



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Psiquiatria i de Medicina Legal

**Exploración de la función dopaminérgica en la depresión
unipolar y bipolar**

Memoria presentada por José Antonio Monreal Ortiz para optar al título de
doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona
Doctorat en Psiquiatria i Psicologia Clínica

DIRECTOR
Dr. Diego J Palao Vidal

José Antonio Monreal Ortiz
2016

Dr Diego J Palao Vidal certifica que ha dirigido y supervisado la tesis doctoral titulada **“EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN DOPAMINÉRGICA EN LA DEPRESIÓN UNIPOLAR Y BIPOLAR”** presentada por José Antonio Monreal Ortiz. Con este documento confirmo que esta tesis doctoral cumple con los requisitos necesarios para su defensa.

Diego J Palao Vidal

Director Ejecutivo de Salut Mental Parc Taulí Sabadell Hospital Universitari.

Profesor Titular del Departament de Psiquiatria i Medicina Legal. Universitat Autònoma de Barcelona.

9 de Junio del 2016

A Ana

A mis padres

A David, Pablo, Guillén y Bernard

Agradecimientos

En todo este largo tiempo y recorrido, me gustaría agradecer a aquellos que me han enseñado, ayudado y apoyado, de una manera directa o indirecta, en la realización de este trabajo.

En primer lugar, a mi director de tesis, el Profesor Diego Palao, por la confianza depositada en mí y por todo lo que me ha enseñado, del que este trabajo es un ejemplo más.

A los Doctores Fabrice Duval y Marie Claude Mockrani, sin quienes esta tesis no hubiera sido posible, y quienes me transmitieron su pasión y conocimientos sobre la psiconeuroendocrinología.

Al equipo del antiguo sector VIII del CHS de Rouffach, por todo su apoyo en los estudios y también por el afecto con el que me acogieron y trataron durante los años que trabajamos juntos.

A los pacientes y voluntarios sanos que aceptaron participar en estos estudios, a pesar de estar en un momento de sufrimiento y/o por las molestias ocasionadas.

A mi compañeros de Salud Mental de Parc Taulí, por su apoyo y ánimo para concluir este trabajo.

Un recuerdo también de dos maestros que ya no están aquí, los Doctores Jean Paul Macher y Tomás de Flores, a quienes siempre tendré en memoria como ejemplos de entusiasmo y dedicación hacia una investigación orientada a nuestros pacientes.

A mis padres y hermanas, por su amor incondicional.

A David, Pablo, Guillén y Bernard, quienes cada día me recuerdan la ilusión por seguir aprendiendo.

Por último, a Ana, compañera de éste y otros caminos, y quien a pesar de todo el tiempo que le he robado, siempre me ha apoyado y animado.

A todos con los que he compartido trabajo y proyectos todos estos años.

Muchas gracias a todos!

Lista de abreviaturas

ACTH	Hormona Adrenocorticotropa
APO	Apomorfina
BMI	Indice de Masa Corporal
BP	Bipolares
CONT	Controles
CRH	Corticotropin-releasin hormone
DAT	Transportador de Dopamina
DST	Test de supresión de dexametasona
GH	Hormona de crecimiento
GHRH	Growth hormone-releasing hormone
HAMA	Escala de Ansiedad de Hamilton
HAMD	Escala de Depresión de Hamilton de 17 items
HVA	Acido homovalínico
IMAOs	Inhibidores de las monoaminooxidasas
ISRS	Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina
IRNS	inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
LCR	Líquido cefalorraquídeo
NA	Noradrenalina
PET	Tomografía por emisión de positrones
PFP	Porcentaje de Frenación de Prolactina
PRL	Prolactina
SC	Subcutánea
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
TRH	Hormona liberadora de Tirotopina
TSH	Hormona estimulante de la Tiroides
UP	Unipolares

Resumen

Numerosos estudios sugieren que la función dopaminérgica está alterada al menos en un subgrupo de pacientes deprimidos, especialmente en los pacientes bipolares. Los test neuroendocrinos son una de las técnicas utilizadas para explorar la función dopaminérgica en psiquiatría y el agonista dopaminérgico más estudiado es la apomorfina (un agonista dopaminérgico D1/D2).

La mayoría de los estudios realizados con el Test a la Apomorfina que evalúan la respuesta de prolactina y de hormona de crecimiento en pacientes deprimidos unipolares y bipolares han mostrado resultados divergentes.

El objetivo de este estudio es valorar con el Test a la Apomorfina si la función dopaminérgica en la depresión unipolar y bipolar está alterada. Para ello, me basaré en tres estudios que desarrollo.

En el primer estudio se exploró una muestra reducida de sujetos, en la que se incluyeron una selección homogénea de pacientes bipolares tipo II. El objetivo de este estudio fue examinar la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos en 19 pacientes ingresados con depresión mayor: 10 deprimidos bipolares tipo II, 9 deprimidos unipolares, comparados con 15 controles sanos. En estos pacientes, se evaluó la respuesta hormonal al agonista dopaminérgico apomorfina (APO, 0,75 mg SC) con el objetivo de obtener un indicador de la neurotransmisión dopaminérgica a nivel post-sináptico. También se examinó en los mismos sujetos la respuesta de prolactina al Test con TRH a las 8 AM y 11PM (TRH 200µg IV), y la respuesta de cortisol al Test de supresión de Dexametasona (DST, 1 mg oral). Los pacientes deprimidos bipolares mostraron un porcentaje de frenación a la prolactina (PFP) significativamente más bajo que los sujetos sanos ($p = 0,0003$) y los pacientes deprimidos unipolares ($p = 0,04$).

El segundo estudio tuvo por objetivo principal confirmar los resultados obtenidos mediante el Test con Apomorfina encontrados en el estudio anterior, en una población más extensa e incluyendo a pacientes bipolares tipo I y II. La

población estudiada está compuesta por 54 pacientes bipolares deprimidos (mayoritariamente tipo I), 80 pacientes deprimidos unipolares y 36 sujetos sanos hospitalizados. Los pacientes bipolares mostraron una menor supresión de Prolactina inducida por apomorfina que los pacientes unipolares y los sujetos sanos (ambas comparaciones: $p < 0,00001$).

Los resultados del Test con TRH del primer estudio y los resultados del Test con DST de los dos estudios descartaron que los resultados del Test con apomorfina no se debían a una alteración de las células lactótrofas inducida por la TRH, o a una hiperactividad del eje corticotropo.

El tercer estudio se realizó con una subpoblación del segundo estudio en la que se obtuvieron análisis seriados de prolactina. La población estudiada estuvo compuesta por 68 pacientes deprimidos unipolares, 39 pacientes deprimidos bipolares, comparados con 24 controles sanos. Los pacientes deprimidos bipolares mostraron una frenación de Prolactina (PFP) al Test a la Apomorfina significativamente menor que los pacientes deprimidos unipolares ($p < 0.005$) y los sujetos sanos ($p < 0.001$). Los ritmos circadianos de PRL fueron comparables entre los pacientes bipolares y unipolares, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los mesores circadianos y amplitudes entre los dos grupos de pacientes. Además, la respuesta de prolactina a la apomorfina no se correlacionó con los valores circadianos de prolactina.

En conclusión, los resultados de nuestros tres estudios muestran que los pacientes deprimidos bipolares tienen una alteración funcional de los receptores dopaminérgicos D2 post-sinápticos a nivel hipofisario, evaluada mediante la respuesta de prolactina al Test con Apomorfina. Dicha alteración no se encuentra en los pacientes deprimidos unipolares de manera que, si se confirmasen los datos en posteriores estudios, el Test de la Apomorfina podría tener un valor significativo como biomarcador de depresión bipolar..

Summary

Numerous studies suggest that the dopaminergic function is impaired at least in a subgroup of depressed patients, especially in bipolar patients. Neuroendocrine tests are one technique used to explore dopaminergic function in psychiatry and the most studied dopamine agonist is apomorphine (a dopamine agonist D1 / D2). Most of studies involving Apomorphine Test to evaluate the response to prolactin and growth hormone in unipolar and bipolar depressed patients have shown conflicting results.

The objective of this study is to assess with the Apomorphine Test if dopaminergic function is altered in unipolar and bipolar depression. To that end I will be based on the development of three studies.

In the first study a reduced sample of subjects in a homogeneous selection of type II bipolar patients was included. The purpose of this study was to assess the sensitivity of dopamine receptors in 19 patients admitted with major depression: 10 depressed bipolar type II, 9 unipolar depressed, compared with 15 healthy controls. We evaluated the multihormonal responses to the dopamine agonist Apomorphine (APO, 0.75 mg SC) in order to obtain an index of dopaminergic neurotransmission at the post synaptic level. In addition we assess in the same subjects, prolactin (PRL) response to 8AM and 11PM protirelin challenges (TRH, 200µg IV) and cortisol response to Dexamethasone suppression Test (DST, 1 mg orally). Bipolar depressed patients showed a percentage of frenación to prolactin (PFP) significantly lower than healthy subjects ($p = 0.0003$) and unipolar depressed patients ($p = 0.04$).

The main objective of the second study was to confirm the results obtained with Apomorphine Test found in the previous study, in a more extensive population and including mainly bipolar patients type I. The study population consists of 54 depressed bipolar patients, 80 depressed unipolar patients and 36 healthy subjects. Bipolar patients showed lower prolactin suppression to Apomorphine

Test than unipolar patients and healthy subjects (both comparisons: $p < 0.00001$).

The results of TRH Test from the first study and the results of DST Test from the two studies ruled out that the results obtained with Apomorphine Test were not due to an alteration of lactotroph cells induced by TRH, or an overactivity of the corticotroph axis.

The third study was conducted with a subpopulation of the second study in which a serial analysis of prolactin were added. The study population was 68 unipolar depressed patients, 39 bipolar depressed patients, compared with 24 healthy controls. Bipolar patients showed lower prolactin suppression to the Apomorphine Test than unipolar patients ($p < 0.005$) and healthy subjects ($p < 0.001$). Nyctohemeral profiles of PRL were strictly comparable between unipolar and bipolar patients, and no statistically significant difference in PRL circadian mesor and amplitude could be demonstrated between patients and control subjects. Furthermore, APO-induced PRL suppression was not correlated with circadian PRL values.

In conclusion, the results of the three studies showed that bipolar depressed patients have a altered post synaptic receptor sensitivity D2 in the tuberoinfundibular dopamine level, as assessed by the prolactin response to Apomorphine Test. This alteration is not in unipolar depressed patients so that , if the data were confirmed in subsequent studies, the test Apomorphine may have significant value as a biomarker of bipolar depression.

Sumario

Agradecimientos.....	7
Lista de abreviaturas	9
Resumen.....	11
Capítulo 1: Introducción	19
1.1.-Función dopaminérgica y Depresión.....	20
1.1.1.- Respuestas hormonales al Test con Apomorfina	23
1.1.2.- Utilización del Test con Apomorfina en investigación en Psiquiatría	26
1.2.- Test con Apomorfina en Depresión Unipolar y Bipolar.	28
1.3.-Justificación y Objetivo	33
Capítulo 3: Metodología	39
3.1.-Población estudiada.....	39
3.1.1.-Población del Estudio 1	40
3.1.2.- Población del estudio 2.....	41
3.1.3.- Población del estudio 3.....	42
3.2.-Exploraciones neuroendocrinas.....	42
3.3.-Métodos de dosaje y parámetros neuroendocrinos estudiados.....	46
3.4.- Análisis estadísticos.....	47
Capítulo 4: Resultados	48
4.1.- Resultados del estudio 1	49
4.1.1.-Test con Apomorfina.....	51
4.1.2.-Tests con DEX y con TRH.....	53
4.1.3.- Diferencias clínicas.....	55
4.2.- Resultados del estudio 2.....	56
4.2.1.- Test con Apomorfina.....	56
4.2.2.- Test con Dexametasona.....	57
4.3.- Resultados del Estudio 3	58
4.3.1.- Resultados de los test con apomorfina y dexametasona.....	59

4.3.2.- Resultados dinámicos de prolactina	59
Capítulo 5: Discusión	63
Capítulo 6: Conclusiones	71
Bibliografía	73
Anexo 1	79
Anexo 2	95

Lista de Tablas

<i>Tabla 1 : Características y resultados de los principales estudios en pacientes Unipolares (UP) y Bipolares (BP), con el test a la apomorfina</i>	<i>29</i>
<i>Tabla 2: Hipótesis estudiadas en los tres estudios.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 3: Principales características de los 3 estudios según población y objetivos estudiados</i>	<i>37</i>
<i>Tabla 5 : Características demográficas y clínicas en los pacientes deprimidos bipolares tipos I y II (BP), pacientes deprimidos unipolares (UP), y sujetos sanos (CONT).....</i>	<i>41</i>
<i>Tabla 6 : Características demográficas y clínicas en los pacientes deprimidos bipolares tipos I y II (BP), pacientes deprimidos unipolares (UP), y sujetos sanos (CONT).....</i>	<i>42</i>
<i>Tabla 7: Test neuroendocrinos realizados en los tres estudios y los objetivos con los que se relaciona</i>	<i>45</i>
<i>Tabla 8: Cronograma de los diferentes test neuroendocrinos en los 3 estudios.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabla 9: Parámetros endocrinos de los test a la apomorfina (APO), TRH y dexametasona (DST) en pacientes deprimidos bipolares tipo II (BP), pacientes deprimidos unipolares (UP) y sujetos sanos (CONT).....</i>	<i>50</i>
<i>Tabla 10: Parámetros endocrinos de los test a la apomorfina (APO) y dexametasona (DST) en pacientes deprimidos bipolares tipos I y II, pacientes deprimidos unipolares y sujetos sanos.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 11 : Resultados de los test con apomorfina (PFP a la APO), y dexametasona (DST) en pacientes deprimidos bipolares tipos I y II, pacientes deprimidos unipolares y sujetos sanos.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 12 : Principales parámetros cronobiológicos de prolactina (PRL) en los pacientes deprimidos bipolares, pacientes deprimidos unipolares, y sujetos sanos</i>	<i>60</i>

Lista de Figuras

<i>Figura 1 : Las diferentes respuestas hormonales al test con apomorfina</i>	<i>24</i>
<i>Figura 2 : Respuesta de cortisol (a), ACTH (b) y GH (c) al test con apomorfina en una población de pacientes deprimidos con características melancólicas y síntomas psicóticos e hipercortisolemia</i>	<i>31</i>

<i>Figura 3 : Respuesta de GH al test con clonidina en una población de pacientes deprimidos con características melancólicas y síntomas psicóticos e hipercortisolemia</i>	32
<i>Figura 4 : Respuestas de TSH al test con TRH en una población de pacientes deprimidos con características melancólicas y síntomas psicóticos y que mostraban una hipercortisolemia.....</i>	32
<i>Figura 5: Influencia de la TRH en la secreción de Prolactina (PRL). Test con TRH mañana y noche</i>	43
<i>Figura 6: Relación del eje corticotropo y la producción de PRL</i>	44
<i>Figura 7 : Valores basales de PRL, ACTH, Cortisol y GH previos al test con APO en las 3 poblaciones : Controles, Bipolares y Unipolares.....</i>	51
<i>Figura 8: Respuesta de PRL (PFP) al test con Apomorfina en las tres poblaciones: Controles, Bipolares tipo II y Unipolares</i>	52
<i>Figura 9: Test con Apomorfina : Respuesta de ACTH/Cortisol y de GH.....</i>	53
<i>Figura 10 : Resultados del DST en las 3 poblaciones; Controles, Bipolares tipo II y Unipolares, muestran una respuesta normal.....</i>	54
<i>Figura 11 : Respuesta de PRL al test con TRH en los 3 grupos: Controles, Unipolares y Bipolares tipo II, no se observan diferencias significativas</i>	55
<i>Figura 12 : Respuesta de PRL al test con Apomorfina en las tres poblaciones : Controles, Bipolares tipos I y II y Unipolares.....</i>	57
<i>Figura 13 : Resultados del DST en las 3 poblaciones; Controles, Bipolares tipos I y II y Unipolares</i>	58
<i>Figura 14 : Mesor circadiano de prolactina en las 3 poblaciones; Controles, Bipolares y Unipolares.....</i>	60
<i>Figura 15 : Ciclo circadiano de PRL en las 3 poblaciones ; Controles, Bipolares y Unipolares</i>	61
<i>Figura 16 : Regulación de la secreción de prolactina.....</i>	64
<i>Figura 17 : Interpretación fisiopatológica sobre los respuesta de PRL a la APO en pacientes deprimidos bipolares.....</i>	66
<i>Figura 18 : Interpretación fisiopatológica sobre los respuesta de ACTH/cortisol y GH a la APO en pacientes deprimidos bipolares.....</i>	68

Capítulo 1: Introducción

La depresión representa un importante problema de salud debido a su alta prevalencia y su repercusión sobre la calidad de vida del paciente, su entorno familiar y social. Se calcula que afecta a 350 millones de personas en el mundo. Es por tanto un trastorno mental frecuente, que puede hacerse crónico o recurrente, y dificultar sensiblemente el desempeño del trabajo o la escuela y la capacidad para afrontar la vida diaria (1). De hecho se prevé que la depresión en el 2030, será el primer trastorno a nivel mundial en cuanto a la carga que ocasiona (2).

