



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Towards an improvement of the differentiation of depressive disorders. A multidimensional approach**

Winter, R.F.P. de

### **Citation**

Winter, R. F. P. de. (2009, December 3). *Towards an improvement of the differentiation of depressive disorders. A multidimensional approach.*

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14479>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14479>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Nederlandse Samenvatting

## Hoofdstuk 1, Inleiding

Een klassieke indeling van de depressieve stoornis is die in endogene depressie, waarvan gesuggereerd wordt dat het meer van “binnenuit” zal worden veroorzaakt en exogene depressie, welke meer van “buitenaf” zou worden veroorzaakt.

Er wordt verondersteld dat het endogene subtype vaker samen zal gaan met biologische afwijkingen en een genetische predispositie. Ook wordt gesuggereerd dat het endogene subtype minder vaak voorafgegaan wordt door diverse vormen van stress of een verstoorde persoonlijkheidsontwikkeling.

Het endogene subtype wordt in het huidige meest gebruikte classificatie systeem voor psychiatrische ziekten, de Diagnostic Statistical Manual (DSM), het beste benaderd door het melancholische (= vitale) subtype. Het melancholische subtype volgens de DSM heeft echter weinig sterke consistente valideringskenmerken en er is overlap met andere psychiatrische ziekten. De huidige wijze van classificeren, met de DSM, middels een categoriale dichotome wijze (aan- of afwezig zijn van een stoornis) lijkt een belemmering te zijn voor de ontwikkeling van onder andere een meer biologisch gevalideerde diagnostiek bij depressie.

Het centrale uitgangspunt van dit proefschrift is dat een andere benadering dan de huidige categoriale diagnostiek van psychiatrische ziekten een oplossing zal kunnen bieden voor dit probleem. Karl Jaspers, psychiater en filosoof, heeft voor de 2<sup>e</sup> wereldoorlog een theoretisch model ontwikkeld, waarbij hij psychiatrische ziekten beschreef als verschijningsvormen, welke ontstonden door de interactie van het beïnvloedend milieu en de erfelijkheid. De variatie van deze verschijningsvormen (=fenotypen) ontstonden in zijn opinie door verschillende mengingen van onderliggende basale symptoomdimensies. Verschillende onderzoekers hebben onderzoek gedaan naar deze basale symptoomdimensies. De uitkomsten van deze onderzoeken hebben uiteindelijk geen gevolgen gehad voor de wijze van diagnostiek in de Psychiatrie.

Gebaseerd op het theoretische model van Karl Jaspers hebben we onderzocht of het mogelijk was om, uitgaande van het melancholisch subtype, binnen de depressieve stoornis te differentiëren, met gebruikmaking van basale symptoomdimensies.

Met de Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS), een semi-gestandaardiseerd psychiatrisch diagnostisch interview, is eerder bij een psychiatrische patiëntengroep met verschillende psychiatrische aandoeningen (depressie, psychotische stoornissen, angststoornissen etc.) onderzoek verricht naar het bestaan van basale symptoomdimensies. Er werden zes basale symptoomdimensies van psychopathologie gevonden:

- 1) emotionele ontregeling
- 2) motivationele remming,
- 3) motivationele ontremming,
- 4) autonome dysregulatie,
- 5) perceptuele desintegratie en
- 6) desintegratie van het gedrag.

Met behulp van deze dimensies werd in een eerste stap de samenstelling van het melancholische subtype volgens de DSM-IV onderzocht. Vervolgens werd onderzocht of een gevonden differentiatie een sterkere empirische onderbouwing heeft met externe

