

Een multidimensionele beschrijving en validering van twee subtypen op het terrein van de endogene en vitale depressies

J.G. GOEKOOP

ACHTERGROND Verbetering van de diagnostiek van endogene of vitale depressies zou mogelijk zijn door toepassing van Jaspers' multidimensionele model van klinische ziektebeelden, de opvatting dat vasopressinerge activiteit een rol speelt bij ontregelde stressreacties, en Cloningers persoonlijkheidsmodel.

METHODE De strategie van Robins en Guze werd gebruikt voor de ontwikkeling van diagnostische concepten. Vitale ofwel melancholische depressie volgens DSM-IV werd herleid tot een mengvorm van basale symptoomdimensies en deze mengvorm werd onderzocht op relaties met familiale depressie, tijd tot volledig herstel, plasmaconcentratie vasopressine, correlatie tussen plasmaconcentraties vasopressine en cortisol, en temperament- en karakterkenmerken.

RESULTATEN Twee subtypen werden ontwikkeld: een hoog angstig-geremd subtype, met traag herstel, vasopressine-cortisolcorrelatie, lage premorbide zelfsturing, en verhoogd familiair vóórkomen van depressie, en een subtype met bovennormale plasmaconcentratie vasopressine, een angstig-geremd fenotype zonder intensiteitscriterium, correlerende vasopressine- en cortisolconcentraties, lage premorbide coöperativiteit en verhoogd familiair vóórkomen van depressie.

CONCLUSIE Multidimensionele beschrijving van klinische ziektebeelden en de persoonlijkheid maakt de integratie mogelijk van pathofysiologische kenmerken in nieuwe diagnostische concepten.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)3, 159-170]

TREFWOORDEN melancholie, angst, remming, vasopressine, cortisol, familiale depressie, persoonlijkheid

In dit artikel vat ik onderzoek samen dat gericht is op verbetering van de huidige subtypering op het terrein van de endogene en vitale of melancholische depressies. De noodzaak van die verbetering is groot, omdat de huidige DSM-categorieën als de belangrijkste belemmering worden gezien voor de ontwikkeling van biologisch gevalideerde diagnostiek (Van Praag 1998). Die belemmering is het gevolg van de grote veelvormigheid binnen (Van

Praag 1998) en de grote overlap tussen die DSM-categorieën (Boyd e.a. 1984). De oplossing van dit probleem zou liggen in het ontleden van 'de klinische beelden in hun samenstellende bestanddelen' (Van Praag, 1998).

Hoewel de strekking van deze aanbeveling duidelijk is, zou een te letterlijke opvolging van dit advies het onderzoek alsnog kunnen belemmeren door een te sterke fixatie aan de heersende diag-

nostische concepten. Het baselere voorstel van Jaspers (1953) voor de beschrijving van alle klinische ziektebeelden houdt expliciet een omzeiling van die selectiebias in. Jaspers beschouwde de psychiatrie vanuit een globaal perspectief en stelde dat zo goed als alle fenotypische variatie door menging van basale symptoomdimensies tot stand komt. In werkelijkheid zouden er geen scherpe grenzen bestaan tussen psychiatrische ziektebeelden: deze zouden zijn samengesteld uit mengvormen van basale symptoomdimensies, waarvan de symptomen in meer of mindere mate aanwezig zijn. Dit multidimensionele model neemt een tussenpositie in tussen Griesingers ééndimensionale continuüm en Kraepelins natuurlijke ziekte-eenheden. Het impliceert dat 'het ontleden in de samenstellende bestanddelen' eerst de hele groep van alle patiënten - zonder voorselectie - moet betreffen en dat pas daarna met behulp van de zo verkregen basale dimensies klinische beelden kunnen worden geconstrueerd. Deze mengvormen zouden dan kunnen worden gebruikt voor de ontwikkeling van nieuwe diagnostische concepten.

De strategie van de validering van nieuwe diagnostische concepten is uitvoerig uiteengezet door Robins en Guze (1970). Deze is gericht op de ontwikkeling van kennis in plaats van op confirmatie van bestaande diagnostische concepten. De DSM-III- tot en met de DSM-IV-TR-criteria zijn ontwikkeld vanuit deze kritische attitude. In plaats van naar een heterogene verzameling items te zoeken die het integrale diagnostische oordeel van een aantal experts representeert, zouden eerst de deelgebieden van zo'n integraal oordeel uit elkaar moeten worden gehaald en afzonderlijk moeten worden ontwikkeld. Die deelgebieden zijn: de klinische beschrijving - met psychopathologisch fenotype, persoonlijkheid en stressfactoren als onderscheidbare onderdelen -, laboratoriumbevindingen, familieanamnese en de uitkomst. Ieder diagnostisch concept is gebaseerd op relaties tussen zulke deelgebieden.

De ontwikkelingsstrategie houdt in dat een concept met hogere validiteit wordt gevormd, als

op één van die gebieden afzonderlijk een ontwikkeling tot stand is gebracht die wordt gevalideerd door een relatie met een ander gebied (externe validering). Vervolgens kan op dat tweede gebied ook weer een verbetering worden bereikt, die op haar beurt kan leiden tot een verbeterde relatie met het eerste niveau. Zo kunnen stapsgewijs en cyclisch diagnostische concepten met steeds hogere validiteit worden ontwikkeld.

Overeenkomstig deze strategie is in het ziekenhuis Endegeest gezocht naar een multidimensionele herdefinitie van het melancholische subtype en naar externe validering van het zo geconstrueerde ziektebeeld. Voor die validering werden op een aantal deelgebieden parameters geselecteerd die van belang leken in verband met al bekende relaties met melancholie volgens de DSM-criteria en endogene depressie volgens de Newcastle(NC)-criteria (Carney e.a.1965), het best gevalideerde endogene subtype voor de DSM-III.

Alvorens de multidimensionele herdefinitie van het melancholische subtype en de selectie van valideringsparameters te bespreken, ga ik kort in op de ontwikkeling van de endogene depressie volgens de NC-criteria naar het melancholische subtype volgens de DSM-IV-criteria. Het gaat hierbij om een belangrijke fase in de operationalisering van diagnostische concepten op het terrein van de endogene en melancholische depressies.

