



www.DirectieveTherapie.nl

Dank voor uw download

U kunt er natuurlijk uit citeren, graag zelfs, maar dan wel met bronvermelding. U mag dit artikel ook ruimhartig verspreiden mits het niet voor commerciële doeleinden is. In die gevallen pas na onze schriftelijke toestemming.

Opname in bloemlezingen en readers moedigen wij aan, maar wel graag eerst even overleggen.

Alle rechten van de artikelen liggen bij
de Stichting Cognitie en Psychose.

Voor alle vragen:
info@gedachtenuitpluizen.nl

Status quo ante – Over de noodzaak tot vernieuwing van de psychische diagnostiek

Herman van Praag*

Samenvatting

Het nosologische ziektemodel domineert de psychiatrie al sinds vele jaren; ondanks het feit dat het vooralsnog onmogelijk is gebleken categorieën af te grenzen met voldoende (predictieve) validiteit. Ook is het onwaarschijnlijk dat onderzoek van niet-valide constructen, resultaten op zal leveren die reproduceerbaar en voor de praktijk bruikbaar zijn. Dit gold vóór de invoering van de DSM-III en het geldt nog steeds. Het huidige, op DSM-III gebaseerde en nosologisch georiënteerde classificatiesysteem heeft voorts schadelijke nevenwerkingen. Het heeft geleid tot vergroving van de diagnostiek, tot proliferatie van nieuwe diagnostische entiteiten, tot uitvergroting van de comorbiditeitsproblematiek, tot grensproblemen en tot veronachtzaming van de factor psychogenese.

Er wordt gepleit voor reconstructie van de psychiatrische diagnostiek om tot grotere precisie te komen en beter aansluiting te vinden bij de psychiatrische praktijk. Wegen hiertoe worden besproken. Ten slotte wordt de principiële vraag gesteld of het nosologische ziektemodel zélf wel valide is, dat wil zeggen geldigheid bezit in de psychiatrie. De conclusie luidt dat er goede redenen zijn dit te betwijfelen en dat het derhalve raadzaam is alternatieve ziektemodellen te conceptualiseren. Het reactievormmodel wordt als zodanig naar voren gescho-ven. De karakteristieken hiervan worden besproken en er wordt voor gepleit de wetenschappelijke en heuristische waarde van dit model te onderzoeken in ver-gelijking met het nosologische model. Dit is mogelijk op basis van de gerecon-strueerde psychiatrische diagnostiek die eerder werd besproken.

Suprematie van het nosologische ziektemodel

Aard van het model

Het nosologisch ziektebegrip heeft het psychiatrisch denken beheerst, vanaf de tijd dat het door Kahlbaum (1863) werd geïntroduceerd en door Kraepelin ten troon werd verheven. Dit model gaat ervan uit dat aandoeningen van het psychische ‘apparaat’ zich laten ordenen in afzonderlijke, goed van elkaar te onderscheiden eenheden, ieder voor zich gekenmerkt door een bepaalde symptomatologie, verloop, prognose, therapierespons en in principe, een bepaalde oorzaak. In principe, omdat in de meeste gevallen over de oorzaken van psychische aandoeningen nog maar weinig bekend is en specifieke, dat wil zeggen oorzaak-gerichte, behandelingen nog maar nauwelijks voorhanden zijn. Dat gold in Kraepelins dagen en het geldt heden ten dage nog steeds.

Kraepelin ontleende dit ziektemodel aan ontwikkelingen in de interne geneeskunde, waar Virchow de pathologische anatomie had aangemerkt als het centrale ankerpunt

* PROF. DR. H.M. VAN PRAAG is als wetenschappelijk adviseur van het Hersenen en Gedrags Instituut verbonden aan de Universiteit Maastricht en het Academisch Ziekenhuis Maastricht. Correspondentieadres: Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

van de diagnostiek. Van daaruit kan de aard van de ziekteverschijnselen worden begrepen en kunnen ziekte-eenheden worden afgegrensd. Zijn conceptuele tegenhanger was de fysioloog Claude Bernard. Deze stelde dat de (patho)fysiologie, het herkennen van normale en gestoorde lichamelijke functies, de grondslag zou moeten worden voor het karakteriseren en ordenen van (interne) ziekten. Dit standpunt houdt in – al heeft Bernard dit bij mijn weten nooit als zodanig gesteld – dat ziekte het best kan worden beschreven als een qua samenstelling fluctuerend conglomeraat van afwijkende lichamelijke functies; dat de gepreformeerde ziekte-eenheid een kunstproduct is; als concept weliswaar gemakkelijk hanteerbaar in professionele communicatie, maar in wezen een onnauwkeurige afspiegeling van de klinische werkelijkheid.

Het nosologische ziektebegrip werd binnen de psychiatrie vrijwel voetstoots aanvaard en heeft tot op heden als leidraad gediend voor de dagelijkse praktijk en voor het psychiatrische onderzoek. Eindelijk werd, zo leek het, orde geschapen in de chaos die psychiatrie heette. Er zijn in de afgelopen eeuw maar twee stromingen geweest die het principe van de generaliserende diagnostiek en het idee van een algemeen geldende taxonomie van psychische ziekten verwierpen: de psychoanalyse en de antipsychiatrie. Psychische aandoeningen worden binnen psychoanalytisch kader opgevat als de strikt individuele expressie van strikt individuele emoties, opgeroepen door onopgeloste innerlijke conflicten die gewoonlijk hun oorsprong nemen in de vroege ontwikkelingsgeschiedenis van het individu. In de psychische diagnostiek zou het dus vóór alles gaan om individualiseren, niet om generaliseren. Daarmee werd classificeren binnen de psychiatrie niet alleen een overbodige bezigheid, maar zelfs een schadelijke, omdat zo de aandacht zou worden afgeleid van wat wezenlijk wordt geacht voor een diagnose: de analyse van de individuele problematiek. Het principiële taboe op de generale diagnose is een krachtige rem geweest op het empirische onderzoek in de psychiatrie.

Een tweede stroming die zich principieel antinosologisch opstelde is de antipsychiatrie geweest. Psychische stoornissen werden geacht het uitsluitende product te zijn van ongunstige maatschappelijke omstandigheden. Het zijn geen ziekten, zo werd gesteld, maar pogingen tot aanpassing aan een zieke en verziekte maatschappij. Het werd als boerenbedrog gezien ze te ordenen alsof het ziekten waren.

Het enthousiasme voor het nosologische ziektemodel is begrijpelijk. Als aandoeningen van het psychische ‘apparaat’ zich inderdaad als afzonderlijke pakketjes laten ordenen, dan ontstaat een communicatiesysteem, een spreektaal die gemakkelijk is te leren, zeer bruikbaar is in de praktijk en de grondslag kan vormen voor empirisch onderzoek. Dit onderzoek kan zich dan richten op de oorzaken, de epidemiologie, de genetica, de behandeling, of op wat voor onderwerp van studie ook, van goed gedefinieerde en afgegrensde eenheden. De problemen rond diagnose en classificatie van psychische stoornissen lijken met deze werkwijze te zijn opgelost.

Toepassing van het model in het verleden

Totdat in 1980 de derde editie van de DSM verscheen, was de psychiatrie er niet in geslaagd een algemeen aanvaard, goed geoperationaliseerd en categoriaal gebaseerd classificatiesysteem voor psychische aandoeningen op te stellen. Taxonomieën verschilden van land tot land, niet zelden van ‘school’ tot ‘school’ en van leerboek tot

leerboek. Er werden door verschillende auteurs verschillende criteria gehanteerd. Die criteria waren in het algemeen slecht gedefinieerd en diagnostische constructen waren dus dikwijls nauwelijks geoperationaliseerd, laat staan gevalideerd.

Deze situatie maakte empirisch onderzoek zinloos, althans onaantrekkelijk, eenvoudig omdat het onderzoek op andere plaatsen niet herhaalbaar was. Voeg hier dan nog bij dat in de psychiatrie behandelingen werden toegepast, biologische zowel als psychologische, waarvan de effectiviteit in de verste verten niet aannemelijk was gemaakt en het valt te begrijpen dat de psychiatrie in de medische wereld het odium van onwetenschappelijkheid met zich mee droeg.

Nosologisch scepticisme, toen

Psychopathologische overwegingen

Ongeloof. Al sinds mijn assistententijd heb ik met het nosologische ziektemodel, het denken in discrete ziekte-eenheden, niet goed uit de voeten gekund. Ik kwam eenheden zoals die in de toenmalige classificatiesystemen werden afgegrensd, maar zo weinig tegen.

Schizofrenie. Ik zag patiënten met psychosen bij helder bewustzijn. De ziekte werd schizofrenie genoemd. De symptomatologie waaraan zij leden was echter uiterst variabel. Sommigen hallucineerden, anderen niet. Sommigen hadden wanen, anderen niet. Bij sommigen was de motoriek ernstig gestoord, bij anderen niet. Sommigen waren verward, anderen niet. Bij sommigen was het affectieve contact verstoord, bij anderen niet; en zo kan men doorgaan. Het verloop van de aandoening was wisselvallig en nauwelijks te voorspellen. Sommige patiënten herstelden spontaan of na behandeling; bij anderen bleven restverschijnselen bestaan of bleek het verloop meer chronisch te zijn. De respons op behandeling wisselde van uitstekend tot minimaal. Bij sommige patiënten kwamen psychosen in de familie voor, bij anderen waren hiervoor geen aanwijzingen. Lichte neurologische stoornissen werden bij de ene patiënt wél, bij de ander niet vastgesteld. De premorbide persoonlijkheidsstructuur kon duidelijk gestoord zijn, maar ook onopvallend; en alweer: zo kon men doorgaan.

