

Verrijkt biologisch depressieonderzoek de diagnostiek van depressies?

H.M. VAN PRAAG

SAMENVATTING In 1974 formuleerde ik de verwachting dat biologisch depressieonderzoek zal leiden tot de ontwikkeling van nieuwe antidepressiva met meer selectieve biologische en psychopathologische werkingen dan de bestaande, voorts tot preciezere indicatiestelling van behandeling met antidepressiva en ten slotte tot wat ik genoemd heb 'functionele psychofarmacologie'. Deze verwachtingen zijn grosso modo niet bewaarheid, maar evenmin weerlegd. Hun bestudering was tot nog toe nauwelijks mogelijk, omdat twee ontwikkelingen veel trager zijn verlopen dan ik had gedacht en gehoopt. Ik doel hier ten eerste op de introductie van antidepressiva met een hoge graad van biologische selectiviteit en ten tweede op doelgericht onderzoek om de psychiatrische diagnostiek te verfijnen en los te wikkelen uit het nosologische keurslijf. Deze ontwikkelingen zijn weliswaar traag verlopen, maar fictief gebleken zijn ze niet. Selectieve antidepressiva zijn thans in aantocht en denosologisering van psychiatrische diagnostiek lijkt zich geleidelijk aan toch door te zetten.

Mijn verwachtingen zijn dus niet uitgedoofd; er zit zelfs nieuw leven in. Ik acht het dan ook geen waagstuk ze te handhaven.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 1, 11-18]

TREFWOORDEN biologie en psychiatrische diagnostiek, denosologisering van de psychiatrische diagnostiek, functionalisering van de psychiatrische diagnostiek, receptorspecifieke antidepressiva, verticalisering van de psychiatrische diagnostiek

VERWACHTINGEN

In een artikel, getiteld 'Naar een biochemische typologie van depressie?', dat in 1974 in het Tijdschrift voor Psychiatrie verscheen, werd een drietal verwachtingen geformuleerd (Van Praag 1974). Biologisch onderzoek van gedragsstoornissen zal, zo stelde ik toen, leiden tot: (1) preciezere indicatiestelling van behandeling met psychofarmaca; (2) ontwikkeling van psychofarmaca die biochemisch selectiever zijn dan de bestaande en die daarmee ook meer gericht zullen zijn in therapeutisch opzicht; (3) 'gerichte polyfarmacie', omdat het reëler lijkt pathogenetisch te denken in verstoorde neuronale evenwichten dan in termen van puntvormige laesies. Herstel van evenwicht zal dus vermoedelijk slechts met behulp

van meerdere, in biologisch opzicht gericht werkende farmaca kunnen worden bereikt.

Ik nam de depressie als paradigma. Hoe is het met die verwachtingen gelopen?

VERWACHTING 1: BIOLOGISCH DEPRESSIEONDERZOEK ZAL LEIDEN TOT MEER VERFIJNDE INDICATIESTELLING VAN ANTIDEPRESSIVA

Biologisch depressieonderzoek heeft de indicatiestelling van behandeling met antidepressiva niet verfijnd. Toch was die verwachting gegrond en dat is zij volgens mij nog steeds. Ik meen dat zij niet is uitgekomen omdat twee ontwikkelingen die ik bij het formuleren van die verwachting had verondersteld, zich traag vol-

trekken. Zij zijn echter niet fictief gebleken. De eerste vooronderstelling betreft de ontwikkeling van specifieke agonisten en antagonistische van zeer bepaalde subpopulaties van monoaminen-receptoren, waarmee zeer bepaalde monoaminerge circuits kunnen worden geactiveerd respectievelijk geremd. Hun ontwikkeling is traag verlopen omdat de farmaceutische industrie meer geïnteresseerd is in 'breedspectrum-antidepressiva' teneinde, oneerbiedig uitgedrukt, meerdere vliegen in één klap te kunnen slaan. Er zijn nu echter verschillende receptor-specifieke verbindingen in aantocht, met name voor het serotonerge en dopaminerge systeem. Als voorbeeld noem ik het flibanserine, een volle, postsynaptische 5-HT_{1a}-receptoragonist (Borsini e.a. 1998) (5-HT = 5-hydroxytryptamine = serotonine).

