

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Depressie- en angstsymptomen komen veel voor in de algemene populatie en veroorzaken vaak ernstige beperkingen in het dagelijks functioneren. Patiënten met deze symptomen hebben vaak ook somatische symptomen zoals hoofdpijn, misselijkheid en rugpijn. Somatische symptomen kunnen een teken zijn van een lichamelijke of psychiatrische ziekte, maar een groot deel kan niet worden toegeschreven aan een dergelijke ziekte. Deze functionele somatische symptomen worden vaak gezien als het gevolg van een complex samenspel tussen perifere en centrale biopsychosociale processen. Patiënten met een combinatie van depressie-, angst- en somatische symptomen hebben een slechtere kwaliteit van leven en hogere gezondheidskosten dan mensen met één van deze typen symptomen. Toch is nog steeds veel onbekend over de specifieke patronen van de associatie tussen de symptomen en de mechanismen die hieraan ten grondslag liggen.

Eerder onderzoek was voornamelijk gebaseerd op definities van depressie-, angst- en somatische symptomen zoals beschreven in diagnostische classificatiesystemen. Metingen van de symptomen waren gebaseerd op een vooraf gedefinieerde combinatie van symptomen, wiens scores werden opgesteld tot een schaa score. Deze schaa scores zijn bekritiseerd vanwege grote heterogeniteit binnen en overlap tussen schalen. Door in onderzoek te concentreren op symptoomdimensies of individuele symptomen zou meer inzicht kunnen worden verkregen in welke symptomen belangrijk zijn in de associatie tussen depressie-, angst- en somatische symptomen, of welke symptomen goed reageren op specifieke behandelingen. Dit proefschrift heeft tot doel om epidemiologische en klinische aspecten van de relatie tussen depressie-, angst- en somatische symptomen te onderzoeken, door te focussen op symptoom dimensies en individuele symptomen.

Epidemiologische aspecten

Het proefschrift startte met het exploreren van de symptomen van de kindertijd (wanneer symptomen voor het eerst optreden en de gevoeligheid van patiënten ontwikkelt) tot volwassenheid (wanneer de symptomen zich vaak al hebben gemanifesteerd) in Hoofdstuk 2. We gebruikten data van de TRAILS studie, waarin kinderen werden gevolgd van de leeftijd van 10 tot 26 jaar. We onderzochten hoe depressie- en angstsymptomen en functionele somatische symptomen zich gezamenlijk ontwikkelden terwijl we rekening hielden met heterogeniteit tussen symptomen en mensen. We vonden verschillende parallele en tegenovergestelde ontwikkelingspatronen voor de twee typen symptomen. Echter, geen enkel kind ervoer functionele somatische symptomen die in ernst toenamen en depressie- en angstsymptomen die in ernst afnamen. De ontwikkelingspatronen lieten geen relevante associaties zien met sociodemografische factoren, negatieve

grote levensgebeurtenissen of de ervaren opvoedstijl. We suggereerden dat de ontwikkelingspatronen te maken zouden kunnen hebben met dat kinderen leren om emoties van depressie en angst op een affectieve in plaats van somatische manier te uiten tijdens de adolescentie, maar meer onderzoek is nodig om dit verder uit te diepen. Het proefschrift ging verder met het onderzoeken van de specificiteit van de combinatie tussen depressie-, angst- en somatische symptomen door te bekijken welke symptoomdimensies belangrijk zijn in deze associatie in volwassenen. We gebruikten data van NESDA, een groot cohort van mensen met een depressieve of angststoornis en mensen zonder deze stoornissen. Hoofdstuk 3 onderzocht cross-sectionele associaties tussen specifieke depressieve en angststoornissen en dimensies van somatische symptomen. Het liet zien dat de associaties sterk waren, want patiënten met een depressieve en/of angststoornis rapporteerden twee tot vier keer zo vaak specifieke types van somatische symptomen als mensen zonder deze stoornissen. Een depressieve stoornis was het sterkst geassocieerd met alle typen somatische symptomen, gevolgd door een gegeneraliseerde angststoornis, sociale fobie, paniekstoornis en agorafobie, terwijl dysthymie met geen enkel type somatisch symptoom was geassocieerd. De associaties verschilden niet tussen de types somatische symptomen, en werden niet verklaard door chronische somatische ziekten, sociodemografische factoren en leefstijl factoren. Dit hoofdstuk liet daarom zien dat de associatie onafhankelijk is van zulke externe factoren, en dat er enige specificiteit op het niveau van psychiatrische stoornissen is.

