

Nederlandse Samenvatting

Depressies, ofwel 'depressieve stoornissen', zijn veel voorkomende ziektebeelden met een grote impact op het leven van patiënten en op de samenleving als geheel. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) verwacht dat in 2030 depressie op de eerste plaats staat van ziekten met de hoogste ziektelast. Twintig procent van de Nederlandse bevolking krijgt in zijn of haar leven te maken met een stemmingsstoornis en per jaar lijdt ongeveer 6% van de volwassenen aan een stemmingsstoornis. Dit zijn enorme aantallen. Omgerekend betekent het dat rond 650 duizend volwassenen in Nederland in 2011 last hadden van een stemmingsstoornis. Inzicht in depressies is dan ook van groot belang.

Sinds 1980 wordt in de psychiatrie wereldwijd gebruik gemaakt van het 'Diagnostic and Statistical Manual' (DSM), een classificatiesysteem om psychiatrische ziektebeelden te ordenen. Dit classificatiesysteem heeft onder meer onderzoek naar het ontstaan, beloop en behandeling van depressies gefaciliteerd. De huidige versie van de DSM maakt onderscheid tussen een depressieve stoornis, gedefinieerd als een depressieve stemming of interesseverlies gedurende tenminste twee weken; een dysthyme stoornis, gedefinieerd als een depressieve stemming, milder van aard dan de depressieve stoornis, maar van langere duur (tenminste twee jaar); en een depressie 'niet anderszins omschreven'. In dit proefschrift onderzoeken wij de heterogeniteit van depressies. In het bijzonder verkennen wij de concepten 'depressieve stoornis' en 'dysthyme stoornis'.

Epidemiologische studies tonen aan dat een depressieve stoornis en dysthyme stoornis vaak tegelijkertijd voorkomen- in sommige onderzoeken heeft zelfs meer dan 90% van de patiënten met een dysthyme stoornis tevens een depressieve stoornis. Dit gelijktijdig voorkomen van beide stoornissen wordt 'dubbele depressie' genoemd. Tevens blijken de (chronische) depressieve stoornis en de dysthyme stoornis nauwelijks van elkaar te verschillen in socio-demografische en klinische kenmerken. Dit voedt de twijfel over de validiteit van beide concepten. Met het oog op de DSM-V, de nieuwe versie van de DSM die naar verwachting in mei 2013 uit zal komen, zijn alternatieve classificaties voor depressies voorgesteld. Hierin worden beide stoornissen samengevoegd en wordt er slechts een onderscheid gemaakt tussen een chronische en niet-chronische depressieve stoornis. De dysthyme stoornis zou dan uit de DSM verdwijnen.

Niet alleen wordt het onderscheid tussen de depressieve en de dysthyme stoornis betwist, ook de afgrenzing tussen depressies en angststoornissen is onderwerp van discussie. Al sinds de oude Grieken wordt erkend dat depressies vaak gepaard gaan met angstklachten. Desondanks worden sinds de DSM-III (1980) angst en depressie apart geassocieerd. Een grote mate van comorbiditeit- het gezamenlijk voorkomen- van angst en depressie leidt echter tot de vraag of het huidige onderscheid tussen angst en depressie wel gerechtvaardigd is.

Gezien de hoge prevalentie van depressies in de bevolking en de grote ziektelast, is het van groot belang dat er helderheid wordt verkregen in de heterogeniteit van depressieve stoornissen. In dit proefschrift trachten wij dan ook i) inzicht te verkrijgen in de heterogeniteit binnen het grote containerbegrip ‘depressie’ en dan in het bijzonder in het onderscheid tussen de depressieve stoornis, de dysthyme stoornis en de combinatie van beide, de zogenaamde ‘dubbele depressie’; ii) alternatieve modellen voor het indelen van depressieve stoornissen te verkennen, en iii) het belang van angst(stoornissen) op de classificatie van depressieve stoornissen te onderzoeken.