Supone además uno de los principales factores de riesgo de suicidio. En el metaanálisis de Harris y Barraclough, se muestra que el riesgo de suicidio aumenta hasta 20 y 12 veces en la depresión mayor y el trastorno bipolar respectivamente (3).

A pesar de ello, las opciones terapéuticas de las que disponemos actualmente, no siempre son eficaces en todos los casos. Esto se podría deber, al menos en parte, a que la investigación en depresión se ha centrado en los circuitos serotoninérgicos y noradrenérgicos, quedándose eclipsado el papel de otras vías que podrían también estar implicadas, en especial la dopaminérgica.

En esta dirección apunta el consenso cada vez más aceptado de que la mayoría de los pacientes deprimidos tratados con Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRS) o Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRNS), no consiguen la remisión (4) . Esto ocurriría, al menos en parte, porque estos fármacos no actúan a nivel dopaminérgico (5).

De hecho, se ha descrito que la función dopaminérgica a nivel central está implicada en aspectos como son la concentración, la motivación, la actividad psicomotora y la capacidad para experimentar placer. La alteración de dichas funciones suponen características prevalentes y centrales de la depresión.

De igual manera, en una revisión reciente centrada en el efecto sobre las monoaminas de la Terapia Electroconvulsiva, una estrategia aceptada como

eficaz en la depresión resistente, se relaciona su mecanismo de acción y eficacia con el incremento del sistema neurotransmisor serotoninérgico y la activación del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico (6).

En apoyo de todos estos indicios, cada vez son más los autores que sugieren que la función dopaminérgica está alterada en los pacientes deprimidos, y especialmente en los pacientes bipolares (5,7–11). Esta disfunción dopaminérgica en depresión se ha descrito a partir de la evidencia de alteraciones a nivel del sistema de transmisión, de la función neuronal y genéticas (8). Sin embargo, los estudios que desarrollaré a continuación, dado su relación con el objetivo de mi tesis, están centrados en la disregulación del sistema de transmisión dopaminérgica.

1.1.-Función dopaminérgica y Depresión

La hipótesis monoaminérgica de la depresión surgió en gran parte debido a los efectos en el estado de ánimo de la reserpina, las anfetaminas y los inhibidores de las monoaminoxidasas (IMAOs). La reserpina agota las reservas vesiculares de monoaminas y disminuye el estado de ánimo; las anfetaminas aumentan brevemente las concentraciones sináptica de monoaminas y tienen un efecto euforizante, y los IMAOS incrementan las concentraciones de monoaminas en sistema nervioso central, y son antidepresivos de eficacia contrastada (12,13).

En la práctica clínica un argumento que apoyaría la alteración de la función dopaminérgica en la depresión, sería el efecto farmacológico que algunos antidepresivos, además de los IMAOs, tienen a nivel dopaminérgico. Por ejemplo, la sertralina, un ISRS, inhibe también a dosis altas la recaptación de dopamina, y el bupropion bloquea el transportador de Dopamina (DAT). Han habido otros fármacos, como son la nomifensina y la amineptina, con efecto antidepresivo y acción dopaminérgica, pero retirados por aspectos relacionados con seguridad clínica (5).

Otro dato clínico que apoya la implicación de la dopamina en la depresión, es la alta prevalencia de depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson, de un

5 a 10 %, y todavía mayor, de un 30 %, cuando se valora la presencia de síntomas depresivos subsindrómicos (14).

Por otro lado, se han realizado numerosos estudios centrados en valorar las tasas de dopamina, y de su principal metabolito, el ácido homovalínico (HVA), en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la sangre y en orina. Estos estudios han mostrado en la depresión una correlación entre las tasas de HVA del LCR y la actividad motora (15). Sin embargo, estos resultados no están confirmados por otros autores para los que estas anomalías reflejarían más la actividad del sistema negroestriado, asociado a la actividad motora, que a la del sistema mesocorticolímbico (16).

Por otra parte, los estudios farmacológicos abogan por una disregulación de la función dopaminérgica con resultados más contrastados en la depresión bipolar que en la depresión unipolar. Así, un antagonista de los receptores presinápticos D2/D3, el amisulpiride, mostró ser tan eficaz como la imipramina en una población de 219 pacientes con trastorno depresivo mayor, durante 6 meses (17). En otro estudio realizado con un agonista dopaminérgico, la bromocriptina (18), mejoró los síntomas depresivos en un grupo de pacientes bipolares; sin embargo estos resultados no se obtuvieron en otro grupo de pacientes deprimidos unipolares. Resultados similares se obtuvieron en otro estudio posterior utilizando el pramipexol, otro agonista dopaminérgico (19).

Los estudios realizados con diferentes técnicas de neuroimagen obtienen resultados contradictorios. En primer lugar, aquellos estudios realizados con tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) utilizando la ¹²³I-Iodobenzamida para valorar la unión a los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D2), antes y después del tratamiento antidepresivo, mostraron que la mejoría clínica se asociaba a un aumento o a una disminución de unión de este trazador a los receptores D2. Esta divergencia quizás fue debida a que los antidepresivos empleados tenían mecanismos de acción diferente (20,21).

En la misma línea, los estudios realizados con Tomografía por emisión de positrones (PET) y centrados en la expresión del DAT utilizando el ^{11}C -RTI 32 como trazador, también encontraron resultados controvertidos, aunque el estudio más completo mostró una reducción de la unión al DAT en pacientes deprimidos (22).

En otro estudio realizado también con PET, en el que se medía función dopaminérgica mediante la captación de ^{18}F -fluorodopa en el cuerpo estriado, se encontró una menor fijación del radioligando a nivel del estriado en pacientes deprimidos con enlentecimiento psicomotor comparados con pacientes deprimidos ansiosos y voluntarios sanos (23).

Se han realizado también otros estudios de neuroimagen centrados en la glándula pituitaria, órgano relacionado con la vía dopaminérgica tuberoinfundibular. Estos se llevaron a cabo con Resonancia Magnética Nuclear principalmente en pacientes con trastorno bipolar y muestran también resultados controvertidos.

En esta población se encontró un volumen hipofisario normal en pacientes eutímicos (24,25), disminuido en pacientes deprimidos (26), y aumentado en pacientes con un primer episodio psicótico, comparable al encontrado en los estadios evolutivos de la enfermedad (27).

Sin embargo, estos resultados son contrarios a los esperables según los modelos dopaminérgicos estándares descritos para la manía, compatibles con una reducción de la actividad de las células lactótrofas y por tanto del volumen pituitario, a partir de una mayor actividad dopaminérgica. Un factor que podría intervenir como sesgo en la interpretación de estos resultados sería la utilización de medicación antipsicótica en esta población y su efecto en la producción de prolactina. Además, otro factor limitante sería el hecho de que no se controlaron en los pacientes estudiados los niveles de prolactina (8).

Además de las técnicas ya comentadas, la actividad del sistema dopaminérgico central puede también explorarse a través de test neuroendocrinos. El sistema

dopaminérgico tubero-infundibular está directamente relacionado en la regulación de numerosas funciones hormonales.

De hecho la dopamina inhibe a nivel hipofisario, vía los receptores D2, la secreción de prolactina (PRL), y estimula la secreción de hormona de crecimiento (GH), vía la *growth hormone-releasing hormone* (GHRH), de hormona adrenocorticotropa (ACTH), vía la *corticotropin-releasing hormone* (CRH), y por consecuencia de cortisol.

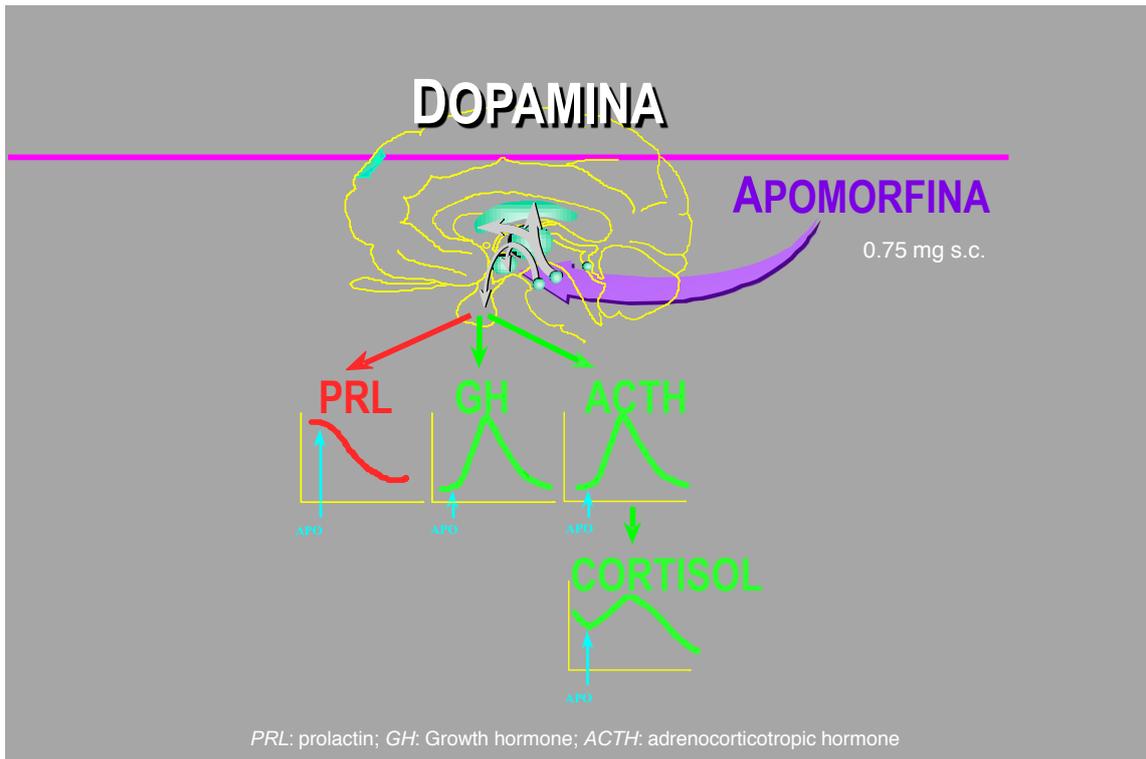
El agonista dopaminérgico más estudiado en psiquiatría es la apomorfina (APO). La respuesta neuroendocrina a una inyección subcutánea (sc) de la apomorfina se ha mostrado útil para la exploración de la función dopaminérgica (28), y especialmente en los trastornos psiquiátricos (29)

1.1.1.- Respuestas hormonales al test con Apomorfina

La vía de administración en el test con apomorfina es la subcutánea pues ha demostrado mayor eficacia que otras por las que también se absorbe (oral, sublingual o conjuntival). (28).

La dosis administrada de apomorfina en el test es de 0.50 mg a 0.75 mg vía subcutánea. Con ello se estimula de manera no específica los receptores D1 y D2 y se evalúa la respuesta hormonal anteriormente comentada para la dopamina a nivel hipofisario : Inhibe la Prolactina (PRL), Estimula la Hormona de Crecimiento (GH), la Hormona Adrenocorticotropa (ACTH), y como consecuencia, el Cortisol (Figura 1), (30).

Figura 1 : Las diferentes respuestas hormonales al test con apomorfina



Frenación de Prolactina :

La intensidad de frenación de prolactina por la apomorfina informa de la sensibilidad de los receptores D2 postsinápticos.

Una de las mayores dificultades en la interpretación del test es la existencia de una correlación entre la línea basal de PRL y la frenación de PRL por la APO: Cuanto más elevado es el valor basal de PRL, mayor es la frenación.

Además, un sesgo suplementario del test es que éste es realizado por la mañana, periodo del nictémero donde la secreción de PRL disminuye de manera espontánea.

Estimulación de la Hormona de Crecimiento

La respuesta de GH a la APO ha sido ampliamente estudiada en psiquiatría. La APO estimula la GH, via una estimulación de los receptores D2 a nivel de las neuronas de GHRH hipotalámicas.

Varios factores influyen en la secreción de GH, como son el sueño de onda lenta, la actividad física, el estrés, la carga de glucosa, la obesidad, la edad, el género (28).

Desde el punto de vista fisiológico, el efecto de la APO sobre la GH requiere, aparte de la GHRH, de otros estímulos como las colecistoquininas y los neurotransmisores GABA y noradrenalina (NA). Estos factores no específicos limitan su utilidad en la exploración de la función dopaminérgica en psiquiatría (30).

Estimulación del eje corticotropo (ACTH y Cortisol)

Muy pocos autores se han interesado en el efecto de la apomorfina en este eje. El efecto de la APO sobre el eje corticotropo es dosis dependiente, y significativo a dosis de 0.75 mg de APO s.c. Además, las respuestas de cortisol y ACTH a la APO están correlacionadas entre ellas, lo que confirma que la secreción de cortisol es secundaria a la de ACTH (11).

El principal interés del estudio de la respuesta de ACTH/Cortisol al test con APO en relación al de la PRL y GH, es la ausencia de influencia significativa de la edad y el género, hecho que mejora la calidad de los resultados (30).

Respuesta de Vasopresina y Oxitocina

Se han referido estudios en animales sobre la posible influencia de la dopamina en la secreción de la pituitaria posterior, con resultados controvertidos sobre su acción sobre la vasopresina y la oxitocina y en los que se describen acciones tanto de estimulación como de inhibición de la dopamina sobre ambas hormonas. En pacientes, esta respuesta se ha valorado en muy pocos estudios, con resultados no concluyentes. En un estudio realizado en 25 pacientes

deprimidos comparados a 25 sujetos sanos no se encontraron diferencias en las respuestas de estas dos hormonas al test con apomorfina (31).

1.1.2.-Utilización del Test con Apomorfina en investigación en Psiquiatría

El test de apomorfina, como se ha comentado anteriormente, se ha utilizado en la exploración de la función dopaminérgica, dentro del estudio de la fisiopatología de diversos trastornos mentales, especialmente trastornos afectivos, depresión mayor y trastorno bipolar, así como trastornos psicóticos (11,28,29). Además, la utilidad del test ha sido aplicable a otras áreas, como por ejemplo en psicofarmacología o como posible biomarcador clínico.

Psicofarmacología

La psicofarmacología supone otro campo donde el test con apomorfina es muy útil en el estudio de la acción de los psicotropos sobre los receptores D2 :

- Los neurolépticos, por el bloqueo de los receptores D2, inducen una hiperprolactinemia basal y una disminución de frenación de PRL por la APO (28,32).
- Los agonistas parciales D2 (como el SDZ HDC 912 y el OPC-4392) inducen una disminución de la PRL basal (al contrario que los neurolépticos), pero inhiben la frenación por la APO (similar a los neurolépticos) (32).
- Por último, la Clozapina, con una unión muy débil a los receptores D2, no afecta a la frenación de PRL, aunque induce un aumento leve de la secreción basal de PRL (33).

Resultados del test a la apomorfina como posibles biomarcadores

La apomorfina se ha utilizado también para explorar la correlación de respuestas hormonales al test y de ciertas características clínicas en pacientes que sufren

trastornos mentales. Si bien, los estudios en esta línea hasta ahora no son muchos y sus resultados quedan por corroborar.

Así, en uno de los estudios iniciales realizado en una población de pacientes con esquizofrenia y trastorno depresivo mayor, los autores encontraron que la respuesta de GH y PRL a la APO estaba más relacionada con el estado de la enfermedad y su duración, que con un diagnóstico específico(29).

En otro estudio, realizado en una población de pacientes con diagnóstico de psicosis y trastornos afectivos, se encontró una menor estimulación de ACTH y cortisol en respuesta a la APO en pacientes con Trastornos Esquizofénico y Esquizoafectivo comparados a los pacientes con patología afectiva. Además, en el mismo estudio los autores obtuvieron una respuesta significativamente menor de PRL a la APO en pacientes deprimidos bipolares que en los pacientes deprimidos unipolares (11).

También se ha investigado la respuesta al test con APO como un posible marcador de riesgo: un estudio muestra una disminución de respuesta de GH a la APO, en una población de varones que fallecieron por suicidio, comparados con una población de pacientes deprimidos sin antecedentes de intentos suicidas (34). Este mismo grupo encontró similares resultados en otro estudio en pacientes deprimidos con características endógenas (35).

