

Delta 21 juni 2010

# Een dimensionele benadering bij psychiatrische diagnostiek.

## Endogene depressie als model.

Remco de Winter

Delta 21 juni 2010

# Diagnostiseren, klassificeren in de Psychiatrie?

- **DSM grote winnaar vanaf 1980**
- **ICD-10**
- **RDC**
- **Psychodynamisch**
- **Beschrijvend**
- **Etc.**
  
- **DSM definitie van bestaande ziekte entiteiten?**

## Definitie van een .....

- **Is een dier.....**
- **Gekenmerkt doordat het dier**
  - **Geen zoogdier is!**
  - **legt eieren**
  - **Heeft vleugels**
  - **Kan vliegen**
  - **Is een carnivoor**
- **.....**
- **Heeft geen veren**
- **Kan via specifieke klieren vuur spugen**
- **Prominente rol in sprookjes en sagen**
- **Bestaat niet?**



Delta 21 juni 2010



# DSM

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



Delta 21 juni 2010



# Ideale typering?

- Validiteit van een subtype zou zich idealiter onderscheiden (Robins and Guze, 1970).
  - Begrenzing van andere aandoeningen
  - Genetica
  - Laboratorium onderzoek.
  - Klinische beschrijving , persoonlijkheid
  - follow-up studies.
- Ofwel een gevalideerd fenotype waarin de DSM-IV faalt

# Subtypering depressie

- Klassiek: Endogeen vs Exogeen, Neurotisch vs Vitaal
- Subtypering volgens de DSM-IV
  - **Atypische kenmerken (Seizoenpatroon)**
  - **Melancholische kenmerken (= met vitale kenmerken)**
  - **Psychotische kenmerken**
  - **Geen**
  - **Katatone kenmerken**
  - **Eenmalige episode**
  - **recidiverend**

# Waarom subtyperen?

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

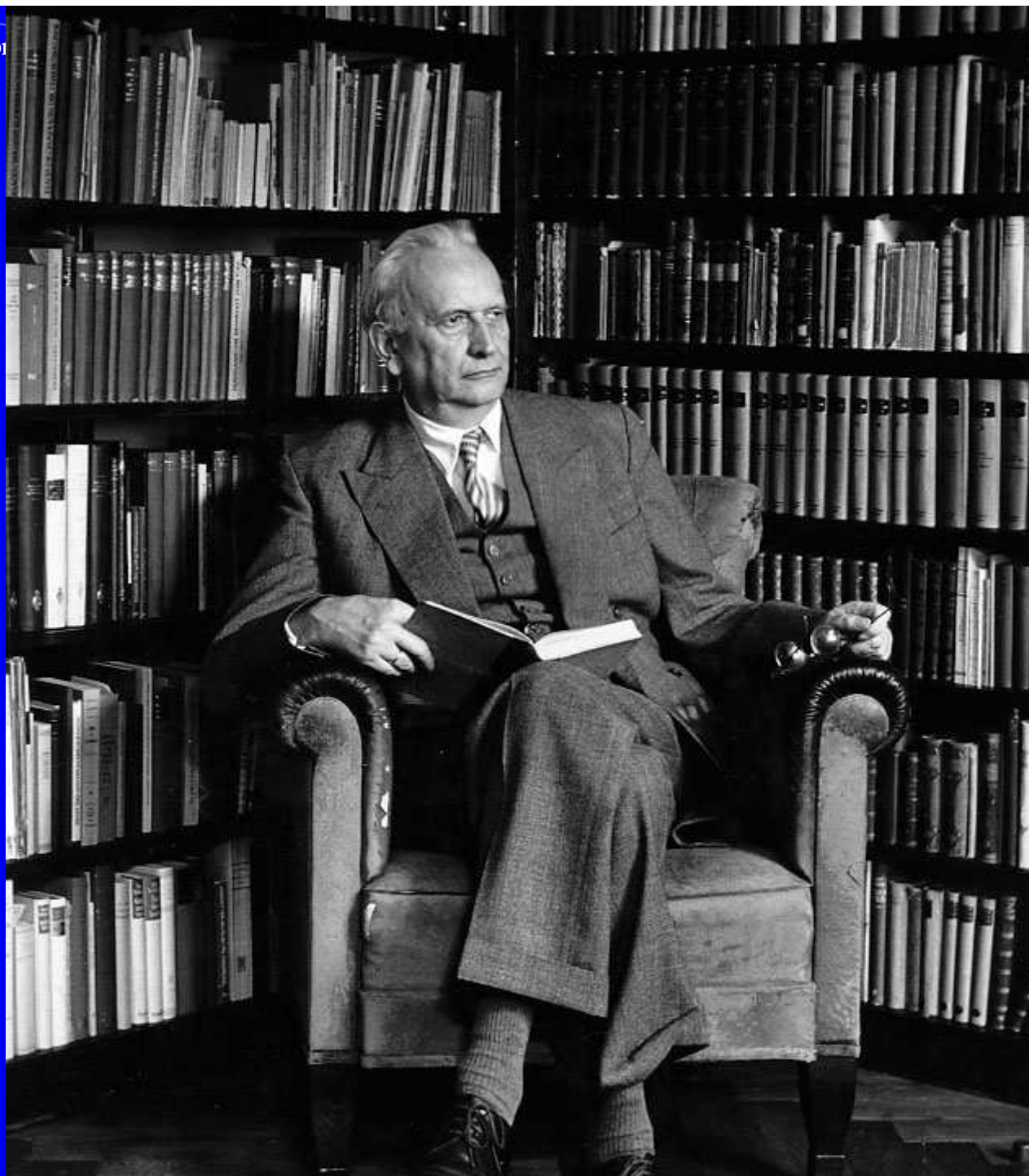
# Endogene/melancholische depressie?