Depressie. Ik zag depressies die endogeen werden genoemd. Zij zouden ideopatisch (zonder duidelijk aanwijsbare oorzaken) ontstaan, of bepaald zijn door erfelijke factoren; gekenmerkt worden door een bepaalde symptomatologie; na een variabele tijdsperiode spontaan en volledig herstellen en optreden bij ongestoorde premorbide persoonlijkheden. In de praktijk zag ik hetzelfde syndroom ontstaan na psychotraumatische gebeurtenissen en na bepaalde lichamelijke ziekten, terwijl partieel herstel en zelfs chronificering niet zeldzaam bleken te zijn. Bij veel patiënten kon de premorbide persoonlijkheidsstructuur bovendien allerminst ongestoord worden genoemd.

Ik zag depressies die als neurotisch werden aangeduid. Zij zouden gekenmerkt zijn door een bepaalde symptomatologie; de resultante zijn van onopgeloste neurotische conflictsituaties; onbehandeld chronisch verlopen en weinig toegankelijk zijn voor antidepressiva. De klinische praktijk leerde anders. De symptomatologie van deze aandoeningen was zeer variabel. Ook bij dit depressie type wisselden depressieve

perioden en perioden van relatief welbevinden elkaar op grillige wijze af. Sommige van deze patiënten reageerden wel degelijk gunstig op antidepressiva, terwijl ook in deze categorie van depressies spontaan herstel kon optreden.

Paniekstoornis. Het hyperventilatiesyndroom (zoals de paniekstoornis destijds werd genoemd) en de vrij flotterende angst (de toenmalige naam voor de gegeneraliseerde angststoornis), die als discrete ziektebeelden werden opgevat, bleken een Siamese tweeling te zijn.

Vele persoonlijkheidsstoornissen (men sprak destijds van neurotische en psychopathische aandoeningen), ten slotte, vertoonden een aanzienlijke overlap.

Ziekte-veelheden. Die heterogeniteit binnen één diagnostisch construct deed zich voor bij vrijwel alle psychiatrische aandoeningen die in mijn assistententijd werden onderscheiden. De zogeheten ziekte-eenheden leken verzamelbekkens te zijn van een aantal ongelijksoortige aandoeningen en het leek mij onwaarschijnlijk dat een dergelijke 'eenheid' gekenmerkt zou zijn door bijvoorbeeld een bepaalde pathofysiologie, een bepaalde epidemiologie of een bepaalde therapierespons. Het had er alle schijn van dat we te maken hadden met ziekte-veelheden, niet met ziekte-eenheden.

Biologische overwegingen

De komst van verschillende groepen psychofarmaca in de jaren vijftig van de vorige eeuw stimuleerde systematisch onderzoek van de relaties tussen gestoorde hersenfuncties en gedrag. Psychofarmaca oefenen een heilzame invloed uit op bepaalde vormen van gestoord gedrag, terwijl zij tevens veranderingen teweegbrengen in bepaalde neuronale systemen in de hersenen. Dit leidde tot onderzoek naar de samenhang van beide effecten en, als afgeleide, tot onderzoek naar de vraag of hersensystemen die door psychofarmaca worden beïnvloed, mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van ziektebeelden die door de desbetreffende psychofarmaca gunstig worden beïnvloed.

Alle typen antipsychotica en antidepressiva die in de jaren vijftig en zestig werden ontwikkeld, beïnvloedden monoaminerge systemen in de hersenen, zijnde neuronale netwerken die monoaminen (MA) als prik-keloverdrager benutten. Zo werden de MA tot een centraal focus van veel biologisch onderzoek in de psychiatrie en dit is nog steeds het geval. Dit onderzoek leverde met name bij patiënten met depressies, met schizofrenie en met angststoornissen tal van interessante bevindingen op. Ik kom daar later op terug. Tot nog toe is geen van deze bevindingen echter specifiek gekoppeld aan een bepaald diagnostisch construct. Bij sommige patiënten met een bepaalde diagnose komen ze voor, bij anderen niet. Eenzelfde biologische afwijking blijkt bovendien bij verschillende diagnostische groeperingen te kunnen optreden.

Met andere woorden, biologisch onderzoek leverde geen gegevens op die de destijds gangbare, categoriale diagnoses valideerden.

Maatregelen

Vanaf het begin van mijn biologische studies heb ik gesteld dat de nosologische entiteiten die destijds werden onderscheiden, ongeschikt waren als uitgangspunt voor onderzoek naar hersenen en gedragsrelaties bij de mens. Gedragselementen waarvan de biologische determinanten worden onderzocht, moeten zo scherp mogelijk worden gedefinieerd en afgegrensd van aanpalende gedragselementen. Het is immers onwaarschijnlijk dat onnauwkeurig gedefinieerde gedragscomplexen gecorreleerd zullen zijn met welomschreven neuronale processen. Bovendien faalt replicatieonderzoek als het onderzochte gedrag onnauwkeurig is gedefinieerd. Ik meende, zoals gezegd, dat de toenmalige ziekte-eenheden niet aan deze criteria voldeden (Van Praag & Leijnse, 1964; 1965).

Om tot grotere nauwkeurigheid te komen, stelde ik voor psychische aandoeningen op verschillende assen te karakteriseren. Het scherp gedefinieerde syndroom werd als de voornaamste as opgevat. Behalve naar syndroom werd voorgesteld psychiatrische aandoeningen te typeren naar ernst, duur, verloop en premorbide persoonlijkheidsstructuur. Uitdrukkelijk werd gesteld dat de verschillende assen onafhankelijk van elkaar en onafhankelijk van het syndroom moeten worden beoordeeld, zolang tussen deze variabelen geen duidelijke verbanden zijn aangetoond. Eerst wanneer deze aannemelijk zijn gemaakt is er sprake van een ziekte-eenheid in wording. In wording, omdat pas dan van een echte ziekte-eenheid kan worden gesproken wanneer ook het cerebrale substraat ervan zou zijn opgehelderd.

Zo werd in eerste instantie het zorgvuldig omschreven syndroom het uitgangspunt van onze biologische studies en de depressie het hoofdthema (Van Praag, 1962). Het vitaal depressieve en het personaal depressieve syndroom, alsmede de mengvormen, werden gekarakteriseerd en voor de herkenning van het vitaal depressieve syndroom werd een gestructureerd, gestandaardiseerd interview ontwikkeld, het eerste instrument van dien aard dat in de psychiatrie werd ingevoerd (Van Praag, Uleman, & Spitz, 1965). Enige jaren later werd voor de diagnostiek van de groep van de schizofrene psychosen eveneens een multiaxiaal diagnostisch systeem voorgesteld (Van Praag, 1976). Het waren dus niet de samenstellers van de DSM-III die het principe van de meerassige diagnostiek in de psychiatrie hebben ingevoerd, zoals op pagina 1 van dit boekwerk staat vermeld.

Nosologisch scepticisme, nu

Het nosologische reveil van 1980

Classificatie en diagnostiek. In 1980 werd, onder auspiciën van de American Psychiatric Association, de derde editie van de DSM gepubliceerd. Uit een oogpunt van betrouwbaarheid van psychiatrische diagnostiek werd hiermee een principiële stap voorwaarts gezet. Er werd een groot aantal aandoeningen in onderscheiden, die gedefinieerd werden op vijf assen aan de hand van goed gedefinieerde criteria. De assen werden onderling gekoppeld, waarmee 'ziekte-pakketjes' werden gevormd: categoriale constructen oftewel ziekte-eenheden. Het systeem werd vrijwel onmiddellijk door de psychiatrische wereld omarmd, zowel door klinici als researchers. De DSM-III luidde een waar reveil in van het nosologische denken. De tiende editie van de International

Classification of Diseases (ICD), de taxonomie samengesteld door de World Health Organisation, verscheen enkele jaren later en volgde de principes die in de DSM-III waren ingevoerd. De ICD-10 heeft echter bij benadering niet die invloed uitgeoefend op het psychiatrische denken als de derde en volgende edities van de DSM. Het ICD-systeem blijft hier verder buiten beschouwing.

De DSM, in wezen niet meer of minder dan een classificatiesysteem, is in korte tijd een dominerende kracht geworden in de psychiatrische diagnostiek; ja zelfs in het psychiatrisch denken. De psychiatrische research wordt door dit systeem gestuurd. Het is meer dan een taxonomie, meer dan een serie constructen waarin de resultaten van een diagnostische analyse ten slotte bondig en schematisch kunnen worden samengevat. Het werd tot een psychiatrisch handboek, op basis waarvan diagnostiek bedreven wordt. Bedoeld als eindpunt van het diagnostische proces werd het tot het beginpunt ervan, tot een diagnostische regelgever. Wat niet in de DSM staat, draagt het stempel van irrelevantie; wat niet aan DSM-criteria voldoet, wordt met enig wringen passend gemaakt.

