

Etiologie en pathogenese

Biologische invalshoek

Duidelijk is dat omgevingsfactoren (met name allerlei vormen van stress) en genetische factoren hand in hand gaan bij het uitlokken van een stemmingsstoornis.

Genetisch en gen-omgevingsinteractie

Depressie ‘runs in families’; dit blijkt zowel uit high-risk onderzoeken top-down (kinderen van ouders met een depressie) als uit bottom-up onderzoek (eerste graads familieleden van kinderen met een depressie), adoptie en tweelingonderzoeken (Birmaher e.a., 1996; Caspi e.a., 2003; Kendler e.a., 2005; Pilowsky e.a., 2006b; Weissman e.a., 2006). Het hebben van veel familieleden met een depressieve stoornis is de krachtigste voorspeller voor het ontwikkelen van een depressieve stoornis (Birmaher e.a., 2002).

Uit de meeste bottom-up onderzoeken komt naar voren dat de eerste graads familieleden van kinderen met een depressie een twee maal hogere kans hebben op een depressie dan de familieleden van kinderen zonder depressie of kinderen met andere psychiatrische stoornissen (Klein e.a., 2001; Rice e.a., 2002).

De meeste tweelingonderzoeken vinden aanwijzingen voor een significante genetische component bij het ontwikkelen van depressies bij jeugdigen. De geschatte erfelijkheid (het aandeel toe te schrijven aan de genetica) varieert tussen de 30 en 50% (Avenoli e.a., 2008; Rice, 2009).

Deze cijfers zeggen op zichzelf niet zo veel. Vanaf het begin van de ontwikkeling, al in utero (Barker e.a., 2011; Tiemeier e.a., 2012) zijn er effecten van negatieve levensgebeurtenissen op het ontstaan van een depressieve stoornis.

Genetische factoren voor het ontstaan van de depressieve stoornis blijven ongrijpbaar. Uit meta-analyses van *genome-wide association* onderzoeken met meer dan 9.000 cases komen geen genen naar voren die een belangrijk effect hebben op het ontstaan van een depressieve stoornis (Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium) (Bosker e.a., 2011). De onderzoeken tot nu toe die wel een *genome-wide* significant effect laten zien tonen een zeer kleine effect size, namelijk maximaal 1,4 maal toename van het risico (Kohli e.a., 2011). Deze is vele malen kleiner dan de gerapporteerde effecten van omgevingsrisico factoren.

Ondanks de grootte van de effecten van omgevingsfactoren, zeker van degenen die optreden in de vroege ontwikkeling, krijgt niet iedereen die onderhevig is aan negatieve omgevingsfactoren later een depressieve stoornis. Er zijn grote verschillen in gevolgen van vroege stress in het leven. Waarschijnlijk worden deze uitkomsten gemedieerd door gen-omgevings interacties, of anders gezegd, gevoeligheid voor specifieke omgevingsfactoren (bijvoorbeeld negatieve levensgebeurtenissen) wordt beïnvloed door genetische factoren. Dit is in 1995 beschreven in epidemiologische onderzoeken door Kendler en collega's.

Caspi en collega's waren de eerste die de gen-omgeving interactie voor het ontstaan van depressie op moleculair gen niveau beschreven (Caspi e.a., 2003). Zij ontdekten binnen de data van een longitudinaal bevolkingscohort uit Nieuw-Zeeland (Dunedin) dat mishandelde kinderen die drager waren van het korte allel van het serotone transportergen een hogere kans hadden om later een depressie te ontwikkelen dan de kinderen die drager waren van het lange allel. Latere onderzoeken konden deze bevinding echter in eerste instantie niet repliceren (Munafò e.a., 2009).

Door echter het fenotype van de depressieve stoornissen te versmallen en alleen naar chronische depressie (twee of meer episoden) te kijken binnen het Dunedin-cohort, bleek wel sprake te zijn van een zeer duidelijke gen-omgeving interactie (Uher e.a., 2011). Hieruit blijkt dat het zeer van belang is om het fenotype van een depressieve stoornis nauw te definiëren om specifieke gen-omgevingsinteracties te kunnen vinden.