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

## Alternatieven diagnostiek

- *Jaspers (1883-1969)* proposed that it was unlikely that strong natural boundaries would exist between psychiatric diseases. He postulated that “krankheitsbilder” or disease entities were probably a mixture of primary symptom dimensions and that they developed gradually. He proposed describing the clinical pictures first and foremost as clinical phenotypes. These phenotypes could be developed by specifically merging the symptom dimensions already mentioned.

Jaspers (1883-1969) pr



. He postulated that “kran

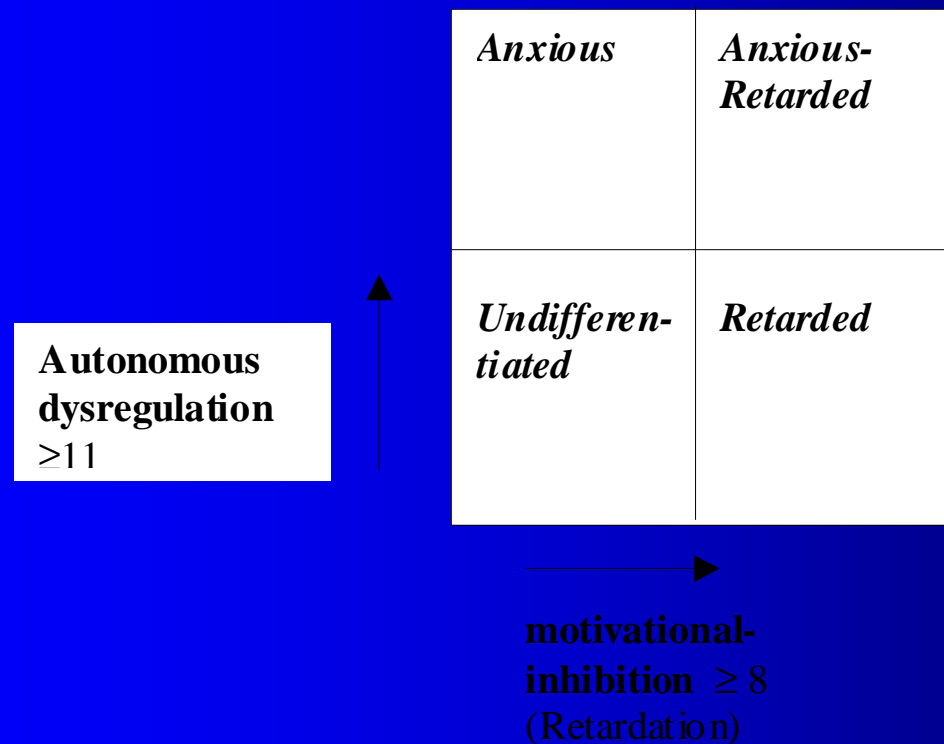
# Een op dimensies gebaseerd model

- 5 dimensies van psychopathologie
  - **I Emotionele dysregulatie (stemming)**
  - **II Motivationale dysregulatie (remming, ontremming)**
  - III Perceptuele desintegratie (hallucinaties)
  - IV Desintegratie van het gedrag
  - **V Autonome dysregulatie (angst)**

