

Der Dexamethason-Suppressions-Test: Ein biologischer Marker der endogenen Depression?

M. Berger¹ und H. E. Klein²

¹ Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München (Direktor Prof. Dr. D. Ploog) Kraepelinstrasse 10, D-8000 München

² Psychiatrische Klinik der Universität München (Direktor Prof. Dr. H. Hippus), D-8000 München, Bundesrepublik Deutschland

The Dexamethasone Suppression Test: A Biological Marker for Endogenous Depression?

Summary. In the past few years there have been numerous publications, which have stressed the value of the Dexamethasone Suppression Test (DST) as a diagnostic marker of endogenous depression. Our own studies in 333 psychiatric inpatients and 121 healthy subjects did not reveal a differential diagnostic use for the DST. This result is in good agreement with recent results published in the literature. Our own data demonstrate, however, that intervening variables, such as severity of illness, weight loss, sleep disturbances, situational stress, drug and alcohol withdrawal and the pharmacokinetics of dexamethasone, have an important influence on the DST results, regardless of the diagnostic classification.

Key words: Dexamethasone suppression test – Psychiatric disorders – Intervening variables

Zusammenfassung. In den letzten Jahren wurde in zahlreichen Publikationen der Dexamethason-Suppressions-Test (DST) als geeignetes Instrument zur Diagnostik endogener Depressionen dargestellt. Eigene Untersuchungen an 333 psychiatrischen Patienten und 121 gesunden Kontrollpersonen sprechen gegen eine differentialdiagnostische Wertigkeit des DST. Diese Aussage wird durch neuere Befunde anderer Arbeitsgruppen gestützt. Diagnoseunabhängige Variable wie Schweregrad der Erkrankung, Gewichtsverlust, Schlafstörungen, situativer Stress, Medikamenten- und Alkohol-Entzug sowie die Pharmakokinetik von Dexamethason scheinen entscheidend das Testergebnis zu beeinflussen.

Schlüsselwörter: Dexamethason-Suppressions-Test – Psychiatrische Erkrankungen – intervenierende Variable

Einleitung

Seit den ersten Übersichtsarbeiten von Carroll (1976) sowie Carroll und Mitarbeitern (1976a, 1976b) zur Bedeutung des Dexamethason-Suppressions-Tests (DST) für die Psychiatrie hat der Test im Rahmen biologisch-psychiatrischer Forschung starkes Interesse gefunden. Allein in den letzten vier Jahren erschienen über 150 Arbeiten zur Relevanz des DST bei unterschiedlichen psychiatrischen Fragestellungen (Übersicht bei

Klein 1984). Dabei konzentrierte sich das Interesse vornehmlich auf die von mehreren Autoren postulierte hohe Spezifität (Rate normaler Testergebnisse bei Personen, die nicht an der Indexerkrankung leiden) des Tests für endogene Depressionen (Brown et al. 1979; Carroll et al. 1976b; Nuller und Ostroumova 1980; Rush et al. 1982). Es wurde die Möglichkeit aufgezeigt, die endogene Subgruppe depressiver Erkrankungen eindeutig von nicht-endogenen Depressionen abzugrenzen. Dies würde einen entscheidenden Fortschritt in der Diagnostik körperlich nicht begründbarer psychiatrischer Erkrankungen bedeuten, da erstmals eine vermutete nosologische Entität durch ein pathophysiologisch relevantes biochemisches Merkmal gesichert würde.

Zusammenfassend wurden von Carroll et al. sowie anderen, dem DST hohe diagnostische Relevanz zuordnenden Arbeitsgruppen die folgenden Ergebnisse und Schlußfolgerungen publiziert (Blumer et al. 1981; Brown et al. 1979; Carroll et al. 1976b; Carroll et al. 1981; Crumley et al. 1982; Extein et al. 1982; Kalin et al. 1981; Mcallister et al. 1982; Rush et al. 1982):

1. Nach oraler Gabe von 1–2 mg Dexamethason um 23 Uhr ist die körpereigene Cortisolproduktion bei gesunden Probanden in etwa 95% der Fälle über 24 Stunden supprimiert, das heißt, alle Plasmawerte liegen unter 5 µg/dl. Das gleiche gilt für sämtliche psychiatrischen Patienten, die keine endogene Depression aufweisen.
2. Im Gegensatz dazu läßt sich bei endogen-depressiven Patienten in etwa 50% der Fälle das Plasmacortisol nicht durch eine entsprechende Dexamethason-Gabe supprimieren oder die anfängliche Suppression hält nicht für 24 Stunden an (early-escape-Phänomen). Bei Anwendung von nur 1 mg Dexamethason bei ausschließlich hospitalisierten endogen Depressiven beträgt der Prozentsatz der nicht supprimierten Patienten sogar ca. 70%.
3. Der DST ermöglicht somit, 50–70% der Patienten mit einer lavierten oder maskierten Depression, die etwa das Bild eines Borderline Syndroms, einer juvenilen Reifungsstörung, einer Pseudodemenz oder einer Schmerzsymptomatik bieten, richtig als endogen-depressiv zu diagnostizieren.
4. Ein abnormer DST ist Ausdruck einer für endogene Depressionen spezifischen limbisch-hypothalamischen Funktionsstörung, deren Ursache in einer spezifischen zentralen Transmitterstörung vermutet werden kann. Ein pathologischer DST untermauert die somatische Genese der Erkrankung und indiziert eine somatische Therapie.

Diese Ergebnisse bewirkten, daß — insbesondere in den USA — der DST in die psychiatrische Routinediagnostik Eingang gefunden hat (Akiskal und Tashjian 1983; Carroll 1982a; Carroll et al. 1981; Kalin et al. 1981).

Im folgenden wird anhand der vorliegenden Literatur sowie aufgrund eigener Untersuchungen ein Überblick über unterschiedliche Aspekte des DST im Rahmen psychiatrischer Fragestellungen gegeben.

Methodik

Bestimmungsmethoden

Seit langem hat der DST einen festen Platz in der Diagnostik des Cushing-Syndroms (Crapo 1979). Nach einer abendlichen Gabe von 1–2 mg Dexamethason findet sich bei fast allen Patienten mit einem Cushing-Syndrom am nächsten Morgen ein Cortisol-Plasma-Wert von über 3,5 bis 10 µg/dl, d.h., Cortisol ist nicht ausreichend supprimiert. Bereits in der endokrinologischen Literatur gibt es vielfach Hinweise auf die Problematik der Interpretation der Testergebnisse unterschiedlicher Laboratorien bei Anwendungen unterschiedlicher Cortisol-Bestimmungsverfahren (Crapo 1979). Die Grenzziehung der Postdexamethason-Cortisol-Plasma-Werte zwischen Gesunden und Cushing-Patienten variiert von Labor zu Labor erheblich. Auch bei der Anwendung des DST im Rahmen psychiatrischer Fragestellungen wurde inzwischen das Problem der Cortisol-Bestimmung deutlich (Meltzer und Fang 1983). Der Vergleich von Cortisol-Plasma-Werten unterschiedlicher Laboratorien ist durch die Vielzahl angewandter Bestimmungsmethoden nur bedingt möglich. Die folgenden Verfahren werden angewandt:

1. die High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC)
2. die Protein-Bindungs-Methode (CPBA)
3. die Massenspektrometrie (MS)
4. die Radio-Immuno-Assay-Methode (RIA) und
5. die Fluorometrie,

wobei jede dieser Methoden wieder in einer Vielzahl von unterschiedlichen Variationen durchgeführt wird. Diese Problematik konnte in mehreren Qualitätskontrollstudien aufgezeigt werden. Bei Anwendung nur eines Bestimmungsverfahrens, in diesem Falle der RIA-Methode, konnte bei einer Vergleichsstudie des „College of American Pathologists“ von über 500 Laboratorien noch ein recht befriedigendes Ergebnis ermittelt werden. Bei einem Meßbereich von etwa 12 µg/dl fand sich lediglich eine Standardabweichung von $\pm 0,8 \mu\text{g/dl}$, das 95% Konfidenzintervall reichte von 9,9–13,2 µg/dl. Dagegen fielen die Vergleichsstudien wesentlich schlechter aus, wenn unterschiedliche Bestimmungsmethoden verschiedener Labors miteinander verglichen wurden. Wie eine von Wellcome-Reagenz LTD und 779 Labors durchgeführte Untersuchung mit einer Serumprobe im Meßbereich von 12 µg/dl zeigte, betrug hier die Standardabweichung $\pm 2,5 \mu\text{g/dl}$ und das 95% Konfidenzintervall reichte immerhin von 7,2–16,9 µg/dl (Meltzer und Fang 1983). Noch schlechter fiel eine Multi-Center-Studie von 49 deutschen Laboratorien aus, die vornehmlich die RIA oder CPBA-Methode benutzten. Bei einer Standardprobe von 10 µg/dl reichte die 95% Konfidenzgrenze von 4,2–27,6 µg/dl (Wood et al. 1980). Diese Problematik ist bei biologisch-psychiatrischen Untersuchungen noch akzentuiert, da die Postdexamethason-Cortisol-Plasma-Werte meist unter