Niet alleen de stoornis moet nauw worden gedefinieerd, hetzelfde geldt voor de omgevingsfactor. Bijvoorbeeld prenatale stress is redelijk eenduidig te definiëren, maar voor ernstige levensgebeurtenissen is dit veel lastiger (soort, duur, tijdstip van levensgebeurtenis, enzovoorts) (Caspi e.a., 2010).

Het merendeel van de gen-omgevingsonderzoeken rapporteerden over de verhoging van het risico op depressie in de volwassenheid en niet al tijdens de jeugdijaren.

Neurobiologisch

Beeldvormend

Uit *structureel* beeldvormend onderzoek (MRI en CT-scans) bij kleine groepen kinderen en jeugdigen met een depressieve stoornis zijn volume veranderingen gevonden in de corticostriatale en corticolimbische netwerken (Pine, 2002; Rosenberg e.a., 2005).

Met DTI (Diffusion Tensor Imaging) onderzoeken zijn microstructurele veranderingen in de witte stof gevonden bij jong volwassenen (Ma e.a., 2007) en bij jeugdigen (Cullen e.a., 2010) met een eerste episode van de depressieve stoornis. In een pilot onderzoek met gezonde jeugdigen uit high risk families voor depressie zijn ook veranderingen in banen voor de witte stof gevonden (Huang e.a., 2010). Dit zou misschien kunnen wijzen op een kwetsbaarheid voor depressie.

Uit *structureel* beeldvormend onderzoek (MRI en CT-scans) bij volwassenen met een uni- of bipolaire depressie komt een kleiner volume van de prefrontale cortex als meest robuuste bevinding naar voren, maar ook de bilaterale hippocampi en de striatale structuren kunnen een kleiner volume hebben en tevens kan sprake zijn van een vergroting van de ventrikels, verwijding van de sulci en een verminderd cerebellair volume (Drevets, Price, Furey, 2008; Peng e.a., 2011). De vraag is of deze laatste bevindingen te maken hebben met de depressie of veel meer een gevolg zijn van chronische psychiatrische problematiek.

Bij *functioneel* beeldvormend onderzoek (fMRI, SPECT en PET) bij kinderen en jeugdigen met een depressie worden zeer wisselende resultaten gevonden, voor een deel door de kleine onderzoeksgroepen en voor een deel omdat het cross-sectionele metingen zijn, waardoor slechts sprake is een momentopname in een langer lopend proces. Het meeste onderzoek vindt plaats tijdens de rusttoestand (dus zonder dat taken worden uitgevoerd) of tijdens het verwerken van negatieve of positieve stimuli. Uit een deel van deze onderzoeken komt naar voren dat kinderen en jeugdigen met een depressie verhoogde neuronale activiteit vertonen als reactie op negatieve cues en verminderde neuronale activiteit op positieve stimuli in het bijzonder in de amygdala en het ventrale striatum (Rosenberg e.a., 2005; Forbes e.a., 2006; Roberson-Nay e.a., 2006; Davey, Yucel, Allen, 2008; Forbes e.a., 2009; Gotlib e.a., 2010; Shad e.a., 2011). Bij een deel van deze onderzoeken bij kinderen en jeugdigen wijst de uitkomst echter de andere richting op (toegenomen in plaats van een verminderde respons). Bij volwassenen met een depressieve stoornis zijn deze uitkomsten wel consistent (Hasler, Northoff, 2011).

Samenvattend wijzen zowel de structurele als de functionele neuroimaging onderzoeken bij depressie bij zowel kinderen en jeugdigen als bij volwassenen op veranderingen in zowel de corticolimbische als de corticostriatale circuits (de prefrontale cortex en de amygdala).

Neurochemisch

Sinds de ontdekking van de antidepressiva in de jaren vijftig van de vorige eeuw is op zeer ruime schaal onderzoek gedaan naar het werkingsmechanisme van deze middelen bij volwassenen. Hierbij is het onderzoek aanvankelijk vooral gericht op de activiteit van twee neurotransmitters: serotonine en noradrenaline en later ook op dopamine.