De tweede ontwikkeling die ik had verondersteld, maar die stagneerde, is die van toenevende verfijning van de psychiatrische diagnostiek. Wij waren in de loop der jaren in steeds sterkere mate ontevreden geraakt met het nosologische ziektebegrip (Van Praag & Leijnse 1965; Van Praag e.a. 1975). Dit ziektemodel veronderstelt afzonderlijke, goed van elkaar afgrensbare ziekte-entiteiten die ieder voor zich niet alleen gekenmerkt zouden zijn door een bepaalde symptomatologie en verloop, maar ook door een specifiek onderliggend neurobiologisch substraat. De validiteit van veel van die ziekte-entiteiten was aantoonbaar een zeer beperkte en biologische variabelen bleken er niet of nauwelijks mee te correleren.

Een typisch voorbeeld van de diagnostische aspecificiteit van biologische variabelen in de psychiatrie verschaft het 5-HT-onderzoek bij depressie. Bij sommige depressieve patiënten werden stoornissen vastgesteld in het 5-HT-metabolisme (verminderde concentratie van de 5-HT-metabooliet, 5-hydroxy-indol-azijnzuur in de liquor cerebrosinalis), alsmede in de 5-HT-receptorfunctie (verminderde afgifte van bepaalde hypofysehormonen na belasting met een 5-HT-receptoragonist) (Maes & Meltzer 1995).

Deze afwijkingen bleken echter niet specifiek gekoppeld te zijn aan de diagnose depressie in het algemeen, of aan een van de subtypen van depressie die tegenwoordig worden onderscheiden. Zij bleken bovendien ook binnen andere diagnostische categorieën voor te komen. Derhalve dragen zij niet bij tot een meer nauwkeurige en meer betrouwbare depressiediagnostiek (Van Praag 1996).

Als tweede voorbeeld noem ik de dexamethasonsuppressietest. Non-suppressie van de cortisolsecretie na dexamethasonbelasting werd aanvankelijk karakteristiek geacht voor depressie, met name voor de zogenaamde endogene depressie (Carroll 1982). Dit fenomeen bleek echter voor te komen bij tal van psychiatrische toestandsbeelden (Coppen e.a. 1983). Het houdt zich niet aan nosologische grenzen en draagt derhalve niet bij tot een scherpere depressiediagnostiek. Dit zijn slechts twee voorbeelden uit vele.

Tegenover het nosologische ziektemodel stelden wij het functioneel psychopathologisch denken. Dit behelst een nauwkeurige syndroomanalyse, gevolgd door ontleding van het syndroom in zijn samenstellende bestanddelen, dat wil zeggen het samenstel van psychologische disfuncties waaruit het psychiatrische toestandsbeeld is opgebouwd. Deze disfuncties worden gemeten, waar mogelijk kwantitatief, en vervolgens onderzocht op eventuele correlaties met biologische variabelen (Van Praag e.a. 1987; Van Praag 1990). Psychologische disfuncties worden geacht de elementaire bouwstenen te zijn van psychiatrische toestandsbeelden.

De functionele strategie bleek in tweeërlei opzicht lonend te zijn. De precisie van de diagnostiek wordt er sterk door vergroot en in de tweede plaats bleken biologische variabelen veel beter te correleren met disfunctionerende psychische domeinen dan met categoriaal gedefinieerde ziekte-entiteiten of syndromen als geheel. Wederom twee voorbeelden ter illustratie. Stoornissen in de 5-HT-synthese en 5-HT-receptorfunctie bleken niet, zoals aanvankelijk dus gedacht werd, gecorreleerd aan depressie als

zodanig, maar aan stoornissen in de angst- en de agressieregulatie, ongeacht de diagnose waarbinnen deze stoornissen optreden (Van Praag e.a. 1990). Als tweede voorbeeld noem ik wederom dexamethason-non-suppressie. Dit fenomeen is, zoals gezegd, niet nosologisch, i.c. niet depressiespecifiek, maar er zijn aanwijzingen dat het gekoppeld is aan angstige verwachtingen (Ceulemans e.a. 1985) en negatief affect (Buchanan e.a. 1999), alweer *ongeacht de diagnose*.

Met andere woorden, de genoemde biologische variabelen bleken niet nosologisch of syndroomaal specifiek te zijn, maar *functioneel* specifiek, dat wil zeggen: gekoppeld aan bepaalde disfunctionerende psychologische domeinen. Psychologische disfuncties zijn zelden specifiek voor een bepaalde nosologische categorie, maar snijden dwars door onze nosologische systematiek heen. Het kan in deze zienswijze dan ook geen verwondering wekken dat hetzelfde geldt voor de hiermee corresponderende biologische variabelen.

