

Groeihormoonstimulatietests in de psychiatrie: een overzicht

door W. Verbruggen

Inleiding

Er wordt reeds geruime tijd gezocht naar biologische parameters die ten grondslag kunnen liggen aan psychiatrische stoornissen, en dus ook naar meer objectieve tests om de diagnostiek te staven. Tegelijkertijd willen die onderzoeken een meer fundamenteel inzicht in de cerebrale processen mogelijk maken. Moleculaire en metabole processen worden hierbij het meest onderzocht, wat te maken heeft met hun grotere bereikbaarheid. Over de functie van het groeihormoon (GH) zijn er de laatste 10 jaar heel wat studies gedaan die van groot belang zijn voor deze fundamentele inzichten.

Het GH is een neuropeptide, geproduceerd door de eosinofiele cellen van de adenohypofyse. Rond de geboorte wordt het in grote hoeveelheid (9-160 ng/ml) gesecreteerd hetgeen na 8 weken snel daalt, om tijdens de puberteit een laatste piek te vertonen (Lal e.a., 1980). Een autoregulatiemechanisme (met negatieve feedback door somatostatine) zorgt voor min of meer constant basale waarden (< 1-5 ng/ml), waarbij spontane schommelingen in secretie mogelijk zijn. Via de hypothalamus oefenen een groot aantal fysiologische en farmacologische impulsen een invloed uit op de GH-secretie. Bekend is dat er vlak na het inslapen (tijdens de 3e en 4e fase van de slow-wave non-REM slaap) een verhoogde GH-secretie is. Ook de leeftijd speelt een rol: hoe ouder, hoe minder GH-secretie. Van groot belang is ook de oestrogenenstatus: bij lage oestrogenconcentratie is er minder GH-secretie.

De neuro-endocriene regulatie van de GH-secretie staat waarschijnlijk onder controle van zowel noradrenaline (NA), dopamine (DA) als serotonine (5-HT): het dopamine en het α -adrenerge systeem werken stimulerend, het β -adrenerge systeem inhiberend. Omtrent de rol van

Schrijver is als arts-assistent werkzaam in het Universitair Psychiatrisch Centrum St. Jozef [med. dir.: prof. dr. R.A. Pierloot], Leuvensesteenweg 517, B-3070 Kortenberg.

5-HT heerst er grote twijfel, wat vooral te wijten is aan het gebrek aan specificiteit van de gebruikte 5-HT agonisten en antagonisten (Checkley, 1984). Toch kunnen we het volgende zeggen: Collu e.a. (1972) toonden aan dat intraventriculaire injecties van serotonine bij de rat de GH-secretie stimuleerde. In 1973 toonden Smythe e.a. aan dat ratten een GH-piek vertoonden bij intraperitoneale injectie van 5-HTP (een voorloper in de aanmaak van 5-HT). Dit effect kon worden geblokkeerd door cyproheptadine (een serotonine-receptor blokker). Een mogelijke rol zou hier ook zijn weggelegd voor het melatonine dat in de epifyse wordt gevormd vanuit serotonine, door enzymen die bij afwezigheid van licht het meest actief zijn. Melatonine inhibeert de GH-secretie waarschijnlijk als antagonist van de serotonine-receptoren ter hoogte van de hypothalamus. Wij kunnen dus voorzichtig besluiten dat serotonine een stimulerende invloed heeft op de GH-secretie. Tabel 1 geeft een overzicht van de invloed van farmaca en hun voorname werkingmechanismen.

Tabel 1: Invloed van farmaca op de GH-secretie

Farmacon	Werkingsmechanisme	Effect op GH-secretie
L-Dopa	Precursor van catecholamines	↗
Apomorfine	Dopamine-receptor agonist	↗
Amfetamine	Noradrenerge stimulatie	↗
Clonidine	α_2 -receptor agonist (postsynaptisch)	↗
Desipramine	NA-reuptake blokker	↗
Insuline	Hypoglycemie	↗
Clomipramine	5-HT-reuptake blokker	soms ↗ soms ↘