Hoofdstuk 4 onderzocht of somatische symptoomdimensies het beloop van een depressieve stoornis kunnen voorspellen. We vonden dat cardiopulmonaire, gastro-intestinale en algemene symptomen een slechter beloop van de depressieve stoornis voorspelden, maar alleen wanneer twee of meer van deze dimensies aanwezig waren. Musculoskeletale symptomen voorspelden de stoornis echter niet. De gevonden associaties werden deels verklaard door de ernst van depressieve symptomen aan het begin van de studie, maar co-morbiditeit met somatische en psychiatrische ziekten, behandelfactoren, leefstijlfactoren en beperkingen in het dagelijks leven hadden geen effect op de associatie. Dit geeft aan dat somatische symptomen een direct negatief effect op depressiesymptomen zouden kunnen hebben, wat afhankelijk is van het type en aantal somatische symptoomdimensies.

De netwerkbenadering focust op individuele symptomen en hoe ze samen voorkomen. Hoofdstuk 5 onderzocht in een cross-sectioneel netwerk hoe individuele depressie-, angst- en somatische symptomen met elkaar geassocieerd waren. Individuele symptomen lieten verschillende aantallen, sterktes en patronen van associaties zien in dit netwerk. Belangrijke verbindende symptomen tussen het depressie/angst en somatische domein waren bijvoorbeeld angst en overmatige transpiratie, terwijl slaapproblemen en

spierpijn zwak geassocieerd waren met het andere domein. De verschillen in associaties konden niet gedetecteerd worden toen depressie- en angstsymptomen in de dimensies van cognitieve/affectieve symptomen en neurovegetatieve symptomen werden gecombineerd. Dit geeft het voordeel aan van de focus op individuele symptomen in plaats van symptoomdimensies om heterogeniteit te detecteren.

Hoofdstuk 6 bouwde voort op de netwerkbenadering door in een cross-sectioneel netwerk de symptoomcriteria van functionele somatische syndromen te exploreren in de Lifelines studie, gebaseerd op de algemene populatie. Het is vaak bediscussieerd of chronisch vermoeidheidssyndroom, fibromyalgie en prikkelbare darmsyndroom niet andere namen zijn voor hetzelfde probleem. Onze resultaten lieten inderdaad zien dat al hun individuele symptoomcriteria sterk met elkaar verbonden waren, zowel binnen als tussen de syndromen. Symptomen clusterden in een algemene, musculoskeletale, gastro-intestinale en 'andere' symptoomdimensie in de gehele populatie en een algemene en gastro-intestinale dimensie in mensen met de functionele syndromen. Dit suggereert dat de functionele somatische syndromen wellicht één onderliggend syndroom representeren, wat bestaat uit verschillende subtypen gebaseerd op orgaansystemen in plaats van de classificatie van symptomen voor de individuele functionele syndromen.