Met de publicatie van de DSM-III in 1980 kreeg het nosologische denken de wind echter weer krachtig in de zeilen, en wel in die mate, dat het functioneel psychopathologische denken zoals wij dat voorstonden, geheel naar de achtergrond werd gedrongen. Ten langen leste schijnt het tij nu toch te keren. Een toenemend aantal (biologische) onderzoekers verlaat het starre nosologische ziektemodel en richt zich op psychologische disfuncties als het mogelijke gedragscorrelaat van neuronale disfuncties. Dit type onderzoek verschaft de zoektocht naar nieuwe, innoverende psychofarmaca krachtige impulsen.

Ik verwacht, op basis van de uitkomsten van humane en dierexperimenten, dat selectief (monoaminerg) aangrijpende farmaca een zeer gerichte regulerende werking zullen blijken uit te oefenen op zeer bepaalde disfunctionerende psychologische domeinen: postsynaptische serotonine_{1A}-receptoragonisten bijvoorbeeld op gestoorde stemmingsregulatie (Van Praag 1996; Bell & Hobson 1994; Borsini e.a. 1998); presynapti-

sche serotonine_{1D}-receptorantagonisten op verhoogde agressiviteit (Miczek e.a. 1994; Joppa e.a. 1997; Miczek, persoonlijke mededeling) en agonisten van de groep van dopamine₂-receptoren op inertie en inactiviteit (Sanger e.a. 1999; Emiliën e.a. 1999; Tarazi & Baldessarini 1999). Daarmee zou het biologische depressieonderzoek belangrijke bijdragen gaan leveren aan optimalisering van de indicatiestelling van (vooralsnog toekomstige) antidepressiva.

VERWACHTING 2: INTOCHT VAN SELECTIEVE ANTIDEPRESSIVA

Zoals ik hiervoor al besprak, is de verwachting dat selectieve antidepressiva ontwikkeld zouden gaan worden maar voor een zeer bescheiden deel bewaarheid. De selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en de selectieve monoamine-oxidase-(MAO-)remmers vertegenwoordigen die bescheiden progressie. SSRI's beïnvloeden het serotoninesysteem selectiever dan tricyclische antidepressiva, maar inunderen dit systeem nog steeds in z'n geheel met transmittor. Selectieve MAO-remmers remmen het MAO-A-iso-enzym selectief. Dit is een verbetering, omdat de afbraak van bloeddrukverhogende aminen nu niet meer wordt geremd. De afbraak van serotonine, noradrenaline en dopamine wordt echter ook door MAO-A-remmers geblokkeerd. In dit opzicht is van selectiviteit geen sprake. Zoals gezegd, zijn verbindingen die zich selectief hechten aan zeer bepaalde monoaminereceptoren nu echter in aantocht, en de hypothese dat zij zich ook in psychopathologisch en therapeutisch opzicht selectiever zullen betonen dan de bestaande antidepressiva, zal dus binnenkort kunnen worden getoetst.

Ten aanzien van de laatste uitspraak moet echter een voorbehoud worden gemaakt. De manier waarop wij tegenwoordig diagnostiseren, die zo sterk beïnvloed is door het vigerende DSM-systeem, zal belemmerend werken op het onderzoek naar psychopathologische specificiteit van verbindingen met hoge biologische spe-

cificiteit. Ik doel op de volgende diagnostische tekortkomingen (Van Praag 1997):

- Gebrek aan syndromale precisie. Voor een bepaalde diagnose zijn x uit een serie van y symptomen vereist, om het even welke. Eén en dezelfde diagnose dekt dus een reeks van syndromen. Een diagnose als depressieve stoornis of dysthymie geeft dus nauwelijks informatie over de samenstelling van het depressieve syndroom dat bij een bepaalde patiënt wordt vastgesteld.

- Door het enorme aantal diagnoses dat in de DSM-III werd geïntroduceerd en dat in de daaropvolgende edities nog aanzienlijk werd uitgebreid, is het probleem van comorbiditeit sterk uitgegroot. Psychiatrische patiënten voldoen in overgrote meerderheid aan de criteria voor meerdere As I- en As II-diagnosen. Bij psychofarmacologisch onderzoek is het vaak moeilijk uit te maken welke van die aandoeningen (of componenten van die aandoeningen) op het onderzochte middel reageren.