Zoals bekend wordt in de pathogenese van depressies een grote rol toegekend aan het noradrenerge systeem enerzijds en het serotonerge systeem anderzijds (Van Praag, 1980). Zonder te willen beweren dat deze twee systemen het gehele spectrum van de depressieve stoornissen verklaren, is onze aandacht toch hierop toegespitst. Door de GH-respons op welbepaalde farmaca bij depressieve mensen na te gaan, tracht men een bevestiging te vinden van deze pathogenetische hypothesen. Het nut zit hem dus voornamelijk in het fundamenteel onderzoek, doch ook tracht men betrouwbare tests te ontwikkelen die een rol kunnen spelen in de diagnostiek van depressies. Er zijn aan dit onderzoek geen directe therapeutische consequenties verbonden, doch inherent komen een goede diagnostiek en een beter inzicht in de pathogenese natuurlijk steeds de behandeling ten goede.

De groeihormoon stimulatiетests

GH-respons op hypoglycemie – Bij een insuline-tolerantietest (ITT:

0,1 U/kg lichaamsgewicht) stelt men bij normale proefpersonen een duidelijke GH-secretie vast, secundair aan de hypoglycemie. Bij depressie is er een onderdrukking (blunting) van deze respons bij $\pm 50\%$ der patiënten (Brown, 1983). Blunting betekent een GH-secretie < 5 ng/ml na een hypoglycemie waarbij de glycemie met minstens 50% gedaald is ten aanzien van de basale waarde. Hoewel er nog onvoldoende studies zijn, lijkt er een tendens tot meer blunting bij unipolaire depressies (Brown, 1983). Ook is het niet duidelijk of blunting een trait-marker dan wel een state-marker is (respectievelijk een meer langdurige eigenschap die in verband staat met de kwetsbaarheid voor depressies en een toestandsbeeld dat enkel voorkomt tijdens de depressieve episode). Volgens Gruen e.a. (1975) blijkt wel dat ook postmenopausaal depressieve patiënten een significante blunting vertonen in vergelijking met gezonde postmenopausale vrouwen. Er zijn een aantal argumenten voor de stelling dat de normale GH-respons op hypoglycemie catecholaminerg gemedieerd wordt (Sachar e.a., 1972): (a) I.V. fentolamine (α -adrenerge blokker) inhibeert de GH-respons op glycemie; (b) NA-depletoren zoals reserpine en α -methyl-p-tyrosine inhiberen de GH-respons op hypoglycemie, tenzij bij voorafgaande behandeling met MAO-inhibitoren. Doch Mendels e.a. (1974) merken hierbij op dat ook serotonerge blokkers zoals methysergide en cyproheptadine de GH-respons bij hypoglycemie inhiberen. Er zou dus ook een serotonerg mechanisme kunnen meespelen. Deze auteurs suggereren dan ook dat de GH-respons afhankelijk is van het evenwicht tussen de 3 amines (NA, DA, 5-HT). Ook merken zij op dat de GH-respons op hypoglycemie interindividueel zeer variabel is (tot 100%). Dit is dus een ernstige handicap voor deze test.

Apomorfine-stimulatietest – Subcutane injectie van apomorfine (0,005 mg/kg lichaamsgewicht) lokt via dopaminerge stimulatie een GH-stijging uit (Corn e.a., 1984). Bij endogeen depressieven (zoals gedefinieerd door Spitzer e.a., 1977) werd er geen blunting vastgesteld bij een aantal patiënten die wel een gestoorde clonidine-stimulatietest hadden. Dit is bevestigd door Frazer (1975) en Caspar e.a. (1977). Deze bevindingen geven dus geen steun aan dopaminerge hypothesen in verband met het depressieonderzoek, integendeel zelfs. Interessant is echter wel het gebruik van diezelfde apomorfine-test bij schizofrenen. Brown e.a. (1981) vonden een verhoogde of normale GH-respons bij acute schizofrenen, terwijl bij chronische patiënten eerder een blunting werd vastgesteld. Dit stemt overeen met de hypothese van Mackay (1980) en Ashcroft (1981) die de positieve symptomen (incoherentie, wanen, hallucinaties) toeschrijven aan een hyperdopaminerg systeem en de negatieve symptomen (apathie, autisme, vervlakking) aan een hypodopaminerg systeem. Cleghorn e.a. (1983) testten 9 schizofrene patiënten tijdens een drugvrije periode en vonden een overdreven GH-respons (15 ng/ml) bij 5 van de 7 patiënten die een acute psychoti-

sche decompensatie doormaakten (compatibel met een verhoogde dopaminerge activiteit). Een overdreven GH-respons is dus waarschijnlijk een marker voor psychotische decompensatie.