Por último, algunos autores han tratado de relacionar la respuesta al test con APO como posible factor predictivo de respuesta terapéutica a tratamientos antidepresivos. En esta línea, un estudio mostró que los pacientes que tenían una mayor respuesta GH al test APO realizado previamente a un tratamiento con paroxetina, presentaban mayor resistencia a este tratamiento (36). Una de las limitaciones de este estudio, además del tamaño de la muestra, es que 7 de los 13 pacientes participantes tenían antecedentes de hipomanía previo o bien los desarrollaron durante el estudio.

1.2.- Test con Apomorfina en Depresión Unipolar y Bipolar

Una vez abordadas las diferentes respuestas hormonales al test con apomorfina, y su utilización en psiquiatría, se analiza a continuación la utilización del test de APO como método de exploración fisiopatológica en la depresión unipolar y bipolar.

La mayoría de los estudios que se han realizado en pacientes deprimidos unipolares y bipolares con el test con apomorfina que evalúan la respuesta a la GH y PRL, muestran resultados divergentes. La Tabla 1 resume las características principales de las poblaciones estudiadas en cada uno de ellos y los resultados encontrados.

Tabla 1 : Características y resultados de los principales estudios en pacientes Unipolares (UP) y Bipolares (BP), con el test a la apomorfina

Estudio	Dosis APO	Unipolares (n)	Bipolares (n)	Controles (n)	Género	Resp PRL-Apo	Resp. GH-Apo
Jimerson et al. (1984)	0.75 mg	14	-	16	H	ns	-
Anseau et al. (1988)	0.5 mg	15¥		15¥¥	H/D	ns	Disminuida
Wieck et al. (1991)	0.005 mg/kg	2	5	15	M	-	Aumentada
Pichot et al. (1995)	0.5 mg	22¶	-	11	H	-	Disminuida
Mockrani et al. (1995)	0.75 mg	42	8	14	H/M	Disminuida en BP	Ns
Casper et al. (1997)	0.75 mg	13	9 *	41	H/M	-	Ns
Duval et al. (2000)	0.75 mg	15	47	15	H	Disminuida en BP	Ns
Pichot et al. (2001)	0.5 mg	8 †	-	18 ††	H	-	Disminuida
McPherson et al. (2003)	0.005-0.008 mg/kg	15	14	19	H/M	ns	Ns
Scantamburlo et al. (2005)	0.50 mg	25¥	-	25	25	-	Disminuida
Duval et al. (2006)	0.75 mg	18g	-	23	H/M	ns **	Ns

Resp. PRL-Apo : Respuesta de prolactina a la apomorfina ; **Resp. GH-Apo** : Respuesta de la *hormona de crecimiento a la apomorfina. **H** : Hombre ; **M** : Mujer. ¥ pacientes deprimidos con características endógenas. ¥¥ Pacientes deprimidos sin características endógenas, * pacientes en fase de manía o hipomanía. ¶ 11/22 pacientes con antecedentes de intentos de suicidio, 11 pacientes deprimidos sin antecedentes. † Pacientes deprimidos fallecidos por suicidio ; †† Pacientes deprimidos sin antecedentes de intento suicida. g Pacientes deprimidos con características melancólicas y psicóticas, con hipercortisolemia, ** Δ ACTH/Cort disminuida en población estudiada respecto a control (Respesta ACTH/Cortisol-Apo). ns : no significativa.

La respuesta de GH al test con APO se muestra normal en numerosos estudios en depresión unipolar y bipolar (37–39), mientras que en otros estudios realizados en pacientes bipolares resulta aumentado (40). En sentido opuesto, otro estudio muestra una disminución de GH en 8 pacientes varones deprimidos fallecidos por suicidio, que realizaron en el año anterior un test con

APO, comparados con 18 pacientes deprimidos sin antecedentes de intentos de suicidio (34). El mismo grupo, en un estudio previo encontró también una disminución de GH al test con apomorfina en pacientes con antecedentes de intento de suicidio (41), y en otros dos estudios realizados en pacientes depresivos con características endógenas (31,35).

La respuesta de PRL al test con APO sería normal en algunos estudios (37,39), mientras que en otros estaría disminuida (11,42).

En un estudio realizado por nuestro equipo, estudiamos la actividad hipotalámica dopaminérgica, noradrenérgica y la actividad tiroidea en una población de pacientes diagnosticados de depresión con características melancólicas y síntomas psicóticos e hipercortisolemia, (ANEXO 1),(43).

Para ello utilizamos el test con Apomorfina, el test con clonidina (Un alpha-2 agonista selectivo) y el test con TRH (hormona liberadora de Tirotropina) a las 8h y 23 h. del día y comparamos el resultado de estos test en 18 pacientes deprimidos con características melancólicas y síntomas psicóticos y con respuesta no supresora al test con dexametasona, con una población control compuesta por 23 sujetos sanos.

Los pacientes no mostraron diferencias en la respuesta de prolactina, pero sí que encontramos disminuciones significativas de las siguientes respuestas hormonales : de ACTH y cortisol al test con apomorfina (Figura 2), de la respuesta de GH al test con clonidina y de la respuestas de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) al test con TRH mañana y noche respecto a la población control (Figuras 3 y 4). Nuestros resultados son compatibles con la hipótesis de que la hipercortisolemia en esta población de pacientes unipolares deprimidos con características psicóticas, puede conducir a una disfunción dopaminérgica, noradrenérgica y tiroidea.

Figura 2 : Respuesta de cortisol (a), ACTH (b) y GH (c) al test con apomorfina en una población de pacientes deprimidos con características melancólicas y síntomas psicóticos e hipercortisolemia

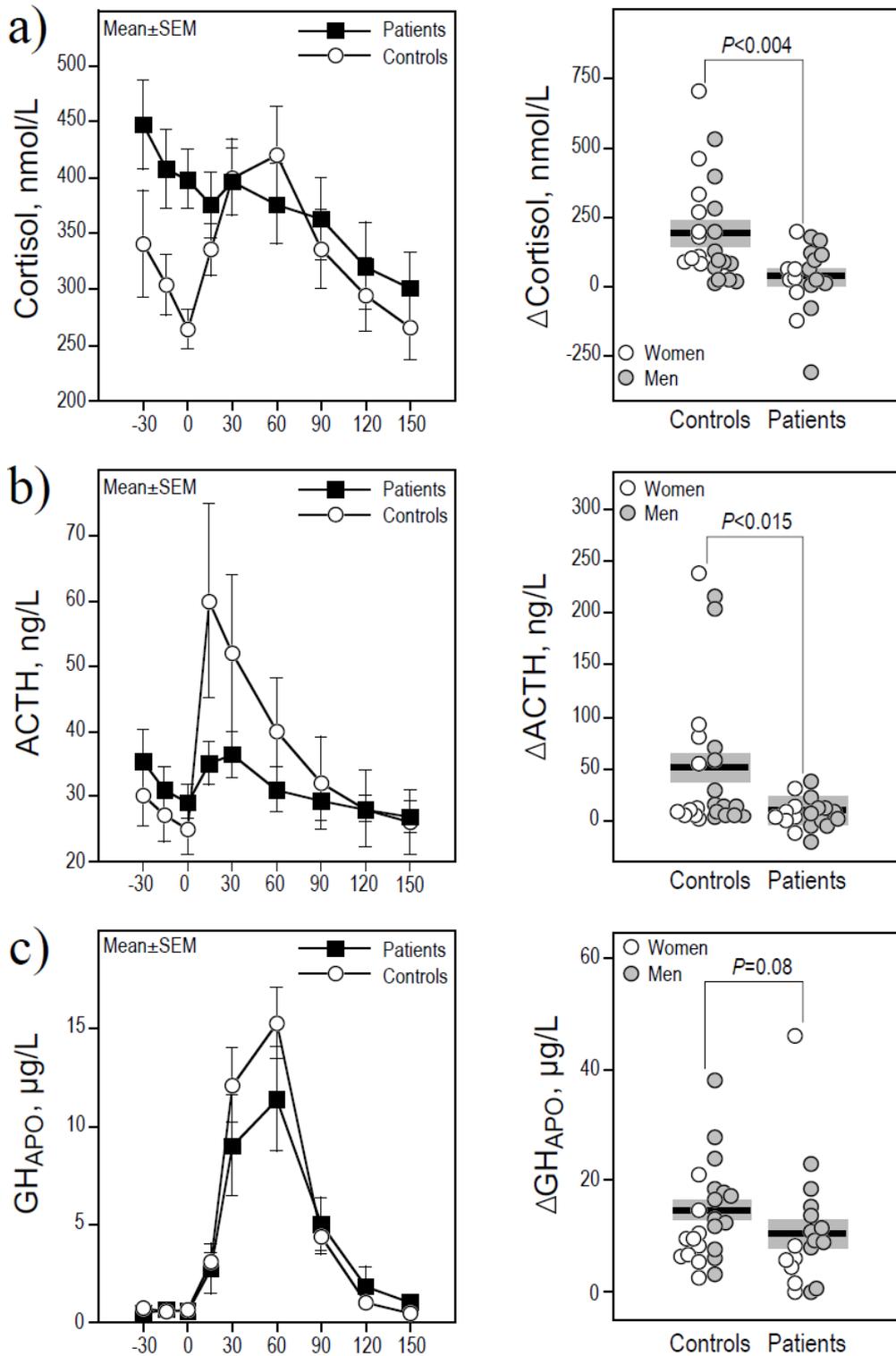


Figura 3 : Respuesta de GH al test con clonidina en una población de pacientes deprimidos con características melancólicas y síntomas psicóticos e hipercortisolemia

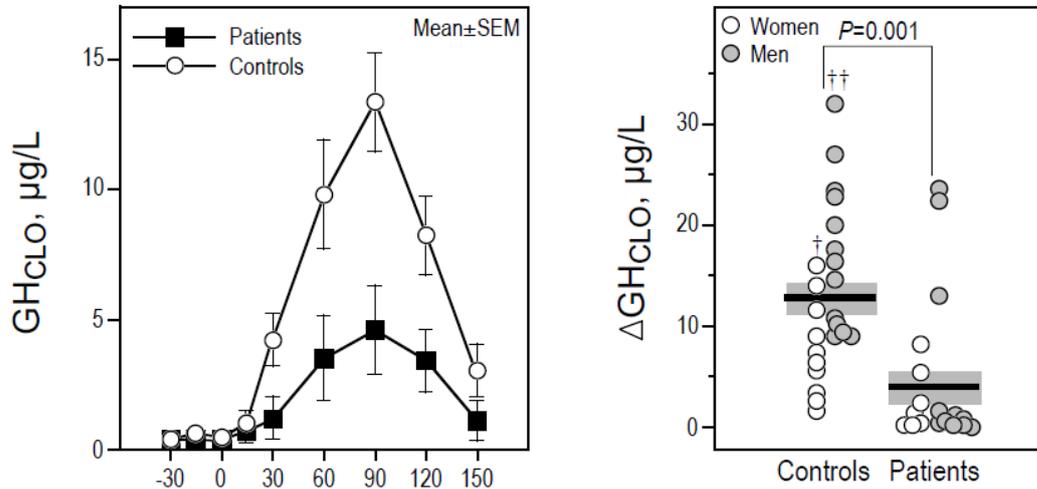
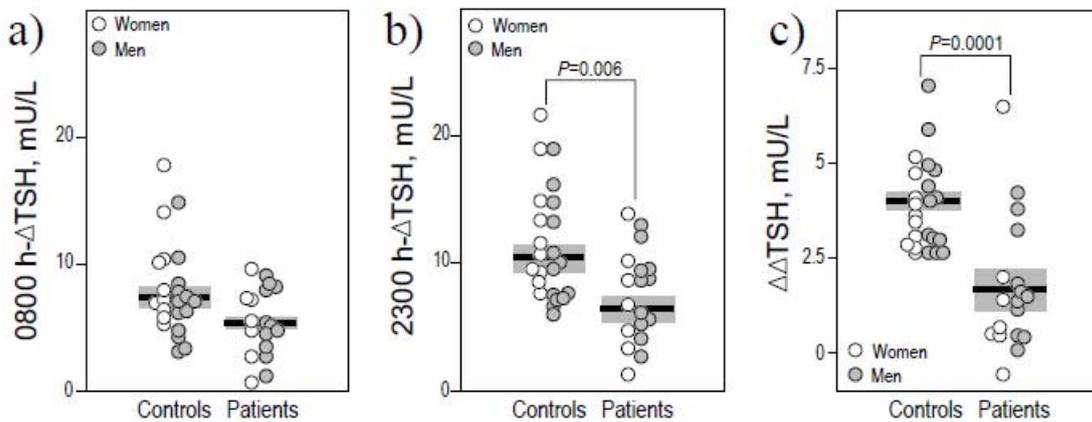


Figura 4 : Respuestas de TSH al test con TRH y en una población de pacientes deprimidos con características melancólicas y síntomas psicóticos y que mostraban una hipercortisolemia: a) Δ TSH 8h; b) Δ TSH 23h; c) $\Delta\Delta$ TSH



1.3.-Justificación y Objetivo

Como se ha referido anteriormente en la introducción, la mayoría de los estudios en pacientes deprimidos unipolares y bipolares sin sintomatología psicótica, que han evaluado la función dopaminérgica mediante la respuesta hormonal al test con apomorfina, muestran resultados divergentes.

Las limitaciones de estos estudios son numerosas, principalmente la mayor parte se centran en poblaciones pequeñas, heterogéneas (por ejemplo, cuando se tratan de pacientes bipolares muchas veces no especifican si son pacientes bipolares tipo I o II), o con distribuciones de género o diferentes dosis de apomorfina utilizada en el test (ver tabla 1). Además, las poblaciones de pacientes con depresión bipolar, en ocasiones tienen características clínicas diferentes (endogenidad, suicidio consumado, etc). Por último, cuando se encuentran resultados significativos, no se descarta en la mayoría de ocasiones que éstos sean debidos a alteraciones de otros ejes hormonales o bien a alteraciones cronobiológicas de la secreción de prolactina.

El objetivo principal de este trabajo es explorar con el test a la apomorfina si la función dopaminérgica en la depresión unipolar y bipolar sin sintomatología psicótica está alterada. Para ello nos planteamos examinar poblaciones diferentes, más homogéneas entre sí y de mayor número que en trabajos previos. El motivo de evaluar únicamente pacientes deprimidos sin sintomatología psicótica se basa en que los pacientes deprimidos con síntomas psicóticos representarían una población diferente, no sólo desde un punto de vista clínico, sino también biológico (44), y, por lo tanto, con respuestas hormonales diferentes, como se muestra en nuestro estudio previo (43).

Para completar dicho objetivo, en este trabajo me baso en tres estudios que hemos desarrollado, y en los que se comparan diferentes poblaciones de pacientes deprimidos bipolares, pacientes deprimidos unipolares y participantes sanos como grupo control.

En el primer estudio, ya publicado (ANEXO 2), (45), se explora una muestra reducida y homogénea de sujetos. El objetivo de este estudio fue explorar la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos, en 19 pacientes ingresados con depresión mayor (DSM-IV), libres de medicación: 10 deprimidos bipolares tipo II, 9 deprimidos unipolares, comparados con 15 controles sanos. En estos pacientes, se evalúa la respuesta hormonal al agonista dopaminérgico apomorfina (APO, 0,75 mg SC) con el objetivo de obtener un indicador de la neurotransmisión dopaminérgica a nivel post-sináptico. También se examina en los mismos sujetos la respuesta de prolactina al Test con TRH a las 8h y 23h (TRH 200µg IV), y la respuesta de cortisol al test de supresión de dexametasona (DST, 1 mg oral). Estas exploraciones se realizan para descartar, en caso de encontrar una respuesta alterada al test con apomorfina, que ésta sea debida a una alteración de las células lactótrofas inducida por la TRH, o a una hiperactividad del eje corticotropo.

El segundo estudio tiene por objetivo principal confirmar los resultados obtenidos mediante el test con apomorfina en el estudio anterior, explorando una población más extensa e incluyendo a pacientes bipolares tipo I y II. La población estudiada está compuesta por 54 pacientes bipolares deprimidos, 80 pacientes deprimidos unipolares y 36 sujetos sanos hospitalizados. En este estudio, además del test con apomorfina se realiza el test con dexametasona.

El tercer estudio se realiza con una parte de la población del estudio 2, compuesta por aquellos sujetos de los tres grupos para los que se recogió, además de los test con apomorfina y dexametasona programados en el segundo estudio, análisis seriados de prolactina para obtener un ritmo circadiano. El objetivo de este estudio, es confirmar que en caso de encontrar una alteración de la respuesta hormonal al test con apomorfina, ésta no se debe a una alteración de la secreción circadiana de prolactina.

