

Biologische predictoren voor depressie in de praktijk

J.G. Goekoop,
R.F.P. de Winter en
R.H. de Rijk

De wenselijkheid van biologische predictoren bij de behandeling van depressie

Bij de aanvang van de therapie van een depressieve patiënt is de keuze tussen psychotherapie en farmacotherapie gebaseerd op klinische inschattingen van ernst en duur. Er zijn overal protocollen die aangeven wanneer met psychotherapie kan worden begonnen, wanneer direct al farmacotherapie moet worden toegevoegd, en in welke omstandigheden de psychotherapie naar de achtergrond moet worden geschoven. Hiermee wordt de indruk gewekt van adequate nuancering, maar dat is toch een iets te mooie voorstelling van zaken. In de praktijk is de depressie al gauw, en vaak langdurig, in gedeeltelijke remissie. Wij zijn dan geneigd afwisselend de aandacht naar de psycho-sociale en de biologische kant te laten uitgaan. Altijd op alle fronten tegelijk werken, zoals de leuze "pillen én praten" inhoudt, kan geen adequate behandeling zijn. Maar criteria voor de ene of de andere vorm van therapie ontbreken hier. De keuze voor uitstellen of versneld doorvoeren van de verschillende stappen van het farmacotherapeutische deel van het protocol ligt dan ook niet protocollair vast. Biologische predictoren zouden hier zeer welkom zijn. Zij zouden voor ons de praktische betekenis moeten hebben dat wij ondanks een duidelijke negatieve psycho-sociale interactie of een sterke persoonlijkheidsbeperking het farmacotherapeutische deel zonder uitstel zouden moeten doorvoeren, en eventueel ook een specifiek farmakon zouden kunnen aanbevelen. Hieronder wordt eerst in het algemeen uiteengezet om wat voor soort biologische predictoren het hierbij gaat. Daarna worden enkele concrete voorbeelden gegeven.

Predictoren voor unipolaire depressie

Predictoren voor depressie (biologische, psychologische of sociale) voorspellen risico's of kansen ten aanzien van het optreden van een episode, het subtype, de ernst, de snelheid van het herstel, een

recidief en/of de uitkomst op lange termijn. Sommige predictoren dragen bovendien causaal bij aan een stadium van ontwikkeling van de depressieve stoornis, andere kunnen het adaptatieve of compensatoire gevolg zijn van zo'n stadium. Voor hun predictieve rol ten aanzien van de bovengenoemde risico's maakt dat niets uit. Weer andere predictoren zijn vooral gekoppeld aan de (on)gevoeligheid voor een bepaalde behandelingsvorm, en niet aan een aspect van de ontwikkeling van de depressie zelf.

Predictoren kunnen causale betekenis krijgen binnen een theorie over de pathogenese van depressie. Volgens de huidige stand van zaken is stress in combinatie met bepaalde kwetsbaarheidsfactoren nodig om de functie-afname te bewerkstelligen die met de depressie overeenkomt. Een causale verklaring ten aanzien van de farmacotherapie veronderstelt eveneens zo'n theorie over de pathogenese, maar vereist bovendien de kennis over hoe een farmakon invloed uitoefent op een of meer pathogenetische factoren. Zover is het nog niet gesteld met onze kennis.

Predictoren van de stoornis en de therapie kunnen dus, afhankelijk van of zij wel of niet in een causale theorie zijn opgenomen, worden onderscheiden in causale en beschrijvende predictoren. De actuele causale theorie houdt niet veel meer in dan dat stress, persoonlijkheid, genetische factoren en ziekte of intoxicatie een rol spelen bij depressie (1). Naast aanwijzingen voor een niet-lineaire interactie tussen genetica en stress (2), is er steun voor een negatieve spiraal tussen het neuroticisme van de persoonlijkheid en de depressie (3). Veel verder zijn we nog niet. Dit betekent dat alle niet duidelijk aan de genoemde factoren gekoppelde predictoren als beschrijvend moeten worden gekarakteriseerd.