- Markers die de grens aanduiden tussen ellende, verdriet, het hebben van zorgen enerzijds en depressie anderzijds, zijn niet voorhanden en er wordt nauwelijks onderzoek naar gedaan. Toch is dit gegeven van eminent belang voor de psychofarmacologie. Zonder dat kan een onderzoeksgroep gemakkelijk zijn samengesteld uit lijdende aan depressie en normale individuen in nood. Antidepressiva verhelpen geen verdriet en doen zorgen niet verbleken. Een dergelijke menggroep zal de resultaten van een effectonderzoek met antidepressiva sterk verdunnen.

- Ten slotte nog dit. Biologische criteria worden niet of nauwelijks gebruikt als inclusiecriteria bij onderzoek van nieuwe antidepressiva. Dit belemmert onderzoek naar hun mogelijke psychopathologische specificiteit. Zo zou het bijvoorbeeld voor de hand hebben gelegen in een onderzoek naar de antidepressieve kwaliteiten van een min of meer selectieve 5-HT_{1a}-agonist als ipsaperon, patiënten te includeren met en patiënten zonder aantoonbare centrale serotonineafwijkingen, zoals een verlaagde liquorconcentratie van 5-hydroxy-indol-azijnzuur

(aanwijzing voor verminderde serotoninestofwisseling) en verzwakte prolactinerespons na belasting met ipsaperon (aanwijzing voor hyposensitiviteit van 5-HT_{1a}-receptoren).

Nauwkeurige definiëring van het syndroom (dan wel de syndromen) die de patiënt vertoont, gevolgd door hun functioneel psychopathologische analyse, is een diagnostische voorwaarde voor vruchtbaar onderzoek naar de mogelijke psychopathologische specificiteit van biologisch specifieke verbindingen. Met dit voorbehoud wil ik ook de tweede verwachting handhaven.

VERWACHTING 3: 'GERICHTE POLYFARMACIE'

De verwachting dat de psychiatrie zich zal gaan oriënteren op 'gerichte polyfarmacie' is niet bewaarheid. Wat moet precies onder het begrip 'gerichte polyfarmacie' worden verstaan? Het duidt op het gelijktijdig toedienen van verschillende farmaca bij één en hetzelfde ziektebeeld; farmaca die ieder voor zich een hoge mate van biologische specificiteit bezitten en waarvan derhalve verwacht wordt dat zij zeer bepaalde disfunctionerende psychologische domeinen zullen reguleren. Met 'gerichte polyfarmacie' zouden de voornaamste psychische disfuncties waaruit het toestandsbeeld is opgebouwd, gericht worden bestreden.

Een dergelijke aanpak is in de geneeskunde niet onbekend. Zo behandelt de cardioloog niet het hartinfarct als zodanig, maar de functionele gevolgen hiervan, en dat met verschillende farmaca die gelijktijdig worden toegediend. Dit is een typisch voorbeeld van wat ik versta onder 'gerichte polyfarmacie'.

Ook ten aanzien van deze verwachting geldt weer dat zij niet weerlegd is, maar niet is onderzocht bij gebrek aan biologisch selectieve antidepressiva en aan een diagnostisch systeem met het benodigde 'oplossende vermogen'.

Er bestaat nog een derde reden waarom deze kwestie nog open is. Zij is wederom diagnostisch

van aard. Ik herhaal, de invoering van de DSM-III heeft de psychiatrische diagnostiek betrouwbaarder gemaakt, maar ook grover. De psychiatrische diagnostiek is thans horizontaal gericht; symptomen worden geteld en eenvoudig in een horizontaal vlak geplaatst, alsof ze alle hetzelfde diagnostische gewicht zouden bezitten. Dit is echter hoogst onaannemelijk. Veel waarschijnlijker is het dat bepaalde symptomen meer gewicht in de schaal leggen voor een bepaalde diagnose dan andere. Als analogie: voor het vaststellen van een pneumonie is het verschijnsel dyspnoe van meer belang dan het symptoom vermoeidheid. Voor het stellen van een psychiatrische diagnose zijn, in principe, de primaire symptomen doorslaggevend; dat zijn de symptomen die rechtstreeks met het onderliggende neurobiologische substraat samenhangen. De hiervan afgeleide verschijnselen, die secundair kunnen worden genoemd, zijn van meer ondergeschikt belang. Een doelgerichte biologische behandeling richt zich op het substraat zelf of, als dat niet mogelijk is, op de primaire symptomen.

