

# **De rol van Vasopressine bij de differentiatie van endogene depressie.**

Remco de Winter, psychiater Parnassia Bavogroep  
winter@parnassia.nl

## Samenvatting:

In het onderzoek naar een verbetering van de differentiatie en validiteit van melancholische/endogene depressie vonden we steun voor 2 subgroepen binnen het endogene domein: 1) hoog angstig-geremde depressie en 2) depressie met boven normale vasopressine concentratie. Hoog angstig-geremde depressie is een multidimensionele herdefinitie van melancholische depressie. Deze subgroep werd gevalideerd door een lage “self-directedness” tijdens remissie, langere duur tot remissie, correlatie tussen vasopressine en cortisol en een positieve familie anamnese. In een verdere valideringscyclus vonden we steun voor een 2<sup>e</sup> subgroep binnen het endogene gebied van depressie, namelijk; depressie met boven normale vasopressine concentratie. Deze subgroep was eveneens gerelateerd aan een positieve familieanamnese, cortisol en vasopressine correlatie, een lagere “cooperativeness” tijdens remissie en een lagere “reward dependence” tijdens de acute fase en een correlatie tussen angst en remmings scores.

Deze data suggereren een betrokkenheid op vasopressine receptor niveau en op het niveau van centrale secretie van vasopressine, bij twee nieuw gedefinieerde subtypen van depressie.

## 1. Inleiding

Een klassieke differentiatie van depressie is die van de indeling in endogene en exogene depressie (Paykel 2008). Endogene depressie wordt in de Diagnostic Statistical Manual (DSM) het beste door melancholische ofwel vitale subtype van depressie benaderd (Rush 2007).

Er is verondersteld dat het endogene subtype vaker samen gaat met biologische afwijkingen en een bepaalde genetische predispositie, en dat het subtype minder vaak wordt voorafgegaan door stress of een verstoorde persoonlijkheidsontwikkeling dan het niet-endogene subtype (Nelson e.a. 1981, Young e.a. 1986, Joyce e.a. 2002). Het melancholische/vitale subtype volgens de DSM heeft echter weinig sterke en consistente externe valideringskenmerken (Rush and Weisenberger 1994). Dit komt voornamelijk door de grote veelvormigheid binnen de DSM categorieën, de grote overlap tussen deze categorieën (van Praag 1998, Boyd e.a. 1984), en het arbitraire van de cut-off criteria voor de aan- of afwezigheid van een depressieve stoornis (Kendler en Gardner, 1998). Onder leiding van Jaap Goekoop, hebben we onderzocht of er een mogelijkheid was om het melancholische subtype te herdefiniëren in een (endo)fenotype met een hogere validiteit. Voor de validering hebben wij de methodologie van Robins & Guze gebruikt (1970). De opzet was om eerst een beter diagnostisch concept voor endogene of melancholische depressie te ontwikkelen en dit daarna extern te valideren. Het beoogde betere diagnostische concept zou volgens de valideringsmethodologie gebaseerd moeten zijn op relaties tussen de volgende niveaus:

- 1) de klinische beschrijving - met fenotype, persoonlijkheid en stress-factoren als onderscheidbare gebieden, 2) laboratorium bevindingen, 3) familie-onderzoek, en 4) uitkomstonderzoek.

Op elk van deze niveaus zouden ontwikkelingen kunnen leiden tot sterkere relaties met parameters van de andere niveaus, en zo weer tot betere diagnostische concepten en vervolgens ook betere afgrenzingen van andere psychiatrische stoornissen. Een verbetering op het ene niveau zou niet alleen een verbetering kunnen opleveren in relatie met een of meer andere niveaus, maar eveneens tot ontwikkelingen kunnen leiden op deze andere niveaus, en deze kunnen dan weer verbeteringen opleveren in de relaties met het eerste niveau. Op deze manier zouden diagnostische concepten kunnen worden ontwikkeld met een steeds hogere validiteit, betere onderlinge differentiatie en samenhang.

