

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/56630>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

Psychomotorische vertraging bij depressie, gemeten met visuomotorische taken

Overzicht en plaatsbepaling van tien jaar onderzoek

M.P.B.I. PIER, W. HULSTIJN, J.J.M. VAN HOOF, B.G.C. SABBE

ACHTERGROND Tien jaar geleden is een onderzoekslijn gestart met als doel de psychomotorische retardatie bij patiënten met een depressieve stoornis beter te beschrijven en het belang van psychomotorische retardatie bij diagnostiek en behandeling te onderzoeken.

DOEL Het geven van een overzicht van de resultaten van deze onderzoeken.

METHODE Psychomotorische retardatie werd in alle onderzoeken objectief en nauwkeurig gemeten door computerregistratie van penbewegingen van patiënten tijdens visuomotorische taken.

RESULTATEN Patiënten met een depressie toonden een aanzienlijke psychomotorische retardatie bij de visuomotorische taken. Deze psychomotorische retardatie bleek zowel cognitief als motorisch van aard. Het onderzoek naar effecten van fluoxetine op psychomotorische retardatie toonde aan dat na behandeling de cognitieve vertraging verdween, terwijl de motorische vertraging persisteerde. Vooral de aan het begin van het onderzoek meer vertraagde patiënten reageerden goed op fluoxetine. Uit het onderzoek waarin patiënten met depressiesubtypen met elkaar werden vergeleken, bleek dat, in tegenstelling tot patiënten met een depressieve stoornis, patiënten met dysthymie geen vertraging lieten zien. Psychomotorische retardatie werd vooral gevonden bij patiënten met een depressie met melancholische kenmerken.

CONCLUSIE Er is voor psychomotorische retardatie een belangrijke rol weggelegd bij de diagnostiek en behandeling van depressieve stoornissen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)2, 95-106]

TREFWOORDEN depressieve stoornis, psychomotorische retardatie, visuomotorische taken

Psychomotorische retardatie (PR) of vertraging betreft volgens de DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) een objectief waarneembare vertraging in motoriek en denken van patiënten met een depressieve stoornis (DS). PR is reeds op velerlei manieren gemeten (voor een overzicht zie Sabbe e.a. 1998a en b; Sobin & Sackeim 1997). Het symptoom wordt geacht een rol te kunnen spelen in de diagnostiek en behandeling van deze patiënten. PR zou depressieve subgroepen van elkaar kunnen

onderscheiden (American Psychiatric Association 1994; Parker 2000) en een voorspellende waarde hebben voor het effect van een antidepressieve medicamenteuze of elektroconvulsietherapie (Parker & Hadzi-Pavlovic 1996; Sobin & Sackeim 1997). Ook lijkt PR in staat inzicht te verschaffen in de etiopathogenese van een depressieve stoornis, aangezien beeldvormend onderzoek correlaties vindt tussen PR en frontosubcorticaal disfunctioneren (Hickie e.a. 1999; Rogers e.a. 1998; Videbech e.a. 2002).

Ondanks al het onderzoek naar PR blijven vragen bestaan omtrent de aard van deze vertraging, het verloop van PR tijdens een behandeling en het voorkomen van PR in het gehele depressiespectrum. Het antwoord op deze vragen kan helpen meer inzicht te krijgen in respectievelijk de etiopathogenese van PR, de werking van een antidepressivum en de diagnostische waarde van PR. In dit artikel zullen de resultaten samengevat worden van een onderzoekslijn die tien jaar geleden gestart is en als doel heeft bovenstaande vragen te beantwoorden.

In wetenschappelijk psychiatrisch onderzoek wordt de ernst van PR vaak beoordeeld door een clinicus, bijvoorbeeld door het invullen van het retardatie-item van de *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD; Hamilton 1960). Nadelen hiervan zijn dat het een meer 'subjectieve' methode betreft: de gescoorde PR is afhankelijk van de bekwaamheid van de clinicus om PR te herkennen. PR wordt daarbij nogal eens opgevat als één symptoom, terwijl het een cluster van symptomen (spraak, motoriek en denken) betreft. Ook zijn eventuele verschillen in ernst en aard van de PR tussen depressiesubtypen met één item moeilijk te detecteren. Een meer objectieve en sensitieve methode heeft dus de voorkeur. Ons onderzoek maakt gebruik van een onderzoeksmethode die bestaat uit het meten van één enkel aspect van PR, namelijk de visuomotorische processen. Deze worden gemeten door computerregistratie van penbewegingen van patiënten tijdens ecologisch valide visuomotorische taken (het natekenen van figuren). Door de verfijnde bewegingsregistratie staat de methode toe onderscheid te maken tussen onderliggende processen (cognitief/motorisch) die betrokken zijn bij de taakuitvoering, waardoor de aard van de PR beter onderzocht kan worden. Het laten natekenen van figuren heeft het voordeel dat de cognitieve taakvereisten gemakkelijk gemanipuleerd kunnen worden door het variëren van de complexiteit of bekendheid van de stimulusfiguren. Het identificeren van de processen die betrokken zijn bij PR kan inzicht verschaffen in de etiopathogenese van PR en haar evolutie tijdens be-

handeling. Zo kan men ook inzicht krijgen in de werking van een antidepressivum door te onderzoeken op welke processen dit vooral ingrijpt. Het sensitieve karakter van de onderzoeksmethode maakt het mogelijk om eventuele verschillen in PR tussen depressiesubtypen aan het licht te brengen – verschillen die kunnen verwijzen naar verschillen in onderliggende neurobiologische stoornissen. Identificatie van depressiesubtypen is belangrijk, omdat elk van deze subtypes een andere behandeling kan vereisen.

Dit artikel geeft een overzicht van de resultaten van de onderzoeken waarin PR bij patiënten met een DS met de hierboven beschreven onderzoeksmethode bestudeerd is. Dit overzicht is gericht op: (1) het vaststellen van de aard van PR bij patiënten met een DS (Van Hoof e.a. 1998; Van Hoof e.a. 1996; Pier e.a. 2004a; Pier e.a. 2001; Sabbe, Hulstijn e.a. 1996; Sabbe e.a. 1999); (2) het bepalen van de invloed van een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) op deze PR (Sabbe, Van Hoof e.a. 1996; Sabbe e.a. 1997); en (3) het onderzoeken van PR bij verschillende depressiesubtypen (Pier e.a. 2004a, b en c).

