

## INTERET DE L'EEG DE SOMMEIL EN TANT QUE MARQUEUR BIOLOGIQUE DES ETATS DEPRESSIFS. COMPARAISON AVEC TROIS TESTS NEURO-ENDOCRINIENS

M. ANSSEAU<sup>1</sup>, M. SCHEYVAERTS<sup>2</sup>, A. DOUMONT<sup>1</sup>, R. POIRRIER<sup>2</sup>, G. DEMONCEAU<sup>3</sup>, J.J.  
LEGROS<sup>3</sup> et G. FRANCK<sup>2</sup>

Université de Liège, <sup>1</sup> Unité de Psychopharmacologie, <sup>2</sup> Secteur de Neurologie, et <sup>3</sup> Unité de Psychoneuroendocrinologie, Hôpital  
Universitaire de Bavière, B-4020 Liège (Belgique)

### SUMMARY

**Usefulness of sleep EEG as a biological marker of depression. Comparison with three neuroendocrine tests**

*In a sample of 12 endogenous depressive inpatients (8 primary and 4 secondary depressives), we compared the diagnostic usefulness of REM latency (recorded during at least 4 consecutive nights) with 3 neuroendocrine tests: dexamethasone suppression test and GH response after clonidine (a  $\alpha$ -adrenergic agonist) and apomorphine (a dopaminergic agonist) challenges.*

*Shortened REM latency (less than 50 min during at least 1 night) was present in 67% of depressives. However, REM latency presented a clear night to night intra-patient variability that makes it necessary to record at least 3 consecutive nights for the best sensitivity. Non-suppression after dexamethasone was present in 50% of depressives, blunted GH response after clonidine, in 75% and blunted response after apomorphine, in 42%. A total of 92% of patients exhibited at least one abnormal biological parameter (100% of primary and 75% of secondary depressives); 67% of patients exhibited at least two disturbed parameters and these patients constituted the whole primary depressive group (100%).*

*These results show that these 4 potential biological markers of depression are not necessarily distributed in the same population. This suggests the potential usefulness of their concurrent use for improved accuracy of diagnosis.*

### RÉSUMÉ

Dans un échantillon de 12 déprimés endogènes (8 déprimés primaires et 4 déprimés secondaires), nous avons comparé l'intérêt diagnostique de la latence du sommeil paradoxal (mesurée au cours d'au moins 4 nuits consécutives) avec 3 tests neuroendocriniens: test de freinage par la dexaméthasone, tests de stimulation de la sécrétion d'hormone de croissance par la clonidine (un agoniste  $\alpha$ -adrénergique) et par l'apomorphine (un agoniste dopaminergique).

Une latence du sommeil paradoxal raccourcie (inférieure à 50 min au cours d'au moins une nuit d'enregistrement) était présente chez 67% des déprimés. Cependant, la latence du sommeil paradoxal présentait une nette variabilité individuelle au cours des nuits d'enregistrement, qui suggère un minimum de 3 nuits consécutives pour une sensibilité optimale. Une absence de freinage de la sécrétion de cortisol après dexaméthasone était présente chez 50% des déprimés, une réponse en hormone de croissance insuffisante après clonidine chez 75% des déprimés et une réponse insuffisante après apomorphine chez 42% des déprimés. Au total, 92% des patients présentaient au moins un paramètre perturbé (100% des déprimés primaires et 75% des déprimés secondaires); 67% des patients présentaient au moins 2 paramètres perturbés et ces patients correspondaient au groupe des déprimés primaires (100%).

Ces 4 marqueurs biologiques potentiels des états dépressifs n'étaient pas perturbés chez la même population de patients, suggérant l'intérêt de leur utilisation conjointe pour une meilleure précision diagnostique.

Communication présentée à la Société d'E.E.G. et de Neurophysiologie Clinique de Langue Française, le 2 mars 1983; texte définitivement accepté le 24 septembre 1984.

Tirés-à-part: M. Ansseau à l'adresse ci-dessus.

