

University of Groningen

## Symptoms and depression: it's time to break up

Wanders, R.B.K.

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Wanders, R. B. K. (2017). Symptoms and depression: it's time to break up. [Groningen]: Rijksuniversiteit Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Curriculum vitae

List of publications





## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Depressie is wereldwijd één van de meest voorkomende ziektes en tevens één van de grootste gezondheidsproblemen van deze tijd. Meer dan 1 uit 7 mensen krijgt een depressie, waarbij het voor de helft van de mensen om een terugkerende ziekte gaat. De gevolgen van depressie zijn vergaand en leidt tot beperkingen in functioneren op sociaal, lichamelijk en werk vlak. Voor veel mensen wordt geen effectieve behandeling gevonden, waarbij meer dan 60 procent van de beperkingen die de depressie met zich meebrengt intact blijft. Depressieve patiënten verschillen sterk van elkaar, zowel in de klachten die ze hebben als het verloop van hun depressie over tijd. Het onderzoek naar depressie vordert maar langzaam en we begrijpen nog maar weinig van alle verschillen tussen depressieve patiënten.

De huidige classificatie van depressie ligt onder druk. Waar het voor behandelaren een bruikbaar hulpmiddel is in de klinische praktijk, wordt de bruikbaarheid binnen onderzoek steeds vaker in twijfel getrokken. Stoornissen komen vaak samen voor en houden zich niet aan de grenzen van de diagnostische classificatie. Mensen met dezelfde stoornis kunnen zo sterk van elkaar verschillen dat het onaannemelijk is dat hier dezelfde oorzaken aan ten grondslag liggen. Dit bemoeilijkt onderzoek naar depressie en roept op tot het ontwikkelen van alternatieven voor huidige classificatiesystemen.

In dit proefschrift probeerden we met behulp van statistische modellen op een andere manier naar depressie te kijken. Hierbij namen we niet aan dat het huidige diagnostische systeem klopt en probeerden we verder te kijken dan de diagnose depressie alleen. Dit houdt onder andere in dat: (i) behalve depressieve symptomen ook andere symptomen mee werden genomen, zoals symptomen van angst, (ii) naast symptomen ook andere klinisch relevante indicatoren werden meegenomen, waaronder problemen in sociaal en lichamelijk functioneren, en (iii) onze analyses niet beperkt waren tot alleen mensen die voldoen aan de criteria voor een diagnose depressie. Door onze blik te verbreden en door het toepassen van een data-gedreven benadering, levert dit proefschrift op drie verschillende wijzen een bijdrage aan het huidige depressie onderzoek. Allereerst kunnen de resultaten ons meer vertellen over de patronen van symptomen waarmee het ons begrip van individuele verschillen binnen depressie vergroot. Daarnaast geven de gebruikte modellen inzicht in het meten van depressie en bieden ze mogelijkheden om dit met meer precisie te doen. Als laatste kunnen de data-gedreven modellen ingezet worden als bruikbare hulpmiddelen in de klinische praktijk, wat kan leiden tot effectievere zorg.

## SYMPTOMEN EN DEPRESSIE

Een belangrijke oorzaak voor het gebrek aan doorbraken in depressie onderzoek wordt vaak geweten aan de grote verschillen tussen patiënten. Geen patiënt is hetzelfde: ze reageren anders op behandeling, ervaren andere symptomen waar elk symptoom op zichzelf ook weer een andere rol kan spelen, en laten een ander beloop over tijd zien. Data-gedreven modellen werden gebruikt om meer inzicht te krijgen in deze heterogeniteit.