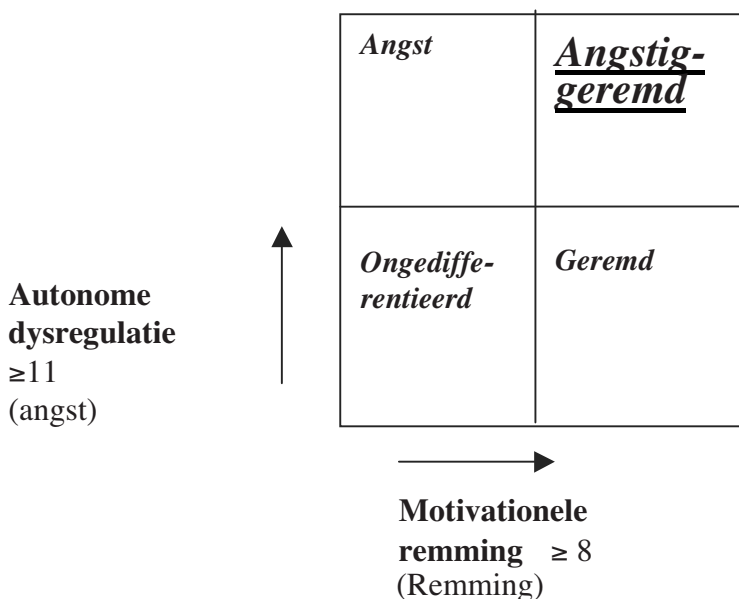
valideringskenmerken. We gebruikten daartoe het model van Robins & Guze voor de validering. Dit model onderscheidt de volgende valideringsniveaus:

- 1) de klinische beschrijving - met fenotype,
- 2) familieonderzoek,
- 3) laboratorium bevindingen,
- 4) uitkomstonderzoek,
- 5) persoonlijkheid en stressfactoren als onderscheidbare gebieden

Het melancholische subtype bleek gekenmerkt te zijn door de interactie tussen scores op de dimensies autonome ontregeling (Angst) en motivationele inhibitie (Remming). Het bleek dat het melancholische subtype een relatie had met de combinatie van hoge (boven de mediaan) scores voor angst en remming. Vanuit deze 2 dimensies werden 4 (multidimensionele) subcategorieën geconstrueerd. Op basis van deze twee hoge dimensie scores werden 4 subgroepen gecreëerd. In verband met de overlap van hoge scores van angst en remming met het melancholische subtype, lag de nadruk van dit onderzoek op de hoog angstig-geremde subgroep in het rechterboven quadrant (**Figuur 1**). We suggereerden dat deze subgroep een herdefinitie zou kunnen zijn van het melancholische subtype.

In de hoofdstukken 2 t/m 5 worden van het nieuwe multidimensionele subtype, hoog angstig-geremde depressie, de diverse valideringsniveaus verder uitgewerkt. Hoofdstuk 6&7 beschrijven een herziening van dit subtype.

Figuur 1: Vier dimensionele kwadrant van angst en remming



## *Het hoog angstig-geremde subtype*

### **Hoofdstuk 2, Het hoog angstig-geremde subtype als fenotype en de relatie met familiair voorkomen van depressie.**

We beschouwden het hoog angstig-geremde subtype als een herdefinitie van het melancholische subtype en hypothesiseerden we dat dit subtype of fenotype hogere externe validiteit zou hebben dan het melancholische subtype volgens de DSM-IV, wat zich in deze validatiestap zou tonen in een sterkere relatie met familiair voorkomen van depressie. Voor het beoordelen van familiair voorkomen van depressie gebruikten we de Family History Research Diagnostic Criteria voor depressie (FH-RDC) bij eerstegraads familieleden. Van alle patiënten voldeed 47.2 procent aan criteria voor een positieve familieanamnese. Van de patiënten met het melancholische subtype volgens de DSM-IV, voldeed 54.8% en van de hoog-angstig geremde subgroep voldeed 64.5% aan de criteria voor een positieve familieanamnese. Na correctie waren alleen nog patiënten met het hoog angstig-geremde subtype significant gerelateerd aan een positieve familieanamnese voor depressie.

### **Hoofdstuk 3, Laboratorium bevindingen**

In dit hoofdstuk werd de valideringsstap met betrekking tot laboratoriumuitkomsten beschreven. Als uitkomstmaten kozen we voor het hormoon plasma cortisol en het neuropeptide plasma Arginine Vasopressine (AVP). Eerder is gevonden dat depressie in het endogene spectrum (dus ook volgens de DSM) werd gekenmerkt door een veranderende sturing van de Hypothalamus-Hypofyse-Bijnieras (HHB-as) met als centrale hormoon cortisol. AVP lijkt een belangrijke rol te spelen bij de biologische ontregeling van affectieve stoornissen. De stof heeft een modulerende rol op de HHB-as en bij stress zijn er aanwijzingen dat er een verhoging van de productie plaatsvindt. Sturing van de modulerende werking van AVP op de HHB-as wordt dan ook van belang gezien bij de toekomstige ontwikkeling van de farmacologische behandeling van depressie.

