

De dexamethasone belastingstest in de psychiatrische praktijk:

Een exploratief onderzoek

door K. Geens

Inleiding

Dat de classificering, laat staan diagnostisering van depressies nog steeds onderwerp van discussie is, hoeft geen verder betoog. Onlangs verscheen in dit tijdschrift nog een lijvig artikel van Van Praag (1982b), waarbij hij verschillende min of meer aanvaarde dichotome indelingen van depressies aan een kritische analyse onderwerpt. Van Praag stelt een indeling voor op basis van de termen 'vitaal' versus 'persoonlijk' en beschrijft het continuüm tussen deze beide.

In de 'Research Diagnostic Criteria' (Spitzer et al., 1977) worden verschillende subtypes onderscheiden binnen de groep van 'Major Depressive Disorders'. Het endogene subtype vertoont waarschijnlijk de meeste overeenkomst met het 'vitale syndroom' zoals Van Praag dit beschrijft (Van Praag et al., 1965).

Spitzer et al. (1978) verkiezen de term 'endogenous' voor 'a separate class of patients who manifests the constellation of vegetative symptoms regardless of the presence of precipitating events'.

Deze term verwijst evenwel naar een etiologische betekenis terwijl de strikt endogene etiologie van depressies niet unaniem aanvaard wordt (Van Praag, 1982b).

Ook al lijkt daarom de term 'vitale depressie' te verkiezen, toch houden wij het bij de meer ingeburgerde term 'endogene depressie'.

Onze studie is niet direct een bijdrage tot het fundamenteel onderzoek naar de etiologie van depressies. Vanuit een klinisch standpunt waren we vooral geïnteresseerd in het mogelijk nut van biochemische screeningsmethoden voor de diagnostiek van depressies.

De dexamethasone belastingstest (DBT) is een biologische testmethode die de laatste jaren uitgebreid onderzocht werd. Voor situering van de DBT binnen de biologische factoren bij de diagnostiek van depressies verwijzen we naar Van Praag (1982a).

Het principe van deze test bestaat erin dat men via de meting van hypofysevoorkwabhormonen een idee krijgt over de activiteit van de hypothalamische mono-aminerge systemen. Via de DBT tracht men abnormaliteiten in de hypothalamische-hypofysaire-adrenale men abnormaliteiten te evalueren. Het is immers bekend dat dexamethasone (een synthetisch corticoïde) via een negatief feedback-systeem, ACTH en de algemene cortisolproductie bij normale mensen remt voor een tijdsspanne van 24 uur.

Daarbij werd eerder vastgesteld (Asnis et al.; 1981; Benkert, 1981; Schlessen et al., 1980) dat een subtype van depressieve patiënten een verminderde suppressie van hun cortisolemie vertonen. Meerdere onderzoekers hebben de testmethode op punt gesteld en een zekere standaardisatie doorgevoerd. Twee van deze methodes (Carroll et al., 1981; Kalin et al., 1981), onderling verschillend door het tijdstip van cortisolbepaling, worden hier toegepast.

Onderzoek

(a) *Patiëntenpopulatie*

Voor dit onderzoek werden 71 patiënten geselecteerd onder wie 46 vrouwen en 25 mannen. De leeftijd was gemiddeld 56 jaar, met een spreiding van 21 tot 82 jaar. Allen werden opgenomen in de periode van november '81 tot en met december '81 in de PAAZ van de St. Lucaskliniek te Ekeren wegens een depressief toestandsbeeld.

De voornaamste bron voor ons diagnostisch oordeel was een zorgvuldige anamnese van de patiënt en tenminste één naastbestaande (hetzij een familielid, hetzij een goede kennis van patiënt). Al de patiënten die we tot de groep van de endogene depressieven rekenden beantwoordden aan de criteria van 'Major Depressive Disorder (MDD) with melancholia' volgens DSM III (American Psychiatric Association, 1980).

Hierbij kunnen we stellen dat deze groep endogene depressieven ook geplaatst kunnen worden onder de diagnose van vitaal depressief syndroom; voor een vergelijking tussen beide verwijzen we naar Van Praag (1982b).

