

Samenvatting

Depressieve- en angststoornissen komen veel voor in de algemene bevolking en veroorzaken veel invaliditeit en medische kosten. De stoornissen hebben vaak een chronisch beloop met afwisselende periodes van remissie en recidive. Depressie en angst zijn vaak langdurig en moeilijk te behandelen, wat hun ziektelast en invloed op het leven vergroot. Helaas is er slechts beperkte kennis over de etiologische mechanismen die aan het ontstaan en beloop van depressie en angst ten grondslag liggen. Bovendien berust de behandeling, ondanks het bestaan van richtlijnen, vaak op 'trial-and-error', want goed gedefinieerde één-op-één behandelindicaties zijn er niet.

Er is veel onderzoek gedaan naar de oorzakelijke mechanismen van depressie en angst. In het afgelopen decennium is dat onderzoek zich steeds meer gaan richten op biologische mechanismen, zoals bijvoorbeeld het stress-systeem, genetica en beeldvormende technieken, zoals MRI. Daarnaast is er ook gekeken naar de rol van omgevings factoren, zoals bijvoorbeeld jeugdtrauma's en ingrijpende levensgebeurtenissen. Ook zijn psychologische mechanismen, zoals coping-mechanismen en het ervaren van sociale steun, uitgebreid onderzocht. Meer recentelijk is er in onderzoek ook meer gekeken naar de interacties tussen deze verschillende factoren. Zo interacteren omgevings- en genetische factoren in het ontstaan van psychopathologie. Ondanks deze veelheid aan wetenschappelijk werk, zijn er maar weinig resultaten replicerbaar gebleken. Daarnaast zijn de gevonden effecten statistisch gezien erg klein. Bij elkaar beschouwd is er dus maar beperkt vooruitgang geboekt in het doorgronden van de oorzaken van depressie en angst.

Er zijn verschillende aanwijsbare redenen voor het gebrek aan wetenschappelijke vooruitgang. Het zou door een systematisch gebrek aan statistische power kunnen komen en als gevolg van te kleine onderzoeksgroepen. Ook zou men naar de verkeerde mechanismen gekeken kunnen hebben. Wat echter ook steeds duidelijker is geworden, is dat de aard van de momenteel gebruikte Diagnostic and Statistical Manual (DSM) diagnoses leidt tot problemen die het doen van goed wetenschappelijk onderzoek bemoeilijken. Het **eerste probleem** is dat DSM-diagnoses veel samen voorkomen: er is dus sprake van overvloedige comorbiditeit. Depressieve- en angststoornissen komen bijvoorbeeld veel vaker samen voor dan je zou verwachten op basis van hun strikte scheiding in de DSM. In de realiteit tonen depressie en angst inderdaad grote overlap in hun symptomatologie en het is waarschijnlijk dat ze, gelet op hun frequente samen voorkomen, een aanzienlijk deel van hun etiologie delen. Dit wordt verder ondersteund door de vergelijkbare behandelindicaties voor depressie en angst (meestal selectieve serotonine heropname remmers en/of cognitieve therapie). Veel onderzoek kijkt echter alleen naar depressie of angst en mist daardoor dus de belangrijke gedeelde mechanismen van de twee stoornissen. Door meer rekening te houden met overlap tussen depressie en angst, zou een veel completer beeld kunnen worden verkregen van de etiologie van affectieve stoornissen als geheel. Een **tweede probleem** met DSM-diagnoses, is hun grote *binnen-diagnose heterogeniteit*: geen twee patienten met

