



De diagnostische criteria in de DSM-5 voor een Majeure Depressieve Stoornis verschillen opmerkelijk van de symptomen die in gangbare klinische vragenlijsten worden bevraagd. Deze discrepantie scheidt zowel bij onderzoekers als bij hulpverleners in de klinische praktijk de vraag naar wat nu precies representatieve depressiesymptomen zijn. In dit artikel verwijzen we naar onze recent gepubliceerde studie (Fried et al., 2015) waarin we deze vraag proberen te beantwoorden vanuit het perspectief van een netwerk van symptomen. In deze netwerkbenadering tracht men depressie te begrijpen als een complex dynamisch systeem van onderling interagerende symptomen. Een netwerkanalyse biedt de mogelijkheid vast te stellen welke symptomen een prominente rol vervullen in de uitloeking en instandhouding van depressie. Om dit te onderzoeken construeerden we op basis van 3.463 depressieve patiënten een depressienetwerk met 28 symptomen en vergeleken we de centraliteit (de mate van verbondenheid) van DSM-symptomen met de centraliteit van niet-DSM-symptomen. Analyses toonden aan dat symptomen onderling sterk verschillen in hun mate van centraliteit, en dat de items met de grootste centraliteit zowel DSM- als niet-DSM-symptomen bevatten. In het algemeen blijkt dat de centraliteit van DSM-criteria niet groter was dan die van niet-DSM-symptomen. Het netwerkperspectief weerlegt met andere woorden de idee dat DSM-symptomen van depressie een grotere klinische relevantie zouden hebben dan niet-DSM-depressiesymptomen. Onderzoek dat zich toespitst op de meest centrale symptomen in het depressienetwerk kan toekomstige studies inspireren.

# WELKE SYMPTOMEN ZIJN HET BELANGRIJKST BIJ DEPRESSIE? EEN NETWERKANALYSE



**Eiko I. Fried, Egon Dejonckheere,  
Francis Tuerlinckx**  
Faculteit Psychologie en Pedagogische  
Wetenschappen, KU Leuven

Majeure Depressie (MD) is in de algemene populatie de meest voorkomende psychiatrische stoornis en behoort tot de aandoeningen met de grootste ziektelast (1). Door de hoge prevalentiecijfers en ernstige dagelijkse belemmeringen die MD met zich meebrengt, is het niet verwonderlijk dat deze stoornis reeds decennialang het onderwerp is van intensief wetenschappelijk onderzoek. Ondanks het ongeëvenaarde kostenplaatje, alsook de tijd en moeite die in depressieonderzoek worden geïnvesteerd, blijft ons inzicht in deze aandoening opvallend beperkt.

We lichten hier twee aspecten toe die ons inziens het gebrekkig inzicht in MD illustreren. Ten eerste is er een probleem met de diagnostiek. Het stellen van betrouwbare diagnoses is een noodzakelijke voorwaarde voor een succesvolle behandeling. Helaas blijkt MD een van de minst betrouwbare diagnoses te zijn in de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) (2). De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid voor MD bedraagt amper 0,28. Dit wijst erop dat klinici het veel vaker oneens dan eens zijn over het al dan niet stellen van deze diagnose. De mate van diagnostische onzekerheid over de meeste andere psychiatrische stoornissen is overigens veel kleiner, zoals de borderlinepersoonlijkheidsstoornis (0,54) en de posttraumatische stress-stoornis (0,67). Ten tweede bevestigde een recente meta-analyse de bevindingen uit eerder onderzoek dat antidepressiva slechts minimaal effectiever is dan placebo (3) en slaagt geen enkele gen- of neuroimaging studie er heden in om een enkele replicerbare biomarker specifiek voor MD te identificeren (4, 5).