Indien er twijfel bestond omtrent de diagnose gesteld volgens de hierboven beschreven criteria, dan werd de familiale anamnese als volgt in rekening gebracht: slechts wanneer één of meer directe verwanten ooit leed of lijdt aan een endogene depressie, werd de patiënt in kwestie bij de endogene groep ingedeeld. Verder werden patiënten met een gekende bipolaire stoornis eveneens bij de endogene depressieven gerekend. Tot onze groep van niet-endogene depressies behoorden in hoofdzaak dysthyme stoornissen, alsook cyclothyme stoornissen en MDD zonder melancholia. Deze diagnostische selectieprocedure werd door de auteur tesamen met twee ervaren psychiaters uitgevoerd.

Naast hogergenoemde diagnostische selectiecriteria werden nog volgende medische uitsluitingscriteria toegepast (zie Carroll et al., 1981; Kalin et al., 1981):

- zwangerschap, hoge dosis oestrogenen,

- syndroom van Cushing,
- ongecontroleerde diabetes mellitus,
- andere endocriene ziekten,
- anorexia nervosa (met een lichaamsgewicht lager dan 80% van het ideale gewicht), malnutritie, groot gewichtsverlies,
- zwaar fysisch trauma, koorts, nausea, deshydratatie,
- temporale epilepsie, reserpine, narcotica.

Bij één van onze patiënten was de hoog positieve waarde van de DBT verdacht voor een ruimte innemend proces met aantasting van de hypofyse, wat achteraf bevestigd werd. Deze patiënt werd eveneens uit de studie gesloten.

We namen systematisch een Zung auto-evaluatieschaal af (Zung, 1973) om een min of meer kwantitatief idee te krijgen betreffende de ernst van de depressie.

(b) Werkwijze

Alle 71 patiënten kregen op de eerste dag te 23.00 uur 1 mg dexamethasone oraal toegediend. Er volgde dan twee verschillende testsituaties

Van de eerste 31 patiënten namen we drie bloedstalen, waarop de cortisolemie werd bepaald, in navolging van de bevindingen van Kalin et al. (1981): twee bloedstalen de eerste dag om 8.00 uur en 23.00 uur gaven ons een idee van de dagelijkse cortisolemieschommelingen; een derde bloedstaal op de tweede dag om 8.00 uur gaf de graad van suppressie weer.

Eerder (Sachar et al., 1973, 1980) werd beweerd dat patiënten met endogene depressie, buiten een verminderde suppressie, een hogere avondlijke cortisolemie vertonen dan controlepatiënten. Daarom onderzochten we bij deze 31 patiënten ook het bloedstaal genomen om 23.00 uur op dag 1 vóór de toediening van het tablet dexamethasone. Als limietwaarde gebruikten we 5 microgramprocent.

In de tweede testsituatie, bij de volgende 40 patiënten, werden slechts twee bloedstalen genomen, in navolging van de bevindingen van Carroll et al. (1981): de eerste dag kregen deze patiënten eveneens 1 mg dexamethasone per os om 23.00 uur; de tweede dag werd dan om 16.00 uur en om 23.00 uur de suppressie nagegaan. Voor beide testsituaties werd een suppressie van de cortisolemie tot minder dan of gelijk aan 5 microgramprocent als negatief of normaal beschouwd. De therapie werd niet onderbroken noch uitgesteld voor de testing en aldus waren de meeste patiënten onder medicamenteuze behandeling op het moment van de bloedafname. De medicatie die de patiënten gebruikten tot veertien dagen vóór de depistage werd genoteerd en in rekening gebracht.

In verband met mogelijke invloed van farmaca op de bevindingen van de DBT hielden we rekening met de volgende produkten (Carroll et al., 1981; Kalin et al., 1981):

- phenylhydantoïne, barbituraten, meprobamaat,
- hoog gedoseerde benzodiazepines (bv. meer dan 25 mg diazepam per dag),

- rifampicine,
- spironolactone,
- alcohol,
- corticosteroiden.

Dit had volgende repercussie op onze bevindingen: bij de eerste testsituatie bleken 5 patiënten alcoholici te zijn:

- één patiënt met endogene depressie en negatieve DBT,
- één patiënt in zijn ontwenningfase, niet lijdend aan endogene depressie, met positieve DBT,
- drie patiënten, niet lijdend aan endogene depressie, van wie één met positieve DBT.

In testsituatie 2 waren er zes alcoholici, allen met niet-endogene depressie, van wie er vijf een (vals) positieve DBT hadden.

Al deze patiënten werden uitgesloten uit de studie.

