



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Rain with chances of a thunderstorm : on the role of anger in depression
Verhoeven, F.E.

Citation

Verhoeven, F. E. (2014, November 6). *Rain with chances of a thunderstorm : on the role of anger in depression*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/29603>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/29603>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29603> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Verhoeven, Floor

Title: Rain with chances of a thunderstorm : on the role of anger in depression

Issue Date: 2014-11-06

Nederlandse Samenvatting

Nederlandse Samenvatting

Maar liefst 15,4% van de Nederlanders heeft op enig moment in hun leven last van depressieve klachten. Hoewel er sinds het ontstaan van de diagnose 'depressie' veel onderzoek naar deze aandoening is gedaan, en er vele behandelingsvormen mogelijk zijn, is herstel vaak een langdurig en intensief proces. Daarnaast blijft volledig of gedeeltelijk herstel voor sommige patiënten zelfs uit.

De diagnose 'depressie' omvat een grote verscheidenheid aan patiënten. Dit komt doordat de diagnose depressie gesteld wordt op basis van de aanwezigheid van vijf van elf beschreven criteria of symptomen. Het gevolg is dat twee patiënten, die vijf volledig verschillende symptomen rapporteren, toch dezelfde diagnose 'depressie' krijgen. Door deze verscheidenheid is het moeilijk gebleken om snel de juiste behandeling voor een individuele patiënt te vinden. Om de verscheidenheid te verminderen en behandelkeuzes doeltreffender te maken, wordt als sinds het ontstaan van de depressiediagnose gezocht naar relevante subtypering van depressie.

De relatie tussen depressie en boosheid werd al gelegd door Kraepelin en Freud, aan het eind van de 19e en begin van de 20e eeuw. In de jaren '90 van de 20e eeuw nam de interesse in deze relatie toe. De Nederlandse professor Dr. van Praag suggereerde dat een combinatie van angstsymptomen met boosheid en/of woedeaanvallen een subtype van depressie kenmerkte, en dat deze symptomen veroorzaakt werden door een verstoring van het serotonine-niveau. Behandeling met antidepressiva die invloed hebben op het op het serotonine systeem zouden de klachten snel en effectief verlichten, zo beargumenteerde van Praag. Onderzoekers uit Boston, waaronder professor Dr. Fava en Dr. Perlis, definieerden dit mogelijke subtype verder en noemden het 'depressie met woedeaanvallen', waarbij een woedeaanval werd gedefinieerd als plotseling opkomende woede, die gepaard gaat met symptomen van autonome activatie zoals hartkloppingen en zweten, zoals die bij een paniekaanval worden waargenomen, maar zonder de voor een paniekaanval kenmerkende gevoelens van angst. Experimentele studies naar dit subtype vonden dat depressieve patiënten die last hadden van dergelijke woedeaanvallen een hogere mate van vijandigheid lieten zien, maar ze waren ook angstiger dan depressieve patiënten zonder woedeaanvallen. Daarnaast verschilden de twee groepen fysiologisch van elkaar: depressieve patiënten met woedeaanvallen hadden een hoger cholesterolgehalte en een verhoogd risico op hartfalen.

De onderzoekers in Boston vergeleken niet alleen depressieve patiënten met en zonder woedeaanvallen, maar ze onderzochten ook een mildere vorm van boosheid, namelijk prikkelbaarheid. Uit het onderzoek bleek dat prikkelbare depressieve patiënten naast hun depressie vaker ook een angststoornis hadden dan niet-prikkelbare depressieve patiënten. Tevens hadden prikkelbare depressieve patiënten vaker een zelfmoordpoging gedaan.

In dit proefschrift wordt dieper ingegaan op de relevantie van boosheid in de context van depressie; verschillen depressieve patiënten met en zonder boosheid klinisch van elkaar, maar ook bijvoorbeeld ook op het gebied van cognitie en serotonerge kwetsbaarheid? Kan inderdaad gesproken worden van een subtype van depressie gekenmerkt door boosheid?

In hoofdstuk 2 is gebruik gemaakt van data uit de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) om prikkelbare en niet-prikkelbare depressieve patiënten met elkaar te vergelijken.

46% van de 913 geselecteerde depressieve patiënten had last van een redelijke tot hoge mate van prikkelbaarheid. Deze prikkelbare depressieve patiënten scoorden bovendien hoger op depressie-ernst, angst, hypomane symptomen en zij hadden meer last van gedachten gerelateerd aan agressie in reactie op een sombere stemming (ook wel: cognitieve reactiviteit van agressie), waarbij boosheid als een afgeleide van agressie kan worden gezien. De prikkelbare depressieve patiënten verschilden echter niet van niet-prikkelbare depressieve patiënten op fysiologische parameters, zoals cortisol, cholesterol en hartritmevariabiliteit, ook niet na correctie voor de ernst van de depressie. Ook op langere termijn, namelijk na een jaar, werden vergelijkbare verschillen gevonden tussen prikkelbare en niet-prikkelbare depressieve patiënten.