Capítulo 2: Hipótesis, Objetivos General y Secundarios

Hipótesis:

En el presente trabajo nuestra hipótesis es que la función dopaminérgica valorada mediante diferentes pruebas neuroendocrinas funcionales está alterada en la depresión. Además, en caso de producirse dicha alteración, es más manifiesta en pacientes deprimidos bipolares que en los unipolares. Así, las hipótesis que nos planteamos son las siguientes:

Hipótesis principal:

- HIPÓTESIS A1: La función dopaminérgica evaluada con el test con apomorfina está alterada (respuesta aplanada de prolactina) en pacientes deprimidos bipolares y unipolares.

Hipótesis secundarias:

- HIPÓTESIS A2: La alteración de la función dopaminérgica evaluada con el test con apomorfina es más marcada en pacientes deprimidos bipolares que en deprimidos unipolares.
- HIPÓTESIS A3: La alteración de la respuesta de prolactina a la apomorfina no se debe a una perturbación de la funcionalidad de las células lactótropas influenciada por la TRH (evaluada mediante la respuesta al test de la TRH) (SOLO ESTUDIO 1).
- HIPÓTESIS A4: La alteración de la respuesta de prolactina a la apomorfina no se debe a una hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS) (evaluada mediante el test de supresión con dexametasona).

- HIPÓTESIS A5: La alteración de la respuesta de prolactina a la apomorfina no se debe a una alteración de la secreción circadiana de prolactina (ESTUDIO 3).

Tabla 2: Hipótesis estudiadas en los tres estudios

<u>HIPOTESIS</u>	<i>ESTUDIO 1</i>	<i>ESTUDIO 2</i>	<i>ESTUDIO 3</i>
<u>H 1</u> : La Función dopaminérgica está alterada en la depresión: Respuesta al test APO en Pacientes con depresión y Controles es diferente	✓	✓	✓
<u>H 2</u> : Respuesta PRL-test APO BP < UP	✓	✓	✓
<u>H 3</u> : TRH no influye en Respuesta PRL a APO	✓	○	○
<u>H 4</u> : Eje corticotropo no influye en respuesta PRL a APO	✓	✓	✓
<u>H5</u> : El ritmo circadiano no influye en respuesta PRL a APO	○	○	✓

Objetivo General:

El objetivo general del estudio es evaluar la función dopaminérgica en pacientes depresivos mediante diferentes pruebas funcionales neuroendocrinas. Para ello se analiza la función dopaminérgica en pacientes deprimidos bipolares, en pacientes deprimidos unipolares y en participantes sanos como grupo control.

Objetivo Principal:

- **A1.-** La función dopaminérgica evaluada mediante la respuesta de prolactina al test con apomorfina, está alterada en pacientes con depresión bipolar y unipolar.

Objetivos Secundarios:

- **A2.**-La alteración de la respuesta de prolactina al test con apomorfina en depresión bipolar es mayor que en la depresión unipolar.
- **A3.**-La respuesta hormonal de prolactina al test con apomorfina no se debe a la influencia de la TRH, evaluada por la respuesta de prolactina al test con TRH. (SOLO ESTUDIO 1).
- **A4.**- La respuesta de prolactina al test con apomorfina no se debe a una hipercortisolemia, medida con el test con dexametasona.
- **A5.**- La respuesta de prolactina al test con apomorfina en pacientes deprimidos bipolares no se debe a alteraciones del ritmo circadiano de secreción de prolactina (SOLO ESTUDIO 3).

Tabla 3: Principales características de los 3 estudios según población y objetivos estudiados

	POBLACIÓN	OBJETIVOS
ESTUDIO 1	<u>Piloto</u> : población de pacientes bipolares tipo II. (Test TRH, DST y APO)	Comunes: A1, A2, A4 Específico: A3
ESTUDIO 2	<u>Mayor población</u> : Se incluye pacientes bipolares tipo I. (Test APO y DST)	Comunes: A1, A2, A4
ESTUDIO 3	Subgrupo de pacientes del estudio 2 con <u>ritmo circadiano PRL</u> . (Test APO y DST realizados en E2 y análisis seriados de PRL)	Comunes: A1, A2, A4, Específico: A5

Capítulo 3: Metodología

3.1.-Población estudiada

En el estudio 1 se incluyeron un grupo de pacientes bipolares tipo II, en fase depresiva sin sintomatología psicótica, un grupo de pacientes depresivos unipolares sin síntomas psicóticos, y un grupo control compuesto por sujetos sanos.

En el estudio 2, se incluyeron también estos tres grupos, controles, pacientes deprimidos unipolares y bipolares sin síntomas psicóticos, pero el estudio se realizó con una muestra más amplia y el grupo de pacientes bipolares eran de tipo I y II, sin sintomatología psicótica.

Por último, en el estudio 3 se incluyó una parte de la población del estudio 2, compuesta por aquellos sujetos de los tres grupos para los que se realizaron valores dinámicos de prolactina.

Los pacientes se han clasificado según los criterios del DSM-IV y han sido evaluados mediante dos entrevistas no estructuradas realizadas por un psiquiatra, y una entrevista estructurada realizada por otro psiquiatra (46). El diagnóstico final se realizó por consenso de los dos psiquiatras sin conocer los resultados neuroendocrinos. La intensidad de la sintomatología clínica fue evaluada con las escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems [HAMD] (47) y la escala de Ansiedad de Hamilton [HAMA] (48), esta última sólo en el primer estudio.

El grupo control estuvo formado por voluntarios sanos que no presentaban patología somática ni psiquiátrica (Ejes I y II del DSM-IV) y sin antecedentes personales ni familiares de patología psiquiátrica.

Los tres estudios fueron aprobados por el comité ético local y los pacientes han firmado un consentimiento informado.

A todos los pacientes se les había retirado la medicación como mínimo dos semanas antes. Esta ventana terapéutica se realizó con los pacientes hospitalizados. Se descartó patología médica significativa en todos los sujetos del estudio a partir de una exploración física y analítica de control. Todos los participantes estaban en un intervalo de peso del 15 % del peso ideal (BMI). Se descartaron aquellos sujetos con antecedentes de enfermedad endocrina, enfermedad somática mayor (incluyendo el síndrome cerebral orgánico), de alcoholismo o abuso de drogas, con tratamientos en los dos años anteriores al estudio de: sales de litio, carbamazepina, fluoxetina, IMAO, neurolepticos retard, TEC, o mujeres con tratamientos anticonceptivos orales.

Durante el periodo de lavado farmacológico no se administraron benzodiazepinas. A fin de reducir la influencia de la ovulación sobre la secreción de PRL y de GH, momento donde la producción de estas hormonas aumentan transitoriamente (49), todas las mujeres fueron evaluadas a distancia del periodo ovulatorio del ciclo menstrual, excepto una mujer del grupo control y otra del grupo de pacientes bipolares que estaban en menopausia, en el estudio 1.

Todos los sujetos estaban abstinentes de cafeína durante 3 días, y sincronizados según una actividad diurna desde las 8h hasta las 23h, seguido de un descanso nocturno.

3.1.1.-Población del Estudio 1

En este estudio, hemos valorado 19 pacientes deprimidos hospitalizados: 10 pacientes deprimidos bipolares tipo II sin características psicóticas, y 9 pacientes deprimidos unipolares sin características psicóticas. Estos pacientes han sido comparados con 15 controles sanos hospitalizados durante la realización del test (Tabla 4).

Tabla 4: Características demográficas y clínicas en los pacientes deprimidos bipolares tipo II (BP), pacientes deprimidos unipolares (UP), y sujetos sanos (CONT)

	<i>EDAD</i>	<i>GÉNERO</i>	<i>HAMD</i>	<i>HAMA</i>
BP II (n= 10)*	38.11 (6.31)	3 H / 7 F	26.00 (4.61)	30.55 (6.24)
UP (n= 9)	38.60 (12.87)	3 H / 6 F	28.20 (4.49)	32.10 (6.72)
CONT (n=15)	37.4 (7.56)	5 H /10 F		

HAMD: Escala Hamilton de Depresión de 17-items; HAMA: Escala Hamilton de ansiedad. Todos los resultados se expresan como la Media (+/-SD). * Pacientes bipolares tipo II sin características psicóticas.

Los grupos de sujetos controles, pacientes bipolares y unipolares mostraron distribución de género y de edad comparables. Los pacientes bipolares y unipolares tenían scores similares en las escalas HAMD y HAMA (Tabla 4).

3.1.2.- Población del estudio 2

En este estudio, hemos valorado 134 pacientes deprimidos hospitalizados: 80 pacientes deprimidos unipolares sin características psicóticas y 54 pacientes deprimidos bipolares sin características psicóticas (37 pacientes bipolares tipo I y 17 pacientes bipolares tipo II). Estos pacientes han sido comparados con 36 controles sanos hospitalizados durante la realización del test (Tabla 5).

Tabla 5: Características demográficas y clínicas en los pacientes deprimidos bipolares tipos I y II (BP), pacientes deprimidos unipolares (UP), y sujetos sanos (CONT)

	<i>EDAD</i>	<i>GÉNERO</i>	<i>HAMD</i>
BP (n= 54)	39.30 (11.2)	21 H/ 33 F	25.48 (5.10)
UP (n=80)	39.1 (10.2)	43 H / 37 F	24.82 (4.67)
CONT (n=36)	35.60 (9.1)	21 H /15 F	

HAMD: Escala Hamilton de Depresión de 17-items. Todos los resultados se expresan como la Media (+/-SD).

La distribución de edad y género se mostraron comparables en los tres grupos. Los pacientes bipolares y unipolares tenían scores similares en la escala HAMD (Tabla 5).

3.1.3.- Población del estudio 3

En este estudio está compuesto por una sub-población del estudio 2 compuesta por 107 pacientes deprimidos hospitalizados: 68 pacientes deprimidos unipolares sin características psicóticas y 39 pacientes deprimidos bipolares sin características psicóticas (26 pacientes bipolares tipo I y 13 bipolares tipo II); estos pacientes han sido comparados con 24 controles sanos hospitalizados durante la realización del test.

Los grupos de sujetos controles, pacientes bipolares y unipolares mostraron distribución de edad y género comparables. Los pacientes bipolares y unipolares tenían scores similares en la escala HAMD (Tabla 6).

Tabla 6 : Características demográficas y clínicas en los pacientes deprimidos bipolares tipos I y II (BP), pacientes deprimidos unipolares (UP), y sujetos sanos (CONT)

	<i>EDAD</i>	<i>GÉNERO</i>	<i>HAMD</i>
BP (n= 39)	35.05 (10.75)	18 H / 21 F	26.19 (5.22)
UP (n=68)	37.94 (9.90)	40 H / 28 F	24.41 (4.82)
CONT (n=24)	35.05 (11.16)	11 H /13 F	

HAMD: Escala Hamilton de Depresión de 17-items. Todos los resultados se expresan como la Media (+/-SD).

3.2.-Exploraciones neuroendocrinas

Las exploraciones neuroendocrinas se realizan en el siguiente orden:

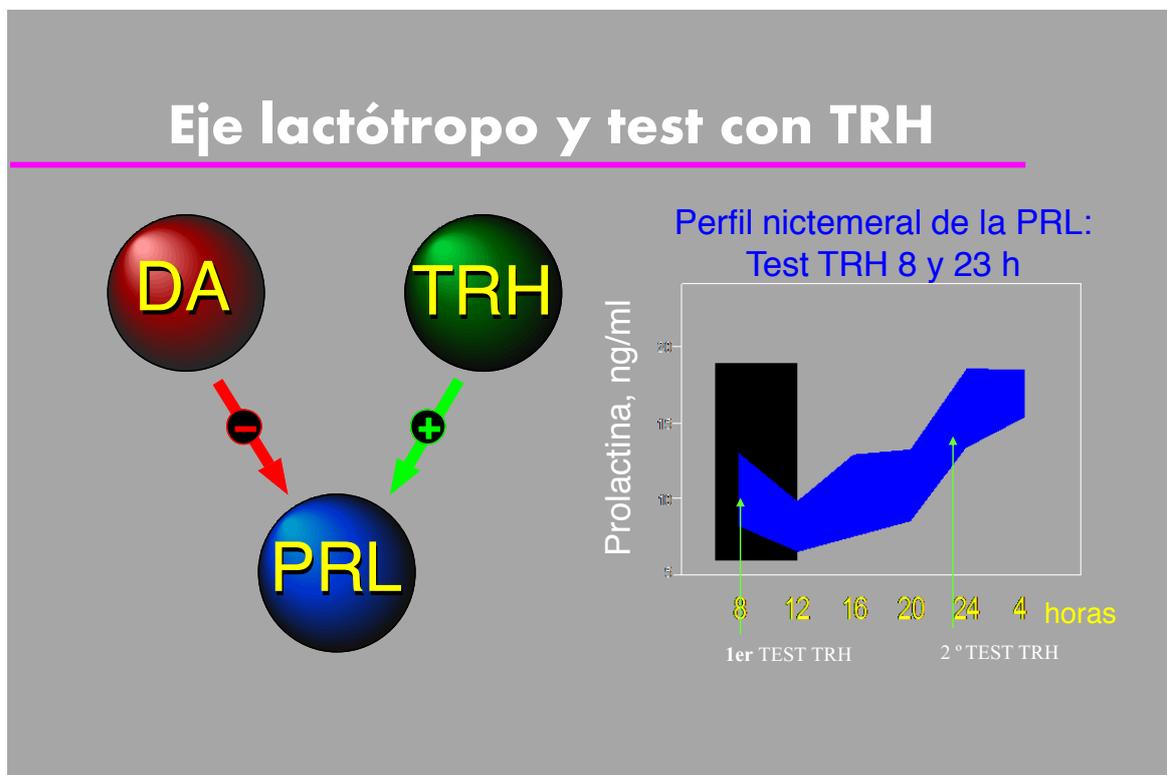
Día 1: El primer día se realizaron dos **Tests con TRH (hormona liberadora de Tirotropina):**

Los niveles de TSH (hormona estimulante del tiroides) se midieron antes y después de la administración de TRH, a las 8 h y las 23 h del mismo día.

Los sujetos estaban tumbados, sin fumar y en ayunas desde las 19h del día anterior, A fin de minimizar los efectos del estrés, se puso un catéter en una vena periférica del antebrazo a las 7h. A las 8h, 200 µg de TRH (Stimu-TSH, Laboratorios Roussel, Paris, Francia) se inyectaba por vía endovenosa durante dos minutos. Se realizaron extracciones sanguíneas para la determinación de niveles séricos de Prolactina (PRL) 15 minutos y justo antes de la inyección de TRH (t0), además de 15, 30 y 60 minutos después de la inyección. El mismo método se empleó para el test de las 23 h, con la misma dosis de TRH y los mismos intervalos de extracciones sanguíneas. Los sujetos estaban en ayunas desde las 18 h y despiertos.

Este test sólo se realizó en el primer estudio, con el objetivo de valorar en los tres grupos la influencia de la TRH en la funcionalidad de las células lactótrofas (Figura 5).

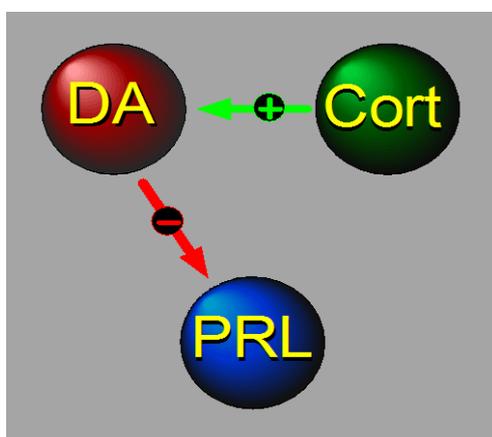
Figura 5: Influencia de la TRH en la secreción de Prolactina (PRL). Test con TRH mañana y noche



Día 2: El segundo día se realizó el **Test con Dexametasona (DST)**: Éste consiste en la administración oral de 1mg de dexametasona (Dectancyl, Laboratorios Roussel, Paris, Francia) a las 0 horas, seguido de extracciones sanguíneas para la determinación de niveles séricos de cortisol a las 8h, 16h y 23h del día siguiente (50).

Este test se realizó en las tres poblaciones de los tres estudios a fin de descartar una influencia del eje corticotropo en las respuestas de prolactina obtenidas con el test con apomorfina (Figura 6).