Aangezien een duidelijke definitie van PR nog ontbreekt, wordt PR eerst beter gedefinieerd. Er wordt een beschrijving gegeven van de symptomen waarin PR zichtbaar wordt. Daarnaast wordt de huidige kennis over de etiopathogenese van PR kort beschreven.

Psychomotorische retardatie De term psychomotorische retardatie (PR) wordt vooral gebruikt om een vertraging van menselijk gedrag aan te duiden onafhankelijk van de oorzaak hiervan. In dit artikel wordt de term PR gebruikt in de brede zin van het woord: een algemene afname in motorische en mentale activiteit evenals langere initiatietijden en een tragere uitvoering. PR uit zich op verschillende gebieden, zoals lopen, fijne en grove motoriek, mimiek, spraak en ook denkprocessen. Er moet onderscheid gemaakt worden tussen objectief waarneembare manifestaties van PR zoals hierboven beschreven en subjectieve symptomen of klachten zoals vermoeidheid,

energieverlies, het gevoel hebben traag te zijn en insufficiëntiegevoelens (Benson 1990). PR kan zeer invaliderend zijn; de meest extreme vorm leidt tot stupor, waarbij de patiënt helemaal niet meer beweegt (akinesie) en niet meer praat (mutisme). PR is niet specifiek voor depressie en komt ook voor bij andere psychiatrische en neurologische ziektebeelden en bij veroudering (Benson 1990; Bermanzohn & Siris 1992).

Etiopathogenese van PR Wat de precieze oorzaak is van PR is nog onbekend. Eerdere verklaringen richtten zich op de verminderde motivatie van deze patiënten en op problemen met voornamelijk gecontroleerde cognitieve processen in tegenstelling tot automatische processen. Beide verklaringen bleken echter niet voldoende om de prestaties van patiënten te verklaren (Austin e.a. 2001; Richards & Ruff 1989).

De laatste jaren richt neurobiologisch en beeldvormend onderzoek zich vooral op het vinden van correlaties tussen specifieke symptomatologie (waaronder PR) en hersenfunctioneren. Cognitieve en motorische problemen worden nu direct in verband gebracht met neurobiologische afwijkingen die bij depressieve patiënten gevonden zijn. Correlaties worden gevonden tussen PR en hypometabolisme in vooral de (linker) dorsolaterale prefrontale cortex (Rogers e.a. 1998; Videbech e.a. 2002), waarvan bekend is dat deze een belangrijke rol speelt in het genereren van intrinsiek, volitioneel gedrag (Gazzaniga e.a. 1998).

Mayberg (1997) stelt een model van neuraal disfunctioneren bij depressie voor, waarbij een verstoring van limbisch-corticale netwerken op de voorgrond staat. Dit model verklaart de combinatie van klinische symptomen (stemmingssymptomen, motorische, cognitieve en vegetatieve symptomen) bij depressie. PR wordt door Mayberg gelokaliseerd in de dorsale (frontale) componenten van het model, waaronder de dorsolaterale prefrontale cortex, de dorsale anterieure cingulaire cortex, de inferieure pariëtale cortex en het striatum. Zij (Mayberg 2003) verschaft een verklaring voor tegenstrijdige onderzoeksbevindingen met

betrekking tot het hersenmetabolisme van patiënten met een DS, zoals het vinden van zowel hypofrontaliteit als hyperfrontaliteit. Volgens haar is het gevonden metabolische patroon het gevolg van enerzijds stoornissen in functioneel geïntegreerde hersennetwerken en anderzijds het wel of niet in stress-situaties kunnen handhaven van de homeostase door middel van compensatie. Zo wordt frontale hyperactiviteit (die resulteert in agitatie) gezien als een overdreven compensatiemechanisme van de persistente negatieve stemming die het gevolg is van abnormale chronische limbisch-subcorticale activiteit. Hypometabolisme treedt volgens Mayberg op als de depressie ernstiger wordt en het systeem dit compensatiemechanisme niet (meer) kan initiëren of handhaven, wat resulteert in PR en apathie.

Er zijn verder aanwijzingen dat de basale ganglia betrokken zijn bij DS en PR (Hickie e.a. 1999; Rogers e.a. 1998). De basale ganglia staan in verbinding met de prefrontale cortex via parallelle functionele neurale circuits die elk betrokken zijn bij cognitie, motoriek en stemming. Ook schijnt de neurotransmitter dopamine een rol te spelen bij PR. Zo vonden Martinot e.a. (2001) een verminderde dopamineomzetting in de nucleus caudatus van vertraagde melancholische patiënten.

METHODE

Patiënten

In alle onderzoeken werden opgenomen patiënten met een DSM-III-R- of DSM-IV-diagnose 'depressieve stoornis' (DS) en controlepersonen (gematcht voor leeftijd, geslacht en opleiding) getest. In de meeste gevallen werd de diagnose DS na een klinische observatieduur van twee weken en aan de hand van een klinisch interview door een ervaren psychiater vastgesteld door een multidisciplinair team. Voor de psychiatrische centra waar de patiëntenpopulaties opgenomen waren, verwijzen we naar de genoemde oorspronkelijke artikelen. Pier e.a. (2004b) testten tevens patiënten met een DSM-IV-diagnose dysthyme stoornis. Het

voornaamste exclusie criterium was de aanwezigheid van andere psychiatrische en neurologische stoornissen die de psychomotoriek konden beïnvloeden. De ernst van de depressie werd gemeten met de *Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)* (17 items). Ook werd een observatieschaal, de *Widlöcher Remmingsschaal (WRS; De Weme 1996)*, ingevuld. Patiënten werden op het moment van testen behandeld met benzodiazepinen en antidepressieve medicatie. In de onderzoeken van Pier e.a. (2004a en b) werden medicatievrije patiënten getest.

