

Voorspellen psychomotore symptomen de behandelrespons bij depressieve stoornissen?

D. RHEBERGEN, P. SIENAERT

ACHTERGROND Depressieve stoornissen kunnen gekenmerkt worden door evidente psychomotore symptomen, zoals retardatie en/of agitatie. De prognostische betekenis hiervan is vooralsnog onduidelijk.

DOEL In dit narratief overzicht staat de vraag centraal in hoeverre de aanwezigheid van psychomotore symptomen het effect van behandeling van depressieve stoornissen kan voorspellen.

METHODE Literatuuronderzoek in Medline.

RESULTATEN Psychomotore symptomen zouden richtinggevend kunnen zijn voor behandelkeuze ten voordele van antidepressiva met dopaminerge werking en antidepressiva met een breed spectrum (TCA's) en - in het bijzonder - elektroconvulsie therapie, boven 'single acting' serotonerge antidepressiva, maar de wetenschappelijke bewijzen hiervoor zijn tot op heden beperkt.

CONCLUSIE Psychomotoriek heeft predictieve waarde voor behandelrespons, maar nader onderzoek is noodzakelijk.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 83-88

TREFWOORDEN beloop, depressie, psychomotoriek



'Much of the negative results from studies represent (...) a lack of understanding the importance of specific features of the illness in question'
(Meltzer 2004)

Eeuwenlang werden psychomotore verschijnselen beschouwd als een kernsymptoom van de melancholie. Dit symptoom werd dermate belangrijk geacht dat sommigen de melancholie als een bewegingsstoornis beschouwden, eerder dan als een stemmingsstoornis (Berrios 1988). Kraepelin benadrukte dat *'de remming het opvallendste klinische verschijnsel'* was, en dat *'hiermee vergeleken, de sombere stemming weinig prominent was'* (Sobin & Sackeim 1997). Ook hedendaagse academici beschrijven de melancholie als een hersenziekte die niet alleen de stemming en de cognitie beïnvloedt, maar ook de motorische functies (Taylor & Fink 2006). Psychomotore symptomen (ps) bij depressieve stoornissen

zijn divers en kunnen bestaan uit agitatie of retardatie van onder meer spraak, mimiek, gestic, grove motoriek en cognitief functioneren (zie ook Buyukdura e.a. 2011; Schrijvers e.a. 2008). Onderzoek toonde aan dat uitgebreide en zorgvuldige beoordeling van psychomotore verschijnselen kan leiden tot een betere classificatie van diverse subtypes van depressieve stoornissen. Dit kan bijvoorbeeld middels de CORE, een 18 items tellende observatieschaal met drie subschalen: retardatie, agitatie en non-interactie (Parker & Hadzi-Pavlovic 2009; Rhebergen e.a. 2011), de *Salpêtrière Retardation Rating Scale*, een schaal gericht op het beoordelen van retardatie (Widlocher 1983) of actigrafie (Hadzi-Pavlovic e.a. 1993; Sobin & Sackeim 1997). Deze

betere classificatie kan mogelijk resulteren in een betere keuze van therapeutische interventies (Buyukdura e.a. 2011; Sobin & Sackeim 1997).

Meerdere auteurs pleitten ervoor om 'melancholie' als aparte ziekte-entiteit in ere te herstellen (Carroll 2012; Parker e.a. 2010; Taylor & Fink 2006), waarbij ps een centrale plaats (moeten) innemen (Snowdon 2013). In DSM-5 werd aan dit pleidooi vooralsnog geen gehoor gegeven: de aanwezigheid van 'motorische remming of agitatie' vormt slechts 1 van de 9 depressieve symptomen binnen de categorie 'majeure depressieve stoornis'. Eigenaardig genoeg wordt ook binnen het subtype 'depressie met melancholische kenmerken' niet méér gewicht gegeven aan motorische symptomen.

Om niet verstrikt te raken in nosologische discussies over de validiteit van de melancholie als ziekte-entiteit, zullen wij ons in deze bijdrage beperken tot de prognostische waarde van ps voor de behandeling van depressieve stoornissen. De afgelopen jaren zijn meerdere reviews verschenen, gericht op het diagnostische, pathofysiologische en therapeutische belang van ps bij stemmingsstoornissen (Buyukdura e.a. 2011; Schrijvers e.a. 2008; Sobin & Sackeim 1997). Wij geven een narratief overzicht, gebaseerd op de genoemde reviews, aangevuld met publicaties verkregen via Medline (Engelse zoektermen: psychomotor AND depress* AND prognosis AND treatment). Hiermee beogen wij een antwoord te geven op de vraag in hoeverre ps het effect van behandeling van depressieve stoornissen kunnen voorspellen.

