

Slaapdeprivatiebehandeling

Indicaties, contra-indicaties en betekenis van de Dexamethason Suppressie Test

door J. D. van Scheyen

Inleiding

(a) *Slaapdeprivatiebehandeling* – Slaapdeprivatie (SD) kan worden gedefinieerd als het systematisch en geprogrammeerd aan de patiënt onthouden van de normale slaap gedurende één nacht. Een dergelijke 'nachtwake' wordt bij voorkeur uitgevoerd met groepjes van 3-4 patiënten begeleid door extra verplegend personeel die de patiënten op uiteenlopende wijze bezighouden. Een voorwaarde is namelijk dat de patiënt geen moment mag wegdommelen, laat staan in slaap vallen. Een kritische periode hiervoor is die van de vroege ochtenduren, van daar dat omstreeks zes uur 's morgens de nachtwake wordt afgesloten met een buitenwandeling van omstreeks drie kwartier. Het nachtelijk samenzijn is verder vrijblijvend. Sociotherapeutische activiteiten worden niet nagestreefd. Groepstherapeutische dynamiek komt evenmin aan de orde. Blijkens de literatuur is het therapeutisch effect van meer dan eenmaal toegepaste SD (wekelijks herhaalde nacht wakes) in combinatie met antidepressiva vooral bij unipolaire vitale depressies dikwijls frappant. Herstel percentages variërende van 30 tot 80% worden vermeld (zie figuur 1).

Bij andersoortige depressies, vooral neurotische depressies was het effect veel minder overtuigend, vaak zelfs teleurstellend (Pflug, 1971 a en b).

In onze afdeling wordt sinds 1973 het therapeutisch effect van SD nagegaan. Deze behandeling wordt toegepast bij unipolaire vitale depressies, merendeels recidiverend en van dusdanige ernst dat klinische behandeling aangewezen is (volgens de DSM-III criteria gaat het dus om de codering 296.3: Major depression, recurrent). Bij de behandeling van deze depressies met tricyclische antidepressiva wordt bij gemid-

Figuur 1: Gegevens uit de literatuur over de resultaten van slaapdeprivatie-behandeling

	Pflug e.a. (1971) N = 23	Lit (1973) N = 39	Voss e.a. (1974) N = 13	Bhanji (1975) N = 28	Schmocker e.a. (1975) N = 30	Larsen (1976) N = 19	Svendsen (1976) N = 53	VanScheyen (1977) N = 29	S
Geén effect	4	8	5	10	5	11	15	5	
Positief effect	19	26	8	17	25	6	38	20	
Negatief effect c.q. verslechtering, c.q. complicaties.	—	5	—	1	—	2	—	4	

Geen effect, gemiddeld %: 29 (17-58)

Positief effect, gemiddeld %: 66 (31-83)

Negatief effect, gemiddeld %: 9 (3-14)

deld 35% van de patiënten géén of onvoldoende therapeutisch resultaat bereikt (Kielholz, 1965; Klerman e.a., 1965; Van Praag, 1977).

Dikwijls bestaat bij deze categorie van 35% der ernstig depressieve patiënten een indicatie voor Electro Convulsieve Therapie (ECT).

Kan aan SD een vaste plaats worden toegekend binnen het kader van de behandelingsstrategie van de ernstige vitale depressies? Bij deze vraagstelling komt ook de vraag op: kan SD een alternatief zijn voor ECT? Op grond van deze vragen werd in onze afdeling SD aanvankelijk toegepast bij twee groepen van patiënten (Van Scheyen, 1977). De eerste groep bestond uit 19 patiënten (12 vrouwen en 7 mannen) die na ruim 3 weken behandeling met tricyclische antidepressiva niet of onvoldoende waren verbeterd. Bij 13 van de 19 patiënten – de antidepressiva werden bij hen gecontinueerd – werd een gunstig resultaat bereikt met een gemiddeld aantal malen SD van $4,5 \pm 1,5$. De gemiddelde score op de HDRS, de Depressie Schaal volgens Hamilton (1967), bedroeg bij deze patiënten vóór de behandeling 24,8 en erna 4,8. Bij zes patiënten uit deze eerste groep werd geen duidelijk therapeutisch effect gezien.

De tweede groep bestond uit 10 patiënten (7 mannen en 3 vrouwen) die onvoldoende waren verbeterd met antidepressiva maar evenmin met de combinatie antidepressiva-ECT, dit met een maximum van 10 'shock'-behandelingen. Bij deze patiënten bestond een ernstige recidiverende depressie. Bij geen van hen was het de eerste depressie episode. Zeven van deze 10 patiënten reageerden gunstig op het gemiddeld aantal malen SD van $6,5 \pm 3,9$. De HDRS score daalde bij hen van gemiddeld 24,8 tot 3,8. De 3 'non-responders' hadden tijdens eerder

opgetreden depressiefasen wel gereageerd op ECT.

Wellicht behoorden deze 3 patiënten tot die kleine categorie vitaal-depressieven bij wie met de toenemende recidieffrequentie ook een therapie-resistentie kan ontstaan. Een resistentie wat betreft verschillende antidepressiva, ECT en tenslotte ook voor SD. Tijdens dit eerste onderzoek bleek dat ook complicaties kunnen optreden. Drie patiënten toonden na respectievelijk de tweede, derde en vierde nachtwake een omslag, 'switch', naar een hypomane, c.q. licht maniforme toestand.

De duur hiervan was ongeveer één week. Daarna bleek dan wel dat er een blijvend herstel voor wat betreft de depressiviteit bleef bestaan.