De hoog angstig-geremde subgroep vertoonde een significant verhoogd plasma AVP. De melancholische subgroep liet geen verhoogd AVP zien. Verder vonden we binnen de gehele patiëntengroep een significante correlatie tussen cortisol en AVP, waarbij de hoog angstig geremde subgroep de sterkste correlatie vertoonde.

### **Hoofdstuk 4, Uitkomst-onderzoek**

In dit hoofdstuk beschrijven we de follow-up en lange termijn uitkomst. Er waren 7 meetmomenten over twee jaar. Als uitkomstmaat gebruikten we internationaal geaccepteerde criteria voor volledige remissie. Alleen de hoog angstig-geremde subgroep vertoonde een significant langere duur tot volledige remissie. Onafhankelijk gaven de dimensies angst en remming geen verschil in het beloop. Met deze valideringsstap toonde we aan dat de hoog angstig-geremde subgroep zich differentieert door een langer durend herstel.

### **Hoofdstuk 5, De klinische beschrijving met persoonlijkheid**

Een traditionele visie is dat voorafgaande aan depressie, “bij normale toestand”, endogene depressie, in tegenstelling tot exogene depressie, zal samengaan met een normale

persoonlijheidsstructuur. Tijdens volledig herstel van een depressie zal er dan, bij het ontbreken van restverschijnselen, wederom dezelfde persoonlijkheidstoestand zichtbaar zijn als dat deze was voor de ziekte. Bij de hoog angstig-geremde subgroep zal er, “als herdefinitie” van endogene depressie, dus hypothetisch sprake kunnen zijn van een normale persoonlijkheid. Er is echter nog nooit op een empirische wijze aangetoond dat endogene depressie minder vaak zal samengaan met een afwijkende persoonlijkheid.

Om de hypothese te toetsen hebben we in dit hoofdstuk gebruik gemaakt van het persoonlijkheidsmodel van Robert Cloninger, de Temperament and Character Inventory (TCI). De karakterschalen verwijzen naar dimensies, welke de persoonlijke en sociale effectiviteit beïnvloeden en geassocieerd zijn met het verwerven van een bewust zelfconcept. De dimensies ontwikkelen zich, door diverse psychologische en sociale factoren in combinatie met diverse interne factoren, tot de volwassen leeftijd. De temperamentschalen meten die aspecten van de persoonlijkheid, die waarschijnlijk erfelijk beïnvloed worden, automatisch zijn, onbewust de leerprocessen beïnvloeden en al vroeg in de kinderjaren geobserveerd kunnen worden. Er zijn in dit model drie karakterdimensies; Coöperativiteit (Cooperativeness, CO), Zelfstuurbaarheid (Self-directedness, SD) en Zelftranscendentie (Self-transcendence, ST), en vier temperament dimensies; Prikkelzoekend (Novelty-seeking, NA), Leedvermijdend (Harm-avoidance, HA), Sociaalgericht (Reward-dependence, RD) en Volhardend (Persistence, PER). Verschillende studies hebben aangetoond dat de aanwezigheid van een DSM persoonlijkheidstoornis voorspeld kan worden door lage scores van de karakterdimensies SD en CO. Gedurende depressie vertoonde de gehele groep patiënten in vergelijking met een “gezonde” controlegroep een sterk verhoogde HA en sterk verlaagde SD. Gedurende depressie was er geen duidelijk onderscheid tussen de patiënten met angstig geremde depressie en de andere patiënten met een depressie. Na 2 jaar beloop was er bij de gehele groep van patiënten tijdens volledige remissie een sterk verhoogde HA en een verlaagde ST ten opzichte van de controlegroep. De hoog angstig-geremde subgroep had gedurende remissie een verhoogde HA en een verlaagde SD in vergelijking met de controlegroep. De melancholische subgroep had gedurende remissie alleen een verhoogde HA. De angstig geremde subgroep differentieert zich dus gedurende remissie, met een lagere SD. Voorzichtig kan worden geconcludeerd dat het subtype, als herdefinitie van endogene depressie, in tegenstelling tot de eerder genoemde traditionele visie, juist een verhoogde kans heeft op een afwijkende persoonlijkheid.

