

Samenvatting

Samenreizen van stemmingsstoornissen en middelengebruik

Achtergrond

In de psychiatrie is comorbiditeit een veelal persisterend fenomeen dat vaker voorkomt dan men op basis van toeval zou verwachten. Psychiatrische comorbiditeit betekent het hebben van twee of meer psychiatrische aandoeningen over een bepaalde periode. Bekend is dat van alle mensen met één klinisch vastgestelde psychiatrische diagnose de helft er eigenlijk twee of meer heeft. Stemmingsstoornissen, welke unipolaire en bipolaire stoornissen omvatten, gaan frequent gepaard met stoornissen in het gebruik van middelen. Mensen met deze comorbiditeit, wanneer vergeleken met mensen met de afzonderlijke stoornissen, zijn doorgaans op allerlei vlakken slechter af, zoals een nadeliger psychiatrisch beloop van de afzonderlijke stoornissen, hogere lijdensdruk, en slechter functioneren. Het is dus belangrijk dat de zorg voor mensen met comorbiditeit geoptimaliseerd wordt.

Voor een betere zorg is het belangrijk om het ontstaan en de doorgaans slechtere uitkomst van deze comorbiditeit beter te doorgronden. Dit is een grote puzzel waar veel wetenschappers in het verleden al onderdelen van gelegd hebben. Redenen waarom de puzzel tot op heden nog niet volledig gelegd is zijn velerlei. Ten eerste heeft het te maken met de complexe samenhang tussen ziekteverschijnselen in het psychiatrische domein en interacterende risicofactoren. Ten tweede zijn wetenschappers het er beperkt over eens of psychiatrische aandoeningen in termen van classificaties zoals via de DSM (Diagnostic and Statistic Manual of Mental disorders) wel zinvolle, valide concepten zijn. Die discussie is eveneens relevant voor het onderzoek naar comorbiditeit, aangezien veel van de kritiek in dit debat ook geldt voor het concept comorbiditeit. Een derde probleem bij onderzoek naar comorbiditeit is dat stemmingsstoornissen in wetenschappelijke publicaties vaak als een gelijkmatige, homogene groep worden beschouwd. Echter, bekend is dat er in het klinisch beloop van stemmingsstoornissen allerlei verschillen zijn. De term 'ziekteprogressie' is de laatste decennia opgekomen en beschrijft dergelijke verschillen op een continuüm van complexiteit, ernst, persistentie en/of terugval. Er is nog geen overeenstemming over hoe men ziekteprogressie het beste kan meten maar er is toenemende wetenschappelijke inzicht dat het voor het begrip van psychopathologie relevant is om rekening te houden met verschillen in mate van ziekteprogressie. In onderzoek naar comorbiditeit van stemmingsstoornissen met middelengebruik is nog weinig gebruik gemaakt van dit inzicht. Een veronderstelling in dit proefschrift is dan ook dat comorbiditeit beter begrepen kan

worden als in het onderzoek daarnaar rekening wordt gehouden met verschillen in mate van ziekteprogressie.

Doel en opbouw van dit proefschrift

Het doel van dit proefschrift is om de neiging van stemmingsstoornissen en stoornissen in het gebruik van middelen om tegelijkertijd voor te komen ('in concert') en samen te persisteren over de tijd ('in concert') beter te begrijpen. Dit brede vraagstuk heeft veel onderzoekers al geïnspireerd in het verleden. Hierop voortbouwend heb ik een aantal kennishiaten geïdentificeerd, welke in de hierna genoemde drie delen onderzocht worden. Tenslotte reflecteer ik in de discussie van dit proefschrift (hoofdstuk 7) op de bevindingen van dit proefschrift.

Deel I van dit proefschrift, getiteld 'Comorbidity', beoogt een beter begrip van het fenomeen comorbiditeit te krijgen middels een beschrijvende samenvatting van eerdere onderzoeken naar de meest frequent voorkomende psychiatrische comorbiditeit, namelijk die van depressie en angststoornissen (hoofdstuk 2). In deel II 'In Concert' wordt de rol van risicofactoren bij de comorbiditeit van stemmingsstoornissen en middelengebruik nader onderzocht (hoofdstuk 3). In deel III 'Co-travelling' onderzoek ik de neiging van stemmingsstoornissen om over de tijd samen te reizen met andere psychiatrische aandoeningen. Eerst onderzoek ik of de mate van ziekteprogressie van stemmingsstoornissen van invloed is op het 'samenreizen' van stemmingsstoornissen en middelengebruik (hoofdstuk 4 en 5). Daarna onderzoek ik of het mogelijk is om een eerste (hypo)manie bij mensen met een initiële depressieve stoornis – dit heet 'bipolaire conversie' – te voorspellen met een klinisch meetinstrument (hoofdstuk 6).