10 µg/dl liegen und dieser niedrige Meßbereich methodisch besonders kritisch ist. All dies führte zu der dringenden Empfehlung, daß jedes endokrinologische Labor neben laufenden internen Qualitätskontrollen — etwa durch Mitbestimmung von Standardproben oder Doppelbestimmungen — sich an externen Qualitätskontrollen beteiligen sollte (Meltzer und Fang 1983), wie sie von der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie durchgeführt werden. Außerdem wurde empfohlen, daß jedes Labor anhand einer Stichprobe gesunder Probanden ihren eigenen Postdexamethason-Plasma-Cortisol-Grenzwert ermitteln sollte (Meltzer und Fang 1983). Andernfalls könnten die Unterschiede in den Bestimmungsmethoden zu grob differenten Beurteilungen der differentialdiagnostischen Wertigkeit des DST führen.

Blutentnahmezeiten

Im Gegensatz zu den endokrinologischen Testbedingungen beim Ausschluß eines Cushing-Syndroms wird in der psychiatrischen Forschung in der Regel nicht nur der 8 Uhr Postdexamethason-Cortisol-Wert, sondern auch der 16 Uhr und 23 Uhr-Wert bestimmt. Ziel dabei ist, die Sensibilität (Rate abnormer Testergebnisse bei Personen, die an der Index-Diagnose leiden) des Tests für die Index-Diagnose endogene Depression zu erhöhen. Häufig wird aus Gründen der Praktikabilität lediglich der 16 Uhr Postdexamethason-Wert erhoben. Dies führt — gegenüber der Cortisol Bestimmung um 8, 16 und 23 Uhr — zu etwa 20% weniger abnormen Testergebnissen (Carroll et al. 1981).

Dexamethason-Dosierung

Während anfänglich von Carroll et al. eine orale Dexamethason-Dosis von 2 mg angewandt wurde, empfahl die Gruppe später eine standardisierte Testdurchführung mit 1 mg (Carroll et al. 1981). Auch hier war das Ziel, den Test sensibler für die Index-Diagnose zu machen, wobei sich bei den Untersuchungen von Carroll bei einer Dosisreduktion keine Einbuße der Spezifität ergab. Die folgenden Befunde lassen jedoch die Frage der geeignetsten Dexamethason-Dosis wieder als offen erscheinen: Asnis et al. (1981) fanden, daß bei Anwendung des 2 mg DST nur etwa 50% der Patienten mit einem Hypercortisolismus erfaßt werden, der Test bei dieser Dexamethason-Dosis also kein sensibler Indikator für eine abnorme Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN)-Systems ist. Andererseits ergab der Vergleich der 24 Stunden Ausscheidung von freiem Cortisol im Urin mit dem 1,5 mg DST bei 45 depressiven Patienten, daß zwar neun Patienten einen abnormen DST aufwiesen, aber nur bei 3 Patienten eine erhöhte Cortisolausscheidung im Urin vorlag (Berger et al. 1982a). Gleichzeitige Bestimmungen von Plasma-Dexamethason und Cortisol beim 1 mg DST lassen vermuten, daß hierbei durch einen zu niedrigen Dexamethason-Plasmaspiegel offenbar noch häufiger abnorme Testergebnisse vorkommen (s.u.).

Prädiktiver Wert

Die diagnostische Aussagekraft des DST wird in der Regel neben den Begriffen Sensibilität und Spezifität durch den prädiktiven Wert charakterisiert. Der prädiktive Wert, gleichbedeutend mit diagnostischer Zuverlässigkeit oder Konfidenz, drückt die Wahrscheinlichkeit aus, mit der ein posi-

tives Testergebnis mit der klinischen Diagnose übereinstimmt (Baldessarini et al. 1983).

$$\text{Prädiktiver Wert} = \frac{p \times a}{(p \times a) + [(1 - p) \times (1 - b)]}$$

(p = Prävalenz der Index-Erkrankung, a = Sensibilität, b = Spezifität)

Aus dieser Formel wird ersichtlich, daß die prädiktive Aussagekraft eines Tests entscheidend von der Häufigkeit der Indexerkrankungen in der untersuchten Stichprobe (Prävalenz) abhängig ist. Häufig wird in der Literatur der prädiktive Wert des DST auf eine Häufigkeit endogener Depressionen von 50% in der untersuchten Stichprobe bezogen. Diese Prävalenz ist jedoch unrealistisch hoch (Klein 1983b). In der psychiatrischen Ambulanz einer Universitätsklinik etwa dürfte der Anteil endogener Depressionen höchstens 10% betragen. Dies schränkt die Wertigkeit des Testes erheblich ein. Bei der von Carroll et al. (1981) angegebenen Spezifität von 96% und Sensibilität von 43% ergäbe sich unter diesen Bedingungen nur ein prädiktiver Wert eines positiven DST von 54%, das heißt, nur jedes zweite abnorme Testergebnis würde eine endogene Depression richtig charakterisieren.

DST bei gesunden Probanden

Zur Anwendung eines biologischen Tests zur Charakterisierung einer diagnostischen Subgruppe wird üblicherweise gefordert, daß der Test eine Spezifität von mindestens 95% bei gesunden Kontrollpersonen besitzt (Büttner et al. 1974). Diese Bedingung war in den Untersuchungen von Carroll et al. zur standardisierten Form des DST bei 70 gesunden Probanden erfüllt, d.h. nur 4% der Kontrollpersonen waren nicht supprimiert (Carroll et al. 1981). Während einige Untersucher diese hohe Spezifität bei Gesunden bestätigten (Tabelle 1), wurde von vielen Autoren eine höhere Rate von abnormen DSTs bei

gesunden Versuchspersonen gefunden. Der Prozentsatz von nicht-supprimierten Kontrollpersonen reicht von 0% bei Charles et al. (1981) bis 15% bei Amsterdam et al. (1982), wobei im Mittel etwa 6% aller untersuchten gesunden Probanden einen abnormen DST aufwiesen. Eigene Untersuchungen an insgesamt 121 Probanden erbrachten 7 bzw. 12% abnorme Testergebnisse (Klein und Seibold 1984; Berger et al. 1984b). Die Ursachen für die uneinheitlichen Ergebnisse des DST bei gesunden Probanden dürften neben methodischen Differenzen der Cortisolbestimmung, Dexamethasondosis, Blutentnahmezeiten und Cortisolgrenzwerten in unterschiedlichen, das HHN-System aktivierenden Faktoren (s.u.) zu finden sein.

