

# De 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol excretie in 24-uurs urine bij depressieve en niet-depressieve psychiatrische patiënten

door M. Maes, E. Suy en P. Cosyns

## Samenvatting

De excretie van 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) en van creatinine in 24-uurs urine werden gemeten in depressieve patiënten, onderverdeeld volgens DSM-III-criteria in: de mineure depressie (309.00, 300.40, 296.82), de depressie zonder melancholia (296.22, 296.32), met melancholia (296.23, 296.33) en met psychotische kenmerken (296.24, 296.34). Een niet-depressieve onderzoeksgroep werd samengesteld uit verschillende DSM-III-subcategorieën. De resultaten van de MHPG-excretie werden bijgesteld voor leeftijd en geslacht van de patiënt, de hoeveelheid creatinine en het 24-uurs urinevolume.

De excretie van MHPG is niet significant verschillend tussen de depressieve en de niet-depressieve onderzoeksgroep. In de depressieve onderzoeksgroep worden patiënten met melancholia gekenmerkt door een significant gedaalde MHPG-excretie ( $p < 0.01$ ); patiënten met psychotische kenmerken tonen een significant verhoogde excretie ( $p < 0.05$ ). De MHPG-waarden tonen een homogene verdeling in de depressieve onderzoeksgroep. Patiënten met melancholia respectievelijk met psychotische kenmerken zijn naar de linker respectievelijk rechter staart van de Gauss-verdeling verschoven.

De MHPG-excretie in 24-uurs urine wordt beïnvloed door de excretie van creatinine ( $p = 0.0000$ ), het 24-uurs urinevolume ( $p = 0.0003$ ) en de leeftijd van de patiënt ( $p = 0.027$ ). Deze variabelen moeten dus in acht genomen worden (d.m.v. een covariantie-analyse) bij de interpretatie van de MHPG-waarden.

## Inleiding

De 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) excretie in 24-uurs urine is veelvuldig onderzocht bij depressieve patiënten. De MHPG-excretie in 24-uurs urine wordt beschouwd als een maat voor het noradrenaline-metabolisme in de hersenen (Maas e.a. 1973). Andere auteurs (Kopin e.a. 1984; Blombery e.a. 1980) hebben nochtans aangevoerd dat slechts 20% van het urinaire MHPG uit de hersenen zou afkomstig zijn. Hjemdahl e.a. (1982) tonen dat de aanmaak van MHPG een maat is voor de perifere en de centrale sympatische (noradrenaline) activiteit.

Een tekort aan noradrenaline in de hersenen is mogelijk van patho-

fysiologisch belang voor de endogene depressie (Schildkraut 1966). De MHPG-excretie werd gedaald bevonden bij patiënten met een endogene depressie (Maas e.a. 1973); deze bevindingen werden beschouwd als een pro-argument voor de voornoemde noradrenaline-hypothese (Schildkraut 1982). Andere auteurs stelden nochtans een toename vast van de MHPG-excretie bij patiënten met een endogene depressie (Garfinkel e.a. 1979), terwijl nog anderen (Goodwin en Post 1979; Ågren etc. 1981) geen verschillen vinden tussen depressieve patiënten en controles. De frequentieverdeling van de MHPG-excretie bij unipolaire-depressieve patiënten is heterogeen met clustervorming rond de lage en de hoge excretiewaarden (Schildkraut 1982).

Een belangrijke kritiek voor alle studies betreffende MHPG in 24-uurs urine werd geformuleerd door Maes e.a. (1986): aangetoond werd dat  $\pm 50\%$  van de variantie in de MHPG-excretie bepaald wordt door de leeftijd en het geslacht van de patiënten, het urinevolume en de creatinineklaring. Met andere woorden: bij het berekenen van de gemiddelde MHPG-excretie per onderzoeksgroep dient rekening gehouden te worden met deze onafhankelijke variabelen door middel van multivariate statistische technieken zoals de covariantieanalyse (Maes e.a. 1986).

