

## CAPITOLUL 4

### Stadiul actual în biologia tulburărilor afective

*Annette Gjerris*

#### INTRODUCERE

Încă din antichitate au existat dezbateri mai mult sau mai puțin înflăcărâte privind natura și existența unei patogeneze biologice a depresiei.

În timpurile noastre, cercetarea biologică a depresiei a început în prima jumătate a anilor '50, când ipoteza aminică a fost luată în discuție pe baze empirice.

Actualmente, propunerea patogenezei biologice a depresiei se bazează pe următoarele:

1. Caracteristica simptomelor, semnelor și evoluției bolii. Aceasta înseamnă prezența unor simptome, precum gura uscată, tulburări de somn, tulburări ale ritmului circadian, variații anuale ale tulburărilor și, adesea, absența factorilor precipitanți.

2. Descoperirea efectului antidepresiv al imipraminei și inhibiția recaptării presinaptice a aminelor biogene a condus la ipoteza aminică a depresiei (1 - 3).

3. Rezultatele studiilor de adopțiune și pe gemeni indică o înaltă concordanță privind depresia la gemenii monozigoti și o rată mai înaltă a depresiei și suicidului în familiile cu depresie (4).

Cercetările privind fundamentul biologic al depresiei pot fi împărțite grosier în patru părți, deși unele dintre ele se suprapun în parte:

1. Cercetarea focalizată pe disfuncțiile posibile în sistemul aminic cuprinzând măsurarea concentrației aminelor sau metabolizilor în fluidele corpului și cercetarea existenței disfuncționalităților în sistemul receptor și influențele posibile ale psihotropelor în funcționarea receptorilor.

2. Cercetarea privind disfuncțiile endocrine incluzând măsurarea dinamică a hormonilor și măsurarea concentrațiilor lor în fluidele organismului.

3. Cercetarea modificărilor cronobiologice ale pacienților depresivi.

4. Cercetarea unor factori genetici utilizând diferite modele genetice, cum ar fi modelul locusului autosomal unic sau la linkage-ului markerilor în tulburările afective.

#### AMINELE ÎN DEPRESIE

Descoperirea faptului că rezerpina ar putea provoca depresia și descoperirea imipraminei și inhibitorilor monoaminoxidazei, ca având un efect antidepresiv, a condus la ipoteza aminică. Această ipoteză în forma sa cea mai simplă sugerează că numărul de amine disponibil la nivelul spațiului sinaptic este redus în timpul depresiei și crescut în timpul maniei. Au fost inițiate programe ample de cercetare în scopul verificării acestei ipoteze.

S-au întreprins studii referitoare la concentrația aminelor biogene: noradrenalina (NA), serotonina (5-HT) și dopamina (DA) sau mai degrabă, asupra metabolitului lor principal,

cercetând sângele, urina, lichidul cefalorahidian și creierul post-mortem. În efortul de a rafina ipoteza originară aminică, s-a sugerat existența unor subtipuri de depresie diferind în funcție de aminele implicate.

## SEROTONINA

Celulele cerebrale ale căror corpuri celulare conțin cantitatea cea mai mare de serotonină sunt localizate în nucleii rafeului din encefal. Proiecțiile neuronale sunt răspândite abundant în alte regiuni incluzând cortexul, septul, hipocampusul și diferiți nuclei talamici. Serotonină (5-HT) exercitând un efect inhibitor, pare să joace un rol modulator în sistemul nervos central, iar depleția sa este corelată cu activarea sau dezinhibiția unei mari varietăți de comportamente.

Dincolo de cunoașterea noastră privind antidepresivele clasice, care ar avea efect în blocarea recaptării sinaptice a 5-HT, numeroase evidențe susțin implicarea 5-HT în depresie. Efectul 5-HT asupra simptomelor și semnelor relevante pentru depresie poate fi listat după cum urmează: scăderea funcției 5-HT se pare că este corelată cu dispoziția depresivă, anxietate și insomnie. În plus, o disfuncție 5-HT poate fi corelată cu o disfuncție sexuală, creșterea sensibilității la durere și creșterea temperaturii corporale (observații sugestive pentru depresie). În cercetarea biologică clinică, încercările de a verifica ipoteza 5-HT au fost inconsistente. Astfel, studiile privind concentrația metabolitului serotoninei, acidul 5-hidroxi-indolacetic (5-HIAA) în LCR au arătat nivelele crescute, scăzute sau normale comparativ cu martorii (5, 6). Discrepanța în aceste rezultate poate fi datorată numeroaselor capcane în măsurarea 5-HIAA în LCR, precum și gradientului excesiv rostro-caudal și faptului că antidepresivele triciclice reduc nivelele 5-HIAA în LCR (7).