# Figure 1

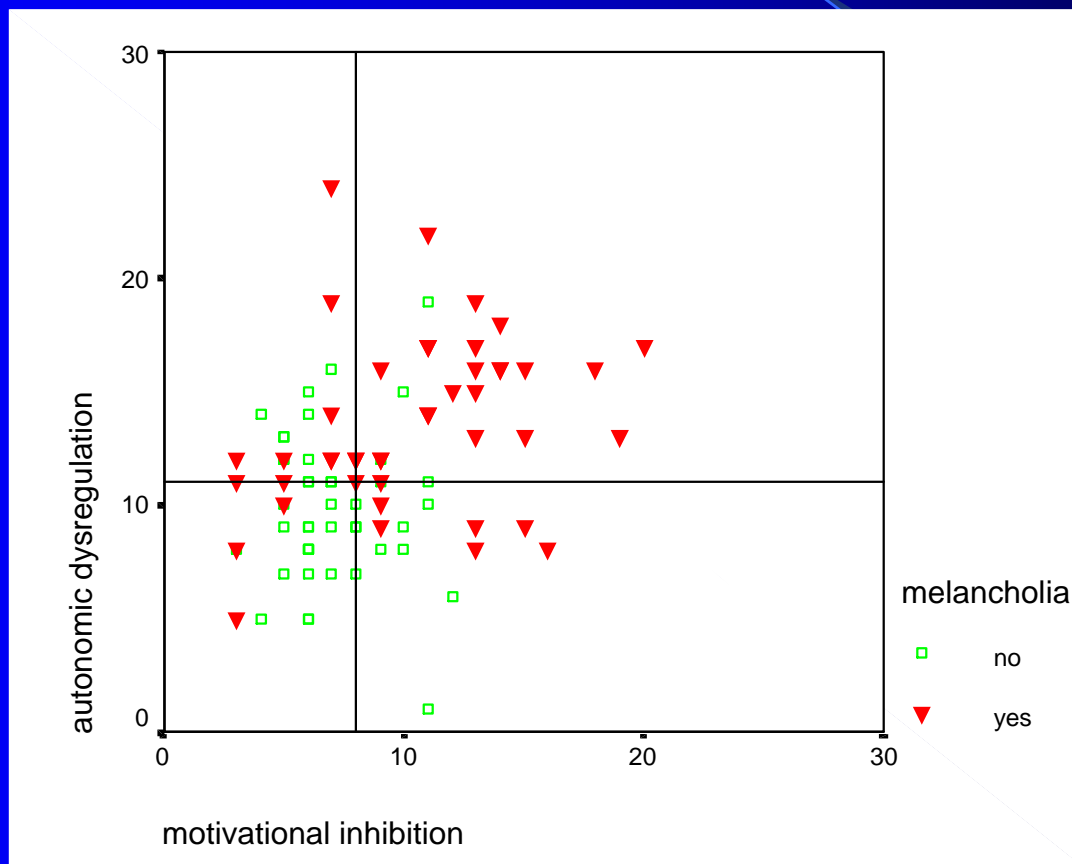
## Four two-dimensional subtypes of depression

(de Winter et al 2003)





# Anxious-retarded and melancholia



## Vraagstelling

- Zijn er verschillen tussen de twee-dimensionele subtypering (angstig-geremde) en de DSM-IV subtypering (melancholische) betreffende:
  - Begrenzing
  - Voorkomen van depressie in de familie
  - Biologische parameters (o.a Cortisol en AVP)
  - Prognose
  - “Persoonlijkheid”

# Metingen

- Eenmaal meting  $n = 89$
- Follow-up  $n = 70$ 
  - tijdstip 1 : eerste meting
  - tijdstip 2: na 6 weken
  - tijdstip 3: na 3 maanden
  - tijdstip 4: na 6 maanden
  - tijdstip 5: na 1 jaar
  - tijdstip 6: na 18 maanden
  - tijdstip 7: na 2 jaar
  
  - iedere meting o.a. 4 maal per dag vp
  - DSM-IV, CPRS, BDI
  - Verschillende persoonlijkheids vragenlijsten, NPO, etc..

