

Lunchsymposium Parnassia Den Haag 12 maart 2013

# Depressie, stress en suïcide

differentiatie, biologie en behandeling

- Dr. Remco de Winter

- 12.00-12.35

- Dr. Roel de Rijk

- 12.50 – 13.45

- [www.suicidaliteit.nl](http://www.suicidaliteit.nl)

- [www.geslotenpsychiatrie.nl](http://www.geslotenpsychiatrie.nl)

lunchsymposium PG DH maart 2013

# Inhoud/vragen

- Achtergronden wetenschappelijke interesse onderzoek
- Depressie en suïcide
- Heterogeniteit depressie, model welke sterkere validering geeft.
- Modelvorming centralere rol stress systeem?
- Mogelijkheden betere behandeling depressie en suïcidaal gedrag

# Anxious–Retarded Depression: Relation with Plasma Vasopressin and Cortisol

Remco F.P. de Winter<sup>1,2</sup>, Albert M. van Hemert<sup>1,2</sup>, Roel H. DeRijk<sup>3</sup>, Koos H. Zwinderman<sup>4</sup>, Anke C. Frankhuijsen-Siersevoogel<sup>4</sup>, Victor M. Wiersma<sup>4</sup> and Jaap G. Goekoop<sup>4,1,2</sup>

<sup>1</sup>Rijneest Groep, Oegstgeest/Leiden, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Leiden University Medical Center; <sup>3</sup>Department of Medical Statistics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Institute for Neurosciences, University Medical Center Utrecht, The Netherlands

## TOWARDS AN IMPROVEMENT OF THE DIFFERENTIATION OF DEPRESSIVE DISORDERS

A multidimensional approach

Remco F.P. de Winter

The hypothalamus–pituitary–adrenal (HPA) axis is related to melancholic or endogenous depression. The relationship depends on the definition of the specific depression subcategory. A two-dimensional model of depression, is related to melancholic depression. Since arginine vasopressin (AVP) activates the HPA axis and the melancholic subcategory are associated with elevated plasma AVP levels, we investigated whether elevated AVP and cortisol levels are correlated in these subcategories. A total of 66 patients with major depression were investigated. Patients with anxious–retarded depression had a highly significant AVP–cortisol correlation. This correlation was found in patients with nonanxious–retarded depression. Log-transformed mean plasma AVP was significantly elevated in anxious–retarded depression than in patients with nonanxious–retarded depression. Patients with anxious–retarded depression also had a significantly elevated level of plasma AVP and a highly significant correlation between AVP and cortisol. This correlation was low in patients with melancholic depression. Anxious–retarded depression is a distinct subcategory with regard to dysregulation of the HPA axis and plasma AVP release. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (2003) **23**, 140–147. doi:10.1038/sj.npp.1300002

Keywords: anxious–retarded depression; melancholia; anxiety; retardation; vasopressin; cortisol

The hypothalamus–pituitary–adrenal axis is a characteristic of major depression (Nelson and Dinan, 1998). Basal plasma levels of cortisol and urinary excretion of cortisol are raised in depression, and the secretion of corticotrophin–releasing hormone (CRH) is increased (Holsboer, 1999; Nelson and Dinan, 1998). Several studies have shown that the HPA axis is related to depression. For example, the HPA axis is related to suppression by dexamethasone in the dexamethasone suppression test (DST) (Carroll *et al*,

1996). The failure to suppress the HPA axis is related to rates of nonsuppression being elevated in melancholic, endogenous, familial depression (Nelson and Dinan, 1996). The failure to suppress the HPA axis is related to rates of reduced negative feedback via the HPA axis. This failure of reduced negative feedback via the HPA axis may be partially mediated by increased CRH-induced ACTH release. This suggestion is supported by the finding that the plasma fluid (CSF) levels of CRH are higher in depression. The HPA axis is not suppressed than in nondepression. The HPA axis is suppressed in the DST. Reduced CRH-dependent ACTH

# Combinatie van aandachtgebieden

- Verschillende wetenschappelijke interesses.
  - Depressie < > Suïcidaal gedrag
- Differentiatie van depressie/ heterogeniteit
- Stressrespons HHB-as, cortisol, CRH, vasopressine en onderliggende sturing MR
- Aansturing en snellere respons bewerkstelligen?