VAN NEWCASTLE NAAR MELANCHOLIE VOLGENS DSM-IV

De NC-criteria zijn ontwikkeld vanuit het idee dat psychische stoornissen 'natuurlijke ziekte-eenheden' zijn. Iedere ziekte-eenheid zou zijn gekenmerkt door een eigen syndroom inclusief beloopvorm, een eigen pathologisch beeld en een eigen etiologie. Zo zou in de tijd van Kraepelin de depressie van de manisch-depressieve ziekte-eenheid gekenmerkt zijn door een algemene remming, met bijkomende symptomen van psychotische en vegetatieve aard, een variabel recidiverend beloop zonder snel optredende defecttoestand, en 80% erfelijke belasting (Kraepelin 1899). Melancho-

lie was een stoornis van ouderen gekenmerkt door angst, depressieve en psychotische symptomen met vaak slechts gedeeltelijk herstel en voor een deel een familiale belasting (Kraepelin 1899).

Bij de ontwikkelingsstap die met de NC-criteria werd gezet, beoogde men de geoperationaliseerde definitie van het diagnostische oordeel van experts in de toenmalige diagnostiek van endogene depressie. De gebruikte discriminantanalyse resulteerde in een diagnose op basis van een score boven een afkappunt op één bipolaire dimensie. Deze schaal omvat een heterogene verzameling items: 5 depressiesymptomen, 1 negatief ladend angstitem, adequate persoonlijkheid, geen onderhoudende stressfactoren en recidivering.

De researchstandaard van Robins en Guze (1970) introduceerde een kritische attitude tegenover operationalisering van de NC-criteria, die ongetoetste impliciete aannames van diagnostische concepten reproduceren. De nagenoeg volledige opheffing van zulke aannames had als gevolg dat de daarna ontwikkelde diagnostische criteria voor 14 psychiatrische categorieën (Feighner e.a. 1972) en de later daaruit voortgekomen DSM-III-categorieën (APA 1980) zo goed als uitsluitend gebaseerd waren op symptomen en beloopkenmerken. De relaties met andere deelgebieden van het diagnostische concept waren nog te zwak om in valide diagnostische criteria te kunnen worden opgenomen. Afhankelijk van de toepassing van deze deelgebieden zijn vervolgens bij de operationalisering van het melancholische subtype drie ontwikkelingsstadia te onderscheiden: (1) zonder items voor premorbide persoonlijkheid, recidiveren of therapierespons (DSM-III, 1980); (2) met introductie van zulke items overeenkomstig de NC-criteria (DSM-III-R, 1987); (3) opnieuw zonder deze soort items (DSM-IV, 1994). In de DSM-IV wordt melancholie net als endogene depressie volgens de NC-criteria gedefinieerd op basis van een som van items en een afkapscore. De afwezigheid van de niet-symptoomitems in de DSM-IV berust op twijfel over de vaststelbaarheid van de premorbide persoonlijkheid, en op onacceptabel geachte individuele variaties in recidiveren en de reactie op

somatische behandeling (Rush & Weissenburger 1994).

Ondanks de wat hogere validiteit van de NC-criteria (zie onder) is in het onderzoek van Endegeest (later Rijngest Groep en nu Rivierduinen) de voorkeur gegeven aan melancholie volgens de DSM-IV-criteria als startpunt voor verdere ontwikkelingen. De reden daarvoor was dezelfde als voor de overgang van de NC-naar de DSM-criteria, namelijk de opheffing van a-prioristische aannames.

VAN DSM-IV-MELANCHOLIE NAAR MULTIDIMENSIONELE MENGFORM

De DSM operationaliseert ziektebeelden in termen van kernsymptomen met een variabele combinatie van bijkomende symptomen. Jaspers' impliciete suggestie is dat ook deze a-prioristische aanname moet worden opgeheven. De detectie van de basale symptoomdimensies van de hele psychiatrie zou vervolgens de eerste stap zijn naar de ontwikkeling van betere, multidimensioneel geformuleerde, ziektebeelden.

Deze dimensies werden in het Endegeester onderzoek opgespoord door onderzoek bij een heterogene patiëntengroep (Goekoop e.a. 1991, 1992, 1994). Voor de symptoomscoring werd het semigestandaardiseerde interview gebruikt van de *Comprehensive Psychopathological Rating Scale* (CPRS). Met factoranalyse op 63 symptoomscores werden 6 hoofddimensies gevonden. Deze betroffen 6 van de 9 hoofddimensies die eerder met het interview van de *Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Diagnostik in der Psychiatrie* (AMDP-systeem) waren gedetecteerd (Mombour e.a. 1973; Troisfontaines e.a. 1984, 1987). Ze werden genoemd: autonome dysregulatie ('angst'), emotionele dysregulatie, motivationele remming ('remming'), motivationele ontremming, perceptuele desintegratie en desintegratie van gedrag (Goekoop e.a. 1992).

Nadere analyse toonde een hiërarchisch patroon aan binnen iedere dimensie doordat de score van elk item van een dimensie overeen bleek

