

Samenvatting (Summary in Dutch)

Dankwoord (Acknowledgements)

About the author

List of publications

Dissertation series

8



SAMENVATTING

Achtergrond

Ongeveer 1 op de 7 mensen in landen met hoge-inkomens maakt gedurende zijn leven ten minste één depressie door.¹ Vaak al voor het 30^e levensjaar.¹ Ongeveer 60% van deze mensen zal daarna op zijn minst een recidiverende depressie doormaken.² Daarmee heeft een depressieve stoornis een grote impact op iemands leven. Een depressieve stoornis kan ervoor zorgen dat iemand niet kan werken, niet voor zijn/haar kinderen kan zorgen,³ en daarnaast is een depressieve stoornis gerelateerd aan een toegenomen risico op lichamelijke ziektes zoals suikerziekte, hart en vaatziekten en zelfs een vroege dood.⁴ Het feit dat depressieve stoornissen veel voorkomen, de medische kosten voor de behandeling hoog zijn, en dat het gepaard gaat met productiviteitsverlies op het werk⁵⁻⁷, zorgt voor een sterke negatieve sociaaleconomische impact.

Om de negatieve invloed van de depressieve stoornis op de samenleving te verminderen is op de eerste plaats goede diagnostiek nodig. De doelen van diagnostiek zijn: * betekenis geven aan de klachten van de patiënt (diagnose); * een oorzaak vinden voor de klachten; * de juiste behandeling geven voor de klachten; * de patiënt te informeren over de prognose van diens diagnose. Nu wordt een depressieve periode gediagnosticeerd wanneer een patiënt twee weken of langer een sombere stemming ervaart of nergens interesse in heeft/plezier aan beleeft en deze stemmingsproblematiek samengaat met een aantal andere klachten zoals beschreven in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), Fifth Edition.⁸ Hoewel de diagnose 'depressieve stoornis' betekenis geeft aan de klachten van de patiënt, en de algemeen geaccepteerde gedachte is dat de oorzaak van de depressieve stoornis multifactorieel is,⁹ kan nog geen enkel gevestigd mechanisme alle aspecten van de stoornis uitleggen. Bovendien heeft de diagnose 'depressieve stoornis' heeft geen eenduidige behandeling of prognose. Immers, patiënten met dezelfde diagnose 'depressieve stoornis' tonen een grote variabiliteit in het verloop van hun klachten. Sommige patiënten hebben een eenmalige periode die vanzelf overgaat, terwijl andere patiënten telkens terugkerende depressieve periodes ervaren die soms langer dan twee jaar aanhouden. Deze variabiliteit in het verloop van de 'depressieve stoornis' wordt in de nieuwe DSM-5 deels erkend. Echter met behulp van staging is een meer gespecificeerde en systematische aanpak mogelijk om de variabiliteit in het verloop van de depressie stoornis te ordenen.

In de lichamelijke geneeskunde worden veel aandoeningen, zoals kanker,¹⁰ suikerziekte,¹¹ en nierfalen¹² gestageerd op het moment dat de arts een diagnose stelt. Deze lichamelijke aandoeningen worden allemaal gekenmerkt door een natuurlijk progressief verloop. Dit betekent dat zonder medisch ingrijpen, de aandoening uiteindelijk leidt tot ernstige beperkingen of zelfs vroege dood. Staging is een diagnostische hulpmiddel welke het natuurlijk verloop van een ziekte opdeelt in een aantal stadia die duidelijk van elkaar te

onderscheiden zijn, en die ieder een specifieke behandeling behoeven en eigen prognose hebben. Stageren heeft de diagnostiek van lichamelijke aandoeningen sterk verbeterd omdat het heeft geholpen om specifieke behandelingen te vinden voor elk stadium van de ziekte. Bovendien heeft het de focus van arts, patiënt en onderzoeker gericht op het opsporen van ziektes in een vroeg stadium. Uiteindelijk leidt opsporing van vroege stadia tot vroege interventie met behandelingen die minder bijwerkingen hebben dan de agressieve behandeling die late stadia nodig hebben. Daarnaast stopt de vroege interventie het proces van progressie wat zorgt voor een betere prognose. De veronderstelling is dat sommige psychiatrische aandoeningen, zoals de depressieve stoornis, kunnen profiteren van dezelfde voordelen van het toepassen van stageren.

