

De diagnostische performantie van de Dexamethasone Suppressie Test en van de Thyreotropine Releasing Hormone Test

door E. Suy en M. Maes

Samenvatting

De dexamethasone suppressie test (DST) en de thyreotropine releasing hormone test (TRH-test) werden uitgevoerd bij 100 depressieve patiënten, verdeeld over twee DSM-III categorieën: (1) dysthyme stoornis (300.40), atypische depressie (296.82) en aanpassingsstoornis met depressieve stemming (309.00); (2) de 'episode van een depressie in engere zin (IEZ)' (296.X0; 296.X2; 296.X3; 296.X4). Een discriminantanalyse toont dat deze beide diagnostische categorieën significant ($p = 0.0000$) gedifferentieerd worden door beide testen. De DST heeft een groter discriminerend vermogen dan de TRH-test. De DST en een mathematisch gewogen som van de resultaten van beide testen in een discriminantscore, zijn bruikbaar als voorspellend criterium van de 'depressie IEZ'. De helft van deze patiënten wordt correct geclassificeerd met een specificiteit van 94.7% voor de DST en 97.4% voor de discriminantscore. Een negatief testresultaat heeft geen klinische relevantie.

Inleiding

De thyreotropine releasing hormone (TRH) test (Loosen en Prange 1982; Sternbach e.a. 1983; Extein e.a. 1981; Kirkegaard e.a. 1981) en de dexamethasone suppressie test (DST) (Carroll e.a. 1976; Carroll e.a. 1980; Carroll 1982a; Brown en Shuey 1980; Feinberg en Carroll 1984; Maes e.a. 1986) zijn gestoord bij 30 à 60% der endogene (of equivalente) depressieve patiënten. Geen verband is vastgesteld tussen de resultaten van beide testen (Targum e.a. 1982; Kirkegaard en Carroll 1980; D'Haenen e.a. 1984; Aggernaes e.a. 1983). Het gecombineerd gebruik van beide testen leidt hierdoor tot een hogere sensitiviteit voor de identificatie van patiënten met een endogene of equivalente depressie (Targum e.a. 1982; Aggernaes e.a. 1983; D'Haenen e.a. 1984).

Deze prospectieve studie werd verricht om de klinische relevantie van de DST en de TRH-test na te gaan voor de 'episode van een depressie in engere zin' (DSM-III 1980). Een antwoord wordt gezocht voor de vraag of een gecombineerd gebruik van beide testen klinisch meer relevant is en of deze testen bruikbaar zijn als voorspellend criterium voor een 'episode van depressie in engere zin'.

Patiënten en methode

Patiënten – In deze studie werden 100 depressieve patiënten onderzocht. Alle patiënten voldeden aan de DSM-III-criteria voor een syndroom met depressieve stemming en werden in twee groepen onderverdeeld:

groep A: 'dysthyme stoornis (300.40), 'atypische depressie' (296.82) en 'aanpassingsstoornis met depressieve stemming' (300.000); voor de atypische depressies (296.82) werden patiënten met een onderliggende andere pathologie (b.v. schizofrene stoornissen) uitgesloten;

groep B: 'episode van een depressie in engere zin, niet nader gespecificeerd' (296.X0), 'zonder vitale kenmerken' (296.X2), 'met vitale kenmerken' (296.X3) of 'met psychotische kenmerken' (296.X4).

De diagnoses werden onafhankelijk door de twee auteurs gesteld, slechts bij overeenkomst werd de diagnose als geldig aanvaard. Vanaf de opname waren de patiënten vrij van medicatie tenzij benzodiazepines (Flunitrazepam 2 mg, Di-K-clorazepaat 20 à 40 mg) indien strikt noodzakelijk.