dezelfde diagnose zijn hetzelfde. Dit heeft belangrijke implicaties voor onderzoek en de klinische praktijk. Etiologisch onderzoek wordt belemmerd door diagnostische heterogeniteit, want de variatie binnen een diagnosegroep kan de verschillen tussen patient- en controlegroep overschaduwen. Met andere woorden: de statistische power om kleine verschillen tussen groepen te vinden is klein. Daarnaast suggereren de grote verschillen in symptomatologie tussen patienten met dezelfde diagnose dat verschillende mechanismen er een rol spelen. Om deze symptoom-specifieke effecten te kunnen vangen in onderzoek moet de specificiteit van de klinische beschrijving worden verhoogd. Naast de problemen voor onderzoek, leidt binnen-diagnose heterogeniteit ook tot specifieke behandel-indicaties. Omdat patienten zo sterk van elkaar kunnen verschillen, moeten hulpverleners vaak vertrouwen op hun klinische ervaring en 'trial-and-error'. Het **derde probleem** van de DSM-diagnoses is de veronderstelde discontinuïteit tussen ziekte en gezondheid. In werkelijkheid volgen symptomen van depressie en angst een continue verdeling in de algemene populatie zonder een duidelijk afkappunt tussen gezond en ziek. Het plaatsen van een afkappunt op deze continue verdeling in de vorm van een dichotome diagnose, heeft als gevolg dat de statistische power om (bijvoorbeeld etiologische) effecten te detecteren sterk wordt gereduceerd. Daarnaast is er een grote groep van subklinische patiënten, die niet voldoen aan de DSM-criteria, maar wel zeer relevante psychische problemen hebben. In het huidige DSM-systeem hebben deze mensen geen formele status. Bovendien, worden zij vaak van deelname aan onderzoek uitgesloten of in de gezonde controlegroep geplaatst, waardoor de verschillen tussen patiënten en gezonde controlepersonen weer verder verwateren.

Er zijn verschillende voorstellen gedaan om de hierboven genoemde problemen in nieuwe versies van de DSM op te lossen. Er zijn bijvoorbeeld subtypen van depressie voorgesteld om de diagnostische heterogeniteit te verminderen. Ook is er een nieuwe diagnose voor 'gemengde depressie-angst' voorgesteld om recht te doen aan de overlap en comorbiditeit tussen de twee stoornissen. Ten slotte zijn er ook sub-klinische categorieën voorgesteld om de mensen te kunnen vatten die niet voldoen aan de volledige diagnose-criteria. Echter, deze maatregelen doen niets aan de meer elementaire problemen van de DSM, maar pakken alleen specifieke problemen aan. Om de bovengenoemde problemen echt te overwinnen, zou de DSM op een meer elementair niveau moeten worden veranderd. Een alternatief is een *dimensionele benadering*, waarmee meer individuele symptoom patronen kunnen worden beschreven. Dimensies hebben twee belangrijke kenmerken. Ten eerste zijn ze continu zonder vast afkappunt tussen gezond en ziek. Ten tweede, dekken zij specifieke symptoom domeinen. Een dimensionele benadering gaat ervan uit dat er meerdere dimensies naast elkaar bestaan en dat iemands klinische toestand kan worden beschreven door het patroon van scores op deze dimensies. Op deze manier gebruikt, kunnen dimensies de problemen van comorbiditeit, heterogeniteit en discontinuïteit oplossen of omzeilen.

Een bekend en eenvoudig dimensioneel model van de symptomen van depressie en angst is het *tripartite model*, ontwikkeld door Clark & Watson in 1991. Dit model is

ontwikkeld om de gemeenschappelijke en specifieke symptoom-domeinen van depressie en angst te beschrijven met drie dimensies. Een algemene dimensie *General Distress (GD)* bestaat uit symptomen van negatief affect en algemeen psychologisch onwelbevinden, die vaak voorkomen bij zowel depressie als angst en verantwoordelijk zijn voor hun overlap en comorbiditeit. Daarnaast zijn er twee specifieke dimensies waarop patiënten meer van elkaar kunnen worden onderscheiden. De dimensie *Anhedonic Depression (AD)* bestaat uit symptomen van gebrek aan positief affect en energie, die specifiek zijn voor depressie. De dimensie *Anxious Arousal (AA)* bestaat uit symptomen van somatische opwinding en/of geprikkeldheid, die specifiek is voor angst (en met name paniek). Door veel studies is aangetoond dat drie-dimensionele structuur van het tripartite model inderdaad een goed, zij het vereenvoudigd, model voor de symptomatologie van depressie en angst vormt. Het tripartite model werd gevolgd door een reeks modellen die erop voortbouwden (bijv. het hiërarchische model). Deze modellen zijn met succes gebruikt om de eigenlijke onderliggende structuur van de DSM-stoornissen te beschrijven en de gemeenschappelijke basis van depressie en angst bloot te leggen. Zo is in veel onderzoek aangetoond dat het tripartite model en haar opvolgers intern valide zijn en dat ze potentiële aanknopingspunten bieden voor het oplossen van de problemen van de DSM.