# Positive family history in DSM and multidimensional subtypes of depression

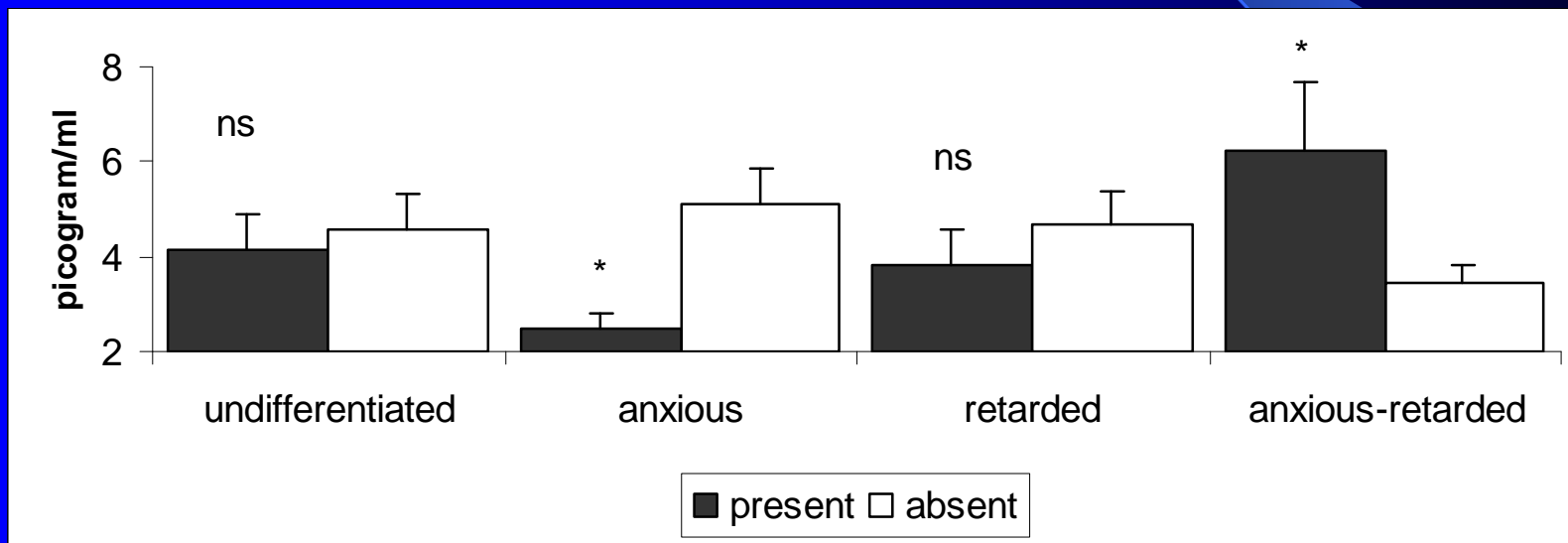
(Psychiatry Research 2004)

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

## Mean AVP in 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	AVP pg/ml		Cortisol mg/ml		AVP-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 ( $p = 0.009$ )



# Temperament and Character

- **Temperament** (genetische basis, blauwdruk, procedurele geheugen, amygdala, hypothalamus, striatum, limbisch divers)
  - **Novelty-seeking (NS)** nieuwe stimuli, *dopaminerg: gedragsactivatie*
  - **Harm-avoidance (HA)** gevaar of straf, *serotonerg: gedragsinhibitie*
  - **Reward-dependence (RD)** beloning, *noradrenerg: gedragshandhaving in associatie met beloning*
  - **Persistence (P)** doorzetten, *gedragshandhaving zonder beloning*