Bij twee oudere patiënten, 64 en 68 jaar oud, ontstond na de eerste, respectievelijk tweede nachtwake, een psychotische fase die enkele dagen duurde. Het betrof hier een paranoid-hallucinatoir syndroom met maniforme trekken en een opvallende motorische onrust. Bij deze twee patiënten bleek dat na afloop van de psychotische fase, de slaapdeprivatie géén therapeutisch effect had opgeleverd. Bij twee eveneens oudere patiënten, 75 en 76 jaar oud, trad tijdens de eerste nachtwake een dermate sterke fysieke uitputting op dat van herhaling van SD werd afgezien.

(b) *Indicaties voor slaapdeprivatie behandeling* – De algemene voorkeursindicatie voor SD is de unipolaire vitale depressie. De kans op succes is het grootst bij combinatie van herhaalde SD met toediening van antidepressiva. Voorts is beschreven dat éénmaal SD direct vóór het begin van behandeling met clomipramine het therapeutisch effect van dit antidepressivum aanzienlijk sneller kan optreden (Loosen, 1976). Eveneens is beschreven dat een betrekkelijk langdurig antidepressief effect van soms eenmaal toegepaste SD kan worden waargenomen, maar alleen bij die patiënten aan wie vóór de slaaponthouding gedurende tenminste één week antidepressiva waren toegediend (Philipp, 1978).

Over een meer duurzaam antidepressief effect van slechts eenmaal toegepaste SD blijft overigens twijfel bestaan. Immers, reeds eerder is vermeld dat SD alléén, dus zonder antidepressiva, in het algemeen slechts een tijdelijk, voorbijgaand antidepressief effect heeft: de depressiviteit keert dan meestal op de tweede dag na de deprivatie in alle hevigheid terug (Post, e.a. 1976; Van de Burge a., 1975). Voorts moet SD toch nog als een ingrijpende behandeling worden beschouwd; men denke hierbij ook aan de complicaties die kunnen optreden. Al met al is het van belang – zeker met het oog op de indicatiestelling – na te gaan of bepaalde factoren hierbij van betekenis kunnen zijn. Bij een verdere analyse van de hiervoor genoemde eerste ervaringen met SD bleek dat de volgende factoren hierbij van betekenis kunnen zijn: 1) de leeftijd; 2) het al dan niet constant aanwezig zijn van het verschijnsel dagschommeling; 3) de betekenis van de zogenaamde 'endogenie', het al dan niet

aanwezig zijn van een 'family history of affective disorder'; 4) de invloed van het 'type' antidepressivum als basistherapie waarop de SD als het ware wordt gesuperponeerd.

1. *De leeftijd.* Opmerkelijk was dat de 'non-responders' van het eerste onderzoek allen ouder waren dan 50 jaar met een gemiddelde leeftijd van 65,5 jaar (spreiding 56-77). Van deze oudere patiënten toonden twee een psychotische reactie na de eerste of tweede SD en twee andere patiënten, ouder dan 70 jaar, raakten tijdens de eerste nachtwake dermate uitgeput dat van een herhaling moest worden afgezien. De gemiddelde leeftijd van de 'responders' was 49,3 jaar met een spreiding van 27-74 jaar.

Gezien deze ervaringen lijkt een hogere leeftijd, zeker boven de arbitrair genomen 70 jaar, een relatieve contraindicatie voor het toepassen van SD.

2. *Betekenis van de dagschommeling.* Bij 14 van de 20 gunstig reagerende patiënten was het verschijnsel dagschommeling tijdens de depressieve fase duidelijk en constant aanwezig. Van de negen patiënten die niet op SD hadden gereageerd, toonde slechter één patiënt duidelijk en constant dit verschijnsel. Dit verschil bleek statistisch significant op het 5% niveau (t-toets volgens Fisher). Hierbij dient ook te worden opgemerkt dat het verschijnsel dagschommeling stellig niet altijd aanwezig is bij patiënten met een overigens typische unipolaire vitale depressie.

3. *Betekenis van de endogene factoren.* In de literatuur wordt regelmatig de betekenis van deze endogene factoren aan het effect van SD gerelateerd (Rudolf, 1977, 1978). In onze groep patiënten bleek dat bij 14 van de 20 'responders' dergelijke endogene, c.q. familiale factoren duidelijk aanwijsbaar waren. Het betreft hier het optreden van unipolaire depressies bij eerste graads familieleden, bijvoorbeeld bij een van de ouders, en/of tweede en derde graads familieleden.

Het betreffende percentage in deze groep bedroeg 70, hetgeen duidelijk hoger is dan bij andere grote groepen patiënten met unipolaire vitale depressies waarbij dit percentage in het algemeen varieert van 50 tot 60.

Het duidelijk aanwezig zijn van dergelijke psychiatrische familiale factoren kan dus een steun geven aan de indicatie tot het toepassen van SD. Zo zagen wij een patiënt die gunstig reageerde op de combinatie clomipramine met vijf maal SD. Een zuster van deze patiënt, eveneens met een typische recidiverende unipolaire depressie, had drie jaar tevoren op een identieke behandeling eveneens positief gereageerd.

4. *Betekenis van het type antidepressivum.* Zoals reeds vermeld, werd bij alle 29 patiënten bij wie SD werd toegepast, tijdens het eerste onderzoek, de toediening van antidepressiva voortgezet. Bij 28 van deze 29 patiënten waren dit tricyclische antidepressiva (15 clomipramine en 13 amitriptyline), één patiënte gebruikte een MAO-remmer (actamol). Het aantal patiënten dat positief reageerde op SD gecombi-

neerd met clomipramine SD, bedroeg 11. De combinatie SD en amitriptyline was positief bij 8 patiënten. De vraag rees of het aantal malen SD dat tot een therapeutisch effect had geleid, bij deze twee groepen patiënten verschilde.