Susținând ipoteza 5-HT, anumite studii au raportat nivele, scăzute ale triptofanului liber plasmatic la pacienții depresivi. Se consideră predictiv pentru rezultatul tratamentului cu triptofan, o rată scăzută între triptofan și amino-acizii neutrii (8).

A treia abordare în studiul funcției 5-HT în depresie a fost măsurarea captării serotoninei și legării imipraminei pe plachetele sanguine la pacienții depresivi. În anumite studii, captarea 5-HT a fost găsită scăzută la depresivi din cauza scăderii numărului locusurilor de captare. A existat un grad mare de suprapunere între grupuri și nu a existat o corelație semnificativă cu severitatea depresiei; în plus, numărul locusurilor de captare nu a revenit la normal după remisia clinică (10).

Ar trebui menționat ca disfuncția la nivelul locusului presinaptic de recaptare ar conduce la o creștere a cantității de 5-HT în spațiul sinaptic! În unicul stadiu în care a fost măsurată serotonină în LCR în depresie (6), 5-HT a fost găsită crescută la pacienții depresivi față de martori.

Referitor la legarea imipraminei pe plăcuțele sanguine, rezultatele sunt inconsistente și o trecere în revistă (10) concluzionează că problemele metodologice pot explica în mare parte scăderea legăturii imipraminei la pacienții depresivi.

## NORADRENALINA

Neuronii ce conțin NA sunt organizați în nuclee distinct funcțional și anatomic din trunchiul cerebral. Funcția globală NA nu este încă clară, însă s-a sugerat că principalul rol al ei este de a descrește rata descărcărilor spontane ale neuronilor, crescând astfel responsivitatea lor la stimulii externi.

De-a lungul ultimilor 30 de ani, studiile asupra sistemului NA s-au comutat de la măsurarea concentrațiilor metabolitului său major, 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG) în fluidele organismului, la o măsurare mai dinamică, cum ar fi diferitele teste și măsurări ale funcțiilor receptorilor.

Într-o trecere în revistă a rolului NA în tulburările afective, Siever (11, 12) conchide că dovezile actuale nu susțin ipoteza unei scăderi uniforme a NA în fluidele organismului. Aceste concluzii sunt susținute în continuare de Gjerris (5, 7, 13, 14) cu privire la concentrațiile NA și a metabolitului său major MHPG în LCR și în studiile dinamice măsurând răspunsul NA în plasmă în timpul hipoglicemiei induse insulinic (15). La fel la nivelul receptorului, în studiile pe receptorii  $\alpha$  și  $\beta$ , rezultatele au fost contradictorii cu unele rapoarte sugerând o creștere a sensibilității unor receptori și o scădere a altora în depresie (12).

## DOPAMINA

Dopamina (DA) se găsește în concentrațiile cele mai mari în regiunea nigrostriată și implicarea sa în tulburările de mișcare este strâns corelată cu aceste arii. Sistemul mezo-limbic și mezo-cortical dopaminergic joacă un rol major în sistemul așa-numit de facilitare a comportamentului. În plus, există sistemul tuberoinfundibular influențând hormonul de creștere și eliberarea prolactinei. Anumite dovezi susțin teoria că există un aport de serotonină în neuronii DA, dar nu și viceversa. Aceste rezultate subliniază necesitatea abandonării simplei ipoteze aminice în favoarea unei formulări mai elaborate (16).