## INTRODUCTION

Les théories monoaminergiques du sommeil et de la dépression font référence aux mêmes neurotransmetteurs: noradrénaline, sérotonine et acétylcholine. Schématiquement, la sérotonine jouerait un rôle essentiel dans la genèse du sommeil lent tandis que la noradrénaline et l'acétylcholine seraient impliquées dans la genèse du sommeil paradoxal (SP) (revue dans KOELLA, 1981); la dépression résulterait d'un déficit noradrénergique ou sérotoninergique (revue dans VAN PRAAG, 1981), ou d'un excès cholinergique (revue dans JANOWSKY, 1980).

Suivant ces hypothèses, la dépression devrait inmanquablement modifier l'architecture du sommeil. En fait, les déprimés présentent d'importantes perturbations de la structure du sommeil, portant à la fois sur sa continuité (prolongation de la latence d'endormissement, augmentation de l'éveil nocturne, éveil matinal précoce) et sur son architecture (diminution du sommeil lent profond, raccourcissement de la latence du SP); de plus, la densité oculomotrice durant le SP est significativement augmentée (revue dans ANSSEAU, 1982). Parmi ces modifications, la plus spécifique semble être le raccourcissement de la latence du SP au point que KUPFER (1976) l'a appelée «marqueur psychobiologique» des états dépressifs endogènes: la latence du SP est inférieure à 50 min chez la plupart des déprimés endogènes alors qu'elle est généralement supérieure à 60 min chez l'individu normal.

Parmi les autres marqueurs biologiques potentiels des états dépressifs, le plus largement utilisé est le test de freinage par la dexaméthasone: les déprimés présentent un «échappement» anormalement précoce de la sécrétion de cortisol après administration de dexaméthasone qui inhibe la sécrétion d'ACTH (revue dans CARROLL, 1982). Plus récemment, la réponse en hormone de croissance (GH) après stimulation par la clonidine (un agoniste  $\alpha$ -adrénergique) ou par l'apomorphine (un agoniste dopaminergique) s'est révélée significativement diminuée chez les déprimés endogènes (MATUSSEK *et al.*, 1980; ANSSEAU *et al.*, 1982).

Le but de cette étude était tout d'abord de vérifier l'intérêt de la latence du SP en tant que marqueur biologique des états dépressifs endogènes; ensuite de comparer sa sensibilité avec celle de 3 marqueurs neuroendocriniens potentiels (test de freinage par la dexaméthasone et tests à la clonidine et à l'apomorphine); enfin, d'évaluer l'intérêt de l'utilisation conjointe de ces 4 paramètres pour une meilleure précision diagnostique.

## MATERIELS ET METHODES

## (1) Sujets

Ont été sélectionnés pour cette étude 12 patients déprimés hospitalisés à l'Unité de Psychopharmacologie de l'Hôpital Universitaire de Liège (Belgique), qui remplissaient les critères de «dépression majeure endogène» des «Research Diagnostic Criteria» (SPITZER *et al.*, 1978) et de «dépression majeure avec mélancolie» du DSM-III (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1980). Ils devaient en outre avoir une note minimum de 6 à l'échelle d'endogénéité de Newcastle (CARNEY *et al.*, 1965) et au moins 21 à l'échelle de dépression de Hamilton (HAMILTON, 1960). Ce groupe comportait 9 hommes et 3 femmes, âgés de 28 à 61 ans (moyenne =  $48,7 \pm 11,6$ ), répartis en 8 déprimés primaires (âgés de 39 à 61 ans; moyenne =  $54,2 \pm 7,7$ ) et 4 déprimés secondaires (âgés de 28 à 53 ans; moyenne =  $37,7 \pm 10,7$ ) d'après les «Research Diagnostic Criteria». Les caractéristiques individuelles des patients sont contenues dans le Tableau I. Deux patients présentaient une dépression bipolaire (No. 1 et No. 5) et l'un d'entre eux une dépression psychotique (No. 2).

Les patients étaient indemnes de toute maladie organique; ils avaient donné leur consentement pour participer à l'étude et ne recevaient pas de traitement pharmacologique depuis au moins deux semaines. Les patients ont d'abord subi 6 nuits consécutives d'enregistrement de sommeil puis ont subi un test à la clonidine, un test à l'apomorphine et un test de freinage par la dexaméthasone (dans le même ordre) avec au moins 3 jours d'intervalle entre chaque test.