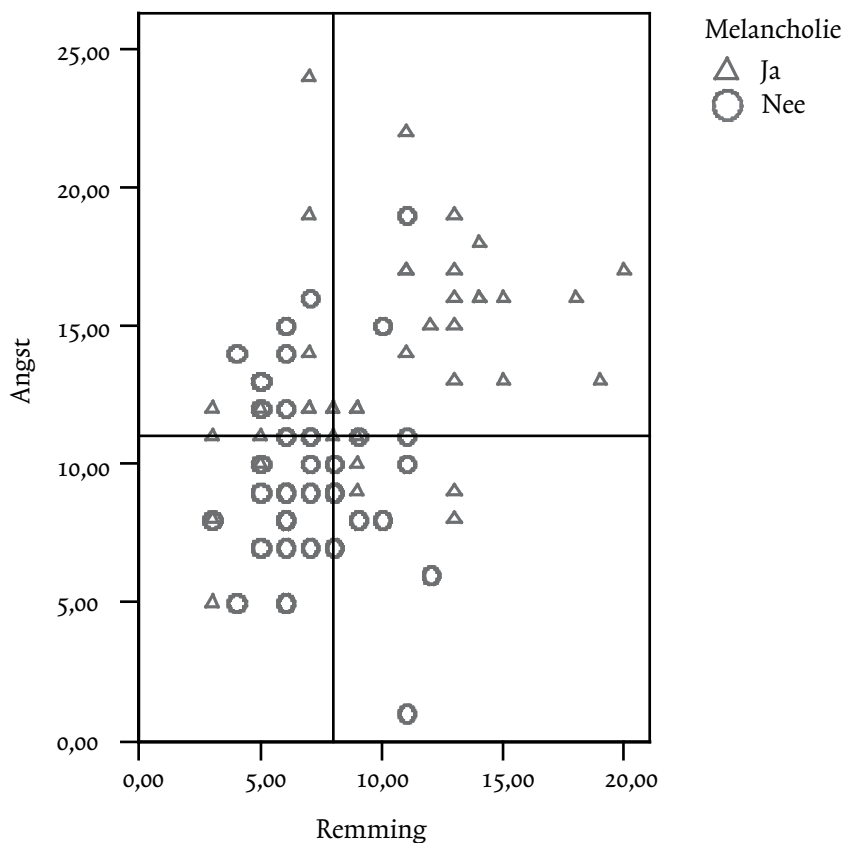
te komen met een bepaalde graad van de veronderstelde onderliggende ontregeling (Goekoop & Zwinderman 1994). Dit betekent dat de somscores op deze dimensies zeer geschikt zijn voor omzetting in dichotome scores op basis van afkappunten. Het mogelijke nut van zulke tweedelingen is dat sommige subtypen, waaronder het melancholische subtype (volgens de DSM minimaal 4 van 7 symptoomgroepen), inherent door ernst boven een bepaald niveau kunnen zijn bepaald, en dat zo'n ernstniveau een speciale pathofysiologische betekenis kan hebben.

Toen vervolgens het onderzoek werd gericht op verbetering van de subtypering in het gebied van de melancholische depressie, vormde deze globale structuur van de CPRS de basis voor de statistische analyse van het melancholische subtype en de daarvan afgeleide constructie van nieuwe klinische fenotypen. Met de scores op drie niet-psycho-

tische en niet-manische CPRS-dimensies, emotionele dysregulatie, autonome dysregulatie en motivationele remming, werd de samenstelling van het melancholische subtype geanalyseerd. Melancholie bleek bij multi-pele logistische regressieanalyse afhankelijk van de interactie tussen scores op autonome dysregulatie (angst) en motivationele remming (remming) (De Winter e.a. 2004). Deze relatie was het sterkst bij dichotomisering van deze scores rond de arbitraire maat van de mediaan.

De afhankelijkheid van melancholie van de combinatie van hoge angst en hoge remming is te zien als een multidimensionele uitbreiding ten opzichte van de eerder gevonden afhankelijkheid van een afkappunt op de éne dimensie remming (Parker e.a. 2000). Eerder is ook de differentiërende functie van de dimensie angst binnen de depressies gevonden (Maes e.a. 1994). De klinisch-des-

FIGUUR 1 Spreiding en voorkeur voor hoog angstig-geremde rechter bovenkwadrant van patiënten met DSM-IV-melancholie; referentielijnen: medianen voor angst (11) en remming (8)



criptieve betekenis van de combinatie van angst en remming is echter niet eerder onderzocht.

Op grond van de afhankelijkheid van melancholie van de combinatie van hoge angst en hoge remming (zie figuur 1) werd eerst een hoog angstig-geremd subtype geconstrueerd (De Winter e.a. 2004). Vervolgens werd de hogere validiteit hiervan onderzocht via relaties met parameters van andere deelgebieden van het diagnostische concept. Eerst bespreek ik de selectie van deze parameters, alvorens in te gaan op de uiteindelijke onderzoeksresultaten.

EXTERNE VALIDERINGSPARAMETERS VAN HOOG ANGSTIG-GEREMDE SUBTYPE

Voor de biologische validering van de nieuwe - multidimensionele - subtypering werd uitgegaan van de opvatting van depressie als een ontregelde stressreactie, ofwel een reactietype volgens Meyer (1931). Hierdoor kan de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as) worden gebruikt als toegangspoort voor pathogenetisch onderzoek.

Wij veronderstelden dat nieuwe multidimensionele fenotypen net als endogene depressie volgens de NC-criteria (Zimmerman e.a. 1985, 1986) en melancholie (Rush & Weissenburger 1994) gekenmerkt zouden zijn door een veranderde regulatie van de HHB-as. De aanwijzingen daarvoor waren tot dan toe voornamelijk afkomstig van non-suppressie in de dexamethasonsuppressietest (DST). Omdat vasopressinerge activering van de HHB-as bij een deel van die non-suppressie een rol kan spelen (Antoni 1993), zou het gebruik van vasopressinerge parameters hier kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van kennis. Naast parameters van verminderde negatieve feedback zouden parameters van verhoogde vasopressinerge activering karakteristiek kunnen zijn voor bepaalde subgroepen op het terrein van de endogene en vitale depressies.

Voor de psychologische validering werd gebruikgemaakt van een ontwikkeling op het terrein van de persoonlijkheid. Deze betrof de overgang van één multidimensionele structuur naar

twee multidimensionele structuren, namelijk van temperament en karakter, zoals is geoperationaliseerd in de *Temperament and Character Inventory* (TCI) (Cloninger e.a. 1993). Met deze TCI is vastgesteld dat een karakterbeperking, in het bijzonder een lage zelfsturing (*self-directedness*) of lage coöperativiteit, bepalend is voor de aanwezigheid van een persoonlijkheidsstoornis en dat de temperamentale mengvorm bepalend is voor het subtype van die persoonlijkheidsstoornis.