Klinische aspecten

Vervolgens focuste het proefschrift op karakteristieken van consulten voor somatische symptomen bij de huisarts. Hoofdstuk 7 had als doel om de herkenning van functionele somatische symptomen te verbeteren door informatie over eerdere consultatiepatronen uit een elektronisch registratiesysteem van huisartsen binnen Fame-Net te halen. We lieten zien dat diversiteit in redenen om de huisarts te bezoeken niet significant voorspelde of een volgend consult voor functioneel somatische symptomen was. Omdat klinische observaties hebben gesuggereerd dat deze diversiteit een waardevolle maat is om functionele symptomen te voorspellen, zou het kunnen dat clinici andere signalen opvangen in de symptoompresentatie van de patiënt tijdens het consult. De herkenning van functionele somatische symptomen zou daarom kunnen verbeteren als vervolgonderzoek zich richt op de stijl van symptoompresentatie tijdens het consult.

In Hoofdstuk 8 onderzochten we de communicatie in extra lange consulten voor chronische somatische klachten met speciaal getrainde huisartsen. Hoewel het als belangrijk wordt gezien om in zulke consulten de relatie tussen somatische klachten en negatieve emoties te bespreken, was het onduidelijk of en hoe patiënten dit deden. Onze kwalitatieve analyse van de consulten liet zien dat patiënten spontaan begonnen over negatieve emoties en hun relatie met somatische symptomen. De relaties die ze beschreven bestonden uit drie typen: gescheiden, waarin de emotie en het symptoom

niet met elkaar verbonden waren; connectie, waarin de emotie en het symptoom verschillende maar verbonden onderdelen waren; en onafscheidelijk, waarin de emotie en het symptoom in het licht van één geheel werden gepresenteerd. Als huisartsen zich bewust zijn van de typen relaties die door patiënten in het consult worden gebruikt, dan zouden ze wellicht beter het standpunt van de patiënt kunnen begrijpen en gezamenlijk met de patiënt een verklaring kunnen formuleren.

In de behandeling van chronische somatische symptomen wordt symptoommanagement aangeraden. Dit zijn acties die de patiënt zelf kan uitvoeren om de ernst of gevolgen van klachten te verminderen. Omdat het onduidelijk was hoe symptoommanagement strategieën ontstonden tijdens het consult, exploreerden we hun totstandkoming en of patiënten ze aannamen in series consulten in de kwalitatieve studie van Hoofdstuk 9. Strategieën ontstonden door initiatieven van zowel patiënten als huisartsen en sommigen werden gecreëerd in een gezamenlijk proces van het toevoegen van nieuwe ideeën en het aanpassen van eerdere ideeën. We formuleerden een conceptueel model waarin de aanname van een strategie meer waarschijnlijk was als de patiënt betrokken was bij de totstandkoming van de strategie, en technieken werden toegepast zoals de strategie in het verhaal van de patiënt inpassen en motiverende en praktische elementen aan de strategie toevoegen. Dit model onderstreept het belang van patiëntgerichte zorg bij het aanbieden van symptoommanagement.

Het laatste deel van dit proefschrift richtte zich op de relatieve effectiviteit van interventies voor depressiesymptomen in volwassenen. Omdat eerdere onderzoeken schaalscores als effectmaat hadden gebruikt, keken wij naar de symptoom-specifieke effecten van de interventies terwijl we differentieerden tussen directe en indirecte effecten in netwerkmodellen. In hoofdstuk 10 onderzochten we de effectiviteit van korte psychodynamische steungevende psychotherapie alleen vergeleken met deze therapie gecombineerd met antidepressiva voor patiënten met milde tot matige depressieve klachten. We vonden dat de toevoeging van antidepressiva effectief was voor zeven depressiesymptomen en niet negen andere depressiesymptomen. Van deze zeven symptomen, reageerden een gevoel gevangen te zitten, emotionele labiliteit, piekeren, gevoel van hopeloosheid en weinig energie direct op de toevoeging van antidepressiva. Een depressief gevoel en obsessieve gedachtes, daarentegen, leken indirect te reageren via verbetering in de andere symptomen.