Psychomotore symptomen en behandeling van depressieve stoornissen

SELECTIEVE SEROTONINEHEROPNAMEREMMERS

Hoewel beargumenteerd kan worden dat selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) minder werkzaam zouden zijn bij depressies met ps - gezien de vermoedelijke betrokkenheid van noradrenerge en dopaminerge circuits in de pathogenese - zijn de resultaten inconsistent. Meestal werden verschillen in respons tussen melancholische en non-melancholische depressie onderzocht. Hierbij leidden verschillen in definitie van melancholie tot tegenstrijdige bevindingen en tevens bleef de rol van ps onderbelicht.

Studies gericht op de prognostische waarde van ps zijn schaarser. Burns en medeauteurs (1995) toonden aan dat een klinisch observeerbare psychomotore vertraging een non-respons op fluoxetine voorspelde, terwijl Sabbe e.a. (1997) aantoonden dat ps, zoals gemeten met een elektronische tekentaak, verbeterden onder behandeling met fluoxetine. Aangezien sertraline een relatief sterkere dopaminerge werking heeft dan de andere SSRI's suggereerden sommigen dat het een beter effect zou hebben bij aanwe-

AUTEURS

DIDI RHEBERGEN, ouderenpsychiater en onderzoeker, afd. Psychiatrie en EMGO+ Institute for Health and Care Research, VUmc en GGZ inGeest, Amsterdam.

PASCAL SIENAERT, psychiater-psychotherapeut, Zorgprogramma Stemmingsstoornissen en afd. ECT, Universitair Psychiatrisch Centrum, KU Leuven, campus Kortenberg, Kortenberg, en hoogleraar Psychiatrie, Katholieke Universiteit Leuven.

CORRESPONDENTIEADRES

Didi Rhebergen, GGZ inGeest, circuit Ouderen, Valeriusklinik, Valeriusplein 9, 1075 BG Amsterdam.

E-mail: d.rhebergen@ggzingeest.nl

Strijdige belangen: Pascal Sienaert meldde honoraria van AstraZeneca, Janssen-Cilag en Lundbeck.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-3-2014.

zigheid van ps (Amsterdam 1998), maar ook met sertraline werden zowel positieve (Flament e.a. 1999) als negatieve (Caligiuri e.a. 2003) associaties gevonden. Verschillen in methodologie zijn hier mogelijk debet aan. Flament e.a. (1999) includeerden 286 ambulante patiënten met een depressieve stoornis, bij wie ps werden gemeten volgens de *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS), terwijl Caligiuri e.a. (2003) slechts 28 patiënten met een depressieve stoornis includeerden, bij wie ps werden gemeten middels reactietijdtest en observatie. Deze 28 patiënten werden behandeld met sertraline, fenelzine of bupropion, resulterend in kleine aantallen per antidepressivum, hetgeen conclusies bemoeilijkt.

SEROTONINE-NORADRENALINEHEROPNAMEREMMER

In een recent onderzoek bij 113 patiënten met een depressieve stoornis verbeterden de ps, gemeten met het achtste item op de HDRS, beter na een behandeling met venlafaxine dan met escitalopram. Respons noch remissiestatus werd echter voorspeld door de score op het ps-item, en ook niet door de score op de CORE-schaal (Singh e.a. 2013).

TRICYCLISCHE ANTIDEPRESSIVA

Gezien het bredere farmacologische profiel werd verondersteld dat tricyclische antidepressiva (TCA's) het, in aanwezigheid van ps, beter zouden doen dan SSRI's (Parker e.a. 2010). Terwijl sommige studies aantoonden dat ps inderdaad voorspellend waren voor respons (Group 1990: ps gemeten middels 1-item HDRS; Joyce e.a. 2002: ps gemeten middels CORE) konden anderen geen significante relatie

aantonen, hoewel ρ s zelf - gemeten met actigrafie en *sympathetic skin responses* (SSRS) - wel verbeterden gedurende de behandeling met een TCA (Raoux e.a. 1994). Een associatie met non-respons werd niet aangetoond.