Net als ziekten en intoxicaties zijn stress, persoonlijkheid, en genetische factoren alle drie met neuroanatomische, fysiologische en biochemische parameters geassocieerd. Bij stress of emotie zijn in het bijzonder de amandelkernen en hippocampus, en vervolgens de sympaticus en hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HHB-as) betrokken (4), en bij neuroticisme en verwante persoonlijkheidstrekken zoals selfdirectedness en harmavoidance vermoedelijk prefrontale en limbische gebieden (5,6). Genetische factoren voor depressie zullen erfelijk bepaalde

variaties in gen-expressie in deze zelfde cerebrale gebieden betreffen. Veranderde gen-expressie kan daar echter ook het gevolg zijn van ernstige stress. Bij mensen ontbreekt de concrete kennis over deze veranderingen in genetische expressie vooralsnog. Wel zijn er aanwijzingen voor een genetisch bepaald tekort van de regulatie van de stress-reactie bij een subgroep van depressieve stoornissen (7,8).

Biologische predictoren en de indicatie voor farmacotherapie en een bepaald type farmakon

Uit het feit dat stress, persoonlijkheid en genetische factoren alle drie hun biologische parameters hebben blijkt dat het biologische aspect van een predictor op zichzelf nog niet direct een indicatie voor farmacotherapie kan inhouden. De legitimatie voor farmacotherapeutisch ingrijpen is het meest evident bij een psychosociaal onbeïnvloedbaar regulatie-tekort, of dat nu de persoonlijkheid of de stress-reactie betreft of hun interactie. Afgezien van morfologische schade is de genetische expressie dan het meest relevant, erfelijk bepaald of door stress irreversibel veranderd. Tot op heden kan hiervan alleen de bijdrage van de erfelijkheid worden vastgesteld, en dat alleen nog maar indirect via de familie-anamnese. Kwantitatief relevante genen zijn nog niet vastgesteld.

Dat een positieve familie-anamnese voor depressie over het algemeen inderdaad een genetische en niet een sociale betekenis heeft kan worden afgeleid uit recent één-eiig en twee-eiig tweeling onderzoek (9,10). Hieruit is gebleken dat zowel gemeenschappelijke genetische factoren als individuele omgevings-factoren betekenis hebben bij het ontstaan van een depressie, en dat er geen steun is voor een algemene in de familie voorkomende sociale factor. De vraag naar de predictieve betekenis van de erfelijkheid laat zich daarom nu als volgt concreet formuleren: "In welke mate speelt een positieve familie-anamnese een rol bij het risico van een depressie, bij het subtype, de ernst en de prognose op korte en lange termijn?". Deze vraag zal het eerst worden behandeld.

Een biologische predictor zonder verwijzing naar de genetica is de Dexamethason-suppressie-test (DST) na herstel van de depressie (11), een maat voor traag-reversibele of irreversibele overactivering van de HHB-as. Omdat een positieve DST bij 34% van de patiënten in remissie voorkomt, is het een parameter die wellicht overeenkomt met een verworven verandering in de genetische expressie. Een andere verklaring is een verworven morfologische verandering in de hippocampus (12). In beide gevallen gaat het vermoedelijk om het resultaat van genetische kwetsbaarheid en langdurige stress. Op de

predictieve betekenis van een persisterende positieve DST en de gevoeliger Dexamethason-CRH test zal kort worden ingegaan.

Biologische predictoren zoals plaatjes serotonine, plasma noradrenaline en cerebraal metabolisme, die op dit moment betekenis hebben voor de keuze van een bepaald type farmakon, maar niet gekoppeld zijn aan de genetica van depressie of een irreversibele verandering van de genetische expressie, kunnen de urgentie van de farmakotheapie niet bepalen. Deze predictoren zullen in derde instantie worden behandeld.