Figura 6: Relación del eje corticotropo y la producción de PRL



Día 4: El cuarto día, a las 9h se realizó el **Test con APO** (apomorfina Méram, Meulun, Francia). Los sujetos de estudio estuvieron en ayunas desde las 19 h del día anterior, y se les puso un catéter en una vena del antebrazo a las 7h. Se efectuaron tres extracciones sanguíneas antes de la inyección de 0.75 mg subcutánea de apomorfina (a los -30, -15, et 0 minutos) y seis después (a 15, 30, 60, 90, 120 et 150 minutos) para el análisis de las concentraciones séricas de PRL, cortisol, hormona corticotropa (ACTH) y hormona de crecimiento (GH). Durante todo el test los participantes estuvieron tumbados y sin fumar. Las alícuotas de sangre se centrifugaron inmediatamente a 3000 rev / min y a 4 °C y las muestras se almacenaron a -20 °C hasta el dosaje.

El test con apomorfina se realizó en las tres poblaciones de los tres estudios con el objetivo de valorar la función dopaminérgica en los tres grupos de sujetos (controles sanos, depresivos unipolares y bipolares).

En el estudio 3 se incluyó una sub-población del estudio 2, en las que además de los test con apomorfina y con dexometasona realizados para el estudio 2, se realizaron pruebas dinámicas de prolactina el primer día.

Para ello, y a fin de determinar el ritmo circadiano de la prolactina, se realizaron extracciones sanguíneas cada 4 horas en horarios fijos (8 AM, mediodía, 4 PM, 8 PM, medianoche y 4 AM). Posteriormente, se realizaron el test con dexametasona (día 2), y test con apomorfina (día 4).

La Tabla 7 muestra los test neuroendocrinos realizados en los tres estudios, especificando los objetivos a los que se aplican. La Tabla 8 detalla el cronograma que siguieron los test en los diferentes estudios.

Tabla 7: Test neuroendocrinos realizados en los tres estudios y los objetivos con los que se relaciona

	OBJETIVOS	ESTUDIOS
Test con Apomorfina *	A1 y A2	E1,E2,E3
Test con TRH	A3	E1
DST *	A4	E1,E2,E3
Ritmo circadiano PRL	A5	E3

* Los resultados del test con APO y DST del estudio 3, fueron los mismos obtenidos para el estudio 2.

Tabla 8: Cronograma de los diferentes test neuroendocrinos en los 3 estudios

TEST	ESTUDIO 1	ESTUDIO 2	ESTUDIO 3
Ritmo circadiano PRL	○	○	Día 1
Test con TRH	Día 1	○	○
DST	Día 2	Día 1	Día 2
Test con Apomorfina	Día 4	Día 4	Día 4

3.3.-Métodos de dosaje y parámetros neuroendocrinos estudiados

Todas las concentraciones hormonales se determinaron mediante técnicas inmunométricas de quimioluminiscencia. La media de los coeficientes de variación intra e inter-dosajes fueron respectivamente ; **ACTH**: 2,7% -7,3%, la sensibilidad = 1 ng/l (Nichols Advantage®, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA); **GH**: 3.9% -7.5% de sensibilidad <0,1µg/l (Nichols Advantage®, la hGH, mismo proveedor); **PRL**: 5,5% -6%, la sensibilidad <1, 3 mg/l (Amerlite prolactina Ensayo, Amersham pc International, Amersham, Reino Unido); el cortisol 6,2 al 8,9%, la sensibilidad <3 nmol/l (Amerlite cortisol Ensayo, mismo proveedor).

Los valores de PRL basal (PRLB) para el test con TRH se definieron como la media de dos muestras antes de la inyección de TRH (t -15 y t0). La respuesta PRL a la TRH ha sido expresado como un Δ . El Δ PRL se definió como la diferencia entre el valor de línea basal y del pico de secreción después de la inyección de TRH. El $\Delta\Delta$ PRL corresponde a la diferencia entre el Δ PRL 23 h y 8 h.

Se utilizó el valor más alto de cortisol en plasma de día 2 (8h, 16h, 23h) para determinar la respuesta de cortisol a la prueba con DEX. Los valores de GH basal (GHB) se definieron como la media de tres valores obtenidos antes de la inyección de la APO (a -30, -15 y 0 minutos).

Para ser incluidos en el estudio, los sujetos debían tener una GHB antes del test con APO <2µg / L (11). Para minimizar la influencia circadiana en la secreción de PRL, el cortisol y ACTH, (puesto que hay una disminución matinal de estas hormonas) los valores basales seleccionados para el test con Apomorfina fueron los de t0.

Para evitar un efecto de la línea de base de PRL sobre la respuesta de PRL a la APO esta última se ha definido como un **porcentaje de frenación de PRL (PFP)**, el cual es calculado usando la siguiente fórmula: = $\frac{PRLS}{PRLBAUC} \times 100$ (29). En esta fórmula, el área basal bajo la curva PRL

(PRLBAUC) se calculó como sigue: PRLB x 150 minutos y el área de frenación de PRL (PRLSAUC) se definió como la diferencia entre PRLBAUC y PRLAUC después de la APO. Las respuestas de cortisol, ACTH y apomorfina GH se calcularon como el aumento máximo en comparación con la línea base (Δ cortisol, Δ ACTH y Δ GH respectivamente).

Dentro de los resultados dinámicos de prolactina se analizaron los siguientes parámetros :

- Mésor o valor medio de prolactina alrededor del cual varían los valores de prolactina en el ciclo de 24 horas.
- Amplitud : Diferencia entre el mesor y el valor máximo o mínimo de prolactina durante el ciclo de 24 horas.
- Acrofase : momento del ciclo de amplitud en el que la prolactina tiene su valor máximo.

3.4.- Análisis estadísticos

Los análisis se realizaron utilizando el software estadístico Statgraphics versión 2.6. Se utilizaron métodos estadísticos no paramétricos (justificado por el tamaño de la muestra y también porque los parámetros neuroendocrinos no siguen una distribución normal a pesar de transformaciones logarítmicas).

Para las diferencias entre grupos se emplearon:

- Las diferencias entre los tres grupos: un análisis de varianza no paramétrico (Kruskal-Wallis H test).
- Las diferencias entre 2 grupos: test de Mann-Whitney (U test, bilateral) (corregido según el método de Bonferroni para comparaciones múltiples).

Las correlaciones entre variables cuantitativas se calcularon con el test de rangos de Spearman (ρ). Los datos categoriales se analizaron con el test exacto de Fisher. Se ha fijado la diferencia estadísticamente significativa a $p \leq 0.05$.

Capítulo 4: Resultados

4.1.- Resultados del estudio 1

La Tabla 9 resume los principales resultados de los tres grupos en cuanto a sus respuestas a los test con apomorfina, TRH y test de supresión con Dexametasona.

Como puede verse, el Porcentaje de Frenación de Prolactina (PFP) fue significativamente menor en el grupo de pacientes bipolares II que en unipolares ($p < 0.04$) y que en controles sanos ($p < 0.0003$).

Tabla 9: Parámetros endocrinos de los test a la apomorfina (APO), TRH y dexametasona (DST) en pacientes deprimidos bipolares tipo II (BP), pacientes deprimidos unipolares (UP) y sujetos sanos (CONT)

	BIPOLARES II (n = 10)	UNIPOLARES (n = 9)	CONTROLES (n = 15)
Test APO			
PRLB, µg/L	14.5 (4.9)	16.6 (7.5)	12.9 (5.7)
PFP, % (g)	15.8 (9.3) ††††/****	29.6 (6.2)	34.9 (7.5)
ACTHB, ng/L	19.8 (9.4)	20.2 (11.2)	24.93 (17.12)
ΔACTH, ng/L	15.8 (20.5)	15.2 (20.2)	45.7 (78.0)
CortisolB nmol/L	248(100)	230 (20)	299(105)
Δcortisol nmol/L	68 (88)	97 (120)	179 (194)
GHB, µg/L	0.2 (0.1)	1.4 (1.7)	0.6 (0.8)
ΔGH, µg/L	12.5 (14.3)	10.6 (7.2)	11.6 (7.6)
DST			
Cortisol, nmol/L	45 (50)	41 (44)	33 (14)
Test TRH			
PRLB8h, µg/L	16.3 (4.9)	16.2 (8.7)	12.6 (5.3)
ΔPRL8h, µg/L	24.2 (8.9)	34.3 (14.9)	30.6 (19.0)
PRLB23h, µg/L	10.9 (5.8)	9.2 (4.3)	8.3 (5.0)
ΔPRL23h, µg/L	34.4 (11.6)	42.00 (22.9)	39.8 (21.2)
ΔΔPRL, µg/L	10.4 (9.0)	7.8 (16.4)	9.9 (9.1)

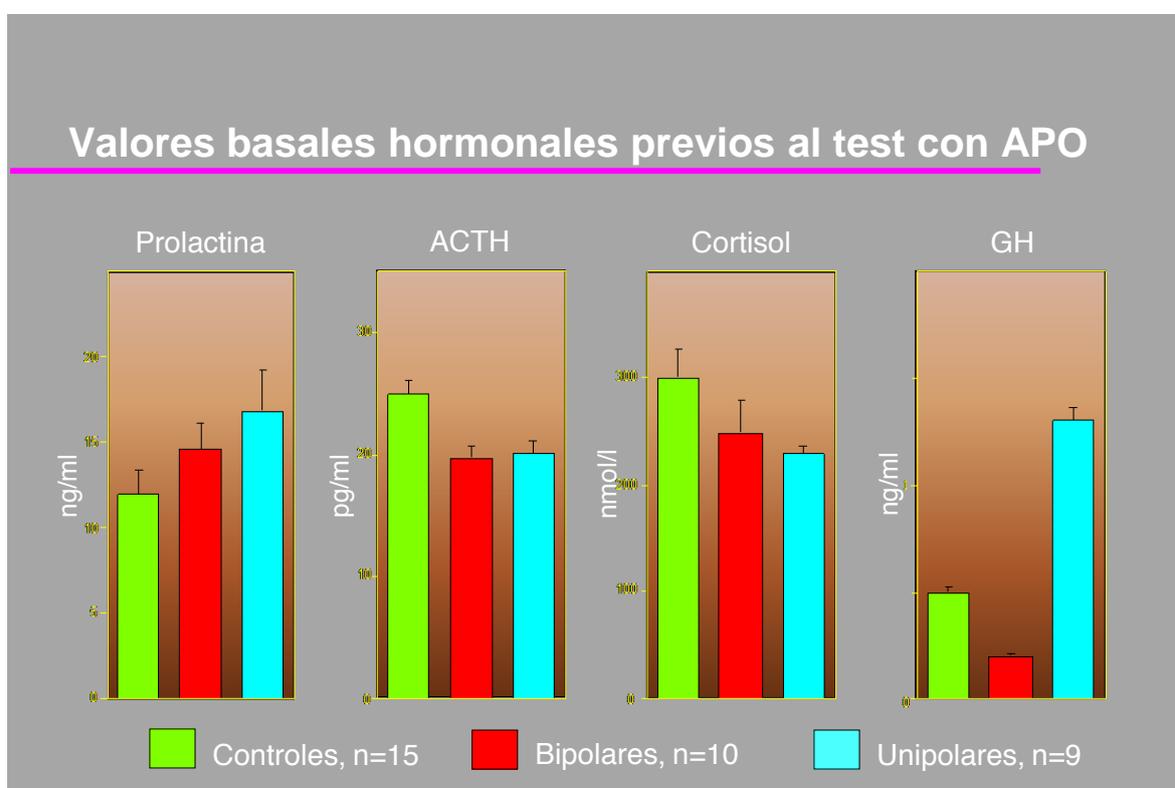
Todos los resultados se expresan como la Media (+/-SD). (g)H test : análisis no paramétrico de la varianza (Kruskal-Wallis) para PFP de los 3 grupos : **p < 0.0001**.

Comparación PFP de los pacientes bipolares vs controles. †††† **p < 0.0003**. Comparación PFP de los pacientes bipolares vs unipolares. **** **p < 0.04**: resultado del test bilateral de Mann-Whitney (corregido por el método de Bonferroni para comparaciones múltiples).

4.1.1.-Test con Apomorfina

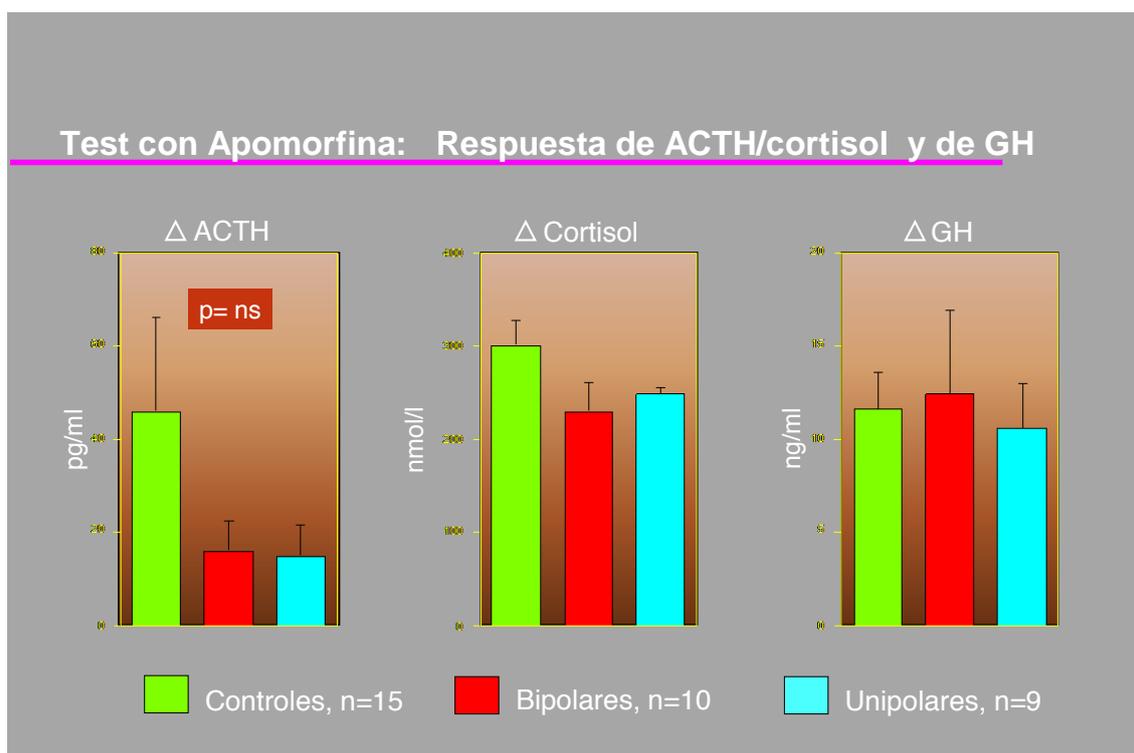
Los valores basales de las diferentes hormonas, incluida la prolactina, no tuvieron influencia sobre las repuestas hormonales al test con apomorfina. Los valores de Δ cortisol, Δ ACTH et Δ GH fueron comparables entre los tres grupos (Figura 7).

Figura 7 : Valores basales de PRL, ACTH, Cortisol y GH previos al test con APO en las 3 poblaciones : Controles, Bipolares y Unipolares



Los pacientes deprimidos bipolares tipo II mostraron un porcentaje de frenación de PRL (PFP) significativamente más bajo que los sujetos sanos ($p=0.0003$), y que los pacientes deprimidos unipolares ($p=0.04$). Los pacientes deprimidos unipolares y los controles tuvieron un PFP comparable ($p=0.240$) (Figura 8). Las repuestas de ACTH/Cortisol y de GH al test con apomorfina fueron comparables entre los tres grupos (Figura 9).

