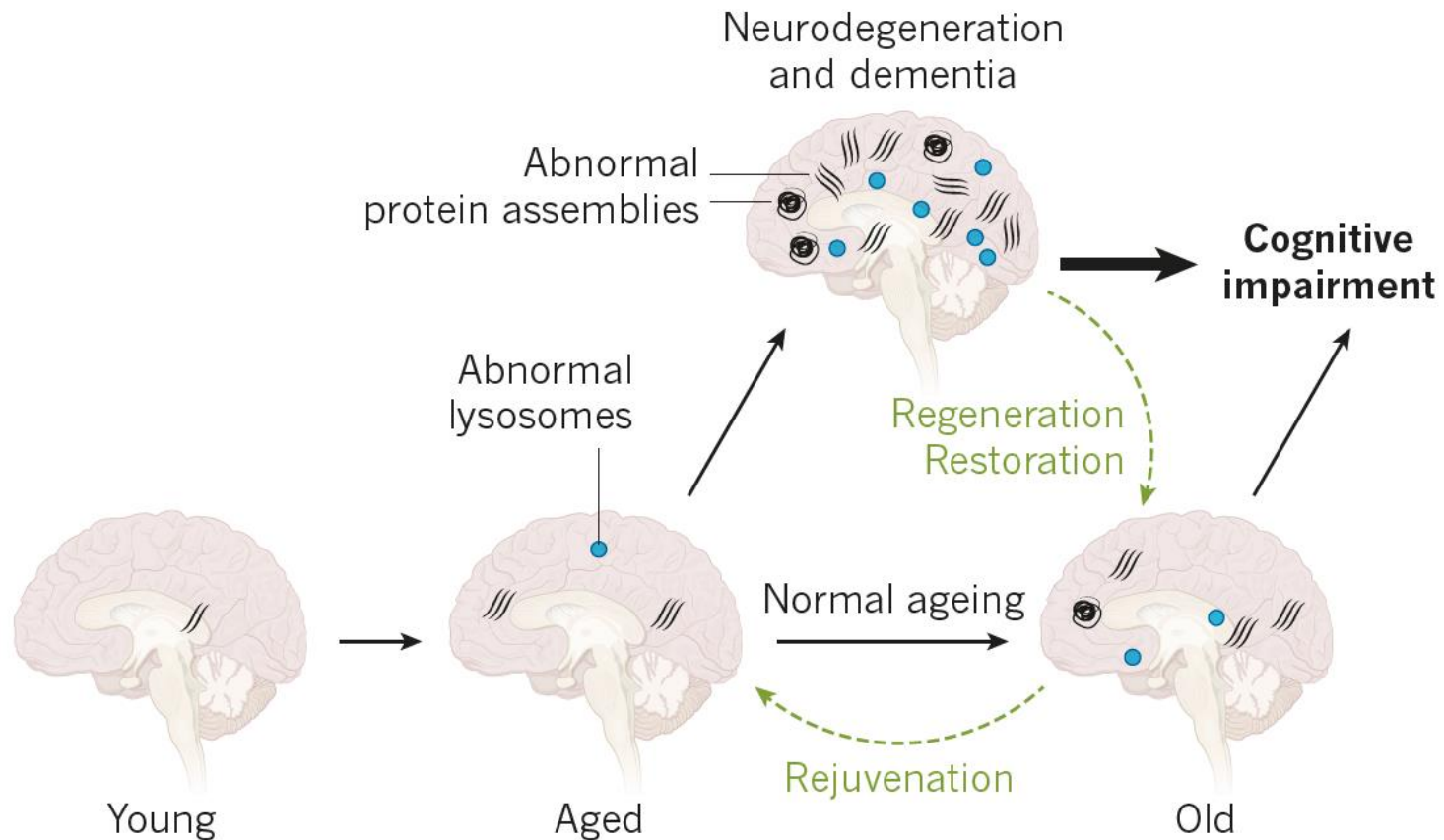


Young brain

Genes
Environment

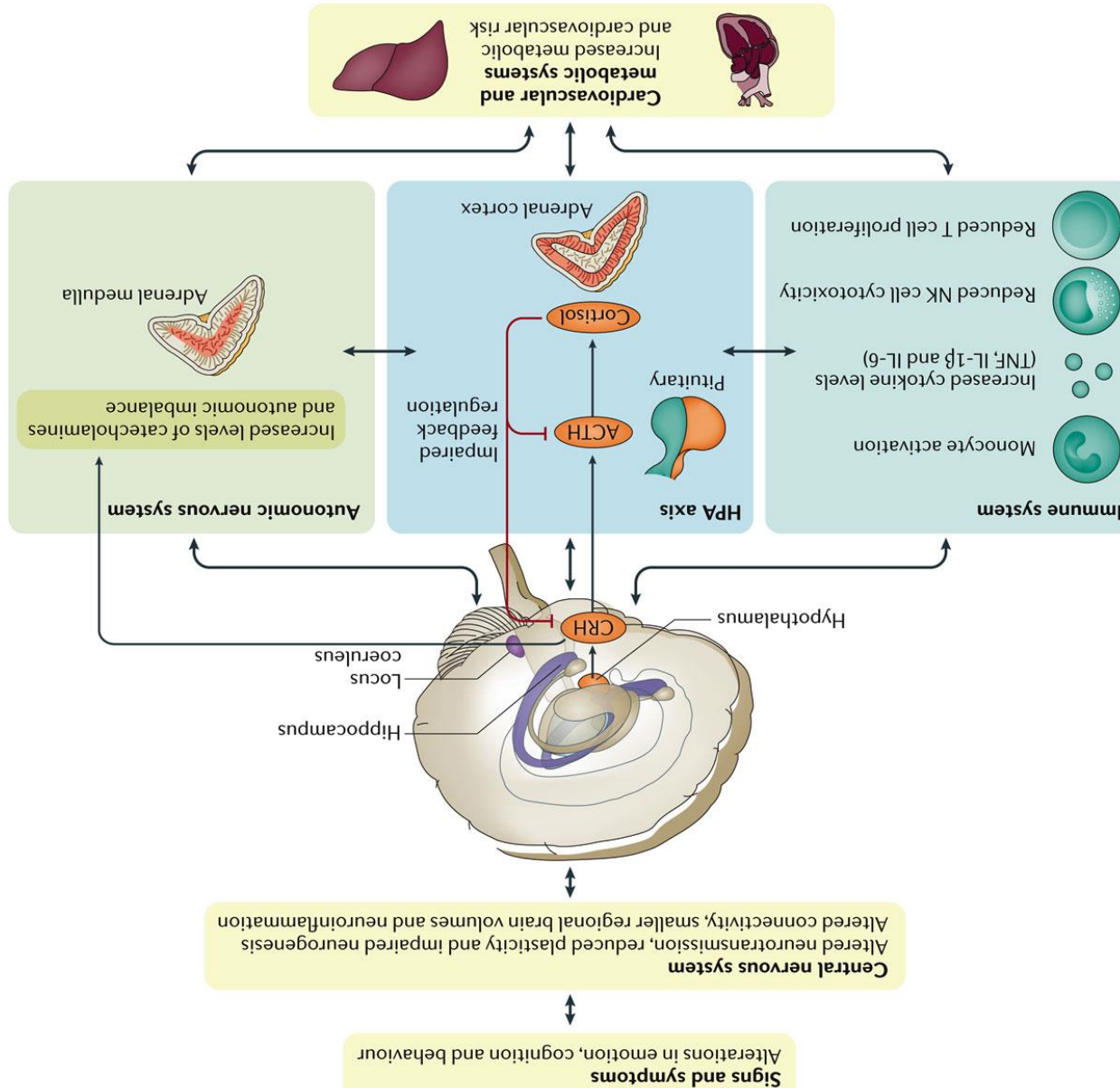


Also more accelerated brain aging?



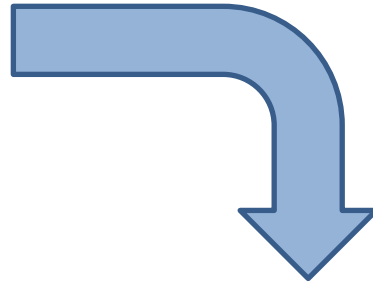
Persons with depression: +1-4 yrs older 'brain age'

But the reverse is true as well

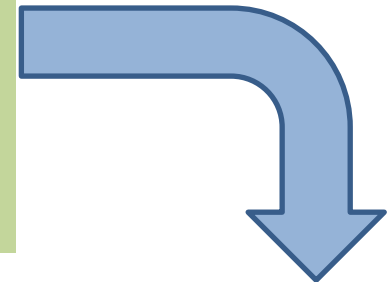


Somatic diseases impact on depression

Cardiovascular
Stroke
Diabetes
Lung disease
Cancer
Osteoarthritis
Multiple Sclerosis
Parkinson's disease
Renal failure
Etc etc....