‘Gerichte polyfarmacie’ houdt niet in dat alle componenten van een gegeven toestandsbeeld ieder afzonderlijk met een farmacon zullen worden behandeld; het houdt wel in dat de primaire psychologische disfuncties ieder voor zich met selectief werkende farmaca zullen worden bestreden.

Bestudering van het theorema van de gerichte polyfarmacie dient dus hand in hand te gaan met wat ik verticaliseringsonderzoek genoemd heb: onderzoek gericht op het rangschikken van psychiatrische ziekteverschijnselen naar hun relatie tot het biologische substraat.

Geverticaliseerde psychiatrische diagnostiek en daarop geënte behandeling – de ontwikkeling dus van functionele psychofarmacologie – zijn geen hersenschimmen. Dit demonstreert het diagnostische concept van de seCA-depressie (stressor-geprecipiteerde, cortisol-geïnitieerde, serotonine-gerelateerde, angst/agressie-geïnduceerde depressie) dat wij onlangs hebben afgegrensd (Van Praag 1997). Dit (vooralsnog hypo-

thetische) begrip is op verschillende niveaus gedefinieerd:

Psychopathologisch. Stoornissen in de angst- en agressieregulatie worden geacht de voorlopers en gangmakers te zijn van de depressie, terwijl stemmingsdaling een secundair verschijnsel is.

Biologisch. In het bijzonder bij dit depressie-type komen bepaalde (gedefinieerde) stoornissen voor in de serotoninehuishouding en deze worden geacht ten grondslag te liggen aan de verstoorde angst- en agressieregulatie.

Therapeutisch. Dit ziektebeeld zou idealiter niet behandeld moeten worden met een antidepressivum in de gebruikelijke betekenis van dit woord, maar met een anxiolyticum en/of serenicum (agressieregulerende stof) die de angst- en agressiehuishouding reguleren via normalisering van serotonerge circuits. Regulering van de angst- en agressiehuishouding zou in tweede instantie leiden tot normalisering van de stemming.

Het concept van de seCA-depressie is een typisch product van een gefunctionaliseerde en geverticaliseerde psychiatrische diagnostiek.

We zijn op weg naar ‘gerichte polyfarmacie’ (ik spreek thans liever van functionele psychofarmacologie); ik ben die verwachting blijven koesteren, en meer nog: ik heb getracht en zal blijven trachten haar te actualiseren.

CONCLUSIES

De verwachtingen De verwachtingen die ik zo’n 25 jaar geleden formuleerde over ontwikkelingen in de farmacotherapie van depressies, zijn niet of maar zeer ten dele bewaarheid. Ze zijn niet weerlegd, maar nauwelijks onderzocht. Zij hebben de tijd niet mee gehad, in die zin dat de ontwikkelingen die ik bij hun formulering had verondersteld, zich in een zeer traag tempo voltrekken. Gestremd zijn zij echter niet.

Traag is in de eerste plaats de ontwikkeling van receptorspecifieke farmaca geweest. Hiervan

is tot dusverre geen enkele geïntroduceerd. Dit had wel gekund, maar de farmaceutische industrie was meer geïnteresseerd in 'breed-spectrum-antidepressiva'. Nu zijn ze echter eindelijk in aantocht.

Traag, veel trager dan ik had gehoopt, voltrekt zich in de tweede plaats de denosologisering en functionalisering van de psychiatrische diagnostiek. De invoering van de derde editie van de DSM leidde tot een neonosologisch reveil. Het vinden van markers en uiteindelijk oorzaken van nosologische entiteiten kwam centraal te staan. De idee dat onderzoek naar biologische determinanten van disfunctionerende psychologische domeinen een complementaire en wellicht productievere weg zou kunnen zijn voor de biologische psychiatrie, vond weinig weerklank. Trouwens, bij gebrek aan een gefunctionaliseerde psychiatrische diagnostiek was onderzoek naar de relatie van psychologische disfuncties met bepaalde biologische variabelen (verticaliseringsonderzoek) nauwelijks mogelijk. Er is thans echter een kentering gaande. Vooral bij biologische onderzoekers begint het functionele ziektebegrip ingang te vinden. Ik geloof niet dat dit *wishful thinking* is.