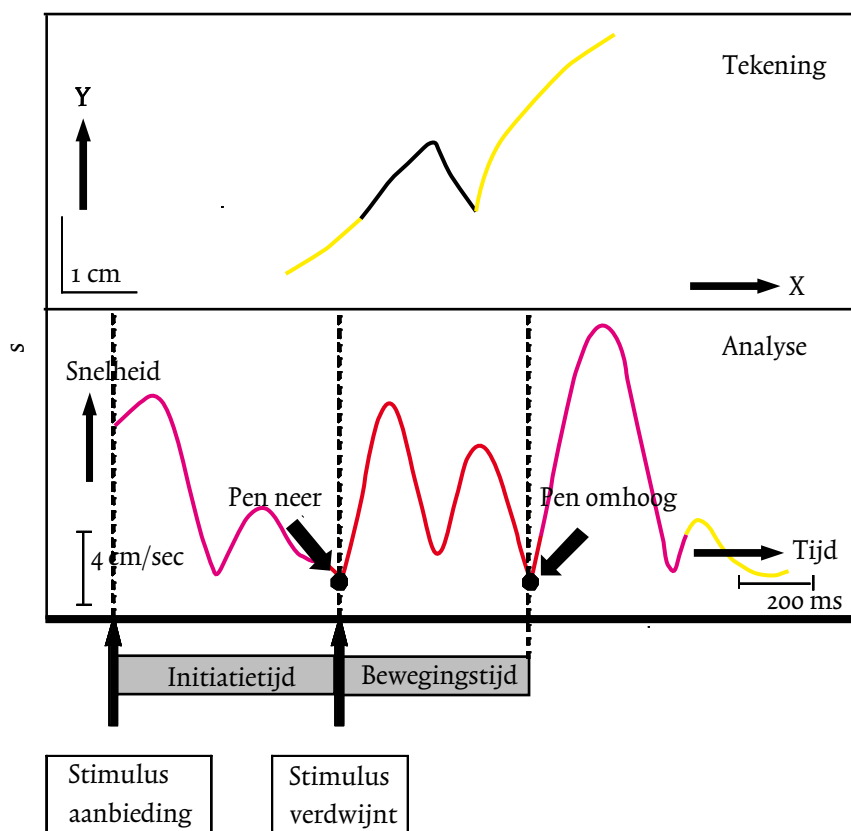
Methode

Door gedetailleerde kinematische analyse van tekenbewegingen kunnen verschillende kinematische variabelen van elkaar onderscheiden

worden, zoals initiatietijd (IT = de tijd tussen stimulusaanbieding en het beginnen met tekenen) en bewegingstijd (MT) (zie figuur 1). Bij het natekenen van figuren zijn een aantal cognitieve en motorische processen betrokken. Cognitieve processen betreffen de aandacht voor en de perceptie van de stimulusfiguur, het opslaan ervan in het werkgeheugen, de planning van de eerste beweging en het activeren van motorische programma's die de spieren initiëren om te beginnen met tekenen. Wij gaan ervan uit dat deze cognitieve processen het grootste gedeelte van de IT innemen. Motorische processen (het programmeren van de snelheid, afstand en kracht; de coördinatie, de initiatie en executie van de spiercommando's; en de visuele feedbackprocessen) zijn voornamelijk verantwoordelijk voor de MT.

In de afgenomen figuurkopieertaken werden

FIGUUR 1 Voorbeeld van een visuomotorische test met een getekende figuur (dakje) en de daarbij behorende analyse van waaruit de initiatietijd en de motorische tijd verkregen worden op basis van de snelheid



de complexiteit en de bekendheid van de figuren gevarieerd om de cognitieve taakvereisten te manipuleren. Van Mier & Hulstijn (1993) demonstreerden dat gezonde mensen meer tijd nodig hebben voor het natekenen van figuren naarmate deze uit meer lijnstukken (toenemende complexiteit) bestaan en tevens naarmate deze onbekender worden. Hoofdletters, die zowel perceptueel als motorisch bekend zijn, werden het snelst nagetekend. Meer tijd had men nodig voor bekende figuren zoals pijlen, die perceptueel bekend, maar motorisch onbekend zijn. De meeste moeite had men met onbekende patronen, die zowel perceptueel als motorisch onbekend zijn. Als patiënten relatief meer tijd nodig hebben dan gezonde mensen voor het natekenen van de complexe of onbekende figuren, dan zou dat een aanwijzing kunnen zijn voor een vertraging in cognitieve processen.

Onderzoekstaken Er werden drie kopieertaken afgenomen (zie figuur 2), waarbij patiënten zo snel en zo nauwkeurig mogelijk figuren, die op een computerscherm verschenen, moesten natekenen op een blad dat op het schrijftablet lag. De kopieertaken waren zo ontworpen dat de stimulusfiguur van het scherm verdween zodra men begon met tekenen. Eén taak bestond uit het natekenen van eenvoudige lijnen (horizontaal, verticaal of diagonaal). In een andere taak moest

men eenvoudige figuren natekenen, waarvan de complexiteit gemanipuleerd werd (simpel: cirkel en haak; complex: ruit en slang). Ten slotte moest men nog complexere figuren natekenen. Deze varieerden in aantallen lijnstukken (4 of 8 lijnstukken) en in motorische en visuele bekendheid (letters, bekende figuren en onbekende patronen).

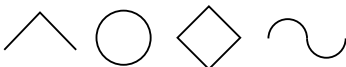
Om de prestatie op de kopieertaken te kunnen vergelijken met een standaard psychomotorische taak werd de *Symbol Digit Substitution Task* (SDST) afgenomen, deze is een onderdeel van de *Wechsler Adult Intelligence Scale* (Wechsler 1956). De SDST beoogt de snelheid van informatieverwerking te meten. Proefpersonen moeten zo snel mogelijk, aan de hand van een bepaalde sleutel, tekens vervangen door het bijbehorende cijfer binnen 90 seconden. Deze taak werd ook afgenomen met een computer en schrijftablet, zodat een onderscheid gemaakt kon worden tussen de tijd die men nodig had om het juiste cijfer te zoeken (de 'zoektijd', die grotendeels zal bestaan uit cognitieve processen) en de tijd die men nodig had om het cijfer te schrijven (de 'schrijftijd', die grotendeels zal bestaan uit motorische processen). Ten slotte werd een motorische taak afgenomen (zie figuur 2), hierbij moet men twee cirkels die onder elkaar staan met een lijn verbinden. Om de nauwkeurigheidseisen te manipuleren moest men zowel grote als kleine cirkels met elkaar verbinden.