DST bei nicht-psychiatrischen Erkrankungen

Zur weiteren Klärung der Spezifität des DST für endogene Depressionen erscheint es notwendig zu untersuchen, wie weit somatische Erkrankungen, die nicht selten mit der Indexerkrankung interferieren, das Testergebnis beeinflussen können. Carroll et al. (1981) weisen bei ihren Empfehlungen zur standardisierten Durchführung des DST bereits auf einige körperliche Erkrankungen als Ausschlußkriterien für den Test hin. Die Autoren betonen die Reagibilität des HHN-Systems auf jede Form von somatischen Stress, so daß jede körperliche Erkrankung einen abnormen DST bedingen könne (Carroll et al. 1976b). Dies wurde unter anderem bei Patienten mit Diabetes mellitus, Myokardinfarkt, Herzvitien, Infektionskrankheiten oder Enzephalomalazien nachgewiesen (Carroll et al. 1981; Connolly und Wills 1969; Finkelstein et al. 1982). Crapo (1979) fand in einem Überblick über die entsprechende Literatur, daß 23% von 320 hospitalisierten oder chronisch körperlich kranken Patienten nach 1 mg DST am darauf folgenden Morgen nicht Cortisol-supprimiert sind. Mehrfach beschrieben wurde die hohe Rate abnormer DSTs bei Patienten mit einer Anorexia nervosa oder anderen Formen der Mangelernährung (Bethge et al. 1970; Doerr et al. 1980; Edelstein et al. 1983;

Tabelle 1. DST-Ergebnisse bei gesunden Kontroll-Personen

Autoren	Dexa- methason- dosis (mg)	Postdexamethason- Blutabnahme	Cortisol- Grenzwerte ($\mu\text{g/dl}$)	Patienten- zahl (gesamt)	Abnormer DST		
					<i>n</i>	%	
Amsterdam et al. 1982	1	16.00	> 5	53	8	15	
Berger et al. 1984b	1 o. 1.5	16.00, 23.00	≥ 5	75	9	12	
Carroll et al. 1981	1	16.00, 23.00	> 5	70	3	4	
Charles et al. 1981	1	16.00	> 5	11	0	0	
Coppen et al. 1983	1	16.00	> 5	79	9	11	
Extein et al. 1982	1	8.00, 16.00, 24.00	> 5	12	1	8	
Graham et al. 1981	2	16.00, 23.00	> 3,6	20	0	0	
Klein und Seibold 1983	1	16.00	> 6	46	3	7	
Peselow et al. 1983	1	16.00	> 5	49	2	3	
Raskind et al. 1982	1	8.00	> 6	15	0	0	
Schatzberg et al. 1983	1	16.00	> 5	31	1	3	
Schlessner et al. 1980	1	8.00	> 5	109	0	0	
Tourigny-Rivard et al. 1981	1	8.00	> 6	20	1	0,5	
Winokur et al. 1982 ^a	1	16.00	> 2 \times df	24	2	8	
					614	39	6,4

^a Postdexamethason-Cortisol-Werte oberhalb der doppelten Standardabweichung der Gesamtstichprobe gelten als nicht supprimiert.

Fichter et al. 1981; Smith et al. 1975). Dabei konnten Doerr et al. (1980) zeigen, daß der Prozeß der Gewichtsabnahme und nicht das Absolutgewicht der entscheidende Faktor für die Aufhebung der Cortisolsuppression darstellt. Aber auch Übergewicht ist in etwa 13% der Fälle mit einem abnormen DST verbunden (Crapo 1979). Endokrinopathien wie Cushing-Syndrom, Adison'sche Erkrankung oder Schilddrüsenfunktionsstörung schließen, ebenso wie Schwangerschaft, Östrogen- oder Cortisontherapie, eine Anwendung des Tests im Rahmen psychiatrischer Fragestellungen aus. An dieser Stelle sei erwähnt, daß eine Vielzahl von Medikamenten, wie Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Meprobamat, Methaqualon oder Methyprelon vermutlich durch eine Beschleunigung des Dexamethason-Metabolismus zu falsch-positiven DST-Resultaten führen können, während hohe Dosen von Benzodiazepinen falsch-negative Ergebnisse bedingen (Carroll et al. 1981; Klein et al. 1984).

DST bei depressiven Erkrankungen

Von Carroll et al. (1976b, 1981) wurde der DST als spezifischer Marker für endogene Depressionen in die Psychiatrie eingeführt. Dies führte zu einer Vielzahl von Untersuchungen, inwieweit ein abnormer DST für eine Subgruppe depressiver Erkrankungen charakteristisch ist, wobei auch andere Klassifikationsschemata als die Dichotomisierung in endogene und nicht-endogene Depressionen angewandt wurden. In Tabelle 2 sind insgesamt 11 Studien an depressiven Patienten aufgeführt, die eine Unterscheidung in endogene und nicht-endogene Depressionen treffen. Drei Autoren finden einen signifikant höheren Prozentsatz abnormer DST-Ergebnisse bei endogenen Depressiven. Faßt man alle Studien zusammen, findet sich ein mittlerer Prozentsatz der nicht supprimierten Patienten mit der Index-Diagnose endogene Depression von 40%, während der Prozentsatz abnormer DST-Ergebnisse bei den nicht-endogenen Depressionsformen 24% beträgt. Bei annähernd allen Studien kamen DSM-III und RDC-Kriterien als operationale Diagnostikverfahren zur Anwendung. Unterteilt man die Patienten nach diesen Kriterien in „primary“ und „secondary depressed“ oder psychotische und nicht-psychotische, ergibt

sich eine signifikant höhere Rate nicht supprimierter Patienten unter den als „primary“ bzw. psychotisch diagnostizierten Depressionen. Dieser Befund wird fast ausnahmslos von den verschiedenen Arbeitsgruppen bestätigt (Tabelle 2b und c). Auffallend ist dabei, daß psychotisch, d.h. schwer Depressive in annähernd 80% der Fälle nicht ausreichend supprimiert sind (Tabelle 2c). Dies spricht für einen Zusammenhang von Schweregrad und Rate abnormer DST-Ergebnisse. So wurde auch von der Mehrzahl der Autoren eine schwerere Ausprägung der Depression bei nicht supprimierten gegenüber supprimierten Patienten gefunden (Davis et al. 1981; Klein et al. 1984; Papacostas et al. 1981; Reus et al. 1982; Rush et al. 1982; Stokes et al. 1976). Voraussetzung für eine solche positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression — etwa gemessen anhand der Hamilton-Depressions-Skala — und den Postdexamethason-Werten bzw. dem Grad der Aktivierung des HHN-Systems scheint ein breites Spektrum unterschiedlicher Depressionsschweregrade in der untersuchten Stichprobe zu sein (von Zerssen et al. 1984). Bei einer eigenen Untersuchung an 45 depressiven Patienten, bei denen schwer endogen Depressive ausgeschlossen waren und neurotisch und endogen Depressive sich nicht wesentlich im Schweregrad unterschieden, fand sich weder eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Selbst- und Fremdbeurteilung des Schweregrades und den Postdexamethason-Werten noch ein Unterschied der Rate nicht supprimierter endogen oder neurotisch-depressiver Patienten (Berger et al. 1982a, 1984a). In einer anderen Studie an 102 psychiatrischen Patienten war der scheinbare differentialdiagnostische Wert von abnormen DST-Ergebnissen nicht mehr zu erkennen, wenn endogen und neurotisch-depressive Patienten gemäß gleichem Schweregrad gepaart und bezüglich der DST-Ergebnisse verglichen wurden (Klein et al. 1984). Dies wurde von einer anderen Arbeitsgruppe an leicht bis mittelschwer endogen und neurotisch Depressiven bestätigt (Peselow et al. 1983).

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dafür, daß nicht eine diagnostische Subgruppe mit einer unzureichenden Cortisolsuppression im DST gekoppelt ist, sondern der Schweregrad der Depression das Ergebnis des DST zu bestimmen scheint. Somit könnten die in einigen Studien gefundenen Unterschiede der Rate abnormer DST-Ergebnisse zwischen

Tabelle 2a. Vergleichende Untersuchungen des DST bei endogen und nicht-endogen depressiven Patienten