# Temperament and Character

- **Karakter** (op temperament gevormd door leerervaringen, propositionele geheugen, hippocampale formatie en neocortex)
  - **Self-directedness (SD)** *autonomie individue: frontaalkw*
  - **Cooperativeness (CO)** *integraal deel vd samenleving: prefrontale cortex*
  - **Self-transcendence (ST)** *integraal deel van de eenheid van alle dingen (universum) homologe corticale regio's*
- Hierarchisch model
- Karakter: Voorspellende waarde voor persoonlijkheidstoornissen

# Temperament and Character samenvatting

(Comprehensive Psychiatry 2007)

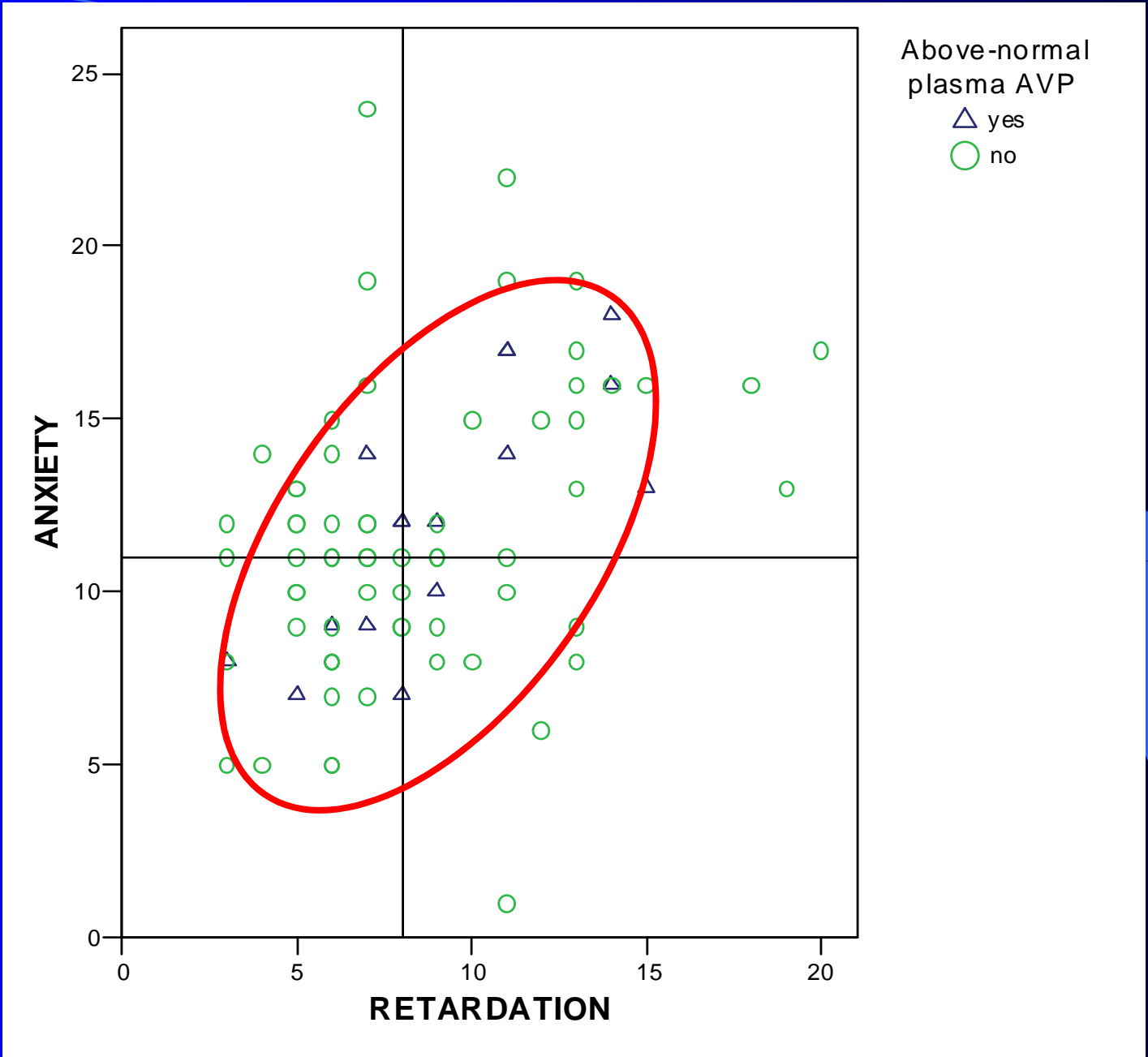
- Gedurende remissie na 2 jaar itt tot gehele groep en melancholici een verlaagde Self-directedness ( $p = 0.034$ ) in vergelijking met “gematchte controls” .