Eén van de duidelijkste problemen van de huidige DSM-diagnoses is het ontbreken van overeenstemming tussen de diagnoses en onderliggende etiologische mechanismen en tussen de diagnoses en klinische implicaties; met andere woorden: de diagnoses zijn niet extern valide. Als van dimensies werd aangetoond dat ze wel consistent geassocieerd zijn met etiologische mechanismen en klinische kenmerken, dan zou dat erop wijzen dat zij wel *extern valide* zijn en een betere reflectie vormen van de dynamische manier waarop symptomen in de werkelijkheid voorkomen. Hoewel er veel ondersteuning is voor de interne validiteit van de dimensionale benaderingen, is de externe validiteit van dimensies niet grondig onderzocht. Om dimensies als serieus alternatief voor categoriële DSM-diagnoses te kunnen presenteren, moet eerst worden aangetoond dat ze zowel intern als extern valide zijn en dat ze hierin superieur zijn aan DSM-diagnoses. Dit is zeker van belang gezien de terughoudendheid die veel hulpverleners nog steeds voelen jegens het gebruik van dimensies in de praktijk.

Daarom was het doel van dit proefschrift om de interne en externe validiteit van een dimensionale benadering van depressie en angst grondig te evalueren. Er werden hiervoor verschillende benaderingen genomen: de optimale meting van de dimensies werd onderzocht (hoofdstukken 2 en 3), de associaties tussen dimensies en etiologische factoren werden onderzocht (hoofdstukken 4-6) en de associaties tussen dimensies en het klinisch beloop van depressie en/of angst werden onderzocht (hoofdstukken 7 en 8).

De eerste twee hoofdstukken gingen over het optimaliseren van de meting van dimensies. In **hoofdstuk 2**, werd de ontwikkeling en validatie beschreven van een instrument om de dimensies van het tripartite model te meten: de verkorte Nederlandse versie van de 'Mood and Anxiety Symptoms Questionnaire (MASQ-D30)'. Het werd

aangetoond dat de schalen een goede interne consistentie hadden in zowel gezonde als zieke groepen deelnemers. Ook bleken de construct validiteit en de convergente validiteit van de schalen adequaat. Omdat de MASQ-D30 een goed instrument bleek te zijn, werd deze in meerdere hoofdstukken van dit proefschrift gebruikt om de tripartite dimensies te meten. Voor **hoofdstuk 3**, werd een andere insteek gekozen om dimensionele meetinstrumenten te ontwikkelen en te valideren op basis van de items van de reeds veel gebruikte 'Inventory of Depressive Symptomatology (IDS)'. Eerst werd de best passende factor-structuur van de IDS geïdentificeerd met confirmatieve factor analyses. Deze analyses lieten zien dat een 3-factor-structuur het beste op de data paste. Van deze 3 factoren, werd met item-response (Rasch) analyses vastgesteld dat er twee geschikt waren voor gebruik als één-dimensionele subschalen: een 'mood/cognition' schaal en een 'anxiety/arousal' schaal. Het belangrijke van deze resultaten is dat ze aantoonde dat specifieke dimensies niet uitsluitend kunnen worden gemeten met gespecialiseerde instrumenten, maar ook met een bestaand en veel gebruikt instrument als de IDS.