Nauwkeurigheid en validiteit van de DSM- 'taal'. Twee vragen zijn derhalve klemmend. Ten eerste: is de DSM- 'taal' *nauwkeurig*? Mocht dit niet het geval zijn, dan spreken we tegenwoordig weliswaar dezelfde taal, maar is het nog steeds onduidelijk of we elkaar wel goed begrijpen. De tweede vraag is of deze constructen wel in voldoende mate voorspellen wat de verschijningsvorm van de aandoening is, wat de ernst ervan, hoe zij is ontstaan, wat de vermoedelijke duur is, hoe het verloop zal zijn als niet wordt behandeld en wat van behandeling mag worden verwacht. *Predictieve validiteit* is voor een diagnostisch begrip een onontbeerlijk attribuut. Mochten de DSM-constructen onnauwkeurig zijn en onvoldoende voorspellende waarde hebben, dan kan de greep waarin de DSM de psychiatrie houdt, met enig recht benauwend worden genoemd.

In het navolgende wordt een antwoord op die beide vragen gezocht. Evenals in de bespreking van de diagnostische situatie vóór de introductie van de DSM-III, spitst de discussie zich toe op twee diagnoses: schizofrenie en depressieve stoornis (*major depression*). Zij fungeren als paradigmata. De redenering geldt in grote lijnen voor het huidige diagnostische systeem als geheel dat immers op dezelfde leest geschoeid is.

Nauwkeurigheid

Voor de symptomatologische typering van ziektebeelden maakt de DSM gebruik van het keuzeprincipe. Bij aanwezigheid van een bepaald aantal symptomen uit een gegeven reeks – om het even welke – kwalificeert een patiënt zich voor een bepaalde diagnose. Een diagnose als depressieve stoornis, dysthymie of schizofrenie dekt verschillende syndromen. Zij verschaft derhalve niet meer dan een vage aanduiding van het klinische beeld van een gegeven patiënt. Bovendien is de over-lap met aanpalende diagnostische constructen in het algemeen aanzienlijk. Veel symptomen behorend bij diagnose A komen ook voor bij diagnose B. Zo is de symptoomomschrijving van de depressieve stoornis op twee symptomen na identiek met die van de dysthymie. Gegeneraliseerde angststoornis en dysthymie delen een meerderheid van symptomen. Schizofrenie en schizoaffectieve psychose onderscheiden zich doordat bij de laatstgenoemde aandoening de patiënt niet alleen kwalificeert voor de diagnose schizofrenie, maar ook voor die van de depressieve stoornis. Binnen het raam van de diagnose schizofrenie kunnen

echter tal van depressieve symptomen voorkomen, zoals gedrukte stemming, motorische remming en/of agitatie en angst. Dit maakt de scheiding tussen beide psychotische beelden ragdun.

Van een nauwkeurige karakterisering van klinische beelden is in het huidige diagnostische systeem geen sprake. Dit is een ernstige handicap voor psychiatrische research en in het bijzonder voor biologisch-psychiatrisch onderzoek.

Voorspellende waarde

Bezitten de diagnostische constructen waarmee tegenwoordig gewerkt wordt in voldoende mate voorspellende waarde?

Depressie

Over de *symptomatologie* van de stemmingsstoornis geven deze constructen, zoals besproken, onvoldoende uitsluitsel. Ieder construct dekt een verscheidenheid aan syndromen. Wat betreft *verloop* en *afloop* van de aandoening is de informatieve waarde van een construct als de depressieve stoornis beperkt. Er kan – ofschoon zeldzaam – één enkele episode optreden, die volledig of onvolledig herstelt. Meerdere episoden zijn gewoner, maar de duur ervan is wisselend. Ook het ver-loop is steeds anders: er kan volledig herstel optreden of er blijven na iedere episode restverschijnselen bestaan die in meerdere of mindere mate invaliderend zijn. Ook kan vroeger of later chronificering optreden. In een vroege fase van de aandoening is over verloop en prognose dus geen gefundeerde uitspraak mogelijk (Maj & Sartorius, 1999).

Over *oorzakelijke factoren* weten we nog maar weinig, maar dat wat we weten wijst allerminst op constructhomogeniteit. De depressieve stoornis kan familiair of sporadisch optreden; uitgelokt worden door een verscheidenheid van etiologische factoren – lichamelijk of psychologisch van aard – of ideopathisch (zonder aanleiding) ontstaan. Bij depressies zijn allerlei biologische afwijkingen beschreven. Zij betreffen zowel structuur als functie van de hersenen en zijn met verschillende technieken – zoals brain imaging, hormonale belastingsproeven, onderzoek van de liquor cerebrospinalis en onderzoek naar gen-polimorfismen – opgespoord. Geen van deze bevindingen heeft echter diagnostische betekenis. Zij komen bij sommige patiënten voor, bij anderen niet; vallen niet samen met enigerlei subgroep zoals die thans worden onderscheiden en blijven niet beperkt tot de categorie depressieve stoornis, maar doen zich ook voor in andere depressieve en niet-depressieve diagnostische categorieën (Musselman et al, 1998).

Het *behandelingsresultaat* is onvoorspelbaar (Van Praag, 2000). Antidepressiva kunnen een volledige remissie bewerkstelligen, een partiële verbetering of geen effect sorteren. Hetzelfde geldt voor psychologische interventies. Zij kunnen zéér effectief zijn, partieel effectief of niet succesvol. Daar komt nog bij dat antidepressiva geen categoriale specificiteit bezitten. Zij zijn werkzaam bij depressies, maar de meeste van hen ook bij verschillende typen angststoornissen. Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) worden bij nóg meer indicaties toegepast, zoals bij stoornissen in de agressieregulatie en bij alcoholisme. Lithium bezit profylactische kwaliteiten bij uni- en bipolaire depressies, maar evenzeer bij schizoaffectieve psychosen en stoornissen in de agressieregulatie.

Schizofrenie

Voor schizofrenie gelden overeenkomstige overwegingen (Van Praag, 1992; Knable et al., 1998; Maj & Sartorius, 2000). De *symptomatologie* van dit ziektebeeld is uiterst divers; de term dekt een groot aantal uiteenlopende syndromen. *Verloop* en *prognose* zijn variabel en maar zeer beperkt voorspelbaar. De *respons op antipsychotica* varieert van volledige remissie tot nauwelijks verbetering. *Biologische afwijkingen* treden bij sommige patiënten op, maar zijn bij anderen niet aantoonbaar en beide groepen zijn in categoriale termen niet te onderscheiden. De familieanamnese kan 'schoon' zijn, of sterk psychotisch belast. Bij sommige patiënten is de maatschappelijke aan- en inpassing allang gestoord geweest, bij de anderen was deze tot aan het uitbreken van de psychose normaal. Antipsychotica, ten slotte, zijn niet schizofrenie-specifiek maar werkzaam bij alle typen van psychosen.

De diagnostische taal die wij spreken – daar komt het dus op neer – schijnt nauwkeurig, maar schijn bedriegt. Het begrippenapparaat mist bondigheid en bezit nauwelijks predictieve validiteit. Met deze harde conclusies is mijns inziens niets teveel gezegd.

Biologische overwegingen

Diagnostische aspecificiteit

In de vorige paragraaf werd gesteld dat het biologische onderzoek sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw geen gegevens heeft opgeleverd die de categoriale concepten, ingevoerd in de DSM-III, valideren. Geen enkele biologische variabele is specifiek voor een bepaalde diagnostische categorie of subcategorie. Zij doen zich bij de ene patiënt voor, bij de ander niet en houden zich niet aan categoriale grenzen. Ergo: de biologie speelt in de huidige psychiatrische diagnostiek geen rol van enige betekenis, ondanks veertig jaar intensief onderzoek. Ik ga nog een stap verder. Het biologisch-psychiatrische onderzoek biedt het nosologische ziektebegrip niet alleen geen steun, het ondergraaft de validiteit van dit concept. Dit geldt vooralsnog met name voor het depressieonderzoek, maar er zijn tekenen die erop wijzen dat de depressie in deze paradigmatisch is. Ik licht dit standpunt nu toe.

Depressie

Depressie en 5HT- stofwisseling. In de jaren zestig stelden wij vast dat bij bepaalde depressieve patiënten stoornissen voorkomen in de stofwisseling van de centrale neurotransmitter serotonine (5-hydroxytryptamine; 5HT) (Van Praag et al., 1970). De term 'bepaald' kon aanvankelijk niet worden gespecificeerd. De subgroep met 5HT-stoornissen viel niet samen met enige van de destijds onderscheiden (categoriale) ziekte-eenheden, zoals endogene, neurotische of involutiedepressie, noch met een bepaald depressief syndroom zoals het vitaal depressieve of het personaal depressieve syndroom. Aanvankelijk meenden wij dat de 5HT-afwijkingen kenmerkend waren voor een subgroep van vitale depressie en lanceerden de hypothese dat de groep van de vitale depressies, ofschoon tenderend naar symptomatologische homogeniteit, in biologisch opzicht heterogeen was. Wij postuleerden het bestaan van vitale depressies mét en zonder stoornissen in de centrale 5HT-stofwisseling (Van Praag & Korf, 1971). Er werd een vergelijking getrokken met het anemie-syndroom. Globaal gesproken, vertonen deze patiënten dezelfde symptomen; de pathogenese van de anemie kan echter sterk uiteenlopen en daarmee de behandeling.