De eerste stap was een poging tot verbetering van de klinische descriptie van het endogene subtype. Hierbij was een van de uitgangspunten, dat een andere vorm van fenotypische beschrijving, dan deze volgens de DSM diagnostiek, een oplossing voor het geconstateerde validiteitsprobleem zou kunnen zijn. De inspiratie voor een andere beschrijving van psychiatrische “concepten” werd ons ingegeven door de ontwikkeling van manifeste klinische ziektebeelden in overeenstemming met het historische theoretische model van Karl Jaspers (Jaspers 1937 vertaling 1959). Waarin de ziektebeelden worden geformuleerd als in ernst/intensiteit variabele mengvormen van basale symptoomdimensies van psychopathologie.

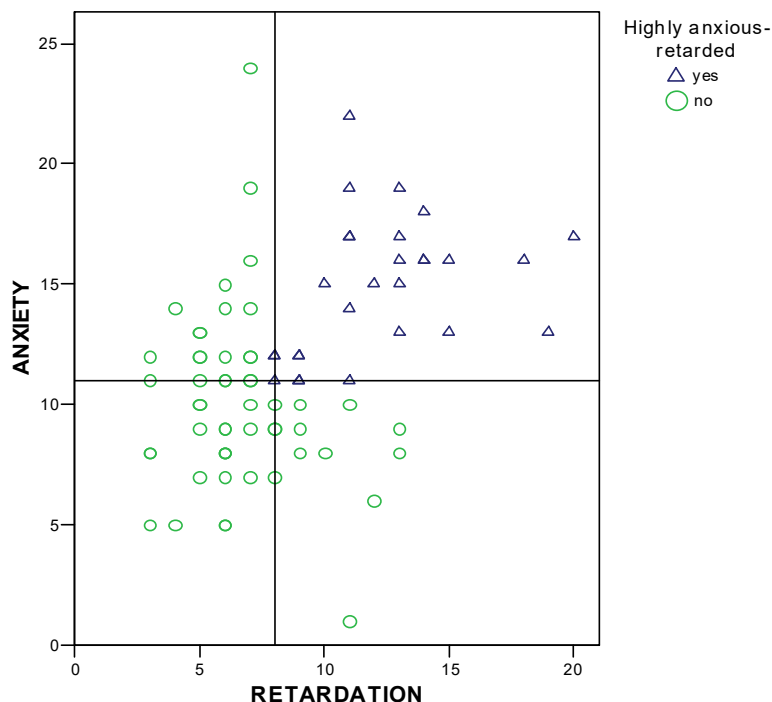
## 2. Multidimensionele reconstructie van het melancholische subtype

Eerder zijn er met de Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS) (Asberg e.a.1978) bij een heterogene psychiatrische patiëntengroep zes basale dimensies van psychopathologie gevonden: 1) emotionele dysregulatie, 2) motivationele remming, 3) motivationele ontremming, 4) autonome dysregulatie, en de 2 psychotische dimensies: 5) perceptuele desintegratie, 6) desintegratie van het gedrag (Goekoop e.a.1992, 1994).

De melancholische subgroep, gedefinieerd volgens de DSM-IV, bleek te worden gekarakteriseerd door de combinatie van scores op motivationele remming (remming) en autonome dysregulatie (angst). Bij multiële regressie bleek het melancholische subtype gekenmerkt te zijn door de interactie tussen scores op de dimensies autonome dysregulatie en motivationele remming

(de Winter e.a. 2004). Deze relatie was sterker als de angst- en remming scores rond de mediaan werden gedichotomiseerd. Emotionele dysregulatie leek een centrale dimensie bij depressie maar speelde geen rol bij de multidimensionele karakterisering van het melancholische subtype. Op basis van de combinatie van boven-mediane scores voor angst en remming werd een multidimensionele subcategorie geconstrueerd (de Winter e.a. 2004) (zie figuur I).

Figuur 1: Vier multidimensionele kwadranten, distributie van de hoog angstig-geremde depressie in een twee dimensioneel vlak met autonome dysregulatie (angst)  $\geq 11$  en motivationele inhibitie (remming)  $\geq 8$ . De referentie lijnen komen overeen met de mediaan scores.



We veronderstelden dat de hoog angstig-geremde subgroep een betere gevalideerde definitie van een “endofenotype” zou kunnen zijn dan het melancholische subtype volgens de DSM. We hebben dit getoetst door relaties te onderzoeken tussen dit nieuwe fenotype en parameters, welke waren geformuleerd aan de hand van de valideringsmethodologie van Robins & Guze.