Het aantal malen SD in de clomipraminegroep bedroeg gemiddeld $3,5 \pm 1,37$. In de amitriptylinegroep bedroegen deze waarden $6,5 \pm 4,14$. Dit verschil bleek significant op het 5% niveau (Mann-Whitney U test).

Een en ander suggereert dat de combinatie clomipramine met SD sneller, c.q. binnen een korter tijdsbestek tot een therapeutisch effect kan voeren dan wanneer amitriptyline als antidepressivum wordt toegediend. Verondersteld zou kunnen worden dat door slaapdeprivatie het antidepressief effect van clomipramine wordt versterkt. Ook kan het zijn dat in de combinatie SD met clomipramine dit medicament er toe bijdraagt dat het aantal malen SD kan worden beperkt, m.a.w.: het antidepressief effect van SD wordt door clomipramine geactiveerd.

Methodes

SD wordt in onze afdeling alleen toegepast bij unipolaire vitale depressies. Dikwijls zijn dit patiënten die wegens het recidiverende karakter van deze aandoening reeds eerder in onze afdeling waren behandeld. Bij het stellen van de indicatie tot SD wordt voorts zo veel mogelijk rekening gehouden met de in de inleiding genoemde indicatie-criteria. Bij al deze patiënten wordt als basismedicatie clomipramine toegediend, dit in snel stijgende doses tot 3 maal daags 75 mgr.

Steeds wordt er naar gestreefd de eerste SD zo snel mogelijk na het begin van de therapie met antidepressiva te laten beginnen, bij voorkeur binnen een week. De nachtwakes worden dan verder met tussenpozen van één week herhaald. Tijdens de SD varieerden de doses clomipramine van 175 tot 225 mgr. per dag. Bij de laatste 21^e van de in 1980 t/m 1982 behandelde 35 patiënten werd eveneens wekelijks de Dexamethason Suppressie Test (DST) uitgevoerd. Wat betreft de diverse aspecten en implicaties van de DST kan verwezen worden naar de artikelen van Carroll (1981, 1982), Van Praag (1982) en Geens (1982).

Volgens Carroll bestaat bij ongeveer 60% van gevallen van ernstige vitale depressie een neuro-endocriene stoornis die op een min of meer specifieke wijze met de DST kan worden aangetoond. De duur van de suppressie van het plasmacortisol gehalte na toediening van dexamethason is bij deze patiënten aanzienlijk bekort. De volgende procedure wordt daarbij gevolgd. Om 23 uur wordt 1 mgr dexamethason per os toegediend, de volgende dag wordt om 4 uur 's middags en eventueel ook nog daarna om 11 uur 's avonds bloed afgenomen voor de plasmacortisol bepaling. De DST wordt als afwijkend beschouwd indien het plasmacortisol niveau 's middags om 4 uur hoger is dan 140 nanomol

per liter, wat dus wijst op de zogenaamde 'non-suppressie'.

Afgezien van de betekenis van de DST bij de diagnostiek kan deze ook dienen als parameter voor een al dan niet optredend klinisch herstel, dat dan gepaard gaat met een geleidelijke normalisering van de uitkomsten van de DST. Volgens Nasrallah (1980) kan na eenmaal SD een normalisering van de DST optreden, dit is dan van tijdelijke aard. Een geleidelijk optredende en daarna persisterende normalisering van de vóór de behandeling gestoorde DST kan beschouwd worden als een parameter voor het therapeutisch effect van SD. Een dergelijke geleidelijke normalisering van de DST kan dan worden toegeschreven aan het therapeutisch effect van de gecombineerde behandeling: antidepressiva met herhaalde SD. Maar ook kan op deze wijze – dus afgaande op de wekelijkse DST uitkomst – beter dan tot nu toe mogelijk was, het noodzakelijk aantal malen SD worden bepaald. Tot voor kort werd dit aantal wat van patiënt tot patiënt soms sterk kan variëren, beoordeeld afgaande op de klinische indruk. Een 'omslag' naar hypomanie na SD is daarbij een duidelijke aanwijzing dat de slaap niet verder meer hoeft te worden gedepriveerd.

Het wat meer exact kunnen vaststellen van het aantal malen SD dat tot therapeutisch effect kan leiden is ook van praktisch belang. Door dat de SD eenmaal per week wordt toegepast kan deze soms betrekkelijk langdurig worden.

Indien bij wekelijkse herhaling van de DST de normalisering betrekkelijk snel optreedt en daarna persisteert kan dit er op wijzen dat dan met een klein aantal nachtwakes kan worden volstaan. Hierdoor kan ook de opnameduur worden bekort. Al met al kunnen de uitkomsten van de wekelijks herhaalde DST als parameter dienen voor het verloop en de afloop van de depressiefase onder invloed van SD. Om het eventuele acute maar tijdelijke effect van SD op de DST zo veel mogelijk te voorkomen werd bij de hier beschreven patiënten gekozen voor de volgende opzet. De nachtwakes werden uitgevoerd in de nacht van dinsdag op woensdag of in de nacht van woensdag op donderdag (afhankelijk van het beschikbaar zijn van extra personeel). De DST werd wel op een gefixeerd tijdstip in de week uitgevoerd, met bloedafname voor de plasmacortisolbepaling steeds op dinsdagmiddag 4 uur.