Predictieve betekenis van een positieve familie-anamnese

Familie-anamnese en risico van een depressie

De schatting van het relatieve risico van een positieve familie-anamnese voor depressie wordt bemoeilijkt door verschillen in de selectie van patiënten, de operationalisering van de depressie en de manier waarop de familie wordt onderzocht. De volgende getallen komen vermoedelijk overeen met ernstige depressies in de klinische setting. Als er 1 persoon in de familie zo'n depressie heeft gehad, krijgt afhankelijk van de unipolaire of bipolaire beloopvorm 9,7% of 19,2% van de 1e graads familieleden ook een affectieve stoornis (13) tegen een laaggeschatte kans van 5% of 1,3% in de gehele bevolking. Als een familielid een depressie heeft gehad varieert daarmee het relatieve risico voor 1e graads verwanten dus van circa 2 tot 15.

Familie-anamnese en subtype van depressie

Wat betekent een positieve familie-anamnese voor het subtype van een depressie? Dat wil zeggen, in welke mate is de kans om een bepaald subtype van depressie te krijgen verhoogd als een ander in de familie al een depressie heeft gehad? Op dit gebied is betrekkelijk weinig onderzoek verricht. Het melancholische subtype volgens de DSM-IV classificatie is niet met de familie-anamnese verbonden (14). Recent hebben wij echter een depressieve subcategorie afgeleid van dit melancholische subtype (15). Melancholische en niet-melancholische patiënten werden eerst ingedeeld op basis van hoge of lage scores op de 3 hoofddimensies van depressieve psychopathologie van Watson en Clark (16). Van de scores op deze drie dimensies, in termen van de Comprehensive Psychopathological Rating Scale: emotionele dysregulatie, autonome dysregulatie en motivationele remming (17), bleken bij multiële logistische regressie alleen de hoge scores op de laatste twee dimensies relevant voor de melan-

chologische subcategorie. Op basis van deze twee dimensies werd een angstig-geremde subcategorie van depressie geconstrueerd, die een sterke overlap heeft met de melancholische subcategorie. Deze bleek in tegenstelling tot de melancholische subgroep significant met de familie-anamnese geassocieerd. Het relatieve risico van een angstig-geremde depressie bij een positieve familie-anamnese bleek 3,3. Werden atypische depressies in het bovenstaande onderzoek uitgesloten, dan hadden mannen en vrouwen bijna het zelfde relatieve risico van een angstig-geremde depressie van respectievelijk 4,0 en 3,8. Dit heeft er waarschijnlijk mee te maken dat de atypische depressie een andere genetische herkomst heeft (18), wat ook tot uitdrukking komt in het feit dat een bipolair-II beloop verhoogd voorkomt bij patiënten met een atypische depressie en hun familieleden (Perugi et al., 1998).

Familie-anamnese en de ernst van depressie

Omdat de angstig-geremde depressie op alle drie de hoofd-dimensies (emotionele dysregulatie, autonome dysregulatie en motivationele remming) hoger scoorde dan de niet-angstig-geremde depressie, kan deze subgroep als een ernstige depressie worden beschouwd. Uitgaande van patiënten met zulke depressies bleek de kans op een ernstige depressie bij eerste graads familie-leden bijna twee maal zo hoog als uitgaande van patiënten met een neurotische depressie (13).

Familie-anamnese en prognose van depressie

Wat betekenen familie-anamnese en angstig-geremde depressie nu voor de prognose? Een positieve familie-anamnese had in ons eigen onderzoek geen betekenis voor het herstel na 1 jaar maar wel ten aanzien van een hogere kans op terugval binnen die tijd (20). De angstig-geremde depressie echter, met 68% familiale depressies, had op alle drie de hoofddimensies van depressie een slechtere kortetermijn uitkomst (1 jaar) dan de niet-angstig-geremde depressies, naast een grotere kans op terugval. In deze opzichten had deze subgroep ook een slechtere prognose dan de melancholische subgroep.

