

Promovendi primeur 2010



Universiteit Leiden

3 december 2009

Promotor: Frans Zitman

Copromotor: Jaap Goekoop

Diagnostiseren, klassificeren in de Psychiatrie?

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

- **DSM definitie van bestaande ziekte entiteiten?**



Promovendi primeur 2010

DSM

- Pretentie om gevalideerde psychiatrische ziekte eenheden te isoleren
 - Heel veel voordelen
 - Heeft ons verder gebracht
- Echter
 - 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???
- Vooral revisie as II
- Additioneel dimensies van persoonlijkheid (FFM)
 - Neuroticisme,
 - Extraversie
 - Aangenaamheid,
 - Nauwgezetheid
 - “Openheid”
- Voor de As I?

Waarom differentiëren?

- **Etiologie**
- **Behandeling**
- **Prognose**
- **Wetenschappelijk onderzoek**

- **DSM-IV subtypering?**
- Betekenis t.a.v. behandeling?
- Prognose?
- Biologie?

Ideale typering?

- Validiteit 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
- Verdere ontwikkeling vanuit valideringskenmerken?

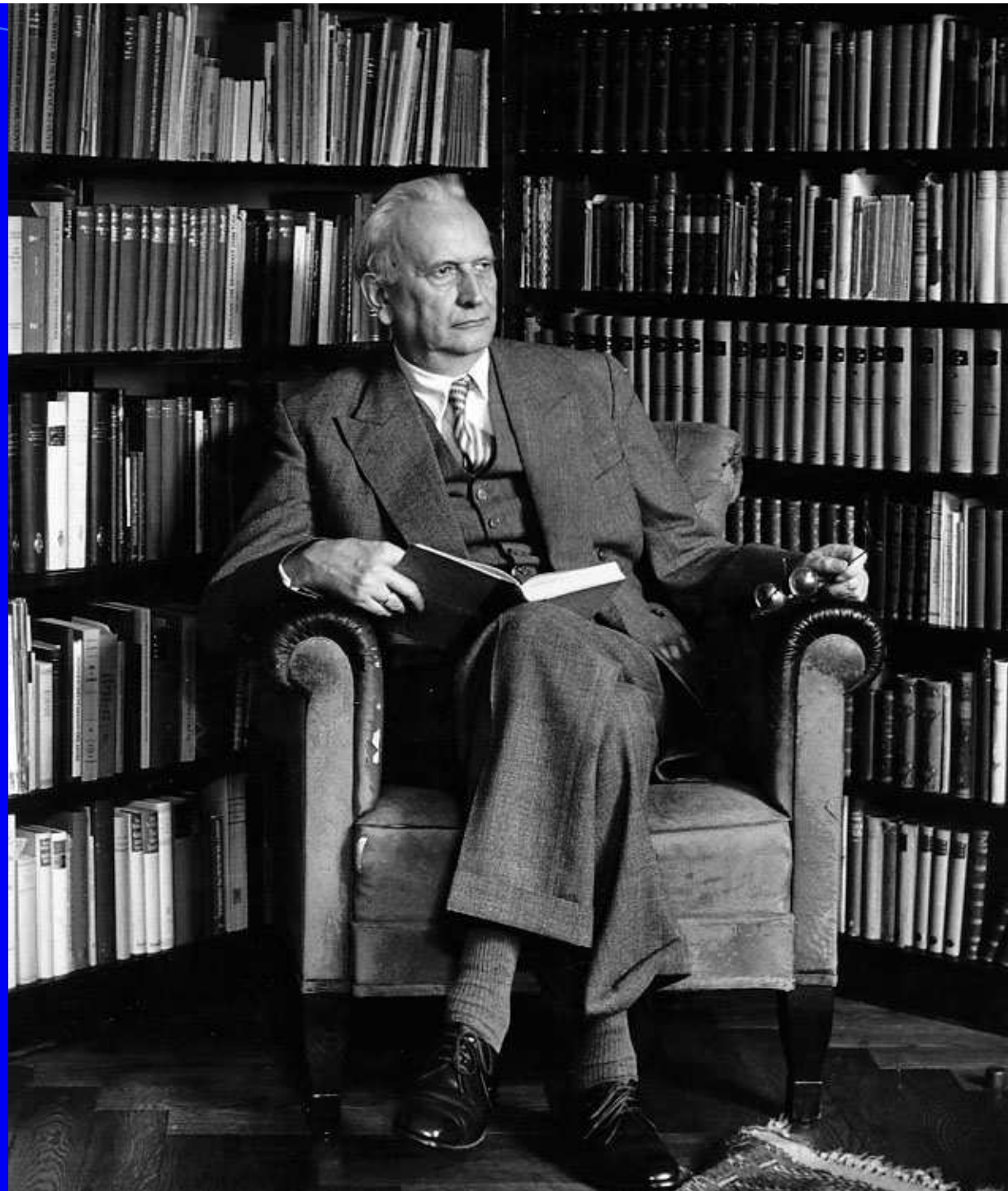
Waar nu zoeken?