## (2) Enregistrements de sommeil

Les patients ont passé 6 nuits consécutives dans une unité de sommeil. L'heure de l'extinction de la lumière était laissée au choix du patient. Durant la journée, les sujets prenaient part aux activités habituelles du service (ergothérapie, thérapie occupationnelle) mais il leur était recommandé de ne pas faire de sieste. L'enregistrement polygraphique comprenait 6 dériviations EEG, des électro-oculogrammes horizontaux et verticaux et un électromyogramme mentonnier. Les tracés ont été analysés visuellement par deux observateurs indépendants suivant les critères de RECHTSCHAFFEN et KALES (1968). L'endormissement était défini par le premier épisode (30 sec) de stade II et la latence du SP par le délai séparant l'endormissement du premier épisode (3 min) de SP. Les épisodes d'éveil intermédiaire (entre l'endormissement et le premier épisode de SP) n'étaient pas décomptés de la latence du SP. Pour les 5 premiers

patients, les deux premières nuits (considérées comme nuits d'habitation) n'ont pas été enregistrées; par contre, pour les patients suivants, toutes les nuits ont été enregistrées et analysées.

### (3) Test de freinage par la dexaméthasone

Le test de freinage par la dexaméthasone a été réalisé selon la procédure simplifiée standardisée par CARROLL (1982): ingestion de 1 mg de dexaméthasone à 23 h et mesure du cortisol plasmatique à 16 h le lendemain. Le cortisol a été dosé de façon radioimmunologique (SULON *et al.*, 1978).

### (4) Tests à la clonidine et à l'apomorphine

Les deux tests ont été réalisés selon la même procédure. A 7 h le patient étant à jeun depuis la veille, un cathéter a été placé dans une veine de l'avant-bras. Les prélèvements ont été réalisés toutes les 20 min entre 7 h 20 et 10 h, avec injection à 8 h: — soit d'une ampoule de 150 µg de clonidine, diluée dans du liquide physiologique pour faire 20 ml, en i.v. lente (10 min);

— soit de 0,5 mg d'apomorphine, diluée dans du liquide physiologique pour faire 0,5 ml en sous-cutané.

Le patient restait à jeun et allongé durant le test. La GH a été dosée de façon radioimmunologique (FRANCHIMONT, 1968). Les tests étaient interprétables à condition que le taux de base en GH soit inférieur à 5 ng/ml. Les résultats ont été analysés à partir des valeurs de pics de GH suivant l'injection.

### (5) Critères de normalité

En l'absence d'un groupe de contrôle apparié, les critères de normalité pour les 4 tests biologiques ont été définis en fonction des valeurs publiées dans la littérature. La latence du SP était considérée comme anormalement raccourcie si elle était inférieure à 50 min au cours de n'importe laquelle des nuits d'enregistrement. Cette valeur, proposée par KUPFER (1976), a été confirmée par BERGER *et al.* (1982), qui ont montré qu'à la différence des déprimés, aucun sujet témoin ne présentait de latence du SP inférieure à 50 min. L'absence de freinage après dexaméthasone était définie par un cortisol plasmatique supérieur à 5 µg/dl, un critère qui, appliqué à un seul prélèvement à 16 h, fournit une sensibilité de 57% et une spécificité de 96% pour les déprimés endogènes hospitalisés (CARROLL, 1982). L'absence de réponse normale après clonidine ou apomorphine était définie par un pic en GH inférieur à 5 ng/ml. Les études de LAL *et al.* (1975) et de MATUSSEK *et al.* (1980) ont montré des pics en GH après clonidine supérieurs à 5 ng/ml chez 55% des sujets témoins et 67% des déprimés névro-

tiques, pour seulement 10% des déprimés endogènes. Tous les témoins testés par apomorphine 0,5 mg ont présenté un pic en GH supérieur à 5 ng/ml (ROTROSEN *et al.*, 1976); de plus 94% des valeurs de pics en GH publiées après apomorphine 0,75 mg chez les témoins dépassaient 5 ng/ml (revue dans ANSSEAU *et al.*, 1982).