FIGUUR 2 De stimulusfiguren van de gebruikte visuomotorische testen bij onderzoeken naar psychomotorische vertraging bij depressie

Lijnenkopieertaak



Kopieertaak simpele figuren



Eenvoudige motorische taak



Kopieertaak complexe figuren

Aantal lijnelementen
4 8

	4	8
Letters	V X	X L W
Figuren	[A square with an internal cross]	[A key]
Patronen	[A complex geometric pattern of intersecting lines]	[A complex geometric pattern of intersecting lines]

TABEL 1 Overzicht van de gegevens van de patiëntengroepen en tevens de aantallen en gemiddelde leeftijd van de controlegroepen in de verschillende onderzoeken naar psychomotorische vertraging bij depressie

Onderzoek	Van Hoof e.a. 1996	Sabbe, Van Hoof e.a. 1996; Sabbe, Hulstijn e.a. 1996; Sabbe e.a. 1997, 1999; Van Hoof e.a. 1998	Pier e.a. 2004a	Pier e.a. 2004b	Pier e.a. 2004c
	DS/controle- personen	DS/controle- personen	DS medicatievrij/ controlepersonen	Dysthymie/ controlepersonen	DS ouderen/ controlepersonen
n	20/20	22/22	38/38	20/32	12/12
Gemiddelde leeftijd	49/49	44/46	39/39	34/35	70/73
Gemiddelde HRSD-score	23	24	30	21	18*
Gemiddelde WRS-score	25	25	28	18	12

* Bij de oudere depressieve patiënten is de Geriatrische Depressie Schaal (Yesavage e.a. 1982) afgenomen
 DS = Depressieve stoornis
 HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression
 WRS = Widlöcher Remmingsschaal

RESULTATEN

In tabel 1 staan de klinische gegevens van de onderzoeksgroepen vermeld.

Voor alle onderzoeken is voor elke taak het percentage vertraging van de patiënten ten opzichte van de controlepersonen berekend om de vergelijking tussen de onderzoeken beter mogelijk te maken (zie figuur 3).

Aard van de psychomotorische retardatie Uit alle onderzoeken (Van Hoof e.a. 1998; Van Hoof e.a. 1996; Sabbe, Hulstijn e.a. 1996; Sabbe e.a. 1999) bleek dat de groep patiënten met een depressie op alle kopieertaken significant trager waren dan de controlepersonen. Patiënten hadden gemiddeld langere IT's en ze bleken ook relatief meer moeite te hebben met het natekenen van de meer complexe en onbekende figuren. Beide resultaten vormen een aanwijzing voor een vertraging van de cognitieve processen bij patiënten met een depressie.

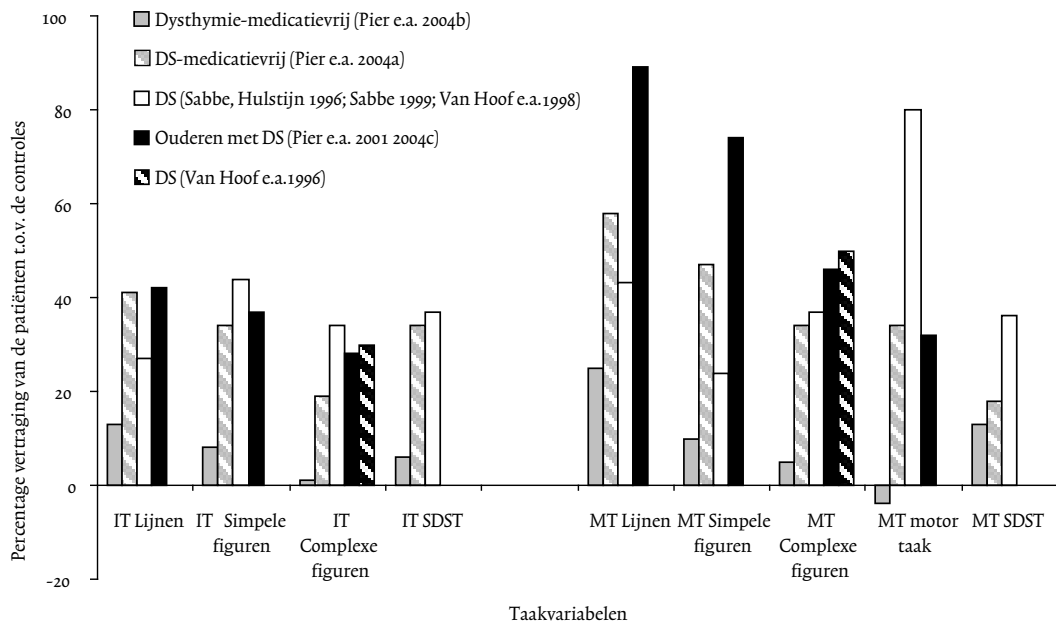
Ook werden er aanwijzingen gevonden voor een vertraging van motorische processen. Patiënten hadden gemiddeld langere MT's en lagere snelheden. Uit een onderzoek waarin deze motorische vertraging nader onderzocht werd (Sabbe e.a. 1999), bleek dat patiënten wel in staat waren hun snelheid te verhogen als hun gevraagd werd het zo snel mogelijk te doen. Ook schenen de patiënten

startproblemen te hebben, aangezien de MT's het langst waren aan het begin van een taak. Pier e.a. (2001) voerden extra analyses uit op een door Sabbe e.a. (1999) afgenomen motorische taak. Zij vonden dat patiënten een lagere pieksnelheid bereikten tijdens de beweging dan controlepersonen. Ook hadden patiënten meer tijd nodig om weer af te remmen om bijvoorbeeld een doel te bereiken. Dit zou kunnen betekenen dat patiënten meer gebruikmaken van visuele feedbackprocessen (het bijsturen van de beweging) dan gezonde personen die meer gebruikmaken van feedforwardprocessen (de beweging al vooruit plannen). Er werd geconcludeerd dat er bij patiënten met DS ook sprake is van stoornissen in sensomotorische processen.