In de volgende drie hoofdstukken werden de associaties tussen de dimensies en biologische en omgevingsfactoren onderzocht. In **hoofdstuk 4**, werd de associatie tussen de tripartite dimensies en de activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA)-as onderzocht. De HPA-as-activiteit werd gemeten met een reeks van speekselmonsters, genomen over de dag (bij het ontwaken en na 30, 45 en 60 minuten, om 22.00 uur en om 23.00 uur) en de volgende ochtend na het ontwaken volgend op dexamethason-inname de avond ervoor. Met deze gegevens konden de 'cortisol awakening rise (CAR)' curve, het 'basale cortisol niveau' en 'dexamethason suppressie' worden onderzocht. De resultaten lieten zien dat de tripartite dimensies alleen waren geassocieerd met de CAR en dat deze associatie de vorm had van een omgekeerde U. Deze associaties bleven staan na correctie voor demografische, psychiatrische (waaronder DSM-diagnoses) en sampling-factoren. De resultaten lieten zien dat de CAR aanvankelijk steeg met toenemende ernst op de dimensies, maar vanaf een bepaald punt weer begon te dalen, wat wijst op een 'negatief terugkoppelingssysteem'. Deze bevindingen kunnen verklaren waarom in eerder onderzoek zowel verhoogde en verlaagde HPA-as activiteit werd waargenomen bij depressieve patiënten, afhankelijk van de ernst van de klachten in de gebruikte onderzoeksgroepen. Bovendien toonden de resultaten ook de non-lineaire en complexe associatie tussen de HPA-as en psychopathologie. In **hoofdstuk 5** werden de associaties tussen de tripartite dimensies en het metabool syndroom en de onderdelen ervan onderzocht. Er lijkt sprake te zijn van een tweezijdige link tussen depressie en het metabool syndroom. De huidige studie was bedoeld om te zien welke symptoom-specifieke associaties aan deze globale associatie ten grondslag liggen. Het metabool syndroom (verhoogde taille omtrek, verhoogde triglyceriden, verhoogde bloeddruk, verhoogd nuchter bloedglucose, en minder high-density lipoproteïne [HDL] cholesterol) was aanwezig bij 20.1% van de deelnemers. Alleen verhogingen op de AA dimensie waren geassocieerd met een verhoogde kans op het metabool syndroom. Daarnaast was AA alleen significant geassocieerd met drie van de vijf afzonderlijke metabool syndroom-

componenten (tailleomtrek, triglyceriden en bloeddruk). Dit wijst erop dat de vaak geobserveerde associatie tussen depressie en het metabool syndroom waarschijnlijk gedreven wordt door AA symptomen en een aantal specifieke metabole componenten. Deze resultaten toonden hoe het verminderen van de heterogeniteit van zowel de onderzochte psychopathologische als de metabolische concepten hielp om de schijnbaar algemene associatie tussen depressie en metabool syndroom uit elkaar te trekken.

Hoofdstuk 6 was gericht op omgevingsfactoren. Al lang wordt vermoed dat levensgebeurtenissen een rol spelen bij het ontstaan en het beloop van depressie en angst. Een longitudinale benadering werd gebruikt om te kijken hoe verschillende levensgebeurtenissen (gedurende de volwassenheid) leiden tot veranderingen in dimensionele scores over tijd. De resultaten toonden aan dat GD steeg in reactie op negatieve levensgebeurtenissen en dat AD daalde in reactie op positieve levensgebeurtenissen. Dezelfde associaties werden gezien in groepen patiënten met verschillend beloopstrajecten (vroeg remissie, late remissie/recidive, chronisch beloop). Dit wijst erop dat door verandering binnen personen te modelleren, specifieke effecten van levensgebeurtenissen werden opgemerkt, die niet werden gevat door eenmalige dimensionele metingen en DSM-gedefinieerde beloopstrajecten. Verdere analyses van individuele levensgebeurtenissen liet zien dat sommige een algemeen effect op alle dimensies hadden en dat sommigen een meer dimensie-specifiek effect hadden. Deze resultaten vormden een goede illustratie van de manier waarop dimensies kunnen worden gebruikt om complexe etiologische mechanismen bloot te leggen.