[Home](#) > [Documenten en publicaties](#) > [Rapporten](#) > 'Psychologische autopsie studie van 98 personen uit Groningen, Friesland en Drenthe overleden door suïcide'

**Documenten en publicaties**

- > Ambtsberichten
- > Begrotingen
- > Besluiten
- > Brieven
- > Brochures
- > Circulaires
- > Convenanten
- > Formulieren
- > Jaarplannen
- > Jaarverslagen
- > Kaarten
- > Kamerstukken
- > Mediateksten
- > Nota's
- > Persberichten
- > **Rapporten**
- > Regelingen

## 'Psychologische autopsie studie van 98 personen uit Groningen, Friesland en Drenthe overleden door suïcide'

['Psychologische autopsie studie van 98 personen uit Groningen, Friesland en Drenthe overleden door suïcide'](#)

PDF document | 39 pagina's | 448 KB

Rapport | 05-05-2012 | VWS

**Rapport van het Universitair Medisch Centrum Groningen - Afdeling Huisartsgeneeskunde/ Gezondheidswetenschappen. In dit rapport wordt de vraag beantwoord of er verschillen zijn tussen personen die voordat zij overleden door suïcide hulp van een huisarts of geestelijke gezondheidszorg kregen en personen die in de periode voor hun suïcide geen professionele hulp kregen.**

Dit document is een bijlage bij:

[Aanbiedingsbrief onderzoek suïcide](#)

Kamerstuk | 04-06-2012 | VWS

**Verantwoordelijk ministerie**

> Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

**Zie ook**

> [Geestelijke gezondheidszorg \(ggz\)](#)

Onderwerp | VWS

**Vragen?  
Bel Informatie  
Rijksoverheid:  
1400**

# “Depressie” & suïcide

- Suïcide “ernstigste” uitkomstmaat van depressie (?!)
- 60-80% depressie?
- Differentiatieprobleem depressie?
- Acute behandeling voor depressie/suïcidaal gedrag
- Suïcidaliteit als symptoom ziektebeeld overstijgend?
  - Differentiatie deficiëntie hechtingssysteem?