In hoofdstuk 2 deden we dit door in de data een groep te identificeren met patronen van depressieve symptomen die inconsistent zijn met het te verwachten patroon. Door middel van een statistisch model werd eerst vastgesteld hoe de relatie tussen symptomen en depressie bij de meeste mensen eruitziet: dit geeft inzicht in de vraag welke symptomen mild van aard zijn (bijvoorbeeld piekeren) en welke symptomen juist ernstig zijn (bijvoorbeeld gedachten aan de dood). Vervolgens konden we voor elke persoon het patroon van gerapporteerde symptomen vergelijken met dit model en vaststellen hoe typisch of atypisch dit patroon is voor depressie. Deze vernieuwende benadering bleek succesvol en nuttig te zijn. Het liet ons zien dat er veel factoren zijn naast depressie die ervoor kunnen zorgen dat iemand een depressie symptoom ervaart. Dit heeft als gevolg dat veel verschillen tussen patiënten in de symptomen die zij ervaren niet reflectief zijn voor een echt verschil in de ernst van depressie.

In hoofdstuk 3 gebruikten we dezelfde methode in een groep van hartpatiënten om patiënten te identificeren met inconsistente symptoompatronen. De bevindingen lieten zien dat de somatische symptomen van depressie een te groot gewicht hebben in deze groep. Deze symptomen passen beter bij de directe gevolgen van de hartziekte en reflecteren in mindere mate de ernst van depressie. In hoofdstuk 4 laten we zien dat vergelijkbare factoren ook een bron van heterogeniteit zijn in bestaande klinisch relevante groepen. Zo bleken patiënten die even depressief zijn verschillende symptomen te rapporteren wanneer ze in eerstelijns of tweedelijns zorg zitten, wel of geen chronische ziekte hebben, en wel of geen angstdiagnose hebben.

De bevindingen in deze hoofdstukken riepen enkele fundamentele vragen op die bij het onderzoek naar depressie een belangrijke belemmering kunnen vormen. In hoofdstuk 5 werd nader gekeken naar het meten van individuele symptomen middels enkele items en de daarbij horende antwoord-categorieën. In huidig onderzoek en diagnostiek wordt bij het berekenen van ernstscores aan alle symptomen gelijk gewicht gegeven, waarbij het in principe niet uitmaakt welke symptomen je hebt naast de twee kernsymptomen, zolang je maar een minimaal aantal symptomen rapporteert. Uit de resultaten van hoofdstuk 5 bleek echter dat deze benadering niet houdbaar is omdat symptomen juist verschillend samenhangen met depressie. Sommige symptomen bleken, naast de kernsymptomen, erg belangrijk voor depressie en andere symptomen speelden juist een kleinere rol.

In hoofdstuk 6 benadrukten we dat factoren secundair aan depressie er direct voor kunnen zorgen dat symptomen sterk met elkaar samenhangen, wat de bevindingen van data-gedreven studies sterk kan beïnvloeden. Als voorbeeld lieten we zien dat wanneer je zowel af- en toename van gewicht alsook eetlust afzonderlijk analyseert, je automatisch een groep vindt die afname van gewicht en eetlust rapporteert en een andere groep die juist een toename rapporteert. Deze patronen lijken te suggereren dat er verschillende subgroepen van patiënten zijn, maar zijn in werkelijkheid vooral het gevolg van de analysemethode en de manier waarop de symptomen zijn meegenomen. Het is daarom van belang om de juiste statistische modellen te gebruiken om er voor te zorgen dat de kans dat je patronen in de data vindt die kunstmatig zijn te minimaliseren.

In hoofdstuk 7 en 8 gebruikten we bovenstaande kennis om met geavanceerde statistische modellen data-gedreven groepen te vinden van mensen die vergelijkbare patronen van symptomen ervaren. We gebruikten data uit twee grote populatie onderzoeken: Lifelines (73,403 mensen) en NEMESIS (5,583 mensen). We namen hierbij niet aan dat bestaande diagnostische systemen kloppen. In de modellen bekeken we zowel depressie als angst symptomen, namen we extra variabelen mee die klinisch relevante informatie gaven over verschillen in sociaal en lichamelijk functioneren en beperkingen op het werk. Daarnaast maakten we geen onderscheid tussen mensen met of zonder psychiatrische diagnose.