## RESULTATS

### (1) Latence du SP

Les valeurs individuelles de la latence du SP pendant les 6 nuits d'enregistrement sont reprises dans le Tableau I. La distribution des valeurs de la latence du SP au cours des 62 nuits d'enregistrement est représentée à la Fig. 1. La latence du SP était raccourcie (< 50 min) au cours de 24 nuits. Parmi les 12 déprimés, 8 (67%) présentaient au moins une nuit avec latence du SP raccourcie: 7 primaires (87%) et 1 secondaire (25%). Le nombre de nuits avec latence du SP raccourcie était: 1 pour 2 déprimés primaires, 2 pour 1 déprimé primaire, 3 pour 2 déprimés primaires, 4 pour 2 déprimés primaires et 6 pour 1 déprimé secondaire. La latence du SP était même inférieure à 10 min, correspondant à un endormissement en SP, au cours de 8 nuits chez 3 déprimés primaires (respectivement pendant 1, 3 et 4 nuits).

### (2) Test de freinage par la dexaméthasone

Les valeurs individuelles de cortisol après freinage par la dexaméthasone sont reprises dans le Tableau

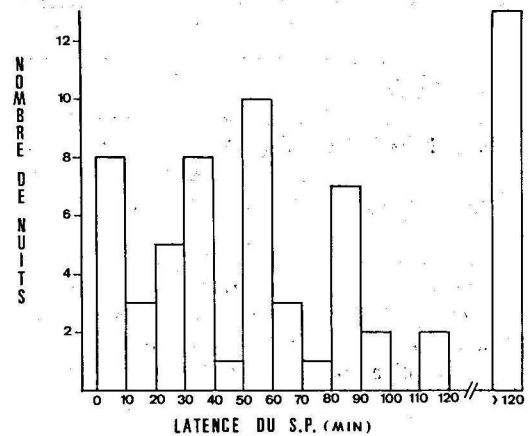


FIG. 1. — Distribution des latences du SP au cours des 62 nuits d'enregistrement chez 12 déprimés endogènes.

Distribution of REM latencies during 62 recording nights for 12 endogenous depressives.

TABLEAU I. — Latences du SP (min) au cours des 6 nuits consécutives.

*REM latencies (min) during 6 consecutive nights.*

Patient	Sexe	Age	Nuits					
			1	2	3	4	5	6
<i>Déprimés primaires</i>								
1	M	54	—	—	0	2,5	0	0
2	M	60	—	—	447	27	175	265,5
3	F	61	—	—	111,5	9,5	0	7,5
4	M	39	91	80	152,5	∞	163	116
5	M	61	39,5	34	2,5	16,5	84,5	52,5
6	M	55	87	82	38	53,5	29,5	55
7	M	57	32	182	55,5	15,5	25	127,5
8	M	47	179,5	194	339,5	72	17	135
<i>Déprimés secondaires</i>								
9	M	53	—	—	87	52	55	55,5
10	F	36	—	—	262,5	88,5	58,5	68,5
11	M	28	51	60	63	91,5	82	57,5
12	F	34	29	33,5	40,5	35,5	34	32,5

II. Six patients (50%) ne présentaient pas un freinage normal: 5 déprimés primaires (62%) et 1 déprimé secondaire (25%), ce qui correspondait à une sensibilité de 50% pour le diagnostic de dépression endogène.

### (3) Test à la clonidine

Tous les tests étaient interprétables. Les valeurs des pics en GH après clonidine sont reprises dans le Tableau II. Neuf patients (75%) ne présentaient pas une stimulation normale: 8 déprimés primaires (100%) et 1 déprimé secondaire (25%).

### (4) Test à l'apomorphine

Tous les tests étaient interprétables. Les valeurs des pics en GH après apomorphine sont reprises dans le Tableau II. Cinq patients (43%) ne présentaient pas une stimulation normale: tous étaient des déprimés primaires (62%).

