

University of Groningen

Cognitive risk factors for the recurrence of depression

Elgersma, Hermine Jeanne

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:

2019

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

Citation for published version (APA):

Elgersma, H. J. (2019). Cognitive risk factors for the recurrence of depression: self-associations, cognitive reactivity and attentional bias. [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.

Samenvatting



Inleiding

Een depressieve stoornis is een veel voorkomende psychische aandoening. Een aandoening die vaak samen gaat met ernstig lijden voor het individu en voor belangrijke mensen om hem of haar heen. Daar komt bij dat de aandoening hoge maatschappelijke kosten met zich meebrengt. Met name het recidiverende karakter van een depressieve stoornis draagt sterk bij aan het lijden en aan de hoge maatschappelijke kosten.

Om deze reden is het van belang om de processen beter te begrijpen die mensen kwetsbaar maken voor terugval. Een kwetsbaarheidsmodel voor terugkeer van depressieve episoden omschrijft een conceptueel kader om kwetsbaarheid van mensen voor terugkerende depressieve episoden beter te begrijpen. De studies in dit proefschrift richten zich op drie cognitieve factoren uit dit model waarvan wordt verondersteld dat ze een rol zouden kunnen spelen bij recidiverende depressie; zelf-associaties (bijvoorbeeld: “ik” – “waardeloos”), cognitieve reactiviteit (cognitieve responsiviteit op een negatieve stemming) en aandachtsbias (preferentiële aandacht voor bepaalde typen (emotionele) informatie in de omgeving). De studies in dit proefschrift beogen een bijdrage te leveren aan het verhelderen van de onderliggende psychologische mechanismen van recidivering bij depressie. Daarmee kunnen de resultaten van de studies mogelijk een bijdrage leveren aan theorie-gestuurde klinische interventies om het sterk invaliderende patroon van recidivering van depressieve episoden te doorbreken.

Zelf-associaties

Mensen met een depressieve stoornis denken doorgaans negatief over zichzelf en associëren zichzelf sterker met begrippen als waardeloos of pessimistisch dan mensen zonder depressieve stoornis. Eerder onderzoek heeft laten zien dat mensen die zijn hersteld van een depressieve stoornis minder sterke negatieve zelf-associaties hebben dan mensen die op dat moment wel een depressieve stoornis hebben. Maar de sterkte van de negatieve zelf-associaties van de groep mensen die hersteld zijn van een depressieve

stoornis zijn nog steeds sterker dan bij mensen die nog nooit een depressieve stoornis hebben meegemaakt. Dit roept de vraag op of resterende negatieve zelf-associaties mogelijk bijdragen aan de kwetsbaarheid voor terugval.

Hoofdstuk 2 beschrijft studies naar de rol van negatieve zelf-associaties in het proces van terugkeer van een depressieve episode. In de context van de Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA), hebben we onderzocht of zelf-associaties gerelateerd zijn aan het aantal depressieve episoden dat mensen hebben doorgemaakt en/of de duur van depressieve symptomen. In een retrospectieve analyse hebben we onderzocht bij deelnemers die tijdens de eerste meting van NESDA niet (meer) depressief waren ($n = 666$) of het aantal depressieve episoden dat ze hadden doorgemaakt gerelateerd is aan de sterkte van de negatieve zelf-associaties. In een prospectieve analyse hebben we, bij een groep van deelnemers ($n = 726$) die op dat moment hersteld waren en een of meerdere depressieve episoden in hun geschiedenis hadden meegemaakt, getoetst of de duur van depressieve symptomen tussen de eerste meting en de follow up meting na 2 jaar de sterkte van negatieve zelf-associaties voorspelt.

Informatieverwerkings-theorieën maken onderscheid tussen meer automatische en meer gecontroleerde reacties. Als reactie op een stressvolle gebeurtenis reageren mensen onmiddellijk, snel en onwillekeurig door automatische activatie van al bestaande associaties in het geheugen; zogenaamde “reflectieve associaties”. Vervolgens kunnen mensen op basis van bewuste reflectie automatische gedachten en gedragingen eventueel bijstellen. Die reflectie kost echter tijd en capaciteit en gaat daardoor ook ten koste van andere dingen die aandacht vereisen. Juist ook bij mensen die kwetsbaar zijn voor depressie zou het zo kunnen zijn dat ze zich niet alleen kenmerken door negatieve reflexieve associaties, maar ook niet goed in staat zijn deze bij te stellen waardoor ook hun reflectieve associaties negatief zijn. Het zou kunnen zijn dat een cognitief litteken ontstaat: het ervaren van een depressieve episode leidt tot sterkere reflexieve negatieve zelf-associaties, waardoor de drempel tot negatieve reflectieve zelf-associaties wordt verlaagd en het risico op recidive wordt vergroot.