Een slechte lange-termijn prognose (na 12-18 jaar) is sterk geassocieerd met de interactie tussen het melancholische subtype en een hoog neuroticisme tijdens opname (21,22). Omdat neuroticisme door de depressie wordt verhoogd en een hoog neuroticisme met een traag herstel samen gaat (3) zou het dus om deze spiraal bij de melancholische subgroep kunnen gaan. Later bleek een positieve familie-anamnese ook nog een extra bijdrage te leveren aan de uitkomst op lange termijn (18 jaar) (23). De combinatie van melancholie met hoog neuroticisme en familiair

voorkomen heeft een relatief risico van 14,8 voor een slechte uitkomst. Omdat de angstig-geremde subgroep van de melancholische subgroep is afgeleid, en meer met de familie-anamnese is verbonden, is het waarschijnlijk dat speciaal deze angstig-geremde subgroep in combinatie met hoog neuroticisme een slechte lange-termijn uitkomst heeft.

Uit eigen follow-up onderzoek naar de verandering van neuroticisme en gerelateerde persoonlijkheidsdimensies bleek dat een verbetering van de selfdirectedness (SD) niet optreedt bij de angstig-geremde depressie en wel bij de overige niet-angstig-geremde patiënten ($\Delta SD = 0$ versus 5; $p = 0,01$) (20). De verbeteringen van de scores op de persoonlijkheidsdimensies waren geheel afhankelijk van de mate waarin de depressies herstelden tijdens de behandeling. Persoonlijke verandering kwam bovendien sterker tot uitdrukking in de karakterdimensie SD dan in de verandering van het temperament Harm-avoidance, of van het neuroticisme. Dit houdt in dat de spiraalwerking tussen persoonlijkheid en depressie waarschijnlijk het meest optreedt ten aanzien van de karakterdimensie SD, en op korte termijn het minst herstelt bij de angstig-geremde subgroep (3).

De combinatie van de bevindingen op korte en lange termijn suggereert dat een genetisch gestuurde ongunstige interactie tussen neuroticisme en melancholie, en meer in het bijzonder tussen SD en angstig-geremde depressie, bij een slecht herstel betrokken is. In de praktijk biedt dit de legitimatie voor een strakke uitvoering van het farmacotherapie-protocol bij patiënten met een angstig-geremde en familiair voorkomende depressie in gedeeltelijke remissie, ondanks de eventuele aanwezigheid van een langdurig persoonlijkheidsbeperking die de indruk van een persoonlijkheidsstoornis kan wekken (24).

Predictieve betekenis van een verhoogde activering van de HHB-as

Persisterend afwijkende DST en vasopressine

Terwijl de causale betekenis van de dexamethason-suppressie-test (DST) niet duidelijk is, kan van dit biologische kenmerk wel worden gesteld dat het na remissie van de depressie een predictieve betekenis heeft ten aanzien van een vroege terugval (11). Een persisterende positieve DST correspondeert vermoedelijk met een verminderd reversibele overactivering van de HHB-as. Het is waarschijnlijk dat deze predictor vooral voorkomt bij de melancholische en dus ook bij de angstig-geremde subgroep, maar dat is nog niet onderzocht. Wel is gevonden dat een langdurige activering van de HHB-as zoals bij

chronische stress samengaat met een verhoogde vasopressine-secretie, en dat die vasopressine zelfs een verklaring voor de positieve DST zou kunnen zijn (7). Vanwege dit laatste zouden patiënten met een positieve DST in afwezigheid van dexamethason een hoge correlatie tussen plasma-vasopressine en plasma-cortisol moeten hebben. Dit is inderdaad tijdens de acute episode gevonden bij de angstigeremde subgroep (8). Tenslotte is ook gevonden dat de hoge vasopressine-spiegel bij depressie kan persisteren en dan samengaat met het niet herstellen van de klachten (25,26). Bovendien is die vasopressineverhoging met familiale depressie verbonden.

Persisterende positieve DEX-CRH test

Ten aanzien van de nauw met een positieve familie-anamnese verbonden Dexamethason-CRH (DEX-CRH) test kunnen nog geen predictie-cijfers over het relatieve risico van een depressie bij niet-depressieve personen worden geboden (7). Hoge cortisolsecretie in deze DEX-CRH test voorspelde bij 40 patiënten na remissie een hogere kans op terugval binnen 6 maanden (27). Door de hoge gevoeligheid van deze test kan hiermee geen onderscheid worden gemaakt tussen premorbide verhoogde HHB-as activiteit en verworven verminderde inhibitie. Niettemin kan tijdens remissie als gevolg van de relatie met het familiair voorkomen van depressie deze parameter worden gebruikt als maat voor urgentie van farmakotherapie.