Endogene/melancholische depressie?

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

Alternatieven diagnostiek

- *Karl 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.



Alternatieven diagnostiek

- Vanuit een (multi) dimensioneel model (Jaspers)?
- Valideringsmodel van Robins and Guze leidend tot verdere ontwikkeling?

Een op dimensies gebaseerd model

- 5 dimensies van psychopathologie (Goekoop e.a. 1992)
 - **I Emotionele dysregulatie (stemming)**
 - **II Motivationale dysregulatie (remming, ontremming)**
 - III Perceptuele desintegratie (hallucinaties)
 - IV Desintegratie van het gedrag
 - **V Autonome dysregulatie (angst)**

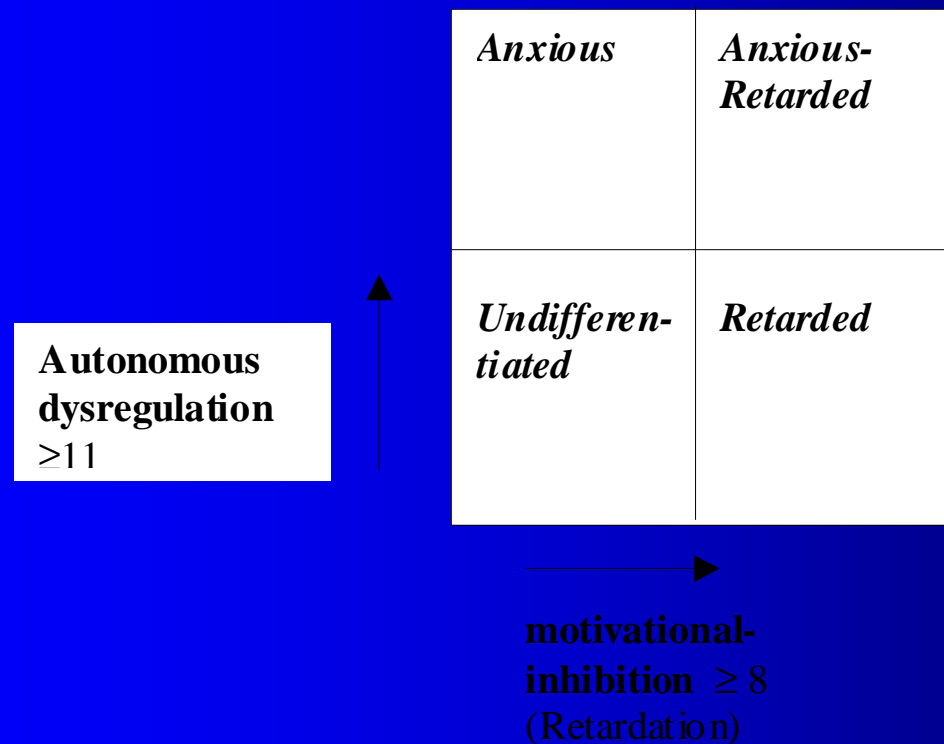
Een op dimensies gebaseerd model

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

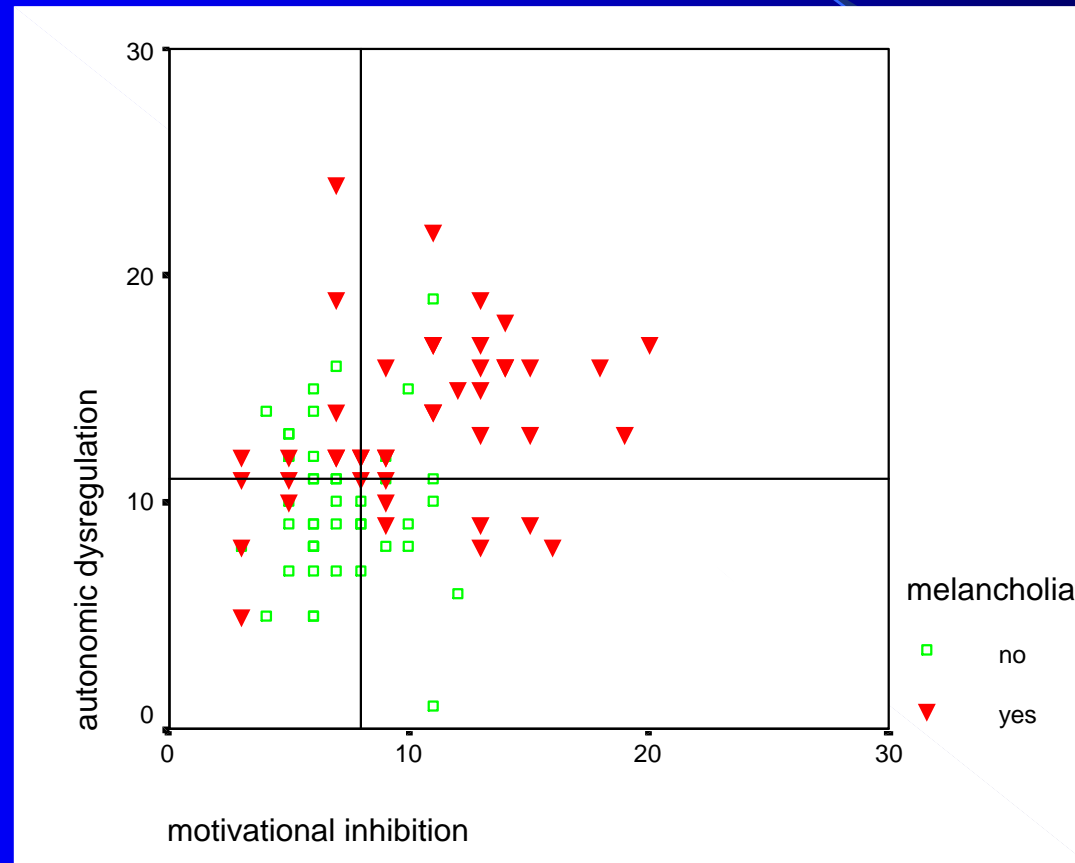
Figure 1

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 Vasopressine)
 - Prognose
 - “Persoonlijkheid”
- Is er vanuit een valideringskenmerk verdere differentiatie mogelijk?

Materiaal en methoden

- 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
 - O.a DSM-IV, CPRS, BDI
 - Verschillende persoonlijkheids vragenlijsten, NPO, etc..