De resultaten lieten zien dat er weinig onderscheid was tussen depressie en angst, waarbij we alleen groepen vonden die diagnose-overstijgend zijn met gemengde depressie en angst klachten. Daarnaast bleek het meenemen van sociaal en lichamelijk functioneren en beperkingen in het dagelijks leven erg informatief voor het begrijpen van verschillen tussen depressieve mensen. Tevens vonden we een grote groep die niet voldoet aan huidige diagnostische criteria maar wel degelijk symptomen ervaart en daar last van heeft in het dagelijks leven. De uitkomsten suggereren dat het beter is om een breder classificatiesysteem te gebruiken dat patiënten minder in kleine hokjes indeelt dan het huidige systeem. Daarbij lieten de resultaten zien dat het informatief is om meer klinisch relevante informatie te betrekken dan alleen symptomen in zowel onderzoek als diagnostiek.

## HET METEN VAN DEPRESSIE

Depressie is niet direct te meten maar volgt uit de symptomen die iemand ervaart. Om de ernst van depressie vast te stellen worden daarom vragenlijsten gebruikt. Deze vragenlijsten worden gebruikt om de ernst en het beloop van depressie te meten in zowel klinische zorg als in onderzoek. In het onderzoek naar depressie is daarom een belangrijke vraag hoe we depressie (en de ernst ervan) het beste kunnen meten. Wanneer we de verschillen tussen patiënten beter willen begrijpen en nieuwe verbanden met biologische,

genetische en psychologische variabelen willen leggen, hebben we een sterke en valide maat nodig voor depressie. De data-gedreven benadering die in dit proefschrift wordt gehanteerd vertelt ons meer over hoe goed we depressie op dit moment kunnen meten en biedt nieuwe uitgangspunten om verder te zoeken naar mogelijkheden om depressie preciezer te meten.

De vele factoren die ervoor kunnen zorgen dat iemand depressieve symptomen ervaart zorgen ervoor dat de gerapporteerde symptomen niet altijd een goede weerspiegeling zijn van de ernst van depressie. In zowel hoofdstuk 4 en 5 keken we daarom of we depressie beter en preciezer kunnen meten wanneer we de scores op een vragenlijst aanpassen aan de verschillen tussen depressieve symptomen en patiënten. In hoofdstuk 4 corrigeerden we voor verschillen die er zijn tussen groepen die niet indicatief zijn voor depressie, zoals het rapporteren van somatische klachten bij chronisch zieken. In hoofdstuk 5 keken we naar de verschillen tussen symptomen in hoe ze gemeten worden met vragenlijst-items en de daarbij behorende antwoordcategorieën. Hieruit bleek dat de sterkte waarmee symptomen samenhangen met depressie verschillen en sommige symptomen informatiever zijn dan anderen. Optimale scores werden berekend door de symptomen verschillend te wegen aan de hand van deze resultaten.

Het gebruik van optimale scores bleek weinig uit te maken voor het classificeren van depressie. De ruwe totaalscores die altijd gebruikt worden zijn robuust en veel individuele verschillen en secundaire factoren hebben maar een kleine impact op het totaalplaatje, in het bijzonder wanneer data in grote steekproeven worden geanalyseerd. Mensen die ernstig depressief zijn zullen vrijwel altijd hoog scoren en mensen die niet depressief zijn scoren vrijwel altijd laag. Het gebruik van alternatieve wegen verandert hier weinig aan. In onderzoek kunnen kleine verschillen echter wel relevant zijn. De effecten van individuele biologische en genetische factoren op psychiatrische stoornissen zijn klein. Hierdoor kan een verbetering in onze meting van depressie, hoe marginaal ook, erg relevant zijn en ons beter in staat stellen om kleine, maar relevante verbanden aan te tonen.

