

Angst/agressiegeïnduceerde depressie

Een hypothese betreffende een nieuw depressietype¹

H.M. VAN PRAAG

SAMENVATTING Er wordt een nieuw depressietype gepostuleerd, genaamd angst/agressiegeïnduceerde depressie. Deze wordt psychopathologisch gekenmerkt doordat angst en verhoogde agressiviteit zowel precursor-symptomen als gangmakersymptomen zijn; symptomen die, secundair, stoornissen in de stemmingsregulatie kunnen, maar niet behoeven uit te lokken. Als zij dit doen, ontstaat het beeld van een depressie. Biologisch is dit depressietype gekenmerkt door een gestoord functioneren van het 5HT-systeem, waarbij het 5HT_{1A}-receptorsubstelsysteem betrokken lijkt te zijn. De 5HT-erge stoornissen worden verondersteld bepaald te zijn of versterkt te worden door hypercortisolemie. Als specifieke behandeling van dit depressietype wordt een volledig selectieve postsynaptische 5HT_{1A}-agonist voorgesteld, in combinatie met een cortisolantagonist of CRH (corticotropin-releasing hormone)-antagonist, en psychologische interventies gericht op het vergroten van de mogelijkheden psychotraumata adequaat te verwerken. Ook profylaxe zou op dergelijke wijze moeten geschieden. De genoemde farmaca zijn in een vergevorderd stadium van ontwikkeling, zodat deze hypothesen binnen afzienbare tijd kunnen worden getoetst.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44(2002) 3, 183-192]

TREFWOORDEN angst/agressiegeïnduceerde depressie, cortisolantagonist, corticotropin-releasing-hormone-antagonist, 5HT_{1A}-receptoragonist, hypothalamus-hypofyse-bijnieras, serotonine

Depressie gaat veelvuldig gepaard met verhoogde agressiviteit; gericht op zichzelf en/of op anderen. Het gelijktijdig bestaan van stemmings- en angststoornissen is eerder regel dan uitzondering. De diagnostische problemen die uit deze conjuncties voortvloeien, zijn op twee manieren aangepakt: door het opstellen van hiërarchische uitsluitingsregels zoals dat in de DSM-III (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3de druk, American Psychiatric Association 1980) werd gedaan en, in mindere mate, ook nog in de DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) wordt gedaan, en ook door het opstellen van combinatiediagnosen. Voorbeelden van deze laatste zijn de 'vijandige depressie' (hostile depression), de 'atypische depressie', oorspronkelijk

gedefinieerd als een 'angstige depressie' en de 'gemengde angst/depressiestoornis' (mixed anxiety depression disorder).

Het construct dat in dit artikel wordt besproken, veronderstelt een sequentiële relatie tussen angst- en agressiestoornissen enerzijds en stemmingsstoornissen anderzijds. De kernstoornis zou gelegen zijn in de angst- en agressieregulatie; stemmingsdaling wordt geacht een afgeleid fenomeen te zijn (Van Praag 1992a, 1996a, 1996b).

Dit vooralsnog hypothetische construct rust op drie groepen van gegevens, respectievelijk psychopathologisch, psychofarmacologisch en biologisch van aard. In het navolgende worden deze kort samengevat.

PSYCHOPATHOLOGISCHE GEGEVENS

Intercorrelatie van de symptomen stemmingsdaling, angst en agressiviteit Gedrukte stemming en angst gaan dikwijls hand in hand. Dit geldt zowel voor mensen die tobben, als voor patiënten met psychiatrische aandoeningen. Patiënten die lijden aan depressies bijvoorbeeld, vermelden zeer vaak dat ze angstig en gespannen zijn, zonder dat ze zich kwalificeren voor een 'DSM-gecertificeerde' angststoornis, en omgekeerd voelen patiënten met een angststoornis zich vaak gedeprimeerd, zonder aan een reguliere depressie te lijden (Pini e.a. 1997). Patiënten met depressies scoorden zowel hoog op depressieschalen als op angstschalen (Wetzler e.a. 1990). Patiënten met een depressieve stoornis of een dysthymie scoorden zelfs hoger op angstschalen dan patiënten met een angststoornis (DiNardo & Barlow 1990).

Stoornissen in de agressieregulatie maken veelvuldig deel uit van depressieve syndromen. De agressie kan zich uiten in zelfdenigratie of suïcidaliteit, of naar buiten gericht zijn, met symptomen als prikkelbaarheid, ongeduld, kort-aangebonden zijn en niet of weinig gemotiveerde woede-uitbarstingen. Plotseling optredende woedeaanvallen (*anger attacks*), bij geringe aanleiding, komen bij 30 tot 40% van de depressieve patiënten voor, zowel bij de depressieve stoornis als bij de dysthymie (Fava e.a. 1990). Bij (depressieve) mensen die suïcidepogingen hebben ondernomen, zijn uitingen van verhoogde, naar buiten gekeerde agressiviteit frequenter dan in de doorsneebevolking, en bij hen met verhoogde 'lifetime-agressiviteit' is de suïcidefrequentie verhoogd (Mann 1998). Suïcidepogingen worden dikwijls voorafgegaan door perioden met intense angst, die panische proporties kan aannemen (Van Praag e.a. 1986).

