

Article original

**RELATION ENTRE LE TEST DE SUPPRESSION A LA DEXAMETHASONE
ET LA VARIATION CONTINGENTE NEGATIVE
CHEZ DES PATIENTS DEPRIMES MAJEURS**

H. MANTANUS¹, M. ANSSEAU², J.J. LEGROS³ et M. TIMSIT-BERTHIER¹

¹Laboratoire de neurophysiologie clinique et de psycho-pharmacologie; ²Unité de psychiatrie biologique et de psychopharmacologie; ³Unité de psycho-neuro-endocrinologie, Université de Liège, Liège, Belgique

(Reçu le 26-1-1987; accepté le 9-4-1988)

Résumé – Les résultats obtenus à l'aide de deux tests, l'un neuro-endocrinien, le test de suppression à la dexaméthasone (DST), et l'autre neurophysiologique, la variation contingente négative (VCN), ont été comparés chez 61 sujets souffrant de dépression majeure, parmi lesquels 29 étaient non supprimeurs à la DST et 32 étaient supprimeurs à la DST. Le problème était de savoir s'il existait des corrélations entre ces deux tests et si la connaissance de certaines dysrégulations de l'axe hypothalamo-hypophysaire-cortico-surrénalien était susceptible de faire mieux comprendre les modifications observées au niveau de la VCN, de l'analyse spectrale de l'EEG et du temps de réaction.

Nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence significative des différents paramètres de la VCN chez nos deux groupes de sujets mais nous avons relevé l'existence de corrélations entre le taux de cortisol plasmatique et, d'une part la pente de la VCN ($r = -0,34$, $P < 0,03$) et d'autre part la longueur du temps de réaction ($r = 0,45$, $P < 0,01$). Par ailleurs, certaines corrélations entre variables électrophysiologiques (amplitude de la VCN et réactivité du rythme alpha d'une part, amplitude de la négativité post-impérative et pourcentage de l'activité bêta d'autre part) sont observées chez les sujets supprimeurs uniquement. Ces résultats permettent de conclure à l'intérêt complémentaire des deux méthodes.

test à la dexaméthasone / VCN / dépression

Summary – Relationship between dexamethasone suppression test and contingent negative variation in major depressive patients. We tried to relate two different indexes sensitive to the perturbations induced by major depression: the Dexamethasone Suppression Test or DST (Carroll, 1982) and the Contingent Negative Variation (CNV). The question was whether abnormalities in cortisol levels, following dexamethasone would enlight the modifications observed in CNV parameters and other electrophysiological indexes (EEG spectrum, reaction time). In 61 major depressive patients, 29 being DST-non-suppressors, we calculated differences in electrophysiological variables according to DST suppression or not, but we were not able to evidence significant differences between the groups. However, there were correlations between log-transformed levels of cortisol and on the one hand, CNV slope ($r = -0.34$, $P < 0.03$) and on the other hand, reaction time ($r = 0.45$, $P < 0.01$). Correlations between electrophysiological variables appeared in the sole suppressors group (e.g. CNV amplitude and alpha rhythm reactivity; post-imperative variation and percent beta of the EEG spectrum). These results underline the complementary aspect of the two methods.

dexamethasone suppression test / CNV / depression

Introduction

La dépression associée aux troubles de l'humeur et du comportement plusieurs altérations des fonctions biologiques. De nombreuses études neurophysiologiques, neuropharmacologiques et neuro-endocriniennes réalisées à ce jour chez les déprimés ont mis en évidence certaines anomalies, souvent réversibles lors de l'application de traitements antidépresseurs. Nous nous sommes intéressés à deux de ces niveaux fonctionnels, l'un neuro-endocrinien, en rapport avec l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien, l'autre, neurophysiologique, en rapport avec les activités fronto-corticales enregistrées lors d'une tâche motrice simple.