Rolul DA în tulburările afective a fost aproape complet negat. În orice caz, nivele scăzute de acid homovanil-mandelic (HVA) în LCR - principalul metabolit al DA - au fost propuse ca predictive pentru un răspuns clinic favorabil în depresie (17). De asemenea, antagonistul DA, bromcriptina a fost legat de un efect antidepresiv. Răspunsul antidepresiv la bromcriptină nu a fost însă găsit corelat semnificativ cu concentrațiile HVA în LCR dinaintea tratamentului. În unele studii aceste rezultate nu au fost confirmate (5). La fel ca pentru 5-HIAA, un gradient excesiv rostro-caudal pentru HVA poate justifica această lipsă de acord (7). Simptome de tipul delirului sunt considerate a fi corelate cu o hiperfuncție în sistemul dopaminergic și concentrații înalte ale HVA în LCR. Gjerris și colab. în 1987 (14) au raportat nivele crescute ale DA în LCR la pacienții depresivi severi.

O trecere în revistă a studiilor aminelor în lichidul cerebral (LCR) în depresii.

Tabelul 4.1. Studiile de bază comparând concentrațiile din LCR ale 5-HIAA, HVA și MHPG la pacienții depresivi și martori (1966 - 1987).

Neurotransmițător	Nr. de studii	Schimbări în depresie
5-HIAAA	8	↗
	1	↗
	15	★
HVA	4	↗
	1	↗
	13	★
MHPG	2	↗
	1	↗
	9	★

(Gjerris, 1988) ↗ = nivel scăzut; ↘ = nivel crescut; « = diferență nesemnificativă.

Trecând în revistă literatura și incluzând numai studiile cuprinzând pacienții cu *depresie majoră* se obțin următoarele rezultate:

Tabelul 4.2. Studiile de bază comparând concentrația metaboliților aminici la pacienții cu depresie majoră cu martori.

Neurotransmițător	Nr. de studii	Schimbări în depresia majoră
5-HIAA	1	↗
	1	↘
	7	★
HVA	3	↘
	6	★
	7	★
MHPG	7	★
	1	↗

(Gjerris, 1988) ↗ = crescut; ↘ = nivel scăzut; ★ = diferență nesemnificativă.

Cu excepția noradrenalinei (NA), concentrația aminelor biogene a fost raportată doar în puține studii.

Tabelul 4.3. Studiile de bază comparând NA, A (adrenalina), 5-HT și DA la pacienții depresivi și martori.

Amina	Nr. de studii	Schimbări în depresie
NA	5	★
A	2	↘
5-HT	1	↗
DA	1	↗

(Gjerris, 1988) ↗ = crescut; ↘ = nivel scăzut; ★ = diferență nesemnificativă.

Aceste rezultate par să confirme că, concentrațiile LCR ale NA, aparent nu sunt afectate în depresie, în timp ce ar exista tulburări ale concentrațiilor 5-HT, DA și A din LCR.

Deși multe studii susțin ipoteza unei implicații a anumitor amine biogene în biologia depresiei, noi nu am reușit să identificăm o disfuncție specifică într-unul dintre sistemele aminice ca patogenic pentru depresie. Teoria existenței unui subgrup de depresii specific unei amine nu a câștigat suport atât în cercetarea biologică a depresiei, cât și în experiența clinică cu noi antidepressive specific inhibitoare a recaptării 5-HT.

În viitoarele cercetări, noi va trebui să abandonăm modelul foarte simplist și, cu o mai mare amploare, să luăm în considerare complexitatea și interacțiunile diferitelor sisteme de neurotransmițători, incluzând atât aminele, cât și peptidele cerebrale.

## HORMONII ȘI PEPTIDELE ÎN DEPRESIE

Funcțiile hormonilor și aminelor sunt strâns legate. Astfel, diferite teste de stimulare și măsurători bazale ale hormonilor sunt măsurători indirecte ale funcției aminelor în măsura în care reflectă funcția hormonală din propria perspectivă. Deoarece perturbările hormonale pot conduce la modificări ale dispoziției, o investigație ulterioară a acestui domeniu este absolut relevantă. Următoarele paragrafe dau o vedere de ansamblu a rezultatelor testelor hormonale cele mai frecvent evaluate în relație cu depresia.

### 1. TESTUL DE SUPRESIE LA DEXAMETAZONĂ (TSD)

Din practica clinică este bine cunoscut că dezvoltarea unei simptomatologii depresive sau maniacale este în relație cu tratamentul cu steroizi.