Met name werd verondersteld dat een verlaagde *serotonine* activiteit zou samenhangen met bepaalde depressiesymptomen, zoals, suicidaliteit en slaapstoornissen. Er is gevonden dat neuro-endocriene stoffen (zoals cortisol en groeihormoon) in de hersenen waarbij serotonine een rol speelt, verlaagd zijn bij depressieve patiënten. De afwijkende bevindingen bleken echter niet specifiek te zijn voor stemmingsstoornissen. Ook bij andere psychiatrische stoornissen, zoals angststoornissen, eetstoornissen en zelfs persoonlijkheidsstoornissen, zijn veranderingen in serotonerge activiteit gevonden waarbij vooral een verband werd gezien tussen verlaagde serotonine activiteit en impulsiviteit. Desondanks lijkt serotonine wel een belangrijke rol te spelen in de pathogenese van stemmingsstoornissen. Onderzoek spitst zich met name toe op de serotoninetransporter (SERT) (Caspi e.a., 2003; Kendler e.a., 2005; Serretti e.a., 2007). Polymorfismen in een bepaalde regio van het SERT-gen (in combinatie met negatieve levensgebeurtenissen) maken, zoals ook eerder besproken, mensen meer kwetsbaar voor een depressieve stoornis.

Gedurende de adolescentie ondergaan de hersenen van jeugdigen niet alleen grote veranderingen op het gebied van de structuur en de connectiviteit (Crone, 2009), maar ook op het gebied van het neurotransmittersysteem, zowel wat betreft de productie van neurotransmitters als het innervatiesysteem (Paus, Keshavan, Giedd, 2008; Brenhouse, Andersen, 2011). Rond de puberteit ontstaat een overproductie van neurotransmitters en een vermindering (pruning) van zenuwcelverbindingen. Er wordt van uitgegaan dat deze

combinatie van overproductie en eliminatie de hersenen van jonge jeugdigen in staat stelt om efficiënter te gaan werken, maar het is ook een periode van verhoogde gevoeligheid voor externe invloeden (Andersen, 2003). De neurotransmitters waar het hier over gaat zijn dopamine en serotonine.

Dopamine is betrokken bij het beloningssysteem (Schultz, 2010). Serotonine is betrokken bij de neuroplasticiteit (Kobayashi, 2010), maar remt ook de activiteit van dopamine, met name op het gebied van impulsief en agressief gedrag. Uit dieronderzoek (bij resusaapjes) komt naar voren dat gedurende de puberteit het niveau van dopamine in de prefrontale cortex drie maal zo hoog is als het niveau van serotonine. Deze relatieve disbalans in de dopamine-serotonine activiteit tijdens de adolescentie kan een verklaring zijn voor de verhoogde gevoeligheid voor beloning in deze periode. De verhoogde gevoeligheid voor beloningen kan een verklaring zijn voor het verhoogde risicogedrag tijdens de adolescentie, maar kan mogelijk ook resulteren in depressies (Lambe, Krimer, Goldman-Rakic, 2000). De trigger voor eerste depressie tijdens de adolescentie is namelijk veelal frustratie over het niet doorgaan van een zeer begeerde sociale beloning (bijvoorbeeld een verliefdheid). Wanneer een verwachte beloning niet doorgaat, wordt het neuronale beloningssysteem tijdelijk geremd. Wanneer het effect van het niet doorgaan van de beloning echter langerdurend is, vindt een langdurige remming van het beloningssysteem plaats, resulterend in een depressie (Davey, Yucel, Allen, 2008).

Neuro-endocrinologie

Naast neurochemische veranderingen tijdens een depressie of manie, worden ook op hormonaal niveau tijdens een depressie of manie veranderingen gezien (Verhoeven, Tuinier, 1999). Niet alleen kunnen bij hormonale aandoeningen, zoals schildklier-aandoeningen en

bijnieraandoeningen, depressies of manieën ontstaan, maar ook kunnen bij deze psychische stoornissen, zonder dat sprake is van een aandoening in deze endocriene klieren, afwijkingen worden gevonden in de activiteit van de hormonen die deze klieren produceren. Zo is gevonden dat voor en tijdens een depressie de concentratie van cortisol, dat in de bijnierschors wordt geproduceerd, is verhoogd. Ook treden tijdens depressieve (en manische) episoden verstoringen op in de circadiane (24 uren) uitscheiding van cortisol. Normaal is de uitscheiding van cortisol in de avond en nacht lager dan overdag. Tijdens een depressie of manie is deze verlaging minder uitgesproken of zelfs niet aanwezig. De cortisolverhoging komt overigens niet alleen voor bij stemmingsstoornissen, maar ook bij andere psychiatrische stoornissen, zoals psychotische stoornissen of eetstoornissen.