Onderzoekspopulaties

In dit proefschrift worden gegevens gebruikt van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) en de Alcohol, Drugs en Stimulantia (ADS) studie. NESDA is gestart in 2004 en heeft 2981 deelnemers in de leeftijd 18-65 jaar. ADS is gestart in 2003 en heeft 154 deelnemers in de leeftijd tussen 18-75 jaar. Voordelen van dergelijke cohorten zijn onder andere de prospectieve opzet, en dat comorbiditeit realistischer gerepresenteerd is dan in bijvoorbeeld interventie studies.

Samenvatting van belangrijkste bevindingen

Deel I: Comorbiditeit

In **hoofdstuk 2** heb ik samengevat wat er vanuit NESDA bekend is geworden over het vóórkomen, patronen over de tijd, en risicofactoren van de comorbiditeit van depressie en angststoornissen. Reden om dit te doen is dat dit type onderzoek zich meestal richt op de afzonderlijke stoornissen, maar minder op de comorbiditeit. Bovendien was eerder onderzoek over deze comorbiditeit moeizaam onderling vergelijkbaar door verschillende onderzoekspopulaties en meetinstrumenten. Ik vatte daartoe op verschillende hoofdthema's de belangrijkste bevindingen samen van 76 onderzoeksartikelen gebaseerd op NESDA gegevens, die zich allemaal richtten op de comorbiditeit van depressie en angststoornissen in vergelijking tot de afzonderlijke stoornissen. Ik vond onder andere dat deze comorbiditeit veel vaker voorkwam dan de afzonderlijke stoornissen en dat het psychiatrisch beloop gekenmerkt werd door hogere mate van ernst en chroniciteit. Indicatoren van sociaal, lichamelijk en psychiatrisch functioneren waren eveneens veelal het meest nadelig bij mensen met comorbiditeit. Qua etiologie keken we naar uiteenlopende domeinen van risicofactoren, waarbij opviel dat risicofactoren in het psychosociale domein het meest consistent waren, met name vroegkinderlijk trauma, het persoonskenmerk neuroticisme, en een vroege ontstaansleeftijd van de aandoening. Neurobiologische risicofactoren daarentegen, zoals bloedwaardes en hersenscans, nauwelijks verschilden tussen mensen met comorbide versus de afzonderlijke stoornissen.

Deel II: In Concert

Mensen met een depressie roken veel vaker dan mensen zonder depressie, en dit is een belangrijke oorzaak voor hun verkorte levensduur. Het is bekend dat diverse risicofactoren een rol spelen bij roken, zoals bijvoorbeeld armoede en het persoonskenmerk neuroticisme, maar het is nog onbekend of en hoe deze risicofactoren verschillen tussen mensen met en zonder depressie, en of het uitmaakt in hoeverre de depressie nog actueel aanwezig is. In **hoofdstuk 3** onderzochten we daarom of er zulke verschillen zijn en daarbij richtten we ons op mogelijke verschillen in blootstelling aan en gevoeligheid voor rook-risicofactoren. Ik gebruikte gegevens op één meetmoment van 2577 NESDA deelnemers die respectievelijk een actuele, een herstelde of geen depressie hadden, en vergeleek deze drie groepen qua blootstelling aan en gevoeligheid voor rook-risicofactoren. Zoals verwacht vonden we dat mensen met een depressie bijna twee keer zo vaak rookten als mensen zonder een depressie. Ook rookten de mensen met een herstelde depressie slechts iets minder dan mensen met een actuele depressie.



Jongere leeftijd, laag opleidingsniveau, laag inkomen, en diverse psychiatrische kenmerken zoals angstklachten waren over alle groepen belangrijke risicofactoren voor roken. We vonden dat de blootstelling aan de risicofactoren steeds het hoogst was onder mensen met een actuele depressie, gevolgd door degenen met een herstelde depressie, en laagst bij mensen zonder depressie. Onderling waren er geen verschillen in gevoeligheid. Ik concludeerde dat het frequente roken onder mensen met een depressie – en in het bijzonder degenen met een actuele depressie – waarschijnlijk samenhangt met het hebben van veel risicofactoren tegelijk, maar dat het vermoedelijk niet komt door een verschillende gevoeligheid.