### (5) Résultats conjoints

La synthèse des anomalies de ces 4 marqueurs biologiques est reprise dans le Tableau III. Onze patients (92%) présentaient au moins 1 résultat

anormal: les 8 déprimés primaires (100%) et 3 déprimés secondaires (75%); 8 patients (67%) présentaient au moins 2 anomalies et ce groupe correspondait à l'ensemble des déprimés primaires (100%). Six patients (50%) présentaient au moins 3 anomalies (75% des déprimés primaires) et 3 patients (25%), 4 paramètres anormaux (37% des déprimés primaires).

La comparaison des sensibilités de ces 4 marqueurs biologiques dans cet échantillon de déprimés endogènes a montré que le test à la clonidine était anormal chez 75% des patients, la latence du SP était raccourcie chez 67%, le test de freinage par la dexaméthasone était anormal chez 50% et le test à l'apomorphine anormal chez 42%. Parmi les déprimés primaires, ces marqueurs biologiques potentiels se classaient dans l'ordre suivant pour leur sensibilité: test à la clonidine (100%), latence du SP (87%), test de freinage par la dexaméthasone (62%) et test à l'apomorphine (62%). Parmi les déprimés secondaires, la latence du SP, le test de freinage par la dexaméthasone et le test à la clonidine procuraient la même sensibilité (25%); aucun patient (0%) ne présentait un test à l'apomorphine perturbé.

TABLEAU II. — Tests neuroendocriniens.

*Neuroendocrine tests.*

Patient	Cortisol après dexaméthasone ( $\mu\text{g/dl}$ )	GH après clonidine (ng/ml)	GH après apomorphine (ng/ml)
<i>Déprimés primaires</i>			
1	2	3,5	2,1
2	12,3	2,3	3,6
3	8,9	1,6	2,7
4	<2	1,7	2,2
5	5,6	1,8	2,4
6	<2	1,6	35,1
7	8,4	0,7	9,7
8	21,6	3,9	10,4
<i>Déprimés secondaires</i>			
9	<2	13,2	27
10	<2	1,8	18,5
11	26,3	10,5	44,1
12	<2	12,8	14,5

TABLEAU III. — Synthèse des anomalies des 4 marqueurs biologiques. F = freinage; NF = absence de freinage;  $\oplus$  = réponse normale;  $\ominus$  = réponse insuffisante en GH.

*Summary of disturbances of 4 biological markers. F = suppression; NF = non-suppression;  $\oplus$  = normal response;  $\ominus$  = blunted GH response.*

Patients	No. de nuits avec latence du SP < 50 min	Latence du SP minimum	Test à la dexaméthasone	Test à la clonidine	Test à l'apomorphine	No. d'anomalies
<i>Déprimés primaires</i>						
1	4/4	0	F	$\ominus$	$\ominus$	3
2	1/4	27	NF	$\ominus$	$\ominus$	4
3	3/4	0	NF	$\ominus$	$\ominus$	4
4	0/6	80	F	$\ominus$	$\ominus$	2
5	4/6	2,5	NF	$\ominus$	$\ominus$	4
6	2/6	9,5	F	$\ominus$	$\oplus$	2
7	3/6	15,5	NF	$\ominus$	$\oplus$	3
8	2/6	17	NF	$\ominus$	$\oplus$	3
<i>Déprimés secondaires</i>						
9	0/4	52	F	$\oplus$	$\oplus$	0
10	0/4	58,5	F	$\ominus$	$\oplus$	1
11	0/6	51	NF	$\oplus$	$\oplus$	1
12	6/6	29	F	$\oplus$	$\oplus$	1