## ***Herziening van het mutidimensionele hoog angstig-geremde subtype***

### **Hoofdstuk 6, Validering van een subtype gebaseerd op hoog AVP met familiair voorkomen en dimensies van angst en remming als mengvorm.**

Robins & Guze hebben bij de ontwikkeling van hun valideringsmodel geopperd dat verdere positieve ontwikkelingen van de diagnostiek waarschijnlijk leiden tot betere extern gevalideerde psychiatrische ziektebeelden. Dit zou vervolgens resulteren in verbeterde afgrenzingen van de ziektebeelden. Vervolgens zal dit weer kunnen leiden tot verdere verbeteringen in de kennis van relaties met externe parameters. De verbetering van deze kennis zal dan eveneens weer positief kunnen bijdragen aan een verdere externe validering. Er zou dus een positieve cyclus gevormd kunnen worden, waardoor de kennis en de inzichten van psychiatrische ziektebeelden steeds meer kunnen gaan toenemen.

De vorming van het dichotome, hoog angstig-geremde subtype was een eerste stap van onderzoek. Doordat we scores van de dimensies angst en remming redelijk grof dichotomiseerden, was er de vraag of we op deze manier geen verlies van informatie kregen.

Bij statistische analyse bleek dat depressie met boven-normaal plasma AVP een significant hogere correlatie van angst met remming vertoonde dan de subgroep met normaal AVP. Deze bevinding kon betekenen dat patiënten met hoog AVP een meer variabele mengvorm van angst en remming zonder minimumintensiteit zouden kunnen hebben, dit was reden om het fenotype met een hoog AVP verder te onderzoeken.

We vonden eveneens een verhoogd familiair voorkomen van depressie bij patiënten met bovennormaal plasma AVP. In deze analyse verloor de hoog angstig-geremde subgroep de relatie met een verhoogd AVP, indien we corrigeerden voor dosishoogte van antipsychoticagebruik.

## **Hoofdstuk 7, Validering van een subgroep gebaseerd op hoog AVP met persoonlijkheid**

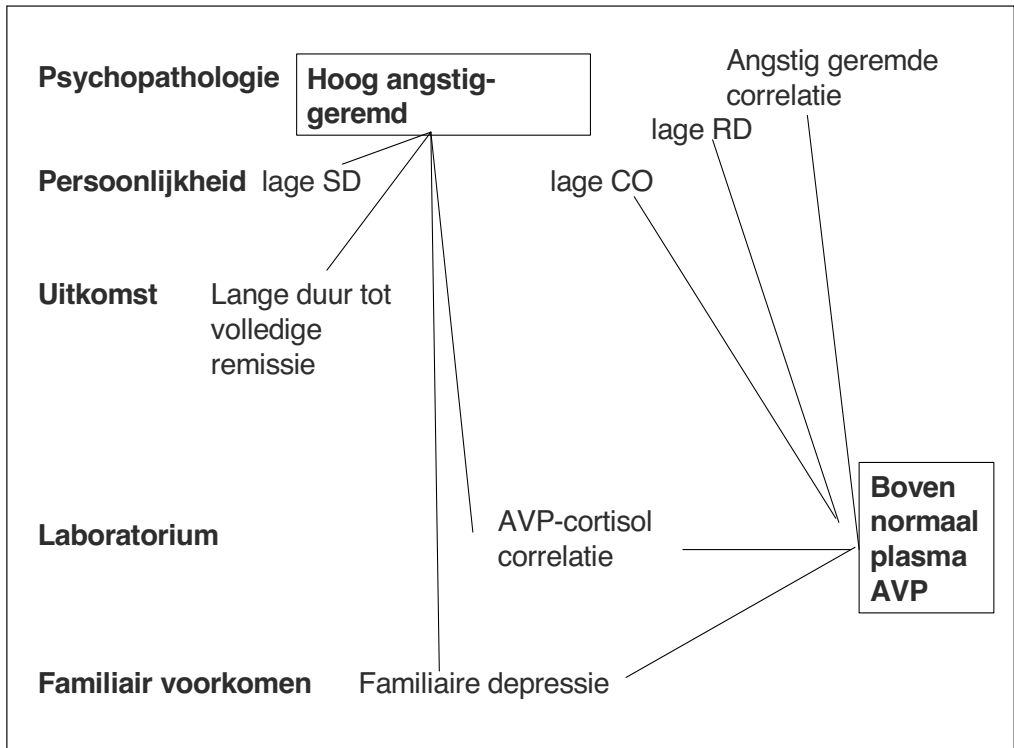
In dit hoofdstuk werd net als bij hoofdstuk 5, voor relaties tussen de subgroep met bovennormale AVP en de persoonlijkheid, gebruik gemaakt van de TCI. Bij het persoonlijkheidsonderzoek met de TCI vonden we dat de subgroep met bovennormale AVP een lagere reward-dependence (RD) en coöperativiteit (CO) had tijdens depressie. De lage CO bleef bestaan tijdens het beloop over 2 jaar bij herstel van depressie. De subgroep met bovennormale AVP had dus eveneens een afwijkende karakterdimensie tijdens remissie.