Deze prospectieve studie werd verricht om na te gaan of de MHPG-excretie gedaald is bij patiënten met een depressie in engere zin. Nagegaan werd of de MHPG-excretiewaarden heterogeen dan wel homogeen verdeeld zijn. De bekomen resultaten worden bediscussieerd in functie van de noradrenaline-hypothese over de pathofysiologie van de depressie in engere zin.

## Methoden en patiënten

Honderdzeventig psychiatrische patiënten werden onderzocht. De patiënten werden onderverdeeld in twee groepen. De depressieve groep (D) omvat 4 subgroepen; md: de mineure depressie. Deze omvat de atypische depressie (296.82), de dysthyme stoornis (300.40) en de aanpassingsstoornis met depressieve stemming (309.00); MD-M: de depressie in engere zin (IEZ) zonder melancholia (296.X2); MD+M: de depressie IEZ met melancholia (296.X3); MD+P: de depressie IEZ met psychotische kenmerken (296.X4). De niet-depressieve (ND) groep omvat 5 subgroepen; A: de schizofrene stoornissen (295.XX), de paranoïde stoornissen (297.XX), de niet elders geclassificeerde psychotische stoornissen (295.40, 298.80; 295.70); B: de angststoornissen (300.XX); de posttraumatische stress-stoornis (308.30; 309.81; 300.00), de somatoforme stoornissen (300.81; 300.11; 307.80; 300.70); C: de aanpassingsstoornissen (309.24; 309.28; 309.30; 309.40; 309.23; 309.83; 309.90); D: de persoonlijkheidsstoornissen (301.XX); E: de V-codes (V62.89; V62.30; V62.20; V62.82; V61.89; V61.10; V61.20; V62.80; V62.81). Patiënten met psycho-organische stoornissen, stoor-

nissen door gebruik van middelen, schizoaffectieve stoornissen (295.70), met bipolaire stoornissen, manisch (296.4X) of gemengd (296.6X) en met cyclothyme stoornissen (301.13) werden niet weerhouden in de controlegroep.

Alle patiënten waren vrij van medicatie, tenzij benzodiazepines indien noodzakelijk (minder dan het equivalent van 40 mg diazepam). Het routine bloedplasma (lever- en nierfunctie, sedimentatie, leucocyten), urine-, internistisch en neurologisch onderzoek toonden geen majeure afwijkingen.

### Bepalingen

De 24-uurs urinecollectie gebeurde 4 à 6 dagen na de opname van de patiënt; ze werd gestart te 08.00 uur. Gedurende de volgende 24 uur hielden de patiënten rust. De volledigheid van het staal werd aanvaard indien de hoeveelheid creatinine (CR) in 24-uurs urine groter was dan 0.70 g/24 uur en het urinedebiet groter was dan 0.7 liter.

MHPG werd bepaald met een HPLC-methode beschreven door Moleman and Borstrok (1982), die verder aangepast werd (Maes e.a. 1986). De dag aan dag nauwkeurigheid voor de bepaling van MHPG bedroeg 8% C.V. ( $n = 10$ ;  $\bar{x} = 1.1$  mg/liter). Creatinine in 24-uurs urine werd bepaald met een kit van Boehringer Mannheim (kinetic Jaffé Method).

De geajusteerde MHPG-excretie (residuele waarde) wordt berekend door middel van een multiële regressie (covariationsanalyse) met het 24-uurs urinevolume, het urinair debiet, geslacht en leeftijd als onafhankelijke variabelen.

### Statistiek

De onafhankelijkheid van twee categorische systemen, de normale verdeling van waargenomen frequenties, werden getoetst door middel van de chi-kwadraattest. Het toetsen van de verschillen tussen twee of meerdere groepsgemiddelden gebeurde door middel van de t-test (Student; tweezijdig), de variantieanalyse (ANOVA) en de covariantieanalyse (ANCOVA). De intercorrelaties tussen de variabelen werden berekend door middel van de correlatiecoëfficiënten volgens Pearson en door middel van de punt-biseriële correlatiecoëfficiënten. Het significantieniveau werd op  $\alpha = 0.05$  gesteld.