## Problematische assumpties in depressieonderzoek

Bovenstaande illustraties van ons beperkt inzicht in het MD-construct zijn volgens ons deels het gevolg van problematische assumpties in depressiestudies. Veel empirisch depressieonderzoek – gaande van sociale wetenschappen tot genetisch onderzoek – is gebaseerd op het vaststellen van de graad van ernst van depressie. MD wordt daarbij vastgesteld door het bevragen van uiteenlopende depressiesymptomen, zoals een sombere stemming of insomnia, aan de hand van klinische interviews of zelfbeoordelingsvragenlijsten. Onderzoekers combineren deze verschillende symptomen tot een totaalscore die de ernstgraad van de depressieve aandoening veronderstelt te reflecteren. Bovendien worden daarbij vaak arbitraire drempelwaardes gehanteerd die depressieve patiënten van gezonde participanten moeten onderscheiden. Zo categoriseert men bijvoorbeeld personen met vijf of

meer symptomen als depressief, terwijl personen met vier of minder symptomen gezond worden verklaard. Het overgrote deel aan depressiestudies vergelijkt deze twee groepen vervolgens statistisch met betrekking tot uiteenlopende biomarkers of risicofactoren, of associeert deze symptoomscore (en dus de vermeende depressie-ernst) statistisch met dergelijke variabelen. Deze werkwijze wordt in de onderzoekswereld quasi alom aanvaard. Het is echter belangrijk te benadrukken dat hulpverleners in de klinische praktijk vaak voorbij deze somscore trachten te kijken – naar de concrete symptomen –, waardoor de complexiteit van MD beter wordt benadrukt.

Veel empirisch onderzoek is gebaseerd op het vaststellen van de graad van ernst van depressie.

Wanneer we depressie proberen vast te stellen aan de hand van de traditionele meetinstrumenten, rijst de vraag welke symptomen in vragenlijsten of klinische interviews moeten worden opgenomen. De geselecteerde symptomen worden dan geacht representatieve indicatoren te zijn voor de depressieve stoornis. Waar de DSM-5 (6) gebruikmaakt van negen criteria voor MD, bevatten courant gebruikte (zelf)beoordelingsvragenlijsten vaak items die geen deel uitmaken van de DSM-criteria. Zo bevat de *Beck Depression Inventory* (BDI) items als ‘prikkelbare stemming’, ‘pessimisme’ en ‘het gevoel gestraft te worden’, terwijl de *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) angst, genitale symptomen, hypochondrie en het zelfinzicht in de depressieve stoornis bevraagt. De *Center for Epidemiological Studies Depression Scale* (CESD) vervolgens, peilt eveneens naar symptomen als

frequent huilen, minder praten en anderen als onaardig percipiëren. Deze grote verscheidenheid in bevraagde symptomatologie kan tot op zekere hoogte als een uitloper worden beschouwd van het gebrek aan consensus betreffende het depressieconstruct *an sich* en de meting ervan. Bemerkt overigens dat de verzameling diagnostische criteria voor depressie in de DSM eerder het resultaat is van een historisch groeiproces (de DSM-5 beschikt met andere woorden niet over ‘betere’ – representatievere – symptomen, enkel en alleen omdat ze in de DSM zijn opgenomen). In 1957 stelden Cassidy en collega’s (7) een lijst op met karakteristieke symptomen voor manisch-depressieve stemmingsstoornissen die ze baseerden op de kardinale symptomen door Kraepelin naar voren geschoven. Deze lijst bevatte elf symptomen en werd in 1972 lichtjes gewijzigd door Feighner en collega’s (8). Hun symptomatologische verzameling komt dicht in de buurt van de negen DSM-5 criteria die we vandaag hanteren bij het diagnosticeren van MD.