De volgende hoofdstukken gingen over het voorspellen van het beloop van depressie en angst. Twee patiënten met dezelfde DSM-diagnose hebben vaak verschillende prognoses als gevolg van de grote binnen-diagnose heterogeniteit. Dimensies zouden kunnen worden gebruikt om het klinisch beeld van patiënten meer specifiek te beschrijven, en daarmee ook de prognose specifiek te maken. Of dimensies die toegevoegde prognostische waarde daadwerkelijk hebben werd geëvalueerd in hoofdstukken 7 en 8. In **hoofdstuk 7**, werd de toegevoegde waarde onderzocht van de tripartite dimensies voor het voorspellen van het beloop en de uitkomst van depressie en/of angst over een periode van 2 jaar. De dimensionele scores werden bij aanvang gemeten en het beloop over de daarop volgende 2 jaar werd gemeten met gestandaardiseerde diagnostische interviews en een life-chart methode. Op basis hiervan werden twee uitkomstvariabelen gemaakt: (1) de diagnose na twee jaar (gezond, alleen depressie, alleen angst, of comorbide depressie-angst) en (2) het beloopstraject (vroeg remissie, late remissie/recidive, of chronisch beloop). De resultaten lieten zien dat AD specifiek een grotere kans op alleen depressie na twee jaar voorspelde. AA voorspelde alleen een hogere kans op angst (vooral paniekstoornis) na twee jaar en GD voorspelde een hogere kans op comorbide depressie-angst na twee jaar. Daarnaast voorspelde alleen GD een grotere kans op minder gunstige beloopstrajecten (late remissie of een chronisch beloop). Deze resultaten bleven overeind na correctie voor de traditioneel gebruikte prognostische factoren, zoals DSM-diagnose. Bij elkaar lieten deze resultaten zien dat

specifieke symptoom dimensies toegevoegde waarde hadden als prognostische factoren bovenop meer traditionele voorspellers, zoals DSM-diagnose. In **hoofdstuk 8** werd een vergelijkbare aanpak gebruikt, maar hier werden de IDS dimensies mood/cognition en anxiety/arousal gebruikt. De resultaten lieten zien dat waar de totale IDS-schaal depressie, angst en comorbide depressie-angst na twee jaar voorspelde, de dimensies meer specifieke associaties lieten zien. Mood/cognition was geassocieerd met een verhoogde kans op depressie na twee jaar en met een minder gunstig beloop van depressieve klachten. Anxiety/arousal was geassocieerd met angst na twee jaar (paniek in het bijzonder) en met een minder gunstig beloop van angstklachten. Beide dimensies voorspelden comorbide depressie en angst na twee jaar. Net als in hoofdstuk 7, bleven alle associaties overeind na correctie voor andere bekende prognostische factoren. Deze resultaten toonden de toegevoegde waarde van het opbreken van een generiek instrument in afzonderlijke dimensies, om meer specifieke prognoses te formuleren.

Samen waren de hoofdstukken van dit proefschrift bedoeld om een dimensionele benadering van depressie en angst te valideren. Hoofdstukken 2 en 3 lieten duidelijk zien dat het mogelijk is om dimensies relatief eenvoudig, maar op valide wijze te meten met geoptimaliseerde instrumenten. Hoofdstukken 4 en 5 lieten zien dat dimensies konden worden gebruikt om complexe (niet-lineaire) biologische associaties bloot te leggen en symptoom-specifieke biologische associaties te detecteren. Uit hoofdstuk 6 bleek dat de dimensies konden worden gebruikt om de generieke en specifieke effecten van levensgebeurtenissen te detecteren. Daarnaast, toonde hoofdstuk 6 de meerwaarde van het modelleren van verandering op dimensies binnen personen. Hoofdstukken 7 en 8 lieten zien dat dimensies kunnen worden gebruikt om het beloop van depressieve en angststoornissen meer specifiek te voorspellen.

Dit onderzoek had een aantal sterke punten (bijv. gevalideerd dimensionele metingen, grote steekproeven en zorgvuldige correctie voor vertekende factoren). Toch moeten de resultaten ook worden geïnterpreteerd in het licht van een aantal beperkingen, waaronder beperkte generaliseerbaarheid buiten de poliklinische populatie, het gebruik van vereenvoudigde dimensionele modellen en de uitval van deelnemers over tijd.

Als conclusie kan gesteld worden dat resultaten van dit proefschrift de validiteit en toegevoegde waarde van een dimensionele benadering in depressie en angst onderzoek ondersteunen. Dimensies zijn niet alleen intern, maar ook extern valide en kunnen zonder dat het veel tijd en moeite kost worden gemeten.