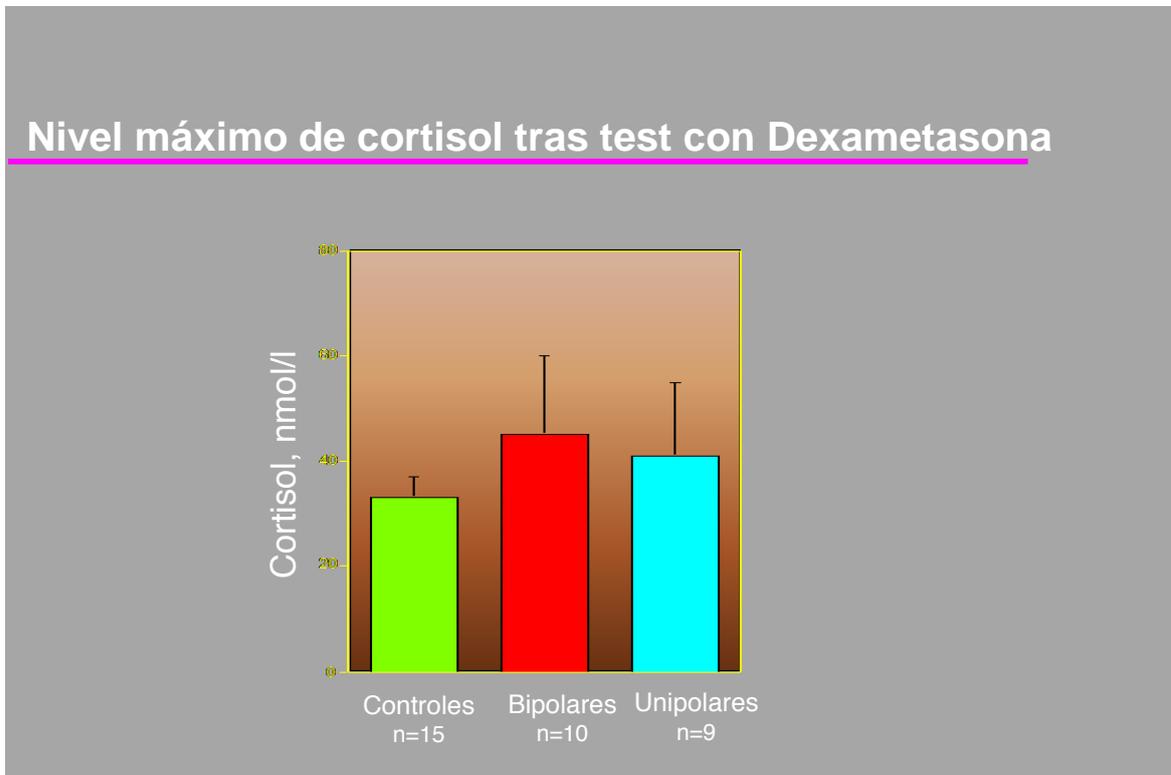
Figura 9: Test con Apomorfina : Respuesta de ACTH/Cortisol y de GH



4.1.2.-Tests con DEX y con TRH

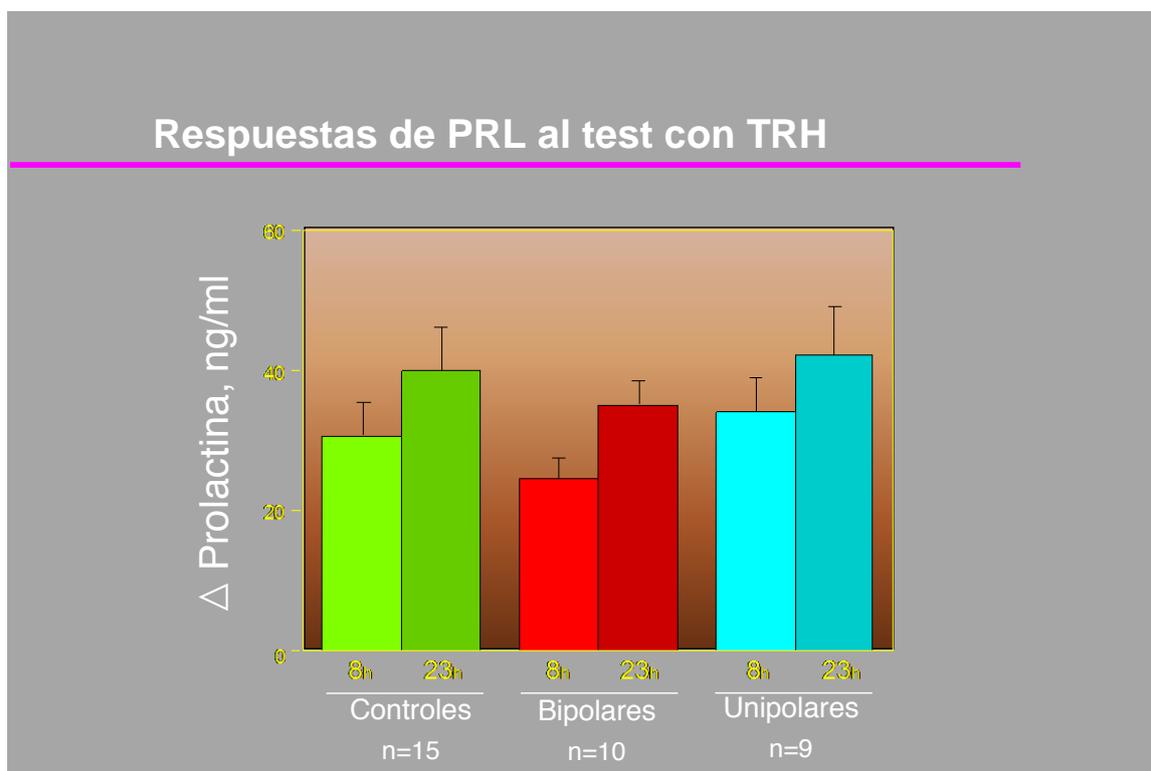
Los valores de cortisol después del test con la dexametasona fueron comparables en los tres grupos. Utilizando como criterio de no frenación una cortisolemia máxima de ≥ 130 nmol/L (51), todos los sujetos de los tres grupos mostraron una respuesta normal al DST (Figura 10).

Figura 10 : Resultados del DST en las 3 poblaciones: Controles, Bipolares tipo II y Unipolares, muestran una respuesta normal



Respecto al test con TRH, los valores de PRL fueron comparables entre los tres grupos a nivel basal y después de estimulación (Δ PRL), tanto a las 8h como a las 23h (Figura 11).

Figura 11 : Respuesta de PRL al test con TRH en los 3 grupos: Controles, Unipolares y Bipolares tipo II, no se observan diferencias significativas



4.1.3.- Diferencias clínicas

Los pacientes bipolares mostraron un número más elevado de episodios anteriores que los pacientes unipolares (media +/- SD ; BP= 8.4 (7.36) vs UP= 4.77 (7.93), $p=0.03$). No se encontró ninguna diferencia significativa entre los pacientes bipolares y los unipolares para los datos clínicos siguientes: edad del primer episodio, edad de la primera hospitalización número total de hospitalizaciones, número de episodios anteriores, presencia o no de un intento de suicidio al ingreso y número total de tentativas de suicidio anteriores.

En los dos grupos de pacientes la respuesta PFP al test con APO no estuvo correlacionada con la historia de enfermedad ni con la intensidad de la depresión.

4.2.- Resultados del estudio 2.

La Tabla 10 resume los principales resultados de las respuestas a los test con apomorfina y dexametasona en las tres poblaciones.

Tabla 10: Parámetros endocrinos de los test a la apomorfina (APO) y dexametasona (DST) en pacientes deprimidos bipolares tipos I y II, pacientes deprimidos unipolares y sujetos sanos

	CONTROLES (n = 36)	PACIENTES DEPRIMIDOS	
		BIPOLARES (n = 54)	UNIPOLARES (n = 80)
PRL, BL (1)	10.6 ± 5.2	11.4 ± 5.8	11.2 ± 7.4
PFP (2)	40.6 ± 10.4	21.1 ± 15.5 ††††/****	38.4 ± 14.5
ACTH, BL	28.3 ± 19.0	31.4 ± 21.4	25.6 ± 13.1
ΔACTH (3)	58.5 ± 108,0	44.5 ± 73.2	33.8 ± 55.4
Cortisol BL	326 ± 135	307 ± 124	331 ± 121
ΔCortisol	168 ± 176	98 ± 124	105 ± 132
GH, BL (4)	0.5 ± 0.8	0.3 ± 0.9	0.7 ± 0.8
Δ GH	12.4 ± 9.4	12.6 ± 10.4	12.6 ± 9.0
DST Cortisol	45 ± 31	93 ± 124	106 ± 108 g

(1) Línea de Base (BL) de Prolactina (PRL), valores a las 8 AM ($\mu\text{g/L}$). (2) Porcentaje de Frenación de Prolactina (PFP) (%). (3) Incremento máximo en suero de ACTH sobre el nivel de la línea de base (ΔACTH)(ng/L). (4) Hormona de Crecimiento ($\mu\text{g/L}$). (5). Valor de cortisol más elevado post DST(nmol/L).

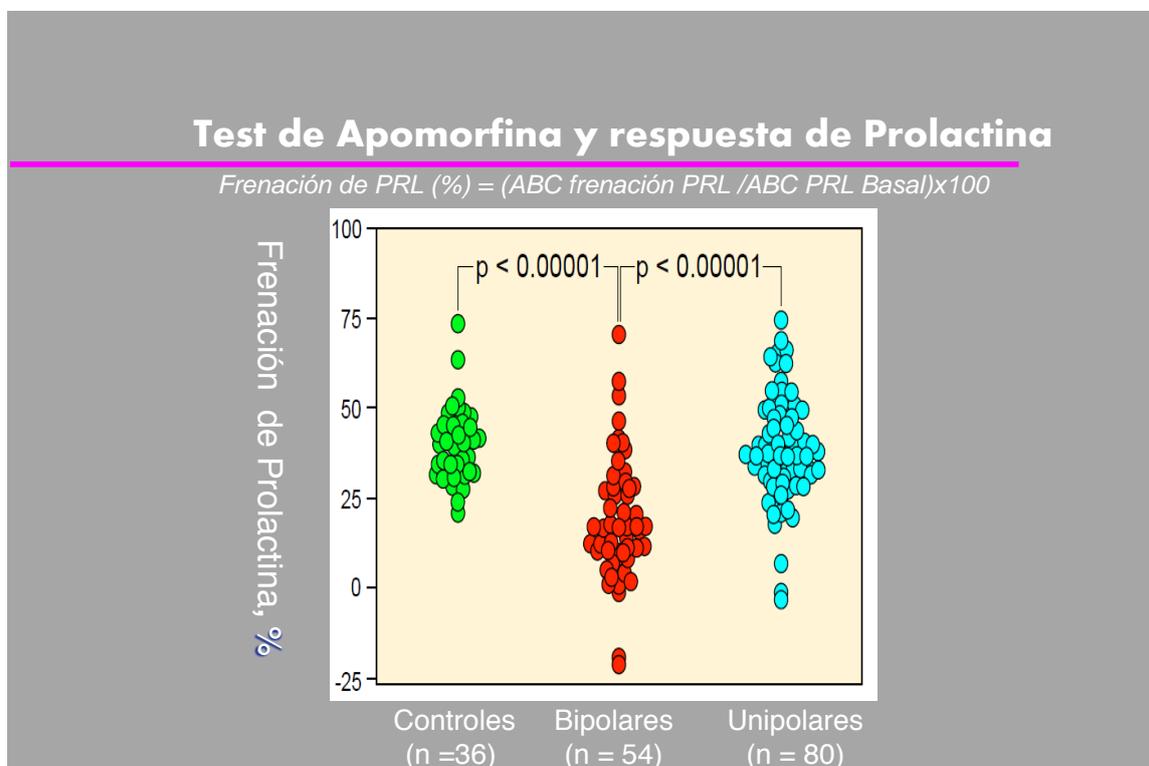
Comparación PFP de los pacientes bipolares vs controles. †††† p < 0.00001.
Comparación PFP de los pacientes bipolares vs unipolares. **** p < 0.00001,
Comparación de DST de los pacientes unipolares vs control: g p < 0.05.

4.2.1.- Test con Apomorfina

No se han encontrado diferencias significativas en los valores de ACTH, cortisol y hormona de crecimiento entre los tres grupos, tanto en los valores basales como en la respuesta al test a la apomorfina. Sin embargo los pacientes deprimidos bipolares mostraron un porcentaje de frenación de Prolactina al test con apomorfina (PFP) significativamente menor que los pacientes deprimidos unipolares (p < 0.00001) y los sujetos sanos (p < 0.00001), (Figura 12).

La edad y el género no tuvieron un efecto significativo sobre los parámetros neuroendocrinos del test con apomorfina (valores basales y respuestas al test).

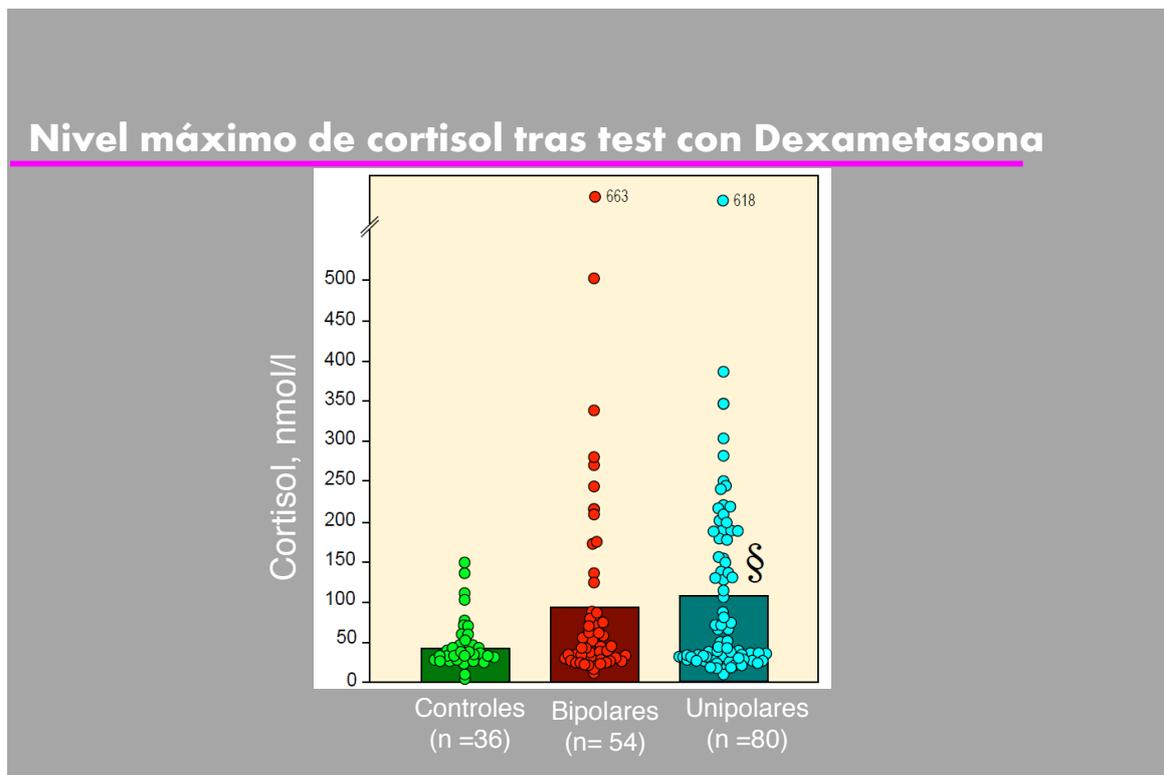
Figura 12: Respuesta de PRL al test con Apomorfina en las tres poblaciones : Controles, Bipolares tipos I y II y Unipolares



4.2.2.- Test con Dexametasona

En este estudio la respuesta al Test con Dexametasona resultó comparable entre pacientes deprimidos unipolares y bipolares, sin embargo los pacientes deprimidos unipolares mostraron valores significativamente mayores que los sujetos sanos ($p < 0.05$), (Figura 13). Los grupos de pacientes bipolares y unipolares mostraron una distribución del número de pacientes no supresores al test con dexametasona comparables (13 pacientes bipolares y 27 pacientes unipolares).

Figura 13 : Resultados del DST en las 3 poblaciones ; Controles, Bipolares tipos I y II y Unipolares



4.3.- Resultados del Estudio 3

El tercer estudio se realizó con una parte de la población del estudio 2, compuesta por aquellos sujetos de los tres grupos para los que se recogió, además de los test con apomorfina y dexametasona, análisis seriados de prolactina para obtener un ritmo circadiano. La Tabla 11 resume los principales resultados de las respuestas a los test con apomorfina y dexametasona en los tres grupos.

Tabla 11 : Resultados de los test con apomorfina (PFP a la APO), y dexametasona (DST) en pacientes deprimidos bipolares tipos I y II, pacientes deprimidos unipolares y sujetos sanos.

	BIPOLARES <i>n = 39</i>	UNIPOLARES <i>n = 68</i>	CONTROLES <i>n = 24</i>
TEST APO, PFP, %	23.7 (16.1) ††††/****	35.8 (15.6)	38.1 (13.9)
DST, Cortisol nmol/L	88 (106)	100 (101)	43 (40)

Comparación PFP de los pacientes bipolares vs controles. †††† $p < 0.001$. Comparación PFP de los pacientes bipolares vs unipolares. **** $p < 0.005$: resultado del test bilateral de Mann-Whitney (corregido por el método de Bonferroni para comparaciones múltiples).