Volgens Robins en Guze zouden nog drie andere deelgebieden voor externe valideringsrelaties in aanmerking komen, namelijk relaties met de familieanamnese, stressfactoren en uitkomst. Ontwikkelingen binnen deze deelgebieden, in de vorm van subdifferentiaties, werden in ons onderzoek niet toegepast. Overeenkomstig de relatie met de NC-criteria (Andreasen e.a. 1986) veronderstelden wij dat het familiair vóórkomen van depressie met een nieuw fenotype in dit gebied zou kunnen samenhangen. Verder toetsten wij of een nieuw subtype beter een slechte uitkomst voorspelt dan melancholie (Duggan e.a. 1991). Stressfactoren werden niet onderzocht, omdat in dit gebied pas na de ontdekking van relaties met vasopressinerge mechanismen en persoonlijkheidskenmerken specifieke hypothesen zouden kunnen worden geformuleerd.

RELATIES TUSSEN HOOG ANGSTIG-GEREMDE DEPRESSIE EN VASOPRESSINERGE PARAMETERS

Dat vasopressinerge mechanismen bij de depressieve ontregeling een functie zouden kunnen hebben, werd verondersteld op grond van kennis over vasopressinerge aansturing van de HHB-as (Antoni 1993). Dieronderzoek had aangetoond dat de synthese en de afgifte van AVP stijgen bij bepaalde vormen van stress (De Goeij e.a. 1992a en b; Keck e.a. 2002) en dat AVP het effect van corticotropine-releasing hormoon (CRH) op de hypofyse versterkt (Liu e.a. 1983), waardoor de afgifte van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) en cortisol wordt bevorderd, en non-suppressie in de DST kan

optreden. Bij gezonde proefpersonen correspondeert dit met de inductie van non-suppressie in de DST na toediening van lysine-vasopressine (Von Bardeleben e.a. 1985). Verhoogde plasmawaarde van AVP zou daarom een parameter kunnen zijn van een van de twee mechanismen waar het bij DST-non-suppressie om gaat: versterkte activering van de HHB-as en verminderde negatieve feedback (zie: Keck e.a. 2002; Mizoguchi e.a. 2003; Modell e.a. 1997; Raison & Miller 2003;). Verhoogde activiteit van vasopressinerge mechanismen zou dus een rol kunnen spelen bij een deel van de HHB-asontregeling bij depressie.

In het vooronderzoek werd bij depressieve patiënten een hogere concentratie van plasma-AVP gevonden dan bij controlepersonen zonder symptomen (Van Londen e.a. 1997). Anderen vonden in diezelfde tijd bij depressie aanwijzingen voor verhoogde synthese van AVP in de hypothalamus (Raadsheer e.a. 1995) en een verhoogde correlatie tussen plasmaconcentraties AVP en cortisol (Inder e.a. 1997).

Een tweede bevinding uit ons vooronderzoek was de voor depressieve patiënten specifieke samenhang tussen een bovennormale plasmaconcentratie van AVP met een verhoogde motore activiteit 's nachts, in tegenstelling tot de bij controlepersonen zonder symptomen en bij depressieve patiënten gevonden relatie tussen plasmawaarde van AVP als continue parameter en motore remming (Van Londen e.a. 1998). Bovennormale plasmaconcentratie van AVP zou dus een specifiekere maat kunnen zijn voor pathofysiologie dan plasmawaarde van AVP als continue variabele. In het vervolgonderzoek werd daarom zowel de dichotome als de continue maat gebruikt. Daarnaast werd ook nog de correlatie tussen de plasmaconcentraties van AVP en cortisol gebruikt.

Bij depressieve patiënten werden in de van het melancholische subtype afgeleide hoog angstig-geremde subgroep een licht verhoogde plasmaconcentratie AVP gevonden en een correlatie tussen plasmawaarde AVP en cortisol (De Winter e.a. 2003). Het melancholische subtype had alleen een lage correlatie tussen AVP- en cortisolconcentratie.

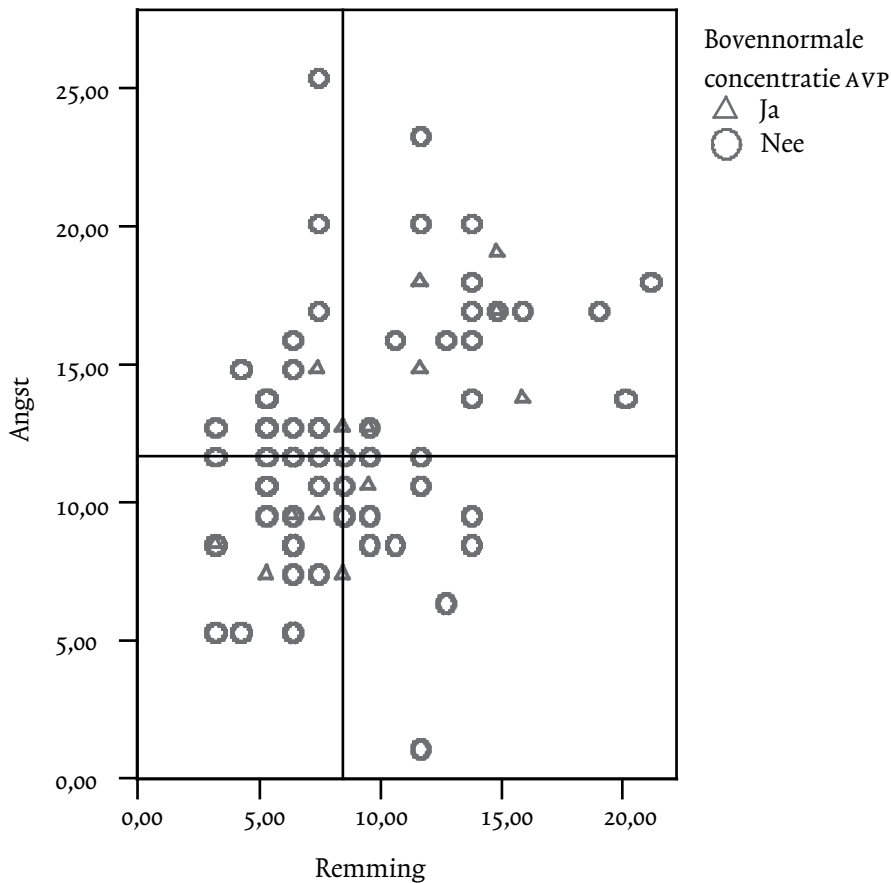
RELATIES TUSSEN ANGSTIG-GEREMDE SUBTYPEN, FAMILIAIRE DEPRESSIE EN VERHOOGDE AVP-WAARDE