Bevindingen



Familiair voorkomen van depressie

(Psychiatry Research 2004)

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

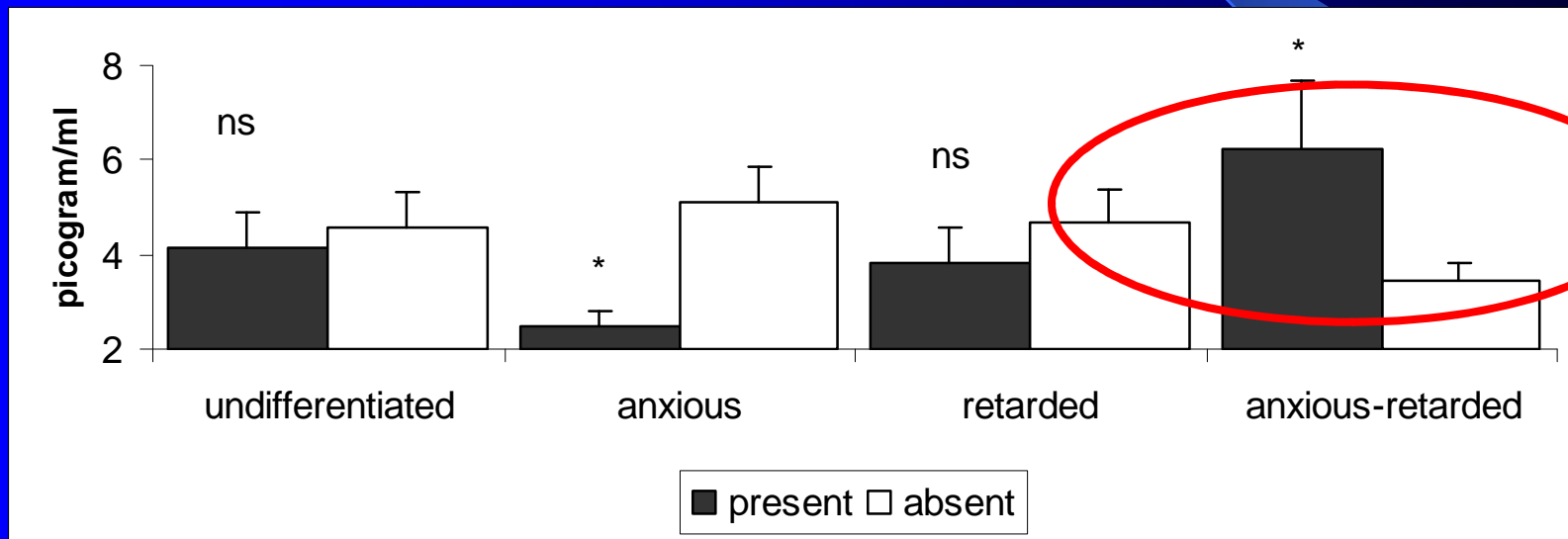
Cortisol en vasopressine

Hypothalamus-hypofyse-bijnieras

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

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)	.35	0.005
Anxious-retarded	25	6.25^a	(7.06)	148.6	(44.6)	.56	0.004
Non-anxious-retarded	41	3.44^a	(2.38)	143.4	(39.5)	.24	0.126
Melancholic	34	5.50	(6.22)	148.5	(41.4)	.39	0.024
Non-melancholic	32	3.44	(2.53)	142.1	(42.4)	.27	0.133
Anxious-ret.& melancholic	22	6.75^b	(7.39)	148.6	(47.3)	.59	0.004
All other patients	44	3.38^b	(2.31)	143.8	(38.4)	.25	0.098

Remissie depressie, verschil melancholische en angstig-geremde

(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	(24) 75%§	(23) 46%	(23) 44%	(22)41%§	(20) 35%	(22) 32%§

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** meer “vaststaand”
 - **Novelty-seeking (NS)** nieuwe stimuli
 - **Harm-avoidance (HA)** gevaar of straf,
 - **Reward-dependence (RD)** beloning
 - **Persistence (P)** doorzetten

Temperament and Character

- **Karakter** (leerervaringen, propositonele geheugen)
 - **Self-directedness (SD)** *autonomie individue*
 - **Cooperativeness (CO)** *integraal deel vd samenleving:*
 - **Self-transcendence (ST)** *integratie van het geheel*
- Karakter: Voorspellende waarde voor persoonlijkheidstoornissen