Het potentiële probleem dat deze enorme variabiliteit aan depressiesymptomen met zich meebrengt, gecombineerd met de uiteenlopende depressieschalen die het depressieconstruct elk op eigen wijze trachten te belichten, wordt mogelijks nog scherper gesteld wanneer we enkele andere kwesties in rekening brengen. Ten eerste hebben we in een recente paper aangetoond dat in een dataset van 3.703 depressieve patiënten maar liefst 1.030 unieke symptoomprofielen voor depressie weerhouden konden worden (9). Bijna de helft van deze profielen kon bovendien slechts aan één unieke persoon worden toegekend, waardoor de symptoomvariatie tussen deze individuen – die schijnbaar aan de criteria van dezelfde stoornis voldoen – vragen oproept over de status van MD als specifiek en coherent syndroom. Deze geobserveerde variabiliteit biedt een mogelijke verklaring waarom onderzoeksvragen zoals ‘welke behandeling voor depressie is het meest effectief?’ evenals ‘welke genen zijn verantwoordelijk voor depressie?’ in de laatste decennia

grotendeels onbeantwoord bleven. Ten tweede toonden meerdere studies aan dat specifieke depressiesymptomen er vaak een verschillende relatie met belangrijke andere variabelen op nahouden (10). Zo worden depressiesymptomen als een sombere stemming en insomnia consistent met andere risicofactoren in verband gebracht (11), hebben ze een andere impact op ons dagelijks functioneren (12) en reageren ze verschillend op specifieke stressoren (13, 14). Specifieke depressiesymptomen lijken anders met biomarkers zoals ontstekingsreacties samen te hangen (15) en reageren verschillend op een medicamenteuze behandeling met antidepressiva (16).

Samenvattend doet een som- of totaal score van depressieve symptomen afbreuk aan de enorme heterogeniteit die deze stoornis herbergt (9), waardoor mogelijks cruciale inzichten in de pathogenese worden verhuld (10, 17). De vraag naar wat representatieve symptomen zijn voor depressie dringt zich op: welke symptomen kunnen we beschouwen als de beste indicatoren voor deze stoornis?

### Wat zijn representatieve depressiesymptomen?

In een recent artikel in het *Journal of Affective Disorders* (JAD) (18) hebben we geprobeerd om vanuit een nieuwe theoretische en empirische invalshoek een antwoord te formuleren op de vraag wat de beste indicatoren voor depressie zijn. Dit perspectief is gebaseerd op een nieuwe conceptualisatie van depressie als dynamisch systeem (17).

MD-symptomen worden traditioneel begrepen als passieve indicatoren van een of andere aandoening of ziekte, waarbij wordt verondersteld dat depressiesymptomen met elkaar samenhangen omdat ze het gevolg zijn van eenzelfde onderliggende oorzaak (17, 19) (**Figuur 1 A**). Dit uitgangspunt wordt heden echter uitgedaagd door het netwerkperspectief dat depressie (en andere psychiatrische aandoeningen) conceptualiseert als een web van

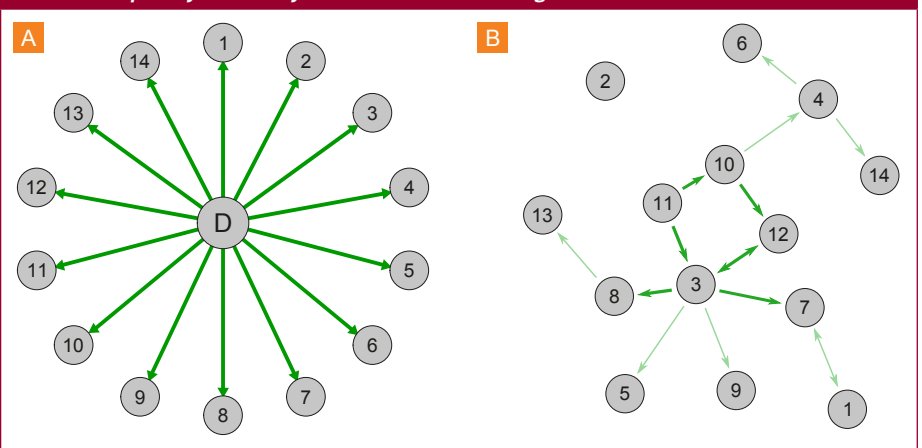
interagerende symptomen: wie 's nachts bijvoorbeeld de slaap niet kan vatten, loopt overdag de kans om snel vermoeid te worden, wat op zijn beurt concentratie- en psychomotorische problemen met zich mee kan brengen (20, 21). De visualisatie van depressie aan de hand van een netwerkstructuur maakt inzichtelijk hoe verschillende symptomen zichzelf en elkaar wederzijds versterken en in stand houden, waardoor het voor een kwetsbaar individu naderhand moeilijk wordt om uit dit klachtenweb te ontsnappen (**Figuur 1 B**).