Het stageringsmodel voor de depressie stoornis bestaat uit acht stadia (zie tabel 1). Drie 'at-risk for Major Depressive Disorder (MDD)' stadia, waarbij nog geen sprake is van een depressieve stoornis, maar waarbij een groot risico is om er een te ontwikkelen; en vijf 'full-threshold MDD' stadia, waarbij sprake is van een depressieve stoornis in verschillende fases van het natuurlijk verloop. De stadia worden van elkaar onderscheiden op basis van klinische criteria die voortschrijding van de stoornis lijken aan te tonen, zoals het aantal depressieve periodes die een patiënt heeft doorgemaakt, en de lengte van de huidige periode.

Tabel 1: Depressie stadia zoals gesuggereerd door Hetrick et al.¹³ die zich baseerde op McGorry.¹⁴

Stadia	Beschrijving
AT-RISK for MDD	0 Toegenomen risico voor angst- of depressieve stoornis; geen huidige symptomen. (bijv. eerstegraads tiener familieleden van een patiënt)
	1 A Milde of niet specifieke symptomen van angst of depressie, met milde neurocognitieve beperkingen en functionele veranderingen of achteruitgang
	B Ultrahoog risico: matige angst of depressie symptomen, maar net onder de grens van een klinische stoornis, met matige neurocognitieve veranderingen en functionele achteruitgang tot patiënten niveau (GAF < 70)
FULL-THRESHOLD MDD	2 Eerste depressieve periode; klinische stoornis met matig tot ernstige symptomen, neurocognitieve beperkingen en functionele achteruitgang (GAF 30-50).
	3 A Incomplete remissie van de eerste depressieve periode die onder behandeling was
	B Recidief of terugval van depressieve stoornis die zich met behandeling stabiliseert op een niveau van GAF, residu symptomen, of neurocognitie lager dan het best gehaalde niveau dat was bereikt na herstel van de eerste periode
	C Meerdere recidieven, mits verslechtering in klinische mate en impact van de ziekte objectief aanwezig is
4 Ernstige, persistent OF aanhoudende ziekte, zoals beoordeeld op basis van symptomen, neurocognitie en onbekwaamheidscriteria	

At-risk for Major Depressive Disorder (MDD) stadia: waarbij nog geen sprake is van een depressieve stoornis, maar waarbij een groot risico is om er een te ontwikkelen.
 Full-threshold MDD stadia: waarbij sprake is van een depressieve stoornis in verschillende fases van het natuurlijk verloop.
 Afkorting: GAF=Global Assessment of Functioning.

Echter, of dit stageringsmodel voor de depressieve stoornis daadwerkelijk een valide en betrouwbaar instrument is was aan de start van mijn promotietraject nauwelijks onderzocht. Het onderzoeken van de validiteit van dit stageringsmodel, vormde de uitdaging van mijn promotietraject. Het eerste algemene onderzoeksdoel van dit proefschrift luidt dan ook:

1. Is het klinisch stageringsmodel voor de depressieve stoornis een effectief en valide diagnostisch instrument om het natuurlijk progressief verloop van depressie te duiden (en op deze manier de variabiliteit in het verloop van depressie te structureren)?'

Toen ik aan mijn promotietraject begon waren er door Agius et al.,¹⁵ reeds drie criteria, waaraan een stageringsmodel moet voldoen om geschikt te zijn, geformuleerd. Zie voor een uitgebreide beschrijving van deze criteria **hoofdstuk 1** van dit proefschrift. In het kort, een stageringsmodel is geschikt als de stadia van elkaar te onderscheiden zijn op basis van klinisch beeld en prognose, behandelingsbehoefte, en onderliggende anatomische of pathofysiologische veranderingen. Hierbij geldt dat een hoger stadium er ernstiger aan toe is op al deze vlakken (klinisch beeld, prognose, etc.) dan een lager stadium. Dus stadium 2 is ernstiger dan stadium 1B, dat weer ernstiger is dan stadium 1A, etc. Om mijn eerste algemene doel te kunnen onderzoeken, heb ik aan de hand van de criteria van Agius et al.,¹⁵ twee subdoelen geformuleerd, te weten:

1a. Is elk individueel opeenvolgend stadium geassocieerd met een goed gedefinieerd klinisch beeld en specifieke prognose, die ernstiger is dan het voorafgaande stadium?

1b. Is elk individueel opeenvolgend stadium geassocieerd met een verandering in de levels van pathologische en genetische markers, en is die verandering groter dan die in het voorafgaande stadium?'

Het tweede algemene onderzoeksdoel van dit proefschrift luidt:

2. Zijn klinische criteria die niet in het huidige stageringsmodel worden gebruikt om stadia van elkaar te kunnen onderscheiden, nuttig om het progressieve verloop van depressie te duiden?'