Agressiestoornissen zijn in de huidige psychiatrische classificatiesystemen geen erkende ziektecategorie en dus staan er geen gegevens ter beschikking over stemmingsstoornissen dan wel angstanomalieën in de (hypothetische, maar bepaald niet imaginaire) groep van agressiestoor-

nissen. Het wekt dan ook geen verbazing dat hoge correlaties zijn vastgesteld tussen de symptomen angst, agressie en stemmingsdaling, ongeacht de categoriale context waarbinnen deze verschijnselen optreden (Apter e.a. 1990).

Comorbiditeit van stemmingsstoornissen en angststoornissen De comorbiditeit van angst- en stemmingsstoornissen is groot, al lopen de getallen in de verschillende onderzoeken sterk uiteen. Pini e.a. (1997) diagnosticeerden paniekstoornis bij 36,8% van de patiënten met een bipolaire depressie, bij 31,4% van de patiënten met unipolaire depressie en bij 13% van de patiënten met dysthymie. Gegeneraliseerde angststoornis werd bij bipolaire depressies, unipolaire depressies en dysthymie vastgesteld bij respectievelijk 31,6%, 37,1% en 65,2% van de patiënten.

Wanneer niet een bestaande depressie tot criterium wordt genomen, maar het doorgeemaakt hebben van een depressie, stijgt het percentage patiënten met paniekstoornis die tevens aan depressies hebben geleden, tot boven de 60. Paniekstoornis in de anamnese van patiënten met een actuele depressie is minder frequent (Sanderson e.a. 1990). Op basis van een meta-analyse van de comorbiditeitsliteratuur bleek dat 42 tot 100% (gemiddeld 67%) van de patiënten met een depressie tevens leed, of had geleden, aan een angststoornis. Bij 17 tot 65% (gemiddeld 40%) van de patiënten met een angststoornis werd tevens het voorkomen van depressie aangetoond, nu of in de anamnese (Dobson & Cheung 1990). In families met stemmingsstoornissen zijn angststoornissen overgerepresenteerd en in families met angststoornissen stemmingsstoornissen (Rende e.a. 1997).

De overlap van sociale fobie met zowel depressieve stoornis als dysthymie is aanzienlijk, ongeacht of sociale fobie of depressie de indexdiagnose is. Er zijn percentages tot 70% gevonden (Merikangas & Angst 1995). Ook posttraumatische stressstoornis gaat zeer veelvuldig hand in hand met depressie. In 56% van de gevallen treden deze gezamenlijk op. Als depressie in de anamne-

se het criterium is, ligt dit percentage zelfs rond de 95 (Bleich e.a. 1997).

Wat het verband is tussen stemmings- en angststoornissen is niet duidelijk. Er doen zich in principe drie mogelijkheden voor. Ten eerste kan de angststoornis worden veroorzaakt door de stemmingsstoornis of omgekeerd. In het navolgende ga ik nader op deze mogelijkheid in. Ten tweede kunnen beide typen stoornissen verschillende fenotypische expressievormen van eenzelfde genotype zijn. Deze mogelijkheid wordt hier niet besproken. In de derde plaats bestaat de mogelijkheid dat de opvatting volgens welke angst- en stemmingsstoornissen aparte ziektebeelden zijn niet valide is: dat stoornissen in de stemmings- en angstregulatie zich manifesteren in clusters van symptomen die qua samenstelling op onvoorspelbare wijze variëren van patiënt tot patiënt, en bij eenzelfde patiënt van periode tot periode. In dat geval zou het zinloos zijn te proberen tussen beide groepen grenzen te trekken. Voor een discussie van deze mogelijkheid verwijs ik naar andere publicaties (onder meer Van Praag e.a. 1987; Van Praag 1992b, 1997).

Angst en agressie als gangmakers van een depressieve episode Bij sommige depressieve patiënten wordt de depressieve periode niet ingeluid door daling van het stemmingsniveau, maar door verschijnselen van manifeste angst en manifestaties van verhoogde agressiviteit, zoals prikkelbaarheid, ongeduld, onverdraagzaamheid en ongemotiveerde of weinig gemotiveerde aanvalen van woede. Stemningsdaling is in deze gevallen een laatkomer (Van Praag 1996b; Fava & Kellner 1991). Stemningsdaling volgt niet noodzakelijkerwijs. Er treden ook episoden op waarin het blijft bij angst en verschijnselen van verhoogde agressiviteit. Met andere woorden, er komen perioden voor waarbij angst en agressie op termijn vergezeld worden door stemningsdaling, en eveneens perioden met uitsluitend verschijnselen van angst en toegenomen agressiviteit (Van Praag 1996b). Deze gegevens zijn ontleend aan retrospectief onderzoek en zullen

in een prospectieve opzet moeten worden bevestigd.