Het hoog angstig-geremde subtype bleek ook met familiale depressie samen te hangen (De Winter e.a. 2004). De relaties tussen het hoog angstig-geremde subtype en zowel verhoogde plasmawaarde van AVP als familiale depressie wezen op de mogelijkheid van het bestaan van één enkele 'endogene' subcategorie van depressie, gekenmerkt door de interrelaties tussen een angstig-geremd fenotype, vasopressinerge HHB-asaansturing en familiale belasting. Deze hypothese voorspelde dat de plasmawaarde van AVP en familieanamnese met depressie ook onderling met elkaar zouden zijn verbonden. Dit werd inderdaad bevestigd: familiale depressie bleek samen te hangen met verhoogde plasmawaarde van AVP (Goekoop e.a. 2006). De relatie bleek het sterkst bij dichotomisering van plasmaconcentratie van AVP in normale en bovennormale waarden.

In ditzelfde onderzoek bleek de relatie tussen AVP-plasmawaarde en het hoog angstig-geremde subtype haar significantie te verliezen door de relatie met de dosis van een antipsychoticum als confounder. De hypothese van één enkele hoog angstig-geremde, vasopressinerge en familiale subcategorie was daarmee verworpen. De resultaten wezen op twee vasopressinerge subtypen en maakten een andere formulering nodig van het angstig-geremde fenotype bij depressie met bovennormale AVP-concentratie.

Omdat depressie met bovennormale AVP-waarde met een familiair verhoogd risico voor depressie was verbonden, zou het om een subgroep van familiale depressie kunnen gaan. Aangezien patiënten met familiale depressies niet plotseling vanuit de toestand zonder symptomen een bovenmediane intensiteit van angst en remming zullen hebben, zou het bijbehorende angstig-geremde fenotype niet aan een intensiteitscriterium gebonden hoeven te zijn. Overeenkomstig de cyclische strategie van Robins en Guze werd daarom onderzocht of uitgaande van depressie met bovennor-

FIGUUR 2 Spreiding van patiënten met bovennormale plasmaconcentratie vasopressine (AVP)



male AVP-waarde het daarbij veronderstelde fenotype verder kon worden geoptimaliseerd. Bij depressie met bovennormale AVP-waarde werd inderdaad een angstig-geremd fenotype zonder intensiteitsdrempel gevonden (Goekoop e.a. 2006). Deze angstig-geremde mengvorm is in deze studie geformuleerd als de correlatie tussen continue scores op de dimensies angst en remming (zie figuur 2).

Samenvattend: uiteindelijk bleek de familie-anamnese van depressie verbonden met zowel het hoog angstig-geremde subtype als een bovennormale AVP-concentratie. Het hoog angstig-geremde subtype was echter niet meer gerelateerd aan die bovennormale AVP-concentratie. De subgroep met deze bovennormale AVP-concentratie had een angstig-geremd fenotype zonder intensiteitscriterium.

KARAKTER BIJ HOOG ANGSTIG-GEREMDE SUBTYPE EN DEPRESSIE MET BOVENNORMALE AVP-WAARDE

Vooronderzoek naar de TCI in Nederlandse vertaling had dezelfde drie karakterdimensies en vier temperamentdimensies opgeleverd als de Amerikaanse versie (Duijsens e.a. 2000). Met deze TCI toetsten wij of het hoog angstig-geremde subtype gerelateerd is aan een 'adequate' persoonlijkheid, zoals inherent is aan de NC-criteria en de DSM-III-R-criteria voor melancholie. In tegenstelling tot deze verwachting bleek het hoog angstig-geremde subtype na volledig herstel een lage zelfsturing te hebben (De Winter e.a. 2007). Bovendien bleek de subgroep van depressie met bovennormale AVP-waarde een lage coöperativiteit te hebben (Goekoop e.a. 2007a). In tegenstelling tot

bij de persoonlijkheidsstoornissen bleek bij de depressies een temperament (*harm-avoidance*) bepalend voor het optreden (De Winter e.a. 2007) en bleken dus karakterkenmerken bepalend voor de aard van het subtype.

SAMENVATTING VAN DE ONDERZOCHE VALIDERINGSRELATIES

De besproken resultaten steunen het bestaan van twee angstig-geremde subcategorieën op het terrein van de melancholische en endogene depressies: een hoog angstig-geremd subtype met normaal AVP, lage zelfsturing en familiale belasting, en een subgroep met bovennormaal AVP, angstig-geremd fenotype zonder intensiteitscriterium, lage coöperativiteit en familiale belasting. Verdere steun voor de validiteit van het hoog angstig-geremde subtype werd geleverd door een langzaam herstel (De Winter e.a. 2006). De validiteit van beide subgroepen tegenover alle andere depressieve patiënten wordt verder gesteund door de correlatie tussen plasmaconcentraties AVP en cortisol (De Winter e.a. 2004; Goekoop e.a. 2006). Tabel 1 geeft een overzicht van alle valideringsrelaties.

DISCUSSIE

Bevindingen Het onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe diagnostische concepten in het gebied van de melancholische en endogene depressies startte bij de ontwikkeling van een structuur van basale symptoomdimensies. Hiermee werd een multidimensioneel fenotype afgeleid van melancholie volgens de DSM-IV-

criteria. Te beginnen bij dit hoog angstig-geremde subtype van depressie voltrokken wij in ons onderzoek vervolgens een hele valideringscyclus (Robins & Guze 1970), die een tweede subtype van depressie opleverde: depressie met bovennormale AVP-concentratie. Het hoog angstig-geremde subtype werd gevalideerd door relaties met traag herstel, gecorreleerde AVP-cortisolconcentraties, een lage zelfsturing en het familiair voorkomen van depressie. Depressie met bovennormale plasma-AVP-concentratie bleek gerelateerd aan familiale depressie, een angstig-geremd fenotype zonder intensiteitscriterium, eveneens gecorreleerde AVP-cortisolconcentraties, en een lage coöperativiteit. De twee nieuwe subtypen hebben een hogere validiteit dan het melancholische subtype volgens de DSM-IV en de subtyperingen op basis van alleen hoge angst of hoge remming. Recent bleek opnieuw dat een hoog angstig-geremd subtype en een angstig-geremd subtype zonder intensiteitscriterium gerelateerd zijn aan respectievelijk melancholie en bovennormale AVP-waarden (Goekoop e.a. 2007b).