Ook studies van oudere datum presenteerden reeds een associatie tussen ρ s en respons op TCA's. In een studie van Overall e.a. (1966) bij opgenomen patiënten met een psychotische depressie ($n = 77$), bleken alleen patiënten met psychomotorische retardatie - gemeten middels klinische observatie - goed te reageren op imipramine; bij patiënten gekenmerkt door angst of vijandigheid bleef respons uit. Ook Downing en Rickels (1972) rapporteerden dat ρ s - gemeten middels klinische observatie - geassocieerd waren met respons op amitriptyline. Deze resultaten suggereren een positieve voorspellende waarde van ρ s op TCA-respons, met name in vergelijking met SSRI's (Sobin & Sackeim 1997).

MONOAMINEOXIDASEREMMERS EN OVERIGE ANTIDEPRESSIVA

Vergelijking van positronemissietomografie (PET met ^{14}C -raclopride) van patiënten met een depressieve stoornis met en zonder psychomotorische retardatie, en een controle-groep uit de algemene bevolking toonde aan dat de dopamineconcentratie significant lager was bij de patiënten met een depressie en psychomotorische retardatie (Meyer e.a. 2006). Deze auteurs adviseren dan ook om bij depressie met ρ s dopamineverhogende antidepressiva te gebruiken, zoals sertraline (zoals wij reeds bespraken), bupropion en monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers).

Herrera-Guzman e.a. (2008) toonden inderdaad aan dat cognitieve vertraging, gemeten tijdens neuropsychologisch onderzoek, een betere respons op bupropion met vertraagde afgifte (150 mg/dag) voorspelde. De enkele, meestal oudere onderzoeken aangaande effectiviteit van MAO-remmers bij depressies met ρ s tonen tegenstrijdige resultaten, waarbij zowel associaties tussen ρ s met respons en non-respons, als geen associaties werden gevonden (Caligiuri e.a. 2003; Del Zompo e.a. 1990; White & White 1986). Aangezien bupropion momenteel het enige antidepressivum is dat direct werkzaam is op dopaminerge circuits (met tevens enige noradrenerge werking) (Nutt 2006), zou nader onderzoek naar de effectiviteit van bupropion bij depressies met ρ s van groot klinisch belang kunnen zijn.

BEPERKINGEN EN ADVIEZEN

Samenvattend kunnen we stellen dat de aanwezigheid van ρ s bij depressie de respons op antidepressiva niet eenduidig voorspelt. Het ontbreken van een uniforme wijze van beoordelen van ρ s en verschillen in definities lijkt hier debet aan. Items ontleend aan de *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) of HDRS, observatieschalen

zoals de CORE (Dols e.a. 2010; Parker & Hadzi-Pavlovic 1996) en de SRRS (Widlocher 1983) of objectieve metingen zoals actigrafie, reactietijd en tekentaken worden toegepast om ρ s te meten. Dit resulteert in een grote variatie van ρ s, die onderling moeilijk te vergelijken zijn en wellicht een heterogene patiëntenpopulatie weergeven. Gezien de makkelijke toepasbaarheid en de grote interbeoordelaarsbetrouwbaarheid bepleitten wij eerder in dit tijdschrift het gebruik van de CORE voor objectieve beoordeling van ρ s (Rhebergen e.a. 2011).

Ten slotte belemmeren verschillen in doseringen van diverse antidepressiva adequate vergelijkingen van diverse studies. Desondanks lijken op grond van de beschikbare studies antidepressiva met dopaminerge werking (bijvoorbeeld bupropion) en antidepressiva met een breed spectrum (TCA's) te verkiezen boven *single acting* serotonerge antidepressiva.

ELEKTROCONVULSIETHERAPIE

Sinds de toepassing van elektroconvulsie therapie (ECT) werden melancholische verschijnselen, vooral psychomotorische agitatie en retardatie, beschouwd als voorspellers voor een goed behandelings-effect bij ECT (Buchan e.a. 1992; Parker e.a. 2010; Ziskind e.a. 1945). Met name als ρ s zeer uitgesproken zijn, zoals in het geval van de katatonie, dan is de indicatie voor ECT-behandeling onomstreden (Fink & Taylor 2003). Een goede respons op ECT valt te verklaren uit het sterke dopaminerge effect: ECT verhoogt de dopamine-functie meer dan antidepressiva (Nutt 2006).

Echter, bij subtielere vormen van psychomotorische retardatie of agitatie zijn bevindingen minder consistent. In een grote studie met 489 patiënten bleken degenen met melancholische kenmerken (weliswaar enkel gemeten volgens het *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-I)-criteria) niet beter te reageren op ECT dan patiënten zonder melancholische kenmerken (Fink e.a. 2007). De onderzoekers concluderen dat DSM-IV-criteria voor melancholie, waarop de SCID-I is gebaseerd, wellicht onvoldoende discriminerend zijn om de 'echte' melancholische depressie te identificeren.