Op grond van deze bevindingen werd de hypothese geformuleerd dat er een groep van depressies voorkomt waarbij disregulaties van angst en agressie precursor-symptomen zijn: symptomen die aan het volledige depressieve syndroom voorafgaan. Aangezien stemmingsdaling in sommige episoden uitblijft, werd een tweede veronderstelling geformuleerd. Angst- en agressiedisregulatie zouden tevens gangmakersymptomen zijn: symptomen die andere psychopathologische verschijnselen kunnen provoceren, in dit geval ontregeling van de stemmingsregulatie. Om deze redenen werd de bedoelde subgroep betiteld als: angst/agressiegeïnduceerde depressies.

PSYCHOFARMACOLOGISCHE GEGEVENS

Katz e.a. (1987) deden onderzoek naar het tijdstip van optreden van therapeutische effecten bij depressieve patiënten tijdens behandeling met tricyclische antidepressiva. Zij stelden vast dat bij een deel van de patiënten angst en 'hostility' de eerste verschijnselen zijn die positief reageren en dit al in de eerste behandelingsweek. Stemningsverbetering treedt in die gevallen pas later op, op z'n vroegst op het einde van de tweede week en vaak later.

Voorts bleek er een significante overlap te bestaan tussen de groep depressieve patiënten met angst en agressie als precursor-symptomen en de groep patiënten bij wie angst en agressie de eerste symptomen zijn die op behandeling met antidepressiva gunstig reageren (Van Praag 1996b). De sequentie van eerst (verbetering van) angst/agressiestoornissen en later (verbetering van) stemmingsstoornissen werd ook in dit therapeutische experiment teruggevonden.

Deze waarnemingen verlenen enige steun aan de hypothese dat er een groep van depressies voorkomt waarbij angst en agressie sleutelsymptomen zijn die een proces in gang kunnen zetten dat leidt tot een volledig depressief syndroom.

BIOLOGISCHE GEGEVENS

Serotonerge stoornissen bij depressies

Bij depressies zijn stoornissen vastgesteld in de serotoninehuishouding (5-hydroxytryptamine, 5HT). Zij betreffen zowel de stofwisseling van 5HT als het functioneren van 5HT-receptoren.

Verminderde omzet In een subgroep van depressies is de concentratie van 5-hydroxyindolazynzuur (5-HIAA) – het voornaamste afbraakproduct van 5HT – in de liquor cerebrospinalis verlaagd (Van Praag e.a. 1970). De liquorconcentratie van 5-HIAA is sterk gecorreleerd met die in de hersenen, zowel bij dieren (Mignot e.a. 1985) als bij de mens (Stanley e.a. 1985). De intracerebrale concentratie van 5-HIAA wordt in sterke mate bepaald door de afbraak van 5HT. Een verlaagde liquorconcentratie van 5-HIAA is zo een (indirecte en grove) aanwijzing voor verminderde intracerebrale stofwisseling van 5HT.

Een via tryptofaandepletie opgewekt tekort aan 5HT kan bij normale proefpersonen depressieve verschijnselen uitlokken, in het bijzonder bij hen met een depressief belaste familieanamnese (Benkelfat e.a. 1994; Klaassen e.a. 1999). Bovendien zijn er aanwijzingen dat bij depressieve patiënten de opname van de 5HT-precursor tryptofaan vanuit het bloed in het centrale zenuwstelsel gestoord kan zijn. De 5HT-precursor 5-hydroxytryptofaan, een verbinding die snel in 5HT wordt omgezet, ten slotte, kan een therapeutisch effect sorteren, vooral bij depressies met een verlaagde 5-HIAA-concentratie in de liquor (Van Praag & De Haan 1980).

De gegevens betreffende manipulatie van het 5HT-systeem wijzen erop dat metabole 5HT-stoornissen een rol kunnen spelen in de pathofysiologie van depressies.

Receptordisfuncties: belastingsproeven Met indirect werkende 5HT-agonisten – waaronder fenfluramine – werd vastgesteld dat de prolactine-respons bij depressies verminderd kan zijn. Dit

verschijnsel wordt opgevat als een aanwijzing dat de gevoeligheid van 5HT-receptoren vermindert is.

De vraag is, welke van de ten minste vijftien verschillende 5HT-receptoren die op dit moment bekend zijn, betrokken is bij deze *down regulation*. Van één subtype, de 5HT_{1A}-receptor, is dit aanneemelijk, aangezien de cortisolrespons op de min of meer selectieve, partiële 5HT_{1A}-receptoragonist ipsaperon verminderd is (Lesch e.a. 1990). Voor het onderzoek van de overige 5HT-receptoren is het wachten op bij de mens toepasbare 5HT-receptoragonisten die voldoende selectief zijn.