Bij het belooponderzoek vonden we bij de subgroep met bovennormale AVP geen veranderde relatie met de uitkomst.

## **Conclusie en toekomstig onderzoek**

Bij de zoektocht naar een multidimensionele herziening van het melancholische subtype, hebben we een aantal verbeteringen gevonden voor de differentiatie van het endogene spectrum bij de depressieve stoornis (**Figuur 2**).

De dichotoom gevormde, hoge angstig geremde subgroep kenmerkte zich in eerste instantie door een verhoogd AVP, een sterke correlatie tussen cortisol en AVP, vaker familiair voorkomen van depressie en een langere duur tot herstel en met één afwijkende karakterdimensie. In een 2<sup>e</sup> stap vonden we een subcategorie met boven-normaal plasma AVP. Dit bleek een grotendeels familiair bepaalde depressieve subcategorie, welke zich verder kenmerkte door een menging van angst en remming, uitgedrukt in een significante correlatie tussen de dimensies angst en remming, een specifieke verlaagde temperamentdimensie en karakterdimensie tijdens depressie, waarbij voor deze subgroep één onderscheidende verlaagde karakterdimensie bleef bestaan bij remissie.



**Figuur 2** Samenvatting van de externe validatie van de hoog angstig-geremde subgroep en de subgroep met boven normaal plasma AVP. Vijf niveaus van onderzoek: psychopathologie (fenotype), persoonlijkheid, uitkomst, laboratorium en familiair voorkomen. (SD = Self-directedness; CO = Cooperativeness; RD = Reward-dependence; Angstig-geremde correlatie = Angstig-geremde fenotype zonder intensiteitscriteria)(naar J.G. Goekoop 2009)



In vergelijking met de melancholische subtypering volgens DSM-IV blijkt de fenotypering op basis van een tweedimensionele beschrijving een subdifferentiatie van depressie mogelijk te maken met een hogere validiteit. De theoretische betekenis van deze serie onderzoeken is dan ook dat blijkt dat een multidimensionele fenotypering een oplossing kan bieden voor de belemmering, die de DSM fenotypering vormt voor een externe validering.

Vanuit deze multidimensionele gevormde subgroepen en/of fenotypen zal verder biologisch, genetisch, beeldvormend en/of farmacologisch onderzoek meer kunnen opleveren dan de minder goed gevalideerde subgroepen, welke zijn gecategoriseerd volgens de DSM. Ook is er waarschijnlijk meer aansluiting met de modellen, welke worden gebruikt in het proefdieronderzoek.

De hoge AVP-cortisol correlatie zonder significante verhoogd AVP concentratie bij het hoog angstig geremde subtype kan het gevolg zijn van een verhoogd voorkomen van de V1b receptor in de hypofyse, dit veroorzaakt door langdurige stress en een familiale kwetsbaarheid. Het boven normale plasma AVP subtype zou meer kunnen samenhangen met een genetisch verhoogde AVP synthese. Deze en andere veelbelovende ontwikkelingen op het gebied van vasopressinerge mechanismen bij depressie zullen in de toekomst mogelijk leiden tot een specifiekere behandeling van deze ernstige ziekte.

Bij de vernieuwde versie van de DSM (DSM-V) wil men een aanvullend dimensioneel model gaan gebruiken voor de persoonlijkheidsstoornissen en wellicht zal in de versies daarna een aanvullend dimensioneel model gebruikt kunnen worden voor alle psychiatrische ziekten, en in het bijzonder voor de differentiatie van depressie.