Aangezien de patiënten in de hiervoor genoemde onderzoeken medicatie gebruikten, wat de resultaten beïnvloed kan hebben, onderzochten Pier e.a. (2004a) een groep medicatievrije patiënten. Het patroon van cognitieve en motorische vertraging werd ook in deze groep van 38 patiënten bevestigd. Het medicatiegebruik van de patiënten in de eerdere onderzoeken heeft de psychomotorische resultaten dus niet beïnvloed.

Een score boven de 20 op de WRS is indicatief voor klinische retardatie. In alle onderzoeken scoorden de patiënten als groep (en ook het grootste gedeelte van de patiënten individueel) boven dit afkappunt, wat ook duidt op klinische retardatie.

FIGUUR 3 Percentages psychomotorische vertraging bij diverse schrijftaken van patiënten met depressie ten opzichte van controlepersonen



IT = initiatietijd (de tijd tussen stimulusaanbieding en het beginnen met tekenen)

MT = bewegingstijd

SDST = Symbol Digit Substitutie Task

DS = depressieve stoornis

Per onderzoek staat voor elke taakvariabele het percentage vertraging van de patiëntengroep ten opzichte van de controlegroep afgebeeld.

Dit is berekend met de formule (gemiddelde van de patiëntengroep - gemiddelde van de controlegroep) / gemiddelde van de controlegroep.

Onderzoeken waarbij dezelfde patiëntengroep is gebruikt, zijn samengenomen.

In verband met taakverschillen is uit het onderzoek van Van Hoof e.a. 1996 alleen de IT en MT voor de complexe figuren vergelijkbaar met die van de andere onderzoeken. De complexe figuren in het onderzoek van Pier e.a. 2004c (ouderen) bestonden alleen uit 4 lijnelementen.

De conclusie is dat de patiënten met DS als groep bij de tekentaken psychomotorische retardatie laten zien, die zowel een cognitieve als een motorische component heeft.

Psychomotorische retardatie bij subtypes van depressies In 1996 vonden Sabbe e.a. (Sabbe, Hulstijn e.a. 1996) grote interindividuele verschillen in initiatie- en bewegingstijden. De auteurs opperden de mogelijkheid dat de groep patiënten met DS heterogeen is en dat er verschillende subtypes bestaan waarin PR meer of minder sterk aanwezig is. In vervolgonderzoek werd daarom de PR bij verschillende depressiesubtypen onderzocht.

Om te onderzoeken of PR ook een kenmerk is

van oudere patiënten met depressie, werden 12 oudere (> 65) patiënten exploratief vergeleken met 12 op leeftijd gematchte controlepersonen (Pier e.a. 2004c). De patiënten lieten vooral een vertraging zien tijdens het bewegen (langere MT), maar er waren ook aanwijzingen voor een cognitieve vertraging (langere IT). Geconcludeerd werd dat de PR bij jongere en oudere patiënten overeenkomsten vertoont, aangezien bij jongere patiënten ook dit patroon van een cognitieve en motorische vertraging gevonden wordt. Pier e.a. (2001) namen een simpele motorische taak af bij dezelfde groep oudere patiënten en hun controlegroep, evenals bij een groep patiënten van middelbare leeftijd. De oudere patiënten toonden de meeste vertraging. Dit betekent dat de effecten van leeftijd en depres-

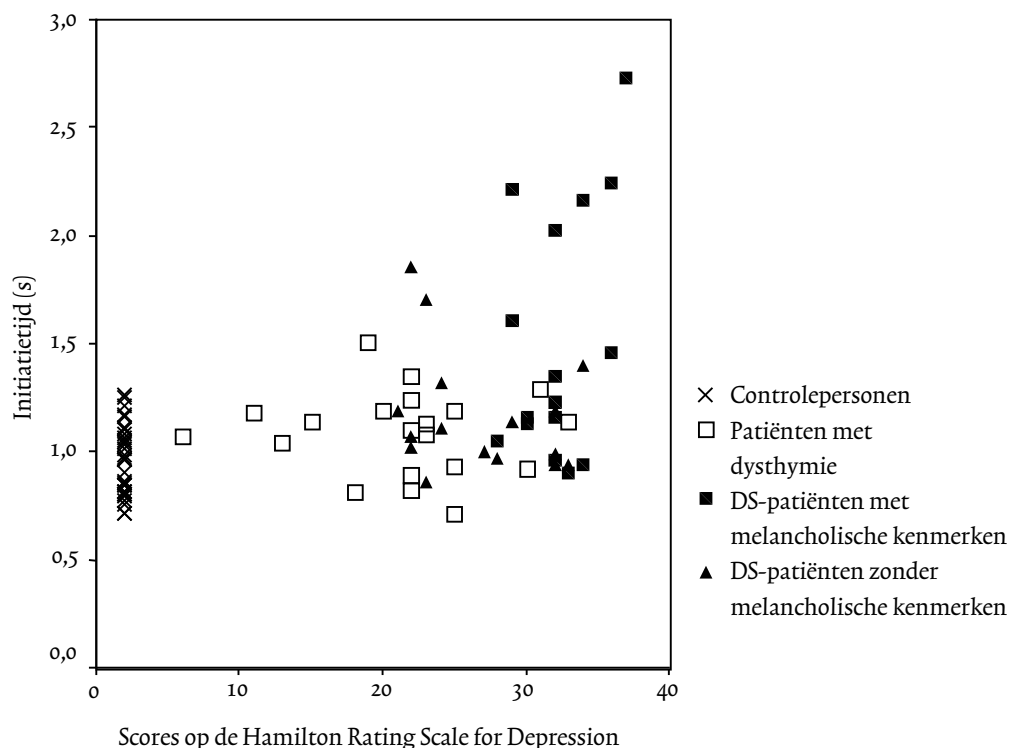
sie minstens additief zijn.