Receptordisfuncties: directe meting Bij post mortem onderzoek zijn voor de 5HT_{1A}- en 5HT₂-receptoren zeer wisselende waarden gevonden (Mann e.a. 1998). Verschillen in depressietype en in onderzochte hersenregionen zijn hieraan mogelijk debet.

De met beeldvormende technieken bereikte resultaten zijn overtuigender. Met *single photon emission computerized tomography* (SPECT) was bij depressies het aantal 5HT₂-receptoren in bepaalde hersengebieden verhoogd (D'Haenen e.a. 1992). *Positron emission tomography* (PET) bracht bij depressies een verminderde dichtheid van 5HT_{1A}-receptoren aan het licht, zowel presynaptisch (in de raphekernen) als postsynaptisch (in de cortex) (Sargent e.a. 2000).

Trait or state Noch de verlaagde 5-HIAA-concentratie in de liquor, noch de receptordisfuncties zijn syndroomgebonden. Zij blijven bestaan nadat de depressie is geweken. Bovendien werd bij depressieve patiënten met een verlaagde 5-HIAA-concentratie in de liquor een verhoogde kans op recidieven vastgesteld en bij hun familieleden een verhoogde psychiatrische morbiditeit, dit ten opzichte van familieleden van depressieve patiënten met normale 5-HIAA-waarden in de liquor (Van Praag & De Haan 1980). Bovendien is de kans op suïcide in de groep met lage 5-HIAA-waarden verhoogd.

Op grond van deze waarnemingen werd de

hypothese geformuleerd dat de 5HT-stoornissen een vulnerabiliteitsfactor zouden vertegenwoordigen die de kans op depressie verhoogt als de betreffende persoon wordt blootgesteld aan misère die hij niet adequaat kan verwerken.

De gedragscorrelaten van de 5HT-stoornissen

Noch de metabole 5HT-stoornissen, noch de stoornissen in de 5HT-receptorfunctie zijn een karakteristiek van depressie als zodanig. Zij worden aangetroffen in een subgroep van depressies. Welke subgroep? De stoornissen bleken niet samen te vallen met een van de subgroepen die binnen het DSM- of ICD-systeem (*International classification of diseases*) worden onderscheiden. De 5HT-afwijkingen zijn op syndroom- en categorieniveau non-specifiek. Er zijn sterke aanwijzingen dat zij gekoppeld zijn aan bepaalde componenten van het depressieve syndroom, en wel aan stoornissen in de angst- en de agressieregulatie. Verlaagde 5-HIAA-concentratie in de liquor is negatief gecorreleerd met angst, zowel met 'trait' als 'state anxiety' (Van Praag 1988). Bovendien bleek dat in de groep van patiënten met depressies met lage 5-HIAA-waarden in de liquor suïcidopogingen overgerepresenteerd zijn, vooral pogingen met gewelddadige middelen (Asberg e.a. 1976). Ook was in de groep met lage 5-HIAA-waarden sprake van grotere naar buiten gekeerde agressiviteit (Brown e.a. 1979; Coccaro 1992), dit alles in vergelijking met patiënten met depressies met normale 5-HIAA-waarden in de liquor.

De vanuit wetenschapstheoretisch oogpunt meest belangrijke bevinding was dat de genoemde biologische afwijkingen zich niet houden aan nosologische of syndromale grenzen. Zij bleken niet exclusief gekoppeld te zijn aan angst en agressie bij depressies, maar aan angst en agressiviteit, ongeacht het nosologische of syndromale kader waarbinnen deze verschijnselen optreden (Van Praag e.a. 1986, 1987).

Vergelijkbare conclusies gelden voor de 5HT-receptorstoornissen. Verminderde prolactinerespons op indirecte 5HT-agonisten is een

verschijnsel dat gecorreleerd is aan verhoogde agressiviteit en verminderde impulscontrole als zodanig. Het verschijnsel treedt op bij een verscheidenheid aan persoonlijkheidsstoornissen waarbij de agressiebeheersing problematisch is (Coccaro 1992; Flory e.a. 1998).

Dat er correlaties bestaan tussen 5HT-receptor-disfuncties en angst is bij dieren aangetoond, maar de relaties zijn gecompliceerd. Serotonerge banen die de amygdala en de hippocampus innervieren en hun oorsprong vinden in de dorsale raphekernen, oefenen een anxiogene werking uit, waarschijnlijk via 5HT₂-receptoren. Serotonerge banen uit de mediane raphekernen en eindigend in de hippocampus hebben daarentegen een anxiolytisch effect, vermoedelijk gemedieerd via 5HT_{1A}-receptoren (McEwen 1995). Selectieve agonisten en antagonist van bepaalde 5HT-receptoren zullen dus nodig zijn om bij de mens de verbanden tussen 5HT-systemen en angst te verhelderen.

Uit dierexperimenten is gebleken dat het 5HT_{1A}-systeem eveneens een voorname rol speelt bij de agressieregulatie, in het bijzonder bij die van offensieve agressie. Activering van de postsynaptische 5HT_{1A}-receptor leidt tot afname van agressiviteit; remming tot een toename van agressiviteit (Olivier e.a. 1995).