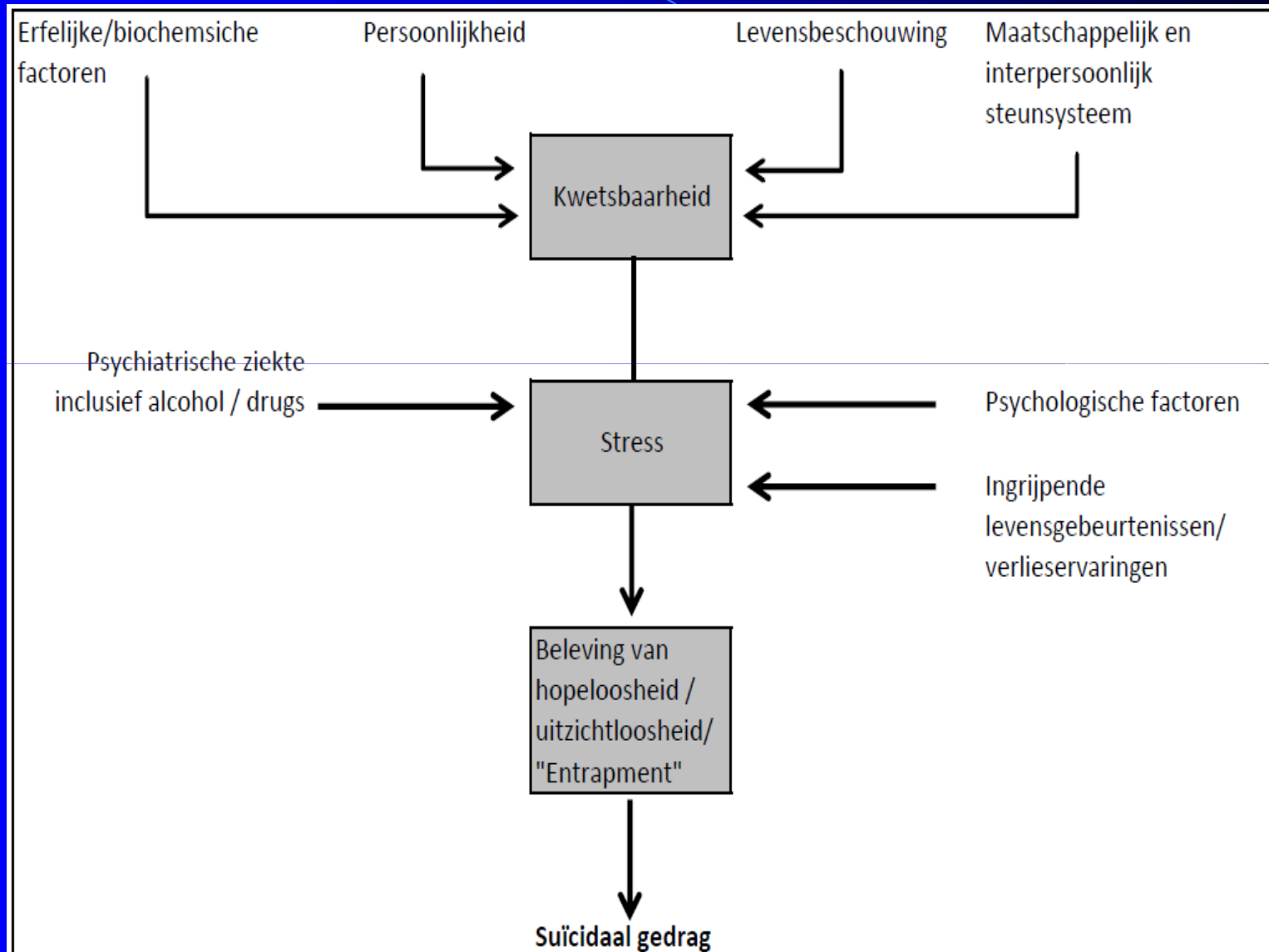




lunchsymposium PG DH maart 2015

# Suïcidaal gedrag & Suïcide

- Uitingsvorm na ernstige stress? geïntegreerd model van stress-kwetsbaarheid (Goldney 2008) en entrapment (Williams 2000).





# Behandeling (biologisch) depressie/suïcidaal gedrag

- Depressie >
  - SSRI/SNRI/TCA/MAO-/Lithium/at-AP/ECT
  - Snelheid werking?!
  
- Suïcidaal gedrag >
  - Lithium en Clozapine?
  
  - Geen evidentie
    - SSRI/SNRI/TCA/MAO-/at-AP/ECT

# Diagnostiseren, klassificeren in de Psychiatrie?



# Diagnostiseren, klassificeren in de Psychiatrie?

● **D** iagnostic & **S** tatistical **M** anual dominant na 1980

- ICD-10
- RDC
- Psychodynamisch
- Beschrijvend
- Etc.
  
- **DSM definitie van bestaande ziekte entiteiten?**

lunchsymposium PG DH maart 2013



lunchsymposium PG DH maart 2013

# DSM

- Pretentie om gevalideerde psychiatrische ziekte eenheden te isoleren
  - Heel veel voordelen (uniformiteit, betere communicatie, herkenbaarheid, theoretisch neutraal etc..)
  - Heeft ons absoluut verder gebracht!
- Echter oa.
  - Veel overlap
  - Arbitraire symptomen
  - Geen goede begrenzing van andere ziekten
  - Heterogeniteit
  - Uitwaaiering van “ziekten”
  - Dichotomieprobleem
  - Weinig valideringskenmerken
  - Beperking wetenschappelijk onderzoek
  - Niet evidence based maar expert based

# DSM-V

- 2013 aankomende APA.....
- Vooral revisie as II
- belangrijke aanvulling:
- Additioneel persoonlijkheid (FFM)
- Voor de As I?
- Veel

Valid and Reliable

## The Big 5

**Conscientiousness** – (efficient/organized vs. easy-going/careless). A tendency to show self-discipline, act dutifully, and aim for achievement; planned rather than spontaneous behavior.

**Agreeableness** – (friendly/compassionate vs. cold/unkind). A tendency to be compassionate and cooperative rather than suspicious and antagonistic towards others.

**Neuroticism** – (sensitive/nervous vs. secure/confident). A tendency to experience unpleasant emotions easily, such as anger, anxiety, depression, or vulnerability.

**Openness to experience** – (inventive/curious vs. consistent/cautious). Appreciation for art, emotion, adventure, unusual ideas, curiosity, and variety of experience.