Temperament and Character samenvatting bevindingen

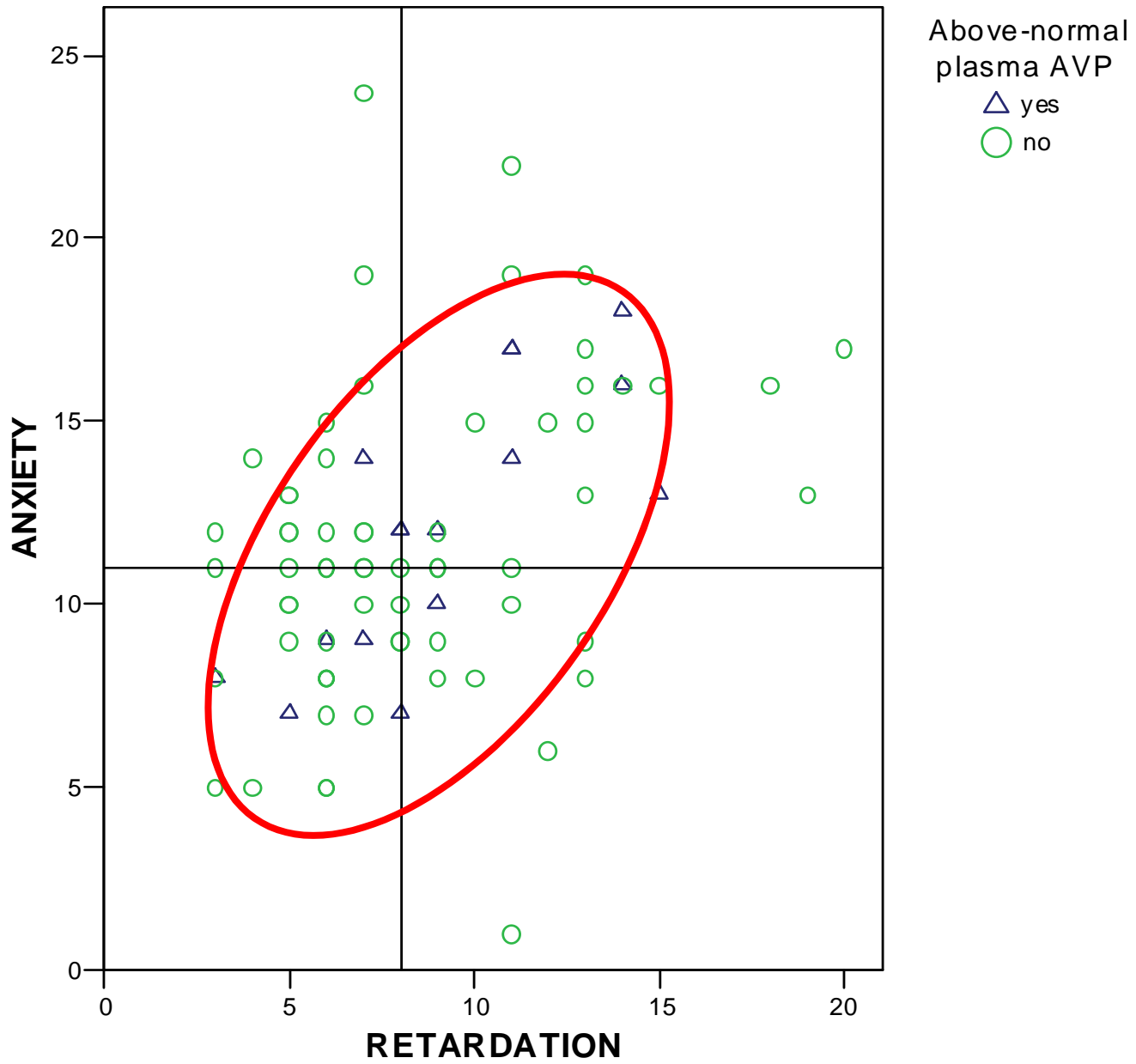
(Comprehensive Psychiatry 2007)

- 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

- Verhoogd Vasopressine als endofenotype bij depressie?