## Vervolg Robins and Guze

- Externe valideringsparameters kunnen op zich zelf weer leiden:
  - Verdere verfijning
  - Zelfversterkende cyclus
  
- AVP als endofenotype

# Vasopressine

- Vasopressine
  - Kan feedback cortisol overrulen
  - Bij “depressieven” andere betekenis dan bij gezonden
  - Proefdierstudies
    - Verhoogd AVP bij dieren met chronische stress
    - Verandering op receptorniveau depressiemodel muizen ratten
    - Erfelijk bij vroeg ontstaande depressie
    - Verhoogde cortisol/AVP

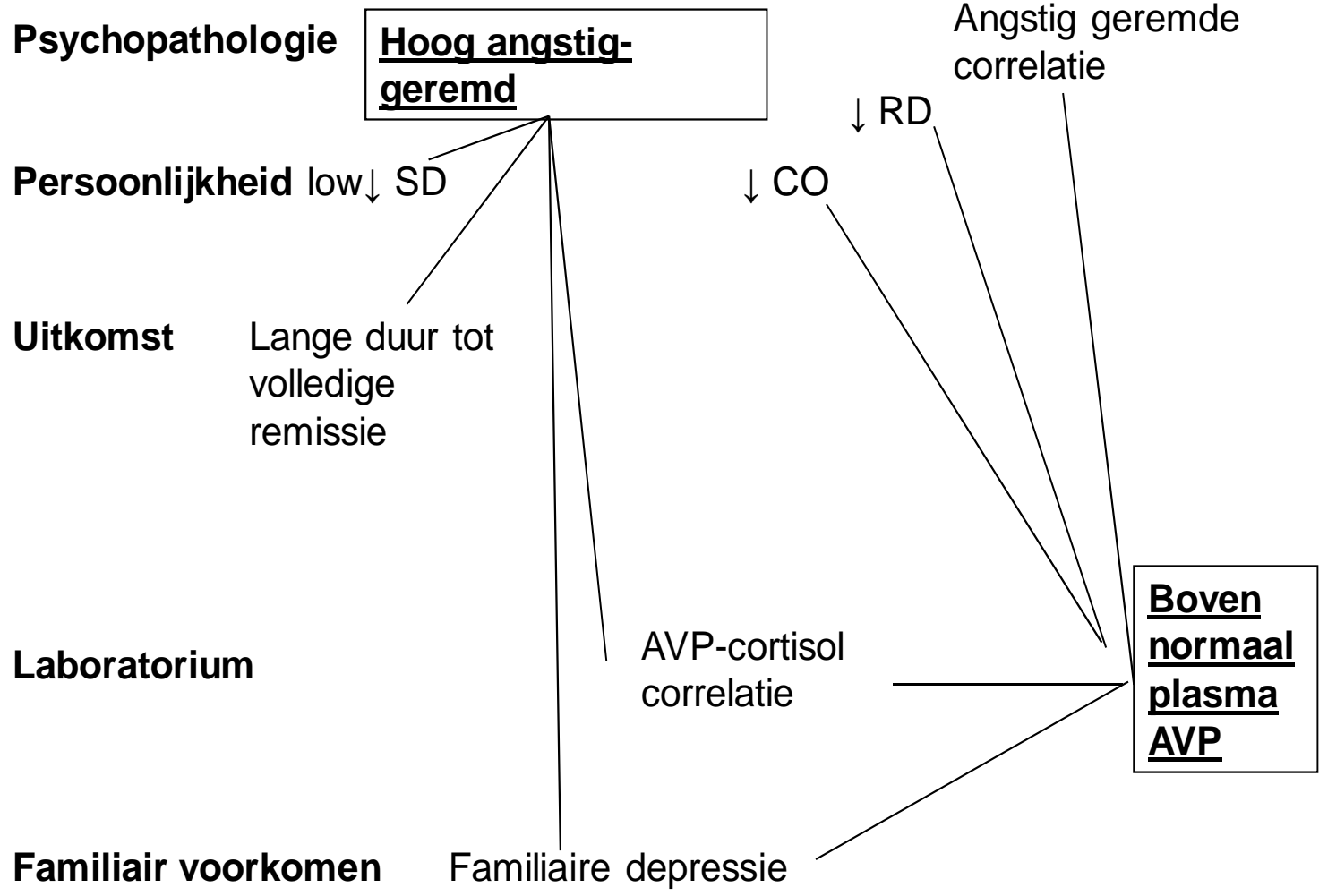


Delta 21 juni 2010

# Verhoogd vasopressine als Endofenotype

(Psychiatry Research 2006, J of Psychopharmacology 2009)

- 7 Mijlssprong
- Boven normaal AVP
  - Verhoogd familiair voorkomen
  - Ook AVP/Cort correlatie
  - Verlaagde RD en CO tijdens depressie
  - Verlaagde CO tijdens volledig herstel
  - Gekenmerkt door een hoge correlatie tussen angst en remming
  - Geen verandering tav beloop





# Conclusies

## 2 endogene subtypen van depressie

- Twee-dimensionele subtypering t.o.v. DSM-IV subtypering in onze populatie:
  - differentiatie positieve familie-anamnese (angstig-geremd)
  - “relatie AVP” en correlatie met cortisol en AVP (angstig-geremd)
  - Prognostische betekenis na 6 maanden voor de angstig-geremde.
  - Lagere Self-directedness tijdens remissie na 2 jaar
- Boven normaal AVP endofenotype
  - differentiatie positieve familie-anamnese (angstig-geremd)
  - relatie AVP en correlatie met cortisol en AVP
  - Correlatie angst en remming
  - Lage Cooperativeness tijdens remissie na 2 jaar

## Verder onderzoek

- Replicatie!!!
- genetica (polymorfismen)
- verschillende vasopressine systemen
- vroege stress
- Neuro-psychologie
- Psychofarmaca en andere vormen van behandeling