Erfelijkheid lijkt een belangrijke rol te spelen bij het ontstaan en voortduren van psychopathologie. De erfelijkheid van depressie en agressie is reeds uitgebreid bestudeerd. Er is echter weinig bekend over de erfelijkheid van boosheid gerelateerd aan depressie. In hoofdstuk 3 werd een genetisch mechanisme onderzocht dat mogelijk geassocieerd is met boosheid bij depressie. Het onderzoek richtte zich met name op de relatie tussen de genotypische variatie van Monoamine Oxidase A (MAOA) en boosheid en de al eerder onderzochte interactie met jeugdtrauma. Om de rol van het MAOA-gen bij boosheid bij depressie te onderzoeken, werd getoetst of de lage expressie variant van dit gen o.a. geassocieerd is met verschillende maten van boosheid (situatie-specifiek of 'state' versus persoonlijkheidstrekkend of 'trait'). Daarnaast werd de cognitieve reactiviteit van patiënten gemeten: dit is de mate waarin negatieve denkpatronen geactiveerd worden op het moment dat iemand somber is. In totaal werden van 432 West-Europese studenten DNA afgenomen en het genotype bepaald van het MAOA-LPR polymorfisme voor het MAOA-gen. Het MAOA-genotype bevindt zich op het X chromosoom, waarbij een onderscheid kan worden gemaakt tussen efficiëntere (H-allel) en minder efficiënte (L-allel) allelen. Deelnemers vulden tevens vragenlijsten in over jeugdtrauma, boosheid en cognitieve reactiviteit. Vrouwen met het MAOA-H allel hadden hogere agressie reactiviteit scores dan vrouwen met het MAOA-L allel. Dit effect werd niet gevonden bij mannen, hoewel de niet-significante bevindingen bij mannen mogelijk het gevolg van de relatief kleine groep zijn. Er werden ook geen effecten van de MAOA genvariant gevonden op boosheid, of interacties van MAOA genvariant met jeugdtrauma. Een beschermend effect van de lage-expressie variant van het MAOA-gen bij

vrouwen op cognitieve reactiviteit van agressie werd eerder al gevonden in tienermeisjes. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift geeft aan dat vrouwen met het MAOA-H allel wellicht gevoeliger zijn voor boosheid of agressie wanneer ze in een sombere stemming zijn.

Zowel depressie als agressie zijn eerder in verband gebracht met verminderde serotonine-overdracht. Een volgende stap was dan ook het onderzoeken van serotonerge kwetsbaarheid bij boosheid in depressieve patiënten. Door gebruik te maken van acute tryptofaandepletie (ATD) werd onderzocht of herstellende depressieve patiënten met boosheid tijdens hun depressie meer beperkingen in het serotonine systeem hebben, in vergelijking met herstellende depressieve patiënten zonder boosheid tijdens hun depressieve episode. In hoofdstuk 4 en hoofdstuk 5 wordt ingegaan op de resultaten van dit experimentele onderzoek. Voor dit onderzoek namen 26 herstelde depressieve patiënten met en zonder boosheid tijdens hun depressie deel aan een ATD-studie. Voor deze studie kregen alle deelnemers zowel een hoge als een lage dosering ATD, waarbij zowel de deelnemers als de onderzoekers niet wisten welke dosering op welke testdag genomen werd. De lage dosering bevat 25% van de hoeveelheid die gebruikt wordt in de hoge dosering. Eerder onderzoek met deze methode heeft aangetoond dat de lage dosering geen effect heeft op stemming en cognitie, terwijl dit bij de hoge dosering wel het geval is.