In hoofdstuk 11 presenteerden we een grote individuele patiënt data meta-analyse naar de symptoom-specifieke effecten van cognitieve gedragstherapie versus antidepressiva. We vonden dat antidepressiva direct meer effectief waren voor de symptomen schuldgevoel, suïcidegedachtes, angst en algemene somatische symptomen, en een depressief gevoel leek indirect te reageren op de medicatie. De andere symptomen reageerden even goed op cognitieve gedragstherapie als op antidepressiva. Extra analyses lieten zien dat informatie over de symptoom-specifieke effecten van de behandelingen hielp om

patiënten te identificeren die, op basis van hun symptoomprofielen voor behandeling, waarschijnlijk meer van het ene dan het andere type interventie zouden profiteren.

Hoofdconclusies

- Depressie- en angstsymptomen zijn sterk geassocieerd met somatische symptomen en grenzen tussen deze symptoomdimensies zijn vaag. Patiënten zijn bereid om de relatie tussen de dimensies te bespreken en dragen ideeën aan om de invloed van de relatie op hun eigen leven te verminderen.
- De relatie tussen depressie-, angst- en somatische symptomen kan worden verklaard door verschillende mechanismen, waaronder een gezamenlijke basis van de symptomen en directe causale relaties tussen de symptomen. Hoewel het gesuggereerd is dat de symptomen ook gezamenlijke risicofactoren hebben, konden wij hun invloed niet aantonen.
- Symptoomdimensies en individuele symptomen laten unieke patronen van co-morbiditeit en behandelresponsen zien. Specifieke depressie-, angst- en somatische symptomen zouden elkaars respons op behandeling kunnen mediëren.

Implicaties voor de kliniek

- Het is essentieel dat klinici van alle disciplines rekening houden met depressie-, angst- en somatische symptomen in hun onderzoek en selectie van behandelingen.
- Samenwerken tijdens het exploreren van problemen en het creëren van interventies door de patiënt en clinicus is de manier om gezamenlijke verklaringen en actieplannen te formuleren.
- Clinici kunnen symptoomprofielen gebruiken om interventies te selecteren die waarschijnlijk het meest effectief zijn voor een individu.

Implicaties voor onderzoek

- Trans-dimensioneel onderzoek is nodig om kunstmatige grenzen tussen nauw verbonden symptomen te vermijden in de wetenschap.
- Longitudinaal onderzoek moet zich richten op de vraag welke mechanismen ten grondslag liggen aan de relatie tussen depressie-, angst- en somatische symptomen in specifieke individuen en voor specifieke symptomen, terwijl ze rekening houden met de dynamiek tussen deze mechanismen in een complex systeem.
- Zowel symptoomdimensies als individuele symptomen zijn een interessante focus in onderzoek, maar individuele symptomen helpen om de meeste heterogeniteit te vangen.

ABOUT THE AUTHOR

Ella Bekhuis was born in Nijmegen, the Netherlands, in 1992. After completing secondary education (VWO) at the Montesori College Nijmegen in 2010, she started her Bachelor Medicine at the University of Groningen. She did several research projects at the Interdisciplinary Center for Psychopathology and Emotion Regulation (ICPE, department of psychiatry) of the University Medical Center Groningen (UMCG). After finishing her Bachelor in 2013 (Cum Laude), these projects became part of a broader MD/PhD trajectory in which the Master program of Medicine is combined with an additional 2.5 years of scientific research. The PhD was supervised by Judith Rosmalen, Robert Schoevers and Lynn Boschloo and included collaborations with researchers and clinicians from psychiatry, general practice, psychology and statistics. Ella presented her work at various national and international conferences and was involved in the supervision of students. She spent three months at the Academic Unit for Primary care at the University of Sheffield, United Kingdom, under supervision of Chris Burton, which resulted in one quantitative and two qualitative papers about persistent physical symptoms in general practice. Ella's final clinical internships were in psychiatry at Dimence and internal medicine at the Isala hospital in Zwolle, the Netherlands. After completing her MD/PhD trajectory in 2019, Ella started working as a medical doctor in a Flexible Assertive Community Treatment (FACT) team at Dimence.