De hypothese dat downregulation van (postsynaptische) 5HT_{1A}-receptoren geassocieerd zal zijn met toename van angst en agressiviteit lijkt aldus gerechtvaardigd.

5HT-stoornissen bij de angst/agressiegeïnduceerde depressie

Als 5HT-stoornissen een rol spelen bij het ontstaan van de angst/agressiegeïnduceerde depressie, zou men verwachten dat deze stoornissen overgerepresenteerd zijn bij dit depressie-type. Dit bleek voor de metabole stoornissen (verlaagde 5-HIAA-concentratie in de liquor) inderdaad het geval te zijn (Van Praag 1996a). Voor de receptorstoornissen is dit nog niet onderzocht. De bevindingen gaven aanleiding tot de

hypothese dat angst/agressiegeïnduceerde depressies op biologisch niveau gekoppeld zijn aan serotonerge stoornissen en dat deze stoornissen (mede)verantwoordelijk zijn voor de gestoorde angst- en agressieregulatie. Met andere woorden, de angst/agressiegeïnduceerde depressie zou een 5HT-gerelateerde depressie zijn.

Oorsprong van de 5HT-stoornissen

De initiële fase van een angst/agressiegeïnduceerde depressie wordt gekenmerkt door angstige gespannenheid en (ingehouden of manifeste) woede: met andere woorden, er is sprake van een verhoogd 'arousal-niveau'. Een dergelijke toestand leidt gewoonlijk tot activering van de HPA-as (hypothalamus-hypofyse-bijnieras) en uiteindelijk tot verhoogde afgifte van cortisol. Aanhoudend verhoogde bloed- en weefselconcentraties van cortisol hebben consequenties voor het 5HT-systeem. De 5HT-stofwisseling in de hersenen neemt af, evenals de expressie van 5HT_{1A}-receptoren (Meyer & De Kloet 1994).

Wij stellen ons het ontstaan van de angst/agressiegeïnduceerde depressie (bij wijze van hypothese) als volgt voor (Van Praag 1996a). Zij wordt uitgelokt door stressoren die het individu niet goed kan verwerken en die dus een aanhoudende toestand van verhoogde stress oproepen. De HPA-as wordt geactiveerd en de cortisolafgifte stijgt. Deze situatie leidt uiteindelijk tot, of draagt bij aan de genoemde 5HT-stoornissen. Angst- en agressieregulatie raken hierdoor ontregeld, en dat kan op den duur leiden tot ontregeling van de stemmingsregulatie en ontwikkeling van een angst/agressiegeïnduceerde depressie.

Drie factoren worden geacht de vatbaarheid voor dit depressietype te verhogen. Ten eerste kan er sprake zijn van een marginaal functionerend 5HT_{1A}-receptorsysteem, of een marginaal functionerend 5HT-productiesysteem. Deze zijn in staat in normale behoeften te voorzien, maar schieten tekort als de vraag stijgt. Een dergelijke biologische kwetsbaarheidsfactor zou genetisch

bepaald kunnen zijn of verworven, bijvoorbeeld door perinataal opgelopen cerebrale schade of door vroege psychotraumatisering. Vooral de laatstgenoemde factor is gebleken de ontwikkeling van stressregulerende systemen negatief te kunnen beïnvloeden (Ormel 1999). Een tweede factor die de vatbaarheid voor angst/agressiegeïnduceerde depressie kan verhogen, is een chronisch geactiveerd HPA-systeem, zoals dat inderdaad in een subgroep van de normale populatie is aangetoond (Modell e.a. 1998). Ten derde kan er sprake zijn van tekorten in de persoonlijkheid die afdoen aan het vermogen frustraties te verwerken.

Als volledige naam voor de angst/agressiegeïnduceerde depressie werd voorgesteld: 'stressorgeprecipiteerde, cortisolgeprovoceerde, 5HT-gerelateerde, angst/agressiegeïnduceerde depressie'. Een mond (te) vol, reden waarom wij volstaan met de korte aanduiding: angst/agressiegeïnduceerde depressie.

Therapeutische implicaties

Een gerichte behandeling van de angst/agressiegeïnduceerde depressie zal, zo luidt de veronderstelling, bestaan uit de volgende onderdelen (Van Praag 1996a): medicatie (een 5HT_{1A}-receptoragonist en een antagonist van cortisol of van corticotropin releasing hormone, CRH), psychologische interventie en vervolgens profylaxe.

Medicatie De medicatie is niet een van de gebruikelijke antidepressiva, maar een volledig selectieve, postsynaptisch aangrijpende 5HT_{1A}-receptoragonist. Selectieve serotonineheropnameremmers beïnvloeden het 5HT-erge systeem in z'n geheel, en zijn dus weinig gericht werkzaam. Daardoor zouden ze ook bepaalde 5HT-erge subsystemen ongewenst kunnen activeren. Een selectieve, postsynaptische 5HT_{1A}-agonist ontplooit daarentegen een gerichte werking op het 5HT_{1A}-systeem. Hierdoor zou de angst- en agressieregulatie worden geharmoniseerd en – in tweede instantie – ook de stemmingsregulatie.