Autoren	Dexamethason-dosis (mg)	Postdexamethason-Blutentnahme	Cortisol Grenzwert (µg/dl)	Endogen		Nicht-endogen		χ^2 -Test*
				Patientenzahl	Abnormer DST	Patientenzahl	Abnormer DST	
					n %		n %	
Berger et al. 1982a	1,5	9.00, 15.00, 16.00	≥ 5	20	5 25	19	4 21	n.s.
Berger et al. 1984b	1,5	9.00, 16.00, 23.00	≥ 5	41	16 39	23	4 17	n.s.
	1	9.00, 16.00, 23.00	≥ 5	14	6 43	22	15 68	n.s.
Carroll 1982b	1 o. 2	16.00, 23.00	> 5	215	92 43	100	1 1	$P < 0,0001$
Coppen et al. 1983	1	16.00	> 5	78	63 81	41	20 49	$P < 0,0005$
Coryell et al. 1982	1	8.00, 16.00	> 5	43	9 21	22	12 56	$P < 0,01$
Klein et al. 1984	2	16.00	> 5	59	13 22	28	5 18	n.s.
Peselow et al. 1983	1	16.00	> 5	52	13 25	36	7 19	n.s.
Rabkin et al. 1983	1 o. 2	16.00	> 5	33	6 18	21	3 14	n.s.
Rush et al. 1982	1	16.00	> 4	32	13 41	38	2 5	$P < 0,0005$
Stokes et al. 1976	1	8.00	> 5	21	9 47	38	18 43	n.s.
				608	245 40%	388	91 24	$p < 0,0005$

Tabelle 2b. Vergleichende Untersuchungen des DST bei Patienten mit „primary“ und „secondary depressive disorders“

Autoren	Dexa- methason- dosis (mg)	Postdexamethason- Blutentnahme	Cortisol Grenz- wert (µg/dl)	„Primary“			„Secondary“			χ ² -Test*
				Patienten- zahl	Abnormer DST		Patienten- zahl	Abnormer DST		
					n	%		n	%	
Berger et al. 1982a	1,5	9.00, 15.00, 16.00	≥ 5	36	8	22	9	1	11	n.s.
Brown und Shuey 1980	2	24.00	> 6	49	9	18	49	2	4	P<0,05
Brown und Qualls 1982	2	24.00	> 6	18	9	50	31	2	6	P<0,0005
Carroll et al. 1980a	1	16.00	> 6	62	19	31	10	1	10	n.s.
Coryell et al. 1982	1	8.00, 16.00	> 5	50	22	44	15	0	0	P<0,005
Papacostas et al. 1981	2	8.00, 16.00, 23.00	> 7	20	17	85	16	2	13	P<0,0001
Reus et al. 1982	1	16.00, 23.00	> 5	29	22	91	41	25	61	n.s.
Rush et al. 1982	1	16.00	> 4	58	10	17	12	5	42	n.s.
Schlesser et al. 1980	1	8.00	> 5	146	65	45	42	0	0	P<0,0001
				468	181	39	225	38	17	P<0,0001

Tabelle 2c. Vergleichende Untersuchungen des DST bei psychotisch und nicht-psychotisch depressiven Patienten

Autoren	Dexa- methason- dosis (mg)	Postdexamethason- Blutentnahme	Cortisol Grenz- wert (µg/dl)	<i>Psychotisch</i>			<i>Nicht-psychotisch</i>			χ^2 -Test*
				Patienten- zahl	Abnormer DST		Patienten- zahl	Abnormer DST		
					<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	
Caroff et al. 1983	1	8.00, 16.00, 23.00	> 5	11	9	82	18	10	56	n.s.
Mendlewicz et al. 1982	1 i.m.	16.00	> 5	37	30	81	58	21	36	<i>P</i> <0,05
Rudorfer et al. 1982	1	8.00, 16.00, 23.00	> 5	15	10	67	16	3	19	<i>P</i> >0,01
				63	49	78	92	34	37	<i>P</i> <0,0001

* nicht signifikant (n.s.) = $P > 0,05$

endogen und nicht-endogen Depressiven lediglich eine Folge unterschiedlicher Schweregrade der klinischen Subgruppen darstellen.

DST bei anderen psychiatrischen Erkrankungen

Erste Untersuchungen bei nicht-depressiven psychiatrischen Erkrankungen ergaben sehr niedrige Raten an abnormen DST-Ergebnissen (Tabelle 3; Carroll et al. 1976b; Schlesser et al. 1979). Diese Ergebnisse führten zu der Annahme, daß man maskierte oder larvierte endogene Depressionen, die sich klinisch als eine Reifungskrise, eine Demenz oder als Schmerzsymptomatik darstellen, mittels des DST richtig als endogen-depressiv identifizieren könne. Die Tabelle 3 zeigt, daß in den letzten Jahren jedoch von einer Vielzahl von Arbeitsgruppen abnorme Testergebnisse auch bei nicht-depressiven psychiatrischen Erkrankungen publiziert wurden. Während innerhalb der Gruppe depressiver Erkrankungen Berichte über eine geringe Spezifität des DST für endogene Depressionen auf Unzulänglichkeiten der klinischen Diagnostik zurückgeführt werden könnten, dürfte dies bei Manien, Schizophrenien, Angstneurosen, Zwangsneurosen oder der Alzheimer'schen Erkrankung wohl kaum zutreffen. In einer Übersicht aller bisher vorliegenden Arbeiten zum DST bei depressiven und nicht-depressiven Erkrankungen ergab sich bei etwa 1200 Depressiven eine Rate von 40% nicht supprimierter Patienten, während von 517 nicht-depressiven psychiatrischen Patienten 25% nicht

supprimiert waren. Auch eigene Untersuchungen an 102 Patienten mit dem 2mg DST (Klein et al. 1984) sowie an 186 Patienten mit dem 1mg oder 1.5mg DST (Berger et al. 1984b) brachten annähernd gleichhäufige Raten von nicht supprimierten DSTs bei depressiven und nicht-depressiven psychiatrischen Patienten.

Intervenierende Variable

Die dargestellten diskrepanten Ergebnisse zum DST werfen einerseits die Frage nach der Verursachung dieser Widersprüche zwischen unterschiedlichen Arbeitsgruppen, andererseits auch die Frage nach der Verursachung eines abnormen DST bei ca. 25% aller psychiatrischen Patienten auf. Im folgenden sollen einige mögliche diagnoseunabhängige Ursachen dargestellt werden.

a) Bereits im Methodikteil dieser Arbeit wurde auf die möglichen Fehlerquellen in der *Methodik der Cortisolbestimmung* hingewiesen. Ein standardisierter Cortisol-Grenzwert von etwa $5 \mu\text{g/dl}$ zur Festlegung eines abnormen DST scheint somit wenig sinnvoll. Neben externen und internen Qualitätskontrollen scheint die Ermittlung eines eigenen adäquaten Grenzwertes an einer größeren Stichprobe gesunder Probanden für jedes Labor erforderlich. In eigenen Untersuchungen ergab auch ein höherer Grenzwert von $8 \mu\text{g/dl}$, der nur noch mit 2,7% abnormer DST-Ergebnisse bei 75 gesunden Probanden verbunden war, zwar auch bei psychiatrischen Patienten eine niedrigere

Tabelle 3. Untersuchungen zum DST bei nicht-depressiven psychiatrischen Patienten

Autoren	Dexa- methason- dosis (mg)	Postdexamethason- Blutentnahme	Cortisol- Grenz- wert ($\mu\text{g/dl}$)	Diagnose	Patienten- zahl	Abnormer DST	
						n	%
Berger et al. 1984b	1,5	9.00, 16.00, 23.00	≥ 5	Nicht-depressive psychiatr. Erkrank.	26	4	15
	1	9.00, 16.00, 23.00	≥ 5	Nicht-depressive psychiatr. Erkrank.	52	20	39
Bloodworth 1982	1	8.00, 16.00, 24.00	> 8	Schizophrenien	5	1	20
Carman et al. 1981	1	8.00, 16.00	> 5	Schizophrenien	46	22	48
Carroll et al. 1976b	2	16.00	> 6	Nicht-depressive psychiatr. Erkrank.	30	1	3
Curtis et al. 1982	1	16.00	> 5	Agoraphobien, Angstneurosen	20	3	15
Dewan et al. 1982	1	16.00	> 5	Schizophrenien	20	7	30
Graham et al. 1981	2	16.00	> 4	Manien	50	23	46
Greden et al. 1981	1	16.00	> 5	Schizophrenien	24	2	8
Holsboer et al. 1980	2	16.00	> 5	Schizophrenien u. schizoaffektive Psychos.	9	1	11
Insel et al. 1982	1	8.00, 16.00, 23.00	> 5	Zwangsneurosen	16	6	38
Müller et al. 1983	1	8.00, 16.00	> 5	Alkoholismus	35	6	17
Oxenkrug 1978	1	9.00	> 5	Alkoholismus	10	3	30
Raskind et al. 1982	1	8.00, 16.00, 22.00	< 6	Demenz	15	7	47
Schlesser et al. 1979	1	8.00	> 5	Schizophrenien, Manien	80	0	0
Spar und Gerner 1982	1	16.00	> 5	Demenz	17	9	53
Swartz und Danner 1982	1	8.00, 16.00	> 5	Alkoholismus	43	14	33
Targum et al. 1982	1	16.00	> 5	Nicht-depressive psychiatr. Erkrank.	19	2	11
					517	131	25