De verhoging en verstoring van de cortisoluitscheiding worden niet beschouwd als een oorzaak van de psychiatrische stoornis, maar meer als een fenomeen dat optreedt tijdens of zelfs na een episode, en dus meer als een gevolg van de stoornis. De toename van cortisol hangt waarschijnlijk ten dele samen met een verhoogd stressniveau. Dit blijkt uit het feit dat ook zonder dat sprake is van een psychiatrische stoornis het cortisolniveau onder invloed van stress kan zijn verhoogd. Ook is de verhoogde cortisoluitscheiding geen reactie op acute stress. Als dat het geval zou zijn zou de cortisoluitscheiding zich na verdwijnen van de stress weer snel moeten herstellen. Een kenmerk van de verhoogde cortisoluitscheiding bij de stemmingsstoornissen is echter juist dat het een fenomeen is dat vrij langdurig aanwezig blijft (weken tot maanden) en zelfs na herstel van bijvoorbeeld de depressie nog enige tijd kan aanhouden. Daarmee lijkt de verhoogde cortisoluitscheiding, en daarmee samenhangend ook de depressie, meer een vertraagde en langdurig aanhoudende stressreactie te zijn.

Bij kinderen met een depressie worden echter nauwelijks verhoogde cortisolspiegels gevonden, wel bij jeugdigen met een depressie (Zalsman e.a., 2006).

De verstoringen in de cortisoluitscheiding staan niet op zichzelf. Ze hangen samen met enkele andere verstoringen in de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA as). Betreffende zowel het corticotropine releasing hormoon (CRH) uit de hypothalamus als het adrenocorticotrope hormoon uit de hypofyse (ACTH) zijn een verhoging in de activiteit en veranderingen in de gevoeligheid van receptoren voor deze hormonen gevonden. Deze lijken eveneens samen te hangen met de gevolgen van langdurige stress. CRH is het hormoon dat in de hypofyse de productie van ACTH bevordert, ACTH op zijn beurt stimuleert de bijnier tot productie van cortisol. Ook is gevonden dat bij depressies de activiteit van vasopressine, net als CRH afkomstig uit de hypothalamus, is verhoogd.

Samenvattend kan worden gesteld dat dysregulatie van de HPA-as duidelijk is geassocieerd met de depressieve stoornis en dat sociale stressoren tijdens de adolescentie een activatie van de HPA-as veroorzaken (Gunnar e.a., 2009), maar dat een oorzakelijk verband tussen cortisolverhoging en depressie niet is vastgesteld.

De activiteit in de hypothalamus-hypofyse-schildklieras blijkt bij stemmingsstoornissen eveneens vaak te zijn verstoord. Hierbij zijn afwijkingen gevonden in de activiteit van schildklierhormoon zelf, met name een verlaging, maar ook een verminderde respons van het thyroïd releasing hormoon (TRH) uit de hypothalamus op het thyroïd stimulerende hormoon (TSH) dat wordt uitgescheiden door de hypofyse en dat op zijn beurt de schildklier stimuleert tot de productie van schildklierhormoon (Min e.a., 2012). Dit is tot nu toe alleen onderzocht bij volwassenen.