**Extraversion** – (outgoing/energetic vs. solitary/reserved). Energy, positive emotions, surgency, and the tendency to seek stimulation in the company of others.





# Waarom differentiëren van ziekten?

- **Behandeling**
- **Etiologie**
- **Prognose**
- **Wetenschappelijk onderzoek**
  
- **DSM-IV subtypering?**
- **Betekenis t.a.v. behandeling?**
- **Prognose?**
- **Biologie?**

# Ideale typering?

- Validiteit zou zich idealiter onderscheiden
  - Begrenzing van andere aandoeningen
  - Genetica
  - Laboratorium onderzoek.
  - Klinische beschrijving , persoonlijkheid
  - follow-up studies
- Ofwel een gevalideerd fenotype waarin de DSM-IV faalt
- Verdere ontwikkeling vanuit valideringskenmerken?

# Waar nu zoeken?



## Endogene/melancholische depressie?

- **Lange historie**
  - **Biochemische parameters**
  - **Genetica**
  - **Functionele bevindingen**
  - **Behandelingsstrategie**
  - **Beloop**
- **Echter geen consistente bevindingen bij de verschillende DSM versies**



# Een model... met betere validering

- **Bij depressie**
- **Ontregeling op dimensies**
  - **Algemeen Emotionele dysregulatie (stemming)**
- **Algemeen bij depressie variabel:**
  - **Motivationale inhibitie (remming)**
  - **Autonome dysregulatie (angst)**
- **Bij Melancholie hogere:**
  - **Remming**
  - **Angst**

# Vraagstelling

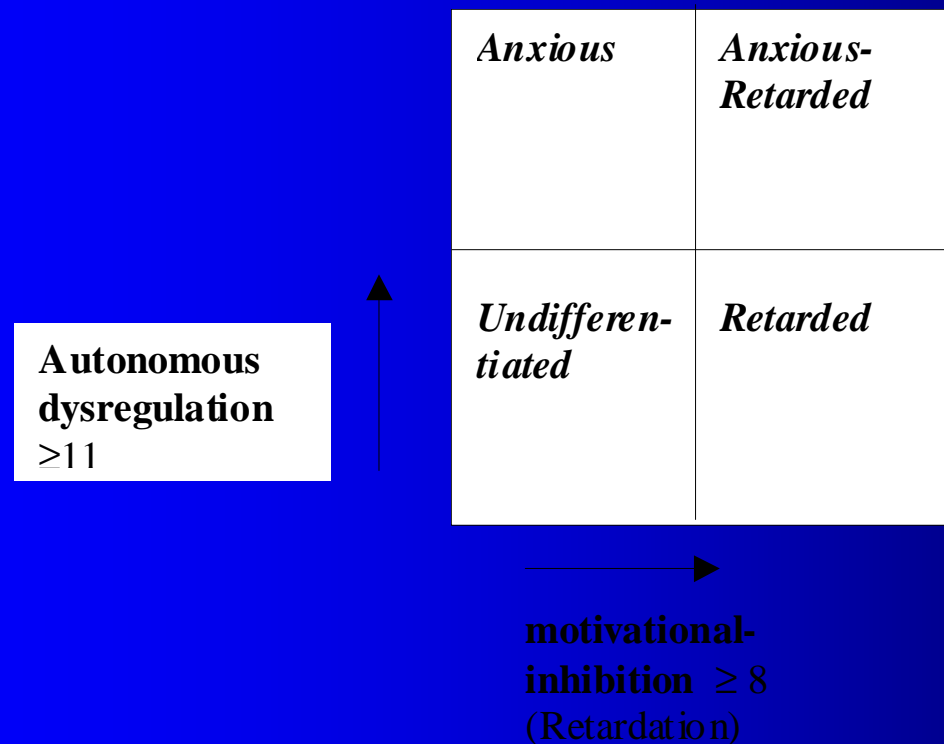
- Andere benadering dan categorieel beter?
- Begrenzing
- Voorkomen van depressie in de familie
- Biologische parameters (o.a Cortisol en Vasopressine)
- Prognose
- “Persoonlijkheid”



# Figure 1

## Four two-dimensional subtypes of depression

(de Winter et al 2003)



# Positive family history in DSM and multidimensional subtypes of depression

(Psychiatry Research 2004)