Pier e.a. (2004a) onderzochten of er verschil in ernst en aard van PR bestond tussen (medicatievrije) patiënten met een depressie met of zonder melancholische kenmerken (volgens de DSM-IV). De melancholische patiënten lieten bij alle taken zowel een langere IT als een langere MT zien vergeleken met controlepersonen. Daarentegen lieten de niet-melancholische patiënten alleen significant langere IT's zien bij de eenvoudige taken. De vergelijking tussen de twee subtypes werd bemoeilijkt doordat de twee groepen verschilden in ernst van de depressie. Mogelijk waren de melancholische patiënten meer vertraagd omdat ze depressiever waren. Dit idee werd versterkt door het bestaan van significante positieve correlaties tussen HRSD-scores en de IT. Echter, een inspectie van de individuele IT's van alle patiënten op één van de taken leerde dat er een subgroep van ern-

stige patiënten, allen melancholisch, bestond die een uitgesproken PR bij deze taak liet zien (zie figuur 4). Als deze subgroep weggelaten werd uit de analyse verdween het significante groepsverschil en verdween ook de correlatie tussen HRSD en IT. De ernst van de depressie alléén en de melancholie op zich zijn dus niet bepalend voor het optreden van PR.

Opvallend waren tevens de resultaten van onderzoek waarbij PR in een andere depressieve stoornis, dysthymie, onderzocht werd (Pier e.a. 2004b). De groep patiënten met dysthymie was, in tegenstelling tot de groep patiënten met depressie, niet significant trager dan de controlegroep. De gemiddelde WRS-score lag ook onder het afkappunt, hoewel slechts een gering aantal punten eronder. Nadere inspectie van de afzonderlijke items van de WRS liet zien dat de patiënten met dysthymie

FIGUUR 4 De relatie tussen initiatietijd bij het natekenen van eenvoudige lijnen en de scores op de Hamilton Rating Scale for Depression van subgroepen patiënten met depressie en controlepersonen



Initiatietijd = de tijd tussen stimulusaanbieding en het beginnen met tekenen

vooral hoog scoorden op subjectieve cognitieve items zoals vermoeidheid en concentratiemoeilijkheden. Dit bevestigde dat er bij dysthymie meer sprake is van subjectieve cognitieve klachten dan van een daadwerkelijke daling in prestatie.

Effecten van behandeling: fluoxetine Sabbe e.a. onderzochten systematisch het effect van een zesweekse behandeling met 20 mg fluoxetine op de PR bij 22 depressieve patiënten zowel op de figuurkopieertaken (Sabbe, Van Hoof e.a. 1996) als de motorische taken (Sabbe e.a. 1997). Na behandeling hadden de patiënten kortere IT's, vergelijkbaar met die van de controlepersonen. Dit bleek niet het geval voor de MT. Patiënten werden wel sneller in hun bewegingen, maar vergeleken met de controlepersonen bleven ze vertraagd. De auteurs opperden twee mogelijke verklaringen: (1) de depressie was nog niet helemaal verdwenen; of (2) de langere bewegingstijden vertegenwoordigden geen *state* maar een *trait* marker. Het onderzoek demonstreerde ook dat patiënten die goed reageerden op fluoxetine aan het begin van de behandeling langere IT's hadden dan de patiënten die niet reageerden. De meer vertraagde patiënten vertoonden vooral melancholische en psychotische kenmerken. Dit zou kunnen betekenen dat de PR voorspellende waarde kan hebben voor een goede respons op een antidepressivum.

DISCUSSIE EN CONCLUSIE

Patiënten met een DS lieten als groep ernstige psychomotorische vertraging, zowel cognitief als motorisch, zien bij visuomotorische tekenen. Fluoxetine bleek alleen de cognitieve component van deze PR te verbeteren. De patiënten met de meeste PR reageerden het beste op fluoxetine. Een groep patiënten met dysthymie vertoonde, in tegenstelling tot een groep patiënten met DS, géén PR. In de DS-groep bleek alleen een subgroep van ernstig depressieve, melancholische patiënten uitgesproken PR op de visuomotorische taken te tonen. De resultaten samen ondersteunen de stel-

ling dat PR een belangrijk symptoom kan zijn bij de diagnostiek en de behandeling van patiënten met depressies.

Onze bevindingen komen gedeeltelijk overeen met de ideeën van Parker e.a. (2000) die PR beschouwen als een specifiek symptoom van een melancholische depressie. In onze onderzochte DS-groep bevonden zich namelijk ook melancholische patiënten die geen vertraging lieten zien.

Schotte e.a. (1997) stellen een geïntegreerd drempelmodel voor, dat uitgaat van zowel kwantitatieve als kwalitatieve verschillen tussen subtypes. Patiënten met een unipolaire depressie worden door hen gezien als een homogene groep wat betreft algemene, niet-vitale depressieve symptomatologie waarvan de ernst varieert met de ernst van de depressie. Als echter de ernst van de depressie toeneemt, treedt er een nieuw cluster van symptomen op, namelijk het melancholische. Zij gaan er dus van uit dat PR optreedt boven een bepaalde ernst van de depressie. Onze data bevestigen dit gedeeltelijk. Inderdaad komt PR alleen voor bij patiënten met ernstige depressies. Er zijn echter ook patiënten met een ernstige depressie die geen vertraging laten zien.

De verschillen in PR tussen patiënten met dysthymie, niet-melancholische patiënten met DS en melancholische patiënten met DS, kunnen wijzen op verschillende onderliggende neurobiologische stoornissen. De melancholische patiënten met DS zijn de enige patiënten die in ons onderzoek een langere MT lieten zien. Op basis van neuropsychologisch, structureel en functioneel beeldvormend onderzoek én gezien het feit dat een melancholische patiënt gedragsmatig gelijkenissen vertoont met een patiënt met de ziekte van Parkinson (een subcorticale stoornis met een afname van de dopaminerge transmissie), wordt verondersteld dat deze vertraagde motoriek analoog aan de ziekte van Parkinson ook gepaard gaat met stoornissen in de basale ganglia (Austin & Mitchell 1995, Hickie e.a. 1999; Rogers e.a. 1998) en/of verminderde dopaminerge activiteit (Martinot e.a. 2001). Dit is bevestigd door een onderzoek dat aantoonde dat melancholische patiënten en patiënten met de

ziekte van Parkinson vergelijkbare motorische problemen hebben: problemen met bewegingen die intern gedreven worden (Gazzaniga 1998; Rogers e.a. 2000).