4.3.1.- Resultados de los test con apomorfina y dexametasona

Los pacientes deprimidos bipolares mostraron una frenación de Prolactina (PFP) al test a la apomorfina significativamente menor que los pacientes deprimidos unipolares ($p < 0.005$) y que los sujetos sanos ($p < 0.001$). No se han encontrado diferencias significativas en los valores de ACTH, cortisol y hormona de crecimiento entre los tres grupos, tanto en los valores basales como en la respuesta al test a la apomorfina. La edad y el género no tuvieron un efecto significativo sobre los parámetros neuroendocrinos del test con apomorfina (valores basales y respuestas al test).

Los valores de cortisol después del test con dexametasona fueron comparables en los tres grupos. Los grupos de pacientes bipolares y unipolares mostraron una distribución de pacientes no supresores comparables (8 pacientes bipolares y 24 unipolares).

4.3.2.- Resultados dinámicos de prolactina

Los diferentes parámetros cronobiológicos de prolactina, mesor circadiano, amplitud y acrofase, se mostraron comparables en las tres poblaciones (Tabla 12).

Tabla 12 : Principales parámetros cronobiológicos de prolactina (PRL) en los pacientes deprimidos bipolares, pacientes deprimidos unipolares, y sujetos sanos

<i>PRL</i>	<i>BIPOLARES</i>	<i>UNIPOLARES</i>	<i>CONTROLES</i>
MESOR CIRCADIANO	13.9 (6.7)	13.5 (7.7)	16.1 (7.0)
AMPLITUD	5.7 (3.9)	6.1 (5.7)	4.5 (4.1)
ACROFASE	3 h 24 min (1 h 20 min)	3 h 18 min (1 h 40 min)	4 h 12 min (2 h 05 min)

Todos los resultados se expresan como la Media (+/-SD).

A pesar de que se encuentran diferencias significativas en algunos de los puntos del ciclo circadiano entre los controles comparados y los dos grupos de pacientes, los mesores circadianos de los tres grupos son comparables (Figura 14), y la secreción circadiana de prolactina es comparable entre los dos grupos de pacientes, incluido las acrofases (Figura 15).

Figura 14 : Mesor circadiano de prolactina en las 3 poblaciones ; Controles, Bipolares y Unipolares

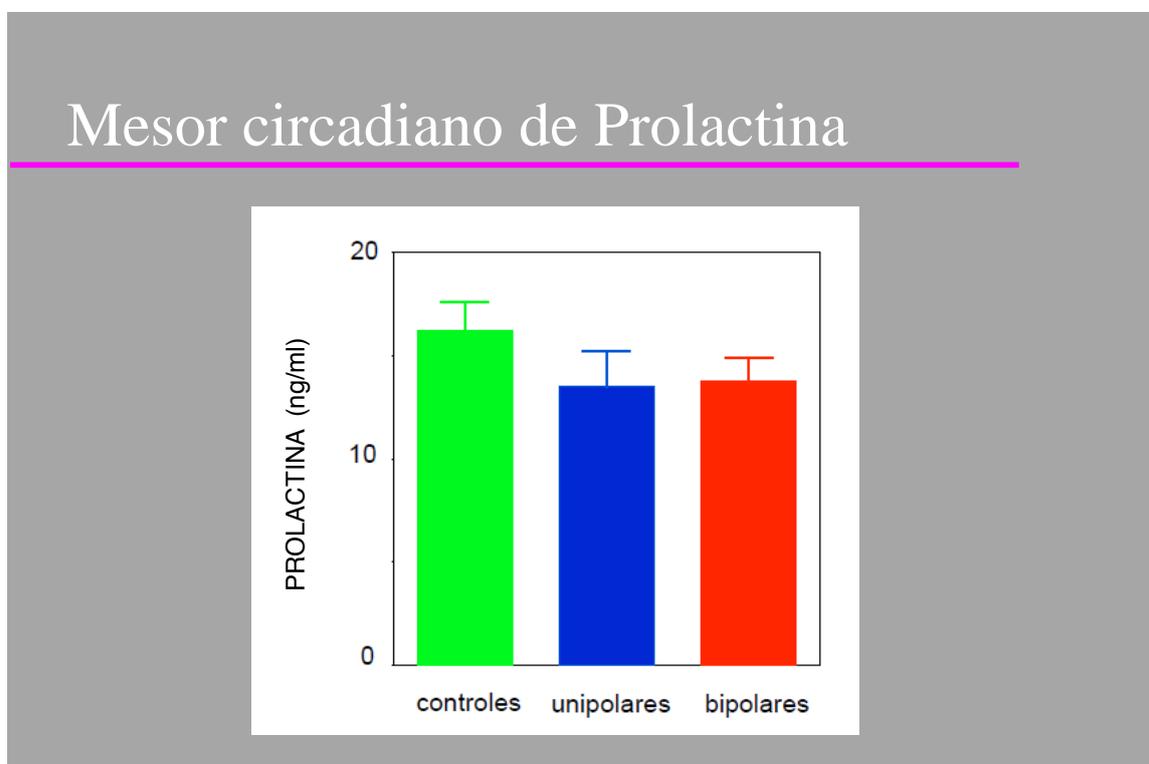
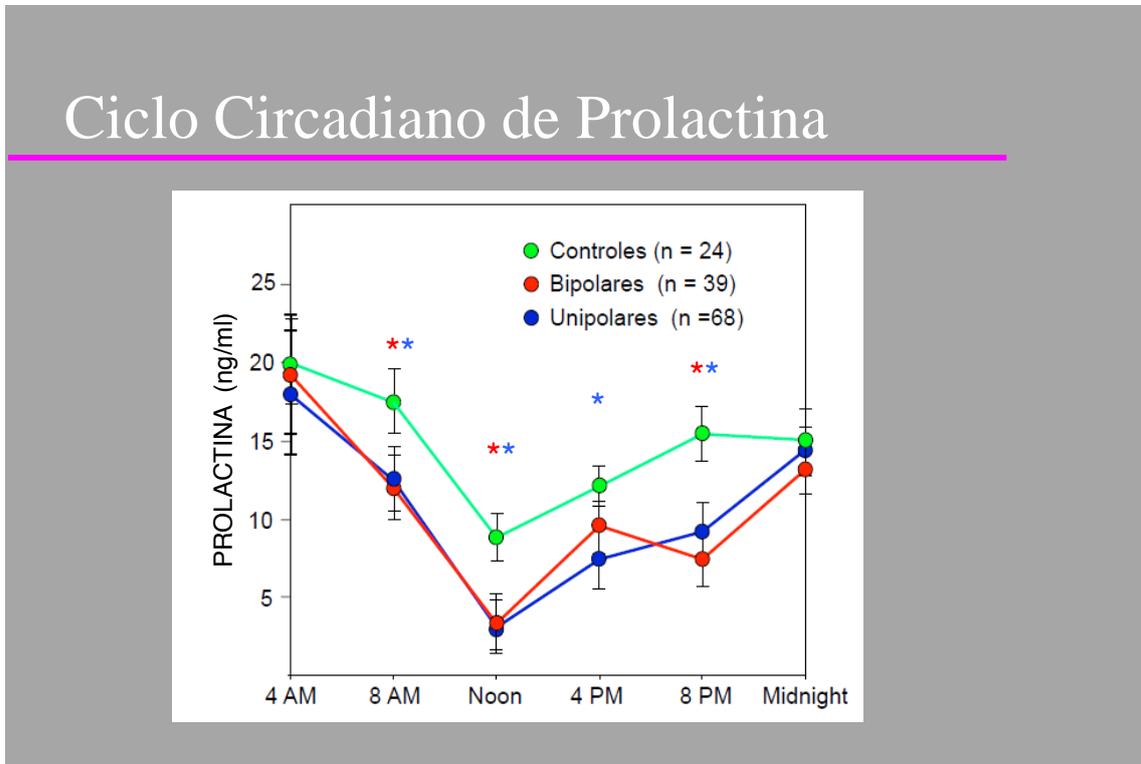


Figura 15 : Ciclo circadiano de PRL en las 3 poblaciones ; Controles, Bipolares y Unipolares



(*) $p < 0.05$ entre pacientes unipolares y controles. (**) $p < 0.05$ entre pacientes bipolares y controles.

Capítulo 5: Discusión

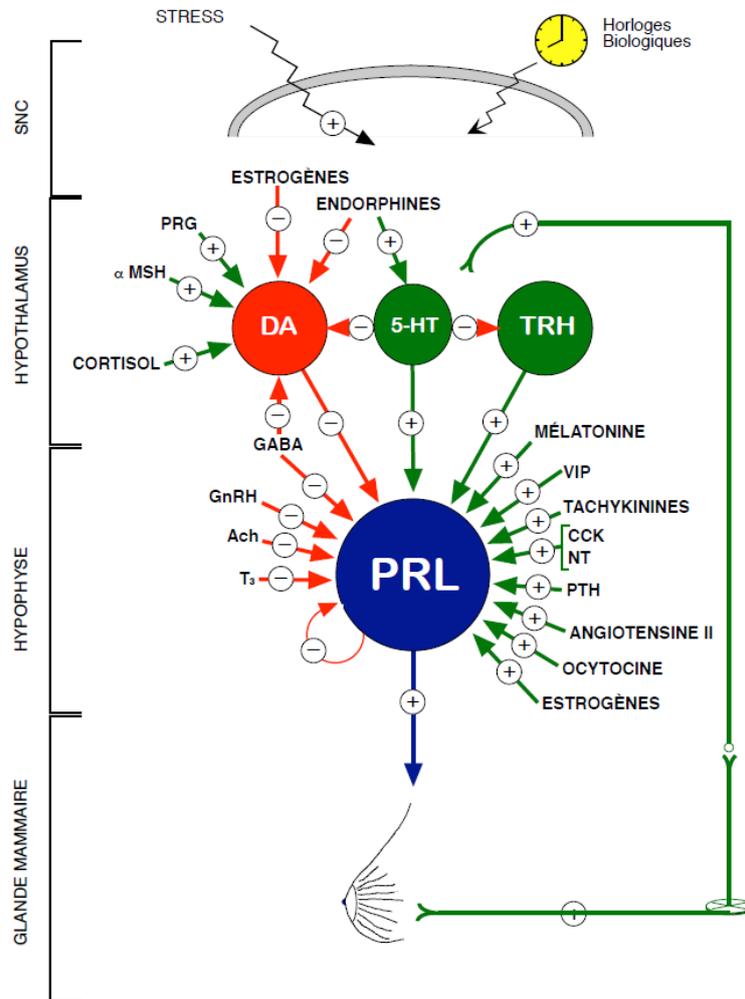
Los resultados de nuestros tres estudios muestran que únicamente los pacientes deprimidos bipolares tienen una alteración funcional significativa de los receptores dopaminérgicos D2 post-sinápticos a nivel hipofisario, evaluada mediante la respuesta de prolactina al test con apomorfina. Esta alteración no la encontramos en los pacientes deprimidos unipolares. Estos resultados replican en poblaciones diferentes los obtenidos en estudios precedentes realizados por nuestro grupo (11,42).

Entre los estudios publicados sobre el test con apomorfina [para revisión referirse a (28)], pocos han realizado la separación entre pacientes bipolares y unipolares, explicando esto en parte las divergencias en los resultados obtenidos. En un estudio realizado en pacientes bipolares (37), los autores encontraron una respuesta de prolactina normal. Sin embargo, en este trabajo la metodología utilizada fue diferente de la nuestra. En primer lugar, utilizaron una dosis de apomorfina inferior a la nuestra, puesto que emplearon una dosis que variaba entre 0.005 mg/kg a 0.008 mg/kg (en lugar de 0.75 mg utilizada por nosotros). Además, los resultados se definieron en valor absoluto y no relativo en relación a la línea de base, como realizamos en nuestros estudios. Estas diferencias metodológicas pueden explicar las divergencias entre este estudio y los nuestros.

La respuesta de PRL a la apomorfina evalúa la funcionalidad de los receptores D2 post-sinápticos hipofisarios del sistema tubero-infundibular (28). La actividad de este sistema está influenciada por numerosos factores (Figura 16), [para revisión, referirse a (30)].

En las poblaciones de los tres estudios que hemos realizado, no encontramos una influencia significativa de la edad y el género en la respuesta de PRL al test con apomorfina.

Figura 16 : Regulación de la secreción de prolactina



Las flechas acompañadas de signos + y - indican respectivamente las vías de estimulación y de inhibición. La succión del pezón durante la lactancia desencadena por vía nerviosa, a través de la médula espinal, una activación hipotalámica de la secreción de PRL. SNC : Sistema nervioso centra extra-hipotalámico ; DA : Dopamina ; 5-HT : Serotonina ; TRH : Tirotrópico-releasing hormone ; ACh : Acetilcolina ; CCK : Colecistoquinina ; GABA : Acido gamma aminobutírico ; MSH : Melanocyte-stimulating hormone ; GnRH : Gonadotrophin-releasing hormone ; PRG : Progesterona ; PTH : Parathormona ; T₃ : Triyodotironina ; VIP : Péptido intestinal vasoactivo ; NT : Neurotensina ; Tachikininas : Substancia P, Neuroquinina A y B, Hemoquinina 1. La PRL ejerce sobre ella misma un retrocontrol negativo. Imagen cedida por Dr Duval F.

Además, la influencia de la TRH sobre la funcionalidad de las células lactótrofas fue comparable en las poblaciones de pacientes deprimidos bipolares, unipolares y controles del estudio 1. Estos resultados descartan que la respuesta de PRL al test APO se deba a una respuesta alterada al test con TRH. Confirman además la hipótesis de que la disminución del porcentaje de frenación de PRL (PFP) en pacientes deprimidos bipolares no es debida a una

alteración de la funcionalidad de las células lactótrofas inducida por la TRH (hipótesis A3).

La actividad del eje corticotropo, que puede tener una acción inhibitoria sobre la PRL, y evaluada en nuestros estudios con el DST, se mostró igualmente comparable en los tres grupos de los tres estudios, excepto en el estudio 2 donde los pacientes deprimidos unipolares mostraron diferencias significativas con los controles. Sin embargo, en este estudio, como en los otros dos, ambos grupos mostraron una respuesta de PRL a la apomorfina comparable, y en los tres estudios, las poblaciones de pacientes deprimidos bipolares y sujetos sanos mostraron valores de cortisol post-DST comparables. Estos resultados confirman que la respuesta de PRL a la APO no se debe a una hiperactividad del eje corticotropo (hipótesis A4).

Por otro lado, en el estudio 3, las tres poblaciones muestran un ciclo circadiano de PRL y parámetros cronobiológicos comparables. Estos resultados descartan diferencias del ritmo de secreción circadiana de PRL en las tres poblaciones y confirman que la alteración de la respuesta de prolactina a la apomorfina en pacientes deprimidos bipolares no se debe a una alteración de la secreción circadiana de prolactina (hipótesis A5).

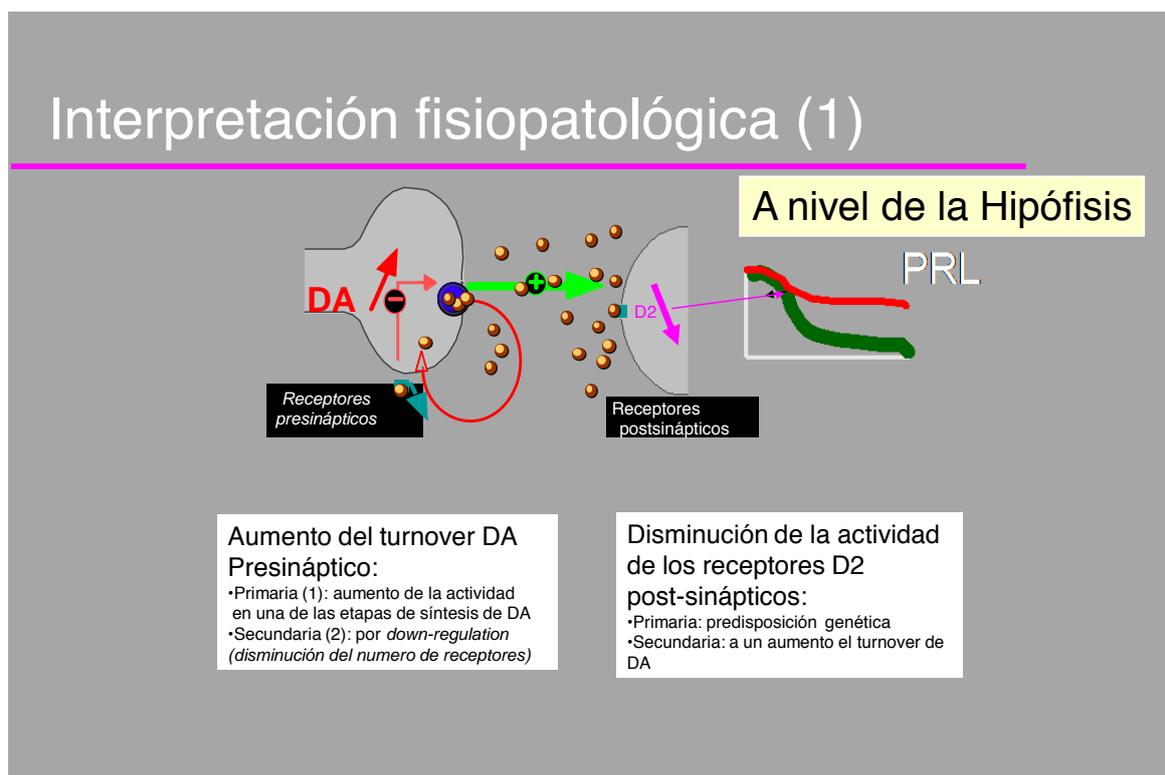
Hay que señalar que según la literatura (52), el periodo de dos semanas de retirada de medicación parece suficiente para evitar un efecto residual de los tratamientos antidepresivos anteriores sobre la respuesta de PRL a la apomorfina.