Ce double point de vue se base sur les résultats obtenus d'une part avec le test à la dexaméthasone, dont l'application à la population des déprimés a révélé une absence de freination du cortisol plasmatique chez environ 50% des cas (Carroll *et al.*, 1981), caractérisant ainsi un groupe « non supprimeur » ou « haut sécréteur » présentant une hyperactivité hypothalamo-cortico-surrénalienne associée à une plus grande sévérité des troubles dépressifs (Reus, 1982). D'autre part, l'étude des potentiels liés aux événements et en particulier la variation contingente négative (VCN) a révélé des modifications de certains paramètres électrophysiologiques compatibles avec les récentes hypothèses neurochimiques, en particulier celles qui se basent sur la covariation de l'amplitude de la VCN avec des mesures sanguines du métabolisme catécholaminergique (Schoenen *et al.*, 1985; Timsit-Berthier *et al.*, 1986). Il paraît donc vraisemblable que les perturbations neuro-endocriniennes et hormonales traduites par la non-suppression lors du test à la dexaméthasone soient associées à certaines modifications des indices neurophysiologiques, et l'étude de la VCN semble tout indiquée pour vérifier cette hypothèse, puisque l'on connaît sa sensibilité aux conditions psychopathologiques (revue in Roth *et al.*, 1986). Dans un contexte dépressif en particulier, on a pu relever la présence d'amplitudes anormales, soit trop faibles, soit trop élevées (Marchot, 1986), s'accompagnant d'une ou plusieurs des anomalies suivantes : prolongation de la durée, absence de la composante P300 précédant la VCN, allongement du temps de réaction (TR) après la VCN (Timsit-Berthier *et al.*, 1984).

Le but de ce travail est donc de vérifier, auprès d'un groupe de patients déprimés majeurs ayant subi un test à la dexaméthasone, si des anomalies plus importantes ou plus fréquentes de la VCN et des paramètres associés (P300, TR) sont trouvées chez les patients haut sécréteurs.

Méthodes

Sujets

Soixante et un patients hospitalisés à l'Unité de psychopharmacologie de l'Hôpital universitaire de Liège, parmi lesquels 25 hommes et 36 femmes, âgés de 19 à 74 ans (âge moyen : $48,7 \pm 12$). Tous ont fait l'objet d'un examen médical complet et étaient en bonne santé physi-

que au moment de l'étude. Le diagnostic de dépression majeure a été réalisé sur la base des critères de Spitzer *et al.* (1978). Au moment de l'étude, ces patients étaient sans traitement pharmacologique depuis 2 semaines environ.

Test à la dexaméthasone

La procédure adoptée est celle décrite par Carroll *et al.* (1981). Une prise orale de 1 mg de dexaméthasone a eu lieu à 23 h la veille du test, et a été suivie d'une prise de sang le lendemain à 16 h. Le critère de non-suppression était un taux de cortisol plasmatique supérieur à 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Ce seuil a été déterminé par les travaux de Carroll cités plus haut, et correspond au rapport optimum des courbes de sensibilité et de spécificité du test. Le dosage du cortisol a été effectué par radio-immuno-essai, selon la méthode mise au point par Sulon *et al.* (1978).

Enregistrement de la VCN

La VCN a été enregistrée dans la semaine même du test à la dexaméthasone. Le paradigme expérimental comportait un stimulus avertisseur sonore de 1 000 Hz, d'une durée de 50 msec (S1), suivi 1 sec plus tard par une série d'éclairs lumineux présentés à une cadence de 18 par sec (S2). Le sujet, qui gardait les yeux fermés, devait alors appuyer sur un bouton-poussoir en forme de poire, de manière à éteindre la lumière. La séance comportait 48 essais dépourvus d'artéfacts oculaires, et l'intervalle inter-essais variait aléatoirement entre 7 et 25 sec.

Analyse de la VCN

Les signaux, recueillis sur une dérivation Cz-A1 avec une constante de temps de 5 sec, faisaient l'objet d'une analyse informatisée (PDP 11/40) comportant un échantillonnage à 64 points par sec et un moyennage sur 48 essais. Les détails de cette méthode ont déjà fait l'objet d'une publication (Timsit-Berthier *et al.*, 1979). Les paramètres utilisés dans cette étude étaient les suivants :