De hypothese dat het hoog angstig-geremde subtype betere valideringskenmerken zou kunnen hebben, dan het op de DSM gebaseerde melancholische subtype, werd getoetst aan de hand van relaties met parameters op het niveau van de persoonlijkheid, vasopressinerge mechanismen, familie-anamnese voor depressie, en de uitkomst na twee jaar.

### 3.1 Relatie tussen hoog angstig-geremde depressie en persoonlijkheid

Op het niveau van de persoonlijkheid hebben we gekozen voor het persoonlijkheidsmodel van Cloninger, de Temperament and Character Inventory (TCI) (Cloninger 1987). De TCI onderscheidt drie karakterdimensies; Cooperativens (CO), Self-directedness (SD) en Self-transcendence (ST) en vier temperamentdimensies; Novelty-seeking (NA), Harm-avoidance (HA), Reward-dependence (RD) en Persistence (PER). Verschillende studies hebben aangetoond dat lage scores van de karakterdimensies Self-directedness (SD) en Cooperativens (CO), de aanwezigheid van een persoonlijkheidsstoornis volgens de DSM criteria voorspellen (Cloninger e.a. 1993; Svrakic e.a. 1993). Na 2 jaar was er tijdens volledige remissie bij de gehele groep van patiënten, met initieel een depressieve stoornis, een sterk verhoogde HA en een verlaagde ST, dit in vergelijking met een normale controlegroep. De hoog angstig-geremde subgroep had gedurende remissie eveneens een

verhoogde HA maar ook een verlaagde SD in vergelijking met de normale controlegroep. De melancholische subgroep had alleen een verhoogde HA gedurende remissie.

### **3.2 Relatie tussen hoog angstig-geremde depressie en biologische parameters van de regulatie van de stressrespons**

De gekozen parameters waren de concentraties van plasma cortisol en plasma arginine vasopressine (AVP). Verder werd eveneens de correlatie tussen cortisol en AVP binnen de verschillende subgroepen onderzocht.

De redenen om voor vasopressinerge parameters te kiezen was; dat melancholische depressie gekenmerkt lijkt te zijn door een veranderende regulatie van de Hypothalamus-Hypofyse-Bijnieras (HHB-as). Deze veranderde regulatie is vooral onderzocht aan de hand van de concentratie van het stresshormoon cortisol, al of niet na onderdrukking van de HHB-as door het synthetische glucocorticoïd dexamethason (Carroll e.a. 1985, Zimmerman e.a. 1986, Rush & Weisenberger 1994). Omdat AVP een rol kan spelen bij de ontsnapping van de cortisolsecretie aan de onderdrukking door dexamethason (von Bardeleben & Holsboer 1985) werden de plasmaconcentratie van AVP en de correlatie tussen AVP- en cortisolconcentraties als parameters van mogelijke vasopressinerge mechanismen geselecteerd. De plasmaconcentratie van AVP zou een parameter van de centrale synthese en afgifte van AVP kunnen zijn en de correlatie tussen plasma AVP en cortisol van de mogelijke gevoeligheid van de hypofysaire vasopressinereceptor.

De patiënten binnen de hoog angstig-geremde subgroep hadden een verhoogde AVP concentratie. De melancholische subgroep had echter geen verhoogde AVP concentratie. Verder werd binnen de gehele patiëntengroep een correlatie van 0.37 ( $p = 0.002$ ) tussen de AVP- en cortisol concentraties gevonden en een correlatie van 0.61 ( $p = 0.001$ ) in de hoog angstig-geremde subcategorie. Deze correlatie was lager voor de patiënten met melancholische depressie, namelijk 0.43 ( $p = 0.011$ ) (de Winter e.a. 2003)

In een later gedeelte van het onderzoek, werd de gedichotomiseerde concentratie van plasma AVP gebruikt en verloor de hoog angstig-geremde subgroep de significante relatie met boven-normale AVP concentratie. Dit was na correctie voor het effect van de antipsychotische dosering als confounder (Goekoop e.a. 2006).

### **3.3 Relatie tussen hoog angstig-geremde depressie en familie-anamnese van depressie**

Voor de detectie van het familiair voorkomen van depressie werd de Family History Research Diagnostic Criteria voor depressie (FH-RDC) bij eerste graads familieleden gebruikt (Andreasen e.a., 1986). De criteria voor de diagnose van depressie waren gemodificeerd naar de criteria voor depressie volgens de DSM-IV.