L-Dopa-stimulatietest – De bevinding dat L-Dopa bij Parkinsonpatiënten een verhoogde GH-secretie uitlokt, bracht Sachar e.a. (1972) ertoe de GH-respons op L-Dopa bij depressieve patiënten te testen. Perorale inname van 500 mg L-Dopa veroorzaakte bij jonge normale mensen een GH-piek na 60-120 min. (± 19 ng/ml). Bij oudere personen (45-68 j.) was die piek significant lager ($\pm 9,5$ ng/ml) en bij unipolair depressieven (45-68 j.) nog lager ($\pm 3,5$ ng/ml). Bij een kleine groep (5 patiënten) van die non-responders werd na klinisch herstel een hertesting gedaan die bij allen eenzelfde blunting gaven. Dit zou erop wijzen dat het hier gaat om een trait-marker die de kwetsbaarheid voor depressie aanduidt. Hierop kwam echter de kritiek dat Sachars controlegroep niet optimaal gekozen was (leeftijd en sekse zijn zeer belangrijk). Sachar e.a. (1975) gaan hier verder op in en vinden inderdaad voor de leeftijd van 45-70 j. geen verschil in GH-respons bij depressieven en niet-depressieven. Er is tevens een significant verschil tussen de GH-respons bij mannen rond de 60 j. ($\pm 9,1$ ng/ml) en vrouwen rond de 60 j. ($\pm 4,6$ ng/ml), wat bij deze laatsten te wijten is aan hun menopausale status. We kunnen dus besluiten dat deze test geen waarde heeft voor de diagnostiek bij personen ouder dan 40 jaar terwijl deze leeftijdsgroep toch een groot deel der depressies vertegenwoordigt. Het mechanisme waardoor L-Dopa bij depressies de GH-secretie beïnvloedt is niet duidelijk (Sachar e.a., 1972): (a) rechtstreeks effect zoals ook andere aminozuren uitoefenen (arginine); (b) stoornis in de omzetting van L-Dopa tot dopamine, of dopamine tot NA; (c) hyposensitieve α -adrenerge receptoren.

Clonidine-stimulatietest – Als men bij gezonde mensen clonidine (2 ug/kg i.v.) toedient is er na ongeveer 45 min. een duidelijke GH-piek. Matussek e.a. (1980) voerden deze test uit bij 10 endogeen depressieven, 12 neurotisch depressieven, 8 schizoaffectieven, 10 schizofrenen en 32 gezonde controles. Het bleek dat de endogeen depressieven een significant verminderde GH-respons hadden vergeleken met neurotisch depressieven en normale controles. Schizofrenen bleken een verhoogde GH-respons te vertonen terwijl de leeftijd geen rol speelde in deze resultaten. Checkley e.a. (1981) bevestigen deze bevindingen, ditmaal met een zorgvuldig geselecteerde controlegroep zowel qua leeftijd als sekse. Wat leert ons nu de clonidine-stimulatietest:

1. Als bij endogene depressie de GH-respons op een α -receptor agonist (clonidine) vermindert, dan is dit waarschijnlijk te wijten ofwel aan een postsynaptische α -receptor hyposensitiviteit ofwel aan een daling van het aantal postsynaptische α -receptoren (down-regulatie). Maar terwijl de GH-respons vermindert, is er geen verandering in de

hypotensieve en sedatieve effecten van clonidine bij depressie, wat verschillende verklaringen kan hebben (Checkley e.a., 1981): (a) er bestaat een andere dosis-responsrelatie voor het GH-stimulerend effect enerzijds en het hyposentief-sedatief effect anderzijds; (b) α -adrenerge receptoren zijn enkel deficiënt in bepaalde hersengebieden (GH-respons is gekoppeld aan hypothalamus en limbisch systeem terwijl hypotensie en sedatie te maken hebben met de medullaire structuren); (c) er zijn verschillende types α -adrenoceptoren die hier een rol spelen; (d) wellicht zijn er andere neurotransmitters in dit proces betrokken (v.b. Acetylcholine, Histamine H_2).