Een belangrijk punt bij alle bevindingen is dat de resultaten niet in alle onderzoeken hetzelfde zijn. Zo is niet in alle onderzoeken bij depressies een verhoging van de activiteit van CRH, ACTH of cortisol gevonden. Evenzeer is behalve een verlaging van de activiteit van bijvoorbeeld schildklierhormoon soms ook juist een verhoogde activiteit gevonden. Daarbij is onduidelijk of de gevonden veranderingen ook daadwerkelijk afwijkingen zijn die

wijzen op een stoornis. De veranderingen zouden ook kunnen samenhangen met een al dan niet noodzakelijke of zelfs nuttige aanpassing van het endocriene systeem, om bijvoorbeeld de gevolgen van langdurige stress te kunnen opvangen.

Bij jeugdigen met een depressie wordt naast de verlaging of verhoging van CRH, ACTH of cortisol op hormonaal niveau, met name een verminderde stijging van groeihormoon gevonden (Birmaher e.a., 1996; Zalsman e.a., 2006). Deze hormonale ontregeling zou al aanwezig zijn voor de eerste klinische symptomen (Dahl, Ryan, Williamson, 1992). Het is echter onduidelijk of deze hormonale ontregeling specifiek is voor depressies of is geassocieerd met psychopathologie in het algemeen. De klinische relevantie van deze bevinding is vooralsnog onduidelijk en bovendien niet gerepliceerd.

Neuro-immunologie

Naast de hierboven beschreven neuro-endocrinologische bevindingen is ook veel onderzoek gedaan naar veranderingen in een ander systeem dat een rol speelt in de manier waarmee het lichaam reageert op veranderingen in de omgeving: het immunologische systeem (Van West, Maes, 1999). Met name is hierbij aandacht ontstaan voor het inflammatoire stresssysteem. Bij patiënten die lijden aan stemmingsstoornissen zijn onder meer verhoogde aantallen leukocyten en geactiveerde T-cellen gevonden, evenals verhoogde concentraties van bepaalde interleukines. Deze en andere bevindingen wijzen erop dat tijdens depressies (en waarschijnlijk ook tijdens manieën) sprake is van een pro-inflammatoire toestand. Evenals hiervoor beschreven ten aanzien van de activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, lijkt het erop dat ook de activatie van het inflammatoire stresssysteem de uiting is van een reactie van het lichaam op extern gevaar, zoals bijvoorbeeld op langdurige stress. Ook de neuro-immunologische veranderingen zouden dan niet zozeer een uiting zijn van een

pathologisch proces, als wel samenhangen met een reactie op bijvoorbeeld psychosociale stress.

Bij kinderen van ouders met een bipolaire stoornis is gevonden dat het inflammatoire stresssysteem reageert bij diegenen die later een bipolaire stoornis krijgen en dus voorspellend is voor het krijgen van een bipolaire stoornis (Padmos e.a., 2008). In dit onderzoek werd gevonden dat de monocytten van kinderen van ouders met een bipolaire stoornis die later een stemmingsstoornis ontwikkelden een veranderde messenger RNA expressie van genen die betrokken zijn bij ontsteking (inflammatie) en aan ontsteking gerelateerde processen hebben. Dit messenger RNA vormt een soort 'handtekening' en vertegenwoordigt op die manier een aantal pro-inflammatoire genen die jeugdigen met een bipolaire stoornis onderscheidt van gezonde controles. Dit onderzoek is evenwel nooit gerepliceerd.

Chronobiologie

Bij de stemmingsstoornissen wijzen diverse bevindingen erop dat verstoringen in de chronobiologie een belangrijke rol spelen in de pathogenese (Van Bemmelen, Beersma, Van den Hoofdakker, 1999). Zo vormen slaapproblemen belangrijke symptomen van een depressie of manie bij zowel volwassenen als kinderen en jeugdigen. In een onderzoek met 553 kinderen en jeugdigen (7 tot 15 jaar) met een depressieve stoornis rapporteerde 73% slaapproblemen, vooral slapeloosheid (Liu e.a., 2007). Bij een depressie kunnen diverse slaapproblemen voorkomen: een verminderde slaap, een onderbroken slaap of vroeg ontwaken, samenhangend met een moe en niet uitgerust gevoel overdag. Bij de manie kan de slaap ook aanzienlijk zijn verkort, maar dan vaak zonder dat de patiënt zich daardoor overdag moe voelt. Bij de depressie met atypische kenmerken kan daarentegen de slaapproblemen zijn

toegenomen ten opzichte van normaal en voelt de persoon zich desondanks overdag nog steeds moe.