Deel III: Co-travelling

De 'kindling hypothese' is een wetenschappelijke theorie die stelt dat de eerste stemmingsepisodes van een bipolaire stoornis door potentieel ontregelende factoren zoals stress of middelengebruik uitgelokt kunnen worden, maar dat de stemmingsepisodes neigen steeds meer autonoom te verlopen naarmate er meer stemmingsepisodes geweest zijn. We onderzochten in **hoofdstuk 4** of de relatie tussen middelengebruik en stemming afneemt bij toenemende aantal doorgemaakte manische en depressieve stemmingsepisodes. We gebruikten gegevens van ruim 100 mensen van de ADS studie die gedurende een jaar dagelijks hun stemmingsklachten en middelengebruik (alcohol en roken) hadden bijgehouden. We onderzochten eerst de relatie tussen gemiddeld dagelijks middelengebruik en aantal depressieve, hypomane en manische dagen in dat jaar. Daarna keken we of deze relatie afnam bij mensen met meer versus minder eerder doorgemaakte stemmingsepisodes. We vonden dat het verband tussen middelengebruik en stemmingsdagen het nadeligst was bij mensen met weinig doorgemaakte stemmingsepisodes, en dat deze relatie afwezig was bij mensen met veel doorgemaakte episodes. De resultaten ondersteunen de 'kindling hypothese'.

In hoofdstuk 4 werd ziekteprogressie gedefinieerd op basis van eerder doorgemaakte stemmingsepisodes. Een andere manier om ziekteprogressie te omschrijven, is om te kijken naar persistentie van de stoornis, dat wil zeggen de mate waarin er over langere periode geen symptoomherstel meer optreedt. We weten uit eerder onderzoek dat het persisteren van een depressieve stoornis, in vergelijking tot een beloop met meer herstel, samenhangt met allerlei ongunstige uitkomsten. Omdat dit nog niet is onderzocht in relatie tot roken, onderzochten we in **hoofdstuk 5** of nadelige rookuitkomsten (risico een roker te zijn, risico op persistent roken) afhingen van de mate waarin een initiële depressie herstelde of niet. We gebruikten data van ruim 700 NESDA deelnemers met een aanvankelijk actuele depressie, en verdeelden deze groep op basis van hun 6-jaars herstel

in herstellende, terugkerende of persisterende depressie. We vonden dat het risico om een roker te zijn over de tijd afnam bij mensen met een herstellende en terugkerende depressie, maar niet afnam bij mensen met een persisterende depressie. Ook vonden we dat onder depressieve mensen die roken, de kans om te blijven roken het grootst was voor mensen met een persisterende depressie. We onderzochten tevens de impact van een aantal bekende risicofactoren voor roken bij depressie, en vonden – tegen de verwachting in – dat enkel laag neuroticisme, hoog opleidingsniveau en hoog inkomen een nadelige impact hadden op het risico om een roker te zijn over 6 jaar. We concludeerden dat persisterende depressie en roken ‘co-travellers’ over de tijd zijn, en dat het volledig afwezig zijn van enig herstel van de depressie op zichzelf een aannemelijke verklaring is voor deze ‘co-travelling’.

In hoofdstuk 6 onderzochten we of bij mensen die in hun leven een depressie hadden meegemaakt de Bipolarity Index (BI) de omslag naar een bipolaire stoornis kon voorspellen, ook wel bipolaire conversie genoemd. De BI is een klinisch instrument dat door experts in het veld is samengesteld en waarvan wordt verondersteld dat het een continue en mogelijk latente maat is voor bipolariteit. We gebruikten data van bijna tweeduizend NESDA deelnemers die in hun leven een depressie maar nog geen manie of hypomanie doorgemaakt hadden. De BI score bij aanvang van de studie stelden we samen op basis van diverse NESDA meetinstrumenten. We berekenden of, en zo ja hoe goed, de BI een bipolaire conversie kon voorspellen over een periode van 9 jaar. We vonden dat de BI een significante voorspeller was van bipolaire conversie maar dat de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van de voorspelling beperkt waren. Deze resultaten ondersteunen de veronderstelling dat de BI een latente maat van bipolariteit is, maar dat het instrument nog niet als eigenstandige voorspeller van bipolaire conversie in de klinische praktijk gebruikt kan worden.

Conclusies en aanbevelingen

In de discussie van dit proefschrift (hoofdstuk 7) bespreek ik de bevindingen van dit proefschrift in het licht van de bestaande literatuur en doe een aantal aanbevelingen voor de klinische praktijk en voor toekomstig onderzoek. Zo bepleit ik dat uit deel II blijkt mensen met een depressie weliswaar niet zo zeer kwetsbaarder zijn voor rook-*risicofactoren* dan mensen zonder een depressie, maar dat de ‘draaglast’ aan factoren die het roken in stand kunnen houden het zwaarst is bij mensen met een depressie, in het bijzonder degenen met een actuele depressie. Voor de praktijk is het van belang dat klinici rekening houden met deze grotere ‘draaglast’ aan barrières. Dat betekent dat niet op één enkele risicofactor maar op meerdere domeinen tegelijk ingezet moet worden, en in hoofdstuk 7

geef ik een aantal suggesties. Zo problematiseer ik de huidige praktijk dat mensen in de GGZ meestal naar een ander 'loket' moeten om te stoppen met roken, wat eerder weer een barrière erbij betekent. Ook is bekend dat klinici in de GGZ een rookstopinterventie aan een kleine minderheid van de rokers aanbieden, terwijl het proactief aanbieden van dergelijke interventies aan mensen met chronische psychiatrische aandoeningen de kans vergroot op deelname aan deze interventies, en duurzame abstinentie.

