



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Deconstructing depression: unified syndrome or groups of symptoms?

Eeden, W.A. van

Citation

Eeden, W. A. van. (2022, September 29). *Deconstructing depression: unified syndrome or groups of symptoms?*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3464522>

Version: 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/1887/3464522>

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

Nederlandse Samenvatting

De symptomatologie van depressie en het beloop van haar symptomen vertonen een grote mate van heterogeniteit tussen patiënten; twee patiënten met beide een depressie kunnen soms maar enkele overlappende symptomen hebben. De meeste studies benaderen depressie echter als een eenduidige stoornis waarbij de somscore op vragenlijsten gebruikt wordt voor het meten van de ernst van de depressie. Dit proefschrift richt zich niet op depressie als syndroom maar op de individuele symptomen van depressie. We stellen ons de vraag: *“Kan een depressieve stoornis worden gekarakteriseerd als een eenduidig syndroom?”*. Wanneer depressie inderdaad een eenduidig homogeen syndroom is, verwachten we dat de individuele symptomen van depressie zich ongeveer hetzelfde gedragen; deze symptomen zijn immers een weerspiegeling van één onderliggende stoornis. Wanneer depressie echter helemaal geen eenduidige homogene stoornis is, verwachten we grotere heterogeniteit in symptomen, hun beloop en hun risicofactoren.

In de volgende 6 hoofdstukken worden de ernst en het beloop van individuele symptomen beschreven. We hebben onderzocht hoe verschillende factoren, zoals chroniciteit, persoonlijkheidsfactoren en inflammatie het beloop van affectieve symptomen voorspellen. Tenslotte hebben we onderzocht of machine learning technieken in staat kunnen zijn om tot een accuratere prognose van depressie en angst te komen in vergelijking met conventionele methodes. In hoofdstuk 2, 3, 5, 6, en 7 hebben we hiervoor gebruik gemaakt van data van de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA), een langlopende cohortstudie dat 2981 participanten die een depressie of een angststoornis hebben of hebben gehad, of gezonde controles langdurig volgt. Elke 2 tot 4 jaar worden de participanten gevraagd om verschillende vragenlijsten in te vullen, vindt er een interview plaats en wordt biologische data verzameld zoals bloed en speeksel. In dit proefschrift maken we gebruik van follow-up data tot 9 jaar. In hoofdstuk 4 hebben we gebruik gemaakt van data van de Leiden Routine Outcome Monitoring Study (ROM), een lopend cohortonderzoek van het Leids Universitair Medisch Centrum in samenwerking met GGZ Rivierduinen. ROM wordt gebruikt om de voortgang en behandeluitkomst van patiënten in de klinische praktijk te beoordelen. Bij intake, gedurende de behandeling en bij het afsluiten van

de behandeling worden verschillende (voornamelijk zelfrapportage) meetinstrumenten systematisch afgenomen. De patiënten die wij onderzocht hebben hadden allen een depressie en/of angststoornis. De bevindingen van deze studies worden hieronder samengevat.

In **hoofdstuk 2** hebben we het symptoom-specifieke beloop van depressie over een periode van 9 jaar onderzocht. We vonden dat een depressieve stemming en een laag energieniveau de symptomen waren die gemiddeld in de meest ernstige mate voorkwamen gedurende een depressieve episode. De kernsymptomen depressieve stemming en anhedonie hadden het meest gunstige verloop, terwijl slaapproblemen en (psycho-) somatische symptomen persisteerden gedurende 9 jaar follow-up. De variabiliteit van symptomen over tijd was het hoogst voor symptomen die gerelateerd waren aan energieniveau en het laagst voor gedachten aan zelfmoord. De ernst, het beloop en de variabiliteit van individuele symptomen verschilden aanzienlijk tussen patiënten en over tijd. Het benaderen van depressie op syndroomniveau kan belangrijke informatie over de patiënt en zijn of haar individuele symptomen vertroebelen. Onze bevindingen versterken het idee dat het toepassen van een symptoomgerichte benadering in zowel klinische zorg als wetenschappelijk onderzoek waardevol is.