Bij stemmingsstoornissen komen ook andere chronobiologische verstoringen voor. Zo kunnen jeugdigen met een depressie dagschommelingen vertonen. De meest bekende is de schommeling waarbij de klachten 's ochtends erger zijn dan 's avonds. Dit verschijnsel wordt gerekend tot een van de melancholische kenmerken. Daarentegen komt een omgekeerde dagschommeling (met meer klachten 's avonds dan 's ochtends) veel voor bij atypische depressies. De betekenis van het hebben van dagschommelingen is onduidelijk, maar wel is gevonden dat depressieve patiënten met (melancholische) dagschommelingen beter op slaapdeprivatie reageren dan patiënten met omgekeerde (atypische) dagschommelingen.

Subjectieve slaapproblemen zijn een vaste klacht bij kinderen en jeugdigen met een depressieve stoornis. Depressieve kinderen en jeugdigen doen er langer over om in slaap te vallen, worden tussendoor vaker wakker en hebben een minder effectief slaappatroon. Vergeleken met normale kinderen en jeugdigen hebben ze een kortere REM latentie en een grotere REM densiteit (dus minder slaap zonder dromen, stadium 3 en 4 non-REM slaap, waarin herstel plaats vindt en meer en heftiger dromen). Dit geldt waarschijnlijk vooral voor de ernstiger depressies (voor opgenomen, suïcidale patiënten), zoals bij jeugdigen kunnen voorkomen. Bij kinderen met een depressie voor de puberteit is nauwelijks onderzoek naar het slaappatroon verricht en worden, voor zover bekend, deze veranderingen niet gevonden (Zalsman e.a., 2006; Clarke, Harvey, 2012).

Cognitieve invalshoek (waaronder neuropsychologie)

Depressieve kinderen en jeugdigen hebben een negatieve manier van denken, ook wel *negatieve of depressieve cognities* genoemd (Clarke e.a., 1999). Ze hebben meestal een laag

zelfgevoel, zien alleen de negatieve kanten van een gebeurtenis en schatten de eigen prestaties laag in. Ook hebben ze het idee dat externe gebeurtenissen niet zijn te beïnvloeden: *“Wat men ook doet, het zal toch altijd mislukken”*.

Prospectieve onderzoeken hebben aangetoond dat bij kinderen en jeugdigen die nog niet depressief zijn en met name bij diegenen met een hoge familiale belasting voor depressies, deze depressieve cognities predisponeren voor een depressie als ze worden geconfronteerd met stressvolle levensgebeurtenissen (Garber, Keiley, Martin, 2002). Dus niet alleen leiden depressies tot depressieve cognities, maar ook vice versa (Goodyer, Teasdale, 2005). Uit neurocognitief onderzoek met depressieve jeugdigen en jeugdigen met een verhoogd risico op depressie komt naar voren dat zij, in een testopstelling, meer aandacht besteden aan negatief geladen woorden en plaatjes (er langer aan blijven ‘plakken’), terwijl jeugdigen met een laag risico voor depressie bleven ‘plakken’ aan positieve woorden en plaatjes (Kyte, Goodyer, Sahakian, 2006). Ook was het zo dat jeugdigen met een hoog risico op depressie meer moeite hadden met inhibitie van negatief affect en minder gebruik maakten van actieve afleidingsmanoeuvres (Forbes e.a., 2006). Het is overigens de vraag of deze problemen met inhibitie specifiek op het terrein van de affecten ligt, het kan ook gaan over een breder probleem met de executieve functies. Uit eerder onderzoek komt naar voren dat jeugdigen met een depressie problemen hebben met ‘decision-making’ bij ‘gambling-taken’ (Goodyer, Teasdale, 2005).

Recent onderzoek dat meer over affecten gaat is een prospectief opgezet onderzoek over positief en negatief rumineren. Ook bij kinderen is nu aangetoond dat negatief rumineren voorspellend is voor depressieve symptomen binnen drie maanden, maar ook verminderd positief rumineren (Bijttebier e.a., 2012). Interessant is verder dat verhoogd positief rumineren voorspellend is voor hypomanie.