### Resultaten

*Beschrijvende statistiek* – De verdeling van leeftijd en sekse over de diagnostische categorieën is weergegeven in tabel 1. De geslachtsverdeling van de niet- en van de depressieve onderzoeksgroep ( $X^2 = 0.079$ ,  $p = 0.778$ ) en van de depressieve subcategorieën onderling ( $X^2 = 4.124$ ,  $p = 0.248$ ) zijn niet significant verschillend. De leeftijden van de niet-

en van de depressieve onderzoeksgroep zijn niet significant verschillend ( $t = 1.828$ ,  $p = 0.069$ ). Patiënten met een psychotische depressie zijn significant ouder dan de andere depressieve patiënten. Alle variabelen (MHPG, CR, 24-uurs volume) zijn in de depressieve en in de niet-depressieve onderzoeksgroep, normaal of lognormaal verdeeld. Ook de frequentieverdeling van de residuele MHPG-data voldoet bij de depressieve onderzoeksgroep aan de Gauss-verdeling. De intercorrelatiematrix van de bij de regressieanalyse betrokken variabelen is voor de depressieve en de niet-depressieve groep weergegeven in tabel 2. Bij de psychiatrische controles wordt de variantie in MHPG voor 30.2% verklaard ( $F = 11.21$ ,  $p < 0.001$ ), en bij de depressieve groep voor 24.8% ( $F = 11.65$ ,  $p < 0.001$ ) door de regressie naar de hoeveelheid cre-

Tabel 1: Verdeling van de leeftijd en sekse over de DSM-III diagnostische categorieën

Index	Diagnostische categorie	Geslachtsverdeling	leeftijd(jaren)
	DSM-III-classificatie	man/vrouw	gemiddelde spreiding
ND	Psychiatrische controlegroep	25/47	39.9( $\pm$ 15.8) 16-78
D	Depressieve onderzoeksgroep	32/66	44.1( $\pm$ 13.4) 19-74
md	Mineure depressie: aanpassingsstoornis met depressieve stemming (309.00) atypische depressie (296.82) dysthyme stoornis (300.40)	15/18	40.3( $\pm$ 12.1) 27-69
MD-M	Depressie IEZ zonder melancholia (296.X2)	6/17	42.1( $\pm$ 11.5) 19-64
MD+M	Depressie IEZ met melancholia (296.X3)	7/16	45.0( $\pm$ 16.8) 24-74
MD+P	Depressie IEZ met psychotische kenmerken (296.X4)	4/15	52.5( $\pm$ 10.1) <sup>a</sup> 31-66

ND bestaat uit: schizofrene, paranoïde en psychotische stoornissen niet elders geassocieerd ( $n = 14$ ), angst- en somatoforme ( $n = 11$ ), aanpassings- ( $n = 13$ ) en persoonlijkheidsstoornissen ( $n = 15$ ), stoornissen in de impulscontrole ( $n = 2$ ), psychische factoren die de lichamelijke toestand beïnvloeden ( $n = 3$ ) en de V-codes ( $n = 14$ )

<sup>a</sup> significant verschillend van md, MD-M en MD+M ( $p < 0.05$ ), ANOVA,  $F = 3.88$ ,  $p < 0.05$

atinine in 24-uurs urine, het urinaire debiet en de leeftijd van de patiënt.