(c) Resultaten

Bij het weergeven van onze resultaten hanteren we de terminologie volgens Carroll (1980):

- sensitiviteit = % patiënten met endogene depressie en positieve DBT;
- specificiteit = % patiënten met niet-endogene depressie en negatieve DBT;
- positieve predictieve waarde of diagnostische betrouwbaarheid = % patiënten met positieve DBT en lijdende aan endogene depressie;
- negatieve predictieve waarde = % patiënten met negatieve DBT die niet lijden aan endogene depressie.

Nocturale cortisolhypersecretie:

Op 31 patiënten noteerden we dertien maal een verhoogde avond-cortisol. Van de patiënten met endogene depressie had 54% een verhoogde avond-cortisolemie tegenover 35% van de patiënten met niet-endogene depressie.

De specificiteit bedroeg slechts 65%. De diagnostische betrouwbaarheid voor endogene depressie geassocieerd met nocturale cortisolemie bedroeg 61%.

De resultaten van de DBT zijn samengevat in tabel 1.

	1e testsituatie (n=31)		2e testsituatie (n=40)	
sensitiviteit	20%	n.s.*	58%	n.s.
specificiteit	80%	p<.05	90%	p<.01
positieve predictieve waarde	50%	n.s.	86%	p<.01
negatieve predictieve waarde	50%	n.s.	68%	n.s.

n.s.* = niet statistisch significant; als statistische toets gebruikten we de chi-kwadraat.

Er was geen verband tussen de graad van ernst van de depressie, uitgedrukt in termen van scores op de Zung-vragenlijst, en de mate waarin de DBT gestoord voorkomt.

Discussie

Waar Asnis et al. (1981) meenden dat de meting van de cortisolhypersecretie op zich een waardevolle biochemische hulpmethode zou bieden voor de diagnose van endogene depressie, konden we hun verwachtingen niet staven. De nocturale cortisolhypersecretie leverde ons een sensitiviteit op van 54%, vergelijkbaar met de 50% van Asnis et al. (1981), 60% bij Brown et al. (1979) en 65% bij Carroll et al. (1981).

De specificiteit van de cortisolsecretie op zich blijft echter duidelijk in gebreke in vergelijking met de DBT. Wij noteerden een specificiteit van 65%; Brown et al. (1979) noteerden 62%, terwijl Carroll et al. (1981) 65% specificiteit vonden.

De diagnostische betrouwbaarheid van de nocturale cortisolhypersecretie is duidelijk minder dan deze gevonden bij testsituatie 2 van onze DBT: respectievelijk 65% en 90%. Ook Carroll et al. (1981) vonden slechts een diagnostische betrouwbaarheid van 70% t.o.v. 94% bij de DBT. Meting van de cortisolsecretie op zich bij depressies kan dus in geen geval de DBT vervangen.

Wanneer we de DBT zelf onder de loop nemen blijkt uit deze, weliswaar statistisch beperkte studie, hoezeer de diagnostische prestatie van de tweede testsituatie, deze van de eerste overtreft. Dit komt overeen met de bevindingen van Brown et al. (1979; 1980). Deze laatsten stelden vast dat de serumcortisolconcentratie, gedetecteerd 24 uur na dexamethasone toediening het meest sensitieve en specifieke tijdstip is om non-suppressie waar te nemen bij 'endogenomorf' of 'primaire' majeure depressieve stoornissen. Daarenboven stelde hun studie vast dat de detectie 16 uur na dexamethasonetoediening twee maal zo sensitief is als detectie 8 uur na de toediening.

Verduidelijken we nogmaals onze bevindingen uit de tweede testsituatie, dan kunnen we zeggen dat de DBT 58% van de endogene depressies correct heeft geïdentificeerd (sensitiviteit). Anderzijds werden 10% van de niet-endogene depressies foutief geïdentificeerd door een positieve DBT (specificiteit van 90%).

De kans nu dat een patiënt met positieve DBT in de tweede testsituatie lijdt aan endogene depressie is 86% (positieve predictieve waarde).

Onze bevindingen zijn vergelijkbaar met enkele recente rapporten. Brown et al. (1979) onderzochten 49 patiënten van wie 22 met een majeure depressieve stoornis van het endogenomorf subtype en 27 met andere psychiatrische stoornissen. Ze stelden een sensitiviteit van 40% vast, met een specificiteit en predictieve waarde van 100%. Carroll et al. (1981) onderzochten 368 patiënten onder wie 215 met melancolia, 100 met niet-endogene depressie en 53 met andere psychiatrische stoornissen.

Daarbij noteerden ze een sensitiviteit van 67%, een specificiteit van 96% en een predictieve waarde van 94%.