Deze behandeling zou bij voorkeur in een vroeg stadium moeten beginnen, het stadium van de angst/agressiedisregulatie, dus nog vóór het tot stemmingsdaling is gekomen. 5HT_{1A}-agonisten met de genoemde kwalificaties zijn in ontwikkeling, zodat deze hypothese binnen afzienbare tijd kan worden getoetst.

De 5HT_{1A}-receptoragonist moet gecombineerd worden met een antagonist van cortisol of van CRH, om de rem op het 5HT_(1A)-systeem te elimineren. Het veronderstelde pathogenetische proces wordt aldus op twee fronten tegelijk aangepakt. Dit type verbindingen wordt op dit moment klinisch onderzocht en ook deze hypothese zal dus binnenkort kunnen worden getoetst.

Psychologische interventie Psychologische interventiemethoden moeten gericht zijn op verbetering van coping-strategieën, op het afleren van inadequate adaptieve reactiepatronen en op versterking van de ikstructuur.

Profylaxe De profylactische aanpak moet bestaan uit een selectieve, postsynaptische 5HT_{1A}-agonist, een cortisol- of CRH-antagonist en, indien nog nodig, voortgezette psychologische interventies.

CONCLUSIE

In dit artikel wordt een hypothese gelanceerd betreffende een nieuw subtype van depressie, genaamd angst/agressiegeïnduceerde depressie. Deze depressie vertoont een aantal karakteristieken.

Angst en toegenomen agressiviteit zijn precursor-symptomen, en tevens 'pacemaker-symptomen': symptomen die de stemmingsregulatie kunnen verstoren, waarmee het beeld van een depressie ontstaat. Dit gebeurt niet noodzakelijkerwijs. In bepaalde episoden blijft de symptomatologie beperkt tot verschijnselen van angst, spanning en 'onmogelijk' worden van het gedrag.

In biologisch opzicht wordt deze groep geacht gekenmerkt te zijn door stoornissen in de 5HT-stofwisseling en de 5HT-receptorfunctie, waarbij ten minste het 5HT_{1A}-subsysteem betrokken is. Over andere 5HT-subsystemen is nog onvoldoende bekend. Lang aanhoudende overproductie van cortisol zou een rol spelen bij het ontstaan van de 5HT-stoornissen.

De 5HT-stoornissen dragen 'trait-character' en worden geacht vulnerabiliteitsfactoren te zijn die de kans op angst/agressiegeïnduceerde depressie vergroten als het individu wordt blootgesteld aan traumatiserende gebeurtenissen. Deze 'trait' zou genetisch bepaald kunnen zijn of een gevolg van vroeg opgetreden hersenbeschadiging door materiële factoren of door vroege psychotraumatisering. Deficiënte stressorverwerking aan de ene kant, genetisch bepaalde of verworven hyperactiviteit van de HPA-as en/of marginaal functioneren van het 5HT_(1A)-systeem aan de andere kant zouden de 'vatbaarheid' voor angst/agressiegeïnduceerde depressie verhogen.

Therapeutisch wordt een meervoudige aanpak voorgesteld, bestaande uit een volledig selectieve, postsynaptische 5HT_{1A}-receptoragonist in combinatie met een cortisol- of CRH-antagonist, en tevens psychologische interventiemethoden gericht op versterking van de ikstructuur en verhoging van de stressdrempel. Profylaxe zal uit dezelfde onderdelen bestaan.

De onderhavige hypothese betreft niet een transmitterspecifieke depressie, maar veronderstelt min of meer transmitterspecifieke psychische disfuncties, in dit geval 5HT-gerelateerde stoornissen in angst- en agressieregulatie. Uiteraard staan deze regulatiesystemen niet exclusief onder 5HT-erge invloed. Andere transmittersystemen, waaronder het noradrenerge, zijn evenzeer van belang. Of er – dit als voorbeeld – voornamelijk 5HT-erg en voornamelijk noradrenerg geassocieerde vormen van angst bestaan en of deze vormen zich in psychopathologisch of therapeutisch opzicht van elkaar onderscheiden is niet bekend.

De afgrenzing van het hypothetische con-

struct angst/agressiegeïnduceerde depressie kon geschieden dankzij toepassing van twee diagnostische methoden die ik 'functionalisering' en 'verticalisering' heb genoemd. De diagnostiek bleef niet beperkt tot categoriale en syndromale typering van het ziektebeeld, maar werd verfijnd door ontleding van het syndroom in zijn samenstellende bestanddelen, te weten de psychische disfuncties die aan de psychopathologische verschijnselen ten grondslag liggen (de 'functionele psychopathologie').