Wij konden deze hypothese echter niet bevestigen. De stoornissen in de 5HT-stofwisseling bleken namelijk niet specifiek te zijn voor (een subcategorie van) depressies, maar ook voor te komen bij andere diagnostische categorieën, waaronder bepaalde angststoornissen, schizofrene psychosen en persoonlijkheidsstoornissen. Nader onderzoek toonde aan dat de 5HT-stoornissen specificiteit vertoonden, niet op categoriaal of syndromaal niveau, maar op wat wij genoemd hebben *functioneel niveau*. Verlaagde 5HT-stofwisseling bleek geassocieerd te zijn met een verhoogd angstniveau en met toegenomen agressiviteit. Deze relatie bleek zowel te bestaan voor naar binnen gekeerde agressie (suïcidaal gedrag), als voor naar buiten gekeerde agressie, met onder andere prikkelbaarheid, ongeduld, woede-uitbarstingen, oppositioneel gedrag en geweldsdelicten als uitingsvorm. Verlaagde 5HT-stofwisseling bleek gekoppeld te zijn aan stoornissen in angst- en agressieregulatie, onafhankelijk van de categoriale context waarbinnen deze verschijnselen optreden. Dergelijke regulatiestoornissen kunnen bij depressies sterk of weinig uitgesproken zijn. Dit biedt een verklaring waarom stoornissen in de 5HT-stofwisseling bij de ene depressieve patiënt wél, bij de andere niet aantoonbaar zijn (Van Praag et al., 1987).

Depressie en 5HT-receptorfunctie. Behalve stoornissen in de stofwisseling van 5HT werden in een subgroep van depressies aanwijzingen gevonden voor verminderde functie van 5HT-receptoren. Er bestaan ten minste veertien subtypen van 5HT-receptoren. Het 5HT_{1a}-subtype is bij de *down regulation* betrokken. Dat blijkt uit belastingsproeven met 5HT_{1a}-agonisten, uit post mortem-onderzoek en uit visualisatie van deze receptor met behulp van positronemissietomografie (PET) (Lesch et al., 1990; Sargent et al., 2000). Bij proefdieren zijn 5HT_{1a}-receptorcircuits sterk betrokken bij de regulatie van angst en (bepaalde vormen van) agressie (Cryhan & Leonard, 2000). Of andere 5HT-receptoren eveneens afwijkend functioneren, is niet bekend.

Ook de 5HT-receptordisfuncties zijn syndromaal noch nosologisch specifiek; houden zich, evenmin als de 5HT-stofwisselingsstoornissen, aan categoriale grenzen (Van Praag et al., 1990). Verminderde gevoeligheid van 5HT-receptoren is geassocieerd met allerlei uitingen van naar buiten toe gerichte agressiviteit, variërend van prikkelbaarheid tot het plegen van geweldsdelicten, ongeacht de diagnostische context waarbinnen deze verschijnselen optreden (Coccaro, 1992).

Wat komt eerst: de biologische of de psychopathologische stoornissen? Vermoedelijk de biologische. Deze conclusie valt te trekken uit de waarneming dat serotonerg werkende farmaca een gunstige invloed kunnen uitoefenen op stemmings-, angst- en agressiestoornissen.

Zowel de stofwisselings- als de receptorstoornissen zijn *trait-related*. Zij verdwijnen niet als de psychiatrische stoornis in remissie komt of verbetert. Wij hebben verondersteld dat het kwetsbaarheidsfactoren zijn, die de kans op uitingen van angst en agressie vergroten in geval van frustratie. Bij subhumane primaten komen eveneens individuen voor met subnormale stofwisseling van 5HT en met verminderde 5HT-receptorfunctie. Deze dieren zijn agressiever, impulsiever en geneigd meer risico's te nemen dan soortgenoten zonder deze afwijkingen (Highley et al., 1992).

Bij depressies zijn ook stoornissen in andere monoaminerge systemen vastgesteld, zoals het dopaminerge (DA-erge) systeem (Van Praag et al., 1973). Verlaging van het DA-metabolisme bleek te correleren met motorische remming. Ook dit verschijnsel is

depressie-aspecifiek. Het komt eveneens voor bij andere patiënten met motorische remming, zoals bij de ziekte van Parkinson en bepaalde vormen van schizofrenie. De conclusie luidt dus dat de besproken biologische verschijnselen *functioneel specifiek* zijn, dat wil zeggen gekoppeld aan disfunctionerende psychische domeinen. Psychische disfuncties zijn zelden specifiek voor een bepaalde diagnostische categorie of een bepaald syndroom. Dit verklaart de nosologische en syndromale aspecificiteit van deze biologische variabelen.

Schizofrenie

Ook bij schizofrene psychosen zijn allerlei biologische afwijkingen vastgesteld. De voornaamste zijn gevonden met behulp van moderne beeldvormende technieken. Zo kunnen de laterale ventrikels verwijd zijn. De vergroting van de zijventrikels wordt geacht een gevolg te zijn van een ontwikkelingsstoornis in de omliggende hersenstructuren, zoals hippocampus en thalamus. Voorts zijn door sommige auteurs met *single photon emission computerized tomography* (SPECT) en PET aanwijzingen gevonden voor een verhoogd aantal dopamine-2-receptoren in bepaalde delen van de hersenen. Ook kan de activatie van de hersenen, door bijvoorbeeld visuele prikkels of door het uitvoeren van bepaalde cognitieve taken, bij schizofrene patiënten verschillen van die bij een controlegroep. De mate van activatie wordt beoordeeld aan de hand van meting van de bloeddorstrooming van bepaalde hersendelen. Ook het verbruik van glucose dé brandstof van de hersenen kan in bepaalde hersengebieden zijn afgenomen.

Ook hier geldt echter weer, dat het vóórkomen van deze biologische variabelen onvoorspelbaar is en dat ze evenmin specifiek zijn voor schizofrenie (Berman & Weinberger, 1991; Wright et al., 2000). Of ook déze verschijnselen gekoppeld zijn aan bepaalde disfunctionerende psychische domeinen is niet met zekerheid bekend.

Verscheidene toegepaste biologische onderzoeksmethoden lenen zich trouwens minder goed voor dit type onderzoek. De gebieden die in ontwikkeling zijn achtergebleven, die bij het uitvoeren van bepaalde taken onvoldoende worden doorstroomd of onvoldoende glucose verbruiken, zijn omvangrijk en omvatten een enorme verscheidenheid aan cerebrale circuits. Dergelijke afwijkingen zijn te globaal voor het vaststellen van hersen- en gedragsrelaties.

Validiteit van het nosologische ziektemodel

De bevindingen van het humane hersen- en gedragsonderzoek roepen een cruciale vraag op. Indien biologische afwijkingen bij psychische aandoeningen gerelateerd zijn aan psychische functiestoornissen en aangenomen dat deze biologische afwijkingen pathogenetische betekenis bezitten, dan is het twijfelachtig of aandoeningen van het psychische 'apparaat' wel gecategoriseerd kunnen worden in afzonderlijke eenheden, ieder met hun eigen, specifieke biologische substraat. Het ligt dan meer voor de hand psychische aandoeningen op te vatten als complexen van psychische disfuncties, die qua samenstelling en verloop vermoedelijk variabel zullen zijn; interindividueel zowel als, in de tijd gezien, intra-individueel. Ik kom hier op terug in de paragraaf Taxatie van het nosologische ziektemodel.

Schadelijke bijwerkingen van het nosologische ziektemodel

Ik concludeer dat de huidige diagnostische constructen onnauwkeurig zijn en nog steeds in validiteit tekortschieten. Daarenboven kleven aan het nosologische ziektemodel nog andere bezwaren. Deze schaden zowel de psychiatrische praktijk als de psychiatrische research. Ik zal er vijf bespreken.

Proliferatie van nieuwe diagnoses

Diagnostische categorieën worden geconceptualiseerd door een bepaald syndroom (hoe vaag dan ook gedefinieerd) te koppelen aan bepaalde niet-symptomatologische criteria, zoals ernst, duur en verloop. De depressieve stoornis wordt bijvoorbeeld gedefinieerd als een toestand die ernstig is (ten minste ernstiger dan de dysthymie), een beperkte duur heeft en ten minste twee weken aanhoudt. De dysthymie is minder ernstig en verloopt meer chronisch. Op deze wijze worden 'ziekte-pakketjes' samengesteld. Deze werkwijze heeft een kwetsbaar systeem opgeleverd. De criteria moeten streng worden toegepast, maar zijn merendeels arbitrair, via consensusvergaderingen van deskundigen vastgesteld. De rigiditeit van het systeem en de discrepanties tussen de beschikbare diagnostische categorieën en wat de dagelijkse praktijk te zien geeft, zal de behoefte scheppen steeds maar weer nieuwe (depressie)categorieën af te grenzen. Aldus geschiedde. We begonnen in 1980 met twee hoofdcategorieën, de depressieve stoornis en de dysthymie. Inmiddels zijn daar tal van constructen bijgekomen, onder meer: *subsyndromal depression*, *minor depression*, *brief recurrent depression*, *mixed anxiety-depression disorder*, *atypical depression*, *double depression* en *depressive personality* (Angst, Merikangas, Scheidegger, & Wicki, 1990; Herpertz, Steinmeyer, & Sass, 1998; Judd, Akiskal, & Paulus, 1997; Klein, 1990). De meeste van deze constructen zijn geïntroduceerd vóórdat hun validiteit afdoende was aangetoond. Het lijkt mij niet waarschijnlijk dat de nakomelingschap grotere validiteit zal blijken te bezitten dan het ouderpaar. Weliswaar heeft de DSM al deze concepten nog niet geautoriseerd, maar toch worden ze thans onderzocht alsof het zelfstandige categorieën waren. Onderzocht op hun biologie, hun epidemiologie, hun therapierespons en dergelijke. Niet zozeer op hun validiteit. Zo wordt het paard achter de wagen gespannen en komen we dus niet echt vooruit.