De spontane, reflexieve zelf-associaties zijn gemeten met een Impliciete Associatie Test (IAT). Daarnaast hebben we deelnemers gevraagd om voor elk van de stimuluswoorden die zijn gebruikt in de IAT aan te geven op een schaal van 1 (nauwelijks tot bijna niet) tot 5 (heel erg) in welke mate deelnemers deze woorden bij zichzelf vonden passen (als een expliciete maat voor subjectieve zelf-associaties (EAT)). De depressieve stoornis en het vaststellen van het aantal depressieve episoden werd gemeten met behulp van klinische beoordelingsschalen (lifetime Composite International Diagnostic Interview; CIDI).

Negatieve zelf-associaties (gemeten op zowel impliciet als expliciet niveau) lieten een positieve relatie zien met het aantal depressieve episoden (retrospectieve analyse) en de duur van depressieve symptomen tussen de eerste meting en de follow up meting 2 jaar later. Gecontroleerd voor neuroticisme en huidige depressieve symptomen bleef de (prospectieve analyse) relatie tussen duur van depressieve symptomen en negatieve zelf-associaties gemeten op expliciet niveau significant, de retrospectieve relatie tussen aantal depressieve symptomen en negatieve zelf-associaties gemeten op impliciet niveau bleek net niet significant. Deze resultaten zijn overeenkomstig de hypothese dat negatieve zelf-associaties versterkt worden door langdurige activatie van negatieve zelf-associaties gedurende depressieve episoden.

De studies zijn correlacioneel van aard, waardoor het niet duidelijk is of de sterkere negatieve zelf-associaties komen door een eerdere langere duur van depressieve symptomen, of meer een reflectie zijn van een hoger niveau van huidige depressieve symptomen. Een mogelijke strategie om te controleren voor huidige depressieve symptomen is om in toekomstig onderzoek sombere stemming te neutraliseren door middel van een positieve stemmingsinductie.

In de studies in dit proefschrift is de evidentie het meest sterk en consistent voor zelf-associaties gemeten op expliciet niveau. Verder voortbouwend op de resultaten van de studies uit dit proefschrift, hebben we in een recente studie gevonden dat specifiek reflectieve zelf-associaties terugval voorspellen. Hoewel met name in de

groep recent herstelde deelnemers zelf-associaties gemeten op impliciet niveau additionele voorspellende waarde laten zien. Het meten van zelf-associaties van zowel reflexief (zoals “zelf” - “opgewekt”) als reflectief niveau (“de associatie zelf en opgewekt past erg bij mij”) blijft van belang, hoewel beide niveaus mogelijk een andere rol spelen in het verloop van terugkeer in een depressieve episode. Omdat het correlatieve bevindingen betreft, is het nodig om zelf-associaties experimenteel te manipuleren om te onderzoeken of zelf-associaties daadwerkelijk ook causaal bijdragen. Als bijvoorbeeld blijkt dat het reduceren van negatieve zelf-associaties leidt tot een minder groot risico op depressieve symptomen, is dat een ondersteuning voor de causale rol van zelf-associaties. Aansluitend zou het interessant kunnen zijn om te onderzoeken of het verminderen van de sterkte van negatieve zelf-associaties en/of het versterken van positieve zelf-associaties door middel van cognitieve bias modificatie procedures een toegevoegde waarde heeft voor bestaande therapieën als preventieve cognitieve therapie (PCT).

Cognitieve reactiviteit

Een andere cognitieve factor die mensen potentieel kwetsbaar maakt voor terugkeer van depressieve episoden is cognitieve reactiviteit (CR). CR is de mate van responsiviteit op een negatieve stemming. Iedereen ervaart wel eens een sombere stemming. Individuen die hoog scoren op CR zijn meer geneigd om te denken dat ze waardeloos zijn als ze zich een beetje somber voelen. Voor deze groep mensen worden negatieve schema's over zichzelf, de wereld en de toekomst snel geactiveerd. CR voorspelt de eerste depressieve episode als ook de tijd tot terugval. De evidentie over de rol van CR als risicofactor voor terugkerende depressies is gemengd. Een verklaring voor de gemengde evidentie kan liggen bij het aantal voorgaande depressieve episoden. Een mogelijke verklaring voor deze gemengde bevindingen is dat in deze studies er geen rekening werd gehouden met het aantal depressieve episoden. Bij de ontwikkeling van een enkele of van meerdere depressieve episoden kunnen verschillende factoren betrokken zijn. Er is sterk bewijs dat het risico op terugval hoger is voor individuen met meerdere depressieve episoden dan individuen