De vraag of een symptoom een goede indicator van de onderliggende stoornis is, wordt hierdoor minder relevant: het netwerkperspectief wil eerder begrijpen hoe sterk een symptoom met alle andere symptomen in het klachtenweb is verbonden. Deze maat, beter bekend als 'centraliteit' (22), geeft de algemene graad van verbondenheid aan van een symptoom met de andere symptomen in het netwerk en kent de jongste jaren een toenemende belangstelling in de klinische literatuur (23-25). Het centraliteitsconcept valt intuïtief makkelijk te begrijpen in een context van sociale netwerken. Wanneer een bekend of vooraanstaand persoon een status deelt op Facebook, zal deze informatie zich snel en vergaand doorheen het netwerk verspreiden. Een persoon met weinig aanzien of vrienden heeft echter veel minder connecties, waardoor zijn

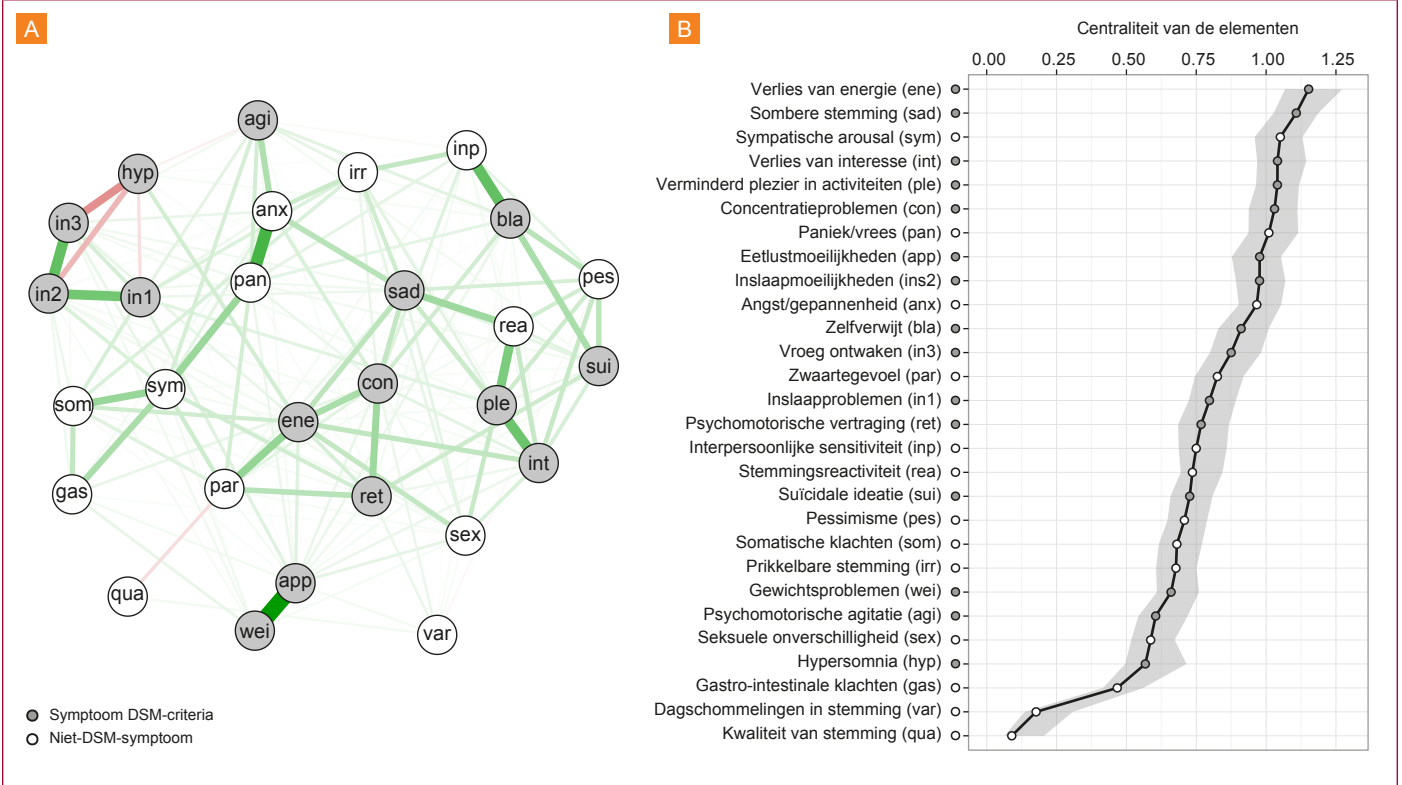
impact op het netwerk eerder onbeduidend zal zijn. Toegepast op MD, zal de activatie van een symptoom met een hoge centraliteit een groot aantal andere symptomen beïnvloeden. Een symptoom dat in het netwerk een perifere rol vervult, zal daarentegen weinig relevant zijn vanuit het netwerkperspectief omdat de andere symptomen er slechts minimaal door worden beïnvloed. Voor een hypothetische patiënt voorgesteld in figuur 1B, neemt symptoom 3 bijvoorbeeld een cruciale positie in het causale klachtennetwerk in, waardoor het vanuit klinisch oogpunt mogelijks interessant is om hier in de behandeling extra aandacht aan te wijden.