Bepalingen – De DST werd uitgevoerd na 3 à 4 dagen opname, zoals beschreven door Carroll (1980); om vals-positieve en vals-negatieve testresultaten te voorkomen werden de exclusiecriteria van Carroll (1982a) strikt gevolgd. De dexamethasone werd 's avonds toegediend te 23 uur à 1 mg per os in vloeistof. Het monster ter bepaling van cortisol, afgenomen te 8 uur, werd gebruikt (Maes e.a. 1986). De plasmacortisolbepaling gebeurde met een commerciële enzymo-immuno assay met dubbel anti-body-techniek voor het scheiden van het vrije en het gebonden antigeen. In het laboratorium was de dag aan dag nauwkeurigheid 12% CV. Twee dagen na de DST werd de TRH-test uitgevoerd. Gedurende deze test lagen de patiënten ter bed. De test startte te 8.30 uur 's morgens; bij de nuchtere patiënt werd 200 µg TRF (Roche) intraveneus ingespoten in 30 seconden. Monsters te bepaling van thyreoïd hormoon (TSH) werden juist vóór, en op 20 en 60 minuten na de inspuiting afgenomen. De maximale TSH-respons ($\Delta_{\max}$ TSH: hoogste waargenomen waarde minus de basale waarde) werd berekend. De bepaling gebeurde met de geautomatiseerde commerciële RIA-methode van Beckton-Dickinson.

Statistiek – De diagnostische performantie (Carroll 1982b; Kalter e.a. 1983), dat wil zeggen de sensitiviteit, de specificiteit, de voorspellende kracht van een positief (PV +) en van een negatief testresultaat (PV –), werd berekend voor grenswaarden toegekend aan de resultaten van beide testen ter differentiëring van groep B ten opzichte van A. de T-test (tweezijdig) werd gebruikt om het verschil van twee gemiddelden te toetsen; bij heterogeniteit van de variantie werd de oplossing van Satterthwaite gebruikt. Verbanden tussen de resultaten der beide tes-

Tabel 1: Demografische gegevens en resultaten van de DST en de TRH-test bij 100 depressieve patiënten

Index	Geslachtsverdeling man/vrouw	Leeftijd Gemiddelde ($\pm$ 1SD)	Spreading	Cortisol in μ g/dL gemiddelde ($\pm$ 1SD)	TSH in μ U/mL gemiddelde ($\pm$ 1SD)
A	14/24	37.4 ($\pm$ 9.6) ¹	22-59	1.79 ($\pm$ 1.64) ²	8.61 ($\pm$ 5.48) ³
B	20/42	43.8 ($\pm$ 11.3)	24-70	6.44 ($\pm$ 6.81)	6.05 ($\pm$ 4.47)
A+B	34/66	41.4 ($\pm$ 11.1)	22-70	4.68 ($\pm$ 5.89)	7.03 ($\pm$ 5.01)

A/B: voor legende zie tekst.

¹A is significant verschillend van B, $p = 0.003$ ($t = 3.027$).²A is significant verschillend van B, $p < 0.001$.³A is significant verschillend van B, $p = 0.017$ ($t = 2.422$).

ten en de leeftijd werden berekend door middel van de Pearson's correlatierekening (r). Verbanden met de sekse werden berekend door middel van de punt-biseriële correlatierekening (r_{pb}). Het toetsen van een frequentieverdeling gebeurde door middel van de chi-kwadraat toets. Een stapsgewijze discriminantanalyse (Klecka 1975) werd uitgevoerd op de resultaten van beide testen (discriminerende variabelen) om beide diagnostische categorieën (A, B) maximaal te differentiëren.

Resultaten

Beschrijvende statistiek – De demografische gegevens en de resultaten van beide testen zijn weergegeven in tabel 1. De geslachtsverdeling over beide categorieën is niet significant verschillend ($\chi^2 = 3.332$; $p = 0.068$). Patiënten uit B zijn significant ouder, tonen significant lagere Δ max TSH-waarden dan deze uit A. Het geslacht heeft geen invloed op de cortisolwaarden ($r_{pb} = 0.030$), noch op de Δ max TSH-waarden ($r_{pb} = 0.106$). De leeftijd toont geen verband met de cortisolwaarden ($r = 0.149$) en is negatief lineair gecorreleerd met Δ max TSH ($r = -0.245$; $p < 0.05$). De frequentieverdeling der Δ max TSH-waarden voldoet niet aan de Gaussverdeling ($\chi^2 = 243.2$; $p = 0.001$). Na transformatie (worteltrekking) van de variabelen wordt de normaalverdeling beter benaderd ($\chi^2 = 3.526$; $p = 0.473$).