met een enkele depressieve episode. Verhoogde CR kan vooral belangrijk zijn als risico factor voor de ontwikkeling van meerdere depressieve episoden en minder voor de ontwikkeling van een eerste depressieve episode. Als dat zo is, dan zou een groep deelnemers met meerdere voorgaande depressieve episoden een hogere score op CR laten zien dan een groep deelnemers met een enkele depressieve episode. Uit voorgaand onderzoek beschreven in hoofdstuk 2 bleken negatieve zelf-associaties voorspellend voor terugkeer van een depressieve episode. Een hypothese is dat verhoogde CR met name het risico op terugkeer van depressie vergroot bij herstelde mensen met relatief sterke negatieve zelf-associaties. Anders gezegd, mogelijk wordt de relatie tussen CR en het aantal depressieve episoden aldus gemodereerd door de sterkte van de negatieve zelf-associaties.

De studies beschreven in hoofdstuk 3 zijn daarom ontworpen om te onderzoeken of CR inderdaad sterker is in personen met meerdere episoden vergeleken met mensen met een of geen voorgaande depressieve episoden. Tevens is getoetst of de relatie tussen het aantal depressieve episoden en CR relatief sterk is voor deelnemers met relatief sterke negatieve zelf-associaties. Een deel van dit hoofdstuk is gebaseerd op gebruik van data van de NESDA (studie 1) en vergelijkt deelnemers die nooit depressief zijn geweest ($n = 901$) met herstelde deelnemers met of een enkele depressieve episode ($n = 336$) of minimaal 2 eerdere depressieve episoden ($n = 273$). In studie 2 zijn alleen deelnemers geïncludeerd met minimaal 2 eerdere depressieve episoden ($n = 273$). De Leiden Index of Depression Sensitivity Revised (LEIDS-R) is gebruikt om CR te indexeren en een Impliciete Associatie Test (IAT) om zelf-associaties op impliciet niveau te meten. De diagnose depressieve stoornis en het vaststellen van het aantal depressieve episoden is gemeten met behulp van klinische beoordelingsschalen (CIDI) en het Life Chart Interview (LCI).

Herstelde deelnemers met meerdere depressieve episoden in hun geschiedenis rapporteerden significant hogere CR dan deelnemers met een enkele of geen depressieve episode in hun geschiedenis. De herstelde deelnemers met meerdere depressieve episoden in studie 2 rapporteerden hogere CR dan de deelnemers van studie 1. Binnen de groep deelnemers met meerdere depressieve episoden in

hun geschiedenis was CR niet verhoogd als een functie van het aantal depressieve episoden, zelfs niet als met individuele verschillen in negatieve zelf-associaties rekening werd gehouden. De bevindingen uit de studie zijn consistent met de hypothese dat hoge CR deelnemers kwetsbaar maakt voor terugkeer van een depressieve episode en dat CR minder relevant lijkt voor de ontwikkeling van een incidentele depressieve episode. Deze resultaten suggereren dat CR een belangrijk aangrijpingspunt is voor interventies die als doel hebben de terugkeer van depressieve episoden te voorkomen.

Vanwege het cross-sectionele design van de studie kan er geen finale conclusie worden getrokken over de richting van het verband tussen CR en het aantal depressieve episoden. Het kan niet worden uitgesloten dat hoge CR het resultaat is van het doormaken van depressieve episoden. Voor toekomstig onderzoek is het van belang om in een longitudinaal design te onderzoeken of het inderdaad zo is dat hogere CR kan worden gezien als een risicofactor voor meerdere depressieve episoden (pre-morbide karakteristiek), of dat CR juist beter kan worden geïnterpreteerd als een consequentie van het ervaren van (meerdere) depressieve episoden. Zelfs als hogere CR als de consequentie kan worden gezien in plaats van de voorloper van voorgaande depressieve episoden, kan het nog steeds zo zijn dat verhoogde CR een risicofactor is die mensen kwetsbaar maakt voor terugkeer van een depressieve episode (“scarring”-hypothese).