Het komt dus hierop neer dat het nog te vroeg is voor een uitspraak of de verwachtingen die ik in 1974 formuleerde reëel of fictief waren. Ik blijf goede hoop houden dat het eerste het geval zal blijken te zijn (Van Praag 1998).

De balans Resteert ten slotte de algemene vraag, wat de enorme hoeveelheid fundamenteel klinisch en preklinisch hersenen- en gedragsonderzoek dat sinds de jaren vijftig is verricht, in diagnostisch en therapeutisch opzicht heeft opgeleverd voor de psychiatrische praktijk.

Diagnostisch vooralsnog bijzonder weinig. Bij geen enkele psychiatrische diagnose – behalve die van de dementieën – spelen biologische variabelen een rol van betekenis. Ik meen dat het nosologische ziektemodel dat de psychiatrie sinds jaar en dag krampachtig beheerst, de hoofdoorzaak is van deze teleurstellende stand

van zaken. Biologisch onderzoek in de psychiatrie is jarenlang gericht geweest op nosologische entiteiten: op schizofrenie, op 'major depression' (depressieve stoornis), op dysthymie en vele, vele andere entiteiten. De naam 'entiteit' dragen de meeste echter ten onrechte. Deze zogenaamde entiteiten zijn in feite bassins van heterogene syndromen, die bovendien sterk overlappen met naburige 'entiteiten' (het fenomeen van de zogeheten comorbiditeit). Hun validiteit is twijfelachtig en dikwijls ook slecht onderzocht. Het ligt niet voor de hand dat voor dergelijke pseudo-entiteiten 'markers' zullen worden gevonden, of dat zal blijken dat zij gedragen worden door een eenduidige pathofysiologie.

De functioneel psychopathologische beschouwingswijze biedt echter vruchtbare perspectieven voor het onderzoek naar de relatie tussen gestoorde hersenfunctie en gestoord gedrag. Ik ben dus optimistisch over de toekomst.

Therapeutisch staan we, naar ik meen, voor een doorbraak. Aan de weg van de klinische psychofarmacologie stond het toeval. Zelfs serendipiteit moet aan de ontdekking van het antidepressieve, het antipsychotische, het anxiolytische en het stemmingsstabiliserende principe worden onzegd. Nog vele jaren daarna werd dit veld door het toeval beheerst. Nieuwe farmaca werden ontwikkeld door het willekeurig variëren van bestaande chemische grondstructuren en bestaande farmacologische werkingsmechanismen. De SSRI's betekenden een fundamentele koerswijziging. Hun ontwikkeling werd mede bepaald door klinisch onderzoek dat een verband aannemelijk maakte tussen het ontstaan van bepaalde vormen van depressie en bepaalde stoornissen in de 5-HT-huishouding.

De kennis van de relaties tussen gestoorde hersenfuncties en gestoord gedrag, ofschoon altijd nog zeer beperkt, is thans echter dusdanig toegenomen dat het mogelijk is geworden gericht te zoeken naar verbindingen die specifieke neuronale functies op een bepaalde manier beïnvloeden, in de verwachting dat hiermee bepaalde psychologische disfuncties gericht zul-

len kunnen worden bestreden.

Wij zijn op weg naar een doelgerichte, functionele psychofarmacologie. Ook in dit opzicht durf ik mijzelf een optimist te noemen.