De voornaamste doelstellingen van onze studie in JAD waren als volgt: (1) de netwerkstructuur van een groot aantal depressiesymptomen in kaart brengen, waarbij zowel DSM-symptomen als niet-DSM-symptomen in rekening worden gebracht (zoals gevoelens van angst en een prikkelbare stemming, klachten die door een depressieve patiëntenpopulatie frequent worden gerapporteerd en geassocieerd zijn met een slechter therapeutisch verloop [26, 27]); (2) de centraliteitsgraad voor alle depressiesymptomen nagaan; en (3) de centraliteitsindexen van DSM-criteria vergelijken met die van niet-DSM-symptomen met als doel de validiteit van de DSM-symptomen vanuit een netwerkperspectief te bestuderen.

**Figuur 1: A: Traditionele depressiebehandeling waarbij men de symptomen (1-14) opvat als manifestaties van een onderliggende gemeenschappelijke oorzaak (D). B: Netwerkbepanning van depressie waarbij symptomen (1-14) deel uitmaken van een complex dynamisch systeem en elkaar onderling beïnvloeden.**



**Figuur 2: A: Depressienetwerk op basis van de 28 items uit de IDS-C-vragenlijst. De groene lijnen drukken een positief verband uit, terwijl rode lijnen een negatieve samenhang reflecteren. De dikte en transparantie van iedere relatie geeft de sterkte van het verband weer. B: Mate van verbondenheid als centraliteitsindex voor elk van de 28 IDS-C-depressiesymptomen, vergezeld van hun 95% betrouwbaarheidsinterval.**



Om een antwoord op deze onderzoeksvragen te formuleren, analyseerden we de resultaten van 3.463 depressieve patiënten die eerder participeerden in de *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* studie (STAR\*D). STAR\*D is een *Randomized Clinical Trial* met meerdere opvolgmomenten, maar in de huidige studie werd enkel op de eerste behandelingsfase gefocust (om zoveel mogelijk participanten te hebben). Deelnemers hadden een gemiddelde leeftijd van 41 jaar en 63% was vrouw. Om de netwerkstructuur van MD in kaart te brengen, werd gebruikgemaakt van de paarsgewijze markov-randomvelden (voor een gedetailleerde beschrijving van het analyseproces verwijzen we naar het oorspronkelijke artikel [18]). Het belangrijkste kenmerk van deze geschatte netwerken is dat connecties tussen symptomen begrepen kunnen worden als partiële correlatiecoëfficiënten. Elke verbinding reflecteert met andere woorden het verband tussen twee symptomen, gecontroleerd voor alle andere relaties tussen symptomen in

Wanneer we depressie vanuit een netwerkperspectief benaderen, zijn de DSM-5-criteria voor deze stoornis geen geschiktere indicatoren dan niet-DSM-symptomen.

het netwerk. Doordat de gegevens van cross-sectionele aard zijn, kunnen we enkel correlatieve (en geen causale) relaties vaststellen tussen symptomen.