Verder onderzoek Een resterende vraag is of de interactie tussen het hoog angstig-geremd subtype en lage zelfsturing een sterkere voorspelling van het trage herstel oplevert dan de gevonden interactie tussen DSM-III-melancholie en neuroticisme (Duggan e.a. 1991). Ten tweede zou moeten worden onderzocht of de twee nieuwe subtypen met hun lage zelfsturing en lage coöperativiteit samenhangen met specifieke stressfactoren zoals verlaten en krenking. Een derde vraag is of sterkere relaties tussen de twee nieuwe subtypen en familiale depressie zouden worden

TABEL 1 Overzicht van gevonden relaties tussen 5 verschillende niveaus van onderzoek: de vetgedrukte tekst komt overeen met de centrale parameter die door de andere parameters extern wordt gevalideerd

Fenotype	Familiaire depressie	Persoonlijkheid	AVP	AVP-cortisol-correlatie	Uitkomst
Melancholie	-	-	-	+	-
Hoog angstig-geremd	+	SD ↓	-	+	laat herstel
Angstig-geremd zonder intensiteitscriterium	+	CO ↓	Bovennormaal	+	-

AVP = plasmawaarde vasopressine; SD = self-directedness of zelfsturing; CO = cooperativeness of coöperativiteit; - = geen relatie; + = wel relatie; ↓ = verlaagde score.

gevonden bij differentiatie van familiale depressie in Depressiespectrumstoornis en Zuivere Familiaire Depressieve Ziekte (Winokur 1997).

Vasopressinerge theorie Voor de vasopressinerge theorie van depressie (Dinan e.a. 2004) betekenen de bevindingen een uitbreiding met een tweede subgroep, namelijk die met bovennormale plasmawaarde van AVP. Tot nu toe was de theorie voornamelijk gebaseerd op postmortale gegevens die een verhoogde hypothalamische vasopressinesynthese suggereren, en een verhoogde uitslag van de desmopressinechallenge-test; die laatste meet de responsiviteit op AVP ter hoogte van de hypofyse (Dinan e.a. 2004), die door stress lijkt geïnduceerd te zijn (Volpi e.a. 2004). De verhoogde AVP-cortisolcorrelatie bij het hoog angstig-geremde subtype met relatief normale AVP-concentratie komt waarschijnlijk met deze verhoogde AVP-receptorresponsiviteit overeen, maar de bovennormale plasma-AVP-concentratie van het andere subtype verwijst naar een familiair verhoogde AVP-synthese en/of-afgifte die nog niet in de theorie was opgenomen.

Genetische aspecten De genetica van depressie met bovennormale AVP-concentratie kan overeenkomen met die van hyperangstige ratten met verhoogde AVP-synthese (Keck e.a. 2002), die een polymorfisme hebben op het niveau van de promotorregio van het vasopressinegen (Murgatroyd e.a. 2004), waardoor deze meer AVP synthetiseren en afgeven. Een andere mogelijkheid is dat depressie met bovennormale AVP-waarde, wegens de samenhang met lage coöperativiteit een analoge genetische achtergrond heeft als de bergveldmuis. Deze veldmuis heeft een zeer lage frequentie van sociaal gedrag die berust op een lage expressie van de cerebrale vasopressine(V1a)-receptor (Young 2002), en deze receptor speelt verder een rol bij de negatieve feedback van de vasopressineafgifte.


Serotoninehypothese Voor de serotoninehypothese van depressie is het van belang te wijzen op de mogelijkheid dat het hoog angstig-gerem-

de fenotype een samenhang met het angstig-agressieve fenotype en zijn veranderde gevoeligheid van de serotoninereceptor (Van Praag 2001) niet uitsluit. Dit is het geval omdat, ondanks het onderscheid tussen de dimensies remming en vijandigheid c.q. vastzittende boosheid (Goekoop e.a. 2007c), in het ene onderzoek niet naar remming is gekeken en in het andere niet naar boosheid. Aangezien lage zelfsturing kan samenhangen met een genetisch bepaalde lage serotonineheropname (Hamer e.a. 1999), zou de genetica van het hoog angstig-geremde subtype met deze variatie in het serotoninetransportergen kunnen samengaan. In dat geval zou het diagnostische criterium voor het hoog angstig-geremde subtype net als bij depressie met bovennormale AVP-concentratie uiteindelijk kunnen worden gedefinieerd op basis van een laboratoriumwaarde.

Therapeutische betekenis De actuele therapeutische betekenis van de bevindingen is dat een subtype van depressie kan worden opgevat als een ontregelde stressreactie, waarbij zowel de stress als de stressreactie samenhangt met algemene en specifieke persoonlijkheidskenmerken (harm-avoidance en lage zelfsturing of coöperativiteit) en de daarmee verbonden specifieke genetische beperkingen. Deze combinatie van genetica en persoonlijkheidsbeperkingen betekent een herziening van de traditionele etiologische opvatting dat de zogenaamde endogene depressie vooral genetisch bepaald is en de zogenaamde neurotische depressie door de persoonlijkheid. Dit heeft consequenties voor de therapie. Deze zal zowel op de persoonlijkheidsbeperkingen als op de genetisch bepaalde beperking moeten worden gericht. Farmacologisch is voor de combinaties van angst en remming vermoedelijk een combinatie van specifieke farmacologische behandelvormen geïndiceerd. Van belang in dit verband zijn de verschillen tussen de selectieve serotonineheropnameremmer paroxetine en het noradrenerge desipramine wat betreft de effecten op angst en remming (Katz e.a. 2004). Te denken is daarom aan de vroege instelling op een serotonerg-noradrenerg farmacon.