Statistische analyse van de klinische en biologische data – Er bestaat geen significant verband tussen de Δ max TSH- en de cortisolwaarden bepaald na toediening van dexamethasone ($r = -0.073$). Bij de totale onderzoeksgroep zijn er 33% die een abnormale DST en 36% die een abnormale TRH-test tonen. Een stoornis in beide testen tegelijk wordt vastgesteld bij 16% der patiënten; 17% tonen een abnormale DST en normale TRH-test en 20% tonen een abnormale TRH-test en normale DST. Er wordt geen significant verschil in aantal gestoorde TRH-testen (grenswaarden ≤ 5 mU/mL) waargenomen bij patiënten met normale en abnormale DST (grenswaarde ≥ 3.5 μ g/dL), noch bij de depressieve populatie ($\chi^2 = 3.332$; d.f. = 1; $p = 0.067$; $n = 100$) noch bij de pa-

Tabel 2: Gecombineerde respons op DST en TRH-test

Diagnostische groep	Test	DST+	DST–
A+B	TRH-test +	16.0%	20.0%
	TRH-test –	17.0%	47.0%
B	TRH-test +	24.2%	22.6%
	TRH-test –	25.8%	27.0%

A+B staat voor totale onderzoeksgroep, B voor episode van een 'depressie in engere zin'.

De grenswaarde voor de cortisolwaarden is 3,5 μ g/dL of meer.

De grenswaarde voor de Δ max TSH-waarden is 5 μ U/mL of minder.

tiënten met een 'depressie IEZ' ($\chi^2 = 0.064$; d.f. = 1; $p = 0.799$; $n = 62$). Bij deze laatste groep tonen 25.8% der patiënten een stoornis in beide testen, 24.2% enkel een abnormale DST en 20.9% enkel een abnormale TRH-test (tabel 2).

In tabel 3 wordt de diagnostische performantie van de DST en de TRH-test bij afzonderlijk en bij gecombineerd gebruik, met een stoornis in één van beide testen (DST of TRH-test gestoord) of in beide testen (DST en TRH-test gestoord) weergegeven bij verschillende grenswaarden. De discriminantanalyse toont dat er een significante statistische separatie is van de centroiden der DSM-III categorieën ($F = 11.28$; d.f. = 2/97; $p = 0.0000$). Beide variabelen hebben een significant discriminerende kracht ($\lambda = 0.811$; $\chi^2 = 20.298$; d.f. = 2; $p = 0.0000$). De stapsgewijze selectiemethode toont dat de DST ($F = 17.084$) meer discriminerende kracht heeft dan de TRH-test ($F = 6.394$). De berekende discriminantscore is: $Z = -0.412 + 0.155 (x_1) - 0.103 (x_2)$ waarin x_1 de cortisolwaarde (DST) is en x_2 de Δ max TSH is. De diagnostische performantie van de discriminantscore bij een grenswaarde ≥ 0.3 wordt in tabel 3 weergegeven.

Tabel 3: Diagnostische performantie van de DST en de TRH-test

Test + grenswaarde		Sensitiviteit %	Specificiteit %	PV + %	PV - %
cortisol	≥ 2.5	58.1	78.9	73.4	65.3
	≥ 3.5	50.0	94.7	90.5	65.5
	≥ 5	40.3	94.7	88.5	61.4
	≥ 8	25.8	100	100	57.4
Δ max TSH	≤ 4	38.7	84.2	71.0	57.9
	≤ 5	50.0	78.9	70.4	61.2
	≤ 7	70.9	60.5	64.3	67.2
cortisol	≥ 3.5 of Δ max TSH ≤ 5	74.2	76.3	75.8	74.7
	≥ 6.5 ≤ 4	54.8	78.9	72.3	63.6
cortisol	≥ 3.5 en Δ max TSH ≤ 5	25.8	97.4	90.8	56.7
	≥ 3.5 ≤ 8	38.7	97.3	93.6	61.4
DS	≥ 0.3	50.0	97.4	95.0	66.1

PV = voorspellende kracht van een positief (+) of negatief (—) testresultaat, deze percentages zijn bijgesteld voor 50% prevalentie van de depressie in engere zin.