Resultaten

Slaapdeprivatiebehandeling werd van begin 1980 tot eind 1982 bij 35 patiënten toegepast. Hiervan bleken 23 'responders' en 12 'non-responders'. Met 'responders' wordt bedoeld die patiënten die afgezien van een duidelijk klinisch herstel ook een significante daling vertoonden van de score bij de HDRS (Hamilton Depressie Schaal). De gemiddelde score vóór de behandeling was bij deze groep: 24,6 en erna gemiddeld 4,8. De gemiddelde leeftijd van de 23 'responders' (12 vrouwen en 11 mannen) was 53,2 (25-70); die van de 12 'non-responders' (7 vrouwen en

5 mannen) 59,8 (38-80). Het aantal 'responders' met een voor unipolaire depressies positieve familie anamnese was 15 (65%); bij de 'non-responders' was dit 4 (33%).

Aangezien het in onze regio – vooral bij dit type van patiënten – gaat om een weinig mobiele plattelandsbevolking werd een niet gering aantal van deze familieleden ook in onze afdeling behandeld en was over hen dus ook duidelijke documentatie aanwezig. Van de 23 'responders' hadden 18 eerder depressiefasen doorgemaakt. Het totaal aantal depressiefasen was bij hen 43 met een gemiddelde van $2,5 \pm 1,5$ per patiënt. Van de 12 'non-responders' hadden 9 patiënten eerder depressies doorgemaakt. Dit met een totaal aantal fasen van 41, gemiddeld per patiënt $4,5 \pm 4,9$. Tot deze 'non-responders' behoorde een 72-jarige patiënt die daarvoor reeds 17 maal een ernstige depressieve fase had doorgemaakt. Het verschijnsel dagschommeling, binnen het kader van de vitale depressiviteit, was bij 22 van de 23 'responders' duidelijk en constant aanwezig. Bij de 12 'non-responders' was dit slechts bij 5 van hen het geval. Het gemiddeld aantal malen SD bedroeg bij de 'responders' $4,0 \pm 1,4$ met een spreiding van 2 tot 6. Bij de 'non-responders' was dit gemiddelde $3,2 \pm 2,5$ met een spreiding van 1 tot 11.

Ook uit deze resultaten bleek de betekenis van de in de inleiding genoemde criteria bij het stellen van de indicatie tot een SD.

Daarbij bleek dus vooral de factor 'endogenie', een duidelijke 'family history of effective disorders', van belang. Nog sterker geldt dit voor het duidelijk en constant aanwezig zijn van het verschijnsel dagschommeling. Immers bij 22 van de 23 'responders' was dit het geval en slechts bij 5 van de 12 'non-responders'. De factor-recidief-frequentie, die ook in relatie kan staan tot de ernst van de depressie, bleek van minder

Figuur 2: Overzicht van de 35 patiënten behandeld met combinatie clomipramine met slaapdeprivatie

	Gemiddelde leeftijd (spreiding)	Gemiddeld aantal malen slaapdeprivatie (spreiding)	Aantal pat. met eerdere depressie- fasen	Aantal pat. met 'posi- tieve' familie- anamnese	Aantal pat. met positieve dag- schommeling
Responders					
N = 23 (66%)	53,2	$4,0 \pm 1,4$	18	15	22
Vrouwen: 12	(25-70)	(2-6)	78%	65%	95%
Mannen: 11					
Non-responders					
N = 12 (34%)	59,6	$3,2 \pm 2,5$	9	4	5
Vrouwen: 7	(38-80)	(1-11)	75%	33%	41%

betekenis. Voorts is ook bij dit onderzoek gebleken dat vooral bij oudere patiënten met ernstige melancholiforme depressies, SD enig effect heeft. Bij deze – betrekkelijk kleine – categorie van patiënten bleef de indicatie tot ECT dikwijls duidelijk bestaan. De factor leeftijd is bij het overwegen van SD van betekenis. Ook bij dit onderzoek is

Tabel 1: Verloop van de plasmacortisolwaarden bij de DST vóór en na herhaalde slaapdeprivatie

Plasmacortisolwaarden (Nanomol per liter) bij de DST

Patiënten				Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na	Na
Nrs.	Gesl.	Leeft.	Vóór SD	eerste	tweede	derde	vierde	vijfde	zesde	zevende	achtste
				SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
1.	V.	54	378	188	138	94	98				
2.	M.	56	320	22	88						
3.	M.	62	250	182	142	98	94				
4.	V.	58	159	145	123	43					
5.	M.	36	167	102	41	–	41	91	97		
6.	V.	33	164	61	135	79	59	44			
7.	M.	62	471	112	46	63	159				
8.	M.	67	228	137	224	55	75				
9.	M.	58	323	338	159	159	442	243	92	70	62
10.	V.	61	363	250	294						
11.	V.	68	182	210	142						
12.	V.	38	236	299	108	166	113	127			
13.	V.	25	228	212	178	87	–	–			
14.	M.	44	282	117	95	161	40	–			
15.	M.	38	201	117	113	–	–	–			
16.	V.	42	304	213	298	280	123	46			
17.	M.	54	225	152	141						

namelijk gebleken dat een leeftijd boven de 70 jaar hierbij als een contra-indicatie moet worden beschouwd. Voor een algemeen overzicht van de resultaten bij de 35 patiënten kan verwezen worden naar figuur 2.