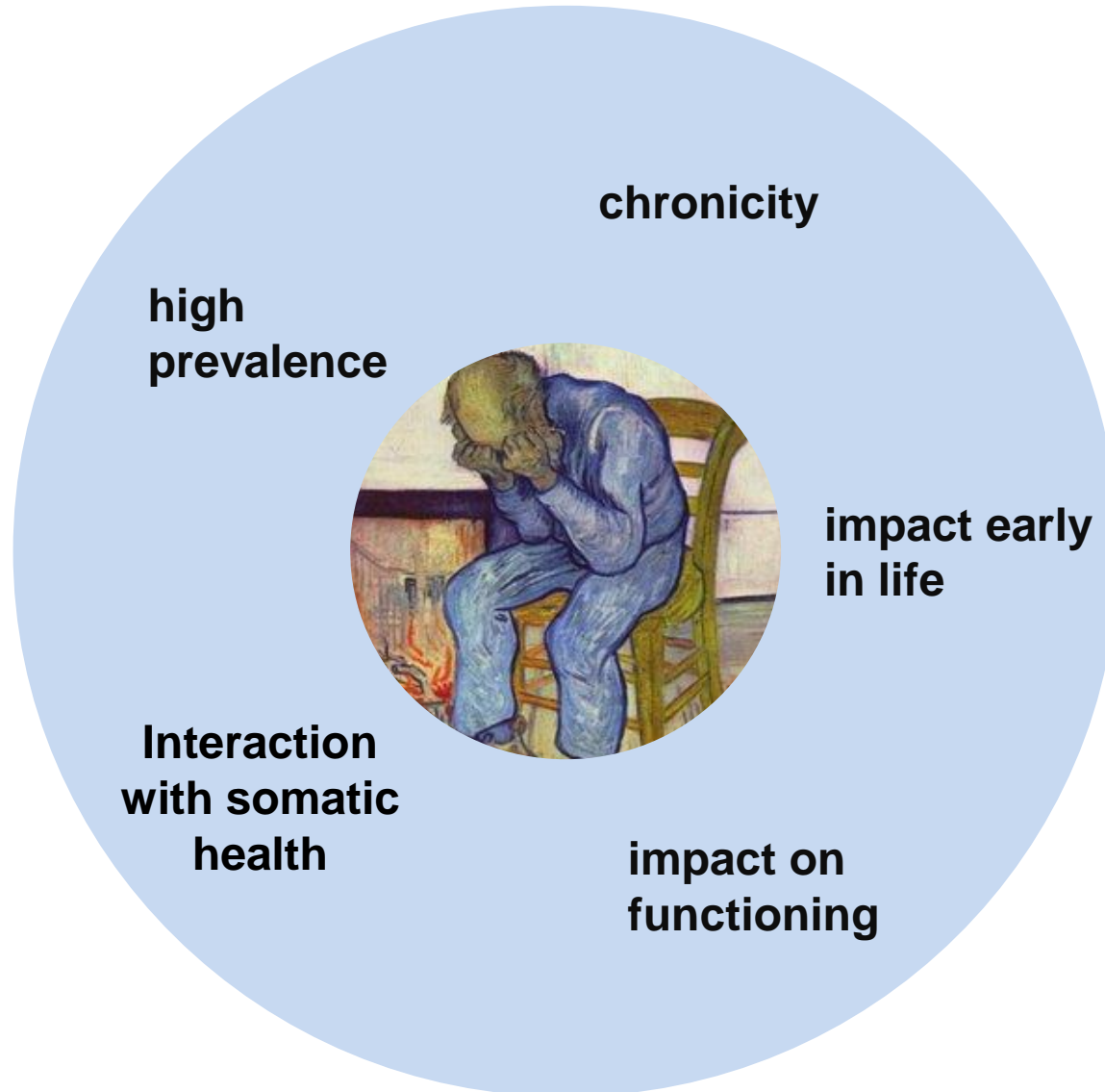


Neurobiological dysregulation
Medication & treatment
Pain, sleep problems
Functional limitations
Anxiety, insecurity