Omgevingsinvloeden

Biologisch: pre-, peri-, postnataal

Moeders met depressieve klachten en angstklachten hebben een verhoogd risico op vroeggeboorte en een lager geboortegewicht van hun kind (Andersson e.a., 2004a,b). Dit geldt zeker voor moeders met een depressieve stoornis. De vraag is echter wat het effect hiervan postnataal is. Veel van de prenatale invloeden blijken weinig relatie met de postnatale ontwikkeling te hebben, maar wat wel belangrijk is, is het feit dat moeders die prenataal depressief zijn ook vaak postnataal depressief zijn en dit heeft invloed op de ouder-kind relatie.

Een deel van deze aanstaande moeders (1,3%) gebruikt antidepressiva (El Maroun e.a., 2012). In 2012 is de richtlijn “SSRI-gebruik tijdens de zwangerschap en tijdens de lactatie” uitgekomen (Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie, 2012). Met uitzondering van paroxetine (1,5% kans op een cardiaal septum defect), kon op basis van de onderzoeken tot nu toe, het risico op negatieve gevolgen voor het kind, op de korte termijn, niet worden aangetoond. Ditzelfde geldt voor het gebruik van SSRI's tijdens de lactatie. In een recent groot bevolkingsonderzoek (GenerationR), kon wel worden aangetoond dat de foetale hoofdgroei achter bleef en het risico op vroeg geboorte verhoogd was (El Maroun e.a., 2012).

Psychosociaal

Gezin

Er zijn diverse onderzoeken gedaan naar het functioneren van kinderen van ouders met een depressie. Uit deze onderzoeken blijkt dat kinderen van ouders met een depressie een driemaal zo hoge kans hebben op het ontwikkelen van een depressie dan kinderen van ouders zonder depressie. Dit risico ligt rond de 45% (Hammen e.a., 1990; Weissman e.a., 2006). Hier spelen allerlei factoren een rol, zoals gen-omgevingsinteractie (zie hierboven), maar ook zijn gezinsfactoren van belang.

Onderzoeken naar gezinnen van depressieve kinderen en jeugdigen en/of depressieve ouders hebben aangetoond dat interacties binnen deze gezinnen worden gekenmerkt door meer conflicten, afwijzing en communicatieproblemen en dat minder sprake is van emotionele ondersteuning (Kaufman, 1991; Harrington e.a., 1997; Beardslee, Gladstone, O'Connor, 2011). Depressieve ouders ervaren problemen met hun rol als ouder op basis van de eigen depressieve stoornis, maar omgekeerd kan de ouderrol ook ernstig worden bemoeilijkt door de interactie met een depressieve, geïrriteerde of dwarse jeugdige. Overigens hebben diverse onderzoeken aangetoond dat opvoedingsproblemen niet zijn gecorreleerd aan de depressie van ouders, maar aan de mate van ontregeling binnen het gezin ten gevolge van huwelijksproblemen, gezondheidsproblemen, psychosociale problemen en economische problemen. Verder is het vooral de bijkomende problematiek in de vorm van alcoholmisbruik en persoonlijkheidsstoornissen die meer negatieve gevolgen heeft voor de opvoedingskwaliteiten van depressieve ouders dan de depressie zelf (Downey, Coyne, 1990).

Van belang bij de behandeling van de kinderen in deze gezinnen is in hoeverre de depressieve ouder met succes wordt behandeld voor de depressie. Pas als de depressie van de ouder met succes is behandeld en de depressie bij de ouder echt in remissie is, kunnen de depressieve klachten bij kinderen verdwijnen. Dit komt naar voren uit zowel het STAR*D

Child onderzoek, een groot behandelingsonderzoek waarbij de kinderen van de behandelde ouders in kaart zijn gebracht, als uit een replicatieonderzoek zes jaar later (Pilowsky e.a., 2006a; Batten e.a., 2012).

Behalve ouders met een depressieve stoornis zijn er natuurlijk andere risicofactoren binnen het gezin voor het ontwikkelen van een depressie, zoals onder andere verwaarlozing en mishandeling (Heim e.a., 2010).