Over het nut van de DST bij de evaluatie SD kan het volgende worden vermeld. Bij de laatste 21 patiënten van de totale groep van 35 patiënten werd voor het begin van de therapie de DST uitgevoerd en daarna wekelijks herhaald (zie tabel 1). Bij 17 van deze 21 patiënten bleek de eerste DST uitkomst duidelijk afwijkend. Bij 4 van deze 21 patiënten was de DST tijdens de depressie *niet* afwijkend. Bij hen trad ook verder – tijdens de SD – geen significante verandering in de DST uitkomsten op. De sensitiviteit in de zin van Carroll (1981) van de DST was in deze groep van 21 depressieve patiënten dus 80%. Tijdens de SD werd bij een niet gering aantal van deze patiënten een duidelijke verandering, c.q. normalisering van de wekelijks herhaalde DST vastgesteld. Bij twee patiënten (nrs. 7 en 10) had SD géén effect. Bij patiënt nr. 7 was de DST na de derde SD weer duidelijk afwijkend maar ook de depressiviteit weer duidelijk toegenomen. Ook bij de patiënte nr. 10 bleef de DST bij herhaling afwijkend. Deze patiënte verbeterde daarna met ECT waarbij ook de DST uitkomsten tenslotte zich weer normaliseerden met waarden variërende van 65 tot 80 nanomol per liter.

Uit deze verloopstudie kan het volgende worden geconcludeerd. Eenmaal toepassen van SD leidt niet tot een blijvend klinisch herstel. Dit correleert met het feit dat bij 9 van de 17 patiënten de DST na de eerste SD nog duidelijk afwijkend was, c.q. bleef. Met een wekelijkse herhaling van de nachtwake nam ook het aantal normale DST uitkomsten steeds meer toe wat dikwijls ook correleerde met een klinisch herstel.

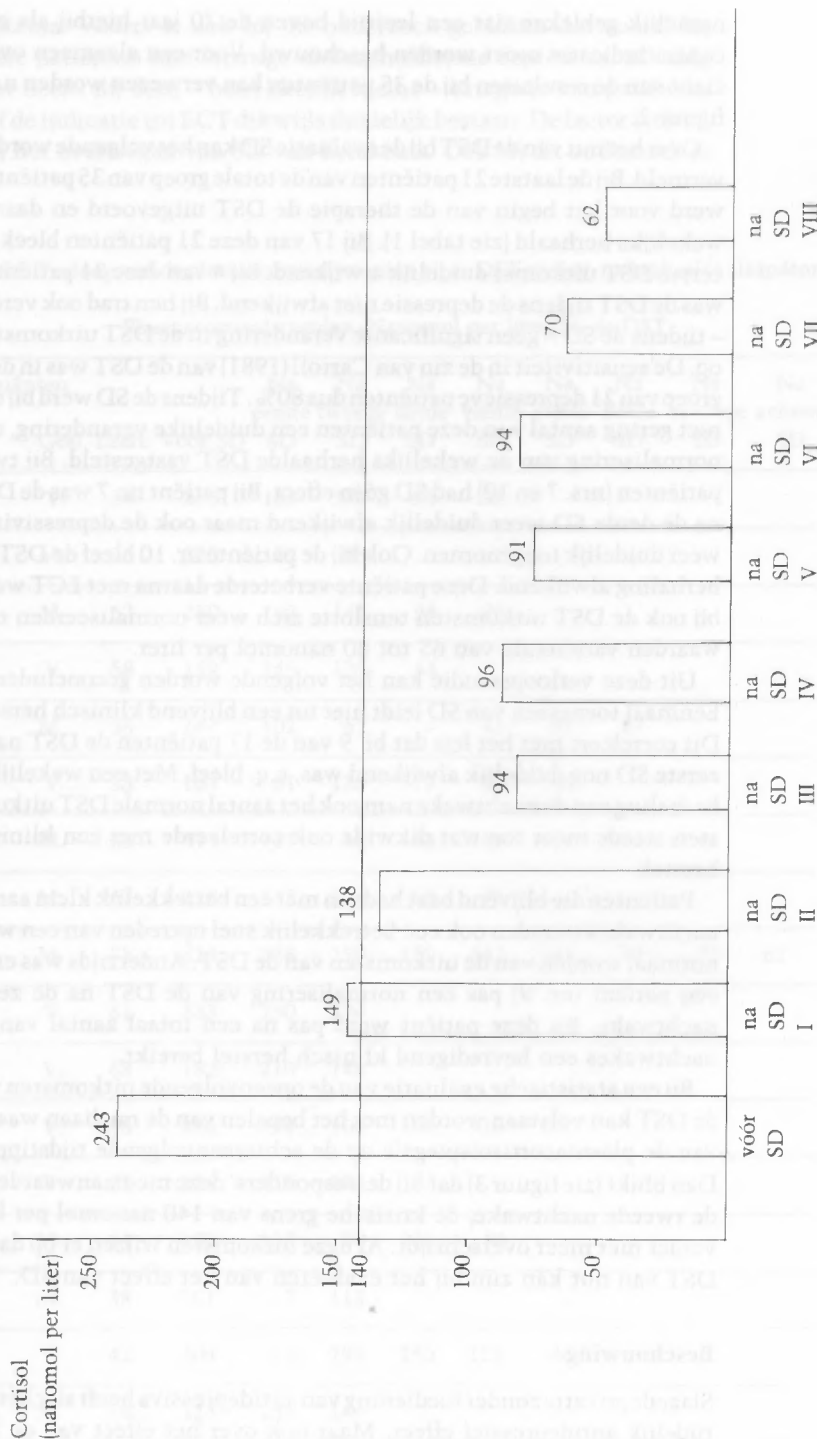
Patiënten die blijvend baat hadden met een betrekkelijk klein aantal nachtwakes toonden ook een betrekkelijk snel optreden van een weer normaal worden van de uitkomsten van de DST. Anderzijds was er bij één patiënt (nr. 9) pas een normalisering van de DST na de zesde nachtwake. Bij deze patiënt werd pas na een totaal aantal van 10 nachtwakes een bevredigend klinisch herstel bereikt.