Deel I: Classificatie van depressieve stoornissen

De eerste vier hoofdstukken van dit proefschrift onderzoeken de huidige onderverdeling van depressies in de depressieve stoornis, de dysthyme stoornis en de ‘dubbele depressie’. In *hoofdstuk 2* wordt de vraag gesteld of er verschillen zijn in biologische en psychologische kenmerken van mensen- deelnemers aan de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA)- met een depressieve stoornis, dysthyme stoornis of ‘dubbele depressie’. Er werden geen verschillen gevonden in biologische kenmerken, bestaande uit cortisol, ontstekingsparameters en serum Brain Derived Neurotrophic Factor (sBDNF). Personen met een dysthyme stoornis en ‘dubbele depressie’ hebben wel een ander psychologisch profiel. Zij zijn onder andere neurotischer en minder consciëntieus dan personen met een depressieve stoornis. Dit doet vermoeden dat chroniciteit van depressieve symptomen geassocieerd is met dergelijke persoonlijkheidskenmerken.

Het beloop van een ziekte verschaft veel informatie over een ziektebeeld. In *hoofdstuk 3* en *4* wordt dan ook respectievelijk i) het 3-jaars beloop van depressies en ii) het 3-jaars beloop van het dagelijks functioneren van mensen met een doorgemaakte depressie beschreven. Beide hoofdstukken zijn gebaseerd op de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Opnieuw werden drie groepen- depressieve stoornis, dysthyme stoornis en ‘dubbele depressie’- met elkaar vergeleken. Beide hoofdstukken tonen aan dat er welliswaar een verschil is tussen de depressieve stoornis en de dysthyme stoornis of ‘dubbele depressie’, maar dat de beide chronische vormen (de dysthyme stoornis en de ‘dubbele depressie’) nauwelijks van elkaar te onderscheiden zijn. Een onderverdeling in niet-chronisch versus chronisch- zoals voorgesteld voor de DSM-V lijkt dan ook gerechtvaardigd.

Tenslotte wordt in *hoofdstuk 5* de ‘dysthyme stoornis’ nader onder de loep genomen. Met diverse methoden wordt getracht het concept te ontrafelen, vanuit de gedachte dat dit wellicht een conglomeraat is van verschillende depressieve subtypes. 318 Depressieve patiënten, verwezen naar het ‘Black Dog Institute Depression Clinic’ in Sydney, Australië, werden geselecteerd. Statistische methoden (Latente Klasse Analyse en Latente Profiel Analyse), die zonder vooronderstellingen kijken of er bepaalde patronen of klassen in de data voorkomen, werden toegepast. Verschillende klassen werden geïdentificeerd. Echter, deze klassen bleken dermate verschillend, dat er geen eenduidige subtypes geïdentificeerd

konden worden, behoudens subtypen verschillend in ernst van de depressieve symptomen. Tenslotte werd onderzocht welke psychiatrische diagnoses psychiaters stelden bij een subgroep patiënten, die voldeden aan de criteria van een pure 'dysthyme stoornis' (n=42). Geen van de psychiaters stelde de diagnose 'dysthyme stoornis'. Deze resultaten bevragen de discriminante validiteit en klinische utiliteit van het concept dysthyme stoornis.

In dit eerste deel van het proefschrift baseren wij ons op DSM-definities. Het is echter zeer wel mogelijk dat onze resultaten tot dusver beïnvloed werden door de gehanteerde DSM-definities. Immers, indien er geen verschillen worden gevonden tussen de verschillende depressie-groepen, kan dit wijzen op ofwel een afwezigheid van diversiteit binnen de depressieve stoornissen, ofwel op een foutieve definiëring van de depressie-groepen. Werkelijke verschillen tussen de groepen worden dan niet gevonden - een gebrek aan validiteit van de gehanteerde diagnoses. Om dit nader te onderzoeken worden in deel 2 van het proefschrift alternatieve onderzoeksmethoden toegepast waarmee wordt gezocht naar een andere indeling voor depressies dan de huidige DSM-classificatie.