2. Er bestaat verwarring omtrent de nosologie van schizoaffectieve psychosen die volgens de enen bij de affectieve pool behoren en volgens anderen bij de schizofrene pool. De schizoaffectieven in Matusseks studie (1980) lijken eerder bij de affectieve pool te behoren. De clonidine-test zou dus een rol spelen in de verdere differentiëring van de schizoaffectieve psychosen.

3. Bij schizofrenen is er een verhoogde GH-respons wat kan wijzen op een verhoogde sensitiviteit van de α -adrenoceptoren (naast de bekende verhoogde dopamine-receptor gevoeligheid).

4. De verminderde GH-respons bij endogeen depressieven zou erop wijzen dat het hier een trait-marker betreft (Matussek e.a., 1980). Een andere aanwijzing hiervoor is de bevinding dat de GH-respons niet betert na langdurige antidepressieve therapie noch na remissie (Siever e.a., 1983). Checkley e.a. (1981) daarentegen zagen na 3 weken behandeling met desipramine een verhoging (wel niet significant) van de GH-respons terwijl de hypotensieve en sedatieve effecten van clonidine verdwenen. Dit wijst er dus enerzijds op dat behandeling met desipramine een verandering teweegbrengt in de α -receptoren (verandering die pas na 2 weken optreedt) en anderzijds dat de GH-respons op clonidine toch geen trait-marker zou zijn.

Nog twee praktische tips bij het toepassen van deze test: (a) alle personen met een basale GH-concentratie kleiner dan 3 ng/ml moeten uitgesloten worden (GH-inhibeert de eigen vrijzetting via somatostatine dat de negatieve feedback verzorgt); (b) de patiënt mag niet indommelen tijdens de test (GH-piek tijdens de slow-wave slaap).

Desipramine-stimulatietest—Desipramine (DMI), een tricyclisch antidepressivum, inhibeert voornamelijk de reuptake van NA en slechts in geringe mate die van 5-HT. DMI peroraal (100 mg) of intramusculair (50 mg) toegediend lokt bij gezonde controlepersonen een GH-stijging uit respectievelijk na 150 minuten en 60 minuten (Laakman e.a., 1977). Deze respons is dosis-afhankelijk en vrij stabiel. Zij kan geblokkeerd worden door fentolamine (een selectieve postsynaptische α -blokker) maar niet door methysergide (een postsynaptische serotonine-receptor blokker). Hieruit valt dus te besluiten dat de GH-respons op DMI gemedieerd wordt door postsynaptische α -receptoren. Castro e.a.

(1983) onderzochten 68 mannen en 119 vrouwen, onderverdeeld in 3 subgroepen (major depression, minor depression, non-depressive controls). Als men 60 minuten na i.m.-toediening van 25 mg DMI de GH-respons nagaat en een grens neemt van 5 ng/ml, is er een significante blunting van die respons enkel bij mannen met major depression. Deze test heeft een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 50%. Er is geen significante blunting bij minor depression noch bij gezonde personen. Opmerkelijk is echter dat deze gegevens enkel gelden bij mannen (Matussek en Laakman, 1981; Castro e.a., 1983). Bij vrouwen is er geen verschil tussen deze 3 subgroepen. Hoewel we dus hier weer een argument vinden voor de noradrenerge hypothese lijkt de DMI-stimulatietest, gezien de lage specificiteit, weinig zinvol als diagnosticum.