In STAR\*D werd gebruikgemaakt van meerdere depressieschalen. Voor onze analyses kozen we de IDS-C (28), een depressievragenlijst met 28 items die door een clinicus wordt afgenomen. Dit meetinstrument heeft als voordeel dat het zowel peilt naar DSM-als niet-DSM-symptomen en dat het de DSM-5-criteria bovendien in opgesplitste vorm bevaagt. Hiermee bedoelen we dat er een onderscheid wordt gemaakt tussen bijvoorbeeld psychomotorische agitatie en

psychomotorische retardatie, terwijl de DSM-5 enkel 'psychomotorische agitatie of retardatie' als criterium opneemt.

Het geschatte netwerk wordt voorgesteld in figuur 2A (**Figuur 2 A**). Het netwerk bevat geen geïsoleerde symptomen en van de 378 connecties zijn er 185 (46%) positief. De vier slaapsymptomen (hyp, in1, in2, in3) vertonen onderlinge sterke connecties en zijn slechts zwak verbonden met de overige symptomen. Ook klachten over eetlust (app) en gewicht (wei) hangen onderling sterk samen. De opgesplitste items peilend naar het DSM-kernsymptoom 'verminderde interesse of plezier in activiteiten'

(int, ple) hebben een sterke positieve band, terwijl psychomotorische agitatie (agi) en retardatie (ret) geen uitgesproken negatieve relatie vertonen (dit is enigszins verrassend, maar consistent met depressienetwerken op basis van ongepubliceerde resultaten uit andere datasets). Vervolgens waren ook gevoelens van paniek/vrees (pan) en angst/gespannenheid (anx) sterk positief gecorreleerd, evenals interpersoonlijke sensitiviteit (inp) en zelfverwijt (bla). De items met betrekking tot dagschommelingen in stemming (var; waarbij het ontbreken van een verband tussen stemming en het verloop van de dag volgens de vragenlijst duidt op de afwezigheid van depressie [28]) en de kwaliteit de stemming (qua; waarbij een stemming die vergelijkbaar is met gevoelens van rouw volgens de vragenlijst duidt op de afwezigheid van depressie [28]) vertonen slechts enkele connecties met de rest van het netwerk.

**Figuur 2 B** schetst de centraliteitsindex voor elk van de 28 depressiesymptomen en geeft zo weer hoe sterk ieder symptoom verbonden is met de rest van het netwerk. Zowel DSM- als niet-DSM-symptomen behoren tot de top tien van meest centrale klachten in het depressienetwerk. De DSM-kernsymptomen 'verminderde interesse of plezier in activiteiten' (int, ple) en 'sombere stemming' (sad) worden gekenmerkt door een grote centraliteitsgraad, maar ook twee angstsymptomen (anx, pan) nemen in het depressienetwerk geen onbelangrijke positie in. Stemmingsschommelingen (var) en de kwaliteit van stemming (qua) spelen slechts een perifere rol in het depressie-netwerk.

Concluderend lijkt figuur 2 B te suggereren dat er vanuit een netwerkperspectief geen fundamentele verschillen zijn tussen DSM- en niet-DSM-symptomen. Integendeel, beide symptoomgroepen zijn sterk met elkaar verweven. De statistische vergelijking tussen de centraliteit van DSM- en niet-DSM-items is niet vanzelfsprekend. Voor een gedetailleerdere beschrijving van deze toets verwijzen we de geïnteresseerde lezer graag naar onze originele paper (18).