Uitvergroting van het comorbiditeitsprobleem

Het merendeel van de psychiatrische patiënten kwalificeert niet voor één, maar voor meerdere as- I- en as- II-diagnosen. We noemen dit verschijnsel comorbiditeit. Hoe groter het aantal beschikbare categorieën, hoe groter het aantal diagnoses per patiënt zal zijn. Het verschijnsel comorbiditeit is voor de psychiatrische research, vooral de biologische research, een ware plaag. Eén voorbeeld ter illustratie. Men bestudeert een patiënt met een depressieve stoornis en vindt een biologische afwijking of een effect van een geneesmiddel. Bij de patiënt worden echter tevens verschillende andere as- I- en as- II-diagnosen vastgesteld. Wat nu is het gedragscorrelaat van de biologische bevinding? Welke van de diagnoses reageerde op het farmacon? De depressie, of een van de andere diagnoses of componenten van die diagnoses? We weten het niet en in het meeste onderzoek wordt aan die vraag eenvoudig voorbijgegaan. Met vermijdingsgedrag lost men echter geen problemen op (Van Praag, 1989, 1993, 1998).

Grensproblemen

De nosologische premisse dwingt tot het trekken van grenzen. Grenzen tussen ziekte-eenheden onderling en tussen ziekte en normaliteit. Zoals werd besproken, levert de eerste exercitie grote problemen op en het psychiatrische onderzoek ondervindt hiervan schade. Het tweede probleem is zo mogelijk nog gecompliceerder. Hoe de grens te trekken tussen bijvoorbeeld verdriet en depressie, tussen tobben en een pathologische stemmingsverandering. Ook dit stelt psychiatrisch onderzoek voor grote problemen, met name weer het biologische onderzoek. Stel: een onderzoeksgroep bevat zowel lijdende aan depressie als tobbers. De kans dat men dan biologische determinanten van depressie op het spoor zal komen of een schatting zal kunnen geven van de antidepressieve potentie van een bepaald farmacon, is dan sterk verkleind. Als analogie: opheldering van de oorzaak van tuberculose zou zeer bemoeilijkt zijn als de proefgroep zou bestaan uit tbc-patiënten en patiënten met een verkoudheid.

Veronachtzaming van de factor psychogenese

Psychotraumatische ervaringen worden in ons huidige diagnostische systeem weliswaar vastgesteld, maar over een mogelijk verband met de as- I-diagnose is geen uitspraak vereist. As- II-diagnosen worden voorts onafhankelijk van as- I-diagnosen gesteld. Life events, as- I- en as- II-diagnosen worden behandeld alsof het onafhankelijke grootheden zijn, maar dat zijn ze naar alle waarschijnlijkheid niet.

De vraag naar de relatie tussen psychotrauma en persoonlijkheidsstructuur enerzijds, en het optreden van een as- I-diagnose anderzijds, was voor de psychoanalyse een kardinale. Psychoanalytische psychiatrie is in veel landen op z'n retour. Dit geldt niet voor deze vraag. Zij blijft even kardinaal als ze altijd al was. Geen diagnostisch systeem kan het zich permitteren de vraag naar de relatie tussen as- I- en as- II-diagnosen te negeren. Een uitspraak hieromtrent, een hypothese zo men wil, is een onmisbaar element van een diagnose; om het even of het om research gaat, of om het opstellen van een behandelingsplan. Systematisch onderzoek naar de aard van die relaties zou in de psychiatrie een hoge prioriteit moeten hebben, maar heeft die niet (Van Praag, 1992a, 1992b).

Classificatoire inflatie

De laatste te bespreken handicap is niet inherent aan het nosologische systeem, maar is een product van de werkwijze van de samenstellers van het DSM-systeem. De DSM-III was gebaseerd op consensus onder deskundigen. Dit was een wijze beslissing, omdat het anders nog jaren had geduurd voordat de psychiatrie de beschikking had gekregen over een geoperationaliseerd en gestandaardiseerd classificatiesysteem. Na publicatie van de DSM-III werd echter niet besloten tot een moratorium op iedere verandering in het systeem totdat de voorgestelde constructen afdoende waren gevalideerd. Dit was mijns inziens geen wijze beslissing. Een dergelijke operatie zou ongetwijfeld arbeidsintensief en tijdrovend zijn geweest, maar onvermijdelijk indien het begrip evidence-based psychiatry serieus was genomen. Men koos echter voor revisies, tot nog toe twee, terwijl de DSM-V in zicht is. Wijzigingen waren, evenals het origineel, voornamelijk gebaseerd op consensusopinion en literatuurstudie, en sporadisch op de

resultaten van grondig en reproduceerbaar gebleken veldonderzoek. Niet-empirisch gefundeerde wijzigingen van ongevalideerde constructen verhoogt hun validiteit niet. Als het zo doorgaat, kunnen we elke paar jaar een nieuwe editie van de DSM tegemoet zien. Er ontstaat een situatie vergelijkbaar met die welke gebruikelijk is geweest in psychoanalytische kringen, waar men met het grootste gemak een volgende hypothese lanceerde voordat de vorige aannemelijk was gemaakt. Daar komt nog bij dat onderzoekingen, uitgevoerd onder auspiciën van de opeenvolgende DSM-edities niet goed vergelijkbaar zijn. Men kan dus zonder veel overdrijving stellen dat in de psychische diagnostiek sprake is van een gestructureerde chaos.

Maatregelen

Redenen

Ik constateer dat:

- 1 de gangbare, DSM-III-geautoriseerde ziektecategorieën in hoge mate heterogeen zijn en geringe predictieve validiteit bezitten;
- 2 biologisch-psychiatrisch onderzoek geen steun heeft opgeleverd voor de validiteit van deze diagnostische constructen;
- 3 strikte toepassing van het nosologische ziektemodel voert tot een overmaat aan nieuwe diagnoses;
- 4 de comorbiditeitsproblemen erdoor worden uitvergroot;
- 5 de nosologische doctrine dwingt tot het trekken van grenzen die vooralsnog illusoir zijn gebleken;
- 6 het vigerende systeem, ten slotte, verleidt tot veronachtzaming van de factor psychogenese bij het ontstaan van psychiatrische ziektebeelden.

Hieraan moet nog worden toegevoegd dat psychische aandoeningen veelal een multisyndroomaal karakter dragen – of beter: uit delen van verschillende syndromen bestaan en dat nosologische categorieën en syndromen moeilijk meetbaar zijn. Ze laten hoogstens een kwalitatieve schatting toe. Dit leidde mij tot de slotsom dat een koerswijziging in de psychiatrische diagnostiek onontkoombaar is. Met verfijnde syndroom-analyse en multiaxiale syndroomtypering, zoals ik in eerste instantie had voorgesteld (zie sectie Nosologisch scepticisme, toen.) zijn we er niet. Er zijn ingrijpender maatregelen nodig om de psychische diagnostiek te preciseren en de validiteit ervan op te voeren. Ik heb hiertoe twee methoden voorgesteld. Zij werden *functionalisering* en *verticalisering* genoemd (Van Praag, 1998).

Functionalisering en verticalisering van de diagnostiek

Functionalisering

De bouwstenen van psychische aandoeningen zijn niet de psychopathologische symptomen, maar stoornissen in bepaalde psychische regulatiesystemen, zoals in de regulatie van agressie, angst, stemming, impulsiviteit, motoriek, informatieverwerking, hedonische functies, perceptuele functies en vele andere. Het psychopathologische symptoom is de expressievorm van de psychische disfunctie; de wijze waarop de disfunctie zich aan de observator openbaart en zoals deze door de patiënt wordt ervaren. Twee voorbeelden ter illustratie. Stemmen horen is een symptoom, een perceptuele

stoornis in het auditieve systeem de onderliggende psychische disfunctie; anhedonie is een symptoom, een stoornis in de koppeling van een perceptie aan de corresponderende emotie de symptoom-genererende constellatie.

Biologische afwijkingen bij psychische aandoeningen blijken, zoals hiervoor werd besproken, beter te correleren met psychische disfuncties dan met ziekte-eenheden of syndromen. Dit betekent dat met nosologische classificatie en nauwkeurige syndroomtypering niet kan worden volstaan en dat op deze twee diagnostische stappen een derde moet volgen, te weten ontleding van het syndroom in zijn samenstellende bestanddelen, de psychische disfuncties. Veel psychische disfuncties zijn thans meetbaar; verschillende zelfs kwantitatief. Samen met experimentele klinische psychologen zullen beschikbare meetmethoden moeten worden geoptimaliseerd en nieuwe methoden moeten worden ontwikkeld, teneinde functieanalyse systematisch te kunnen doorvoeren.

De derde stap in het diagnostische proces heb ik de *functioneel psychopathologische* genoemd. Zij zal de psychopathologische diagnostiek een wetenschappelijke basis verschaffen. Een groot voordeel van een dergelijke aanpak is verder nog dat zij een kaart oplevert van het psychische 'apparaat'. Welke psychische domeinen functioneren normaal, welke afwijkend? Op deze laatste zullen behandeling en onderzoek zich in het bijzonder moeten richten.