De asemenea, un spectru larg de simptome depresive au fost asociate cu sindromul lui Cushing. Încă de la sfârșitul anilor '70, mai multe studii au arătat o frecvență mare a non-supresiilor la TSD la pacienții cu depresie endogenă comparativ cu voluntarii sănătoși sau pacienții cu schizofrenie, în timp ce alții nu au fost capabili să confirme aceste rezultate (19, 20). Astfel, testul a fost introdus ca un posibil instrument diagnostic, care ar trebui să ne permită să diferențiem depresia de alte tulburări psihiatrice și, în plus, să ne ajute spre o subdivizare a stărilor depresive (21).

Într-o trecere în revistă a literaturii (21) a fost calculată sensibilitatea, adică rata adevăraților pozitivi la TSD (tabelul 4.4) și specificitatea, adică rata adevăraților negativi, rata non-supresorilor în alte grupuri decât grupul index (tabelul 4.5).

Tabelul 4.4. Sensitivitatea TSD în depresia majoră

Grupul	Nr. pacienți	Sensitivitate %
Adulți	4 463	43,1
< 18 ani	205	33,7
> 60 ani	183	64,5
Depresivii bipolari	110	38,0
Endogen versus melancolic	583	50,2
Depresie cu psihoză	150	67,3
Toate depresiile majore	5 111	44,1

(Dupa Arana și colab. 1985).

Tabelul 4.5. Specificitatea TSD în depresia majoră față de alte diagnostice

Diagnosticul de comparație	Numărul de pacienți	Specificitate %
Normali	1 130	92,8
Normali + pacienți nepsihiatrici	1 269	91,3
Alte tulburări psihiatrice, altele decât depresia majoră	1 207	76,5*

\* Datorită joasei specificități < 70% din manie, psihoze acute și demențe.  
(după Arana și colab. 1985).

Deși pare să existe o corelație semnificativă pozitivă între severitatea depresiei măsurată prin scorul total la Scala de Depresie Hamilton și nivelul plasmatic al cortisolului postdexametason, această corelație poate fi la fel de bine în legătură cu itemii descriind nivelul anxietății (22). Oricum, în acest studiu nici un coeficient de corelație nu depășește valoarea de 0,42.

Existența factorilor nespecifici de depresie (tabelul 4.6) care sunt acum cunoscuți a influența rezultatul testului, trebuie considerată în relație cu interpretarea rezultatelor. Relativa specificitate joasă când se testează depresie majoră comparativ cu alte grupuri psihiatrice (precum distimia, demența, psihozele acute) reduce valoarea testului ca instrument diagnostic.

La fel, TSD pare să fie limitat în abilitatea lui de a prezice rezultatul tratamentului din momentul ce nu s-a găsit o diferență semnificativă între rezultatul favorabil al tratamentului cu antidepresive în grupul non-supresorilor comparativ cu grupul supresorilor.

Tabelul 4.6. Factori influențând rezultatul TSD în depresie

Factori clinici	Stresul nespecific Boli medicale acute Tulburări endocrine Scădere ponderală Tulburări de somn Vârsta > 60 ani
Factori farmacologici	Alcool Barbiturice Anticonvulsivante Sevrăjul la antidepresive
Factori tehnici	Complianța la dexametazona și condiții de eșantionare Aplicarea tehnicii

## 2. FUNCȚIA TIROIDIANĂ ÎN DEPRESIE

Tulburările mentale asociate cu disfuncțiile tiroidiene sunt adesea descrise. Astfel s-a considerat dar nu s-a putut dovedi că disfuncția tiroidiană este mai frecvent întâlnită la pacienții psihiatrici, indiferent de diagnosticul lor, decât la populația generală.