Het begrip verticalisering staat voor (experimentele) pogingen psychopathologische verschijnselen dan wel psychische disfuncties te ordenen naar hun relatie tot het neurobiologische substraat dat hen 'draagt'. Zijn zij een rechtstreeks product van dit substraat, of zijn het afgeleide fenomenen? De huidige diagnostische praktijk plaatst de symptomen waaruit een syndroom is opgebouwd naast elkaar, als het ware in een horizontaal vlak, alsof ze alle eenzelfde diagnostisch gewicht zouden hebben; dit is onwaarschijnlijk. Deze procedures zijn elders besproken (Van Praag 1992b, 1997, 2000).

NOOT

1. Dit artikel is een bewerking van het artikel 'Anxiety/aggression-driven depression. A paradigm of functionalization and verticalization of psychiatric diagnosis', dat verscheen in het meinummer 2001 van *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3de druk). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4de druk). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Apter, A., van Praag, H.M., Plutchik, R., e.a. (1990). Interrelationships among anxiety, aggression, impulsivity, and mood: a serotonergically linked cluster. *Psychiatry Research*, 32, 191-199.
- Asberg, M., Thorén, P., Träskman, L., e.a. (1976). 'Serotonin depression' - a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*, 191, 478-480.

- Benkelfat, C., Ellenbogen, M.A., Dean, P., e.a. (1994). Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 687-697.
- Bleich, A., Koslowsky, M., Dolev, A., e.a. (1997). Post-traumatic stress disorders and depression. An analysis of comorbidity. *British Journal of Psychiatry*, 170, 479-482.
- Brown, G.L., Goodwin, F.K., Ballenger, J.C., e.a. (1979). Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Research*, 1, 131-139.
- Coccaro, E.F. (1992). Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship. *International Clinical Psychopharmacology*, 7, 3-12.
- D'Haenen, H., Bossuyt, A., Mertens, J., e.a. (1992). SPECT imaging of serotonin-2 receptor in depression. *Psychiatry Research*, 45, 227-237.
- DiNardo, P.A., & Barlow, R.D. (1990). Syndrome and symptom co-occurrence in the anxiety disorders. In J.D. Maser & C.R. Cloninger (Red.), *Comorbidity of mood and anxiety disorders* (pp. 205-230). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Dobson, K.S., & Cheung, E. (1990). Relationship between anxiety and depression: conceptual and methodological issues. In J.D. Maser & C.R. Cloninger (Red.), *Comorbidity of mood and anxiety disorders* (pp. 611-632). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Fava, M., Anderson, K., & Rosenbaum, J.F. (1990). 'Anger attacks': possible variants of panic and major depressive disorders. *American Journal of Psychiatry*, 147, 867-870.
- Fava, G.A., & Kellner, R. (1991). Prodromal symptoms in affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148, 823-830.
- Flory, J.D., Mann, J.J., Manuck, S.B., e.a. (1998). Recovery from major depression is not associated with normalization of serotonergic function. *Biological Psychiatry*, 43, 320-326.
- Katz, M.M., Koslow, S.H., Maas, J.W., e.a. (1987). The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. *Psychological Medicine*, 17, 297-309.
- Klaassen, T., Riedel, W.J., van Someren, A., e.a. (1999). Mood effects of 24-hour tryptophan depletion in healthy first-degree relatives of patients with affective disorders. *Biological Psychiatry*, 46, 489-497.
- Lesch, K.P., Mayer, S., Disselkamp-Tietze, J., e.a. (1990). 5HT_{1A} receptor responsivity in unipolar depression. Evaluation of ipsapi-