Indien ρ s nauwkeuriger worden gedefinieerd, bijvoorbeeld met meetinstrumenten zoals de CORE (Hickie e.a. 1996; Rhebergen e.a. 2011) of de SRRS (Widlocher 1983), dan blijken ρ s wel degelijk voorspellend voor een goed effect van ECT (Hickie e.a. 1996). In hoeverre psychomotorische retardatie en agitatie een verschillende respons vertonen, is onderwerp van discussie en lijkt ons een erg zinvolle onderzoeksvraag.

CONCLUSIE

ρ s bij depressieve stoornissen kunnen gezien worden als uiting van een onderliggend pathofysiologisch proces,

met betrokkenheid van de basale ganglia en noradrenerge en dopaminerge circuits (Buyukdura e.a. 2011; Martinot e.a. 2001; Parker & Hadzi-Pavlovic 1996). We verwachtten dan ook dat ρ s een sterke prognostische waarde zouden hebben voor respons op antidepressiva met een noradrenaline- en dopamineverhogend effect en ECT, en aldus zouden kunnen bijdragen aan behandeling-op-maat.

Wij hebben in deze bijdrage aangetoond dat de aanwezigheid van ρ s inderdaad richtinggevend kan zijn voor behandelkeuze. ECT is bij evidente ρ s onomstreden. Tevens wordt in studies de superioriteit van antidepressiva met

dopaminerge werking en antidepressiva met een breed spectrum (TCA's) boven single acting serotonerge antidepressiva bij depressies gekenmerkt door ρ s aangetoond. Echter, de wetenschappelijke bewijzen hiervoor zijn tot op heden beperkt.

Meer prospectief onderzoek, uitgevoerd met objectieve meetinstrumenten en gericht op het identificeren van valide subtypes zoals de melancholie is noodzakelijk. Zolang ρ s in onderzoek en klinische praktijk worden gereduceerd tot één symptoom blijft behandeling-op-maat toekomstmuziek.

LITERATUUR

- Amsterdam JD. Selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in severe and melancholic depression. *J Psychopharmacol* 1998; 12(3 Suppl B): S99-111.
- Berrios GE. Melancholia and depression during the 19th century: a conceptual history. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 298-304.
- Buchan H, Johnstone E, McPherson K, Palmer RL, Crow TJ, Brandon S. Who benefits from electroconvulsive therapy? Combined results of the Leicester and Northwick Park trials. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 355-9.
- Burns RA, Lock T, Edwards DR, Katona CL, Harrison DA, Robertson MM, e.a. Predictors of response to amine-specific antidepressants. *J Affect Disord* 1995; 35: 97-106.
- Buyukdura JS, McClintock SM, Croarkin PE. Psychomotor retardation in depression: biological underpinnings, measurement, and treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 395-409.
- Caligiuri MP, Gentili V, Ebersson S, Kelsoe J, Rapaport M, Gillin JC. A quantitative neuromotor predictor of antidepressant non-response in patients with major depression. *J Affect Disord* 2003; 77: 135-41.
- Carroll BJ. Bringing back melancholia. *Bipolar Disord* 2012; 14: 1-5.
- Del Zompo M, Bernardi F, Burrai C, Bocchetta A. A double-blind study of minaprine versus amitriptyline in major depression. *Neuropsychobiol* 1990; 24: 79-83.
- Dols A, Rhebergen D, Eikelenboom P, Stek ML. Melancholie; verstoorde beweging of ontstemd gemoed? *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 583-8.
- Downing RW, Rickels K. Predictors of amitriptyline response in outpatient depressives. *J Nerv Ment Dis* 1972; 154: 248-63.
- Fink M, Rush AJ, Knapp R, Rasmussen K, Mueller M, Rummans TA, e.a. DSM melancholic features are unreliable predictors of ECT response: a CORE publication. *J ECT* 2007; 23: 139-46.
- Fink M, Taylor MA. *Catatonia: a clinician's guide to diagnosis and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003.
- Flament MF, Lane RM, Zhu R, Ying Z. Predictors of an acute antidepressant response to fluoxetine and sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 259-75.
- Group DUA. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. Danish University Antidepressant Group. *J Affect Disord* 1990; 18: 289-99.
- Hadzi-Pavlovic D, Hickie I, Brodaty H, Boyce P, Mitchell P, Wilhelm K, e.a. Inter-rater reliability of a refined index of melancholia: the CORE system. *J Affect Disord* 1993; 27: 155-62.
- Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Lira-Mandujano J, Herrera-Abarca J, Herrera-Guzman D, Montoya-Perez K, e.a. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2008; 160: 72-82.
- Hickie I, Mason C, Parker G, Brodaty H. Prediction of ECT response: validation of a refined sign-based (CORE) system for defining melancholia. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 68-74.
- Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, McKenzie JM, Sullivan PF, Abbott RM, e.a. Melancholia: definitions, risk factors, personality, neuroendocrine markers and differential antidepressant response. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36: 376-83.
- Martinot M, Bragulat V, Artiges E, Dolle F, Hinnen F, Jouvent R, e.a. Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 314-6.
- Meltzer H. Neuropsychopharmacology in the media: did they get it right? *CINP newsletter* 2004: 1-18.
- Meyer JH, McNeely HE, Sagrati S, Boovariwala A, Martin K, Verhoeff NP, e.a. Elevated putamen D(2) receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [¹¹C]raclopride positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1594-602.