- Onderzoek eventueel naar andere kwadranten van het twee-dimensionele model
  
- Een dimensionele diagnostiek als additioneel model bij de As 1 voor de DSM VI?



Delta 21 juni 2010





Delta 21 juni 2010

<b>Dimension I (emotional dysregulation)</b>	<b>Dimension IIa Motivational inhibition</b>	<b>Dimension III (perceptual disintegration)</b>
<u>Inner tension</u>	<i>Inability to feel</i>	Ideas of persecution
<u>Concentration difficulty</u>	<u>Apparent sadness</u>	Disrupted thoughts
<u>Sadness</u>	Slowness of movement	Delusional mood
<u>Pessimistic thoughts</u>	Lack of appropriate movement	Depersonalization
Reduced sexual interest	<i>Reduced speech</i>	Rituals
<i>Inability to feel</i>		Other delusions
<u>Reduced sleep</u>	<b>Dimension IIb Motivational disinhibition</b>	Commenting voices
Indecision	Pressure of speech	Feeling controlled
<u>Apparent sadness</u>	Flight of ideas	Other auditory hallucinations
<u>Fatiguability</u>	Labile emotional responses	Visual hallucinations
Failing memory	Elation	Other hallucinations
Lassitude	Ideas of grandeur	Hallucinatory behaviour
<i>muscular tension</i>	Elated mood	
<u>reduced appetite</u>	Overactivity	
<u>loss of sensation or mood</u>	Increased sexual interest	
Phobias	Ecstatic experiences	
<u>suicidal thoughts</u>		
worrying over trifles		
Compulsive thoughts		
Depersonalisation		
Derealisation		

<b>Dimension IV (behavioural disintegration)</b>	<b>Dimension V (autonomic dysregulation)</b>
<i>Slowness of movement</i>	<u><i>Inner tension</i></u>
<i>Lack of appropriate emotion</i>	Autonomic disturbance
<i>Reduced speech</i>	<i>muscular tension</i>
Withdrawal	<u><i>Reduced sleep</i></u>
Agitation	Aches and pains Observed autonomic disturbance
Perplexity	
Perseverations	
Blank spells	
Distractibility Incoherent speech	