Promovendi primeur 2010

Verhoogd vasopressine als endofenotype Above Normal AVP (ANA)

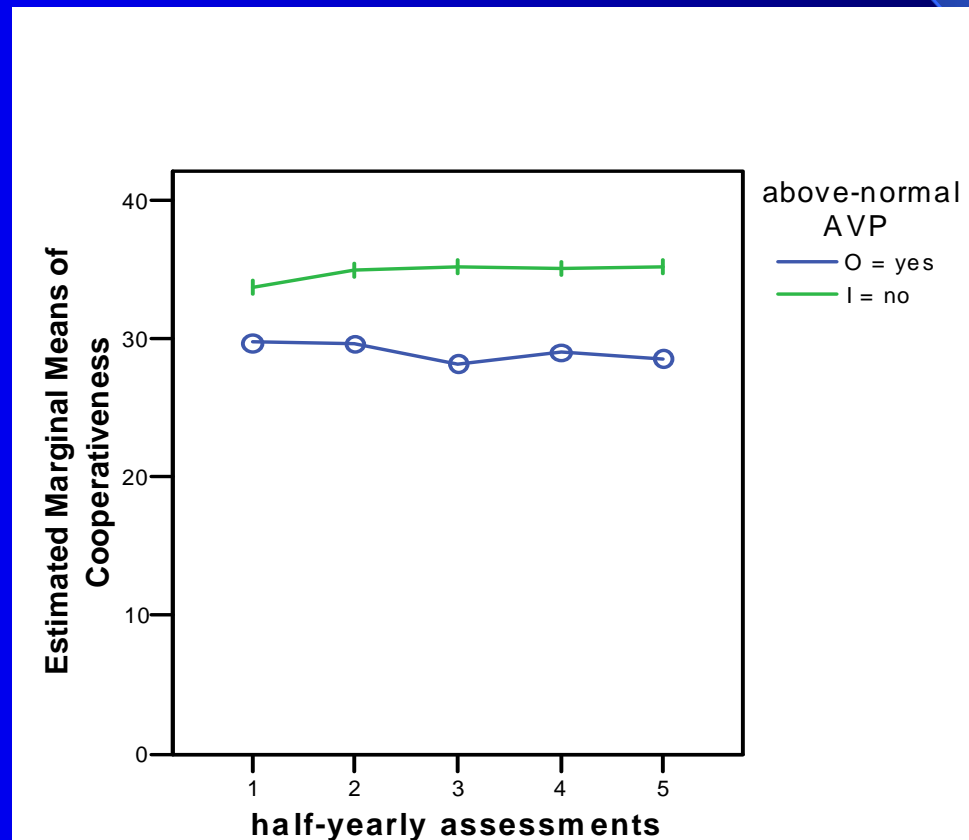
(Psychiatry Research 2006,)

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

ANA Endofenotype

(J of Psychopharmacology 2009)