- rone-induced ACTH and cortisol secretion in patients and controls. *Biological Psychiatry*, 28, 620-628.
- Mann, J.J. (1998). The neurobiology of suicide. *Nature Medicine*, 4, 25-30.
- McEwen, B.S. (1995). Adrenal steroids actions on the brain. In M.J. Friedman, D.S. Charney & A.J. Deutch (Red.), *Neurobiological and clinical consequences of stress: from normal adaptation to PTSD* (pp. 135-147). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Merikangas, K.R., & Angst, J. (1995). Comorbidity and social phobia: evidence from clinical, epidemiologic, and genetic studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 244, 297-303.
- Meijer, O.C., & de Kloet, E.R. (1994). Corticosterone suppresses the expression of 5HT_{1A} receptor mRNA in rat dentate gyrus. *European Journal of Pharmacology*, 266, 255-261.
- Mignot, E., Serrano, A., Laude, D., e.a. (1985). Measurement of 5-HIAA levels in ventricular CSF (by LCEC) and in striatum (by in vivo voltammetry) during pharmacological modifications of serotonin metabolisms in the rat. *Journal of Neural Transmission*, 62, 117-124.
- Modell, S., Lauer, C.J., Schreiber, W., e.a. (1998). Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuropsychopharmacology*, 18, 253-262.
- Olivier, B., Mos, J., van Oorschot, R., e.a. (1995). Serotonin receptors and animals models of aggressive behavior. *Pharmacopsychiatry*, 28 (Suppl. 2), 80-90.
- Ormel, J. (1999). Depressie. In J.A. den Boer, J. Ormel, H.M. van Praag, H.G.M. Westenberg & H. D'haenen (Red.), *Handboek stemmingsstoornissen* (p. 133-155). Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom.
- Pini, S., Cassano, G.B., Simonini, E., e.a. (1997). Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression, and dysthymia. *Journal of Affective Disorders*, 42, 145-153.
- Praag, H.M. van. (1988). Serotonergic mechanisms and suicidal behavior. *Psychiatry Psychobiology*, 3, 335-346.
- Praag, H.M. van. (1992a). About the centrality of mood lowering in mood disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 2, 393-404.
- Praag, H.M. van. (1992b). *Make believes in psychiatry or the perils of progress*. New York: Brunner Mazel.
- Praag, H.M. van. (1996a). Faulty cortisol-serotonin interplay. Psychopathological and biological characterisation of a new, hypothetical depression subtype (secA depression). *Psychiatry Research*, 65, 143-157.
- Praag, H.M. van. (1996b). Serotonin-related, anxiety/aggression-driven, stressor-precipitated depression. A psychobiological hypothesis. *European Psychiatry*, 11, 57-67.
- Praag, H.M. van. (1997). Over the mainstream: diagnostic requirements for biological psychiatric research. *Psychiatry Research*, 72, 201-212.
- Praag, H.M. van. (2000). Status quo ante. Over de noodzaak tot vernieuwing van de psychiatrische diagnostiek. *Directie Therapie*, 20, 317-344.
- Praag, H.M. van. (2001). Anxiety/aggression-driven depression. A paradigm of functionalization and verticalization of psychiatric diagnosis. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25, 893-924.
- Praag, H.M. van, & de Haan, S. (1980). Depression vulnerability and 5-hydroxytryptophan prophylaxis. *Psychiatry Research*, 3, 75-83.
- Praag, H.M. van, Kahn, R., Asnis, G.M., e.a. (1987). Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5HT disturbances in psychiatric disorders. *Journal of Affective Disorders*, 13, 1-8.
- Praag, H.M. van, Korf, J., & Puite, J. (1970). 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid. *Nature*, 225, 1259-1260.
- Praag, H.M. van, Plutchik, R., & Conte, H. (1986). The serotonin-hypothesis of (auto) aggression. Critical appraisal of the evidence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 487, 150-167.
- Rende, R., Weissman, M., & Rutter, M. (1997). Psychiatric disorders in the relatives of depressed probands. 11. Familial loading for comorbid non-depressive disorders based upon prob and age of onset. *Journal of affective disorders*, 42, 23-28.
- Sanderson, W.C., Beck, A.T., & Beck, J. (1990). Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia: prevalence and temporal relationships. *American Journal of Psychiatry*, 147, 1025-1028.
- Sargent, P.A., Kjaer, K.H., Bench, C.J., e.a. (2000). Brain serotonin_{1A} receptor binding measured by position emission tomography with [¹¹C]WAY-100635. *Archives of General Psychiatry*, 57, 174-180.
- Stanley, M., Träskman-Bendz, L., & Dorovine-Zis, K. (1985). Correlations between aminergic metabolites simultaneously obtained from human CSF and brain. *Life Sciences*, 37, 1279-1286.
- Wezler, S., Kahn, R.S., Cahn, W., e.a. (1990). Psychological test characteristics of depressed and panic patients. *Psychiatry Research*, 31, 179-192.

AUTEUR

H.M. VAN PRAAG is wetenschappelijk adviseur van het Hersenen- en Gedragsinstituut van de Universiteit Maastricht.

Correspondentieadres: prof. dr. H.M. van Praag, afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-8-2001.

SUMMARY

Anxiety/aggression-driven depression. A hypothesis concerning a new type of depression – H.M. van Praag –

A new subtype of depression is hypothesized, named anxiety/aggression-driven depression. Psychopathologically it is characterized by increased anxiety and aggression being precursor symptoms as well as pacemaker symptoms: symptoms capable of inducing, secondarily, disturbances in mood regulation. If they do so, the syndrome of a full-blown depression will develop. Biologically this depression type is characterized by 5HT-disturbances, in which the 5HT_{1A}-receptor subsystem seems to be involved. The 5HT-ergic disturbances are hypothesized to be determined or amplified by hypercortisolemia. Goal-directed treatment of this depression type is hypothesized to consist of a full, selective, postsynaptically acting 5HT_{1A}-agonist, in combination with a cortisol or corticotropin-releasing hormone antagonist and also psychological interventions geared towards reinforcing coping strategies. Prophylaxis will require the same approaches. The compounds mentioned are in advanced development, and thus these hypotheses can soon be put to the test.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 3, 183-192]

KEYWORDS anxiety/aggression-driven depression, corticotropin-releasing hormone antagonist, cortisol antagonist, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, 5HT_{1A}-receptor agonist, serotonin