In welke mate bij de hierboven genoemde biologische predictoren een genetisch bepaald tekort van glucocorticoid-receptoren een rol speelt en de upregulatie van deze receptoren door een antidepressivum als een causale behandeling mag worden beschouwd, zal nog moeten worden onderzocht (28,29).

Biologische predictoren voor de effectiviteit van specifieke farmaka

Locaal cerebraal metabolisme

Hoge en lage basale metabole activiteit in prefrontale en paralimbische gebieden en in het bijzonder de insula, gemeten met de PET-scan en fluor-18 deoxyglucose, voorspelt de reactie op respectievelijk carbamazepine en nimodipine bij behandelings-resistente affectieve stoornissen (30). Dit is het eerste verslag van PET-kenmerken als predictoren van specifieke verschillen in effectiviteit van verschillende farmaka.

Serotonine-opname en precursors van serotonine

De concentratie van serotonine in bloedplaatjes is vermoedelijk afhankelijk van normale variaties in het opnamemechanisme van de serotonine-transporter. Een hoge concentratie is bij behandeling met een serotonine-heropname remmer met een slechte prognose verbonden, maar niet bij behandeling met een MAO-remmer (31). Dit correspondeert met de bevinding dat de effectiviteit van een serotonine-heropname-remmer afhankelijk is van de genetisch bepaalde variatie in de transcriptie van het serotonine-transporter-gen (32).

Ook speelt een persisterende lage L-tryptofaan-concentratie in het plasma mogelijk een rol bij onvoldoende herstel (3,33). Of toevoeging van L-tryptofaan of L-5HTP juist bij deze subgroep effect heeft is echter nog niet onderzocht.

Catecholamine-functie en tyrosine

Een lage dopaminerge functie gerepresenteerd door slaap-parameters is in verband gebracht met gunstige reactie op behandeling met tyrosine (34). Een lage noradrenaline-concentratie in het plasma correspondeert met een slechte uitkomst na 8 jaar. Wellicht zouden zowel een lage noradrenaline-concentratie als een lage tyrosine-concentratie bij een zelfde subgroep met een slecht herstel kunnen samenhangen (35). Dit zou dan weer met een positieve reactie op tyrosine kunnen samengaan, maar dat is nog niet onderzocht.

Samenvatting

Multidimensioneel prospectief onderzoek heeft een angstig-geremde subgroep van depressie opgeleverd. Deze is gekenmerkt door een hoog percentage familiale depressie, een slechte korte termijn uitkomst en een veranderde regulatie van de HHB-as. De associatie met het melancholische subtype en het familiair voorkomen van depressie suggereert dat deze angstig-geremde subgroep ook een risico inhoudt voor een slechte prognose op lange termijn. De slechte prognose en de associatie met de genetica zullen, indien gerepliceerd, een strakke doorvoering van het farmacotherapie-protocol legitimeren.

Tabel 1. geeft aan op welke momenten in de behandeling de positieve familie-anamnese bij de angstig-geremde subgroep en de andere biologische predictoren, mits gerepliceerd, consequenties hebben voor de praktijk. De positieve familie-anamnese bij een angstig-geremde depressie levert al tijdens de acute episode een criterium voor een strakke uitvoering van het farmakotherapeutische protocol.