- l'amplitude de la VCN, évaluée entre 800 et 1 000 msec après S1 par rapport à la ligne de base enregistrée 1 sec avant S1. En fonction de valeurs normatives définies lors d'une étude internationale où des sujets de contrôle ont été comparés avec des patients psychiatriques au cours d'un protocole identique à celui-ci (Timsit-Berthier *et al.*, 1984), trois classes d'amplitudes ont été définies : les *amplitudes faibles*, inférieures à 11 μV ; les *amplitudes normales*, entre 11 et 22 μV ; les *amplitudes élevées*, supérieures à 22 μV . Etant donné la variabilité des amplitudes, on a cherché une mesure de la VCN qui évalue son développement plutôt que le maximum atteint par rapport à la ligne de base. La *pente* de la VCN semble répondre à cette exigence, puisqu'elle mesure de manière relative l'accroissement de négativité entre les parties précoce et tardive de la VCN. Elle est calculée comme la pente de l'ajustement linéaire entre les voltages moyens des zones de 500 à 700 msec (VCN précoce) et de 800 à 1 000 msec après S1 (VCN tardive) : pour une description détaillée de cet indice, on se référera à Timsit-Berthier *et al.* (1979) ;
- la *durée* de la VCN était appréciée par l'importance de la négativité post-impérative, c'est-à-dire la différence entre le voltage dans l'intervalle allant de 500 à 700 msec après S2 et l'amplitude atteinte avant S2. Pour disposer d'une mesure relative, nous avons envisagé le *rapport entre les voltages postimpératif et préimpératif*, dont le critère de normalité a été fixé à 0,70, les mesures d'amplitude étant exprimées en valeur absolue. Ainsi les VCN qui présentaient des valeurs plus petites ou égales à 0,69 étaient-elles considérées comme prolongées, celles pour qui le rapport excédait cette valeur étaient considérées comme normales. La composante P300 du potentiel évoqué par S1 a également été retenue : son amplitude était mesurée comme le

minimum de la déflexion positive suivant S1 (moyenne de 3 points d'échantillonnage), et deux classes de potentiels ont été définies selon la présence ou l'absence d'une amplitude positive à cet endroit;

— enfin, on a mesuré le *temps de réaction* à la suite de S2, avec une précision de 625 msec; sa durée était considérée comme normale jusqu'à 300 msec. Deux autres classes reprenaient les temps de réaction lents (entre 300 et 500 msec) et très lents (plus de 500 msec).

Simultanément à l'enregistrement de la VCN on procédait à l'analyse spectrale de l'EEG recueilli par un montage bipolaire P3-P4, avec une constante de temps de 0,3 sec, ceci à la fois pendant l'intervalle de 1 sec précédant la VCN et dans l'intervalle S1-S2. Un algorithme de Fourier permettait d'obtenir la répartition de l'énergie spectrale dans chacune des principales bandes de fréquence (bêta, alpha, thêta et delta) et d'évaluer leur réactivité par la différence des pourcentages enregistrés avant la VCN, c'est-à-dire au repos, et durant la tâche elle-même.

Traitement des données

Les mesures du cortisol après dexaméthasone et des différents paramètres de la VCN et du spectre ont fait l'objet d'analyses statistiques (logiciel BMDP, 1983). D'une part, on a comparé les valeurs moyennes des différents paramètres électrophysiologiques dans les groupes supprimeurs et non supprimeurs, par des tests T de Student pour échantillons indépendants. D'autre part, des tableaux ont été constitués afin d'évaluer la répartition et de calculer pour chacune la valeur du χ^2 . Enfin, on a calculé des coefficients de corrélation entre les différentes variables dans chacun des groupes. Les taux de cortisol ont fait l'objet d'une transformation logarithmique destinée à leur conférer une distribution normale, et des corrélations ont été calculées sur l'ensemble des sujets qui présentaient une valeur dosable.

Résultats

Test à la dexaméthasone

Après dexaméthasone, 29 patients ont présenté un taux de cortisol plasmatique supérieur au seuil de $5 \mu\text{g}/\text{dl}$, soit 48% du groupe. Parmi ceux-ci se trouvaient 15 hommes et 14 femmes, avec un âge moyen de $49,5 \text{ ans} \pm 10,4$ qui ne différait pas significativement de celui des bas sécréteurs ($46,4 \text{ ans} \pm 12,7$). Il faut noter que chez ces derniers, on trouvait 9 individus seulement sur 32, pour lesquels le taux de cortisol était dosable, c'est-à-dire supérieur à $0,2 \mu\text{g}/\text{dl}$.