Verticalisering

Ook bij functionalisering van de diagnostiek kan het niet blijven. De psychische diagnostiek is verstrikt geraakt in horizontalisme. De psychopathologische verschijnselen van een gegeven patiënt worden naast elkaar geplaatst, in een horizontaal vlak. Dit suggereert dat ze diagnostisch gelijkwaardig zijn. Dit is echter onwaarschijnlijk. Vermoedelijk verschillen de verschijnselen in diagnostische 'valentie'. Anders gezegd, bepaalde verschijnselen zullen primair zijn, dit wil zeggen rechtstreeks samenhangen met het complex van cerebrale functiestoornissen dat de psychiatrische aandoening 'draagt'; andere zijn van dat complex afgeleid, hangen dus op indirecte wijze met het cerebrale substraat samen. Ik noem deze symptomen secundair. De primaire symptomen bezitten een groter diagnostisch gewicht dan de secundaire. Bij wijze van analogie: het symptoom kortademigheid is het directe gevolg van het longinfiltraat dat de longontsteking kenmerkt. Vermoeidheid is een secundair symptoom. Bij het vermoeden van longontsteking heeft het symptoom dyspneu dan ook groter diagnostisch gewicht dan het symptoom vermoeidheid.

Dit proces van *verticalisering* zal ook bij het psychiatrische diagnosticeren moeten worden ingevoerd. Nu is over het neurobiologische substraat van psychiatrische aandoeningen in de meeste gevallen niets of nog maar weinig bekend. Verticalisering van de psychiatrische diagnostiek is bij uitstek een (nieuw) terrein van onderzoek. Hoe kan het worden ontgonnen?

Het startpunt van een verticaliseringsonderzoek is gelegen in de chronologie. In welke opeenvolging verschijnen de psychopathologische verschijnselen? Welke verschijnselen hebben het ziektebeeld ingeluid? Dit zal vaak retrospectief worden onderzocht, maar een prospectieve aanpak verdient uiteraard de voorkeur. De *precursorsymptomen* worden verondersteld primair te zijn. Deze hypothese wordt vervolgens met behulp van biologische en psychofarmacologische methoden getoetst. Er wordt allereerst onderzoek

ingesteld of bij het betreffende ziektebeeld neurobiologische stoornissen voorkomen. Zo ja, dan wordt nagegaan of deze biologische afwijkingen correleren met één of meer van de precursorsymptomen, c.q. de onderliggende psychische disfuncties. Is dit het geval, dan is de derde onderzoeksstap het toepassen of ontwikkelen van farmaca die bij machte zijn de biologische afwijkingen (zo selectief mogelijk) te corrigeren. Mochten de primair geachte symptomen hiermee verdwijnen en vervolgens, in tweede instantie, ook de secundaire, dan betekent dit steun voor de hypothese dat de precursorsymptomen inderdaad primaire symptomen zijn.

Verticaliseringsonderzoek in de praktijk

Dat deze aanpak geen utopische fantasie is, toont het construct angst/agressie-geïnduceerde depressie aan; een nieuw – en vooralsnog hypothetisch – depressietype dat wij in de afgelopen jaren hebben afgegrensd (Van Praag, 1996). De volgende onderzoeksstappen hebben tot deze hypothese geleid.

Wij stelden vast dat bij bepaalde depressies niet stemmingsdaling het eerste symptoom is, maar angst en verhoogde agressiviteit. Het laatste fenomeen uit zich in prikkelbaarheid, ongeduld, kortaangebonden zijn, en woede-uitbarstingen. Stemningsdaling is in deze gevallen een laatkomer en kan zelfs geheel ontbreken. Bij sommige patiënten bleken episoden voor te komen met uitsluitend angst en vergrote agressiviteit. Op basis van deze waarneming werd geconcludeerd dat ontregeling van angst/agressieregulatie niet alleen precursorsymptomen zijn, maar tevens gangmakersymptomen: inductoren van dit depressietype. Wij spraken derhalve van angst/agressie-geïnduceerde depressie. Ik stel vast dat gefunctionaliseerde depressiediagnostiek, in combinatie met verticalisering van de psychopathologische verschijnselen, leidde tot de hypothese van een nieuw depressietype.

Een tweede serie waarnemingen betrof de biologie van depressies. Het was al langer bekend dat bij depressie stoornissen in de 5HT-stofwisseling en de 5HT-receptorfunctie kunnen optreden met name in het 5HT_{1a}-receptorsysteem. Zoals hiervoor werd besproken, toonden verschillende onderzoekers aan dat deze afwijkingen syndromaal en nosologisch specifiek zijn, maar specifiek gekoppeld zijn aan stoornissen in de angst- en de agressieregulatie. Bij dieren was inmiddels vastgesteld dat het 5HT-systeem en met name het 5HT_{1a}-receptorsysteem een voorname rol speelt bij de regulatie van angst en agressie.

De derde stap in de onderzoekscascade was het vaststellen of de voornoemde 5HT-stoornissen al dan niet een predilectie vertoonden voor het angst/agressie-geïnduceerde subtype van depressie. Hiervan bleek inderdaad sprake te zijn. Hiermee verkreeg de validiteit van dit diagnostische construct een biologische pijler.

Ten slotte spraken wij de verwachting uit dat de angst/agressie-geïnduceerde depressie preferentieel zal reageren op middelen die de angst- en agressieregulatie kunnen normaliseren via herstel van de serotonerge defecten. Eerst zal, zo luidt de verwachting, angst- en agressieregulatie worden genormaliseerd en vervolgens de stemmingsregulatie. Selectieve, volle agonisten van de postsynaptische 5HT_{1a}-receptor worden verwacht de specifieke therapie van het depressietype te zijn. Zij dienen, zo werd gesteld, bij voorkeur reeds in de angst- en agressiefase van het ziektebeeld te worden voorgeschreven, dus nog voor de stemmingsdaling heeft ingezet. Verbindingen met

deze eigenschappen zullen binnenkort ter beschikking komen, waarna deze hypothese worden getoetst.

Het concept van de angst/agressie-geïnduceerde depressie toont aan dat het mogelijk is, met een gefunctionaliseerde psychiatrische diagnostiek als uitgangspunt, verticaliseringshypothese op te stellen en nader te onderzoeken.

Samenvatting

De psychiatrische diagnostiek heeft verfijning en (letterlijk) verdieping. Hiertoe worden de volgende stappen aanbevolen:

- 1 Karakterisering van de nosologische groepering, oftewel het stellen van een DSM-diagnose.
- 2 Nauwkeurige syndroomanalyse.
- 3 Symptoomanalyse van het syndroom of de (gedeelten van) syndromen die bij de patiënt zijn vastgesteld.
- 4 Aard van het syndroom, de duur, ernst en het verloop ervan worden onafhankelijk van elkaar, dus op aparte assen, beoordeeld en geregistreerd. Dit omdat tussen deze variabelen in de meeste gevallen geen voorspelbare verbanden zijn vastgesteld. Hun premature koppeling heeft geleid tot de afbakening van ziekte-eenheden, waarvan de eenheid ver te zoeken is.
- 5 Onderzoek naar de psychische functiestoornissen die aan de psychopathologische symptomen ten grondslag liggen (*functionalisering* van de diagnostiek).
- 6 Onderzoek naar de primaire, dan wel secundaire relatie van de psychopathologische verschijnselen c.q. de onderliggende psychische functiestoornissen tot het neurobiologische substraat dat de psychiatrische aandoening 'draagt' (*verticalisering* van de psychia-trische diagnostiek). In de praktijk betekent dit dat de psychopathologische verschijnselen zorgvuldig op hun tijdstip van verschijnen worden onderzocht. Voorlopig worden de precursorsymptomen als primair opgevat en aangemerkt als focus van therapeutische maatregelen en van research. 'Voorlopig' betekent: totdat de hypothese betreffende de primaire status van de precursorsymptomen nader is onderzocht. Voor het biologisch-psychiatrische onderzoek betekent deze diagnostische strategie dat biologische variabelen zullen moeten worden onderzocht op hun eventuele correlatieve verband met het nosologische 'bassin', het syndroom en vooral op verbanden met de psychische functiestoornissen waaruit het ziektebeeld is opgebouwd.
- 7 Ten slotte is het van eminent belang dat iedere diagnose een uitspraak bevat (hypothese zo men wil) over de samenhang van de as- I- en de eventuele (maar zeer veelvuldig optredende) comorbide persoonlijkheidsstoornissen. Indien aannemelijk is dat as- II-diagnosen hebben bijgedragen tot de as- I-diagnose, dan heeft dit aanzienlijke consequenties. Behandeling van de as- I-diagnose zal zich dan moeten richten op zowel de as- I- als de as- II-diagnosen. Profylaxe van de as- I-diagnose houdt vóór alles in: bestrijding van de as- II-diagnose(n). Wat betreft het biologisch-psychiatrische onderzoek zal in dat geval het zwaartepunt moeten liggen op de persoonlijkheidsstoornis(sen), niet zozeer op de as- I-diagnose.

Taxatie van het nosologisch ziektemodel

Validiteit

Overwegende dat:

- het ziektebeeld van de psychiatrische patiënt veelal is samengesteld uit (delen van) verschillende syndromen; dat de psychopathologische verschijnselen in de tijd naar aard en ernst dikwijls sterk variëren en dat over verloop, afloop en therapierespons van psychiatrische aandoeningen veelal geen betrouwbare uitspraken zijn te doen;
- de comorbiditeit van psychiatrische aandoeningen overvloedig is;
- de huidige psychiatrische taxonomie grosso modo onvoldoende validiteit bezit;
- hetzelfde gold voor voorafgaande categoriale classificatiesystemen;
- het biologisch-psychiatrische onderzoek (dat in principe sterke argumenten had kunnen verschaffen ten gunste van het nosologische ziektemodel) gegevens heeft opgeleverd die met dit model juist in tegenspraak zijn;

kan men zich afvragen of in de psychiatrie het nosologische ziektemodel zélf wel geldigheid bezit; of mentale pathologie zich überhaupt wel in discrete eenheden laat ordenen. Mocht men dit op bovengenoemde gronden betwijfelen – en die twijfel koester ik – dan is de kwestie aan de orde of een alternatief ziektemodel denkbaar is. Ik meen dat dit het geval is en heb als zodanig het reactievormmodel naar voren geschoven.