CONCLUSIE

Het onderzoek heeft aangetoond dat een multidimensionele beschrijving van de psychiatrische stoornissen en de persoonlijkheid depressieve subtypen met hoge validiteit kan opleveren, en validering via biologische parameters mogelijk maakt. Deze beschrijving biedt de mogelijkheid oude en nieuwe subtypen in één gemeenschappelijke context te plaatsen. Aangezien de NC-criteria een subgroep beschrijven met weinig angstklachten en de afwezigheid van een persoonlijkheidsstoornis, zou deze subgroep met het geremde en niet-angstige kwadrant of segment kunnen overeenkomen.

 Mijn dank gaat uit naar allen die aan dit onderzoek hebben meegewerkt, en in het bijzonder naar T. Hoeksema, L. van Londen en R.F.P. de Winter, G.M.J. van Kempen, V. Wiegant en A.H. Zwinderman.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3de versie). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3de, herziene versie). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4de versie). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Andreasen, N.C., Scheftner, W., Reich, T., e.a. (1986). The validation of the concept of endogenous depression. A family study approach. *Archives of General Psychiatry*, 43, 246-51.
- Boyd, J.H., Burke, J.D. Jr., Gruenberg, E., e.a. (1984). Exclusion criteria of DSM-III. A study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Archives of General Psychiatry*, 41, 983-989.
- Carney, M.W., Roth, M., & Garside, R.F. (1965). The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of ECT response. *British Journal of Psychiatry*, 111, 659-674.
- Dinan, T.G., O'Brien, S., Lavelle, E., e.a. (2004). Further neuroendocrine evidence of enhanced vasopressin V₃ receptor responses in melancholic depression. *Psychological Medicine*, 34, 169-72.
- Duijsens, I.J., Spinhoven, Ph., Goekoop, J.G., e.a. (2000). The Dutch temperament and character inventory (TCI): dimensional structure, reliability and validity in a normal and psychiatric outpatient sample. *Personality and Individual Differences*, 28, 487-499.
- Duggan, C.F., Lee, A.S., Murray, R.M. (1991). Do different subtypes of hospitalized depressives have different long-term outcomes? *Archives of General Psychiatry*, 48, 308-12.
- Feighner, J.P., Robins, E., Guze, S.B., e.a. (1972). Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Archives of General Psychiatry*, 26, 57-63.
- Goeyj, D.C. de, Dijkstra, H., & Tilders, F. J. (1992a). Chronic psychosocial stress enhances vasopressin, but not corticotropin-releasing factor, in the external zone of the median eminence of male rats: relationship to subordinate status. *Endocrinology*, 131, 847-853.
- Goeyj, D.C. de, Jezova, D., & Tilders, F.J. (1992b). Repeated stress enhances vasopressin synthesis in corticotropin releasing factor neurons in the paraventricular nucleus. *Brain Research*, 577, 165-168.
- Goekoop, J.G., Hoeksema, T., Knoppert-van der Klein, E.A.M., e.a. (1992). Multidimensional ordering of psychopathology. A factor-analytic study using the Comprehensive Psychopathological Rating Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86, 306-312.
- Goekoop, J.G., & Zwinderman, A.H. (1994). Multidimensional hierarchical ordering of psychopathology. Rasch analysis in factor-analytic dimensions. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90, 399-404.
- Goekoop, J.G., de Winter, R.F.P., Zwinderman, A.H., e.a. (2006). Depression with above-normal plasma vasopressin. Relation with familial depression and mixed anxiety and retardation. *Psychiatry Research*, 141, 201-211.
- Goekoop, J.G., de Winter, R.F.P., Wolterbeek, R., e.a. (2007a). Reduced cooperativeness and reward-dependence in depression with above-normal plasma vasopressin concentration. (submitted).
- Goekoop, J.G., van Londen, L., & Wiegant, V.M. (2007b). Two anxious-retarded subtypes of depression differentially related with melancholia and above-normal plasma vasopressin. (submitted).
- Goekoop, J.G., de Beurs, E., & Zitman, F.G. (2007c). Four-dimensional structure underlying scales for depression, anxiety and retardation: emergence of trapped anger and scale improvements. *Comprehensive Psychiatry*, 48, 192-198.
- Hamer, D.H., Greenberg, B.D., Sabol, S.Z., e.a. (1999). Role of the serotonin transporter gene in temperament and character. *Journal of Personality Disorder*, 13, 312-327.