Multiple regression confounder analysis for: age, gender, intensity (MADRS), psychotic depression, duration of present episode, recurrent depression, the number of previous episodes, and the in-outpatient status.

	positive family history	Negative family history	n
<b>Anxious-retarded</b> <i>p = 0.018</i>	20 (64.5%)	11 (35.5%)	31
<b>Melancholic</b> <i>ns</i>	23 (54.8%)	21 (45.2%)	44
<b>Psychotic</b> <i>ns</i>	7 (63.6%)	4 (36.4%)	11

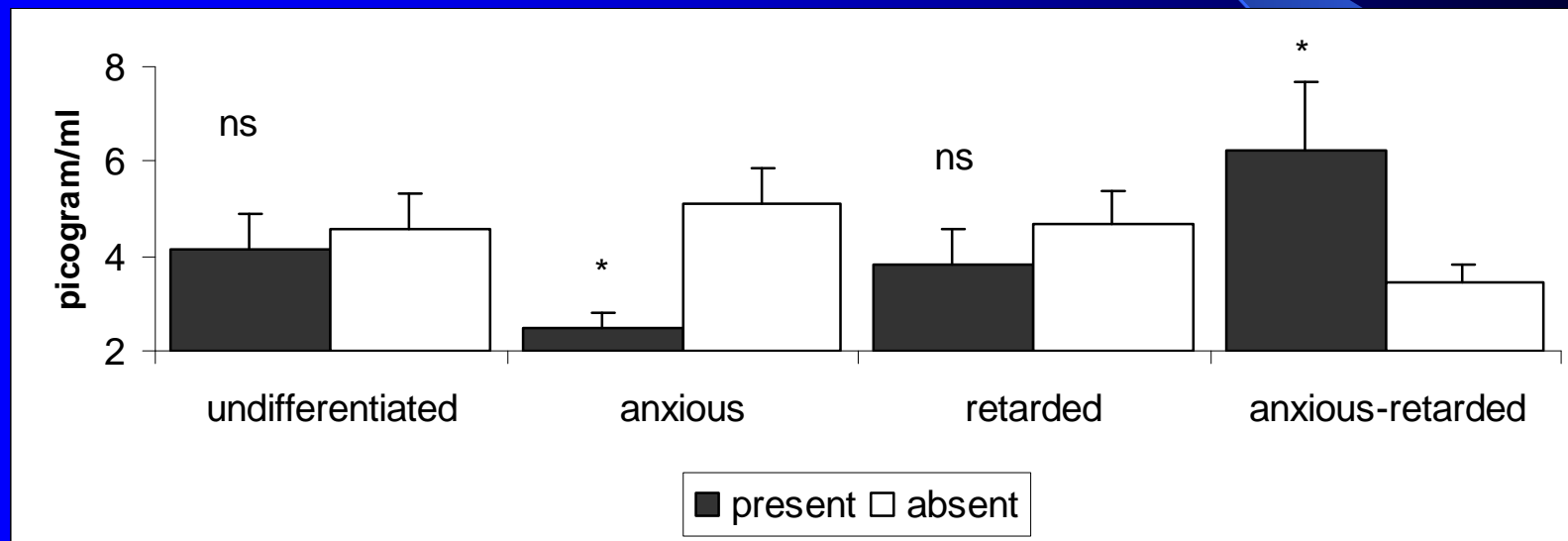
# Cortisol en vasopressine

## Hypothalamus-hypofyse-bijnieras

- Cortisol gerelateerd aan stress-stoornissen
  - Basaal
  - DST
- Vasopressine (Vasopressine arginine vasopressin)
  - Bij depressie (L. van Londen)
  - Vasopressine↑ in PVN
  - Vasopressine kan DST “overrulen”
- Vasopressine/Cortisol correlatie
  - Ontregeling bij stress

# Mean Vasopressine two-dimensional subtypes

ns = non-significant \* =  $p < .05$  (ANCOVA). (exclusie OAC)