DS = discriminantscore.

De diagnostische performantie is berekend voor 'depressie in engere zin'.

Discussie

De dexamethasone suppressie test (DST) en de thyreotropine releasing hormone (TRH) test discrimineren een 'episode van een depressie in engere zin' (IEZ) van een 'dysthyme stoornis', een 'aanpassings-

stoornis' met depressieve stemming' en een 'atypische depressie'. De DST heeft meer discriminerende kracht dan de TRH-test.

Bij een grenswaarde van $\geq 3.5 \mu\text{g/dL}$ voor de cortisolwaarden bepaald te 8 uur, kan de DST gebruikt worden als voorspellend criterium van een 'depressie IEZ'. De voorspellende kracht van een positief testresultaat is 90.5%, wat toe te schrijven is aan de hoge specificiteit (94.7%) van de test. De helft van de patiënten met een 'depressie IEZ' wordt hierdoor correct geclassificeerd. Bij hogere grenswaarden is er een sterke daling van de sensitiviteit, bij lagere grenswaarden een sterke daling van de specificiteit zonder overeenkomstige stijging van de sensitiviteit. Deze waarnemingen zijn consistent aan de gegevens van Carroll (1981), Brown en Shuey (1980), Carroll e.a. (1980) doch discrepant aan Holsboer e.a. (1980) en Coryell e.a. (1982) die een lagere sensitiviteit, specificiteit en dus een lagere voorspellende kracht van een positief testresultaat vaststellen. Deze discrepanties zijn te wijten aan methodologische verschillen in de gebruikte grenswaarden, de controlegroep (niet-endogeen depressieven, niet-depressieven, niet-psychiatrische controles), de diagnostische classificatiesystemen (International Classification of Disease, St. Louis criteria, Research Diagnostic Criteria, Vienna Research Criteria, e.a.), de hoeveelheid toegediende dexamethasone (1, 1,5 à 2 mg PO) en de prevalentie van de ziekte in de onderzochte populatie.

De TRH-test is minder specifiek voor de 'depressie IEZ' dan de DST. Bij een grenswaarde van $\leq 5 \mu\text{U/mL}$ wordt de helft van de patiënten met een 'depressie IEZ' correct geïdentificeerd, doch de specificiteit is 78.9%, daar waar de DST een specificiteit van 94.7% toont. Het groter aantal vals-positieve testuitslagen leidt tot een verminderde voorspellende kracht van een positief testresultaat (70.4%). Deze waarnemingen zijn consistent aan vroegere studies (Aggermaes e.a. 1983; D'Haenen e.a. 1984b). Bij het correct classificeren van patiënten met een 'depressie IEZ' is de DST dus meer waardevol dan de TRH-test, omdat voor eenzelfde sensitiviteit de specificiteit en daardoor de voorspellende kracht van een positief testresultaat belangrijker zijn.