Individuele symptomen kunnen verschillende risicofactoren hebben. Een voorgeschiedenis van chronische depressie en neuroticisme (een persoonlijkheidskenmerk dat wordt gekenmerkt door emotionele instabiliteit) zijn twee van de meest bekende risicofactoren voor depressie. Er is echter weinig onderzoek gedaan naar de symptoom-specifieke relaties van deze risicofactoren. In **hoofdstuk 3** hebben we de voorspellende waarde onderzocht van chroniciteit (d.w.z. 24 maanden depressief zijn tijdens de 48 maanden voorafgaand aan baseline) en neuroticisme op het symptoom-specifieke beloop gedurende 9 jaar follow-up. We vonden dat chroniciteit en neuroticisme met name gerelateerd waren aan de ernst van stemmings- en cognitieve symptomen van depressie en in mindere mate aan somatische/vegetatieve symptomen. Alle symptomen namen af in verloop van tijd maar stemmings- en cognitieve symptomen bleven van hogere ernst over de periode van negen jaar. De sterkste voorspellende relatie werd gevonden bij patiënten met symptomen van een laag zelfbeeld en verhoogde interpersoonlijke sensitiviteit. De bevindingen voor de effecten van chroniciteit en neuroticisme waren opmerkelijk

vergelijkbaar, zelfs wanneer het effect van beide variabelen onafhankelijk van elkaar werden onderzocht.

Hoewel neuroticisme en chroniciteit twee van de meest bekende voorspellende variabelen zijn, zijn de ernst van huidige psychiatrische symptomen misschien wel de sterkste voorspeller voor toekomstig beloop. Immers, een ernstige depressie is veelal moeilijker te behandelen dan milde depressieve klachten. Hoewel dit vanzelfsprekend lijkt, wordt dit vaak genegeerd in de wetenschappelijke literatuur. Eerdere studies hebben vaak geen rekening gehouden met de ernst van symptomen op baseline bij het beoordelen van de effecten van persoonlijkheidspathologie. In **hoofdstuk 4** hebben we de prognostische waarde van persoonlijkheidspathologie (gemeten met DAPP-SF) op het behandelresultaat bij patiënten met depressieve en/of angststoornissen onderzocht. Het baseline symptoomniveau hebben we benaderd als zowel een mediator- als een moderatorvariabele. We vonden dat persoonlijkheidspathologie sterk en significant geassocieerd was met het behandelresultaat. Op het eerste gezicht suggereert dit dat persoonlijkheidspathologie een significant en schijnbaar klinisch relevant effect had op het behandelresultaat. Wanneer we echter rekening hielden met het symptoomniveau op baseline, ontdekten we dat patiënten met hoge symptoomniveau's bij baseline aanzienlijk hogere symptoomniveau's hadden na de behandeling, ongeacht de mate van persoonlijkheidspathologie; patiënten met een hogere mate van persoonlijkheidspathologie rapporteerden een ernstigere depressie of angststoornis, zowel voor als na behandeling. Deze bevindingen ondersteunen onze hypothese dat het symptoomniveau bij aanvang een belangrijke mediator is. Verder vonden we dat het baseline symptoomniveau ook de voorspellende effecten van de persoonlijkheidstrekken van emotionele ontregeling en geremdheid modereerde. Deze trekken waren meer voorspellend voor de behandeluitkomst bij deelnemers met een hoog baseline symptoomniveau. De effectgroottes van deze interactietermen waren echter klein.

Naast psychologische variabelen hebben we ook symptoom-specifieke associaties met biologische variabelen onderzocht. Eerdere studies toonden een verband aan tussen inflammatoire markers en depressie. Een cross-sectionele relatie tussen inflammatoire markers en angst is ook gevonden, maar de mogelijke longitudinale relatie is minder goed bestudeerd. Mensen met chronische verhoogde inflammatoire waarden lopen mogelijk een verhoogd risico