Van de 89 geïncludeerde patiënten met een depressieve stoornis had 47.2 % een positieve familieanamnese. Van de melancholische patiënten (volgens de DSM-IV) 54.8%, en van de hoog angstig-geremde subgroep 64.5%. Bij multiële regressie analyse (covariaten; leeftijd, geslacht, depressie intensiteit, psychotische depressie, duur huidige periode, klinisch/poliklinische status) bleek alleen de hoog angstig-geremde subcategorie gerelateerd aan een positieve familieanamnese voor depressie (de Winter e.a. 2004).

### **3.4 Relatie tussen hoog angstig-geremde depressie en uitkomst**

Voor het onderzoek naar de lange termijn uitkomst van de hoog angstig-geremde subcategorie en de melancholische subgroep zijn 7 vaste meetmomenten gedurende 2 jaar gebruikt. Bij de analyse werd voor het effect van de volgende factoren gecontroleerd: leeftijd, geslacht, familiale voorgeschiedenis, graad van ernst, duur van de ziekte, aantal episoden en opleidingsniveau.

Als uitkomstmaat werden de criteria voor volledige remissie volgens Frank e.a. (1992) gebruikt. De hoog angstig-geremde subgroep vertoonde een langere duur tot volledige remissie ( $p = 0.005$ ). Covariaat-analyse resulteerde in een onveranderde uitkomst. Het beloop bleek niet afhankelijk van de

afzonderlijke scores op de dimensies angst en remming, en de melancholische subgroep had geen kenmerkende beloopvorm. In vergelijking met de niet-melancholische subgroep

In deze valideringsstap werd dus gevonden dat de hoog angstig-geremde subgroep in tegenstelling tot de melancholische subgroep een slechtere lange-termijn uitkomst heeft.

#### **4. Verdere poging tot subdifferentiatie binnen het domein van endogene depressie, een optimaliseringstap op basis van een tweedeling van de concentraties van plasma AVP.**

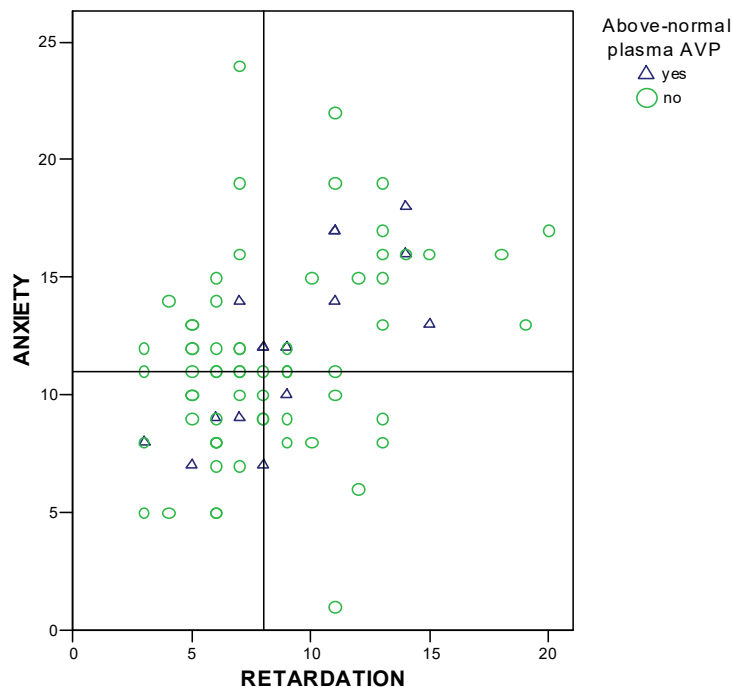
In het eerste deel is aangetoond dat een ontwikkeling op het gebied van de klinische beschrijving, gebaseerd op de constructie van een mengvorm van basale dimensies van psychopathologie, kan leiden tot een beter extern gevalideerde endogene/ melancholische subcategorie wat weer kan resulteren in een verbeterde afgrenzing. Deze nieuwe, hoog angstig-geremde subcategorie is fenotypisch gedefinieerd op basis van de combinatie van boven-mediane scores voor angst en remming. De combinatie van de correlatie tussen plasma AVP- en cortisol-concentraties en een verhoogde concentratie van plasma AVP zou als het endofenotype van deze subcategorie kunnen worden opgevat. De eveneens gevonden relatie tussen hoog angstig-geremde depressie en het familiäre voorkomen van depressie suggereerde de mogelijkheid dat het hoog angstig-geremde fenotype, de vasopressinerge parameters en het familiär voorkomen van depressie samen op één enkele subcategorie betrekking hadden. Omdat de relatie tussen het hoog angstig-geremde fenotype en plasma AVP-concentratie niet erg sterk was, werd in later onderzoek naar een optimalisering van deze relatie gezocht, in de verwachting dat daardoor een sterker onderling verband tussen de drie niveaus van onderzoek zou kunnen worden gevonden (Goekoop e.a. 2006). In een eerder onderzoek bij een andere steekproef van patiënten met een depressie bleek een boven-normale AVP-concentratie specifiek gerelateerd aan een veranderd nachtelijk activiteitenpatroon in de groep met depressieve patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers, in tegenstelling tot de relatie tussen AVP en psychomote remming die zowel bij patiënten met een depressie als bij gezonde vrijwilligers werd gevonden (van Londen e.a. 1998). Door deze eerdere bevindingen werd een verdere optimalisering verwacht van een dichotomisering van de plasma AVP concentratie waarden in vergelijking met graduele waarden.