- Nutt DJ. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(Suppl 6): 3-8.
- Overall JE, Hollister LE, Johnson M, Pennington V. Nosology of depression and differential response to drugs. *JAMA* 1966; 195: 946-8.
- Parker G, Fink M, Shorter E, Taylor MA, Akiskal H, Berrios G, e.a. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 745-7.
- Parker G, Hadzi-Pavlovic D. Melancholia: a disorder of movement and mood. A phenomenological and neurobiological review. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
- Raoux N, Benoit O, Dantchev N, Denise P, Franc B, Allilaire JF, e.a. Circadian pattern of motor activity in major depressed patients undergoing antidepressant therapy: relationship between actigraphic measures and clinical course. *Psychiatry Res* 1994; 52: 85-98.
- Rhebergen D, Rouwenhorst A, Comijs HC, Dols A, Beekman ATF, Terwee CB, e.a. De interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de Nederlandse versie van de CORE; een studie bij opgenomen ouderen met een depressie. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 49-55.
- Sabbe B, van Hoof J, Hulstijn W, Zitman F. Depressive retardation and treatment with fluoxetine: assessment of the motor component. *J Affect Disord* 1997; 43: 53-61.
- Schrijvers D, Hulstijn W, Sabbe BG. Psychomotor symptoms in depression: a diagnostic, pathophysiological and therapeutic tool. *J Affect Disord* 2008; 109: 1-20.
- Singh AB, Bousman CA, Ng CH, Byron K, Berk M. Psychomotor depressive symptoms may differentially respond to venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28: 121-6.
- Snowden J. Should psychomotor disturbance be an essential criterion for a DSM-5 diagnosis of melancholia? *BMC Psychiatry* 2013; 13: 160.
- Sobin C, Sackeim HA. Psychomotor symptoms of depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 4-17.
- Taylor MA, Fink M. Melancholia. The diagnosis, pathophysiology, and treatment of depressive illness. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
- White K, White J. Tranylcypromine: patterns and predictors of response. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 380-2.
- Widlocher DJ. Psychomotor retardation: clinical, theoretical, and psychometric aspects. *Psychiatr Clin North Am* 1983; 6: 27-40.
- Ziskind E, Somerfeld-Ziskind E, Ziskind L. Metrazol and electric convulsive therapy of the affective psychoses. A controlled series of observations covering a period of five years. *Arch Neurol Psychiatry* 1945; 53: 212-7.

SUMMARY

Do psychomotor symptoms predict the treatment response of patients with depressive disorders?

D. RHEBERGEN, P. SIENAERT

BACKGROUND Patients with depressive disorders may present with typical psychomotor symptoms such as retardation and/or agitation. So far, however, the prognostic significance of these symptoms is unclear.

AIM To present an overview in which we assess to what extent psychomotor symptoms can predict the effect of the type of treatment that patients with depressive disorders receive.

METHOD We searched the literature using Medline.

RESULTS Psychomotor symptoms might predict that the patient will respond more favourably to treatment with dopaminergic antidepressants and broad-spectrum antidepressants (TCAs) and particularly to electroconvulsive therapy than to 'single-acting serotonergic antidepressants' – but, so far, the scientific evidence for the foregoing is limited.

CONCLUSION In our view psychomotor symptoms do have a predictive value with regard to treatment response, but further research is needed.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)2, 83-88

KEY WORDS course, depression, psychomotor symptoms