Rate nicht supprimierter Tests, jedoch keine höhere Spezifität für endogene Depressionen (Berger et al. 1984b).

b) Mason et al. (1965) konnten nachweisen, daß *Krankenhausaufnahme* zu einer Aktivierung des HHN-Systems führt. Wir fanden in einer DST-Studie (1 mg) an 93 Patienten, daß die Krankenhausaufnahme offensichtlich eine signifikante Zunahme abnormer DSTs — unabhängig von der diagnostischen Zuordnung — bewirkt (von Zerssen et al. 1984; Berger et al. 1984b). Bereits nach 7–10 Tagen des Krankenhausaufenthaltes kommt es zu einer deutlichen Abnahme abnormer Testergebnisse, ohne daß es bereits zu einer klinischen Besserung der psychiatrischen Symptomatik, gemessen mit der Befindlichkeits-Skala (von Zerssen 1976) gekommen ist (Abb. 1). Dieser Befund wurde inzwischen von anderen Arbeitsgruppen bestätigt (Coccora et al. 1983; Haskett et al. 1983).

c) Es wurde bereits erwähnt, daß verschiedene Medikamente über eine Veränderung des Dexamethason-Metabolismus entscheidend das DST-Ergebnis beeinflussen können. Von den meisten Psychopharmaka — trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika sowie Lithium — wurde dies bisher nicht angenommen (Carroll et al. 1981). Inwieweit jedoch Veränderungen der Dosierung, insbesondere ein *Absetzen der Psychopharmaka* — wie etwa das Absetzen von Alkohol (Newsom und Murray 1983; Müller et al. 1983) — zu abnormen Testergebnissen führen können, wurde bisher nicht berücksichtigt. In einer eigenen 1 mg DST-Studie an 93 Patienten ergab sich eine signifikant höhere Rate abnormer DST-Ergebnisse bei Patienten, bei denen Psychopharmaka gleich nach der Aufnahme abgesetzt wurden, im Vergleich zu Patienten, die entweder vor der Aufnahme kein Medikament eingenommen hatten oder ihre Medikation nach der Aufnahme weiter erhielten (Berger et al. 1984a) (Abb. 2).

d) Eine Aktivierung des HHN-Systems durch *Schlafentzug* konnte bereits von Yamaguchi et al. (1978) und Götze (1981)

DST unmittelbar nach Krankenhaus-
aufnahme DST wiederholt nach 7–10 Tagen
Krankenhausaufenthalt
(n = 71)



Abb. 1. Patienten (%) mit einem abnormen DST (Postdexamethason-Plasma-Cortisol $\geq 5 \mu\text{g/dl}$), $P < 0,05$ (MacNemar-Test für abhängige Stichproben, einseitig)

DST nach Absetzen von Psycho-
pharmaka (n=30) oder Alkohol (n=4) DST ohne vorheriges Absetzen von
Psychopharmaka oder Alkohol (n=58)

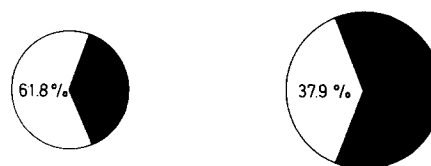


Abb. 2. Patienten mit einem abnormen DST (Postdexamethason-Plasma-Cortisol $\geq \mu\text{g/dl}$); $P < 0,025$ (χ^2 -Test, einseitig)

bei Depressiven anhand der Cortisolausscheidung nachgewiesen werden. Eine Studie zum Effekt von Schlafentzug auf den DST ergab bei zwei von neun gesunden Probanden mit normalen Ausgangs-DST eine Aufhebung der Cortisol-Suppression durch den Entzug des Nachschlafs (Klein und Seibold 1984). Die Untersuchungen von Finkelstein et al. (1982) bei Patienten nach Enzephalomalazie sprechen dafür, daß auch

Störungen des Schlafs eine Aufhebung der Suppression im DST bedingen können.

e) Bei 45 depressiven Patienten zeigte sich, daß nicht suppressierte Patienten in der Woche vor dem DST signifikant mehr an *Gewicht* abgenommen hatten als die suppressierten Patienten (Berger et al. 1982a). Eine daraufhin durchgeführte Studie an 24 gesunden, normgewichtigen Probanden mit zwei normalen Ausgangs-DSTs ergab, daß eine 1000 bis 1300 Kal Diät, verbunden mit einer mittleren Gewichtsabnahme von $1,5 \pm 0,6$ kg pro Woche, bei 9 (37,5%) der Probanden innerhalb von zwei Wochen zu einem abnormen DST führte (Berger et al. 1982b, 1983). Da Appetitlosigkeit mit Gewichtsverlust ein häufiges Phänomen gerade bei endogenen Depressionen ist (Hopkinson 1981), dürfte diesem Zusammenhang große Bedeutung bei der Interpretation der Häufung abnormer Testergebnisse bei endogenen Depressionen zukommen, wie bereits von Targum (1983) bestätigt wurde.

f) Von mehreren Arbeitsgruppen wurde auf das gemeinsame Auftreten von *Suizidalität* und pathologischem DST hingewiesen (Carroll 1982b; Targum et al. 1983). In einer Stichprobe von 93 Patienten, bei denen ein 1 mg DST durchgeführt wurde, waren 11 Patienten wegen eines Suizidversuchs unmittelbar vor der Aufnahme in die Klinik eingewiesen worden. Zehn der 11 Patienten waren nicht suppressiert. Nur einer dieser Patienten litt an einer endogenen Depression (Berger et al. 1983b).

g) Von Carroll et al. (1980b) wurden Daten über die gleichzeitige Analyse von Dexamethason und Cortisol publiziert. Dabei unterschieden sich nicht suppressierte von suppressierten Patienten nicht im *Dexamethason-Plasmaspiegel*. Im Rahmen der 1 mg Studie am Max-Planck-Institut an 93 Patienten wurde

am Morgen nach der Dexamethasongabe in 160 Tests neben Cortisol auch Dexamethason bestimmt. Dabei ergab sich, daß alle Patienten das Dexamethason tatsächlich eingenommen hatten, womit Non-compliance als Fehlerquelle „falsch positiv“ Testergebnisse bei nicht-depressiven Erkrankungen — zumindest in der vorliegenden Studie — auszuschließen ist. Darüberhinaus zeigte sich eine signifikant geringere morgendliche Dexamethason-Plasma-Konzentration bei nicht suppressierten gegenüber suppressierten Patienten ($P < 0,0001$, *U*-Test). Cortisol und Dexamethason korrelierten signifikant negativ miteinander ($r_s = -0,44$, $P < 0,001$; Spearman-Rangkorrelation). Die Abb. 3 demonstriert, daß oberhalb eines Grenzwertes von etwa 200 ng/dl nur vier von 31 Patienten einen nicht suppressierten Cortisolwert aufweisen, während sich unter diesem Grenzwert die Verteilungen von suppressierten und nicht suppressierten Patienten nicht deutlich unterscheiden. Dies legt den Schluß nahe, daß interindividuelle Differenzen der Dexamethason-Resorption und des Metabolismus, zumindest beim 1 mg DST, das Testergebnis entscheidend beeinflussen. Auch Meikle et al. (1975) fanden bei Patienten mit Verdacht auf ein Cushing-Syndrom Unterschiede in den Dexamethason-Plasmaspiegeln und forderten deshalb die gleichzeitige Bestimmung von Cortisol und Dexamethason, um etwa falsch-negative Befunde durch einen ungewöhnlich hohen Dexamethasonspiegel auszuschließen. Bei Untersuchungen an gesunden ermittelten sie eine morgendliche Dexamethason-Plasma-Konzentration von über 200 ng/dl als für eine ausreichende Cortisol-Suppression erforderlich. Auch aus den eigenen Untersuchungen ergibt sich die Konsequenz, daß nur der Nachweis eines morgendlichen Dexamethason-Plasmaspiegels von > 200 ng/dl eine zu niedrige Dexamethason-