In het onderzoek werd met een ROC analyse de optimale afkapwaarde gevonden (5.56 pg/ml) voor de relatie tussen hoog AVP en de hoog angstig-geremde subcategorie (Goekoop e.a.2006). De relatie tussen deze subcategorie en de boven-normale AVP waarde was sterker dan de relatie tussen deze hoog angstig-geremde subcategorie en de AVP-concentratie als continue variabele. De significantie van de relatie met de boven-normale AVP-concentratie ging bij de hoog angstig-geremde subgroep echter verloren, na verrekening voor het effect van antipsychotische dosis als covariaat. In het eerdere onderzoek hadden we bij de analyses wel verrekend voor psychofarmaca gebruik (de Winter e.a. 2003) echter niet voor de hoogte van de dosering van deze psychofarmaca. Na de verrekening bleef de correlatie tussen plasma AVP en cortisol als endofenotype van het hoog angstig-geremde subtype over.

In dat zelfde onderzoek werd voor de subgroep met familiäre depressie hetzelfde optimale afkappunt (5.56 pg/ml) voor plasma AVP-concentratie gevonden. Na verrekening van het effect van de antipsychotische medicatie dosis bleek de significantie van de relatie tussen familiäre depressie en deze boven-normale AVP concentratie meer te zijn toegenomen in plaats van verzwakt. Deze bevindingen verwierpen de hypothese van één enkel familiär bepaald hoog angstig-geremd subtype van depressie met twee vasopressinerge endofenotypen, en leverden steun op voor de aanwezigheid van twee subcategorieën van depressie, namelijk

een hoog angstig-geremd subtype met de correlatie tussen AVP en cortisol als endofenotype en een subcategorie met boven-normale plasma AVP concentratie (figuur 2)

Figuur 2 the anxious-retarded clinical picture in depression with Above-normal plasma AVP concentration characterized by the correlation between anxiety and retardation. Reference lines correspond with median scores.



#### 4.1 Verdere externe validering van depressie met boven-normale AVP concentratie

Naast de relatie met familiale depressie zijn nog twee andere valideringsrelaties bij depressie met boven-normale AVP concentratie onderzocht.

Bij het persoonlijkheidsonderzoek met de TCI, vonden we dat de subgroep met bovennormaal AVP een lagere reward-dependence (RD) en cooperativiteit (CO) score bereikte tijdens depressie, waarbij een lage CO score bleef bestaan bij herstel van de depressie (Goekoop e.a. 2008). Volgens het model van Cloninger wordt er verondersteld dat er bij een lage CO en normale SD sprake kan zijn van een autocratische of autoritaire persoonlijkheid.

Bij het belooponderzoek vonden we bij de subgroep met boven-normale AVP concentratie geen verschil met de uitkomst gedurende het beloop van 2 jaar (ongepubliceerde resultaten).

De resultaten van de bevindingen van beide subgroepen zijn samengevat in tabel 1

Tabel 1. Summary of findings between 5 different levels of research: bold text describes the parameters which are externally validated by another parameter.