op een depressieve stoornis. Dit hangt mogelijk samen met ‘Sickness Behaviour’, wat deels adaptieve gedragsveranderingen zijn die plaatsvinden bij lichamelijke inflammatoire ziekten. Onze hypothese was dat inflammatie voorspellend is voor de ernst en het verloop van een subset van depressieve symptomen, met name symptomen die overlappen met Sickness Behaviour, zoals anhedonie, eetgedrag, concentratie, energieniveau, verlies van libido, psychomotorische traagheid, prikkelbaarheid en malaise. In **hoofdstuk 5** en **hoofdstuk 6** hebben we de associatie tussen basale en lipopolysaccharide (LPS)-geïnduceerde inflammatoire markers met individuele depressieve symptomen en symptoomdomeinen van angst onderzocht over een periode van 9 jaar. We vonden dat basale en LPS-gestimuleerde inflammatoire markers sterker geassocieerd waren met symptomen van Sickness Behaviour over een periode van 9 jaar follow-up, vergeleken met niet-Sickness Behaviour symptomen van depressie. We vonden ook associaties met angstsymptomen van somatische arousal en pleinvrees. De associaties werden echter met 25%-30% verzwakt na correctie voor de aanwezigheid van (comorbide) depressie. Inflammatie lijkt niet zozeer gerelateerd aan depressie op syndroomniveau, maar eerder aan de aanwezigheid en het beloop van specifieke symptomen, waarvan de meerderheid gerelateerd is aan Sickness Behaviour.

Vanwege de heterogeniteit van depressie en angst, is het voorspellen van het ontstaan en het beloop van depressieve- en angststoornissen erg moeilijk. Misschien zijn meer geavanceerde statistische modellen beter geschikt om met de complexiteit van stemmings- en angststoornissen om te gaan en de accuraatheid van voorspellende modellen te verbeteren. In **hoofdstuk 7** vergeleken we de voorspellende accuraatheid van traditionelere en relatief simpele methodes met geavanceerde geautomatiseerde machine learning (waarvoor we Auto-sklearn gebruikten). We vergeleken hoe goed multinomiale logistische regressie, een naïeve Bayes-classificator en Auto-sklearn depressie- en angstdiagnoses voorspelden bij een follow-up van 2, 4, 6 en 9 jaar, geoperationaliseerd als binaire of categorische variabelen. Predictorsets bevatten demografische en zelfrapportagevariabelen, die relatief gemakkelijk in de klinische praktijk kunnen worden verzameld op twee initiële tijdstippen (baseline en 1-jaars follow-up). Daarnaast hebben we predictorsets opgenomen waarbij huidige individuele symptomen (itemscores) werden meegenomen. Tegen onze verwachting in waren de drie methodes even succesvol in het

voorspellen van de depressie en angst, met een percentage van correcte voorspellingen tot 79% (95% betrouwbaarheidsintervallen: 75-81%). Bij het beoordelen van een complexere dataset met individuele itemscores was Auto-sklearn superieur, maar resulteerde niet in hogere accuraatheid. De geavanceerde methode van geautomatiseerd machine learning voegde slechts weinig toe vergeleken met conventionele datamodelering bij het voorspellen van het begin en het verloop van depressie en angst.

Aan het begin van dit proefschrift stelden we ons de vraag: *“Kan een depressieve stoornis worden gekarakteriseerd als een eenduidig syndroom?”*. Wanneer we onze onderzoeksbevindingen samenvoegen, is ons antwoord op deze onderzoeksvraag een volmondig *nee*. Wanneer depressie daadwerkelijk een eenduidig syndroom zou zijn, en de individuele symptomen van depressie een reflectie zijn van een achterliggende eenduidige stoornis, zouden deze symptomen zich vergelijkbaar moeten gedragen. Wij toonden aan dat dit duidelijk niet het geval is. We hebben aangetoond dat individuele depressieve symptomen sterk verschillen tussen patiënten en in hun beloop over tijd. We ontdekten dat individuele symptomen van depressie geassocieerd zijn met verschillende risicofactoren; chroniciteit, persoonlijkheidsfactoren en inflammatie zijn verschillend geassocieerd met het beloop van individuele affectieve symptomen.

Met dit proefschrift hopen we een bijdrage te hebben geleverd aan de ontwikkeling van alternatieve manieren om depressie te definiëren en te bestuderen. We staan nog maar aan het begin van een transitie van one-fits-all syndromen naar patiënt-specifieke symptomen. We hopen dat ons onderzoek kan helpen in de ontwikkeling van meer gepersonaliseerde behandelmethoden.