Leeftijdgenoten

Depressieve kinderen en jeugdigen beoordelen de kwaliteit van hun vriendschapsrelaties overwegend als problematisch en minder ondersteunend (Rudolph, Hammen, Burge, 1997). Depressieve jeugdigen beleven de ander als kritisch en afkeurend en nemen als reactie hierop een kritische en vijandige houding aan. Dit leidt ertoe dat leeftijdgenoten hen links laten liggen en zij in een geïsoleerde positie komen. Uit belooponderzoek komt naar voren dat problemen in contacten met leeftijdgenoten vooral ontstaan tijdens het beloop van een depressieve episode en ook voorspellend zijn voor het voortbestaan van de depressieve episode (Goodyer e.a., 1997). Uit een meta-analyse uit 2010 van Reijntjes en collega's kwam naar voren dat het slachtoffer worden van pesteringen door leeftijdgenoten zowel internaliserende problemen veroorzaakt als dat de aanwezigheid van internaliserende problemen de kans verhoogt dat deze kinderen en jeugdigen slachtoffer worden van pesteringen (Reijntjes e.a., 2010). Op deze manier ontstaat een vicieuze cirkel waar moeilijk uit te komen valt.

Ook hier is weer een verschil tussen jongens en meisjes. Meisjes hebben een hogere kans op depressie als ze genegeerd en niet aardig worden gevonden door klasgenoten, terwijl jongens meer gevoelig zijn voor een eventuele lage status die ze hebben in de klas

(bijvoorbeeld slecht zijn in sport) (Oldehinkel e.a., 2007). Samenvattend kan worden gesteld dat meisjes meer gevoelig zijn voor afwijzingen in relaties (zowel met leeftijdgenoten als met ouders) en jongens meer gevoelig zijn voor gebeurtenissen die hun positie in de groep van leeftijdgenoten aantasten (Rose, Rudolph, 2006).

School

Als gevolg van de verminderde energie en concentratie en problemen met de motivatie zullen kinderen en jeugdigen met een depressie vaak een leerachterstand op school oplopen, wat kan leiden tot een gevoel te falen, de neiging het op te geven en ten slotte stoppen met school. Ook kan het zo zijn dat bepaalde stressoren op school, zoals gepest worden, kunnen bijdragen aan het ontwikkelen of verergeren van een depressie (zie bij leeftijdgenoten).

Een andere belangrijke stressor op school is als de kinderen en jeugdigen op een schoolniveau zitten dat niet aansluit bij hun cognitieve capaciteiten. Dit geeft een gevoel van falen en verhoogt bij degenen die hier gevoelig voor zijn het risico op een depressie (Goodyer e.a., 2000).

Geïntegreerde verklaringsmodellen

Uit diverse cross-sectionele onderzoeken blijkt dat depressieve jeugdigen in de afgelopen twaalf maanden meer al dan niet ernstige stressvolle levensgebeurtenissen hebben meegemaakt dan hun niet depressieve leeftijdgenoten (Birmaher e.a., 1996; Goodyer e.a., 1997), vooral op het gebied van liefdesrelaties, relaties met vrienden en ouders, opleiding en gezondheid. Deze negatieve levensgebeurtenissen triggeren een depressie in combinatie met andere factoren, zoals een negatieve cognitieve stijl, faalervaringen, eerdere verliezen, een

belaste familieanamnese voor depressies en al bestaande psychopathologie (Brent e.a., 1993). In hoeverre negatieve levensgebeurtenissen onafhankelijk zijn van het gedrag van de jeugdige (zoals bijvoorbeeld het overlijden van een ouder) of juist worden veroorzaakt door de al aanwezige psychopathologie (zoals opname in een psychiatrisch ziekenhuis) is moeilijk na te gaan. Uit onderzoek van Thapar en McGuffin (1996) kwamen aanwijzingen naar voren dat negatieve levensgebeurtenissen niet toevallig optreden, maar clusteren binnen bepaalde families en dat dit mogelijk wordt beïnvloed door genetische factoren. Er is dan sprake van gen-omgeving correlatie.