Bij een statistische evaluatie van de opeenvolgende uitkomsten van de DST kan volstaan worden met het bepalen van de mediaan waarde van de plasmacortisolspiegels op de achtereenvolgende tijdstippen. Dan blijkt (zie figuur 3) dat bij de 'responders' deze mediaanwaarde, na de tweede nachtwake, de kritische grens van 140 nanomol per liter verder niet meer overschrijdt. Al deze uitkomsten wijzen er op dat de DST van nut kan zijn bij het evalueren van het effect van SD.

Beschouwing

Slaapdeprivatie zonder toediening van antidepressiva heeft slechts een tijdelijk antidepressief effect. Maar ook over het effect van de hier

Figuur 3: Mediaan van de plasmacortisolwaarden bij de DST vóór en na herhaalde slaapdeprivatie



beschreven SD wordt in de meer recente literatuur nog steeds enige scepsis uitgesproken (Wirtz-Justice e.a., 1979; Van Bemmel e.a., 1981). Ook wordt wel verondersteld dat de *psychologische aspecten* van de nachtwake het therapeutische effect zouden kunnen bepalen. Het therapeutisch effect wordt dan toegeschreven aan de specifieke nachtelijke ambiance (Groen, 1981). Het zou dan gaan om een speciale sfeer waarin de patiënt op een exclusieve wijze aandacht krijgt, met andere woorden in de bijzondere 'setting' van de nachtwake krijgt de patiënt een extra mogelijkheid zijn problemen uit te spreken. Psychoanalytici zullen kunnen denken: de zelfbestraffingstendens die prevalent bij de depressieve mens wordt door het onthouden van de slaap, waarnaar de patiënt hunkert, als het ware gehonoreerd. De auto-agressiviteit wordt dan min of meer bekrachtigd. Het probleem bij dit soort psychoanalytische interpretaties blijft dat dergelijke verklaringen enerzijds niet kunnen worden weerlegd, maar anderzijds evenmin duidelijk kunnen worden geverifieerd. Uit het na-onderzoek is gebleken dat dergelijke psychologische interpretaties van het effect van slaapdeprivatie dubieus zijn, vooral als het gaat om de echte 'endogeen' vitaal depressieve patiënten. Immers, dit zijn dikwijls patiënten die 'ongemotiveerd' depressief zijn geworden. Er bestaan dan in de levenssituatie van de patiënt geen aanwijsbare problemen en/of moeilijkheden en dit wordt door hen als zodanig ervaren en dikwijls ook expliciet medegedeeld. Bij dit type patiënten is er geen problematiek die kan worden besproken, afgezien van het begrip tonen voor de specifieke kenmerken van de vitale depressiviteit.

Ook retrospectief wordt de veronderstelde nachtelijke extra aandacht ambiance door de patiënt niet als zodanig ervaren. Opvallend is de vaak min of meer plotseling optredende stemmingsverbetering die meestal plaatsvindt in de vroege ochtenduren; een fenomeen dat de patiënt zelf ook niet kan verklaren en dikwijls als een min of meer autonoom gebeuren wordt beschreven. Ook vertellen deze patiënten spontaan hoe goed zij zich voelen – vooral dus in de ochtenduren na de nachtwake – waarbij zij zich dus ook verwonderen over het volledig ontbreken van vermoeidheid en gevoelens van slaperigheid, iets wat overigens karakteristiek is voor het positief effect van SD. Alles bijeen genomen menen wij dat een 'sociaal'-psychologische interpretatie van het therapeutisch effect van SD vooral bij de echte 'endogeen' vitaal depressieve patiënten, niet goed mogelijk is.

Aldus kan SD beschouwd worden als een van de vormen van voornamelijk biologisch bepaalde antidepressieve therapie. Iets wat dus ook geldt voor ECT. In dit verband is er ook nog steeds de vraag: *kan SD een alternatief zijn voor ECT?*

Bij 7 van de 23 'responders' was tijdens een eerdere depressiefase ECT toegepast. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn dat SD inderdaad als alternatief voor ECT kan worden beschouwd. Echter, bij 4 van 'de non-responders' was eveneens tijdens een eerdere depressiefase ECT

toegepast. Bij hen bleef de indicatie tot ECT bestaan. Een van de criteria kan hierbij ook zijn het ook op langere termijn, dus na meerdere nachtwakes, niet normaliseren van de DST. Voorts bleek dus ook dat vooral bij oudere patiënten met een ernstige melancholiforme depressie geen duidelijk therapeutisch effect van SD kan worden verwacht. Vooral bij deze patiënten is er eerder een indicatie voor ECT. De factor leeftijd blijft hierbij ook van belang. Is de patiënt ouder dan 70 jaar dan is dit een relatieve contra-indicatie tot SD.

Over de *contra-indicaties* tot het toepassen van SD bestaat geen eenstemmigheid in de literatuur. Volgens Rudolf (1977) is SD ongevaarlijk en vormen alleen ernstige lichamelijke ziekten een contra-indicatie. Toch zijn er wel duidelijk contra-indicaties zoals een slechte algemene toestand, niet zelden voorkomend bij een ernstige depressie, een niet gecompenseerd hartlijden en een niet goed gereguleerde epilepsie.

De relatieve contra-indicaties zijn voornamelijk psychiatrisch bepaald, bijvoorbeeld het ontbreken van één of meer van de indicatiecriteria zoals vermeld in de inleiding. Bij andere dan unipolaire vitale depressies heeft de SD maar weinig effect. Pflug (1971) beschreef een teleurstellend resultaat bij neurotische depressies. Lit (1979) is wat meer optimistisch over het effect van SD bij psychogene depressies. Met de invoering van de DST kan nu het beoordelen van het effect van deze behandeling wat meer worden geobjectiveerd. Vooral de uitkomsten van de tijdens de behandeling wekelijks herhaalde DST kunnen dienen als parameter voor een al dan niet optredend therapeutisch effect.