Paramètres électrophysiologiques

Le Tableau I présente les valeurs moyennes et les écart types des différentes mesures, réparties en fonction du caractère supprimeur ou non supprimeur des individus. Les comparaisons ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes, qu'il s'agisse des paramètres de la VCN ou du Spectre de l'EEG.

Le Tableau II montre la répartition qualitative des variables en fonction des critères de normalité définis plus haut : un certain nombre de déprimés de chaque groupe

Tableau I. Comparaison des moyennes des différentes variables électrophysiologiques selon la répartition des résultats au test à la dexaméthasone. Le nombre total de patients était de 61. Les 29 sujets présentant un taux de cortisol supérieur à 5 µg/dl constituent les «non-suppresseurs» ou «haut excréteurs».

<i>Paramètres électrophysiologiques</i>	<i>Suppresseurs</i>	<i>Non-suppresseurs</i>	<i>Comparaison par T-test</i>
Amplitude de la P300 (µV)	1,6 ± 10,6	2,3 ± 7,9	NS
Amplitude de la VCN (µV)	- 15,7 ± 9	- 12,8 ± 8,9	NS
Pente de la VCN	0,019 ± 0,013	0,016 ± 0,017	NS
Rapport <u>négativité postimpérative</u> négativité préimpérative	0,60 ± 0,68	0,50 ± 8,87	NS
Durée du temps de réaction (msec)	475 ± 203	505 ± 219	NS
Spectre de l'EEG: % bêta	32,7 ± 5,4	34,9 ± 5,9	NS
% alpha	39,8 ± 8,4	37,8 ± 6,3	NS
% thêta	12,6 ± 2,2	12,9 ± 4	NS
% delta	14,9 ± 5,1	14,4 ± 3,6	NS
Réactivité de l'alpha	+ 2,3 ± 3	+ 2,5 ± 2,9	NS

Tableau II. Répartition des anomalies électrophysiologiques en fonction de la réponse au test à la dexaméthasone et valeurs du χ^2 associé.

		<i>Total</i>	<i>Suppresseurs</i>	<i>Non-suppresseurs</i>	χ^2
Amplitude de la VCN	Faible	23	11	12	0,8 (NS)
	Normale	28	15	13	
	Ample	10	6	4	
Durée de la VCN	Normale	29	15	14	0,1 (NS)
	Prolongée	32	17	15	
P300	Présent	42	22	20	0,0 (NS)
	Absent	19	10	9	
TR	Normal	15	7	8	2,3 (NS)
	Lent	25	16	9	
	Très lent	21	9	12	

présentent des valeurs normales des différents paramètres, et de plus, les anomalies se répartissent de la même manière dans les deux groupes, puisque aucune des valeurs du χ^2 n'atteignent le seuil de signification. Il n'existe donc aucune association préférentielle entre la réaction au test à la dexaméthasone et l'apparition d'anomalies au niveau électrophysiologique.

Relations entre le taux de cortisol et les autres variables

En ce qui concerne l'âge, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre cette variable et le taux de cortisol après dexaméthasone (le coefficient de Pearson était égal à $-0,03$ dans le groupe bas excréteur).

Des corrélations significatives ont été trouvées, d'une part entre le cortisol et la pente de la VCN (Fig. 1) et d'autre part entre le cortisol et le temps de réaction (Fig. 2). Ces corrélations associent aux taux de cortisol les plus élevés les VCN à pente faible et les temps de réaction les plus longs; ces relations prennent en compte aussi bien les individus présentant un cortisol dosable mais inférieur à $5 \mu\text{g/ml}$ (9 individus) que les individus à taux élevé.