Het reactievorm-ziektemodel

Het model

Binnen het reactievormmodel worden psychische aandoeningen niet opgevat als gefixeerde, stabiele entiteiten, maar als pathologische reacties op schadelijke prikkels. Die pathologische reacties worden gekarakteriseerd door variabiliteit:

- De verschijningsvorm ervan – het conglomeraat van symptomen – varieert, zowel kwalitatief als kwantitatief, sterk van patiënt tot patiënt en longitudinaal, ook bij de individuele patiënt.
- Verloop en afloop zijn in hoge mate onvoorspelbaar.
- De verschillende reactievormen zijn slechts in beperkte mate van elkaar afgrensbaar en overlappen onderling sterk.

Adolf Meyers interpretatie

De term reactievorm is in het begin van de 20ste eeuw vooral door Adolf Meyer gehanteerd (Lidz, 1966). In de eerste editie van de DSM (1951) werd zij nog veelvuldig gebruikt. Er werd bijvoorbeeld gesproken van schizofrene en psychoneurotische reactievormen en die terminologie was gebaseerd op Meyers opvattingen. Meyer beschouwde psychiatrische aandoeningen als 1 (ziekelijke) pogingen tot aanpassing aan veranderde leefomstandigheden en 2 als uitingen van ondoelmatige gewoontevorming (*habits*). Hij legde sterke nadruk op zorgvuldige analyse van de levensgeschiedenis van de patiënt en op het opsporen van positieve en negatieve life events. Hij noemde dit *distributive analysis*. De psychiatrische aandoening werd opgevat als reactie op (negatieve) gebeurtenissen in de levensgeschiedenis van de patiënt en op belastende levensomstandigheden. Behandeling moet gericht zijn op versterking van het psychische weerstandsvermogen, op het afleren van schadelijke habits, op verbetering van de maatschappelijke aanpassing en moet zo veel mogelijk in de

maatschappij, buiten het *asylum*, plaatsvinden. Meyer verbond aan zijn opvattingen de term psychobiologie. Die vlag dekt de lading echter slecht. Met biologie hadden zijn inzichten weinig van doen. Zijn aandacht was maatschappijgericht. Hij is te beschouwen als een voorloper van de Amerikaanse *community-psychiatry*-beweging.

Mijn interpretatie

Mijn gebruik van de term reactievorm is een andere; is biologisch gefundeerd – en de therapeutische consequenties ervan zijn fundamenteel anders. Psychiatrische aandoeningen worden opgevat als pathologische reacties op schadelijke prikkels uit binnen- of buitenwereld; biologisch of psychologisch van aard; primair gelegen in de genetische aanleg van het individu of inwerkend tijdens het leven. Kenmerkend voor de reactievorm is de variabiliteit ervan en de beperkte voorspelbaarheid. Deze eigenschappen worden als volgt verklaard.

Schadelijke prikkels, van wat voor aard dan ook, zullen een verscheidenheid aan neuronale circuits en daarmee een verscheidenheid aan psychische regulatiesystemen verstoren. De mate waarin de verschillende neuronale circuits ontregeld raken en de duur van de ontregeling varieert echter van individu tot individu. Deze is namelijk afhankelijk van twee individueel-variabele factoren. In de eerste plaats van de factor neuronale plasticiteit, dat is het vermogen van de zenuwcel zich zonder of met weinig schade aan te passen aan, of te regenereren na veranderde omstandigheden. In de tweede plaats van persoonlijkheidsfactoren die het psychisch incasseringsvermogen bepalen. Deze eigenschappen variëren interindividueel en zijn ook bij hetzelfde individu in de tijd gezien, niet stabiel.

Aard, ernst en verloop van de cerebrale ontregeling bepalen in laatste instantie het karakter van de psychische ontregeling. Dit impliceert dat het psychische aandoeningen zal ontbreken aan symptomatologische consistentie en aan voorspelbaarheid. Gaat men uit van de nosologische doctrine, dan zal de behoefte aan nieuwe diagnostische categorieën dus praktisch gesproken onverzadigbaar zijn. Dit vloeit logisch voort uit deze overwegingen.

Diagnostische 'bassins'

Dit betekent overigens niet dat iedere vorm van generaliserende systematiek illusoir zou zijn. Men kan binnen het reactievormmodel psychiatrische syndromen grofweg ordenen in ruime 'bassins'. Onder een bassin versta ik een groep van aandoeningen die enige symptomen gemeen hebben, die op elkaar lijken, maar symptomatologisch ook duidelijk verschillen vertonen en die qua verloop, afloop, etiologie en vermoedelijk ook qua pathogenese heterogeen zijn. In alle voorlopigheid zou men de voornaamste van die bassins als volgt kunnen typeren:

- syndromen met stoornissen in de *reality testing* bij helder bewustzijn (waarbinnen de groep van de schizofrene psychosen valt);
- syndromen met stoornissen in de *reality testing* bij gedaald bewustzijn (waarbinnen de zogenaamde organische psychosen);
- syndromen met stoornissen in de affectregulatie (waarbij het zwaartepunt kan liggen op stemmings-, angst- of agressieregulatie);
- syndromen met stoornissen in de cognitie (waarbij het accent kan liggen op opslag, het terugvinden, of de beoordeling van informatie);
- syndromen met stoornissen in de sociale aanpassing en relatievorming (waaronder de persoonlijkheidsstoornissen);

- syndromen met stoornissen in de impulsregulatie (waarbinnen de eetstoornissen en bepaalde agressiestoornissen thuis horen);
- syndromen met stoornissen in gedragsterminering (binnen welke grenzen de dwangstoornissen en mogelijk ook de verslavingsziekten vallen, al zou men deze laatste ook als impulsregulatiestoornissen kunnen opvatten);
- somatische syndromen waarbij geen manifeste somatische disfuncties kunnen worden vastgesteld (een groep die o.m. de somatoforme stoornissen en seksuele stoornissen omvat).

Accentverschuivingen

Verschilt dit bassin-systeem eigenlijk wel van het DSM-systeem? Inderdaad en fundamenteel. De bassin-diagnose geeft niet meer dan een eerste, zeer globale karakterisering van de verschijningsvorm van een psychische aandoening en veronderstelt niets over zulke variabelen als ernst, duur, verloop en biologie. Bassin-diagnosen zijn vergelijkbaar met die van een 'somaticus' die constateert dat vermoedelijk sprake is van een buik- of van een hartaandoening. Op het stellen van een bassin-diagnose volgt precisering, wat betreft aard van het syndroom, de samenstellende symptomen en onderliggende psychische disfuncties, variabelen die onafhankelijk van elkaar, op aparte assen worden vastgelegd. Een bassin-diagnose is het beginpunt, niet het eindpunt van het diagnostische proces.

Anders geformuleerd: wanneer van het reactievormmodel wordt uitgegaan, ligt het diagnostische primaat niet bij het vaststellen van de diagnostische categorie (zeer heterogeen), evenmin bij het identificeren van het syndroom (zeer variabel), maar bij de analyse van de psychopathologische verschijnselen en de onderliggende psychische disfuncties. Dáár ligt ook het onderzoeksprimaat, met name wat betreft het biologisch-psychiatrische onderzoek. Welke neuronale disfuncties zijn verantwoordelijk voor welke ontsporingen binnen het psychische 'apparaat'? Welke psychopathologische verschijnselen c.q. psychische disfuncties dragen een primair karakter?

In de psychofarmacologie ligt de nadruk op de ontwikkeling van farmaca met selectieve invloed op zeer bepaalde neuronale systemen, waarvan men derhalve mag vermoeden dat zij bepaalde psychische domeinen op een zeer bepaalde wijze zullen beïnvloeden. Niet discrete ziekten zullen psychofarmacologisch worden behandeld, maar disfunctionerende psychische domeinen, en met name die waarvan aannemelijk is gemaakt dat zij een primair karakter dragen. Ik heb dit *functionele psychofarmacologie* genoemd.

Nosologisch versus reactievormmodel

Het reactievormmodel is een functioneel model. Uiteindelijk zal het inzicht verschaffen in het samenstel van stoornissen binnen het psychische 'apparaat', dat verantwoordelijk is voor een gegeven psychi-atrische aandoening. Dit model is te beschouwen als het psychiatrische pendant van het fysiologische ziektemodel in de somatische geneeskunde. Het reactievormmodel is voorts dynamisch en non-deterministisch. Ziektebeelden worden gezien als intra- en interindividueel in ruime mate variabel en de voorspelbaarheid van de variaties wordt beperkt geacht.