## DISCUSSION

Dans cette étude, la latence du SP est raccourcie (inférieure à 50 min) pendant au moins 1 nuit chez 8 déprimés endogènes sur 12. Ces résultats sont en accord avec les données de KUPFER (1976) montrant un raccourcissement spécifique de la latence du SP chez les déprimés primaires. Ce phénomène, qui serait inversement proportionnel à la gravité de l'état dépressif (KUPFER et FOSTER, 1972), a été confirmé par de nombreuses équipes chez des déprimés hospitalisés aussi bien qu'ambulatoires (GILLIN *et al.*, 1981; AKISKAL *et al.*, 1982; FEINBERG *et al.*, 1982) et a même servi de base à une classification en sous-groupes diagnostiques (KUPFER *et al.*, 1978). Cependant, les latences du SP présentent une nette variabilité individuelle chez la plupart des sujets au cours des nuits d'enregistrements consécutives, alors que les conditions techniques et l'environnement étaient identiques. Cet effet ne semble pas lié à un effet d'habitude car il est toujours présent si l'on ne tient compte que des 4 dernières nuits d'enregistrement. La plupart des études polygraphiques du sommeil des déprimés se basent sur 2 nuits d'enregistrement consécutives (sans nuit d'habitude) et la valeur de la latence du SP est calculée comme la moyenne de ces 2 nuits. Notre étude avec 6 nuits d'enregistrement consécutives adopte un design plus longitudinal qui se rapproche des conditions des études de SCHULZ *et al.* (1979) et de COBLE *et al.* (1981). SCHULZ *et al.*, qui ont étudié 6 déprimés endogènes pendant un total de 90 nuits, trouvent également une grande variabilité des latences du SP et une distribution d'aspect bimodal avec des pics lors de l'endormissement et 60 min plus tard. Ces résultats ont été largement confirmés par une étude plus large de COBLE *et al.* (1981), qui ont enregistré 22 déprimés, chacun durant 26 à 35 nuits consécutives. Ces résultats suggèrent que l'utilisation de la latence du SP en tant que marqueur biologique des états dépressifs doit se baser sur un nombre suffisant de nuits consécutives pour une sensibilité maximum; dans notre étude, 3 nuits d'enregistrement sont nécessaires pour détecter tous les patients qui présentent une latence du SP raccourcie.

Contrastant avec la variabilité individuelle des latences du SP chez la majorité des déprimés enregistrés, deux sujets présentent des valeurs stables au cours des nuits d'enregistrement: un déprimé primaire ne présente que des endormissements en SP et une déprimée secondaire des valeurs comprises entre 29 et 40,5 min. La présence d'un endormissement en SP est plus fréquente chez les déprimés plus âgés; elle est également souvent associée à une dépression bipolaire

ou psychotique (ANSSEAU *et al.*, 1984).

Les résultats du test de freinage par la dexaméthasone sur cet échantillon réduit sont en accord avec les données de CARROLL (1982). La latence du SP raccourcie et l'absence de freinage après dexaméthasone n'identifient pas exactement les mêmes déprimés: 5 patients (42%) présentent les 2 anomalies (5 déprimés primaires: 50%), mais 9 patients (75%) présentent au moins l'une d'entre elles: 7 déprimés primaires (87%) et 2 déprimés secondaires (50%). Ces perturbations touchent une proportion plus importante de patients que dans l'étude de RUSH *et al.* (1982) où seulement 20% des déprimés endogènes ont à la fois une absence de freinage après dexaméthasone et une latence du SP raccourcie et 36% uniquement une latence du SP raccourcie alors que 43% ne présentent aucune anomalie. Cependant, dans cette étude, les déprimés n'ont été enregistrés que pendant 2 nuits consécutives.

Les résultats des tests à la clonidine et à l'apomorphine confirment la diminution de sensibilité des récepteurs noradrénergiques et dopaminergiques chez les déprimés (MATUSSEK *et al.*, 1980; ANSSEAU *et al.*, 1982). Les 2 marqueurs n'identifient pas les mêmes déprimés, ce qui tend à prouver que ces 2 tests évaluent bien l'état fonctionnel de récepteurs différents. De même, les patients mis en évidence par une perturbation des tests à la clonidine ou à l'apomorphine ne correspondent pas exactement aux patients mis en évidence par une latence du SP raccourcie ou une absence de freinage après dexaméthasone. Ces résultats présentent un intérêt théorique évident. En effet, ces marqueurs biologiques semblent reliés à des neurotransmetteurs différents: test à la clonidine et récepteurs noradrénergiques (MATUSSEK *et al.*, 1980), test à l'apomorphine et récepteurs dopaminergiques (ANSSEAU *et al.*, 1982), latence du SP et récepteurs cholinergiques (SITARAM *et al.*, 1982). Le neurotransmetteur impliqué dans l'absence de freinage après dexaméthasone est moins bien défini, bien que certaines données expérimentales suggèrent également une origine cholinergique (CARROLL, 1982). Les résultats de cette étude suggèrent que les perturbations dans la neurotransmission peuvent varier de patient à patient, même s'ils sont diagnostiqués selon les mêmes critères cliniques et présentent la même symptomatologie. Il n'est pas impossible que de telles procédures puissent finalement conduire à définir des patterns biochimiques individuels de dépression susceptibles de permettre le choix d'un traitement spécifique.