Relations entre variables électrophysiologiques

Certaines relations semblent exister au sein du groupe bas sécréteur alors qu'on ne les trouve pas dans l'autre groupe: ainsi le rapport des voltages postimpératif/préimpératif de la VCN est-il négativement corrélé avec le pourcentage de rythmes bêta du spectre ($r = -0,39$, $P = 0,02$) chez les bas sécréteurs tandis que le coefficient trouvé chez les haut sécréteurs n'est pas du tout significatif ($r = 0,01$, $P = 0,96$). De même, on trouve entre l'amplitude de la VCN et la réactivité de l'alpha (calculée comme la différence entre le pourcentage d'alpha au repos et le pourcentage pendant la VCN) une corrélation positive ($r = 0,39$, $P = 0,05$) qui n'existe pas chez les haut sécréteurs

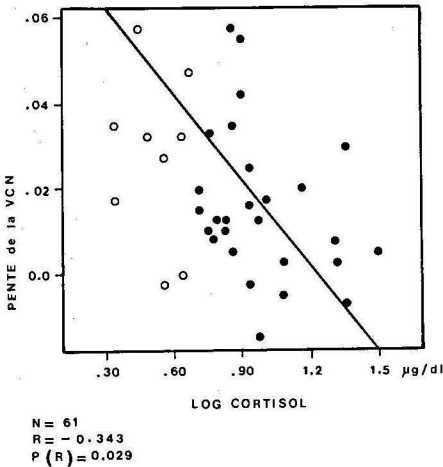


Fig. 1. Corrélation entre le taux de cortisol après dexaméthasone et la pente de la VCN, chez tous les patients qui révélaient un taux de cortisol dosable, qu'ils soient bas sécréteurs (cercles vides) ou haut sécréteurs (cercles pleins).

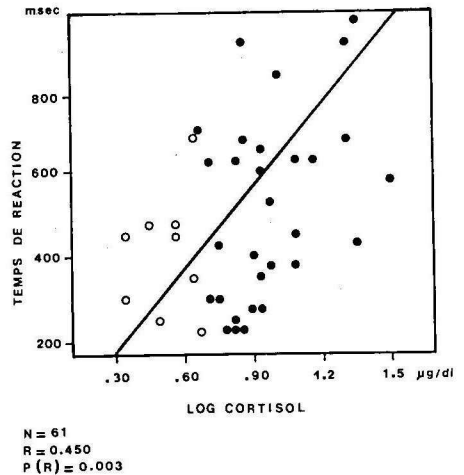


Fig. 2. Corrélation entre le taux de cortisol après prise de dexaméthasone et le temps de réaction mesuré à la suite de la VCN, chez les mêmes sujets que ceux de la Fig. 1

($r = 0,04$, $P = 0,83$). De tels contrastes indiquent la possibilité de régulations neurophysiologiques différentes selon les conditions pathologiques, comme le montrait une étude comparant les relations entre la VCN et le spectre de l'EEG chez des sujets de contrôle et des personnes présentant des troubles névrotiques modérés (Mantanus *et al.*, 1981).

Il faut noter qu'on trouve encore d'autres relations entre les variables de la VCN et celles du spectre de l'EEG, mais celles-ci ne différencient pas les deux groupes, soit parce que les coefficients ne sont pas significatifs, soit parce que les corrélations vont dans le même sens. Ces aspects ne seront toutefois pas développés dans le cadre de cette étude, car nous ne disposons pas encore des données d'un groupe témoin apparié pour contrôler ces relations.

Discussion et conclusions

Une remarque préalable concerne la proportion d'individus non supprimeurs au sein de notre échantillon : nos 48% sont tout à fait en accord avec les fréquences habituellement décrites (Anseau *et al.*, 1987) et ne semblent pas entachées d'éventuels faux positifs en rapport avec le sevrage médicamenteux de 15 jours.

La comparaison de paramètres électrophysiologiques comme l'amplitude de la P300, l'amplitude et la durée de la VCN, les différentes bandes de fréquence de l'EEG, et le temps de réaction n'a mis en évidence aucune différence entre le groupe de déprimés bas excréteurs et celui des haut excréteurs au test à la dexaméthasone. En outre la répartition en classes de valeurs normales et anormales, appréciées par rapport aux résultats de sujets de contrôle, ne montre pas d'élévation de la fréquence des anomalies caractérisant les troubles dépressifs au sein du groupe haut excréteur.