Dit is in de pr
slechts een g
acht of een p
speelt bij het
tieve DST en
gedeeltelijk
reactie na h
strak doorv
Gezien de s
depressie,
correlatie t
waarschijn
angstig-ge
in vergelij
klinische l
liair) bove
gegevens
worden v
van het l
persiste
positiev
van bet
lijke) re

Voor e
in het l
en een
transp

Tab

st

vo

va

ti

Dit is in de praktijk speciaal van betekenis wanneer slechts een gedeeltelijke remissie is bereikt, ongeacht of een persoonlijkheidsbeperking een grote rol speelt bij het voortduren van de klachten. De positieve DST en hoge vasopressine-concentratie tijdens gedeeltelijk herstel, en de verhoogde DEX-CRH reactie na herstel vormen ook een indicatie voor het strak doorvoeren van het farmako therapie-protocol. Gezien de samenhangen tussen angstig-geremde depressie, hoge vasopressine-concentratie, en hoge correlatie tussen vasopressine en cortisol, is het waarschijnlijk dat de klinische vaststelling van een angstig-geremde familiale depressie deze urgentie in vergelijkbare mate aangeeft. Het voordeel van de klinische beoordeling (angstig en geremd en familiair) boven deze biochemische maten is dat alle gegevens al bij de aanvang van de therapie kunnen worden vastgesteld en dat een consistent beleid al van het begin af aan kan worden opgesteld. De persisterende positieve DST, hoge vasopressine of positieve DEX-CRH test kunnen echter weer juist van betekenis zijn als de patiënt pas na (gedeeltelijke) remissie onder behandeling is gekomen.

Voor een hoge serotonine-concentratie (>800ng/ml) in het bloedplaatje voorafgaand aan de behandeling en een genetische variatie in de serotonine-transporter-expressie is een negatieve relatie met

serotonine-heropname-remmers vastgesteld. Het zal zinvol zijn deze resultaten te repliceren, en vervolgens het meten van deze parameters vooraf aan iedere farmako therapie te introduceren. Het zal een indicatie kunnen zijn voor een MAO-remmer. Of een SNRI hierbij even effectief is zal nog moeten worden onderzocht. Omdat prefrontale en paralimbische hyper- en hypometabole activiteiten de gevoeligheid voor carbamazepine en nimodipine kunnen voorspellen, zal na herbevestiging van deze bevinding bij therapie-resistentie een PET- of f-MRI onderzoek behulpzaam kunnen zijn voor de keuze tussen deze farmaka. Omdat bipolaire-II stoornissen zeer vaak bij atypische depressie voorkomen, zal dit er toe kunnen leiden, dat niet alleen bij deze groep geen imipramine meer wordt voorgeschreven, zoals al is aannemelijk gemaakt (36), maar ook dat bij therapie-resistentie al gauw wordt gedacht aan een stemmingsstabilisator.

Verder onderzoek is nog nodig om te bepalen of nog andere parameters de reactie op specifieke farmaka voorspellen. Zo is het denkbaar dat bij een lage L-tryptofaan-concentratie bij non-responders de toevoeging van een serotonine-precursor nuttig zal zijn. Op de zelfde manier zou non-response gecombineerd met een lage tyrosine-concentratie een reden kunnen zijn voor de toevoeging van tyrosine.

Tabel 1. Biologische predictoren voor depressie en hun consequentie in verschillende stadia van de behandeling

stadium in de behandeling	predictor	consequentie
vooraf aan behandeling van acute episode	hoog plaatjes 5-HT	MAO-remmer i.p.v. SSRI
tijdens acute episode	positieve familie-anamnese bij angstig-geremde depressie hoog vasopressine	farmako therapie-protocol strak doorvoeren
onvoldoende herstel	insulair hypermetabolisme	carbamazepine
onvoldoende herstel	insulair hypometabolisme	nimodipine
partiële remissie	positieve DST hoog vasopressine	farmako therapie-protocol strak doorvoeren
remissie	of DEX-CRH	farmako therapie-protocol strak doorvoeren