Een belangrijke volgende stap zou dan ook zijn om te onderzoeken of CR voorspellende waarde heeft voor de terugkeer van depressieve episoden. Bij mijn weten is er nu één studie waaruit blijkt dat CR (en specifiek de sub-schaal ruminatie van de LEIDS-RR) voorspellende waarde heeft voor tijd tot terugval gedurende een periode van 3,5 jaar. Om de causale rol van CR in de terugkeer van depressieve episoden te onderzoeken, is het van belang om te toetsen of het reduceren van CR (bijvoorbeeld met bestaande evidence based terugvalpreventie programma’s zoals de PCT en mindfulness based cognitive therapy (MBCT) ook het risico op een volgende depressieve episode vermindert.

Aandachtsbias

Hoofdstuk 4 richt zich op de vraag of vertekening van aandacht (aandachtsbias) mogelijk betrokken is bij (de terugkeer van) depressieve klachten. Selectieve aandacht voor negatieve informatie en de relatieve onmogelijkheid om aandacht los te maken van negatief materiaal kan leiden tot onvermogen om negatieve cognitieve processen, zoals ruminatie, te stoppen, wat op zijn beurt weer kan leiden tot negatief affect. Evidentie voor de rol van aandachtsbias bij de terugkeer van depressie episoden komt voornamelijk uit analoge studies of kleine, heterogene klinische studies.

In deze studie wordt de mogelijke rol van aandachtsbias voor negatieve en positieve stimuli en algemene dreigwoorden onderzocht bij het terugkerende proces van depressieve episoden in een strikt gedefinieerde klinische groep van deelnemers met een depressieve stoornis zonder een angststoornis nu of in hun geschiedenis, een gemengde groep deelnemers met een depressieve stoornis met een co-morbide angststoornis en een groep deelnemers die op dat moment hersteld was van een depressieve stoornis in hun geschiedenis. In een cross-sectionele opzet werd zowel de specificiteit van de stimuli als het tijdsverloop van aandachtsbias in deze groepen onderzocht.

Binnen de NESDA-data zijn alle deelnemers geselecteerd met een pure depressieve stoornis zonder een geschiedenis van een angststoornis ($n = 29$), alle deelnemers met huidige depressieve stoornis en co-morbide angststoornis(sen) ($n = 86$), alle herstelde deelnemers met een of meerdere depressieve episoden in hun geschiedenis ($n = 294$), en deelnemers zonder (een geschiedenis van) depressieve stoornis of angststoornis ($n = 474$) (de vergelijkingsgroep). AB is gemeten met een verbale exogene cueing taak (ECT) met zowel korte als lange presentatietijden (500 en 1250 ms) en 4 stimuli typen (negatief 'nuteloos', positief 'opgewekt', dreig 'aanval' en neutraal 'kapstok'). We berekenden zowel de traditionele AB index als een trial level (dynamische) AB index. Beide soorten AB indices lieten geen AB zien voor negatieve stimuli bij deelnemers met een depressieve stoornis of met een gemengd beeld: een depressieve stoornis/angststoornis. Specifiek bij de langere presentatietijden (1250 ms) lieten herstelde deelnemers een sterkere AB voor negatieve stimuli zien dan de vergelijkingsgroep.

In deze studie is een verbale ECT gebruikt om AB te meten; een taak oorspronkelijk specifiek ontworpen om het verschil tussen richten of het weghalen van aandacht te meten. Nieuwe inzichten maken duidelijk dat de ECT misschien niet optimaal ontworpen is om dit verschil te meten. Het zou interessant zijn om in toekomstig onderzoek een specifiek daarvoor ontworpen taak te gebruiken; zoals de Attentional Response to Distal vs Proximal Emotional Information (ARDPEI) en te kijken of dit andere resultaten zou opleveren. De grootte van de onderzoeksgroepen is een verbetering ten opzichte van eerdere studies. Sommige groepen zijn door de strikte selectie klein, waardoor voor sommige groepscontrasten het statistische vermogen onvoldoende was om verschillen in AB te vinden met gemiddelde of kleine effecten. Tijdens het proces van het vertalen van de temporele dynamische variabelen van een visuele dot-probe taak met 3 categorieën van stimuli naar deze verbale ECT met 4 categorieën hebben we pragmatische keuzen moeten maken. Hierdoor kan het zijn dat de huidige taak niet optimaal is ontworpen om de temporele aspecten van AB te meten. Door het cross-sectionele ontwerp van de studie kan geen conclusie worden getrokken over de richting van het verband wat is gevonden bij herstelde mensen met een sterkere AB voor negatieve stimuli dan de vergelijkingsgroep.