Ces données appellent à une réévaluation des hypothèses de départ. Si on considère la non-freination au test à la dexaméthasone comme un indice d'hyper-sensibilité aux facteurs de stress — puisqu'on a découvert à la suite des travaux de Selye l'implication de sécrétions cortico-surréaliennes et de l'ACTH dans la réponse au stress — il faut admettre que les données de la VCN ne donnent pas un reflet adéquat de la fragilité aux stress, ou même à d'autres aspects en rapport avec un état de stress prolongé, facteur reconnu comme favorisant ou déclenchant les états dépressifs (Anisman et Zacharo, 1982).

Les anomalies observées au test à la dexaméthasone et à la VCN semblent appartenir, chez le déprimé majeur du moins, à des axes fonctionnels différents. Nous faisons ainsi écho aux conclusions de Loo *et al.*, après leurs travaux sur le MHPG urinaire chez les déprimés : puisque la VCN présente une covariation avec le métabolisme catécholaminergique, mentionnée au début de cet article, l'hypothèse de l'indépendance des systèmes catécholaminergique et corticosurrénalien chez les déprimés majeurs trouverait un argument supplémentaire, et nous sommes dès lors en présence de deux méthodes d'exploration fonctionnelle complémentaires. On peut y trouver un avantage au niveau diagnostique, puisque l'utilisation conjointe des deux tests augmente

fortement leur sensibilité. Le test à la dexaméthasone comme « marqueur biologique » de la dépression permet de repérer environ 50% des déprimés majeurs : en réunissant ceux-ci avec les patients qui présentent soit une VCN anormale, par l'amplitude ou par la durée, soit une P300 ou un temps de réaction anormaux, le pourcentage de sujets retenus dépasse 85% (Timsit-Berthier *et al.*, 1986). On détient ainsi un outil de sélection extrêmement sensible, facile à appliquer aussi bien chez des patients hospitalisés que chez des patients ambulatoires. La modification de la sélectivité résultant de ces mesures combinées doit encore faire l'objet d'études vérificatives, mais on peut penser qu'elle va dans le sens d'une augmentation, étant donné la faible probabilité des anomalies dans la population de contrôle (Timsit-Berthier *et al.*, 1984).

D'autre part, au niveau physiopathogénique, l'élévation du cortisol après dexaméthasone chez l'ensemble des patients présentant un taux dosable est corrélée à la fois avec la diminution de la pente de la VCN et avec l'allongement du temps de réaction, ce qui montre l'incidence de la perturbation hypothalamo-corticosurrénalienne : l'affaiblissement de la croissance de la VCN, probablement en rapport avec une altération des processus d'attention sélective (Timsit-Berthier *et al.*, 1983) et le ralentissement psychomoteur, qui reflète l'importance de l'inhibition motrice (Laborit, 1978) sont deux aspects prédominants au tableau symptomatologique de la dépression. Leur importance semble liée au niveau de sécrétion postdexaméthasone. Ces résultats vont dans le sens des travaux récents qui lient les troubles comportementaux et les perturbations neuro-endocriniennes (Kalin et Dawson, 1986; Starkman *et al.*, 1986).

Dans une perspective plus large, il faut également souligner l'intérêt de la VCN pour situer l'effet de variables biologiques sur le comportement, dans la mesure où l'enregistrement de cette onde apporte une série d'indices permettant d'apprécier le degré d'activation et la réactivité de l'individu non seulement d'un point de vue cognitif, mais aussi en abordant les aspects de la régulation émotionnelle.

Références

- Anisman H. & Zacharo R. (1982) Depression: The predisposing influence of stress. *Behav. Brain Sci.* 5, 89-137
- Anseau M., Depauw Y., Charles G., Castro P., D'Haenen H., de Vigne J.P., Hubain P., Legros J.J., Pelc I., Toscano A., Wilmotte J. & Mendlewicz J. (1987) Age and gender effects on the diagnostic power of the DST. *J. Affective Dis.* 12, 185-191
- BMDP Statistical Software* (1983) (W.J. Dixon, ed.) University of California Press, Berkeley
- Carroll B.J., Feinberg M., Greden J.F., Tarika J., Alabal A.A., Haskett R.J., James N.M., Kronfol Z., Lohr N., Steiner M., de Vigne J.P. & Young E. (1981) A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: Standardization, validation, and clinical utility. *Arch. Gen. Psychiatry* 38, 15-22
- Kalin N.H. & Dawson G. (1986) Neuroendocrine dysfunction in depression: hypothalamic-anterior pituitary systems. *Trends neurol. Sci.* 261-266
- Laborit H. (1978) *L'inhibition de l'Action*, Masson, Paris
- Loo H., Poirier M.F., Dennis T., Benkelfat C., Vanelle J.M., Olie J.P., Askienazy S. & Scatton B. (1986) Exploration de l'influence noradrénergique (par le dosage du MHPG urinaire) sur le test de freinage à la dexaméthasone chez les déprimés. *Psychiatr. Psychobiol.* 1/4, 298-307