A fost descrisă disfuncția tiroidiană la unii pacienți de depresie majoră. A fost raportată o reducere a secreției pe 24h a tirotropinei (TSH) și a secreției nocturne a TSH. Pe lângă

aceasta, răspunsul subnormal al TSH la administrarea intravenoasă a tirotropin-releasing hormon (TRH) la pacienții depresivi a fost găsit în mai multe studii. În general, 25 - 30% dintre pacienții cu depresie endogenă prezintă o applatizare a sensibilității răspunsului TSH-lui (23). Aceste rezultate prin ele însele sugerează prezența hipotiroidismului. Totuși, nu acesta pare să fie cazul, deoarece majoritatea pacienților depresivi, la care applatizarea răspunsului TSH a fost demonstrat, au fost găsiți ca eutiroidieni (24).

Aplatizarea răspunsului TSH-ului este întâlnită în alte grupe psihiatrice decât depresia, precum pacienții borderline, bărbații alcoolici (25%) și în manie (25). Mai mult, alți factori, cum ar fi hipercortizolemia, vârsta înaintată, sexul și unele medicamente afectează hormonii tiroidieni. Pe aceste baze trebuie să concluzionăm că mecanismele legate de funcția tiroidiană și depresie sunt necunoscute, testul de stimulare TRH-TSH este de valoare puțin semnificativă privind clasificarea diagnostică. Pe de altă parte Kirkegaard (26) sugerează că applatizarea poate fi de valoare prognostică în predicția riscului de recădere.

### 3. RĂSPUNSUL HORMONULUI DE CREȘTERE (GH) LA HIPOCALCEMIE ȘI CLONIDINA ÎN DEPRESIE

Mai multe grupe (27 - 31) au raportat o applatizare a răspunsului GH-ului la clonidina în depresie. Cu toate acestea, în alte studii (32, 33) această constatare nu a putut fi replicată. Toate studiile sunt caracterizate de includerea unui număr restrâns de pacienți.

Testul nu este specific depresiei și mecanismul nu este clar pentru a justifica sensibilitatea scăzută la clonidină a pacienților depresivi, deși a fost sugerată o disfuncție a receptorilor postsinaptici  $\alpha$ -2-adrenergici. Numeroase sisteme de neurotransmițători, precum peptidul NPY, adrenalina, dopamina și, la fel, cortisolul sunt implicate în reglare. Pentru moment nu este posibil să se ajungă la o concluzie clară (34).

### 4. SECREȚIA DE MELATONINĂ

Deși secreția melatoninei este influențată de NA și, în câteva studii, secreția nocturnă a melatoninei a fost găsită mai scăzută la pacienții depresivi, totuși, din nou, numeroase variabile nespecifice depresiei influențează secreția de melatonină, iar într-un studiu în care multe dintre aceste variabile au fost controlate comparativ la depresivi și normali, nu s-au găsit diferențe între aceste două grupe (34).

### 5. STUDII ASUPRA PEPTIDELOR DIN LCR ÎN DEPRESIE

Coexistența aminelor și peptidelor în neuroni, cunoașterea mecanismelor fiziologice legate de peptide și dezvoltarea tehnicilor capabile să măsoare concentrațiile peptidelor în LCR și creier au condus la un număr de studii în care o varietate de peptide au fost măsurate în LCR la depresivi și loturi de control (tabelul 4.7). În relație cu testul GH și TSD datele despre concentrațiile scăzute ale somatostatinei și crescute ale corticotropin releasing factor în LCR par cele mai interesante. Privitor la TRH, două studii nu au arătat, totuși, rezultate consistente (5).

Tabelul 4.7. Numărul total al studiilor despre peptidele din LCR la depresivi și loturi de control (1982 - 1987)

Peptide	Număr de studii	Schimbări în neurotransmițători în depresie
Somatostatina	5	↘
VIP	1	↘
AVP	2	↘
CRF	2	↗
CCK	3	↔
Bombesina	1	↔
β-endorfina	2	↔
TRH	1	↘

(după Gjerris 1988)

VIP = Vasoactive intestinal polypeptide;

AVP = vasopressine;

CRF = corticotropin-releasing factor;

CCK = Cholecystokinine

TRH = Thireotropin-releasing factor.