Uit onze resultaten blijkt dat een positieve DBT een veel hogere predictieve waarde (86%) heeft dan wel een negatieve DBT (68%). Aldus kunnen we zeggen dat een positieve DBT sterk geassocieerd

is met de diagnose van endogene depressie, terwijl een negatieve DBT eigenlijk geen uitspraak toelaat over de diagnose.

De resultaten van enkele andere onderzoekers zijn op het eerste gezicht niet rechtstreeks vergelijkbaar met onze bevindingen o.w.v. de verschillende diagnostische criteria die gebruikt werden.

Zo werkten Brown et al. (1980) met het klinisch onderscheid tussen primaire en secundaire depressieve stoornissen, volgens de Research Diagnostic Criteria (Spitzer et al., 1977). Ze vonden 50% non-suppressors bij de primair depressieve patiënten en slechts 6% non-suppressie bij secundaire depressies. Schlesser et al. (1980) op hun beurt noteerden 52% non-suppressie bij hun primair affectieve stoornissen en 0% bij hun secundair affectieve stoornissen.

Deze resultaten liggen in dezelfde lijn als deze van Carroll et al. (1981) en de onze. Nochtans is de categorie van primaire majeure depressieve stoornis volgens Research Diagnostic Criteria niet congruent met de categorie (endogene) majeure depressieve stoornis volgens DSM III, noch met de klinische categorie endogene depressie beschreven door Carroll et al. (1980).

Deze laatsten beschouwen in hun studie 31% van de primaire stoornissen als niet-endogeen volgens hun klinische diagnose. Deze discrepantie tussen het verschil in klinisch gediagnosticeerde groepen en de vrij parallele resultaten van de DBT verklaren Carroll et al. (1980) door een onderscheid te maken tussen al dan niet gehospitaliseerde patiënten. Zo verwachten zij een grote congruentie tussen de klinische entiteiten 'primair' en 'endogeen' bij gehospitaliseerde patiënten en een discordantie tussen beide entiteiten in ambulante studies. Vermelden we hierbij dat de hierboven aangehaalde studies van Brown et al. (1980) en van Schlesser et al. (1980) beide in hospitaalmilieu uitgevoerd werden.

De diagnostische waarde van de DBT wordt gesterkt door volgende observaties:

- het omslaan van abnormale naar normale DBT is geassocieerd met betere prognose na behandeling (Carroll, 1972);
- non-suppressie is geassocieerd met betere therapeutische respons op antidepressiva (Brown et al., 1979);
- een graduele normalisering van de DBT vindt plaats gedurende therapie met antidepressiva of electroshock (Carroll et al., 1972; Dysken et al., 1979).

De sterkste limitatie van de DBT is zonder twijfel zijn beperkte sensitiviteit. Er bestaat voorlopig geen sluitende verklaring voor de heterogeniteit van de DBT-resultaten binnen de endogeen depressieve groep. Daarenboven dient steeds rekening gehouden te worden met de medische uitsluitingscriteria, medicatie en alcoholgebruik van de patiënt. De interferentie van de DBT met alcohol en in mindere mate met bepaalde psychofarmaca beperkt in zekere zin de toepassing in de praktijk. Vaak is het immers onaanvaardbaar een patiënt gedurende twee weken geen medicatie toe te dienen en is het soms praktisch niet haalbaar sommige patiënten alcoholvrij te houden gedurende veertien dagen, alvorens de DBT uit te voeren en de therapie te starten.

Tenslotte nog een opmerking over het mogelijke verband tussen DBT-resultaten en de ernst van de depressie. In een eerste publicatie stelden Brown et al. (1979) een associatie vast tussen de ernst van de depressie (gecodeerd als, geen, mild, matig, ernstig) en de weerstand aan suppressie. In een latere studie konden Brown et al. (1980) deze associatie, nu met gebruik van de HRS (Hamilton Rating Scale for depression) niet bevestigen. Ook Carroll et al. (1981) vonden geen verband tussen de ernst van de depressie, gemeten volgens de Carroll Rating Scale en de HRS, en de graad van suppressie.

Onze bevindingen met de Zung-schaal tonen evenmin enig verband.

Besluit

Onze bevindingen, met name deze in de tweede testsituatie, tonen het nut aan van een DBT in gevallen van diagnostische twijfel waar een endogene depressie op klinische gronden vermoed wordt. We zien dus met andere woorden af van veralgemeend gebruik van de DBT en bewaren deze test voor twijfelgevallen. Bij deze patiënten kan het positief resultaat van de DBT als een bijkomend argument voor endogene depressie beschouwd worden en de indicatie ondersteunen voor een biologisch georiënteerde behandeling (antidepressiva, ECT) naast eventuele andere psycho-sociaal of psychotherapeutisch noodzakelijk geachte interventies.