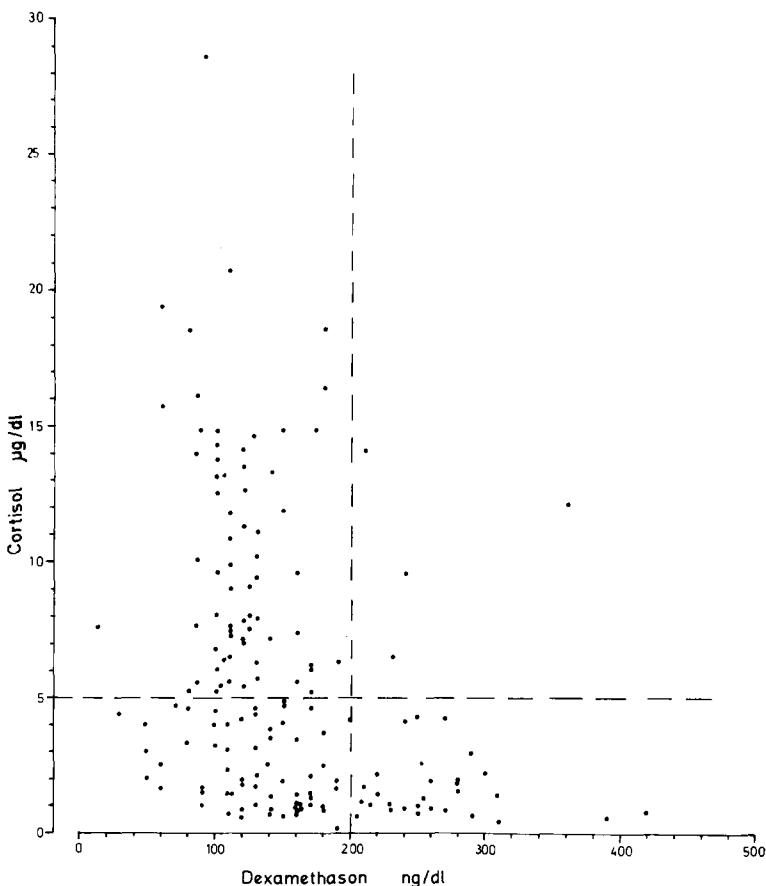


Abb. 3. Serum-Dexamethason Konzentration (9.00) und höchste Plasma-Cortisol Konzentration (9.00, 16.00 oder 23.00) nach 1 mg Dexamethason in 160 Tests an 93 psychiatrischen Patienten unterschiedlicher Diagnose

Plasma-Konzentration als Ursache eines abnormen DST ausschließt.

Schlußfolgerungen

Der DST ist innerhalb eines knappen Jahrzehnts zum umfangreichsten untersuchten biologischen Test in der Psychiatrie geworden. Aufgrund der vorliegenden Literatur sowie der dargestellten eigenen Ergebnisse kann zusammenfassend festgestellt werden: Die Empfehlung, den Dexamethason-Suppressions-Test routinemäßig als diagnostisches Instrument einzusetzen, war verfrüht. Es erscheint weitgehend gesichert, daß der DST kein spezifischer Marker für endogene Depressionen ist. Auch nach Minimierung methodischer Fehlerquellen bei der Cortisolbestimmung durch umfangreiche externe und interne Qualitätskontrollen, Festlegung eines laboreigenen Cortisolgrenzwertes aufgrund von Studien an gesunden Probanden und Einführung von operationalen Diagnostikkriterien läßt sich eine Spezifität des DST für endogene Depressionen nicht sichern. Dies stellt auch die Annahme einer spezifischen, sich durch einen Hypercortisolismus widerspiegelnden, limbisch-hypothalamischen Dysfunktion als pathogenetische Grundlage bei endogenen Depressionen in Frage.

Was besagt nun aber ein abnormer DST bei einem psychiatrischen Patienten? Wie die Zusammenhänge von abnormen Testergebnissen mit Suizidalität, Krankenhausaufnahmestress und Schweregrad depressiver Erkrankungen verdeutlichen, ist der DST offenbar ein Indikator für innerpsychische Erregung und „Distress“. Dieser Zusammenhang, obwohl von Carroll et al. negiert, ist naheliegend, da einerseits der DST eine Aktivierung des HHN-Systems widerspiegelt, andererseits in einer Vielzahl von Untersuchungen der aktivierende Einfluß von psychischem Streß auf das HHN nachgewiesen wurde (Übersicht bei Berger 1983). In diesem Sinne dürften auch der Effekt von Schlafentzug und des Absetzens sedierender Medikamente auf den DST zu verstehen sein.

Diese Zusammenhänge deuten die Möglichkeit an, den DST als Indikator für psychische Erregung oder Distress zu nutzen. Dem stehen jedoch die folgenden Beobachtungen entgegen: *Erstens* steht der Test in engem Zusammenhang mit der Ernährungssituation. Eine auch nur kurzfristige katabole Stoffwechsellaage scheint über eine Aktivierung des HHN-Systems zu abnormen DST-Ergebnissen zu führen. *Zweitens* führen auch andere körperliche Streßfaktoren, wie somatische Erkrankungen, aber auch Entzugssymptome nach Absetzen von Medikamenten bzw. Alkohol zur Aufhebung der Suppression im DST. *Drittens* haben neuere, bereits dargestellte Untersuchungen Zweifel an der Annahme aufkommen lassen, der DST sei ein guter Indikator für Hypercortisolismus. Während der 2mg DST offenbar häufig falsch negative Befunde ergibt (Asnis et al. 1981), führen der 1,5mg und besonders der 1mg DST zu einer hohen Rate falsch positiver Befunde (Berger et al. 1982a, 1984b). Insbesondere bei Anwendung von nur 1mg Dexamethason scheint die Dexamethasonpharmakinetik das Testergebnis entscheidend zu bestimmen.

Bezüglich der in letzter Zeit propagierten Empfehlungen, den DST als Verlaufskriterium und prognostisches Kriterium bei depressiven Erkrankungen zu nutzen (Greden et al. 1983; Holsboer et al. 1982), gelten die gleichen Einschränkungen. Es wird von den Autoren angenommen, daß bei depressiven Patienten eine Normalisierung des DST einer klinischen Besserung vorausgehe und ein abnormes Testergebnis bei klinischer

Besserung mit einer hohen Rezidiv-Gefahr einhergehe. Doch ist auch bei diesen Untersuchungen zu vermuten, daß intervenierende Variable wie die Dexamethason-Resorption und -Clearance, Gewichtsschwankungen, Schlafstörungen oder Änderungen der Medikation neben situativen Belastungen das DST-Ergebnis bestimmen. Somit scheint auch hier die Anzahl der zu kontrollierenden intervenierenden Variablen einer sinnvollen Interpretation und damit einer praktischen Anwendung des Tests entgegenzustehen.

Weitere grundlegende Untersuchungen zum Zusammenhang von Aktivitätsgrad des HHN-Systems und den Ergebnissen unterschiedlicher DST-Verfahren sind zur Beantwortung der Frage notwendig, inwieweit der Test überhaupt im Rahmen klinischer-psychiatrischer Fragestellungen als Indikator für einen Hypercortisolismus angewendet werden kann, oder inwieweit nach validen Maßen für eine gesteigerte Aktivität des HHN-Systems gesucht werden muß. Die dargestellten methodischen Probleme bei der klinischen Anwendung des DST dürften exemplarisch Schwierigkeiten verdeutlichen, die bei der Prüfung auch anderer potentieller biologischer Marker für psychopathologische Zustandsbilder von Bedeutung sein dürften.