Amfetamine-stimulatietest – Bij het bestuderen van de literatuur over de GH-respons op amfetamine stuiten we op zeer tegenstrijdige stellingen. Amfetamine gaat vlot door de bloed-hersenbarrière en zet zowel NA als DA vrij uit de extragranulaire ruimtes van de centrale neuronen (Langere.e.a., 1976). Voorts inhibeert amfetamine de uptake van amines ter hoogte van de neuronencelmembraan en inhibeert waarschijnlijk ook de MAO-activiteit cerebraal. Ook de serotonerge neuronen en de centrale catecholamines worden beïnvloed, doch hun functie in de GH-respons op amfetamines (t.t.z. een GH-stijging) werd nog niet ontrafeld. Sachar e.a. (1976) meldten dat een voorbehandeling met pimozide (dopamine-receptor blokker) de GH-respons op amfetamines niet inhibeert (bij apen). Aldus lijkt het erop dat de GH-respons op amfetamines via noradrenerge neuronen wordt gemedieerd. Langer e.a. (1976) vergeleken de GH-respons bij 9 endogeen depressieven, 7 reactief depressieven, 8 schizofrenen, 6 alcoholisten en 21 controles. Dextroamfetaminesulfaat (0,1 mg/kg) intraveneus toegediend geeft een GH-piek na 30-60 minuten. De GH-respons bij endogeen depressieven was significant lager dan bij de controlegroep. Bij reactieve depressies was ze significant verhoogd (t.o.v. controles). Bij schizofrenen en alcoholisten was er geen correlatie. Kort na de i.v.-toediening was er een tijdelijke stemmingsverbetering en spraakzaamheid. Kritiek kwam van Halbreich e.a. (1982) die zelfs geen trend tot verschil vonden tussen endogeen depressieven en een controlegroep (nu was de controlegroep wel veel zorgvuldiger samengesteld m.b.t. leeftijd en geslacht). De resultaten van Langer e.a. (1978) waren niet correct gezien er teveel postmenopausale vrouwen waren. We kunnen dan ook besluiten dat deze test, althans voor postmenopausale vrouwen, geen diagnostische waarde heeft. Een laatste punt nog in verband met de noradrenerge hypothese: Rees e.a. (1970) konden de GH-respons op methylamfetamine doen stijgen (i.p.v. de verwachte daling) door voorafgaande moxisylaat (α -blokker) of propranolol (β -blokker) toe te dienen. Al bij al doen we er best aan de resultaten van de amfetamine-stimulatietest slechts zeer voorzichtig te interpreteren.

Veranderende inzichten in het depressieonderzoek

Uitgaande van de hier geschetste onderzoeken (L-Dopa, clonidine, desipramine) zijn er aanwijzingen voor een verlaagde sensitiviteit van de postsynaptische α -adrenerge receptoren, althans bij een bepaalde subgroep van depressies. Dit werpt dus een nieuw licht op de NA-depletietheorie. Ashcroft e.a. (1972) waren de eersten die een 'low-output' en een 'low-sensitivity' depressie postuleerden (respectievelijk pre- en post-synaptisch). Matussek e.a. (1980) suggereren dat de neurotisch-reactieve depressie (verhoogde GH-respons op amfetamine (Langer e.a., 1976)) weleens het prototype van de low-output depressie (aminedeficit) kan zijn. In dit geval zouden de postsynaptische α -receptoren oversensitief zijn, secundair aan het amine-effect in de synaptische spleet. Als de postsynaptische α -receptoren inderdaad hyposensitief zijn bij vitale of endogene depressies, dan verwacht men via een feedback-regulatie van NA een (secundair) verhoogde NA-turnover en dus ook hogere MHPG-waarden in het cerebrosпинаal vocht (in tegenstelling tot de aminedeficit-hypothese waar men een verlaagde MHPG verwacht). Vestergaard e.a. (1978) kwamen inderdaad tot die resultaten. Voorzichtigheid is echter geboden want Goodwin en Post (1975) bereikten zeer wisselende MHPG-waarden, en ook Van Praag (1982) beschrijft een verlaagde MHPG in het liquor. De vraag is dus of we niet telkens met andere subgroepen te doen hebben. Hoewel we hier dus aan de hand van de GH-respons op farmacologische stimuli, vooral een bevestiging vinden voor een noradrenerge stoornis bij depressie sluit dit geenszins andere hypothesen uit. Integendeel zelfs, we moeten verder trachten de fragmentarische gegevens die nu beschikbaar zijn, te integreren in een ruimer kader. De verscheidene, schijnbaar tegenstrijdige, gegevens moeten op grote schaal bevestigd worden en zijn misschien gekoppeld aan welbepaalde subgroepen. Met name de correlatie met uni- of bipolariteit, psychotisch-niet psychotisch, geremd-geagiteerd vraagt om verdere opheldering. Voorlopig is de GH-stimulatietest nog niet in de praktijk bruikbaar, doch met name voor het bepalen van de kwetsbaarheid voor depressie (trait-marker) lijkt de clonidine-test zeer beloftevol.