Tabel 2: Intercorelatiematrix van de variabelen betrokken bij de regressieanalyse bij de depressieve (n = 98) en de niet-depressieve (n = 72) populatie

	Groep	MHPG	Volume	CR	Leeftijd
Volume	D.	0.309**			
	N.D.	0.328**			
CR	D.	0.480***	0.136		
	N.D.	0.463***	0.174		
Leeftijd	D.	-0.045	-0.101	-0.376***	
	N.D.	0.091	-0.061	-0.272*	
Geslacht	D.	0.228*	-0.008	0.438***	-0.387***
	N.D.	0.170	0.009	0.525***	-0.379***

D staat voor depressieve onderzoeksgroep, ND voor de psychiatrische controlegroep, volume voor 24-uurs urinedebiet en CR voor de hoeveelheid creatinine in 24-uurs urine

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$

*Statische analyses van de klinische en biologische data* – De MHPG-excretie ( $t = 0.534$ ,  $p = 0.594$ ), het 24-uurs urinedebiet ( $t = 1.947$ ,  $p = 0.054$ ), de hoeveelheid creatinine ( $t = 0.961$ ,  $p = 0.337$ ) en de leeftijd (tabel 1) zijn niet significant verschillend tussen de depressieve en de controle-onderzoeksgroep. Ook de geajusteerde MHPG-waarden zijn niet significant verschillend tussen deze groepen ( $F = 0.038$ ); de invloed van het 24-uurs urinedebiet ( $F = 17.67$ ,  $p = 0.0002$ ), de creatinine-flow ( $F = 36.98$ ,  $p = 0.000$ ) en de leeftijd ( $F = 9.61$ ,  $p = 0.0027$ ) op de excretie van MHPG is significant ( $F = 12.40$ ,  $p = 0.000$ ). De residuele MHPG-waarden zijn niet significant verschillend tussen de mineure

Tabel 3: Metingen van de MHPG-excretie in 24-uurs urinecollectie bij 98 depressieve patiënten

Index	Aantal	MHPG mg/24 uur (gem. $\pm$ 1 SD)	De bijgestelde MHPG-waarden
md	33	2.597 ( $\pm$ 0.902)	2.485
MD-M	23	2.398 ( $\pm$ 1.031)	2.103
MD+M	23	1.865 ( $\pm$ 0.473) <sup>a</sup>	1.907 <sup>b</sup>
MD+P	19	2.501 ( $\pm$ 0.969)	2.938 <sup>c</sup>
MD	65	2.240 ( $\pm$ 0.887)	2.372

md/MD: voor legende zie tabel 1.

De bijgestelde MHPG-waarden zijn berekend door middel van covariansanalyse met de hoeveelheid creatinine, het 24-uurs urinedebiet als covariaten

<sup>a</sup> significant verschillend van md en MD+P ( $p < 0.01$ ) en van MD-M ( $p < 0.05$ ), ANOVA,  $p < 0.01$  ( $F = 4.37$ ).

<sup>b</sup> significant verschillend van md en MD+P ( $p < 0.01$ ).

<sup>c</sup> significant verschillend van md ( $p < 0.05$ ) en van MD-M en MD+M ( $p < 0.01$ ), ANCOVA ( $F = 4.89$ ).

en de depressie IEZ (tabel 3). Patiënten met een psychotische depressie tonen een significant gestegen bijgestelde MHPG-excretie ten opzichte van de drie overige subcategorieën. Depressieve patiënten met melancholia tonen een significant gedaalde MHPG-excretie ten opzichte van patiënten met een mineure depressie en ten opzichte van die met psychotische kenmerken.

## Discussie

De huidige studie toont dat de 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) excretie in 24-uurs urine niet significant verschillend is tussen de depressieve en de niet-depressieve psychiatrische onderzoeksgroepen. Ook Ågren (1981) en Rosenbaum e.a. (1975) vinden geen significante verschillen in de MHPG-excretie tussen depressieve patiënten en normale controles.