Phenotype	Familial depression	Personality	AVP	AVP-cortisol-correlation	Prognosis
<b>Melancholic</b>	-	-	-	+	-
<b>Highly anxious-retarded</b>	+	SD↓	-	+	Poor long-term outcome
anxious-retarded without intensity-threshold	+	CO	<b>Above normal</b>	+	-

AVP = Argininine Vasopressin; SD = Self directedness; CO = cooperativeness; - = no relation; + = relation; ↓ = decreased score

### 5. Ontwikkeling van de vasopressinerge theorie van depressie

De verschillende externe valideringsrelaties voor depressie met hoog angstig-geremde depressie en depressie met boven-normale AVP-concentratie ondersteunen de veronderstelling dat er in het gebied van de melancholische/endogene depressie niet één, zoals was verwacht, maar in ieder geval twee subcategorieën werden gevonden, en dat in iedere subgroep een verschillend vasopressinerg endofenotype aanwezig is. Het endofenotype van de hoog angstig-geremde subcategorie is de AVP-cortisol correlatie zonder significant verhoogde AVP-concentratie. Deze correlatie wordt verondersteld het gevolg te zijn van verhoogde expressie van de hypofysaire V1b receptor, waarvoor zowel chronische stress (Volpi e.a. 2004) als een genetisch polymorfisme (Dempster e.a. 2007) een causale rol kunnen spelen. Het endofenotype van de tweede subcategorie is de boven-normale AVP-concentratie. Deze zal meer kunnen samenhangen met een genetisch verhoogde synthese van AVP, en dit zal analoog kunnen zijn aan het hoog-angstige diemodel van depressie (Keck e.a. 2002, Frank & Landgraf 2008).

Deze bevindingen betekenen een uitbreiding van de door Dinan en Scott geponeerde theorie van de rol van vasopressine bij depressie (Dinan & Scott 2005). Deze is gebaseerd op een verhoogde reactie van de H1b-as bij toediening van de vasopressinerge stof desmopressine bij melancholische depressie. De verhoogde reactie wordt geïnterpreteerd als het gevolg van verhoogde expressie van de hypofysaire V1b receptor. De eerder gevonden verhoogde AVP-afgifte (van Londen e.a.1997) bij depressie werd wel in het artikel genoemd maar verder niet duidelijk opgenomen in dit theoretische verklaringsmodel. Een andere bevinding die zonder meer in deze eerste vorm van de vasopressinerge theorie past is de correlatie tussen de plasma AVP- en cortisolconcentraties bij suïcidaliteit (Inder e.a. 1997). Het recent gevonden genetisch polymorfisme van de V1b-receptor bij in de jeugd beginnende depressie (Dempster e.a. 2007) past eveneens in deze eerste conceptualisering. De uitbreiding van de vasopressine-theorie, die door de bevindingen van dit onderzoek wordt gesuggereerd, bestaat uit de steun voor verdeling van verhoogde V1b-receptorexpressie en een verhoogde AVP-afgifte over twee onafhankelijke subgroepen van depressie.

In eerder onderzoek werd een verhoogde AVP-concentratie gevonden bij depressieve patiënten in vergelijking met gezonde controles (van Londen e.a. 1997). Indien de AVP-concentratie als continue parameter werd uitgedrukt was deze zwak gerelateerd aan het melancholische subtype volgens de DSM-III-R. In deze studie werd echter ook gevonden dat een boven-normale AVP-concentratie een relatie had met een verhoogde nachtelijke motorische activiteit welke alleen bij patiënten werd gevonden en niet bij gezonde vrijwilligers(van Londen e.a. 1998). In contrast hiermee bleek de correlatie tussen plasma

AVP-concentratie als continue parameter en psychomotorie remming niet specifiek voor patiënten met een depressieve stoornis, maar bleek dit ook aanwezig bij gezonde controle personen. Dit was de eerste aanwijzing dat een gedichotomiseerde parameter van plasma AVP een betere endofenotypische maat zou kunnen zijn voor een subgroep van depressie dan plasma AVP als continue parameter. De bevinding van dit onderzoek dat boven-normale AVP-concentratie specifiek is geassocieerd met familiale depressie bevestigd en specificeert deze conclusie in een onafhankelijke steekproef. In de verdere validering van depressie met boven-normale AVP concentratie vonden we relaties met een lage CO en RD (Goekoop e.a. 2008) en een specifiek hoog angstig-geremde fenotype zonder intenseitscriterium. Deze bevindingen versterken de onafhankelijkheid van een subcategorie van depressie die gedefinieerd is door het endofenotype met een boven-normale AVP-concentratie.