- Holsboer, F., Lauer, C.J., Schreiber, W., e.a. (1995). Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology*, 62, 340-347.
- Inder, W.J., Donald, R.A., Prickett, T.C., e.a. (1997). Arginine vasopressin is associated with hypercortisolemia and suicide attempts in depression. *Biological Psychiatry*, 42, 744-747.
- Jaspers, K. (1953). *Allgemeine Psychopathologie*. (6de druk). (pp 471- 516). Berlin: Springer Verlag.
- Katz, M.M., Tekell, J.L., Bowden, C.L., e.a. (2004). Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology*, 29, 566-79.
- Keck, M. E., Wigger, A., Welt, T., e.a. (2002). Vasopressin mediates the response of the combined dexamethasone/CRH test in hyper-anxious rats: implications for pathogenesis of affective disorders. *Neuropsychopharmacology*, 26, 94-105.
- Kraepelin, E. (1999). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch fuer Studirende und Aerzte. Band II.* (6de druk). Nijmegen: Arts en Boeve. (Oorspronkelijke werk gepubliceerd 1899.)
- Liu, J.H., Muse, K., Contreras, D., e.a. (1983). Augmentation of ACTH-releasing activity of synthetic corticotropin releasing factor (CRF) by vasopressin in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 57, 1087-1089.
- Londen, L. van, Goekoop, J.G., van Kempen, G.M.J., e.a. (1997). Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology*, 17, 284-292.
- Londen, L. van, Kerkhof, G.A., van den Berg, F., e.a. (1998). Plasma arginine vasopressin and motor activity in major depression. *Biological Psychiatry*, 43, 196-204.
- Maes, M., Meltzer, H.Y., Cosyns, P., e.a. (1994). Evidence for the existence of major depression with and without anxiety features. *Psychopathology*, 27, 1-13.
- Meyer, A. (1931). Salmon Memorial lectures. In Winters, E.E. & Bowers, A.M. (Red.). *Psychobiology. A science of man*. Springfield IL: C, Thomas, 1957.
- Mizoguchi, K., Ishige, A., Aburada, M., e.a. (2003). Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience*, 119, 887-897.
- Modell, S., Yassouridis, A., Huber, J., e.a. (1997). Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology*, 65, 216-22.
- Mombour, W., Gammel, G., von Zerssen, D., e.a., (1973). Die Objektivierung psychiatrischer Syndrome durch multifaktorielle Analyse des psychopathologischen Befundes. *Nervenarzt*, 44, 352-358.
- Murgatroyd, C., Wigger, A., Frank, E., e.a. (2004). Impaired repression at a vasopressin promoter polymorphism underlies overexpression of vasopressin in a rat model of trait anxiety. *Journal of Neuroscience*, 24, 7762-70.
- Parker, G., Roy, K., Hadzi-Pavlovic, D., e.a. (2000). Subtyping depression by clinical features: the Australasian database. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 21-28.
- Praag, H.M. van (1998). The diagnosis of depression in disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 32, 767-772.
- 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.
- Raadsheer, F.C., van Heerikhuizen, J.J., Lucassen, P.J., e.a. (1995). Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *The American Journal of Psychiatry*, 152, 1372-1376.
- Raison, C.L., & Miller, A.H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 1554-1565.
- Robins, E., & Guze, S.B. (1970). Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 126, 983-987.
- Rush, A.J., & Weissenburger, J.E. (1994). Melancholic symptom features and DSM-IV. *The American Journal of Psychiatry*, 151, 489-498.
- Rush, A.J., Giles, D.E., Schlessler, M.A., e.a. (1996). The dexamethasone suppression test in patients with mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 470-484.
- Troisfontaines, B., Bobon, D., Gignonnet, C., e.a. (1984). Structure factorielle de l' A.M.D.P.: Analogie avec les études de langue allemande et originalité de l'adaptation française. *Annales Médico-psychologiques*, 142, 870-880.
- Troisfontaines, B., & Bobon, D. (1987). Scales, factor analysis and subscales of the French-language AMDP system. *Acta Psychiatrica Belgica*, 87, 23-60.
- Volpi, S., Rabadan-Diehl, C., & Aguilera, G. (2004) Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation. *Stress*, 7, 75-83.
- Von Bardeleben, U., Holsboer, F., Stalla, G.K., e.a. (1985). Combined administration of human corticotropin-releasing factor and lysine vasopressin induces cortisol escape from dexamethasone suppression in healthy subjects. *Life Sciences*, 37, 1613-1618.
- Winokur, G. (1997). All roads lead to depression: clinically homogeneous

- ous, etiologically heterogeneous. *Journal of Affective Disorders*, 45, 97-108.
- Winter, R.F.P. de, Zwinderman, A.H., & Goekoop, J.G. (2004). Anxious-retarded depression: Relation to family history of depression. *Psychiatry Research*, 127, 111-119.
- Winter, R.F.P. de, van Hemert, A.M., de Rijk R.H., e.a. (2003). Anxious-retarded depression: Relation to plasma vasopressin and cortisol. *Neuropsychopharmacology*, 28, 140-147.
- Winter, R.F.P. de, Wolterbeek, R., van Houwelingen, H., e.a. (2006). Anxious-retarded depression: Relation to two-year outcome of major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 90, 77-81.
- Winter, R.F.P. de, Wolterbeek, R., Spinhoven, Ph., e.a. (2007) Character and temperament in major depression and an anxious-retarded subtype derived from melancholia. *Comprehensive Psychiatry*, 48, 426-35.
- Young, L.J. (2002). The neurobiology of social recognition, approach, and avoidance. *Biological Psychiatry*, 51, 18-26.
- Zimmerman, M., Coryell, W., Pfohl, B., e.a. (1985). Four definitions of endogenous depression and the dexamethasone suppression test. *Journal of Affective Disorders*, 8, 37-45.
- Zimmerman, M., Pfohl, B., Stangl, D., e.a. (1986). An American validation study of the Newcastle diagnostic scale. I. Relationship with the dexamethasone suppression test. *The British Journal of Psychiatry*, 149, 627-30.

AUTEUR

J.G. GOEKOOP is als psychiater werkzaam in Rivierduinen, GGZ Leiden, en als universitair hoofddocent biologische psychiatrie in het LUMC te Leiden.

Correspondentieadres: dr. J.G. Goekoop, Rivierduinen/LUMC, Endegeesterstraatweg 5, 2342 AJ Oegstgeest.

E-mail: j.goekoop@ggzleiden.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-8-2007.

SUMMARY

A multidimensional description and validation of two subtypes in the field of endogenous and melancholic depression – J.G. Goekoop -

BACKGROUND It should be possible to improve the diagnosis of endogenous or melancholic depression by applying Jaspers' multidimensional model of clinical symptoms, by considering the role of vasopressinergic activity in dysregulated stress reactions and by referring to Cloninger's personality model.

METHOD The strategy of Robins and Guze is used to develop diagnostic concepts. Melancholic depression according to DSM-IV criteria is converted into a mixture of basic symptom dimensions and this mixture is investigated for its possible links with familial depression, time needed for complete recovery, plasma vasopressin-concentration, correlated plasma vasopressin- and cortisol-concentrations, and features of temperament and character.

RESULTS Two subtypes were found. One is a highly anxious-retarded subtype, with slow recovery, a correlation between vasopressin and cortisol, low pre-morbid self-directedness and a positive family history of depression; the other is a subtype with an above-normal plasma vasopressin concentration, an anxious-retarded phenotype without an intensity threshold, correlated vasopressin- and cortisol-concentration, low pre-morbid cooperativeness and a positive family history of depression.

CONCLUSION A multidimensional description of clinical symptoms and personality makes it possible to integrate pathophysiological aspects into new diagnostic concepts.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 50(2008)3, 159-170]

KEY WORDS melancholia, anxiety, retardation, vasopressin, cortisol, family history, personality