Al deze vragen werden bestudeerd vanuit een epidemiologisch perspectief, gebruikmakend van een longitudinaal cohort dat goed wordt gekarakteriseerd in termen van psychiatrische pathologie: de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA). Een unieke dataset omdat bij de start van NESDA de patiënten zich in verschillende fases van het natuurlijk verloop van de depressieve stoornis bevonden, en deze gevolgd zijn gedurende 6 jaar. Dit maakte het mogelijk om het verloop (inclusief co-morbiditeit en invaliditeit) van de stoornis te onderzoeken startend vanuit verschillende fases van de aandoening.

In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift wordt een uitgebreide theoretische achtergrond gegeven bij het stageringsmodel voor de depressieve stoornis en worden de onderzoeksvragen die in elk volgend hoofdstuk worden onderzocht gedefinieerd. Tevens worden de gebruikte studie cohorten beschreven. De onderzoeksresultaten van dit proefschrift worden beschreven in hoofdstuk 2 tot en met 6.

Resultaten van dit proefschrift

In **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift werd subdoel 1a *'Is elk individueel opeenvolgend stadium van het klinisch stageringsmodel voor de depressieve stoornis geassocieerd met een goed gedefinieerd klinische beeld en specifieke prognose, die ernstiger is dan het voorafgaand stadium?'* onderzocht. Voor het klinisch beeld werden de verschillen in klinische karakteristieken (zoals: ernst van de symptomen, leeftijd bij ontstaan van de stoornis, aanwezigheid van een gelijktijdige angststoornis) tussen de stadia onderzocht. De prognose werd onderzocht door te meten of de stadia gevormd op de baseline, twee jaar later verschilden in hun klinische uitkomst (nog depressief ja/nee). Wij vonden dat in vergelijking tot de vroege stadia, individuen in de latere stadia een significant slechter klinisch beeld en 2-jaars prognose hadden. Echter, het patroon van een stapsgewijze verslechtering (opeenvolgend stadium scoort slechter dan voorafgaand stadium) was vooral duidelijk in de 'at-risk stadia' (0 tot en met 2), terwijl de 'full-threshold' stadia (2 tot en met 4) geen eenduidige stapsgewijze verslechtering toonden. De 'full-threshold' stadia die van elkaar onderscheiden worden op basis van het aantal doorgemaakte depressieve periodes, verschilden niet in hun klinisch beeld en prognoses. Maar, de 'full-threshold' stadia, die van andere stadia onderscheiden worden op basis van de lange lengte van hun depressieve periodes, bevatten daarentegen patiënten met het meest ernstige klinisch beeld en prognose. Deze bevindingen suggereren dat het stageringsmodel voor de depressieve stoornis, waarin patiënten worden verdeeld over stadia enkel op basis van klinische criteria, een redelijke validiteit heeft. Echter, voor patiënten met een 'full-threshold' depressie, zijn aanpassingen aan de stadia nodig om de validiteit van het model te verbeteren.

Omdat in hoofdstuk 2 geen verschillen werden gevonden in het klinische beeld en de prognose van patiënten in stadia die van elkaar worden onderscheiden op basis van het aantal doorgemaakte depressieve periodes, zoomden we in **hoofdstuk 3**, nog eens in op de afwezigheid/aanwezigheid van eerdere depressieve periodes als potentieel klinisch criterium om patiënten te verdelen over stadia. Patiënten met een recent gestarte depressieve periode werden verdeeld over twee groepen, de eerste periode (n=278) groep en de recidief (≥ 3) periode groep (n=375). Deze twee groepen werden vergeleken in klinische karakteristieken (bijv. ernst van symptomen, aanwezigheid van suïcidaliteit), en etiologische karakteristieken (bijv. aanwezigheid van jeugdtrauma's, recent doorgemaakte levensgebeurtenissen). Daarnaast vergeleken we het tweejarig verloop van klachten (bijv. tijd gespenseerd aan klachten; suïcide pogingen) tussen de bovengenoemde groepen. Patiënten met een eerste of recidief periode van depressie verschilden slechts in enkele van hun klinische- en etiologische karakteristieken. De patiënten met een eerste depressieve periode ervoeren vaker een ingrijpende levensgebeurtenis (bijv. dood van