## GENETICA ȘI TULBURĂRILE AFECTIVE

Ereditatea pare să fie un factor important în susceptibilitatea la tulburarea maniaco-depresivă și s-au făcut multe eforturi pentru a identifica componenta genetică. Totuși, studiile pe gemeni (35) și de adopțiune (4, 36) nu au fost capabile de a elucida modul de transmitere. În ciuda acestui fundal, un larg număr de studii de "linkage" au fost întreprinse. A fost sugerat că o singură alela dominantă pe cromozomul X, strâns legată de proto- și deutero-discromartopsia sau de glucozo-6-fosfatdehidrogenaza pot explica transmiterea genetică a pacienților bipolari și a acelor cu tulburări depresive înrudite (37,38). Cu toate acestea, unii loci implicați sunt departe de a aparține cromozomului X la care un linkage pare puțin probabil (4), iar date evidente arată că legătura dintre tulburarea vederii colorate și tulburarea afectivă periodică nu se verifică totdeauna (39).

Într-un studiu genetic pe populația Amish, Egeland (40) găsește o transmisie dominantă autosomală și un linkage a tulburării bipolare și unipolare cu brațul scurt al cromozomului 11. Această constatare nu a fost replicată în altă populație, nici chiar în studiul de urmărire a populației originare Amish (41), în care informații adiționale asupra indivizilor au fost disponibile.

Totuși, rezultatele studiilor de adopțiune și pe gemeni ne lasă sentimentul că noi căutăm loci greșiți sau cromozomi nepotriviți. (Pentru mai multe amănunte vezi capitolul Genetica și nosologia actuală a tulburărilor afective de dr. Vraști).



## CONCLUZII

Deși numeroase evidențe susțin existența unui factor genetic relevant pentru patogeneza depresiilor și deși par să existe disfuncții ale sistemelor aminelor biogene, nu au fost obținute rezultate care să verifice aceste ipoteze. Totuși, dovezile sunt clare și insuccesul nostru trebuie atribuit unui mod simplist de gândire și unei tehnologii inadecvate de care dispunem astăzi.

În cercetarea viitoare în biologia depresiei apare necesară studierea intensă a complexității sistemului neurotransmițătorilor și a interacțiunilor dintre sisteme, iar eforturile ar trebui canalizate și asupra studiilor longitudinale.

Noile tehnici, imageria cerebrală, metodele de măsurare a funcțiilor receptorilor și biologia moleculară, pot laolaltă cu un mod mai puțin reduționist de a vedea caracterul disfuncțiilor, să ne ajute să obținem răspunsurile de care avem nevoie.

## Bibliografie

1. **Schildkraut JJ.** The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965: 122 : 509 - 522.
2. **Coopen A.** The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967: 113: 1237 - 1264.
3. **Lapin IP, Oxenkrug GF.** Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1969: I: 132 - 136.
4. **Gershon ES, Berrettini W, Nurnberger Jr J, Goldin LR.** Genetics of affective illness. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press 1987: 481 - 489.
5. **Gjerris A.** Baseline studies on transmitter substances in cerebrospinal fluid in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988: 78 (suppl 346).
6. **Gjerris A, Stub Sørensen A, Rafaelsen OJ, Werdelin L, Alling C, Linnoila M.** 5-HT and 5-HIAA in cerebrospinal fluid in depression. *J Affect Disord* 1987: 12: 13 - 22.
7. **Gjerris A, Werdelin L, Gjerris F, Sørensen PS, Rafaelsen OJ, Alling C.** CSF-amine metabolites in depression, dementia and in controls. *Acta Psychiatr Scand* 1987: 75: 619 - 628.
8. **Møller SE.** Tryptophan to competing amino acids ratio in depressive disorder: relation to efficacy of antidepressive treatments. *Acta Psychiatr Scand* 1985: 72 (suppl 325).
9. **Meltzer HY, Lowy MT.** The serotonin hypothesis of depression. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press 1987: 513 - 526.
10. **Møllerup ET, Plenge E.** Imipramine binding in depression and other psychiatric conditions. *Acta Psychiatr Scand* 1988: 78: (suppl 345): 61 - 68.
11. **Siever LJ, Davis KL. Overview:** Toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 1985: 142: 1017 - 1031.
12. **Siever LJ.** Role of noradrenergic mechanisms in the etiology of the affective disorders. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press 1987: 493 - 504.