Ces résultats mettent aussi en évidence l'intérêt d'associer plusieurs marqueurs biologiques afin

d'aboutir à une précision diagnostique optimale. En effet, dans notre échantillon, l'utilisation conjointe de 4 marqueurs biologiques différents permet d'identifier 11 des 12 déprimés (qui ont au moins 1 marqueur perturbé) et de séparer déprimés primaires (qui ont au moins 2 marqueurs perturbés) et déprimés secondaires.

Ces résultats préliminaires demandent évidemment à être confirmés sur une plus large série de patients déprimés.

### REMERCIEMENTS

Nous tenons tout particulièrement à remercier G. FRANCO, C. GUILLON, A. HOYOUX, P. HUBERT, P. LEROY, R. MACHOWSKI et B. SADZOT pour leur aide lors des enregistrements de sommeil; M.C. XHONNEUX, J. ROGISTER et tout le personnel paramédical de l'Unité de Psychopharmacologie pour leur collaboration dans la réalisation des tests neuroendocriniens; et CH. GAYETOT pour son aide administrative.

### BIBLIOGRAPHIE

- AKISKAL (H.S.), LEMMI (H.), YEREVANIAN (B.), KING (D.) and BELLUOMINI (J.) The utility of the REM latency test in psychiatric diagnosis. A study of 81 depressed outpatients. *Psychiat. Res.*, 1982, 7: 101-110.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd ed. APA, Washington, DC, 1980.
- ANSSEAU (M.) Le rôle du sommeil en tant que marqueur biologique des états dépressifs, une revue. *Feuillets Psychiatrie*, Liège, 1982, 15: 117-133.
- ANSSEAU (M.), DOUMONT (A.) et LEGROS (J.J.) Mise en évidence d'un déficit catécholaminergique dans les états dépressifs endogènes par l'utilisation de tests neuroendocriniens spécifiques. *Communication présentée à la réunion conjointe de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et de la «British Association for Psychopharmacology»*, Paris, octobre 1982.
- ANSSEAU (M.), KUPFER (D.J.), REYNOLDS, III (C.F.) and MCEACHRAN (A.B.) REM latency distribution in depression: clinical characteristics associated with sleep onset REM periods (SOREMPs). *Biol. Psychiat.*, 1984, in press.
- BERGER (M.), DOERR (P.), LUND (R.), BRONISCH (T.) and VON ZERSEN (D.) Neuroendocrinological and neurophysiological studies in major depressive disorders: are there biological markers for the endogenous subtype? *Biol. Psychiat.*, 1982, 17: 1217-1222.
- CARNEY (M.W.P.), ROTH (M.) and GARSIDE (R.F.) The diagnosis of depressive syndromes and the prediction of ECT response. *Brit. J. Psychiat.*, 1965, 111: 659-674.
- CARROLL (B.J.) The dexamethasone suppression test for melancholia. *Brit. J. Psychiat.*, 1982, 140: 292-304.
- COBLE (P.A.), KUPFER (D.J.) and SHAW (D.H.) Distribution of REM latency in depression. *Biol. Psychiat.*, 1981, 16: 453-465.
- FEINBERG (M.), CARROLL (B.J.), GREDEN (J.F.) and ZIS (A.P.) Sleep EEG, depression rating scales, and diagnosis. *Biol. Psychiat.*, 1982, 17: 1453-1458.
- FRANCHIMONT (P.) Le dosage radio-immunologique de l'hormone de croissance humaine. *Cah. méd. Lyon*, 1968, 44: 887-898.