Het gebruik van een stoornis in de DST of in de TRH-test als criterium toont, bij dezelfde grenswaarden, een hogere sensitiviteit (74.2%) dan iedere test afzonderlijk. Ieder van deze testen identificeert een gedeelte van de patiënten met een 'depressie IEZ', niet geïdentificeerd door de andere test. De reden hiervan is dat de resultaten van beide testen onafhankelijk zijn van elkaar en dit consistent aan de bevindingen van Targum e.a. (1982), Kirkegaard en Carroll (1980), D'Haenen e.a. (1984) en Aggermaes e.a. (1983). Omdat de TRH-test niet zo specifiek is, zal, additief aan de vals-positieve testresultaten van de DST, de combinatie van een stoornis in één der testen leiden tot een verminderde specificiteit (76.3%), waardoor ook de voorspellende kracht van een positief testresultaat (75.8%) aanzienlijk vermindert. De combinatie van een stoornis in één der testen kan dus niet zo goed gebruikt

worden als voorspellend criterium voor de 'depressie IEZ'. Dit is tegengesteld aan Tarbun e.a. (1982) die vaststellen dat de specificiteit van voornoemde combinatie niet daalt ten opzichte van het gebruik van de enkelvoudige testen. De reden hiervan is dat bij de beperkte controlepopulatie in deze laatste studie geen vals-positieve testresultaten werden waargenomen voor de TRH-test, wat niet bevestigd werd in andere studies (Kirkegaard en Carroll 1980; Aggernaes e.a. 1983).

Het gebruik van een *dubbele stoornis in én de DST én de TRH-test* als criterium toont, bij dezelfde grenswaarden, een hoge specificiteit (89.4%) doch lage sensitiviteit (25.8%) voor 'depressie IEZ'. Als voorspellend criterium is het gebruik van de DST afzonderlijk meer geschikt omdat de voorspellende kracht van een positief testresultaat gelijk is terwijl de sensitiviteit dubbel zo groot is.

Wanneer men als criterium een *gewogen mathematische som van de resultaten der beide testen* in een discriminantscore neemt, wordt de beste diagnostische performantie voor 'depressie IEZ' vastgesteld. De helft van de patiënten met een 'depressie IEZ' wordt correct geïdentificeerd bij een specificiteit van 97.4% en met een voorspellende kracht van een positief testresultaat van 95.0%. Statistisch is het gebruik van de discriminantscore als diagnostisch criterium dus te prefereren boven het gebruik van de DST en zeker van de TRH-test op zich. De kleine winst in specificiteit en in voorspellende kracht, in vergelijking met de DST, weegt nochtans niet op tegen de extra kosten en inspanningen die de uitvoering van de tweede test (TRH-test) meebrengt. Als routineonderzoek ter discriminatie van 'depressie IEZ' ten opzichte van andere depressieve stoornissen kan de DST volstaan. De cortisolwaarden bepaald te 8 uur bij een grenswaarde van $\geq 3.5 \mu\text{g/dL}$ worden hiervoor het best gebruikt.

Een negatief testresultaat heeft geen klinische relevantie. Door de lagere sensitiviteit schommelt de voorspellende kracht van een negatief testresultaat tussen de 56.7% en 74.7%. Bovendien moeten de testen gebruikt worden in een setting waar de prevalentie van de ziekte, in casu 'depressie IEZ', hoog is. De voorspellende kracht van een positief testresultaat is immers afhankelijk van de prevalentie van de ziekte (Baldessarini e.a. 1983). Het gebruik van deze testen als voorspellend criterium moet dus beperkt blijven tot de psychiatrische setting waar de prevalentie van de 'depressie IEZ' voldoende groot is.

Literatuur

- Aggernaes, H., D. Kirkegaard e.a. (1983), Dexamethasone suppression test and TRH test in endogenous depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 258-264.
- American Psychiatric Association (1980), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)*. APA, Washington DC.