- Mantanus H., Timsit-Berthier M., Geron A. & von Frenckell R. (1981) Correlations between contingent negative variation, reaction-time and EEG spectrum in control and psychopathological populations. *Biol. Psychiatry* 13, 227-237
- Marchot D. (1986) *Etude rétrospective de la valeur diagnostique des approches cliniques, projective et neurophysiologique dans la dépression*. Mémoire de Psychologie, Université de Liège
- Reus V.I. (1982) Pituitary-adrenal dysinhibition as the independent variable in the assessment of behavioral symptoms. *Biol. Psychiatry* 17, 317-326
- Roth W.T., Duncan C.C., Pfefferbaum A. & Timsit-Berthier M. (1986) Applications of Cognitive ERPs in Psychiatric Patients. In: *Cerebral Psychophysiology: Studies in Event-Related Potentials (EEG, Suppl. 38)*. (McCallum W.C., Zappoli R. and Denoth F., eds.) Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp. 419-438
- Schoenen J., Timsit-Berthier M. & Timsit M. (1985) Correlations between contingent negative variation and plasma levels of catecholamines. *Cephalalgia* 5 Suppl. 3, 242-243
- Spitzer R., Endicott J. & Robins E. (1978) Research diagnosis criteria. *Arch. Gen. Psychiatry* 34, 733-782
- Starkmann M.N., Schteingart D.E. & Schork M.A. (1986) Cushing's syndrome after treatment: changes in cortisol and ACTH levels, and amelioration of the depressive syndrome. *Psychiatr. Res. Rep.* 19, 177-188
- Sulon J., Demey-Ponsart E., Bauduin E. & Sodoyez J.C. (1978) Radioimmunoassay of corticosterone, cortisone and cortisol: Their application to human cord and maternal plasma. *J. Steroid Biochem.* 9, 671-676
- Timsit-Berthier M., Anseau M., Mantanus H. & Legros J.J. (1986) Concurrent use of contingent negative variation and dexamethasone suppression test in major depression. In: *Brain Electrical Potentials and Psychopathology*. (C. Shagass, R.C. Josiassen and R.A. Roemer, eds.) Elsevier Sciences Publishing, Amsterdam, pp. 245-258
- Timsit-Berthier M., Geron A., Rousseau J.C., Mantanus M., Abraham P., Verhey F.H.M., Lamers T. & Emonds P. (1984) An international pilot study of CNV in mental illness. Second Report. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 71-77
- Timsit-Berthier M., Mantanus H., Anseau M., Doumont A. & Legros J.J. (1983) Methodological problems raised by contingent negative variation. Interpretation in psychopathological conditions. *Adv. Biol. Psychiatr.* 13, 80-92
- Timsit-Berthier M., Mantanus H., Marissiaux P., Anseau M., Doumont A., Geenen V. & Legros J.J. (1986) CNV and dopamine receptor reactivity: Correlations with the apomorphine test. In: *Cerebral Psychophysiology: Studies in Event-Related Potentials (EEG Suppl. 38)*. (W.C. McCallum, R. Zappoli and F. Denoth, eds.) Elsevier Sciences Publishers, Amsterdam, pp. 403-405
- Timsit-Berthier M., Rousseau J.C., Geron A. & Mantanus H. (1979) Etude comparée de la VCN et de l'EEG quantitatif au cours d'une tâche motrice simple. *Rev. EEG Neurophysiol. Clin.* 9/4, 398-407