De uitkomsten van dit onderzoek zijn een aanwijzing dat aan SD – zeker als rekening wordt gehouden met de genoemde indicatie criteria – een plaats toekomt bij de behandeling van unipolaire vitale depressies.

De *verklaring van het therapeutisch effect* van SD blijft moeilijk. Het therapeutisch effect van de combinatie clomipramine met herhaalde SD kan wellicht gerelateerd worden aan die hypothese waarin wordt aangenomen dat in de pathogenese van een vitale depressie een centrale serotonerge hypoactiviteit van invloed kan zijn. Hierover kan het volgende worden vermeld. De SD is een inbreuk op het bij unipolaire depressies dikwijls verstoorde circadiane ritme. Een verstoring die ook tot uiting komt in de doorslaapstoornis en in de dagschommeling.

Inductie en het laten voortduren van het slaapproces is, blijkens het onderzoek van Jouvet (1974) en Hartmann (1971), mogelijk gerelateerd aan een normale activiteit van het centrale serotonerge systeem. In dit verband kan ook gewezen worden op onderzoek over correctie van ernstige slaapprocessen door toediening van hoge doses L-tryptofaan, de 'precursor' van serotonine, 5 hydroxytryptamine (5 HT) (Hartmann, 1971; Schneider, 1981).

Zoals bekend is bij een aantal unipolaire depressies een centrale

serotonerge hypoactiviteit aangetoond (Van Praag, 1974, 1977, 1982 a). Verondersteld zou kunnen worden dat er een relatie bestaat tussen de vitale depressie op zich en de daarbij ook optredende doorslaapstoornis met ondermeer een bekorting van de slaapduur en een vermindering van de slaapdiepte.

Beiden zouden kunnen berusten op een centrale serotonerge hypoactiviteit. Wellicht is de doorslaapstoornis ook een 'feed-back'. Serotonine anders 'verbruikt' tijdens het slaapproces blijft beschikbaar als een 'fysiologisch' antidepressivum. Zo beschouwd zou het volledig elimineren van het slaapproces tijdens de SD, een dergelijk antidepressief mechanisme nog kunnen versterken.

Opmerkelijk is voorts – blijkens klinische ervaring – dat vooral antidepressiva van het type 'central 5 HT re-up take inhibitor' zoals clomipramine, naast het antidepressiva effect, ook betrekkelijk snel normalisering van het slaapproces kunnen induceren. Bij vijf 'responders' uit de beide groepen van ons eerste onderzoek was tijdens een voorafgaande depressieve episode een probenecidtest verricht. Hierbij werd ondermeer het 5 HIAZ gehalte in de cisternale liquor bepaald na een 'loading' met 5 gram probenecid er os (5 HIAZ, 5 hydroxyindolazijnzuur is de metaboliet van de 5 HT).

Bij deze vijf 'responders', was dit 5 HIAZ gehalte gemiddeld 93,8 nanogram/ml met een standaard deviatie van 35,8 en een spreiding van 59 tot 145. Bij 17 andere unipolaire depressieve patiënten bleek dit 5 HIAZ gehalte gemiddeld 113,2 met een standaard deviatie van 31,6 en een spreiding van 74 tot 197. Alhoewel statistisch niet significant kan dit een aanwijzing zijn dat de 'responders' op SD vooral aangetroffen kunnen worden bij die unipolaire depressieve patiënten bij wie een verlaagde centrale 5 HT 'turnover' bestaat. Therapeutisch effect van SD kan dan eerder worden verwacht in combinatie met antidepressiva van het type '5 HT re-up take inhibitor' waarvan clomipramine een typisch voorbeeld is.

Samenvatting

Slaapdeprivatiebehandeling (SD) is een wekelijks herhaalde nachtwake in combinatie met antidepressiva, bij voorkeur clomipramine. Het therapeutisch effect bij 23 van 35 aldus behandelde patiënten wijst er op dat deze therapie een plaats verdient bij de behandeling van unipolaire vitale depressies. Bij de indicatiestelling zijn bepaalde kenmerken van de vitale depressie van betekenis. Allereerst het duidelijk en constant aanwezig zijn van een dagschommeling tijdens de depressiefase en de factor 'endogenie' dat wil zeggen het familiair vóórkomen van deze depressie. Een hoge leeftijd, boven de 70 jaar, vormt een relatieve contra-indicatie.

SD kan niet zonder meer beschouwd worden als een alternatief voor Electro Convulsieve Therapie (ECT). Ook bij dit onderzoek is gebleken

dat de indicatie tot ECT blijft bestaan vooral bij oudere patiënten met een ernstige melancholiforme c.q. psychotische depressie. De Dexamethason Suppressie Test (DST) heeft naast diagnostische betekenis ook nut bij de evaluatie van het effect van SD. Bij 15 van 17 patiënten met een tijdens de depressie afwijkende DST ging een therapeutisch effect van een wekelijks herhaalde SD ook gepaard met een geleidelijke normalisering van de uitkomsten van de wekelijks herhaalde DST.

Dit werd vooral duidelijk na de tweede SD en zette zich voort na de volgende. Afgaande op deze geleidelijke normalisering van de DST uitkomsten is het wellicht mogelijk het aantal malen SD dat nodig is – een aantal dat van patiënt tot patiënt duidelijk kan variëren – wat meer exact te bepalen.