## Tabel: Vasopressine en cortisol bij de angstig-geremde en het melancholische subtype (Neuropsychopharmacology 2003).

(Sub)categories	n	Vasopressine pg/ml		Cortisol mg/ml		Vasopressine-Cortisol	
		Mean	SD	mean	SD	correlation	p
Major depression	66	4.50	(4.87)	145.4	(41.2)	<b>.35</b>	<b>0.005</b>
Anxious-retarded	25	<b>6.25<sup>a</sup></b>	<b>(7.06)</b>	148.6	(44.6)	<b>.56</b>	<b>0.004</b>
Non-anxious-retarded	41	<b>3.44<sup>a</sup></b>	<b>(2.38)</b>	143.4	(39.5)	.24	0.126
Melancholic	34	5.50	(6.22)	148.5	(41.4)	<b>.39</b>	<b>0.024</b>
Non-melancholic	32	3.44	(2.53)	142.1	(42.4)	.27	0.133
Anxious-ret.& melancholic	22	<b>6.75<sup>b</sup></b>	<b>(7.39)</b>	148.6	(47.3)	<b>.59</b>	<b>0.004</b>
All other patients	44	<b>3.38<sup>b</sup></b>	<b>(2.31)</b>	143.8	(38.4)	.25	0.098

# Criteria voor depressie, verschil tussen de melancholische en angstig-geremde groep

(J Affective disorders 2006)

MDD and subtypes	MDD 6 weeks (n) percentage	MDD 3 months (n) %	MDD 6 months (n) %	MDD 1 year (n) %	MDD 18 months (n) %	MDD 2 years (n) %
All MDD patients	(65) 55%	(64) 33%	(64) 34%	(61) 23%	(55) 22 %	(58) 17 %
Melancholic	(32) 66%	(30) 43%	(31) 39%	(30) 27%	(26) 19%	(28) 21%
Anxious-retarded	<b>(24) 75%§</b>	(23) 46%	(23) 44%	<b>(22)41%§</b>	(20) 35%	<b>(22) 32%§</b>



# Survival analyse

- Cox regressie analyse en confounding analyse
- Tijd tot volledige remissie voor de angstig-geremde groep significant langer ( $p = 0.019$ ).
- *Angstig-geremde groep significant langer:*
  - *Tijd tot MADRS onder 10 ( $p = 0.018$ )*
  - *Tijd tot MADRS onder 13 ( $p = 0.019$ )*
  - *Tijd tot MADRS onder 15 ( $p = 0.009$ )*

# Dimensionele kadering depressie

## Temperament and Character samenvatting

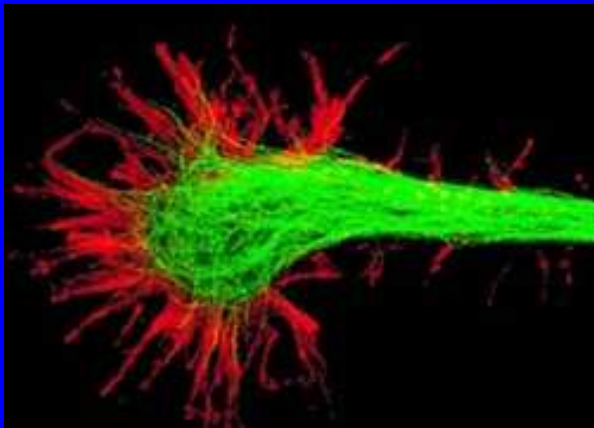
(Comprehensive Psychiatry 2007)