13. Gjerris A, Rafaelsen OJ, Christensen NJ. CSF-adrenalinelow in "somatizing depression". *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75: 516 - 520.
14. Gjerris A, Werdelin L, Rafaelsen OJ, Alling C, Christensen NJ. CSF dopamine in depression: CSF dopamine, noradrenaline and their metabolites in depressed patients and in controls. *J Affect Disord* 1987; 13: 279 - 286.
15. Gjerris A, Rafaelsen OJ, Christensen NJ. Adrenaline in endogenous depression. *Clin Physiol* 1981; 1 (suppl 1): 98 - 101.
16. Jimerson DC. Role of dopamine mechanisms in the affective disorders. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press 1987: 505 - 511.
17. Åberg-Wistedt A, Wistedt B, Bertilsson L. Higher CSF levels of HVA and 5-HIAA in delusional compared to nondelusional depression. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 925 - 926.
18. Ågren H, Terenius L. Hallucinations in patients with major depression. Interactions between CSF monoaminergic and endorphinergic indices. *J. Affect Disord* 1985; 9: 25 - 34.
19. Dam H, Mellerup ET, Rafaelsen OJ. The dexamethasone suppression test in depression. *J Affect Disord* 1985; 8: 95 - 103.
20. Caroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 15 - 22.
21. Arana GW, Baldessarini RJ, Ornstein M. The dexamethasone suppression test for diagnosis and prognosis in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 1193 - 1205.
22. Meador-Woodruff JH, Greden JF, Grunhaus L, Haskett RF. Severity of depression and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation: identification of contributing factors. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 364 - 371.
23. Loosen PT, Prange AJ Jr. Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 405 - 416.
24. Prange AJ Jr., Loosen PT. Some endocrine aspects of affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 29 - 34.
25. Prange AJ Jr., Garbutt JC, Loosen PT. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in affective disorders. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Raven Press 1987: 629 - 636.
26. Kirkegaard C. The thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology* 1981; 6: 189 - 212.
27. Matussek N, Ackenheil M, Hippus H, et al. Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiatry Res* 1980; 2: 25 - 36.
28. Boyer P, Schaub C, Pichot P. Growth hormone response to clonidine test in depressive states. *Neuroendocrinol Lett* 1982; 4: 178.
29. Checkley SA, Glass IB, Thompson C, Corn T, Robinson P. The GH response to clonidine in endogenous as compared to reactive depression. *Psychol Med* 1984; 14: 773 - 777.
30. Ansseau M, V Grenckell R, Cerfontaine JL, et al. Neuroendocrine evaluation of catecholaminergic neurotransmission in mania. *Psychiatry Res* 1987; 22: 193 - 206.

31. **Dolan RJ, Calloway SP.** The human growth hormone response to clonidine: relationship to clinical and neuroendocrine profile in depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 772 - 774.
32. **Katona CLE, Theodorou AE, Davies SL,** et al. Platelet binding and neuroendocrine responses in depression. In: Deakin JFW, ed. *The biology of depression*, pp. 121 - 136. Gaskell, Lodon. 1986.
33. **Matussek N.** Catecholamines and mood: Neuroendocrine aspects. *Neuroendocrinology* 1988; 8: 141 - 182.
34. **Thompson C, Franey C, Arends J, Checkley SA.** A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 260 - 265.
35. **Bertelsen A, Harvald B, Hauge M.** A danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry* 1977; 130: 330 - 351.
36. **Mendlewics J, Rainer JD.** Adoption study supporting genetic transmission in manic depressive illness. *Nature* 1977; 268: 327 - 329.
37. **Mendlewics J, Linkowski P, Guroff JJ, V Praag HM.** Color blindness linkage to bipolar manic-depressive illness: New evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1442 - 1447.
38. **Mendlewics J, Linkowski P, Wilmotte J.** Linkage between glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and manic-depressive psychosis. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 337 - 342.
39. **Gershon ES, Mendlewics J, Gastpar M,** et al. A collaborate study of genetic linkage of bipolar manic-depressive illness and red/green colorblindness. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 61: 319 - 338.
40. **Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL,** et al. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987; 325: 783 - 787.
41. **Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland JA,** et al. Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11 p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nature* 1989; 342: 238 - 243.