Literatuur

- Ashcroft, G.W., D. Eccleston, L. Murray, A. Glen, T. Crawford, J. Pullard, P. Shields, D. Walter, J. Blackburn, J. Chonnesan, M. Loneragan (1972), Modified amine hypothesis for the aetiology of affective illness. *Lancet*, II, 573.
- Ashcroft, G.W., G. Blackwood, J. Besson, T. Palomo, H. Waring (1981), Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry*, 138, 268-272.
- Bivens, C.H., H. Lebovitz, J. Feldman (1973), Inhibition of hypoglycemia induced growth hormone secretion by the serotonin antagonists cyproheptadine and methysergide. *The New England Journal of Medicine*, August 2, 236-239.

- Brown, G.M., P. Grof, E. Grof (1983), Neuroendocrine classification of depression. In J.E. Barret (red.), *Treatment of Depression: Old Controversies and New Approaches*. Raven Press, New York, 75-82.
- Brown, G.M., H. Verhaegen, G. van Wimmersma, J. Brugmans (1981), Endocrine effects of domperidone: a peripheral dopamine blocking agent. *Clinical Endocrinology*, 15, 275-282.
- Caspar, R.C., J. Davis, G. Pandey, D. Garver, H. Dekirmenjian (1977), Neuroendocrine and amine studies in affective illness. *Psychoneuroendocrinology*, 2, 105-114.
- Castro, P., M. Lemaire, M. Toscano Aguilar, A. Herchuelz (1983), Growth hormone response to desipramine in psychiatric patients. Symposium over *Tests Neuroendocriniens en Psychiatrie*, Brussel.
- Charney, D.S., G. Heninger, D. Sternberg (1982), Failure of chronic antidepressant treatment to alter growth hormone response to clonidine. *Psychiatry Research*, 7, 135-138.
- Checkley, S.A., A. Slade, E. Shur (1981), Growth hormone and other responses to clonidine in patients with endogenous depression. *British Journal of Psychiatry*, 138, 51-55.
- Checkley, S.A., J. Arendt (1984), Pharmacoendocrine studies of GH, PRL and Melatonin in patients with affective illness. In G.M. Brown, e.a. (red.), *Neuroendocrinology and Psychiatric Disorder*. Raven Press, New York.
- Cleghorn, J.M., G. Brown, P. Brown, R. Kaplan, S. Dermer, D. Mac Crimmon, J. Mitton (1983), Growth hormone responses to apomorphine HCL in schizophrenic patients on drug holidays and at relapse, *British Journal of Psychiatry*, 142, 482-488.
- Collu, R., F. Fraschini, P. Visconti, L. Martini (1972), Adrenergic and serotonergic control of growth hormone secretion in adult male rats. *Endocrinology*, 90, 1231.
- Corn, T.H., A. Hale, C. Thompson, P. Bridges, S. Checkley (1984), A comparison of the growth hormone responses to clonidine and apomorphine in the same patients with endogenous depression. *British Journal of Psychiatry*, 144, 636-639.
- Frazer, A. (1975), Adrenergic responses in depression: implications for a receptor defect. In J. Mendels (ed.), *Biological Psychiatry*, New York, 7-26.
- Gruen, P.H., E. Sachar, N. Altman, J. Sassin (1975), Growth hormone responses to hypoglycemia in postmenopausal women. *Archives of General Psychiatry*, 32, 31-33.
- Goodwin, F.K., R. Post (1975), Studies of amine metabolites in affective illness and in schizophrenia: a comparative analysis. In Freedman (red.), *Biology of the Major Psychoses: A Comparative Analysis*. Raven Press, New York.
- Halbreich, U., E. Sachar, G. Asnins, F. Quitkin, R. Swami Nathan, F. Halpern, D. Klein (1982), Growth hormone response to dextroamphetamine in depressed patients and normal subjects, *Archives of General Psychiatry*, 39, 189-192.
- Laakman, G., G. Schumacher, O. Benkert (1977), Stimulation of growth hormone secretion by desipramine and chlorimipramine in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 44, 1010-1013.
- Laborit, H. (1972), Correlations between protein and serotonin synthesis during various activities of the central nervous-system. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 3, 51-81.
- Lal, S., J. Martin (1980), Neuroanatomy and neuropharmacological regulation