Het nosologische ziektemodel daarentegen is deterministisch en statisch. Mét de diagnose is het ziektebeeld in al zijn facetten en voor alle patiënten die aan de desbetreffende aandoening lijden, gegeven. Een diagnose kan derhalve uit één woord

bestaan. Diagnosen die uit één woord bestaan kent het reactievormmodel niet. Voor het vastleggen van de functionele analyse is een 'mondvol' woorden vereist. De kracht van de nosologische terminologie is dat zij eenvoudig is en gemakkelijk communicabel; de zwakte ervan is dat de beschikbare vlaggen de lading van de psychiatrische praktijk onvolkomen dekken. De zwakte van het reactievormmodel is dat zij een taal gebruikt die omslachtig is en verboos, en die de professionele communicatie er niet gemakkelijker op maakt. De kracht ervan is dat zij diagnostisch zoveel beter aansluit op de praktijk. Bovendien geeft het reactievormmodel een antwoord op vragen waarop het nosologisch model het antwoord schuldig blijft.

- 1 Hoe komt het, dat er steeds meer diagnosen nodig zijn om de klinische behoeften te dekken?
- 2 Hoe komt het, dat biologische variabelen zoveel beter lijken te correleren met disfunctionerende psychologische systemen dan met (de huidige) nosologische eenheden?
- 3 Hoe komt het, dat zo veel psychiatrische patiënten gelijktijdig lijden aan een veelheid van aandoeningen?
- 4 Hoe komt het, dat het trekken van grenzen in de psychiatrie – grenzen tussen ziekten onderling en tussen normaliteit en pathologie – zo moeilijk, zo niet onmogelijk is?

Vergelijkend onderzoek

De reconstructie van het diagnostische proces dat in de vorige paragraaf werd beschreven, dient een tweeledig doel. Allereerst leidt het tot de zo noodzakelijke verfijning en precisering van de psychiatrische diagnostiek. In de tweede plaats verschaft het de mogelijkheid om het vigerende ziektemodel, het nosologische, en het reactievormmodel vergelijkend te toetsen op hun praktische bruikbaarheid, hun merites voor (biologische) research en op hun therapeutische doelmatigheid. Met behulp van deze reconstructie is het mogelijk 'to have your cake and eat it'.

ABSTRACT

The nosological disease model dominates psychiatric diagnosing, despite the fact that so far it has been impossible to demarcate diagnostic categories that possess sufficient (predictive) validity. It is unlikely that research of non-valid constructs will produce results that are reproducible and of practical utility. Moreover, the present DSM III-based, nosologically-oriented classification system, has adverse side effects. It has led to coarsening of psychiatric diagnosis, to proliferation of new diagnostic entities, to magnification of the comorbidity problem, to definition problems and to neglect of the factor psychogenesis. The author makes a plea for the reconstruction of psychiatric diagnosing in order to attain greater precision and to find better connections with daily practice. Ways to achieve these goals are being discussed. Finally, the fundamental question is raised whether the nosological disease model itself is valid. The conclusion is that there are good reasons for doubt and that, therefore, it seems advisable to conceptualize alternative disease models. The reaction form model is considered as such. Its characteristics are discussed and it is argued that the scientific and heuristic value of this disease model should be studied, comparatively with the nosological

model. Such studies would be sensible once psychiatric diagnosing has been reconstructed along the lines previously discussed.

Referenties

- Angst, J., Merikangas, K.R., Scheidegger, P., & Wicki, W. (1990). Recurrent brief depression: A new subtype of depression. *Journal of Affective Disorders*, 19, 37-48.
- Berman, K.F., & Weinberger, D.R. (1991). Functional localization in the brain in schizophrenia. In A. Tasman and S.M. Goldfinger (Eds.), *American Psychiatric Press Review of Psychiatry* (vol. 10). Washington: American Psychiatric Press.
- Coccaro, E.F. (1992). Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans; an example of a dimensional brain-behavior relation-ship. *International Clinical Psychopharmacology*, 7, 3-12.
- Cryhan, J.F., & Leonard, B.E. (2000). 5-HT_{1a} and beyond: the role of serotonin and its receptors in depression and the antidepressant response. *Human Psychopharmacology*, 15, 113-135.
- Herpertz, S., Steinmeyer, E.M., & Sass, H. (1998). On the conceptualisation of subaffective personality disorders. *European Psychiatry*, 13, 9-17.
- Highley, J.D., Mehlman, P., Taub, D., Highley, S.B., Vickers, J.H., Suomi, S.J., & Linnoila, M. (1992). Cerebrospinal fluid monoamine and adrenal correlates of aggression in free-ranging rhesus monkeys. *Archives of General Psychiatry*, 49, 436-441.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., & Paulus, M.P. (1997). The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 45, 5-18.
- Kahlbaum, K. (1863). *Die Gruppierung der psychischen Krankheiten*. Danzig: Kafemann.
- Klein, D.N. (1990). Depressive personality: Reliability, validity and relation to dysthymia. *Journal of Abnormal Psychology*, 99, 412-421.
- Knable, M.B., Kleinman, J.E., & Weinberger, D.R. (1998). Neurobiology of schizophrenia. In A.E. Schatzberg & Ch.B. Nemeroff (Eds.), *Textbook of psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Press.
- Lesch, K.P., Mayer, S., Disselkamp-Tietze, J., Hoh, A., Wiesmann, M., Osterheider, M., & Schulte, H.M. (1990). 5-HT_{1a} receptor responsivity in unipolar depression evaluation of ipsapirone-induced ACTH and cortisol secretion in patients and controls. *Biological Psychiatry*, 28, 620-628.
- Maj, M., & Sartorius, N. (Eds.) (2000). *Schizophrenia*. Chichester: John Wiley.
- Maj, M., & Sartorius, N. (Eds.) (1999). *Depressive disorders*. Chichester: John Wiley.
- Meyer, A. (1966). Adolf Meyer and the Development of American Psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 123, 320-332.
- Musselman, D.L., De Battista, Ch., Nathan, K.I., Kilts, C., Schatzberg, A., & Nemeroff, Ch.B. (1998). Biology of mood disorders. In A.F. Schatzberg & Ch.B. Nemeroff (Eds.), *Textbook of psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Press.
- Praag, H.M. van (1976). About the impossible concept of schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 17, 481-497.
- Praag, H.M. van (1962). *Een kritisch onderzoek naar de betekenis van mono-amineoxydase-remming als therapeutisch principe bij de behandeling van depressies*. Utrecht: Diss.
- Praag, H.M. van (1989). Diagnosing depression. Looking backward into the future. *Psychiatry Development*, 7, 375-394.
- Praag, H.M. van (1992a). *Make Believes in psychiatry or the perils of progress*. New York: Brunner Mazel.
- Praag, H.M. van (1992b). Reconquest of the subjective. Against the waning of psychiatric diagnosing. *British Journal of Psychiatry*, 160, 266-271.
- Praag, H.M. van (1993) Diagnosis, the rate-limiting factor of biological depression research. *Neuropsychobiology*, 28, 197-206.
- Praag, H.M. van (1996). Faulty cortisol/serotonin interplay. Psychopathological and biological characterisation of a new hypothetical depression subtype (SeCA depression). *Psychiatry Research*, 65, 143-157.
- Praag, H.M. van (1998). Inflationary tendencies in judging the yield of depression research. *Neuropsychobiology*, 37, 130-141.

- Praag, H.M. van (1998). *Voorbij de hoofdstroom. Over de wetenschappelijke ankerpunten van een psychiatrische loopbaan*. Amsterdam: Uitgeverij De Balans.
- Praag, H.M. van (1999). Nosologomanie, een aandoening van de psychiatrie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 41, 703-712.
- Praag, H.M. van (2000). *Psychofarmaca. Een leidraad voor de praktiserend medicus*. 4e druk. Assen: Van Gorkum.
- Praag, H.M. van, & Korf, J. (1971) Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-Hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification? *Psychopharmacology*, 19, 148-152.
- Praag, H.M. van, & Leijnse, B. (1964). Die Bedeutung der Psychopharmakologie für die klinische Psychiatrie. Systematik als notwendiger Ausgangspunkt. *Nervenarzt*, 34, 530-537.
- Praag, H.M. van, & Leijnse, B. (1965). Neubewertung des Syndroms. Skizze einer funktionellen Pathologie. *Psychiatry Neurology Neurochirurgie*, 68, 50-66.
- Praag, H.M. van, Asnis G.M., Kahn, R.S., Brown, S.L., Korn, M., Harkavy Friedman, J.M., & Wetzler, S. (1990). Monoamines and abnormal behavior. A multi-aminergic perspective. *British Journal of Psychiatry*, 157, 723-734.
- Praag, H.M. van, Kahn, R.S., Asnis, G.M., Wetzler, S., Brown, S., Bleich, A., & Korn, M. (1987). Denosologization of biological psychiatry or The specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders. *Journal of Affective Disorders*, 13, 1-8.
- Praag, H.M. van, Korf, J., & Puite, J. (1970) 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid. *Nature*, 225, 1259-1260.
- Praag, H.M. van, Korf, J., & Schut, T. (1973). Cerebral monoamines and depression. An investigation with the probenecid technique. *Archives of General Psychiatry*, 28, 827-831.
- Praag, H.M. van, Uleman, A.M., & Spitz, J.C. (1965). The vital syndrome interview. A structured standard interview for the recognition and registration of the vital depression symptom complex. *Psychiatry Neurology Neurochirurgie*, 68, 329-346.
- Sargent, P.A., Kjaer, K.H., Bench, C.J., Rabiner, E.A., Messa, C., Meyer, J., Gunn, R.N., Grasby, P.M., & Cowen, P.J. (2000) Brain serotonin 1_a receptor binding measured by positron emission tomography with [^{11}C]WAY-100635. *Archives of General Psychiatry*, 57, 174-180.
- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W.R., David, A.S., Murray, R.M., & Bullmore, E.T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 16-25.