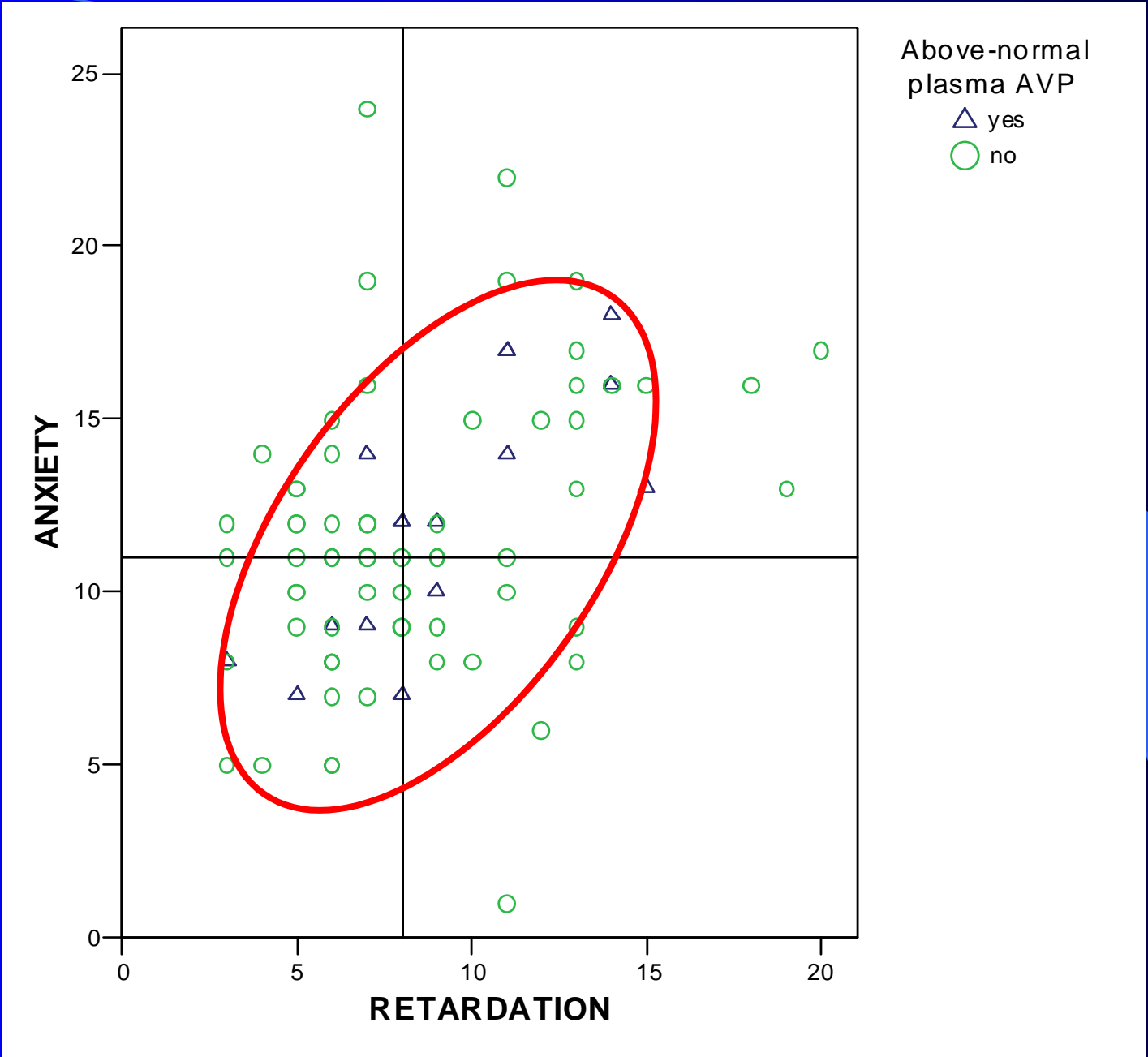
- Gedurende remissie na 2 jaar itt tot gehele groep en melancholici een verlaagde Self-directedness ( $p = 0.034$ ) in vergelijking met “gematchte controls”.



# Circulerend opwaartsproces?

- Externe valideringsparameters kunnen op zich zelf weer leiden:
  - Verdere verfijning &
  - Zelfversterkende cyclus
- Verhoogd Vasopressine als endofenotype bij depressie?





# Verhoogd vasopressine als Endofenotype

(Psychiatry Research 2006.)

- Boven normaal Vasopressine
  - Verhoogd familiair voorkomen ( $p = .029$ )
  - Hoge correlatie tussen angst en remming (.77  $p = .001$ )



# Samenvatting

- Suicide en depressie
- Alternatieven voor diagnostiek?
- Endofenotypen?
- Consistente afwijkingen stress-as
  - Ernstiger meer afwijkingen?
- Voorkomen lethaliteit & behoefte aan snelle en effectieve behandeling
- Andere aangrijpingsmechanismen?



# Alternatief & verder onderzoek

- Differentiatie van Endofenotypen
  - Kunnen we subtypen differentiëren binnen depressie en suïcidaal gedrag?
- Potentiering van antidepressiva?
- Weinig bekend over suïcide en biologie
- Verder onderzoek autopsie studie's?
- stress-regulatie als drug-target > Roel de Rijk

# Take home Questions?

- Hoe vaak komt suicide voor bij depressie
  - Ook als comorbiditeit
  - Bepaald beleid!
- Behandeling bij ernstig suicidaal gedrag?
- Rationale voor snellere werking farmaca!