- of neuroendocrine function. In H.M. van Praag, e.a. (red.), *Handbook of Biological Psychiatry. Part III*. Marcel Dekker, New York.
- Langer, G., G. Heinze, B. Reim, N. Matussek (1976), Reduced growth hormone responses to amphetamine in endogenous depressive patients. *Archives of General Psychiatry*, 33, 1471-1475.
- Mackay, A.V. (1980), Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry*, 137, 379-383.
- Matussek, N., M. Ackenhil, H. Hippus, F. Müller, H. Schröder, H. Schultes, B. Wasilewski (1980), Effect of clonidine on growth hormone release in psychiatric patients and controls. *Psychiatry Research*, 2, 25-36.
- Matussek, N., G. Laakman (1981), Growth hormone response in patients with depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 63, Suppl. 290, 122-126.
- Mendels, J., A. Frazer, B. Carroll (1974), Growth hormone response in depression. *American Journal of Psychiatry*, 131, 1154-1155.
- Mendlewicz, J., P. Linkowski, E. van Cauter (1979), Some neuroendocrine parameters in bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 1, 25-32.
- Rees, L., P. Butler, C. Gosling, G. Besser (1970), Adrenergic blockade and the corticosteroid and the growth hormone response to methylamphetamine. *Nature*, 228, 565-566.
- Sachar, E.J., G. Mushrush, M. Perlow, E. Weitzman, J. Sassin (1972), Growth hormone responses to L-Dopa in depressed patients. *Science*, 178, 1304-1305.
- Sachar, E.J., N. Altman, P. Gruen, A. Glassman, F. Halpern, J. Sassin (1975), Human growth hormone response to levodopa. Relation to menopause, depression and plasma dopa concentration. *Archives of General Psychiatry*, 32, 502-503.
- Sachar, E.J., H. Roffwarg, P. Gruen, N. Altman, J. Sassin (1976), Neuroendocrine studies of depressive illness. *Pharmacopsychiatry*, 9, 11.
- Siever, L.J., T. Insel, D. Jimerson, C. Lake, T. Uhde, J. Aloï, D. Murphy (1983), Growth hormone response to clonidine in obsessive-compulsive patients. *British Journal of Psychiatry*, 142, 184-187.
- Smythe, G.A., L. Lazarus (1973), Growth hormone regulation by melatonin and serotonin. *Nature*, 244, 230-231.
- Spitzer, R.L., J. Endicott, E. Robbins (1977), *Research Diagnostic Criteria (RDC) for a Selected Group of Functional Disorders*. New York Psychiatric Institute, New York.
- Van Praag, H.M. (1980), Monoaminen en depressie: een tussentijdse balans; serotonine en serotonine precursors. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 22, 238-253.
- Van Praag, H.M. (1982), De betekenis van biologische factoren bij de diagnostiek van depressies. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 24, 201-227.
- Vestergaard, P., T. Sorensen, E. Hoppe, P. Rafaelsen, C. Yates, N. Nicolaou (1978), Biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid of patients with affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 58, 88.
- Weitzman, E.D. (1980), Neuroendocrine rhythms and the sleep cycle. In H.M. van Praag e.a. (red.), *Handbook of Biological Psychiatry. Part III*. Marcel Dekker, New York.