Het is mogelijk dat de stoornis bij niet-melancholische patiënten vooral frontaal gelokaliseerd is en zich bij melancholische patiënten meer uitbreidt tot frontosubcorticaal disfunctioneren. De laatste jaren echter is het inzicht gegroeid dat er bij een DS sprake is van stoornissen in functioneel geïntegreerde netwerken (Mayberg 1997, 2003). Bij melancholie zouden er mogelijk meer frontosubcorticale circuits (zoals het motorische circuit) aangedaan kunnen zijn dan bij niet-melancholische patiënten (Rogers e.a. 1998).


Toekomstig onderzoek moet zich met behulp van functioneel beeldvormende technieken (PET, functionele MRI) richten op deze onderliggende neurobiologische verschillen tussen depressiesubtypes. Dit zou ook kunnen helpen bij het vaststellen van de meest geschikte therapie.

Hier moet benadrukt worden dat PR zich manifesteert in een cluster van symptomen en dat wij met onze onderzoeksmethode maar één specifieke vorm van PR hebben onderzocht (tijdens visuo-motorische taken in een onderzoekssetting). Mogelijk laten niet alle patiënten dezelfde psychomotorische stoornissen zien in dezelfde domeinen, maar laat de één bijvoorbeeld vooral stoornissen in de grove dan wel fijne motoriek zien, en de ander vooral in de spraak (Sobin & Sackeim 1997). Dit kan een verklaring zijn voor de door ons gevonden grote interindividuele verschillen in PR, naast de eerdergenoemde verklaring dat er verschillen kunnen bestaan tussen diverse depressiesubtypen. Grootschalig onderzoek hiernaar ontbreekt nog. Vervolgonderzoek zou zich moeten richten op het onderzoeken van meerdere PR-symptomen bij éénzelfde proefpersoon.

In de beschreven onderzoeken werd gediagnosticeerd door middel van een klinisch interview door een psychiater in de context van een multidisciplinair team. De ernst van de depressie werd gemeten met een gestandaardiseerd meetinstrument (de HRSD). Het ontbreken van de thans gangbare gestructureerde en gestandaardiseerde

diagnostische methodes (bv. het *Structured Clinical Interview for DSM-IV*) kan tot een minder betrouwbare diagnostiek geleid hebben en daarom als een beperking van de onderzoeken worden beschouwd.

Onze onderzoeksmethode, die gebruikmaakte van kopieer- en tekentaken, is in staat gebleken een aantal belangrijke aspecten van PR nauwkeurig te meten. Vooral bij functioneel beeldvormend onderzoek en ook bij neurochemisch onderzoek naar correlaties tussen PR en hersenfunctioneren, is het belangrijk objectieve en nauwkeurige maten voor PR te gebruiken. Nu nog wordt te vaak een klinische evaluatie van de PR gebruikt, die mede afhankelijk is van de klachtenpresentatie van de patiënt en van de kundigheid van de clinicus. Onze onderzoeken laten zien dat er een discrepantie kan zijn tussen klachten die patiënten weergeven en het daadwerkelijke prestatieniveau op onze taken. Meer objectieve en experimentele onderzoeksmethoden zullen nodig zijn om de specifieke cognitieve of motorische processen, die voortvloeien uit verschillende neurale netwerken, in kaart te brengen (Davidson e.a. 2002). Onze onderzoeksmethode is hiervoor een goede kandidaat.

 Met dank aan alle patiënten die geparticipeerd hebben in de verschillende onderzoeken.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4de versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Austin, M.P., & Mitchell, P. (1995). The anatomy of melancholia: does frontal-subcortical pathophysiology underpin its psychomotor and cognitive manifestations? *Psychological Medicine*, 25, 665-672.
- Austin, M.P., Mitchell, P., & Goodwin, G.M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *The British Journal of Psychiatry*, 178, 200-206.
- Benson, F. (1990). Psychomotor retardation. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 3, 36-47.
- Bermanzohn, P.G., & Siris, S.G. (1992). Akinesia: a syndrome common to parkinsonism, retarded depression, and negative symptoms of schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 33, 221-232.