Samengevat is de evidentie voor een statistisch verschil in centraliteit tussen beide symptoomgroepen uiterst zwak, wat erop wijst dat DSM-symptomen in een depressienetwerk geen grotere centraliteit bezitten dan niet-DSM-symptomen.

## Conclusie

Wanneer we depressie vanuit een netwerkperspectief benaderen, zijn DSM-5-criteria voor deze stoornis geen geschiktere indicatoren dan niet-DSM-symptomen. Bovendien laat deze benaderingswijze wetenschappers toe MD op symptoomniveau te bestuderen (zowel DSM- als niet-DSM-symptomen) en kan de focus op de dynamische wisselwerking tussen symptomen tot nieuwe inzichten leiden, waar totaalscores bij depressie dit voorheen niet toelieten.

Zo benadrukt onze studie bijvoorbeeld de centrale rol van de (opgesplitste) DSM-kernsymptomen van depressie – sombere stemming, verlies van interesse, verminderd plezier in activiteiten – in het depressienetwerk, wat de klinische relevantie van deze symptomen onderstreept. Deze bevinding ligt in lijn met resultaten uit eerder onderzoek dat aantoonde dat de DSM-kernsymptomen van alle depressieklachten gepaard gingen met de grootste belemmering in het psychosociaal functioneren van patiënten (12). Een sombere stemming en anhedonie blijken betere voorspellers te zijn voor een MD-diagnose dan andere depressiesymptomen en in sommige gevallen zelfs beter dan een totaalscore van alle symptomen samen (29).

Het meest centrale niet-DSM-symptoom was sympatische arousal (zweeten, hartkloppingen, trillen en beven, vertroebeld gezichtsvermogen) en was sterk verbonden met somatische klachten (pijnklachten, zwaartegevoel in de ledematen), gastro-intestinale problemen en paniek of angst. Naast sympatische arousal vertoonden ook angstsymptomen als paniek/vrees en angst/gespannenheid hoge centraliteitswaarden. Er bestaat reeds een overvloed aan literatuur die de belangrijke rol

van angst bij depressieve patiënten benadrukt (30). De hoge centraliteitsindex van angstsymptomen in het depressienetwerk biedt een mogelijke verklaring voor de hoge comorbiditeit tussen angst- en stemmingsstoornissen. De activering van deze symptomen lokt mogelijk zowel depressie als angstsymptomen uit, wat de ontwikkeling van zowel MD als (bijvoorbeeld) een gegeneraliseerde angststoornis in de hand kan werken.

Ten slotte tonen huidige bevindingen ook aan dat depressiesymptomen niet langer als onderling inwisselbaar mogen worden beschouwd bij het bepalen de depressieernst. Onderzoekers hebben er baat bij zich te focussen op specifieke symptomen. Pas recentelijk toonden studies aan dat individuele depressiesymptomen verschillend reageren op medicamenteuze behandelingen (16) en dat ze anders met biomarkers gerelateerd zijn (15). Deze twee bevindingen tonen aan dat een analyse op symptoomniveau het kennisveld over depressie aanzienlijk kan verruimen.

Het is belangrijk te benadrukken dat de netwerkbenadering van psychopathologische stoornissen nog in zijn kinderschoenen staat. Behalve de technische moeilijkheden die het schatten en interpreteren van netwerken met zich meebrengt, wordt dit domein momenteel nog geconfronteerd met uitdagingen zoals het adequaat meten van individuele symptomen. Op dit moment wordt elk symptoom slechts bevraagd aan de hand van een enkel item, wat de betrouwbaarheid reduceert. Bovendien kan de linguïstische overlap tussen symptomen de zelfrapportering beïnvloeden en ook de netwerkrepresentatie. Een andere uitdaging voor de toekomst is het vaststellen van causale (in tegenstelling tot correlatieve) relaties tussen symptomen. Niettemin biedt dit netwerkperspectief op depressie reeds waardevolle inzichten: het nodigt onderzoekers uit individuele symptomen in rekening te brengen, wat ons begrip van MD allicht ten goede komt.

Referenties op [www.neuron.be](http://www.neuron.be)