De bevindingen in combinatie met de eerdere bevinding van een verhoogde nachtelijke activiteit bij een boven-normale AVP-concentratie, specifiek bij patiënten met een depressie (van Londen e.a. 1998), betekenen een uitbreiding van de vasopressinerge theorie van depressie.



## Referenties

- Andreasen, N.C., Rice, J., Endicott, J., Reich, T., Coryell, W. 1986. The family history approach to diagnosis. How useful is it? *Archives of General Psychiatry* 43, 421-429.
- Aquilera, G., Rabadan-Diehl, C. 2000. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept* 96, 23-29.
- Asberg, M., Montgomery, S.A., Perris, C., Schalling, D., Sedvall, G. 1978. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr.Scand. Suppl.* 271, 5-27.
- Boyd, J.H., Burke, J.D. Jr., Gruenberg, E., Holzer, C.E., Rae, D.S., George, L.K., Karno, M., Stoltzman, R., McEvoy, L., Nestadt, G. 1984. Exclusion criteria of DSM-III. A study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 41, 983-989.
- Carroll, B.J. 1985. Dexamethasone suppression test: a review of contemporary confusion. *J Clin Psychiatry* 46, 13-24.
- Cloninger, C.R. 1987. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry* 44, 573-588.
- Cloninger, C.R., Svrakic, D.M., Przybeck, T.R. 1993. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50, 975-990.
- Dempster, E.L., Burcescu, I., Wigg, K., Kiss, E., Baji, I., Gadoros, J., Tamas, Z., Kennedy, J.L., Vetro, A., Kovacs, M., Barr, C.L. 2007. Evidence of an association between the vasopressin V1b receptor gene (AVPR1B) and childhood-onset mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 64, 1189-1195
- de Winter, R. F. P., van Hemert, A. M., Rijk de R.H., Zwinderman, K.H., Frankhuizen-Sierevogel, A.C., Wiegant, A.C., Goekoop, J.G. 2003. Anxious-retarded depression: Relation to plasma vasopressin and cortisol. *Neuropsychopharmacology* 28, 140-147.
- de Winter, R. F. P., Zwinderman, A. H., & Goekoop, J.G. 2004. Anxious-retarded depression: Relation to family history. *Psychiatry Research* 127, 111-119.
- de Winter, R.F.P., Zitman, F.G., van Houwelingen, J.C., Wolterbeek, R., Goekoop, J.G. 2006. Anxious-retarded depression: relation to two-year outcome of major depressive disorder. *J Affect Disord.*90, 77-81.
- de Winter, R.F.P, Wolterbeek, R., Spinhoven, P., Zitman, F.G., Goekoop, J.G. 2007. Character and temperament in major depressive disorder and a highly anxious-retarded subtype derived from melancholia. *Compr Psychiatry* 48, 426-435.
- Dinan, T.G., Scott, L.V. 2005. Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin. *J Anat* 207, 259-264
- Frank, E., Prien, R.F., Jarrett, R.B., Keller, M.B., Kupfer, D.J., Lavori, P.W., Rush, A.J. Weissman, M.M. 1991. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch. Gen. Psychiatry* 48, 851-855.
- Goekoop, J. G., Hoeksema, T., Knoppert-Van der Klein, E.A., Hoeksema, T., Klinkhamer, R.A., van Gaalen, H.A., van der Velde E.A. 1992. Multi-dimensional 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. 1994b. Multi-dimensional hierarchic ordering of psychopathology. Rasch analysis in factor-analytic dimensions. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 90, 399-404.
- Goekoop, J.G., de Winter, R.F.P, de Rijk, R., Zwinderman, K.H., Frankhuijzen-Sierevogel, A., Wiegant, V.M. 2006. Depression with above-normal plasma vasopressin: validation by relations with family history of depression and mixed anxiety and retardation. *Psychiatry Res* 141, 201-11
- Goekoop, J.G., de Winter, R.F.P, Wolterbeek, R., Spinhoven, P., Zitman, F.G., Wiegant, V.M. 2008. Reduced cooperativeness and reward-dependence in depression with above-normal plasma vasopressin concentration. *J Psychopharmacology* Jun 26
- Goekoop, J.G. 2008. A Multi-dimensional description and validation of two subtypes of endogenous and melancholic depression. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 50,159-170
- Inder, W J, Donald, R A, Prickett, T C, Frampton, C M, Sullivan, P F, Mulder, R T, Joyce, P R 1997. Arginine vasopressin is associated with hypercortisolemia and suicide attempts in depression. *Biol Psychiatry* 42, 744-747.
- Jaspers, K., 1997a/1959. *General psychopathology*. English translation John Hokins University Press.
- Joyce, P.R., Mulder, R.T., Luty, S.E., McKenzie, J.M., Sullivan, P.F., Abbott, R.M., Stevens, I.F. 2002. Melancholia: definitions, risk factors, personality, neuroendocrine markers and differential antidepressant response. *Aust NZJ Psychiatry* 35, 376-383.
- Keck ,M.E., Wigger, A., Welt, T., Müller, M.B., Gesing, A., Reul, J.M., Holsboer, F., Landgraf, R., Neumann, I.D. 2002. Vasopressin mediates the response of the combined dexamethasone/CRH test in hyper-anxious rats: implications for pathogenesis of affective disorders.*Neuropsychopharmacology* 261:94-105.
- Kendler, K.S., Gardner, C.O. 1998. Boundaries of major depression: an evaluation of DSM-IV criteria. *Am J Psychiatry* 155, 172-7.