een geliefde, een verhuizing, etc.) in het jaar voor interview dan de patiënten met een recidief depressieve periode. Terwijl patiënten met een recidief depressieve periode een significant jongere leeftijd hadden toen ze voor het eerst depressief waren, hoger scoorden op het persoonlijkheidskenmerk neuroses, en een grotere kans hadden om eerstegraads familieleden met depressies te hebben dan patiënten met een eerste depressieve periode. Deze bevindingen suggereren dat bij patiënten met een eerste periode van depressie, de oorzaak mogelijk in omgevingsfactoren (bijv. levensgebeurtenissen) gezocht moet worden; terwijl bij patiënten met een recidief depressieve periode de oorzaak gezocht moet worden in erfelijke factoren. Derhalve, de karakteristieken die patiënten met een eerste depressieve periode onderscheiden van patiënten met een recidief periode, verschaffen mogelijk belangrijke indicatoren voor verschil in behandelingsbehoeften. Opvallend is dat, het klachtenverloop van patiënten met een eerste of recidief periode van depressie niet van elkaar verschilde. Dit suggereert dat 'de afwezigheid/aanwezigheid van eerdere depressie periode' niet een optimaal klinisch criterium is voor ziekte progressie.

Subdoel 1b, *'is elk individueel opeenvolgend stadium geassocieerd met een verandering in de levels van pathologische en genetische markers, en is die verandering groter dan die in het voorafgaande stadium?'* werd onderzocht in hoofdstuk 4 en 5 van dit proefschrift.

In **hoofdstuk 4**, onderzochten we in gezonde controle personen en de acht stadia van de depressieve stoornis of opeenvolgende stadia een toename zagen in de ontregeling van vier aan de depressieve stoornis gerelateerde pathofysiologische mechanismes. Namelijk inflammatie, hypothalamische-hypofyse-bijnier as activiteit, neurotrofe groei en vitamine D. Wij vonden dat in vergelijking tot controle personen gestageerde mensen (mensen met risico voor depressie, en patiënten met depressie) tekenen van ontregeling toonden. Waarbij de patiënten in de 'full-threshold' stadia (2 tot en met 4) meer ontregeling toonden dan de mensen in de 'at-risk' stadia (0 tot en met 1B). Echter, een stapsgewijze toename in ontregeling van de mechanismes (van stadium naar stadium) was alleen aanwezig in de 'at-risk' stadia, terwijl de individuele 'full-threshold' stadia geen significante verschillen in het niveau van ontregeling toonden. Dit suggereert dat de onderzochte pathofysiologische mechanismes meer betrokken zijn bij het ontstaan van een eerste depressieve periode, dan dat ze betrokken zijn bij de klinische progressie naar recidief/chronische depressieve periodes.

In **hoofdstuk 5**, onderzochten we of de opeenvolgende 'full-threshold' depressie stadia een parallele toename te zien gaven in het aantal genetische risico varianten voor drie grote psychiatrische stoornissen (de depressieve stoornis, bipolaire stoornis en schizofrenie). Wij konden dit niet aantonen. Dit suggereert dat patiënten gecategoriseerd in verschillende

‘full-threshold’ depressie stadia niet verschillen in het aantal genetische risico varianten voor de onderzochte psychiatrisch stoornissen.

Uit het eerste deel van dit proefschrift kan ik concluderen dat het klinisch stageringsmodel voor de depressieve stoornis dat wij onderzochten, matig valide is om het progressieve verloop van depressie in kaart te brengen. Hoewel de ‘at-risk voor depressie’ stadia (0 tot en met 1B) van elkaar onderscheiden kunnen worden op basis van klinisch beeld, prognose en ontregeling in pathofysiologisch mechanisme en elk hoger ‘at-risk stadium’ (bijv. 1B) er erger aan toe is dan het vorig ‘at-risk stadium’ (bijv. 1A); geldt dit niet voor de ‘full-threshold depressie’ stadia (2 tot en met 4).

De ‘full-threshold depressie’ stadia worden van elkaar onderscheiden door klinische criteria te weten ‘aantal doorgemaakte periodes’ en ‘duur van de huidige periode’. Uit het eerste deel van dit proefschrift blijkt dat de duur van de huidige periode een goed criterium is om stadia op te baseren, maar ‘aantal doorgemaakte periodes’ niet. Daarom was het tweede algemene doel van dit proefschrift om na te gaan of er klinische karakteristieken zijn die als criterium om patiënten over stadia te verdelen gebruikt kunnen worden, maar die nog niet in het huidige stageringsmodel als dusdanig worden gebruikt. Deze potentiële stageringskarakteristieken moeten daarom duiden op progressie van de depressieve stoornis. Het tweede algemene werd onderzocht in hoofdstuk 5 en 6