Referenties

- 01 Akiskal, H.S., 1995. Mood disorders: Introduction and overview. In: Kaplan, H.I., Saddock, B.J., Eds Comprehensive Textbook of Psychiatry VI. Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 1076-1079.
- 10 Bierut, J.L., Heath, A.C., Bucholz, K.K., Dinwiddie, S.H., Madden, P.A.F., Statham, D.J., Dunne, M.P., Martin, M.G., 1999. Major depressive disorder in a community-based twin sample. *Archives of General Psychiatry* 56, 557-563.
- 5 Cloninger, C. R, Svrakic, D. M, and Przybeck, T. R., 1993. A Psychobiological model of temperament and character. *Archives in General Psychiatry* 50, 975-990.
- 6 Davidson, R.J., 1999. The neurobiology of personality and personality disorders. In: Charney, D.S., Nestler, E.J., Bunney, B.S., (ED.), *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, New York, Oxford, pp. 841-854.
- 8 De Winter, R.F.P., de Rijk, R., Wiegant, V., Goekoop, J.G., 2000a. Relations between stress hormone levels in anxious-retarded depression. in preparation
- 20 De Winter, R.F.P., Goekoop, J.G., 2000b. Two-year outcome of major depression. in preparation
- 21 Duggan, C.F., Lee, A.S., Murray, R.M., 1990. Does personality predict long-term outcome? *British Journal of Psychiatry* 157, 19-24.
- 23 Duggan, C.F., Sham, P., Minne, C., Lee, A.S., Murray, R.M., 1998. Family history as a predictor of poor long-term outcome in depression. *British Journal of Psychiatry* 173, 527-530.
- 2 Goekoop, J.G., 1997. General introduction tot het pathogenesis of affective disorders. Towards a non-linear psychobiological integration. De pathogenese van stoornissen in de affect-regulatie. pp. 110.
- 15 Goekoop, J.G., De Winter, R.F.P., van Beek, W.C.A., Zwinderman, A.H., 2000. Anxious-retarded depression. A two-dimensionally defined subcategory derived from the melancholic subtype and associated with family history. Submitted
- 17 Goekoop, J.G., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Hoeksema, T., Zwinderman, A.H., 1994. Onderzoek met de CPRS in Nederlandse vertaling. Betrouwbaarheid, factorstructuur en intensiteits-beoordeling. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 36, 520-526.
- 7 Holsboer, F., 1999. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety. *Journal of Psychiatric Research* 33, 181-214.
- 29 Holsboer, F., Barden, N., 1996. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocrine Reviews* 17, 187-205
- 35 Johnston, T.G., Kelly, C.B., Stevenson, M.R., Cooper, S.J., 1999. Plasma norepinephrine and prediction of outcome in major depressive disorder. *Biological Psychiatry* 46, 1253-1258.
- 33 Karege, F., Widmer, J., Bovier, P., Gaillard, J.M., 1994. Platelet serotonin and plasma tryptophan in depressed patients: effect of drug treatment and clinical outcome. *Neuropsychopharmacology* 10, 207-214.
- 18 Kendler, K.S., Eaves, L.J., Walters, E.E., Neale, M.C., Heath, A.C., Kessler, R.C., 1996. The Identification and Validation of Distinct Depressive Syndromes in a Population-Based sample of Female Twins. *Archives of General Psychiatry* 53, 391-399.
- 30 Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., George, M.S., Willis, M.W., Benson, B.F., Danielson, A., Frye, M.A., Herscovitch, P., Post, R., 1999. Baseline cerebral hypermetabolism associated with carbamazepine response and hypometabolism with nimodipine response in mood disorders. *Biological Psychiatry* 46, 1364-1374.
- 28 Lamberts, S.W., Huizenga, A.T., de Lange, P., de Jong, F.H., Koper, J.W., 1996. Clinical aspects of glucocorticoid sensitivity. *Steroids* 61, 157-160.
- 4 LeDoux, J. *The Emotional Brain*. 1997. Simon en Schuster, New York.
- 33 Maes, M., Verkerk, R., Vandoolaeghe, E., Van Hunsel, F., Neels, H., Wauters, A., Demedts, P., Scharpe, S., 1997. Serotonin-immune interactions in major depression: lower serum tryptophan as a marker of an immune-inflammatory response. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 247, 154-161.
- 9 McGuffin, P., Katz, R., Watkins, S., Rutherford, J., 1996. A hospital-based Twin Register of the Heritability of DSM-IV Unipolar Depression. *Archives of General Psychiatry* 53, 129-136.
- 13 McGuffin, P., Owen, M.J., O'Donovan, M.C., Thapar, A., Gottesman, I.I., 1994. *Affective Disorders*. Seminars in psychiatric genetics. Gaskell Press, London, pp. 110-127.
- 34 Mouret, J., Lemoine, P., Minuit, M.P., Robelin, N., 1988. L-tyrosine cures, immediately and long term, dopamine-dependent depressions. *Clinical and polygraphic studies*. *C R Acad Sci III* 306, 93-98.
- 31 Perez, V., Bel, N., Celada, P., Ortiz, J., Alvarez, E., 1998. Relationship between blood serotonergic variables, melancholic traits, and response to antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 18, 222-230.
- 19 Perugi, G., Akiskal, H.S., Lattanzi, L., Cecconi, D., Mastrocinque, C., Patronelli, A., Vignoli, S., Beml, E., 1998. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression.