- Landgraf, R., Kessler, M.S., Bunck, M., Murgatroyd, C., Spengler, D., Zimbelmann, M., Nussbaumer, M., Czibere, L., Turck, C.W., Singewald, N., Rujescu, D., Frank, E. 2007. Candidate genes of anxiety-related behavior in HAB/LAB rats and mice: focus on vasopressin and glyoxalase-I. *Neurosci Biobehav Rev* 31, 89-102.
- Nelson, J.C., Charney, D.S. 1981. The symptoms of major depressive illness. *Am J Psychiatry* 138, 1-13
- Paykel, E.S. 2008. Basic concepts of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 10:279-89.
- Robins, E. & Guze, S. B. 1970. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 126, 983-987.
- Rush, A.J., Weissenburger, J.E. 1994. Melancholic symptom features and DSM-IV. *Am J Psychiatry*, 151, 489-498.
- Rush, A.J. 2007. The varied clinical presentations of major depressive disorder. *Clin Psychiatry* 68, Suppl 8, 4-10.
- Svrakic D.M., Whitehead, C., Przybeck, T.R., Cloninger, C.R. 1993. Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50, 991-999
- Van Londen, L., Goekoop, J. G., van Kempen, G. M., Frankhuijzen-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.
- Van Londen, L., Kerkhof, G.A., van den Berg, F. Goekoop, J.G., Zwinderman, K.H., Frankhuijzen-Sierevogel, A.C., Wiegant, V.M., de Wied, D. 1998. Plasma arginine vasopressin and motor activity in major depression. *Biological Psychiatry*, 43: 196-204.
- van Praag, H.M. 1998. The diagnosis of depression in disorder. *Australian and New-Zealand Journal of Psychiatry* 32,767-772.
- Volpi, S., Rabadan-Diehl, C., Aquilera G. 2004. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenexal axis and stress adaptation. *Stress* 7, 75-83.
- von Bardeleben, U, Holsboer, F, Stalla, G K, Muller, O.A. 1985: Combined administration of human corticotropin-releasing factor and lysine vasopressin induces cortisol escape from dexamethasone suppression in healthy subjects. *Life Sci* 37, 1613-1618.
- Young, M.A., Scheftner, W.A., Klerman, G.L., Andreasen, N.C., Hirschfeld, R.M.A. 1986. The endogenous subtype of depression: a study of its internal construct validity. *Br J Psychiatry* 148, 257-267
- Zimmerman, M., Pfohl, B.M, Stang, L., Coryell W. 1986. An American validation study of the New-castle diagnostic scale. I Relationship with the dexamethasone suppression test. *Br J Psychiatry* 149, 627-630.