Literatuur

- American Psychiatric Association (1980) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-III). Am. Psychiat. Assoc., Washington.
- Asnis, G. M., Sachar, E. J., Halbreich, U., Nathan, R. S., Ostroff, L., Halpern, F. S. (1981) Cortisol Secretion and Dexamethasone Response in Depression. *Am. J. Psychiat.* 138, 1218-1221.
- Benkert, O. (1979) Biochemische Grundlagen in depression. *Klin. Wochenschr.* 57, 651-660.
- Brown, W. A., Johnston, R., Mayfield, D. (1979) The 24-hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: Relationship to diagnosis, symptoms, and response to treatment. *Am. J. Psychiat.* 136, 543-547.
- Brown, W. A., Shuey, I. (1980) Response to dexamethasone and subtype of depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 37, 747-751.
- Carroll, B. J. V. (1972) The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression. In: B. Davis, B. J. Carroll and R. M. Mowbray (Eds.), *Depressive illness - Some research studies*, Ch. C. Thomas, Springfield (Ill.), 23-201.
- Carroll, B. J. (1980) Clinical application of neuroendocrine research in depression. In: Praag, H. M. van, Lader, M. H., Rafaelsen, O. J., Sachar, E. J. (Eds.), *Handbook of Biological Psychiatry*. Vol. 3, Marcel Dekker Inc., New York.
- Carroll, B. J., Feinberg, M., Greden, J. F., Haskett, R. F., James, N. Mc. I., Steiner, M., Tarika, J. (1980) Diagnosis of endogenous depression. Comparison of clinical research and neuroendocrine criteria. *J. Affect. Dis.* 2, 177-194.
- Carroll, B. J., Feinberg, M., Greden, J. F., Tarika, J., Albala, A. A., Haskett, R. F., James, N., Kronfol, Z., Lohr, N., Steiner, M., de Vigne, J. P., Young, E. (1981) A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardisa-

- tion, validation, and clinical utility. *Arch. Gen. Psychiat.* 38, 15-22.
- Dysken, M. W., Pandey, G. N., Chang, S. S., Hick, R., Davis, J. M. (1979) Serial postdexamethasone cortisol levels in a patient undergoing ECT. *Am. J. Psychiat.* 136, 1328-1329.
- Kalin, N. H., Risch, S. C., Janowsky, D. S., Murphy, D. L. (1981) Use of the dexamethasone suppression test in clinical psychiatry. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1 (2), 64-69.
- Praag, H. M. van (1982a) De betekenis van biologische factoren bij de diagnostiek van depressies. I Biochemische variabelen. II Hormonale variabelen. *T. Psychiat.* 24, 201-227.
- Praag, H. M. van (1982b) Een transatlantische visie op diagnostiek van depressies volgens de DSM-III. I Controversen en misverstanden in de depressie diagnostiek. II Bracht de DSM-III het verlossende woord voor de depressiediagnostiek? *T. Psychiat.* 24, 470-496.
- 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 depressive symptom complex. *Psychiat. Neurol. Neurochir.*, 68, 329-346.
- Sachar, E. J., Asnis, G., Halbreich, U., Nathan, R. S., Halpern, F. (1980) Recent studies in the neuroendocrinology of major depressive disorders. *Psychiat. Clin. North Amer.* 3, 313-326.
- Sachar, E. J., Hellman, L., Roffward, H. P., Halpern, F. S., Fukushima, D. K., Gallagher, T. F. (1973) Disrupted 24 hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 28, 19-24.
- Schlessler, M. A., Winokur, G., Sherman, B. M. (1980) Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity in Depressive Illness: Its relationship to classification. *Arch. Gen. Psychiat.* 37, 737-743.
- Spitzer, R. L., Endicott, J., Robins, E. (1977) *Research Diagnostic Criteria (RDC) for a Selected Group of Functional Disorders*, 3rd edition, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Spitzer, R. L., Endicott, J., Robins, E. (1978), Research Diagnostic Criteria: Rationale and reliability. *Arch. Gen. Psychiat.* 35, 773-782.
- Zung, W. W. K. (1973) From art to science. The diagnosis and treatment of depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 29, 328-337.