Deel II. Alternatieve classificatiemodellen voor depressies

In het tweede deel van dit proefschrift hanteren we niet de DSM-classificatie om de heterogeniteit van depressieve stoornissen te onderzoeken, maar laten we de data spreken. *Hoofdstuk 6* toont de resultaten van een 'Latent Class Growth Analysis' (LCGA)- een extensie van de traditionele Latente Klasse Analyse, waarmee latente beloopstypen geïdentificeerd kunnen worden. Met behulp van het Life Chart Interview (LCI) werden gedurende twee jaar depressieve symptomen geregistreerd van een groep depressieve patiënten (n=804), die participeerden in NESDA. De LCI is een methode om het beloop van depressieve of angst klachten in kaart te brengen. Personen plaatsen allereerst belangrijke levensgebeurtenissen op een kalender. Vervolgens wordt gekeken of er in de afgelopen jaren sprake was van angst of depressieve klachten. De levensgebeurtenissen helpen om het geheugen op te frissen en daarmee tot een goede registratie van angst of depressieve klachten te komen. De LCGA identificeerde vijf verschillende beloopstypen van depressieve klachten. De beloopstypen varieerden in ernst en duur van de symptomen. Het was opmerkelijk, dat meer dan 50% van de personen met een dysthyme stoornis of 'dubbele depressie' bleken te behoren tot de gunstige beloopstypen, terwijl deze depressies in de DSM gedefinieerd worden als chronische depressies van tenminste twee jaar of langer. Dit doet vermoeden dat de DSM-diagnoses niet goed in staat zijn het beloop te voorspellen. Nader onderzoek van de verschillende beloopstypen liet zien, dat i) oudere leeftijd, ii) een op jongere leeftijd ontstaan van depressies en iii) minder extraversie voorspellend waren voor een slechter beloop.

Hoofdstuk 7 presenteert de resultaten van een tweede data-gestuurde methode, de Latente Transitie Analyse (LTA). Hier werd gekeken naar de stabiliteit van depressieve subgroepen, geclassificeerd naar ernst en aard- vitale kenmerken versus atypische kenmerken- van de

depressieve symptomen. Vitale kenmerken zijn onder meer vroeg ontwaken en afname van eetlust en gewichtsverlies. Atypische kenmerken zijn onder meer toegenomen slaapbehoefte en gewichtstoename. De LTA toonde aan dat de subtypes stabiel waren gedurende 2 jaar follow-up, hetgeen een indicatie is dat classificatie naar ernst en kenmerken van de depressieve symptomen (vitale kenmerken versus atypische kenmerken) een klinisch relevant onderscheid markeren.

Deel III. Depressie en angst, of angstige depressie?

Het laatste deel van het proefschrift verkent de rol van angst bij depressies. In *hoofdstuk 8* worden 303 mensen, met een depressie en/of angststoornis, participierend in zowel NEMESIS als NESDA, gedurende 7 jaar gevolgd. Na 7 jaar bleek ruim 60% geen DSM-diagnose van een depressie of angststoornis meer te hebben. Het risico op het persisteren van de stoornis bleek vergroot bij mensen met een angst stoornis- al dan niet met een comorbide depressie- bij aanvang van het onderzoek, bij slechter lichamelijk functioneren en bij meer neuroticisme. Tevens werd gekeken naar het persisteren van depressieve en angstklachten, geregistreerd middels het 'Life Chart Interview' in plaats van DSM-diagnoses. Ook hier bleek dat (comorbide) angst een slechter beloop voorspelde. Een grote mate van neuroticisme en traumatische ervaringen in de jeugd waren geassocieerd met meer symptomen gedurende follow-up.