LITERATUUR

- Bell, R., & Hobson, H. (1994). 5-HT_{1a} receptor influences on rodent social and agonistic behavior: A review and empirical study. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 18, 325-338.
- Borsini, F., Brambilla, A., Ceci, A., e.a. (1998). Flibanerin. *Drugs of the Future*, 23, 9-16.
- Buchanan, T.W., al'Absi, M., & Lovallo, W.R. (1999). Cortisol fluctuates with increases and decreases in negative affect. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 227-241.
- Carroll, B.J. (1982). The dexamethasone suppression test for melancholia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 292-304.
- Ceulemans, D.L.S., Westenberg, H.G.M., & van Praag, H.M. (1985). The effect of stress on dexamethasone suppression test. *Psychiatry Research*, 14, 189-195.
- Coppen, A., Abou-Saleh, M., Millin, P., e.a. (1983). Dexamethasone suppression test in depression and other psychiatric illness. *British Journal of Psychiatry*, 142, 498-504.
- Emilien, G., Maloteaux, J.M., Geurts, M., e.a. (1999). Dopamine receptors and schizophrenia: Contributions of molecular genetics and clinical neuropsychology. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2, 197-227.
- Joppa, M.A., Rowe, R.K., & Meisel, R.L. (1997). Effects of serotonin 1A of 1B receptor agonists on social aggression in male and female Syrian hamsters. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 58, 349-353.
- Maes, M., & Meltzer, H. (1995). The serotonin hypothesis of depression. In F.E. Bloom & D.J. Kupfer (red.), *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York: Raven Press.
- Miczek, K.A., Weerts, E., Haney, M., e.a. (1994). Neurobiological mechanisms controlling aggression: Preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 18, 97-110.
- Praag, H.M. van, & Leijne, B. (1965). Neubewertung des Syndroms. Skizze einer funktionellen Pathologie. *Psychiatry Neurology Neurochirurgie*, 68, 50-66.
- Praag, H.M. van (1974). Naar een biochemische typologie van depressies? *Nederlands Tijdschrift voor Psychiatrie*, 3/4, 259-277.
- Praag, H.M. van, Korf, J., Lakke, J.P.W.F., e.a. (1975). Dopamine metabolism in depression, psychoses and Parkinson's disease: The problem of the specificity of biological variables in behaviour disorders. *Psychological Medicine*, 5, 138-146.
- Praag, H.M. van, Kahn, R., Asnis, G.M., e.a. (1987). Denosologization of biological psychiatry or The specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders. *Journal of Affective Disorders*, 13, 1-8.
- Praag, H.M. van (1990). Two-tier diagnosing in psychiatry. *Psychiatry Research*, 34, 1-11.
- Praag, H.M. van, Asnis, G.M., Kahn, R.S., e.a. (1990). Monoamines and abnormal behavior. A multi-aminergic perspective. *British Journal of Psychiatry*, 157, 723-734.
- Praag, H.M. van (1996). 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 (1997). Over the mainstream: Diagnostic requirements for biological psychiatric research. *Psychiatry Research*, 72, 201-212.
- Praag, H.M. van (1998). *Voorbij de hoofdstroom. Over de wetenschappelijke ankerpunten van een psychiatrische loopbaan*. Amsterdam: Uitgeverij De Balans.
- Sanger, D.J., Perrault, J., Depoortere, R., e.a. (1999). Using drug discrimination in rats to investigate the pharmacology of dopamine D₃ receptors. In T. Palomo, R.J. Beninger & T. Archer (red.), *Interactive monoaminergic disorders* (pp. 481-498). Madrid: Editorial Sintesis.
- Tarazi, F.I., & Baldessarini, R.J. (1999). Brain dopamine D₄ receptors: Basic and clinical status. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2, 41-58.

AUTEUR

H.M. VAN PRAAG is wetenschappelijk adviseur van de afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht, en van het Hersenen- en Gedragsinstituut van de Universiteit van Maastricht.

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

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-9-1999.

SUMMARY Does biological depression research enrich the diagnosis of depression? – H.M. van Praag – In 1974 I formulated the expectation that biological depression research will lead to new, innovative antidepressants with a much greater biological and thus psychopathological specificity than the ones available; that such research would specify indications for antidepressants and ultimately would lead to what I have called ‘functional psychopharmacology’.

Those expectations have grosso modo not materialized, but they have not been refuted either. Rather it was impossible to study them, because two developments came about much more slowly than I had thought and hoped for.

I am referring to the development of antidepressants with a high degree of biological selectivity and to research aimed at sophistication of psychiatric diagnosing and its release from the nosological strait-jacket. Though slow in occurring, those expected trends have not been shown to be fictitious. Indeed, selective antidepressants are now advancing and denosologisation of psychiatric diagnosing is gradually carried into effect, at least among (some) biological researchers.

Thus my expectations have not come true. Yet they are not quenched either; they show even signs of new life. I consider it no bold venture to uphold them.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 1, 11-18]

KEYWORDS biology and psychiatric diagnosing, denosologisation of psychiatric diagnosis, functionalisation of psychiatric diagnosis, receptor-specific antidepressants, verticalisation of psychiatric diagnosis