In **hoofdstuk 5**, onderzochten wij niet alleen of stadia, maar ook of losse klinische karakteristieken geassocieerd zijn met een verhoogd psychiatrisch genetisch risico. Klinische karakteristieken onderzocht waren onder andere: leeftijd gedurende de eerste depressieve periode, een familiegeschiedenis positief voor depressie, aantal depressieve symptomen tijdens een periode, en ernst van de symptomen gedurende een periode. Wij vonden dat het genetisch risico voor de depressieve stoornis, bipolaire stoornis en schizofrenie verhoogd is in patiënten die gedurende een depressieve periode een hoger aantal DSM geclassificeerde depressie symptomen ervaren. Daarnaast vonden we dat patiënten met ernstige depressieve symptomen een hoger genetisch risico voor schizofrenie hebben; en dat patiënten die een eerste periode van depressie hebben voor hun 18^e verjaardag een verhoogd genetisch risico hebben voor bipolaire stoornissen. Deze bevindingen suggereren dat patiënten verdeeld over subgroepen op basis van deze simpel te meten klinische karakteristieken, mogelijk subgroepen van patiënten identificeert die getypeerd worden door verschillende onderliggende genetische kwetsbaarheden die zich manifesteren in verschillende klinische beelden met elk een andere prognose. Dus, de karakteristieken ‘leeftijd gedurende de eerste depressieve periode’ en ‘ernst van depressieve symptomen’ zijn mogelijk karakteristieken die het stageringsmodel kunnen verbeteren.

In **hoofdstuk 6**, testten wij de hypothese dat de prognose van patiënten met depressie, minder goed is dan over het algemeen wordt aangenomen. De huidige prognose is meestal gebaseerd op onderzoeken die patiënten gemiddeld twee jaar volgden, en die alleen het verloop van depressieve klachten in kaart brachten. Wij onderzochten de prognose van patiënten over een langer tijdsverloop (vanaf baseline tot 6 jaar later) en brachten daarbij in kaart of ze last hadden van andere klachten (namelijk: dysthymie, (hypo)mania, en angst), naast of afwisselend met de depressieve klachten. Klachten gedurende het 6-jaars verloop werden alleen als relevant bestempeld als er ook daadwerkelijk sprake was van een DSM diagnose van een depressieve stoornis, dysthymie, (hypo)mania of angststoornis. Wij herkende vier verschillende verloop patronen in de tijd: *hersteld, geen diagnose tijdens 2-jaars follow-up of daarna; *recidief zonder chronische periodes; *recidief met chronische periodes; *consistent chronisch sinds het baseline interview. Een chronische periode werd gedefinieerd wanneer een DSM diagnose aanwezig was en klachten 2-jaar continu aanwezig waren. Na 2 jaar follow-up en met inachtneming van alleen depressieve klachten bleek 58% hersteld te zijn en ervaarde 21% een chronische periode. Echter, na 6-jaar follow-up en inachtneming van zowel depressieve als dysthymie, (hypo)manie, en angst klachten, bleek slechts 17% hersteld en 55% van de patiënten ervaarde chronische periodes.

Aansluitend op deze bevindingen vroegen wij ons af, welke op baseline gemeten socio-demografische kenmerken, klinische karakteristieken (zoals: leeftijd gedurende de eerste depressieve periode, ernst van de depressieve symptomen) en psychologische karakteristieken (zoals: aanwezigheid van recent doorgemaakte levensgebeurtenissen, persoonlijkheidskenmerken als neuroses) voorspellen welk individu chronische periodes zal ervaren gedurende zijn 6-jarig verloop. Daarbij waren we geïnteresseerd of voorspellende kenmerken verschilden tussen chronische periodes op basis van depressieve klachten versus chronische periodes op basis van depressieve + dysthymie + (hypo)manie + angstklachten. De karakteristieken: een oudere leeftijd, een jongere leeftijd gedurende de eerste depressieve periode van de patiënt, ernstigere depressieve klachten, en de aanwezigheid van dysthymie voorspelden welke patiënten chronische periodes doormaakten gedurende de follow-up. Deze voorspellende kenmerken waren hetzelfde voor chronische periodes op basis van depressieve klachten als chronische periodes op basis van depressieve en dysthymie, (hypo)manie en angst klachten. Deze bevindingen suggereren dat de karakteristieken 'leeftijd tijdens de eerste depressieve periode' en 'ernst van depressieve symptomen' mogelijk gebruikt kunnen worden om het huidige stageringsmodel voor depressie te verbeteren, omdat ze samenhangen met een verschillend (ernstiger/chronischer) verloop.