Deze studie toont dat de excretie van MHPG niet significant verschilt tussen patiënten met een mineure depressie (DSM-III: 300.30; 309.00; 296.82) en die met een depressie IEZ (296.X2; 296.X3; 296.X4). Ook Edwards e.a. (1980) vinden geen significante verschillen tussen patiënten met een primaire en met een secundaire depressie. Binnen de depressieve onderzoeksgroep nochtans vonden we significante verschillen in de MHPG-excretie tussen de verschillende DSM-III-subcategorieën onderling: patiënten met melancholia tonen een significant gedaalde MHPG-excretie en depressieve patiënten met psychotische kenmerken een significante toename van de hoeveelheid MHPG in 24-uurs urine.

De frequentieverdeling van de MHPG-waarden voldoet bij onze depressieve onderzoeksgroep aan de normaalverdeling. De depressieve populatie is dus homogeen verdeeld wat de MHPG-excretie betreft. Dit impliceert dat depressieve patiënten met melancholia respectievelijk met psychotische kenmerken naar de linker respectievelijk rechter staart van de Gauss-verdeling zijn verschoven. Dit is dus tegengesteld aan Schildkraut e.a. (1982), die vaststellen dat de MHPG-excretie clustert rond de hoge en de lage excretiewaarden. De genoemde auteurs besluiten hieruit dat de depressieve populatie bestaat, van biologisch oogpunt gezien, uit aparte subcategorieën. Het histogram dat in de studie van Schildkraut e.a. (1982) is weergegeven toont nochtans géén bimodale verdeling; het is in tegendeel ongeveer symmetrisch en ééntoppig. De gebruikelijke statische toetsen voor het nagaan van de normaalverdeling zijn niet uitgevoerd. De conclusies van Schildkraut (1982) waren dus voorbarig. De bevindingen van onze studie zijn niet in overeenkomst met de noradrenaline-hypothese betreffende de pathofysiologie van de depressie; immers, een gedaalde MHPG-excretie wordt niet enkel en alleen vastgesteld bij patiënten met melancholia: ook een gedeelte van onze controlepatiënten vertoont verlaagde excretiewaarden. Uit deze studie blijkt ook dat

de MHPG-waarden niet aangewend kunnen worden als extern valide- rend diagnostisch criterium voor de depressie per se noch voor de de- pressie in engere zin. Een mogelijke verklaring voor de vaststelling dat binnen de depressieve onderzoeksgroep bepaalde depressieve subcate- gorieën een verlaagde of verhoogde MHPG-excretie tonen ten opzichte van andere depressieve groepen, is dat de MHPG-excretie gecon- creteerd is met bepaalde symptomen of clusters van symptomen. Beken- de psychopathologische correlaten van veranderingen in de MHPG- excretie zijn psychomotorische stoornissen zoals agitatie en geremd- heid (Ågren 1982; Sacchetti e.a. 1979), angst en psychotische decomp- ensatie (Beckmann en Goodwin 1982) en anorexia (Gerner en Gwirtsman 1981). In de huidige studie werden de klinische correlaten van een verhoogde of verlaagde MHPG-excretie nochtans niet onder- zocht.

### Besluit

De MHPG-excretie is niet significant verschillend tussen depressieve patiënten en psychiatrische controles noch tussen patiënten met een mineure depressie ten opzichte van die met een depressie in engere zin. De frequentieverdeling van de MHPG-waarden voldoet bij de de- pressieve onderzoeksgroep aan de normaalverdeling. Patiënten met melancholia respectievelijk met psychotische kenmerken zijn naar de linker respectievelijk rechter staart van de Gauss-verdeling verscho- ven. De MHPG-excretie is van geen klinisch-diagnostisch belang noch voor de depressie per se noch voor de depressie in engere zin.