Literatuur

- Bemmel, A. L. van en R. H. van de Hoofdakker (1981), Maintenance of therapeutic effects of total sleep deprivation by limitation of subsequent sleep. *Acta Psychiat. Scand.* 64, 453-462.
- Bhanji S. en G. A. Roy (1975), The treatment of psychotic depression by sleep deprivation: A Replication study. *Brit. J. Psychiat.*, 127, 222-226.
- Burg, W. van de, en R. H. van de Hoofdakker (1975), Total sleep deprivation on endogenous depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 32, 1121-1125.
- Carroll, B. J., M. Feinberg, J. F. Greden e.a. (1981), A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 38, 15-22.
- Carroll, B., (1982), The dexamethasone test for melancholia. *Brit. J. Psychiat.*, 140, 292-304.
- Dysken, M. W., G. N. Pandey, S. S. Chang, (1979), Serial postdexamethasone cortisol levels in a patient undergoing ECT. *Amer. J. Psychiat.*, 136, 1328-1329.
- Geens, K. (1982), De dexamethasone belastingstest in de psychiatrische praktijk. *T. Psychiat.*, 24, 721-728.
- Groen, J. J., (1981), Persoonlijke mededeling.
- Hamilton, M., (1967), Development of a rating scale for primary depressive illness. *Brit. J. Soc. Clin. Psychol.*, 6, 278-282.
- Hartmann, E., R. Chung en O. P. Ching (1971), L-Tryptophane and sleep. *Psychopharmacol.*, 19, 114-117.
- Jouvet, M., (1974), The regulation of the sleep/waking cycle by monoaminergic neurons. In: H. M. van Praag, H. Meinardi, (Eds.), *Brain and Sleep*, Bohn, Amsterdam
- Kielholz, P., (1965), *Diagnose und Therapie der Depressionen*. Lehmann, München.
- Klerman, J. L. en J. O. Cole, (1965), Pharmacology of imipramine and related anti-depressant compounds. *Pharmacol. Rev.*, 17, 101-106.
- Larsen, J. K., M. L. Lindberg en B. Skovgaard, (1976), Sleep deprivation as treatment for endogenous depression. *Acta. Psychiat. Scand.*, 54, 167-173.
- Lit, A. C. (1973), Electroshock en slaaponthouding, *T. Psychiat.*, 15, 56-4.
- Lit, A. C., (1979), Depressies en doorwaakte nachten, *T. Psychiat.*, 21, 137-144.
- Loosen, P., U. Merkel en U. Amelung, (1976), Combined sleep deprivation and clomipramine in primary depression. *Lancet*, II, 156-157.

- Nasrallah, H. A., S. Kuperman en W. Coryell, (1980), Reversal of dexamethason non-suppression with sleep deprivation in primary depression. *Amer. J. Psychiat.*, 137, 1463-1464.
- Pflug, B. en R. Tölle, (1971a), Therapie Endogener Depressionen durch Schlafentzug. *Nervenarzt*, 42, 117-124.
- Pflug, B. en R. Tölle, (1976b), Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *Int. Pharmacopsychiat.*, 6, 187-196.
- Philipp, M., (1978), Depressionsverlauf nach Schlafentzug. *Nervenarzt*, 49, 120-123.
- Post, R., J. Kotin en F. K. Goodwin (1976), Effects of sleep deprivation on mood and central amine metabolism in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 627-632.
- Praag, H. M. van, (1974), *Psyche aan banden*. Bohn, Amsterdam.
- Praag, H. M. van, (1974), Towards a biochemical typology of depression? *Pharmacopsychiat.*, 7, 281-292.
- Praag, H. M. van, (1977), *Psychofarmaca*. Van Gorcum, Assen-Amsterdam, pag. 192.
- Praag, H. M. van, (1982a), De betekenis van biologische factoren bij de diagnostiek van depressies. I: Biochemische variabelen. *T. Psychiat.*, 24, 201-214.
- Praag, H. M. van, (1982b), De betekenis van biologische factoren bij de diagnostiek van depressies; II: Hormonale variabelen. *T. Psychiat.*, 24, 215-227.
- Rudolph, G. A., B. Schilgen en R. Tölle (1977), Antidepressive Behandlung mittels Schlafentzug, *Nervenarzt*, 48, 1-11.
- Rudolf, G. A. en R. Tölle, (1978), Sleep deprivation and circadian rhythm in depression. *Psychiatria Clin.*, 11, 198-212.
- Scheyen, J. D. van (1977), Slaapdeprivatie bij de behandeling van unipolaire vitale depressies. *Ned. T. Geneeskunde*, 121, 564-568.
- Schilgen, B. en R. Tölle (1980), Partial sleep deprivation as therapy for depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 37, 267-271.
- Schmocker, M., (1975), Der Schlafentzug. Eine klinische psychophysiologische und biochemische Untersuchung, *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 221, 111-122.
- Schneider-Helmert, D., (1981), Therapy with L. tryptophane in severe chronic insomnia. *Int. Pharmacopsychiat.*, 16, 154-157.
- Svendsen, K., (1976), Sleep deprivation therapy in depression. *Acta Psychiat. Scand.*, 54, 184-192.
- Voss, A., en H. Kind, (1974), Ambulante Behandlung endogener Depressionen durch Schlafentzug. *Schweiz. Rundschau Med.*, (Praxis), 63, 564-565.
- Wirz-Justice, A., W. Pühringer en G. Hole, (1979), Response to sleep deprivation as a predictor of therapeutic results with antidepressant drugs. *Amer. J. Psychiat.*, 136, 1222-1223.