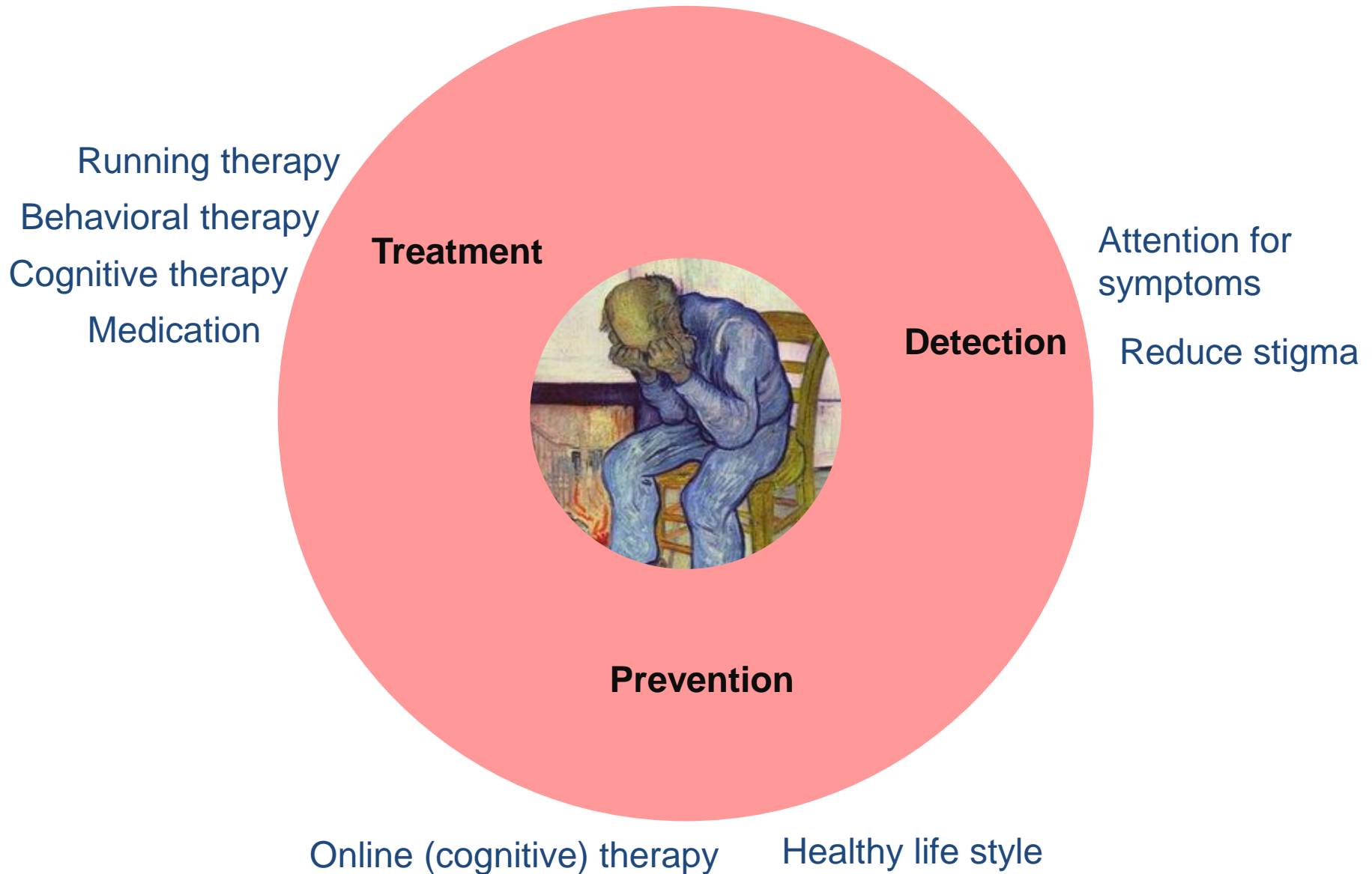


Depression

Why is the impact of depression so large?



How to reduce depression's impact?



Take home messages



No health without mental health !

Common mental health problems such as depression impact on life in all aspects and at all stages

Reduction of depression's impact requires a combination of adequate strategies for treatment, detection and prevention



Lifebrain

HEALTHY MINDS FROM 0-100 YEARS:

Optimizing the use of European
brain imaging cohorts