Al met al bieden de bevindingen uit deze studie geen ondersteuning voor het idee dat een AB naar negatieve of weg van positieve stimuli kritisch betrokken is bij huidige depressieve deelnemers. Echter, de relatief hoge (minder negatieve) AB scores voor negatieve stimuli bij herstelde deelnemers wijst op de mogelijkheid dat een AB voor negatieve informatie betrokken kan zijn als risicofactor bij terugkerende depressieve episoden.

Voorspellende waarde van aandachtsbias

Herstelde deelnemers met een of meerdere voorgaande depressieve stoornissen in het verleden laten een aandachtsbias zien voor negatieve stimuli (zoals “waardeloos”); zie hoofdstuk 4. Als vervolg stap hebben we onderzocht of deze AB ook voorspellend is voor toekomstige depressieve episoden en/of het hebben van depressieve symptomen

tijdens de follow up metingen 2 en 4 jaar later (hoofdstuk 5). In een longitudinale studie met behulp van data van de NESDA zijn deelnemers geselecteerd die waren hersteld van een depressieve stoornis (n=918). Aandachtsbias is gemeten met een verbale ECT; met 2 presentatietijden (500 en 1250 ms) en 3 stimulus typen (negatief, positief en neutraal). Na een tijdsperiode van 2 en van 4 jaar nadat de deelnemers de ECT hadden gedaan, zijn terugkerende depressieve stoornis en depressieve symptomen gemeten. De diagnose depressieve stoornis is gemeten met behulp van klinische beoordelingsschalen (CIDI) en depressieve symptomen met zelfrapportage vragenlijsten (IDS-SR). Een verhoogde kans op terugkeer was noch geassocieerd met (verhoogde) AB voor negatieve stimuli noch met (verlaagde) AB voor positieve stimuli. Kortom, de bevindingen bieden geen ondersteuning voor de hypothese dat een aandachtsbias richting negatieve stimuli of weg van positieve stimuli een kritische rol speelt in de terugkeer van depressie.

Op dit moment is echter een debat gaande over de betrouwbaarheid van prestatietaken; ook over de ECT. Om tot een meer finale conclusie te komen, is het van belang de huidige studie te repliceren met taken die gebruik maken van AB indices met geverifieerde psychometrische kwaliteiten. Voor deze studie zijn deelnemers geselecteerd waarbij het natuurlijk verloop van depressie kon worden gemeten. Het kan zijn dat juist AB gemeten na stemmingsinductie in het laboratorium voorspellende waarde heeft voor terugkeer van een depressieve episode. Ook kan een volgende stap in onderzoek zijn om het meemaken van belangrijke levensgebeurtenissen als moderator te onderzoeken op de relatie tussen AB en terugkeer van depressieve episoden.

Conclusie

Een depressieve stoornis is een veelvoorkomende psychische aandoening, die veel lijden met zich meebrengt. Vooral het terugkerende karakter van een depressie draagt bij aan het lijden van het individu en zijn/haar omgeving, en gaat gepaard met hoge gezondheidszorg- en maatschappelijke kosten. Geïnspireerd op het conceptuele kader om kwetsbaarheid voor terugkeer van depressieve episoden te voorspellen richtte dit proefschrift zich op drie kandidaat-factoren die mogelijk bijdragen aan het

recidiverende karakter van depressie: negatieve zelf-associaties, cognitieve reactiviteit (in reactie op een sombere stemming) en aandachtsbias.

Al met al wijzen de cross-sectionele en prospectieve bevindingen in dit proefschrift naar negatieve zelf-associaties en (subjectieve) CR als belangrijke kandidaat factoren die kunnen bijdragen aan terugkeer van depressieve episoden. Een belangrijke volgende stap is om de veronderstelde causale rol van zelf-associaties en subjectieve CR te onderzoeken. Een manier op dit verder uit te zoeken is door vast te stellen of experimentele modificatie van zelf-associaties en/of subjectieve CR de kans op het terugkeren van depressie verlaagt. Vervolgens zou kunnen worden onderzocht of gerichte modificatie van zelf-associaties of CR een effectieve toegevoegde interventie kan zijn aan de huidige terugvalpreventie interventies, met als uiteindelijk doel het reduceren van het risico op terugval.