Literatur

- Akiskal HS, Tashjian R (1983) Affective disorders: II. Recent advances in laboratory and pathogenetic approaches. *Hosp Community Psychiatry* 34: 822–830
- Amsterdam JD, Winokur A, Caroff SN, Conn J (1982) The dexamethasone suppression test in outpatients with primary affective disorder and healthy control subjects. *Am J Psychiatr* 139: 287–291
- Asnis GM, Sachar EJ, Halbreich U, Nathan S, Ostrow L, Halpern FS (1981) Cortisol secretion and dexamethasone response in depression. *Am J Psychiatr* 138: 1218–1221
- Baldessarini RJ, Finklestein S, Aranag GW (1983) The predictive power of diagnostic tests and the effect of prevalence of illness. *Arch Gen Psychiatr* 40: 569–573
- Berger M (1983) Neuroendokrinologie der Angst. In: Strian F (Hrsg) *Angst. Grundlagen und Klinik*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 71–85
- Berger M, Doerr P, Lund R, Bronisch T, von Zerssen D (1982a) Neuroendocrinological and neurophysiological studies in major depressive disorders: Are there biological markers for the endogenous subtype? *Biol Psychiatr* 17: 1217–1242
- Berger M, Krieg JC, Pirke KM (1982b) Is the positive dexamethasone test in depressed patients a consequence of weight loss? *Neuroendocrinol Lett* 4: 177
- Berger M, Doerr P, von Zerssen D (1983) Influence of weight loss on the dexamethasone suppression test. *Arch Gen Psychiatr* 40: 585–586
- Berger M, Pirke KM, Doerr P, Krieg JC, von Zerssen D (1984a) Ist der Dexamethason-Suppressions-Test ein brauchbares Instrument für die psychiatrische Differentialdiagnostik. In: Hopf A, Beckmann H (Hrsg) *Forschungen zur biologischen Psychiatrie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 173–182
- Berger M, Pirke KM, Doerr P, Krieg J-C, von Zerssen D (1984b) The limited utility of the dexamethasone suppression test for the diagnostic process in psychiatry. *Br J Psychiatr* (im Druck)
- Bethge H, Nagel AM, Solbach HG, Wiegelmann W, Zimmermann H (1970) Zentrale Regulationsstörung der Nebennierenrindenfunktion bei der Anorexia nervosa. *Mater Med Nordmark* 22: 204–214
- Bloodworth RC (1982) The use of the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of catatonic stupor. *Int J Psychiatr Med* 12: 93–101
- Blumer D, Roth T, Heilbronn M (1981) Biological markers for depression in chronic pain. *Am Psychiatr Assoc 134th Annual Meeting, New Research Abstract* 38

- Brown A, Qualls CB (1982) Pituitary-adrenal assessment in identifying subtypes of depression. *Psychopharmacol Bull* 18:3, 84–86
- Brown A, Shuey I (1980) Response to dexamethasone and subtypes of depression. *Arch Gen Psychiatr* 37:747–751
- Brown WA, 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 Psychiatr* 136:543–547
- Büttner H, Hansert E, Stamm D (1974) Auswertung, Kontrolle und Beurteilung von Meßergebnissen. In: Bergmeyer HU (Hrsg) *Methoden der enzymatischen Analyse*, Band 1. Verlag Chemie, Weinheim, S 339–422
- Carman JS, Wyatt ES, Hall KR (1981) Dexamethasone suppression test: predictor of thymoleptic response in catatonic, paranoid, and schizoaffective patients. *Neuroendocrinol Lett* 3:122
- Caroff S, Winokur A, Rieger W, Schweizer E, Amsterdam J (1983) Response to dexamethasone in psychotic depression. *Psychiatr Res* 8:59–64
- Carroll BJ (1976) Limbic system-adrenal cortex regulation in depression and schizophrenia. *Psychos Med* 38:106–121
- Carroll BJ (1982a) Clinical applications of the dexamethasone suppression test for endogenous depression. *Pharmacopsychiatry* 15:19–24
- Carroll BJ (1982b) The dexamethasone suppression test for melancholia. *Br J Psychiatr* 140:292–304
- Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J (1976a) Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatr* 33:1039–1043
- Carroll BJ, Curtis GC, Mendels J (1976b) Neuroendocrine regulation in depression. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch Gen Psychiatr* 33:1051–1058
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Haskett RF, James NM, Steiner M, Tarika J (1980a) Diagnosis of endogenous depression. Comparison of clinical, research and neuroendocrine criteria. *J Affective Disord* 2:177–194
- Carroll BJ, Schroeder K, Mukhopadhyay S, Greden JF, Feinberg M, Ritchie J, Takira J (1980b) Plasma dexamethasone concentrations and cortisol suppression response in patients with endogenous depression. *J Clin Endocrinol Metab* 51:433–437
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James NM, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E (1981) A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatr* 38:15–22
- Charles G, Vandewalle J, Meunier JC, Wilmotte J, Noel G, Fossoul C, Mardens Y, Mendlewicz J (1981) Plasma and urinary cortisol levels after dexamethasone in affective disorders. *J Affective Disord* 3:397–406
- Coccora EF, Prudic J, Rothpearl A, Nurnberg HG, Davis KL (1983) The effect of hospitalization on the DST. Abstrakt 82; Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry, New York
- Connolly CK, Wills MR (1969) Plasma “cortisol” levels in right and left ventricular failure. *J Clin Pathol* 22:598–601
- Coppen A, Abou-Saleh M, Milln P, Metcalfe M, Harwood J, Bailey J (1983) Dexamethasone suppression test in depression and other psychiatric illness. *Br J Psychiatr* 142:498–504
- Coryell W, Gaffney G, Burkhardt PE (1982) DSM-III melancholia and the primary-secondary distinction: A comparison of concurrent validity by means of the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatr* 139:120–122
- Crapo L (1979) Cushing's Syndrome: A review of diagnostic tests. *Metabolism* 28:955–977
- Crumley FE, Clevenger J, Steinfink D, Oldham D (1982) Preliminary report on the dexamethasone suppression test for psychiatrically disturbed adolescents. *Am J Psychiatr* 139:1062–1064
- Curtis GC, Cameron OG, Neese RM (1982) The dexamethasone suppression test in panic disorder and agoraphobia. *Am J Psychiatr* 139:1043–1046
- Davis KL, Hollister LE, Mathe AA, Davis BM, Rothpearl AB, Faull KF, Hsieh JJK, Barchas JD, Berger PA (1981) Neuroendocrine and neurochemical measurements in depression. *Am J Psychiatr* 138:1555–1562
- Dewan MJ, Pandurangi AK, Boucher ML, Levy BF, Major LF (1982) Abnormal dexamethasone suppression test results in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatr* 139:1501–1503
- Doerr P, Fichter M, Pirke KM, Lund R (1980) Relationship between weight gain and hypothalamic pituitary adrenal function in patients with anorexia nervosa. *J Steroid Biochem* 13:529–537
- Edelstein CK, Roy-Byrne P, Fawzy FI, Dornfeld L (1983) Effects of weight loss on the dexamethasone suppression test. *Am J Psychiatr* 140:338–341
- Extein J, Rosenberg G, Pottash ALC, Gold MS (1982) The dexamethasone suppression test in depressed adolescents. *Am J Psychiatr* 139:1617–1619
- Fichter M, Pirke KM, Doerr P, Lund R (1981) Effect of behaviour therapy on weight gain, behaviour attitude, and endocrine parameters in anorexia nervosa. In: Perris C, Struwe G, Jansson B (eds) *Biological psychiatry (Bio-Medical Press)* Elsevier, Amsterdam, pp 1051–1054
- Finklestein S, Benowitz LI, Baldessarini RJ, Arana GW, Levine D, Woo E, Bear D, Moya K, Stoll AL (1982) Mood, vegetative disturbance, and dexamethasone suppression test after stroke. *Ann Neurol* 12:463–468
- Graham PM, Booth J, Boranga G, Galhenage S, Myers CM, Teoh CL, Cox IS (1981) The dexamethasone suppression test in mania. *J Affective Disord* 4:201–221
- Greden JF, Kronfol Z, Gardner R, Feinberg M, Carroll B (1981) Neuroendocrine evaluation of schizoaffectives with the dexamethasone suppression test. In: Perris C, Struwe G, Jansson B (eds) *Proceedings of the III World Congress of Biological Psychiatry*, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, p 461
- Greden JF, Gardner R, King D, Grunhaus L, Carroll BJ, Kronfol Z (1983) Dexamethasone suppression tests in antidepressant treatment of melancholia. *Arch Gen Psychiatr* 40:493–500
- Götze U (1981) Untersuchung psychologischer, physiologischer und biochemischer Wirkungen des therapeutischen Schlafentzugs bei endogen depressiver Patienten. Inaugural Dissertation der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelmsuniversität, Münster
- Haskett RF, Athanasios PZ, Albala AA, Carroll BJ (1983) DST performance during first 48 hours of admission. Abstrakt 100; Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry, New York
- Holsboer F, Bender W, Benkert O, Klein HE, Schmauss M (1980) Diagnostic value of dexamethasone suppression test in depression. *Lancet* 27:706
- Holsboer F, Liebl R, Hofschuster E (1982) Repeated dexamethasone suppression test during depressive illness. *J Affective Disord* 4:93–101
- Hopkinson G (1981) A neurochemical theory of appetite and weight changes in depressive states. *Acta Psychiatr Scand* 64:217–225
- Insel TR, Kalin NH, Guttman LB, Cohen RM, Murphy DL (1982) The dexamethasone suppression test in patients with primary obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 6:153–160
- Kalin NH, Risch SC, Janowsky DS, Murphy DL (1981) Use of the dexamethasone suppression test in clinical psychiatry. *J Clin Psychopharmacol* 1:64–69
- Klein HE (1983) Der Dexamethason-Hemm-Test: Ein biologischer Marker? In: Wolfersdorf G, Straub R, Hole G (Hrsg) *Depressiv Kranke in der psychiatrischen Klinik — zur Therapie und Praxis der Diagnostik und Therapie*. Ciba-Geigy GmbH — Medizin Verlag, Wehr/Baden, S 282–292
- Klein HE (1984) The dexamethasone suppression test in psychiatry: Myth and realities. In: Burrows GD, Werry JS (eds) *Advances in human psychopharmacology—research annual*, Volume IV. Jai Press, New York, (im Druck)
- Klein HE, Seibold B (1984) DST in healthy volunteers and after sleep deprivation. (im Druck)
- Klein HE, Bender W, Mayr H, Niederschweiberer A, Schmauss M (1984) Biological markers, diagnostic instruments and rating scales in drawing homogenous samples for psychiatric research. *Br J Psychiatr* (im Druck)
- Mason JW, Sachar EJ, Fishman JR, Hamburg DA, Handlon JH (1965) Corticosteroid responses to hospital admission. *Arch Gen Psychiatr* 13:1–8