Discussie en Conclusie

In **hoofdstuk 7** worden de bevindingen gedaan in hoofdstuk 2 tot en met 6 samengevat en bediscussieerd in het licht van onderzoek gedaan door anderen. De belangrijkste

bevinding van dit proefschrift is dat het onderzochte klinisch stageringsmodel voor de depressieve stoornis een diagnostisch hulpmiddel is dat slechts deels effectief en valide is in het weergeven van het natuurlijk progressieve verloop van de depressieve stoornis. De stadia die patiënten identificeren met een risico om depressies te ontwikkelen (0 tot en met 1B) zijn valide omdat elk opeenvolgend (alias hoger) stadium een ernstiger klinisch beeld, prognose en meer ontregeling in pathofysiologische mechanismes toonden dan het vorige (alias lagere) stadium. Echter, dit proefschrift kon niet aantonen dat het model valide was voor de stadia (2 tot en met 4) die patiënten reflecteren met een al volledig ontwikkelde depressieve stoornis. Stadia waarover patiënten zijn verdeeld omdat ze een verschillend aantal depressieve periodes hebben doorgemaakt, toonden een zelfde klinisch beeld en prognose. Alleen stadia waaraan patiënten waren ingedeeld met een lange duur van hun depressieve periode, bijv. chronische patiënten, hadden een klinisch beeld en prognose die ernstiger was dan die van stadia waarin patiënten waren ingedeeld zonder chronische periode.

Verbetering van het huidige stageringsmodel voor de depressieve stoornis is nodig, als klinici deze willen gebruiken om een indicatie van een prognose te geven aan individuele patiënten. Het stageringsmodel kan mogelijk verbeterd worden met behulp van de klinische karakteristieken 'leeftijd tijdens de eerste depressieve periode' en 'ernst van depressieve symptomen' als stageringscriteria. In hoofdstuk 7 worden deze en andere mogelijkheden om het stageringsmodel te verbeteren uitgebreid bediscussieerd. De voorkeur van de auteur gaat uit naar modellen die gebruik maken van 'niveau van functioneren in dagelijks leven en op werk' als karakteristiek om patiënten op te stageren (zie hoofdstuk 7 voor een gedetailleerde uitleg). Dit omdat het een oplossing is voor zowel de hoge co-morbiditeit tussen psychiatrische stoornissen, als het feit dat de depressieve stoornis in periodes optreedt (tijdelijk genezen). Toekomstig onderzoek, met een hoge follow-up frequentie en van lange duur, zijn nodig om betrouwbare schattingen te verkrijgen hoe de depressieve stoornis gedurende het leven verloopt en om te onderzoeken of stagering op basis van, bijvoorbeeld, functionering mogelijk is.

REFERENTIES

- 1 Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013; 34: 119–38.
- 2 Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 229–233.
- 3 Ormel J, Oldehinkel AJ, Vollebergh W. Vulnerability Before, During, and After a Major Depressive Period. A 3-Wave Population-Based Study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 990–996.
- 4 Penninx BWJH, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 2013; 11: 129.
- 5 Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006; 9: 87–98.
- 6 Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jönsson B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012; 19: 155–162.
- 7 Smit F, Cuijpers P, Oostenbrink J, Batelaan N, de Graaf R, Beekman A. Costs of nine common mental disorders: implications for curative and preventive psychiatry. *J Ment Health Policy Econ* 2006; 9: 193–200.
- 8 American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition*. 5th ed. American Psychiatric Association Publishing: Arlington, 2013.
- 9 Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Prim* 2016; 2: 16065.
- 10 Eyre TA, King AJ, Collins GP. Classical Hodgkin's lymphoma: past, present and future perspectives. *Br J Hosp Med* 2013; 74: 612–618.
- 11 Seino Y, Nanjo K, Tajim N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2010; 1: 212–228.
- 12 NICE. *Chronic kidney disease early identification and management of chronic*. 2015.
- 13 Hetrick SE, Parker a G, Hickie IB, Purcell R, Yung a R, McGorry PD. Early identification and intervention in depressive disorders: towards a clinical staging model. *Psychother Psychosom* 2008; 77: 263–70.
- 14 McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; : 616–622.
- 15 Agius M, Goh C, Ulhaq S, McGorry PD. The Staging model in schizophrenia, and its clinical implications. *Psychiatr Danub* 2010; 22: 211–220.