Daarnaast suggereren de resultaten ook dat er ruimte is voor verbetering in het meten van depressie met behulp van vragenlijsten. Uit hoofdstuk 3 blijkt bijvoorbeeld dat het misschien beter is om somatische klachten niet uit te vragen bij hartpatiënten wanneer je depressie wilt meten. In hoofdstuk 5 vonden we dat niet elk symptoom even goed gemeten wordt met meerdere ernst categorieën en voor een aantal symptomen alleen de aanwezigheid van het symptoom (ja/nee) van belang lijkt.

## KLINISCHE TOEPASSING

Veel mensen met depressieve klachten gaan eerst naar de huisarts. Uit recente cijfers blijkt dat 52 procent van de mensen met psychische klachten op een wachtlijst terecht komen bij de huisarts. Deze tijd kan al gebruikt worden om informatie te verzamelen over de klachten van de patiënt. Data-gedreven methodes kunnen helpen met het samenvatten van deze informatie, die gebruikt kan worden om ervoor te zorgen dat de juiste zorg bij de juiste patiënt terecht komt. De resultaten van hoofdstuk 7 suggereren dat er een grote groep mensen is die stemmings- en angstklachten hebben en daar beperkingen van ondervinden, maar op een niveau waarbij ze niet voldoen aan criteria voor een klinische diagnose. Een in de praktijk toegepast data-gedreven systeem zou een indicatie kunnen geven voor de juiste zorg, waarbij mensen met milde klachten naar laagdrempelige zelfhulp en internettherapie worden verwezen, en mensen met ernstigere klachten naar specialistische zorg. Een dergelijk systeem kan hulpverleners helpen bij het bieden van zorg op maat, ook aan mensen die niet voldoen aan diagnostische criteria maar wel last hebben van hun klachten en baat hebben bij laagdrempelige zorg.

De empirische benadering van dit proefschrift eindigt in hoofdstuk 9, waar we keken naar de toegevoegde waarde van de data-gedreven statistische tool uit hoofdstuk 2 en 3 in een klinische setting. Wij voerden een pilot studie uit waar we keken of het identificeren van patiënten met inconsistente antwoordpatronen op een depressie vragenlijst klinische waarde heeft, en of het terugkoppelen van deze informatie aan hulpverleners bruikbaar kan zijn voor hen. De bevindingen lieten zien dat van de twintig inconsistent rapporterende patiënten in de studie, bij negentien een duidelijke oorzaak was aan te wijzen, die veelal voortkwam uit complexiteit van de psychische klachten die mensen hebben in de specialistische zorg. Verder liet de studie zien dat behandelaren deze extra informatie klinisch nuttig vonden. Een melding zou kunnen aantonen of bevestigen dat de ingevulde vragenlijst geen goede schatting van de ernst van depressie geeft. Ook zou het bruikbaar kunnen zijn om de aandacht van een behandelaar te trekken en hem aan te sporen om de gerapporteerde symptomen nader te bekijken en zou dat aanleiding kunnen geven om hier in een gesprek met de patiënt over te beginnen.

Behandelaren maken klinische beslissingen op basis van de informatie die ze verzamelen gedurende de behandeling van een patiënt. In dit proces kunnen data-gedreven tools een extra bron van informatie zijn voor behandelaren bovenop de informatie die ze nu gebruiken. Data-gedreven systemen moeten dan ook niet gezien worden als vervangende systemen, maar juist als ondersteunende systemen waarbij informatie uit de beschikbare data wordt samengevat op een bruikbare manier en wordt teruggekoppeld aan de behandelaar.



**ALGEHELE CONCLUSIE**

Dit proefschrift laat zien dat data-gedreven statistische methodes zeer bruikbaar zijn in het onderzoek naar depressie, en dat het inzetten van data-gedreven tools de beschikbare klinische informatie over een patiënt kan vergroten, wat uiteindelijk de zorg kan verbeteren. De bevindingen in dit proefschrift gaven weinig empirische evidentie voor de diagnose depressie zoals hij nu wordt gehanteerd. Onderzoek naar depressie kan meer resultaat op leveren wanneer er breder wordt gekeken dan depressieve symptomen, en de diagnose depressie wordt los gelaten.