- 7-205
n, M.R.,
hrine and
sive
3-1258.
lard, J.M.,
yptophan
reatment
14.
E., Neale,
i. The
- n-Based
General
- S., Willis,
e, M.A.,
he
with
tabolism
rders.
- ge, P., de
pects of
57-160.
Simon en
- Van
dts, P.,
- erum
- es of
7, 154-
- rford,
of the
n.
36.
C.,
e
s.
- lin, N.,
ng
linical
06,
rez,
nd
al of
- ni,
S.,
- Comprehensive Psychiatry 39, 63-71.
- 11 Ribeiro, S.C.M., Tandon, R., Grunhaus, L., Greden, J.F., 1993. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 150, 1618-1629.
- 14 Rush, A.J., Weissenburger, J.E., 1994. Melancholic Symptom Features and DSM-IV. *American Journal of Psychiatry* 151, 489-498.
- 12 Sheline, Y.I., Shanghavi, M., Mintun, M.A., Gado, M.H., 1999. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neuroscience* 19, 5034-5043.
- 32 Smeraldi, E., Zanardi, R., Benedetti, F., Di Bella, D., Perez, J., Catalano, M., 1998. Polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Molecular Psychiatry* 3, 508-511.
- 36 Sotsky, S.M., Simmens, S.J., 1999. Pharmacotherapy response and diagnostic validity in atypical depression. *Journal of Affective Disorders* 54, 237-247.
- 22 Surtees, P.G., Wainwright, N.W., 1996. Fragile states of mind: neuroticism, vulnerability and the long-term outcome of depression. *British Journal of Psychiatry* 169, 338-347.
- 24 Svrakic, D. M., Whitehead, C., Przybeck, Th. R., and Cloninger, C. R., 1993. Differential Diagnoses of Personality Disorders by the seven-factor model of Temperament and Character. *Archives in General Psychiatry* 50, 991-999.
- 26 Van Londen, L., Goekoop, J.G., Wiegant, V.M., Zwinderman, A.H., 2000. Three to five year outcome of depression related to plasma vasopressin. submitted
- 25 Van Londen, L., Goekoop, J.G., van Kempen, G.J.M., Frankenhuizen-Sierevogel, A.C., Wiegant, V.M., van der Velde, E.A., De Wied, D., 1997. Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 17, 284-292.
- 3 Veling, W.A., Goekoop, J.G., 2000. Relaties tussen persoonlijkheid en unipolaire depressie. Een multidimensionele benadering. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, geaccepteerd.
- 16 Watson, D., Clark, L.A., Weber, K., Assenheimer, J.S., Strauss, M.E., McCormick, R.A., 1995. Testing a tripartite model: II. Exploring the unique symptom structure of anxiety and depression in student, adult, and patient samples. *Journal of Abnormal Psychology* 104, 15-25.
- 27 Zobel, A.W., Yassouridis, A., Frieboes, R.-M., Holsboer, F., 1999. Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *American Journal of Psychiatry* 156, 949-951.