- GILLIN (J.C.), DUNCAN (W.C.), MURPHY (D.L.), POST (R.M.), WEHR (T.A.), GOODWIN (F.K.), WYATT (R.J.) and BUNNEY, JR. (W.E.) Age-related changes in sleep of depressed and normal subjects. *Psychiat. Res.*, 1981, 4: 73-78.
- HAMILTON (M.) A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1960, 23: 56-62.
- JANOWSKY (D.S.) The cholinergic nervous system and depression. In: J. Mendels and J.D. Amsterdam (Eds.), *The Psychobiology of Affective Disorders*. Karger, Basel, 1980: 83-98.
- KOELLA (W.P.) Neurotransmitters and sleep. In: D. Wheatley (Ed.), *Psychopharmacology of Sleep*. Raven Press, New York, 1981: 19-52.
- KUPFER (D.J.) REM latency: a psychobiological marker for primary depressive disease. *Biol. Psychiat.*, 1976, 11: 159-174.
- KUPFER (D.J.) and FOSTER (F.G.) Interval between onset of sleep and rapid eye-movement sleep as an indicator of depression. *Lancet*, 1972, ii: 684-686.
- KUPFER (D.J.), FOSTER (F.G.), COBLE (P.), MCPARTLAND (R.J.) and ULRICH (R.F.) The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders. *Amer. J. Psychiat.*, 1978, 135: 69-74.
- LAL (S.), TOLIS (G.), MARTIN (J.B.), BROWN (G.M.) and GUYDA (H.) Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and thyroid-stimulating hormone in the serum of normal men. *J. clin. Endocr. Metab.*, 1975, 41: 827-832.
- MATUSSEK (N.), ACKENHEIL (M.), HIPPIUS (H.), MÜLLER (F.), SCHRÖDER (H. Th.), SCHULTES (H.) and WASILEWSKI (B.) Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiat. Res.*, 1980, 2: 25-36.
- RECHTSCHAFFEN (A.) and KALES (A.A.) *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Bethesda, MD, 1968.
- ROTROSEN (J.), ANGRIST (B.M.), GERSHON (S.), SACHAR (E.J.) and HALPERN (F.S.) Dopamine receptor alteration in schizophrenia: neuroendocrine evidence. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 1976, 51: 1-7.
- RUSH (A.J.), GILES (D.E.), ROFFWARG (H.P.) and PARKER (C.R.) Sleep EEG and dexamethasone suppression test findings in outpatients with unipolar major depressive disorders. *Biol. Psychiat.*, 1982, 17: 327-341.
- SCHULZ (H.), LUND (R.), CORDING (C.) and DIRLICH (G.) Bimodal distribution of REM sleep latencies in depression. *Biol. Psychiat.*, 1979, 14: 595-600.
- SITARAM (N.), NURNBERGER (J.J.), GERSHON (E.S.) and GILLIN (J.C.) Cholinergic regulation of mood and REM sleep: potential model and marker of vulnerability to affective disorder. *Amer. J. Psychiat.*, 1982, 139: 571-576.
- SPITZER (R.), ENDICOTT (J.) and ROBINS (E.) Research diagnostic criteria. *Arch. gen. Psychiat.*, 1978, 34: 773-778.
- SULON (J.), DEMEY-PONSART (E.), BAUDUIN (E.) and SODOYEZ (J.C.) Radioimmunoassay of corticosterone, cortisone and cortisol. Their application to human cord and maternal plasma. *J. Steroid Biochem.*, 1978, 9: 671-676.
- VAN PRAAG (H.) Central monoamines and the pathogenesis of depression. In: H. Van Praag, M.H. Lader, O.J. Rafaelsen and E. Sachar (Eds.), *Handbook of Biological Psychiatry. Part 4. Brain Mechanisms and Abnormal Behavior*. Marcel Dekker, New York, 1981: 159-205.