Ik bespreek dat deel III van dit proefschrift mijn veronderstelling ondersteunt dat toenemende ziekteprogressie van de stemmingsstoornis de relatie ('co-travelling') tussen stemmingsstoornissen en middelengebruik over de tijd inniger maakt. Zo vond ik ten eerste een sterke relatie tussen alcoholgebruik en meer dagen met stemmingssymptomen bij mensen met weinig doorgemaakte stemmingsepisodes. Deze bevindingen zijn in lijn met andere onderzoeken die lieten zien dat psychotherapie en farmacotherapie effectief waren in mensen met weinig, maar niet (meer) in mensen met veel doorgemaakte stemmingsepisodes. Omdat stemmingsonregelingen op zichzelf weer nadelig kunnen zijn voor de prognose van de bipolaire stoornis, lijkt het dan ook verstandig om mensen met een bipolaire stoornis voor te lichten dat specifiek tijdens de vroege ontwikkeling van de bipolaire stoornis men vermoedelijk extra kwetsbaar is ('window of vulnerability') voor de stemmingsonregelende effecten van middelen. Ten tweede concludeerde ik in hoofdstuk 5 dat persisterende depressie en roken innige 'co-travellers' over de tijd zijn. In de discussie beargumenteer ik dat het volledig afwezig zijn van enig herstel van de depressie op zichzelf een aannemelijke verklaring is voor deze 'co-travelling'. De klinische implicatie hiervan is dat betere behandeling van de persisterende depressie mogelijk bijdraagt aan gunstigere rookuitkomsten. Behandeling van persisterende depressie vormt echter een uitdaging in de klinische behandelpraktijk en wordt ook relatief minder vaak wetenschappelijk onderzocht. Ik bespreek dan ook een aantal aanknopingspunten voor verbetering van zowel behandeling als onderzoek van deze comorbiditeit.

In de discussie kom ik terug op het doel van dit proefschrift, namelijk om de neiging van stemmingsstoornissen en stoornissen in het gebruik van middelen om tegelijkertijd voor te komen ('in concert') en samen te persisteren over de tijd ('co-travelling') beter te begrijpen. Ik bespreek dat er weliswaar geen unieke oorzaken zijn voor comorbiditeit, maar dat het vermoedelijk gaat om een samenspel tussen een veelheid aan risicofactoren. Al vroeg in het leven beïnvloeden met name jeugdtrauma, genetische kwetsbaarheid en persoonlijkheidskenmerken elkaar dan op een nadelige manier, waardoor relatief vroeg psychiatrische klachten kunnen

ontstaan. Dit – in combinatie met een relatief toenemende ‘draaglast’ aan andere risicofactoren - faciliteert het ontstaan van comorbiditeit. Er is dan een hogere kans op een ongunstiger beloop met bijvoorbeeld meer kans op ‘ziekteprogressie’ van de stemmingsstoornis, wat het samenreizen (‘co-travelling’) tussen stemmingsstoornissen en stoornissen in het middelengebruik weer inniger maakt.

Tot slot reflecteer ik in hoofdstuk 7 op de aanname dat comorbiditeit bestaat. Ik bespreek dat wat we nu psychiatrische comorbiditeit noemen, beter begrepen kan worden als de complexiteit van psychopathologie. Ik haal literatuur aan die benadrukt dat comorbiditeit als een denkraam gezien moet worden en niet als een ‘ding’ of een feitelijkheid, en ik bepleit dat we dit verschil beter zouden moeten uitleggen aan opleidingen en aan mensen die in aanraking komen met de GGZ. Ik doe een aantal voorstellen om de term comorbiditeit preciezer te gebruiken middels twee nieuw verzonden termen, en ik onderscheid daarbij classificeren (symptomen beschrijven) van diagnosticeren (symptomen duiden). Zo zou de term ‘classificatie comorbiditeit’ gebruikt kunnen worden in het proces van classificeren volgens de geldende classificatiesystemen zoals de DSM. Dit beschouw ik als een belangrijke manier om de eerdergenoemde complexiteit volledig te beschrijven. De term ‘co-travelling comorbiditeit’ zou dan dienen om patronen van psychopathologie over de tijd in kaart te brengen, wat mogelijk behulpzaam kan zijn in het proces van beter diagnosticeren.