- Davidson, R.J., Lewis, D.A., Alloy, L.B., e.a. (2002). Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biological Psychiatry*, 52, 478-502.
- Gazzaniga, S., Ivry, R.B., & Mangun, G.R. (Red.). (1998). *Cognitive neuroscience: the biology of the mind*. New York: W.W. Norton & Company.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hickie, I., Ward, P., Scott, E., e.a. (1999). Neo-striatal rCBF correlates of psychomotor slowing in patients with major depression. *Psychiatry Research*, 92, 75-81.
- Hoof, J.J.M. van, Jogems-Kosterman, B.J.M., Sabbe, B.G.C., e.a. (1998). Differentiation of cognitive and motor slowing in the Digit Symbol Test (DST): differences between depression and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 32, 99-103.
- Hoof, J.J.M. van, Sabbe, B.G.C., Hulstijn, W., e.a. (1996). Het kopiëren van figuren en psychomotorische vertraging bij depressie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 38, 520-531.
- Martinot, M., Bragulat, V., Artiges, E., e.a. (2001). Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 314-316.
- Mayberg, H.S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9, 471-481.
- Mayberg, H.S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, 65, 193-207.
- Mier, H. van, & Hulstijn, W. (1993). The effects of motor complexity and practice on initiation time in writing and drawing. *Acta Psychologica*, 84, 231-251.
- Parker, G. (2000). Classifying depression: should paradigms lost be regained? *The American Journal of Psychiatry*, 157, 1195-1203.
- Parker, G., & Hadzi-Pavlovic, D. (Red.). (1996). *Melancholia: a disorder of movement and mood*. Cambridge, New York, Melbourne: Cambridge University Press.
- Pier, M., Hulstijn, W., Sabbe, B., e.a. (2001). Motor slowing in major depression, Parkinson's disease and normal aging. In R. Meulenbroek & B. Steenbergen (Red.), *IGS'01: Proceedings of the 10th Biennial Conference of the International Graphonomics Society* (pp. 197-202). Nijmegen: IGS.
- Pier, M.P.B.I., Hulstijn, W., & Sabbe, B.G.C. (2004a). Differential patterns of psychomotor functioning in unmedicated melancholic and nonmelancholic depressed patients. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 425-435.
- Pier, M.P.B.I., Hulstijn, W., & Sabbe, B.G.C. (2004b). No psychomotor slowing in fine motor tasks in dysthymia. *Journal of Affective Disorders*, 83, 109-120.
- Pier, M.P.B.I., Hulstijn, W., & Sabbe, B.G.C. (2004c). Psychomotor retardation in elderly depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 81, 73-77.
- Richards, P.M., & Ruff, R.M. (1989). Motivational effects on neuropsychological functioning: comparison of depressed versus nondepressed individuals. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 57, 396-402.
- Rogers, M.A., Bradshaw, J.L., Pantelis, C., e.a. (1998). Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Research Bulletin*, 47, 297-310.
- Rogers, M.A., Bradshaw, J.L., Phillips, J.G., e.a. (2000). Parkinsonian motor characteristics in unipolar major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 232-244.
- Sabbe, B., van Hoof, J., Hulstijn, W., e.a. (1996). Changes in fine motor retardation in depressed patients treated with fluoxetine. *Journal of Affective Disorders*, 40, 149-157.
- Sabbe, B., van Hoof, J., Hulstijn, W., e.a. (1997). Depressive retardation and treatment with fluoxetine: assessment of the motor component. *Journal of Affective Disorders*, 43, 53-61.
- Sabbe, B.G.C., van Hoof, J.J.M., Hulstijn, W., e.a. (1998a). The measurement of psychomotor retardation in depression, part I. *Acta Neuropsychiatrica*, 10, 27-33.
- Sabbe, B.G.C., van Hoof, J.J.M., Hulstijn, W., e.a. (1998b). The measurement of psychomotor retardation in depression, part II. *Acta Neuropsychiatrica*, 10, 51-57.
- Sabbe, B., Hulstijn, W., Van Hoof, J., e.a. (1996). Fine motor retardation and depression. *Journal of Psychiatric Research*, 30, 295-306.
- Sabbe, B., Hulstijn, W., van Hoof, J., e.a. (1999). Retardation in depression: assessment by means of simple motor tasks. *Journal of Affective Disorders*, 55, 39-44.
- Schotte, C.K., Maes, M., Cluydts, R., e.a. (1997). Cluster analytic validation of the DSM melancholic depression. The threshold model: integration of quantitative and qualitative distinctions between unipolar depressive subtypes. *Psychiatry Research*, 71, 181-195.
- Sobin, C., & Sackeim, H.A. (1997). Psychomotor symptoms of depression. *The American Journal of Psychiatry*, 154, 4-17.
- Videbech, P., Ravnkilde, B., Pedersen, T.H., e.a. (2002). The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106, 35-44.
- Wechsler, D. (1956). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. New York: Psychological Corporation.

Weme, R.J.C. de, Hoeksema, T., & Goekoop, J.G. (1996). De Widlöcher remmingsschaal, een Nederlandse schaal voor het meten van psychomotore remming. *Acta Neuropsychiatrica*, 8, 56-63.

Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., e.a. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.

AUTEURS

M.P.B.I. PIER is wetenschappelijk onderzoeker en neuropsychologe en momenteel werkzaam bij het Prins Claus Centrum Ouderenzorg te Sittard.

W. HULSTIJN is hoogleraar cognitieve neuropsychologie, verbonden aan het CAPRI (Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute), Universiteit Antwerpen, en universitair

hoofddocent bij het NICI (Nijmegen Institute for Cognition and Information; Radboud Universiteit) te Nijmegen.

J.J.M. VAN HOOF is zenuwarts, A-opleider psychiatrie GGZ-Oost-Brabant te Oss en onderzoeker op de afdeling psychiatrie van de Radboud Universiteit te Nijmegen.

B.G.C. SABBE is psychiater en hoogleraar medische psychologie en psychiatrie, verbonden aan het CAPRI, Universiteit Antwerpen en aan het PC St. Norbertushuis te Duffel, België.

Correspondentieadres: prof. W. Hulstijn, NICI, Postbus 9104, 6500 HE Nijmegen.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-6-2005.

SUMMARY

Psychomotor retardation in depression assessed by visuomotor tasks: overview and achievements of ten years' research – M.P.B.I. Pier, W. Hulstijn, J.J.M. van Hoof, B.G.C. Sabbe –

BACKGROUND A new line of research into psychomotor retardation in patients with a major depressive disorder began about ten years ago. The purpose of the research was twofold: to obtain a clearer understanding of psychomotor retardation in patients with a major depressive disorder and to assess the importance of psychomotor retardation for the diagnosis and treatment.

AIM To present an overview of the results of these studies in which psychomotor retardation of these patients was investigated.

METHOD The patients had to perform visuomotor tasks involving pen movements. The psychomotor retardation was measured by recording their pen movements objectively and accurately by means of a computer and digitiser.

RESULTS Patients with major depressive disorder showed pronounced psychomotor retardation in the visuomotor tasks. The psychomotor retardation appeared to be of both a cognitive and motor nature. The treatment study which examined the effect of fluoxetine on psychomotor retardation revealed that the cognitive retardation disappeared but the motor retardation remained. It was particularly the more retarded patient who responded well to fluoxetine. The research that compared the psychomotor retardation in various subtypes of depression revealed that patients with major depressive disorder showed pronounced retardation but dysthymic patients did not show any retardation. Psychomotor retardation was more severe in patients with major depressive disorder with melancholic features.

CONCLUSION Psychomotor retardation can play an important role in the diagnosis and treatment of depressive disorders.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)2, 95-106]

KEY WORDS major depressive disorder, psychomotor disorders, visuomotor tasks