- Mcallister TW, Ferrell RB, Price TR, Neville MB (1982) The dexamethasone suppression test in two patients with severe depressive pseudodementia. *Am J Psychiatr* 139: 479–481
- Meikle AW, Lagerist LG, Tyler FH (1975) Pituitary-adrenal suppressibility in Cushing's syndrome: Dexamethasone metabolism and plasma levels. *J Lab Clin Med* 86: 474–478
- Meltzer HY, Fang VS (1983) Cortisol determination and the dexamethasone suppression test. *Arch Gen Psychiatr* 40: 501–505
- Mendlewicz J, Charles G, Franckson JM (1982) The dexamethasone suppression test in affective disorders: Relationship to clinical and genetical subgroups. *Br J Psychiatr* 141: 464–470
- Müller N, Klein HE, Ackenheil M, Bondy B, Fichter M, Kapfhammer H, May F (1983) Biologische Korrelate bei Alkoholismus. AGNP-Symposium Abstrakte, S 62, Nürnberg
- Newsom G, Murray N (1983) Reversal of dexamethasone suppression test nonsuppression in alcohol abusers. *Am J Psychiatr* 140: 353
- Nuller JL, Ostroumova MN (1980) Resistance to inhibiting effect of dexamethasone in patients with endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 61: 169–177
- Oxenkrug GF (1978) Dexamethasone test in alcoholics. *Lancet* 7: 795
- Papacostas Y, Fink M, Lee J, Irwin P, Janson L (1981) Neuroendocrine measures in psychiatric patients: Course and outcome with ECT. *Psychiatr Res* 4: 55–64
- Peselow ED, Goldring N, Fieve RR, Wright R (1983) The dexamethasone suppression test in depressed outpatients and normal control subjects. *Am J Psychiatr* 140: 245–247
- Rabkin JG, Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Puig-Antich J (1983) The dexamethasone suppression test with mildly to moderately depressed outpatients. *Am J Psychiatr* 140: 926–927
- Raskind M, Peskind E, Rivard MF (1982) Dexamethasone suppression test and cortisol circadian rhythm in primary degenerative dementia. *Am J Psychiatr* 139: 1468–1471
- Reus VJ, Joseph MS, Dallman MF (1982) ACTH levels after the dexamethasone suppression test in depression. *N Engl J Med* 360: 238–239
- Rudorfer MV, Hwu H-G, Clayton PJ (1982) Dexamethasone suppression test in primary depression: Significance of family history and psychosis. *Biol Psychiatr* 17: 41–48
- Rush J, Giles DE, Roffwarg HP, Parker CR (1982) Sleep EEG and dexamethasone suppression test findings in outpatients with unipolar major depressive disorder. *Biol Psychiatr* 17: 327–341
- Schatzberg AF, Rothschild AJ, Stahl JB, Bond TC, Rosenbaum AH, Lofgren SB, MacLaughlin RA, Sullivan MA, Cole JD (1983) The dexamethasone suppression test: Identification of subtypes of depression. *Am J Psychiatr* 140: 88–91
- Schlesser MA, Winokur G, Sherman BM (1979) Genetic subtypes of unipolar primary depressive illness distinguished by hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Lancet* i: 739–741
- Schlesser MA, Winokur G, Scherman BM (1980) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness. Its relationship to classification. *Arch Gen Psychiatr* 37: 737–743
- Smith SR, Bledsoe T & Chhetri MK (1975) Cortisol metabolism and the pituitary-adrenal axis in adults with protein-caloric malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 43–52
- Spar IE, Gerner R (1982) Does the dexamethasone suppression test distinguish dementia from depression. *Am J Psychiatr* 139: 238–240
- Stokes PE, Stoll PM, Mattson MR, Sollod RN (1976) Diagnosis and psychopathology in psychiatric patients resistant to dexamethasone. In: Sachar EJ (ed) *Hormones, behaviour and psychopathology*. Raven Press, New York, pp 225–229
- Swartz CM, Dunner FJ (1982) Dexamethasone suppression testing of alcoholics. *Arch Gen Psychiatr* 39: 1309–1312
- Targum SD (1983) Reported weight loss and the dexamethasone suppression test. *Psychiatr Res* 9: 173–174
- Targum SD, Byrnes SM, Sullivan AC (1982) Subtypes of unipolar depression distinguished by the dexamethasone suppression test. *J Affective Disord* 4: 21–27
- Targum SD, Rosen LR, Capodanno AE (1983) The dexamethasone suppression test in suicidal patients with unipolar depression. *Am J Psychiatr* 140: 877–879
- Tourigny-Rivard M-F, Raskind M, Rivard D (1981) The dexamethasone suppression test in an elderly population. *Biol Psychiatr* 16: 1177–1184
- Winokur A, Amsterdam J, Caroff S, Snyder PJ, Brunswick D (1982) Variability of hormonal response to a series of neuroendocrine challenges in depressed patients. *Am J Psychiatr* 139: 39–44
- Wood WG, Bauer M, Marschner L (1980) An external quality control survey (EQCS) for serum cortisol. *J Clin Chem* 18: 183–192
- Yamaguchi N, Maeda K, Kuromaru S (1978) The effects of sleep deprivation on the circadian rhythm of plasma cortisol levels in depressive patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 32: 479–487
- von Zerssen D, unter Mitarbeit von Köller DM (1976) *Die Befindlichkeitsskala*. Beltz, Weinheim
- von Zerssen D, Berger M, Doerr P (1984) Neuroendocrine dysfunction in subtypes of depression. In: Shah NS, Donald AG (eds) *Psychoneuroendocrine dysfunction in psychiatric and neurological illnesses*. Plenum Publ. Co, New York, pp 357–382

Eingegangen am 21. März 1984