- Baldessarini, R.J., S. Finklestein en G.W. Arana (1983), The predictive power of diagnostic tests and the effect of prevalence of illness. *Archives of General Psychiatry*, 40, 469-573.
- Brown, W.A., en I. Shuey (1980), Response to dexamethasone and subtype of depression. *Archives of General Psychiatry*, 37, 747-751.
- Carroll, B.J., G.C. Curtis en J. Mendels (1976), Neuroendocrine regulation in depression. *Archives of General Psychiatry*, 33, 1051-1058.
- Carroll, B.J., K. Schroeder, S. Mukhopadhyay, J.F. Greden, M. Feinberg, J. Ritchie en U. Tarika (1980), Plasma dexamethasone concentrations and cortisol suppression response in patients with endogenous depression. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 51, 433-437.
- Carroll, B.J., M. Feinberg, J.F. Greden, J. Tarika, A.A. Albala, R.F. Haskett, N.W. James, Z. Kronfol, N. Lohr, M. Steiner, J.P. De Vigne en E. Young (1981), A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Archives of General Psychiatry*, 38, 15-22.
- Carroll, B.J. (1982a), The dexamethasone suppression test for melancholia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 292-304.
- Carroll, B.J. (1982b), Clinical application of neuroendocrine research in depression. In: H.M. van Praag (red.), *Handbook of biological psychiatry, part 3*. Marcel Dekker, New York, p. 179-193.
- Coreyll, W., G. Gaffney en P.E. Burkhardt (1982), DSM-III, melancholia and the primary-secondary distinction: a comparison of concurrent validity by means of the dexamethasone suppression test. *American Journal of Psychiatry*, 139, 120-122.
- D'Haenen, H., L. Kaufman, D. De Weert, Cl. Cornet en I. Raets (1984), The correlation of dexamethasone suppression test and thyrotropine-releasing hormone test results in different subtypes of depression. *Acta Psychiatrica Belgica*, 84, 228-234.
- Extein, I., A.L.C. Pottash en M.S. Gold (1981), The thyrotropin-releasing hormone test in the diagnosis of unipolar depression. *Psychiatry Research*, 5, 311-316.
- Feinberg, M., en B.J. Carroll (1984), Biological 'markers' for endogenous depression. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1080-1085.
- Holsboer, F., H. Klein, W. Bender e.a. (1980), Hypothalamic-pituitary activity in a group of 100 heterogenic depressed patients: diagnostic validity and biochemical aspects of the cortisol response to dexamethasone suppression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology*, suppl. 297, p. 180.
- Kalter, N., M. Feinberg en B.J. Carroll (1983), Inferential statistical methods for strengthening the interpretation of laboratory test results. *Psychiatry Research*, 10, 207-216.
- Kirkegaard, C., en B.J. Carroll (1980), Dissociation of TSH and adrenocortical disturbances in endogenous depression. *Psychiatry Research*, 3, 253-264.
- Kirkegaard, C., P.C. Eskildsen en N. Bjørum (1981), Parallel changes of the responses of thyrotropin, growth hormone and prolactin to thyrotropin-releasing hormone in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology*, 6, 253-259.
- Klecka, W.R. (1975), Discriminant analysis. In: N.H. Nic. e.a. (red.), *Statistical Package for Social Sciences*, (2e ed.). McCraw-Hill, New York, p. 434-467.
- Loosen, P.T., en A.J. Prange (1982), Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *American Journal of Psychiatry*, 139, 405-416.

Maes, M., P. Hobin, M. Deruyter en E. Suy (1986), The dexamethasone suppression test, the Hamilton depression rating scale and the DSM-III diagnostic categories. *Journal of Affective Disorders*, 10, 207-214.

Sternbach, H.A., M.S. Gold, A.C. Pottash en I. Extein (1983), Thyroid failure and protirelin (thyrotropin-releasing hormone) test abnormalities in depressed outpatients, *Journal of the American Medical Association*, 249, 1618-1620.

Targum, D., A.C. Sullivan en S.M. Byrnes (1982), Neuroendocrine interrelationships in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 139, 282-289.

Met dank aan M.J.A.J.M. Hoes, M.D., Ph.D., Katholieke Universiteit van Nijmegen, voor de kritische adviezen en aan het A.C.C., Caritas, Heverlee voor de uitvoering van de discriminantanalyse (Statistical Package for Social Sciences, Update 7-9).

De schrijvers zijn directeur-geneesheer respectievelijk psychiater, verbonden aan het Psychiatrisch Centrum, St-Jozef, Abdijstraat 2, B-3751 Munsterbilzen, België.