In hoofdstuk 4 wordt ingegaan op de verschillen tussen de deelnemers met en zonder boosheid tijdens hun depressie in reactie op ATD. Tevens werd in het onderzoek ingegaan op de het effect van ATD op veranderingen van testosteron en cortisolniveau. Deze twee hormonen zijn betrokken bij zowel depressie als boosheid. De ATD zorgde na 7 uur voor een tijdelijke toename van depressieve symptomen alsmede een afname van het testosteron niveau bij de deelnemers. De stemmingsreactie na ATD was groter in de groep patiënten met boosheid tijdens de depressie dan in de groep zonder boosheid. Deze toename van depressieve stemming hing samen met de afname van het testosteronniveau. Boosheid en cortisol-niveau veranderden niet door ATD. Het lijkt er dus op dat depressieve patiënten met boosheid een grotere verstoring van het serotoninesysteem hebben dan depressieve patiënten zonder boosheid, waardoor ze sterker reageren op ATD. Bovendien suggereren de bevindingen in hoofdstuk 4 dat depressie en testosteron verbonden zijn via serotonerge mechanismen. In hoofdstuk 5 werden verschillen in cognitie tussen herstelde depressieve patiënten met en zonder boosheid tijdens hun depressie onderzocht, waarbij gekeken werd of bij depressie met boosheid ook sprake is van een verhoogde mate van impulsiviteit in vergelijking met de MDD-A groep. Bovendien werd onderzocht of boosheid bij depressie de herkenning van en de reactiesnelheid op emotionele gezichtsuitdrukkingen beïnvloedt. Wat betreft de impulsiviteitstaak werd een afname van het onderscheidingsvermogen tussen stimuli na een lage dosis ATD voor alle deelnemers gevonden, maar verder geen wezenlijke veranderingen in impulsiviteit, reactietijden of onderscheidingsvermogen van de aangeboden stimuli na een hoge dosis ATD. Er werden geen verschillen in impulsiviteit tussen de groep met en zonder

boosheid tijdens hun depressie gevonden. Daarnaast werden ook geen verschillen gevonden in reactie op de ATD methode tussen de twee groepen. De gezichtsherkenningstaken lieten geen van beiden significante effecten zien; niet van ATD voor de totale groep deelnemers, noch voor de groepen afzonderlijk of voor een interactie tussen groep en ATD-dosering.

Hoofdstuk 6 omvat een samenvatting van de hoofdstukken 2 tot en met 5 en een algemene bespreking van de studies in dit proefschrift.

De studies in dit proefschrift suggereren dat er bij boosheid tijdens een depressie vooral sprake is van een ernstigere mate van depressie, waarbij meer symptomen voorkomen, vaker een comorbide angststoornis wordt vastgesteld en een grotere kans op suïcidaliteit bestaat. Tevens verschilt depressie met boosheid van depressie zonder boosheid op fysiologische maten zoals testosteron en cholesterol. Zo bezien draagt het vaststellen van een depressieprofiel met boosheid als specifiek kenmerk bij aan de idee dat onderzoek zich moet gaan richten op stagering en profilering van depressie: het identificeren van factoren die bijdragen aan de ernst van de depressie en die specifieke behandeling vereisen. Vervolgonderzoek naar boosheid bij depressie zou zich dan ook verder kunnen richten op de beste behandelstrategie. Toekomstig onderzoek naar depressie met boosheid kan verder aangevuld worden met hersenonderzoek met behulp van beeldtechnieken; zijn er wellicht verschillen in anatomie en neurale activiteit van de hersenen tussen depressieve patiënten met en zonder boosheid? Een aanvulling op de ATD studie beschreven in hoofdstuk 4 en 5 kan bestaan uit de toevoeging van boosheidinductie, oftewel een experiment, waarin boosheid wordt uitgelokt door middel van een frustrerende taak of het denken aan een situatie waarin men boos was. Wellicht komen cognitieve (en andere) verschillen tussen patiënten met en zonder boosheid tijdens hun depressie dan alsnog aan het licht.

In de nieuwste versie van de ‘Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders’ (DSM), de DSM-5, staat een nieuwe stemmingsstoornis beschreven die gekenmerkt wordt door regelmatige woedeuitbarstingen genaamd ‘disruptive mood dysregulation disorder’ (DMDD). Deze woedeuitbarstingen zijn echter niet exclusief aanwezig tijdens depressieve episodes. Bovendien kan de diagnose niet gesteld worden na het 18e levensjaar. De relatie van het in dit proefschrift besproken profiel van boosheid bij depressie met DMDD is een ander onderwerp dat moet worden onderzocht; is DMDD gedurende de kindertijd een voorloper van boosheid bij depressie bij volwassenen? Is er een verband tussen DMDD en het voorkomen van een bipolaire stoornis in het latere leven? Om beter zicht te krijgen op de ontwikkeling van depressie met boosheid en mogelijke risicofactoren hiervoor, zoals DMDD in de kindertijd, is vervolgonderzoek nodig in de vorm van longitudinale studies. Onderzoek naar verandering in genetische expressie gedurende het leven, veroorzaakt door DNA-methylatie, kan vervolgens nieuw licht werpen op hoe deze risicofactoren vanuit de omgeving interacteren met genen en zo invloed hebben op de ontwikkeling van depressie met boosheid.

Multidisciplinair onderzoek naar dit onderwerp kan een aantal expertisegebieden integreren, om zo te bepalen wat de rol van boosheid bij depressie inhoudt. Uiteindelijk zal dan duidelijk moeten worden hoe de verschillende resultaten een rol in de klinische praktijk en dus de behandeling van de patiënt kunnen spelen.