In DSM-V wordt de rol van angst op het ontstaan en beloop van diverse psychiatrische aandoeningen erkend. Het voorstel is 'paniek' als een overkoepelende dimensie bij elke vorm van psychopathologie te scoren. In *hoofdstuk 9* onderzoeken wij de rol van paniek op het ontstaan en persisteren van psychopathologie en op het dagelijks functioneren. Aangezien wij in dit proefschrift de heterogeniteit van depressies onderzoeken, bespreken we hier alleen het effect van paniek op depressies. Zoals verwacht bleek paniek een aanzienlijke invloed te hebben op het ontstaan en beloop van depressieve stoornissen en het dagelijks functioneren van mensen met een depressie. Dit gold voor huidige paniek aanvallen, maar ook- zij het in mindere mate- voor een voorgeschiedenis van paniekaanvallen, zonder huidige klachten.

Tenslotte presenteert *hoofdstuk 10* de resultaten van een Latente Klasse Analyse, waarin gekeken werd of mensen met een gegeneraliseerde angststoornis en een dysthyme stoornis verschillen in hun symptoomprofielen. Als beide stoornissen voldoende verschillen pleit dit voor een onderscheid in twee stoornissen in de DSM. Het blijkt uit deze studie dat de symptomen grotendeels overlappen en er geen sprake is van een duidelijk 'angst' profiel versus een 'depressief' profiel. Veeleer lijkt er sprake van 'sombere piekeraars' ofwel 'piekerende depressieven'. Deel 3 van dit proefschrift toont aan dat angst een grote rol speelt in het ontstaan en beloop van depressie en dat het dikwijls moeilijk is angst van depressie te onderscheiden. In de classificatie van depressie dient angst dan ook een evidente rol te krijgen.

Dit proefschrift eindigt met een algemene discussie (*hoofdstuk 11*) van de belangrijkste bevindingen en methodologische overwegingen. Samenvattend pleiten de resultaten voor een aanpassing van de huidige DSM classificatie voor depressieve stoornissen. Het onderscheid van depressies in een depressieve stoornis versus dysthyme stoornis lijkt niet gerechtvaardigd. Daarentegen lijken de parameters 'ernst' en 'duur' van de depressieve klachten wel onderscheidend te zijn voor depressieve subtypes. Tevens dient angst een meer prominente rol in de classificatie van depressies te krijgen. Hoofdstuk 11 presenteert een alternatief voor het huidige classificatiemodel geïnspireerd door stageringsmodellen, zoals reeds toegepast in onder meer de oncologie. Bij longkanker bijvoorbeeld wordt gekeken naar de grootte van de tumor, de mate van uitzaaiingen in lymfklieren en/of uitzaaiingen elders in het lichaam. Op grond hiervan wordt het stadium van de longkanker, en daarmee de behandeling en prognose, bepaald. Voor depressies kan een dergelijk stageringsmodel, met stadia gekenmerkt door verschillende mate van ernst en duur van depressieve klachten en angst, leidraad zijn voor klinisch handelen. Verdere identificatie van predictoren voor slechter beloop, zoals oudere leeftijd, jongere leeftijd van ontstaan van klachten, persoonlijkheidskenmerken (zoals neuroticisme), trauma en slechter functioneren allen geïdentificeerd in dit proefschrift als voorspellers voor slechter beloop- en mogelijk biologische of genetische parameters, dienen in het model geïncorporeerd te worden. Zo zou men tot snellere identificatie van personen met een groot risico voor een slechter beloop kunnen komen. Dit zou snel en doelgericht ingrijpen kunnen faciliteren en daarmee leiden tot preventie van het ontstaan of chronisch worden van depressieve stoornissen. Mogelijk zijn, zoals in de oncologie, verschillende stageringsmodellen nodig voor bijvoorbeeld melancholische depressie, of voor bepaalde depressies op oudere leeftijd. In hoeverre slechts één stageringsmodel voldoende blijkt voor het grote container begrip 'depressie' dient dan ook nader onderzocht te worden.