### Literatuur

- Ågren, H. (1981), Biological markers in major depressive disorders: A multiva- riate and clinical study. *Acta Universitatis Upsaliensis*, Abstract from the Faculty of Medicine at Uppsala University, p. 405.
- Ågren, H. (1982), Depressive symptom patterns and urinary MHPG excretions, *Psychiatry Research*, 6, 184-196.
- Beckmann, H., en F.K. Goodwin (1980), Urinary MHPG in subgroups of depres- sed patients and normal controls. *Neuropsychobiology*, 6, 91-100.
- Blombery, P.A., I.J. Kopin, E.K. Gordon, S.P. Markey en M.H. Ebert (1980), Con- version of MHPG to vanillylmandelic acid. *Archives of General Psychia- try*, 37, 1095-1098.
- Edwards, D.J., D.G. Spiker, J.F. Neil, D.J. Kupfer en M. Rizk (1980), MHPG ex- cretion in depression. *Psychiatry Research*, 2, 295-305.
- Garfinkel, P.E., J.J. Warsch en H.C. Stancer (1979), Depression: new evidence in support of biological differentiation. *American Journal of Psychiatry*, 136, 535-539.
- Gerner, R.H., en H.E. Gwirtsman (1981), Abnormalities of dexamethasone sup- pression test and urinary MHPG in anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 138, 650-653.
- Goodwin, F.D., en R.M. Post (1975), Studies of amine metabolites in affective

- illness and in schizophrenia: a comparative analysis. In: D.X. Freedman (red.), *Biology of major psychoses*. Raven Press, New York, p. 229-332.
- Hjemdahl, P., B. Sjöquist, M. Daleskog en K. Eliasson (1982), A comparison of noradrenaline, HMPG and VMA in plasma as indicators of sympathetic nerve activity in man. *Acta Physiologica Scandinavica*, 115, 507-509.
- Kopin, I.J., D.C. Jimerson, S.P. Markey, M.H. Ebert en R.J. Polinsky (1984), Disposition and metabolism of MHPG in humans: application to studies in depression. *Pharmacopsychiatry*, 17, 3-8.
- Maas, J.W., H. Dekirmerjian en F. Deleon-Jones (1973), The identification of depressed patients who have a disorder of norepinephrine metabolism and/or disposition. In: E. Usdin en S. Snijden (red.), *Frontiers in catecholamine research*. Pergamon, New York, p. 1091-1096.
- Maes, M., M. de Ruyter en E. Suy (1986), The importance of creatinine flow, age and 24 h urinary output in the interpretation of the MHPG flow. *Journal of Affective Disorders*, 10, 221-225.
- Moleman, P., en J.J.M. Borstrok (1982), Analysis of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol by high-performance liquid chromatography and electrochemical detection. *Journal of chromatography*, 227, 391-405.
- Rosenbaum, A.H., T. Maruta, A.F. Schatzberg, P.J. Orsulak, N. Jiang, J.O. Cole en J.J. Schildkraut (1983), Toward a biochemical classification of depressive disorders. VII: Urinary free cortisol and urinary MHPG in depressions. *American Journal of Psychiatry*, 140, 314-318.
- Sacchetti, E., E. Allaria, F. Negri, P.H. Biondi, E. Smeraldi en C.I. Cazzullo (1979), 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol and primary depression: clinical and pharmacological considerations. *Biological Psychiatry*, 14, 473-484.
- Schildkraut, J.J. (1965), The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, 122, 509-522.
- Schildkraut, J.J., P.J. Orsulak, A.F. Schatzberg, J.O. Cole en A.H. Rosenbaum (1982), Biochemical discrimination of subgroups of depressive disorders based on differences in catecholamine metabolism. In: I. Hamin en E. Usdin (ed.), *Biological markers in psychiatry and neurology*. Pergamon Press, New York, p. 23-33.

---

Schrijvers zijn respectievelijk resident Psychiatrie UZA, wetenschappelijk consulent, Psychiatrisch Centrum te Munsterbilzen; geneesheer-directeur, Psychiatrisch Centrum te Munsterbilzen en diensthoofd, Psychiatrie UZA.

Het artikel is geaccepteerd voor publikatie op 11-1-'88.