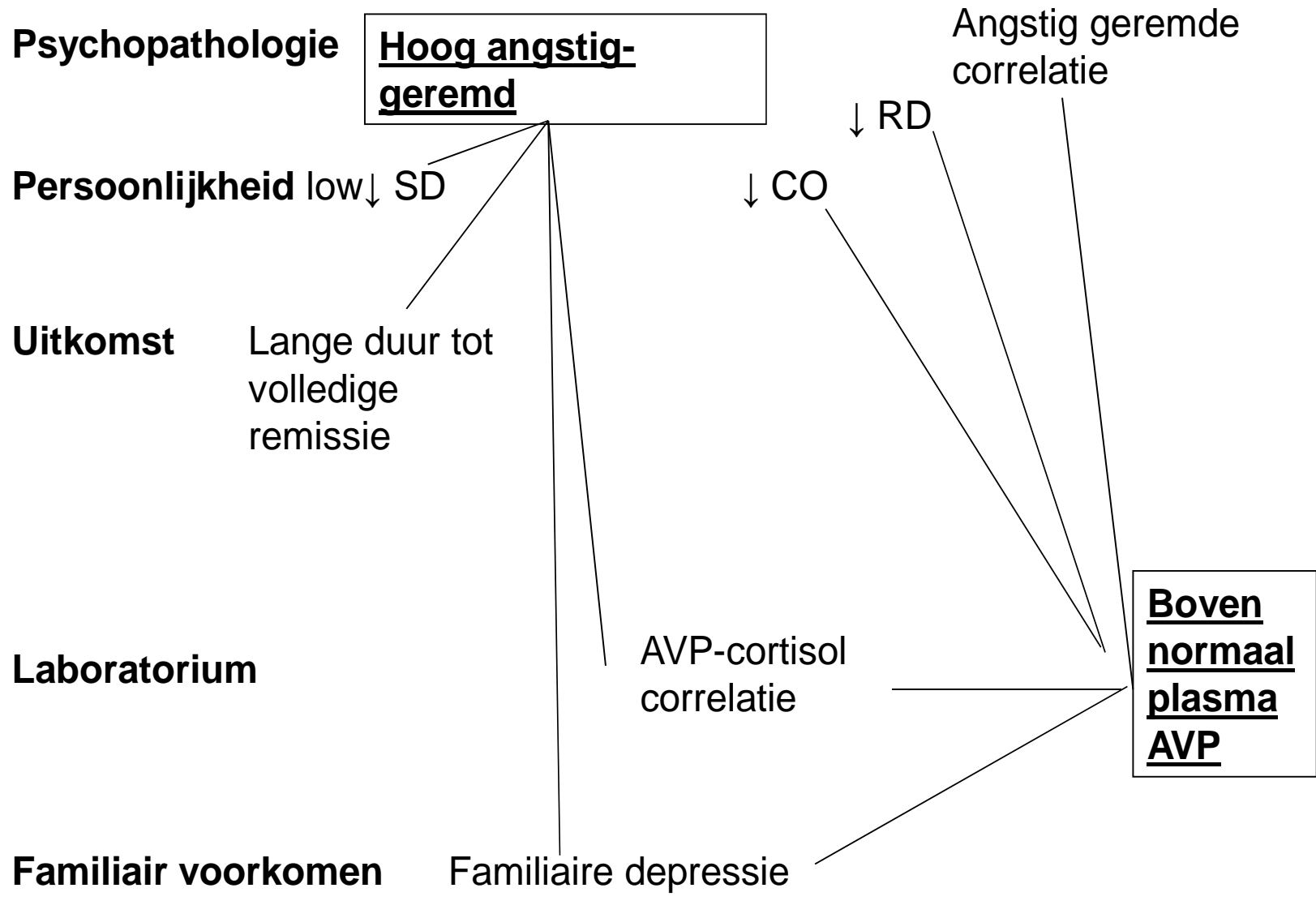
- Boven normaal AVP
 - Verlaagde Reward-dependence ($p = .016$) en Cooperativeness ($p = .025$) tijdens acute fase
 - Verlaagde Cooperativeness ($p = .003$) tijdens volledig herstel



Conclusies

2 Endogene subtypen van depressie

- Twee-dimensionele subtypering t.o.v. DSM-IV
 - 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
- Verschillende vasopressinerge mechanismen



Verder onderzoek en betekenis

- Replicatie!!!
- genetica (polymorfismen)
- verschillende vasopressine systemen
- vroege stress
- Neuro-psychologie
- Psychofarmaca en andere vormen van behandeling
- Andere kwadranten van het twee-dimensionele model
- Algehele psychiatrische diagnostiek
- Vertaling vanuit het proefdieronderzoek

- Dimensionele diagnostiek bij de As 1 voor de DSM VI?



Dimension I (emotional dysregulation)	Dimension IIa Motivational inhibition	Dimension III (perceptual disintegration)
<i>Inner tension</i>	<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>	Dimension IIb Motivational disinhibition	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		

Dimension IV (behavioural disintegration)	Dimension V (autonomic dysregulation)
<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	