Por consecuencia, la alteración de la respuesta de PRL al test con apomorfina no puede ser considerada en nuestros estudios como un artefacto de factores que influyan en la secreción de PRL. Esta anomalía encontrada sugiere que los receptores D2 post-sinápticos hipofisarios son hipofuncionales en los pacientes deprimidos bipolares. No se puede concluir lo mismo para los pacientes deprimidos unipolares. Estos resultados confirman que la función dopaminérgica está únicamente alterada en pacientes deprimidos bipolares y no en los pacientes deprimidos unipolares. Por tanto corroborean parcialmente

la hipótesis principal de este trabajo, que defiende la existencia de una alteración dopaminérgica en pacientes deprimidos unipolares y bipolares (**hipótesis A1**) y ratifican la hipótesis que la función dopaminérgica en pacientes depresivos bipolares está más alterada que en pacientes depresivos unipolares (**hipótesis A2**). De hecho, en los pacientes deprimidos unipolares, no encontramos alteración dopaminérgica.

Quedaría pendiente de determinar si esta hipofuncionalidad es primitiva o adaptativa a una alteración de la síntesis de la liberación de dopamina a nivel presináptico (Figura 17).

Figura 17 : Interpretación fisiopatológica sobre los respuesta de PRL a la APO en pacientes deprimidos bipolares



El hecho que el aplanamiento de la respuesta de PRL en pacientes deprimidos bipolares no se relaciona con el patrón circadiano de PRL, apoyaría la hipótesis de que la hipofuncionalidad de los receptores hipofisarios DA-D2 es secundaria al aumento episódico de liberación dopaminérgica a nivel tuberoinfundibular. Por

otra parte, esta alteración receptorial no parece suficiente en sí misma para alterar la secreción de PRL circadiano en pacientes con depresión bipolar.

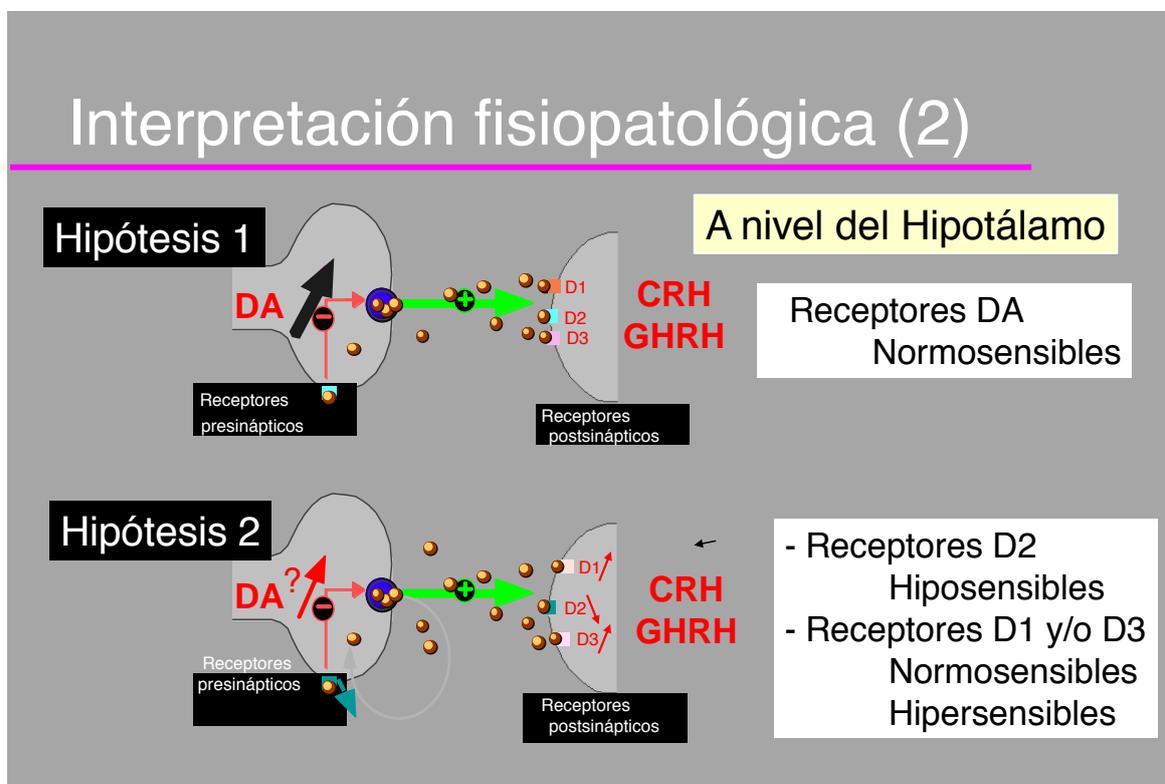
Por otro lado, no encontramos diferencias significativas en ninguno de los tres estudios en las tres poblaciones para la respuesta de ACTH, cortisol y de GH al test con apomorfina. Estos resultados confirman los publicados anteriormente (11,28,29,42), sin embargo divergen de aquellos de d'Ansseau et al (35) y de Pitchot et al. (34,41), que encuentran una respuesta de GH disminuidas en pacientes deprimidos con antecedentes de intento autolítico.

Estos últimos resultados no son comparables con los nuestros puesto que la dosis de apomorfina utilizada en estos estudios es un factor determinante: 0.5 mg de apomorfina, la cual no estimula de manera significativa la ACTH y el cortisol. Por otro lado es posible que la dosis de 0.75 mg s.c de apomorfina que nosotros hemos utilizado estimule de manera demasiado importante la GH para poner en evidencia una hipofuncionalidad de los receptores dopaminérgicos implicados en su regulación.

Las respuestas de ACTH/cortisol y de GH a la apomorfina afectan mecanismos diferentes de los implicados en la respuesta de prolactina. De hecho, la estimulación de GH por la apomorfina es secundaria a la de la GHRH a nivel hipotalámico; de la misma manera la estimulación de ACTH es secundaria también a la de la CRH hipotalámica (53). A nivel hipotalámico los receptores D2, pero también los receptores D1 (54) y probablemente los receptores D3 (55) están implicados en la estimulación de la GHRH y de la CRH por la dopamina.

Se puede por tanto suponer que existan diferencias loco-regionales de sensibilidad de los receptores dopaminérgicos, explicándose por este hecho que se pueda observar una alteración de los receptores dopaminérgicos a nivel hipofisario, y no a nivel hipotalámico. De la misma manera, una alteración de los receptores D2 podría ser compensada por una hipersensibilidad de los receptores D1 y/o D3 a nivel hipotalámico (Figura 18).

Figura 18: Interpretación fisiopatológica sobre los respuesta de ACTH/cortisol y GH a la APO en pacientes deprimidos bipolares



Como en la mayoría de los estudios realizados con el test con apomorfina, no hemos medido las concentraciones plasmáticas de apomorfina. Sin embargo, el hecho que las respuestas de ACTH/cortisol y de GH sean comparables entre pacientes bipolares, unipolares y controles, sugiere que la alteración de la respuesta de PRL a la apomorfina no es debida a diferencias farmacocinéticas entre los tres grupos.

En conclusión, los resultados de nuestros estudios sugieren que la disminución de frenación de prolactina inducida por el test con apomorfina en los pacientes deprimidos bipolares no es debido a una alteración de la secreción circadiana de prolactina, ni tampoco a una alteración de la funcionalidad de las células lactótrofas inducida por la TRH y/o una hiperactividad del eje corticotropo. Esta disminución se explicaría por tanto en base a una alteración de la sensibilidad de los receptores post-sinápticos dopaminérgicos D2 a nivel hipofisario.

Nuestros resultados están en la línea de la hipótesis que inciden en la relevancia de la dopamina en la fisiopatología del trastorno bipolar (7–9). Berk et al.(7), plantean un modelo de disregulación cíclica en la transmisión dopaminérgica cuantitativa en el trastorno bipolar, donde mecanismos endógenos homeostáticos de regulaciones al alta, y a la baja, con fases de transición, explicarían los episodios depresivos, maníacos y mixtos. En este trabajo, estos mismos autores reconocen que este modelo no explica toda la fenomenología de la enfermedad, idea compartida por otros autores (8), pero resaltan su interés pues proporciona un modelo de trabajo que puede ser probado de forma heurística. Además, posibilita el diseño de un modelo animal de enfermedad basado en la manipulación física de las concentraciones de dopamina.

Las principales limitaciones de este modelo se entienden desde el punto de vista de la patogénesis, pues todavía no hay un modelo neurobiológico claro que describa la fisiopatología del trastorno bipolar. Ello se debe a que la neurotransmisión dopaminérgica no es el único factor subyacente en trastornos tan complejos como la depresión y el trastorno bipolar, donde otros neurotransmisores tienen una implicación contrastada. Además, también se han descrito alteraciones en los sistemas de segundo mensajero, así como en factores tróficos y sistemas oxidativos.

Por otra parte, el sistema dopaminérgico es complejo, no sólo por las diferencias funcionales dependiendo de la región cerebral, sino también a nivel de diferencias intrínsecas en la neuroanatomía transcripcional entre diferentes grupos de neuronas dopaminérgicas.

Las limitaciones de nuestros trabajos residen en que por un lado, el test con apomorfina evalúa únicamente la función dopaminérgica a nivel tubero-infundibular. Por otro lado, sólo descartamos en el primer estudio que la TRH no influye en la funcionalidad de las células lactótrofas. Sin embargo, según la bibliografía revisada, las poblaciones que estudiamos en los estudios 2 y 3 son las mayores muestras estudiadas con el test con apomorfina de pacientes deprimidos uni y bipolares.

El principal interés de nuestros resultados, en caso de que éstos se confirmasen, sería la utilidad del test con apomorfina como biomarcador para el diagnóstico de depresión bipolar.

Hasta ahora, son pocos los biomarcadores reconocidos en psiquiatría, y más concretamente en el trastorno bipolar. Como resultados positivos, varios trabajos realizados en pacientes bipolares y centrados en el eje corticotropo, han descrito que los episodios maníacos se preceden de valores altos de cortisol y ACTH (56,57) . Un metaanálisis reciente en el que se realiza una revisión sobre biomarcadores no genéticos periféricos (58), concluye que sólo dos de ellos tendrían un nivel sugestivo de evidencia, a saber, el receptor soluble de Interleucina-2 y el cortisol matinal.

De confirmarse nuestros resultados obtenidos con el test a la apomorfina en pacientes deprimidos bipolares, ello supondría poder disponer de un nuevo biomarcador que ayudaría a realizar el diagnóstico diferencial entre depresión unipolar y bipolar. En efecto, uno de los desafíos clínicos en el abordaje del trastorno bipolar es su diagnóstico temprano, dado el amplio periodo de latencia para el diagnóstico en la mayoría de los casos, que es todavía mayor cuando el trastorno se inicia con episodios depresivos. También sería interesante el desarrollo de futuros estudios centrados en el test con apomorfina como posible biomarcador clínico y de respuesta terapéutica en la depresión bipolar.

Capítulo 6: Conclusiones

Las conclusiones de esta tesis pueden resumirse :

- A1).- Los pacientes deprimidos bipolares muestran una disminución del porcentaje de frenación de PRL (PFP) al test a la apomorfina comparado con pacientes deprimidos unipolares y sujetos sanos. Estos datos se obtienen tanto en la población de pacientes depresivos bipolares tipo II (Estudio 1) como en la población más extensa compuesta de pacientes depresivos bipolares tipo I y tipo II (Estudios 2 y 3). Sin embargo, en los 3 estudios, los pacientes deprimidos unipolares muestran un PFP comparable a los sujetos sanos.

Estos resultados confirman que la función dopaminérgica está únicamente alterada en pacientes deprimidos bipolares y no en los pacientes deprimidos unipolares. Por tanto corrobora parcialmente la hipótesis que defiende la existencia de una alteración dopaminérgica en pacientes deprimidos unipolares y bipolares.

- A2).- Estos mismos datos ratifican la hipótesis que la función dopaminérgica en pacientes depresivos bipolares está más alterada que en pacientes depresivos unipolares.
- A3).- La respuesta de PRL al Test con TRH a las 8h y 23 h es comparable en los tres grupos evaluados en el estudio 1 (pacientes depresivos bipolares, pacientes depresivos unipolares y sujetos sanos). Estos resultados confirman la hipótesis de que la disminución de PFP en pacientes deprimidos bipolares no es debida a una alteración de la funcionalidad de las células lactótrofas inducida por la TRH.
- A4).- En los tres estudios, las poblaciones de pacientes deprimidos bipolares y sujetos sanos mostraron valores de cortisol post-DST comparables. Estos resultados refutan la hipótesis que la alteración de respuesta de PRL a la APO encontrada en el grupo de pacientes

depresivos bipolares no se debe a una hiperactividad del eje corticotropo.

- A5).- Los resultados dinámicos de PRL del estudio 3 descartan diferencias del ritmo de secreción circadiana de PRL en las tres poblaciones. Estos resultados corrobora la hipótesis que la alteración de la respuesta de prolactina a la apomorfina en pacientes deprimidos bipolares no se debe a una alteración de la secreción circadiana de prolactina.

Conclusión General :

Los resultados de nuestros tres estudios muestran que los pacientes deprimidos bipolares tienen una alteración funcional de los receptores dopaminérgicos D2 post-sinápticos a nivel hipofisario, evaluada mediante la respuesta de prolactina al test con apomorfina. Dicha alteración no se encuentra en los pacientes deprimidos unipolares.

Bibliografía

1. World Health Organization. Depression, Fact sheet N°369. Geneva: WHO. Available from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/.2015>.
2. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO. Available in: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.2008.
3. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;170:205–28.
4. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depression. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
5. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(3):327–37.
6. Baldinger P, Lotan A, Frey R, Kasper S, Lerer B, Lanzenberger R. Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. *JECT*. 2014;30(2):116–21.
7. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'Anna M, Malhi GS, Bourin M, Kapczinski F, et al. Dopamine dysregulation syndrome: Implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(SUPPL. 434):41–9.
8. Cousins D a., Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11(8):787–806.
9. de Bartolomeis A, Buonaguro EF, Iasevoli F, Tomasetti C. The emerging role of dopamine-glutamate interaction and of the postsynaptic density in bipolar disorder pathophysiology: Implications for treatment. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2014;28:505–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24554693>
10. Linkowski P, Brauman H, Mendlewicz J. Prolactin and growth hormone response to levodopa in affect illness. *Neuropsychobiology*. 1983, 9 (2-3): 108-12.
11. Mokrani MC, Duval F, Crocq MA, Bailey PE, Macher JP. Multihormonal responses to apomorphine in mental illness. *Psychoneuroendocrinology*. 1995; 20(4):365-75.

12. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1967;113: 1237-1264.
13. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122:509-522.
14. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1996;53:175-179.
Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1996.
15. Post, RM, Ballenger JC, Goodwin, F. Cerebrospinal fluid studies of neurotransmitter function in manic and depressive illness. In *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid 1*. Springer US, 1980. p. 685-717.
16. Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression. In Bloom FE, Kupfer eds. *Psychopharmacology: the four generation of progress*, 921. New York: Raven Press; 1995.
17. Verbeeck WJ, Berk M, Paiker J, Jersky B. The prolactin response to sulpiride in major depression: the role of the D2 receptor in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:215–220.
18. Silverstone, T. Response to bromocriptine distinguishes bipolar from unipolar depression. *Lancet* 1984;1, 903-904.
19. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2004; 161 (3):564-6.
20. Ebert D, Feistel H, Loew T, Pirner A. Dopamine and depression—striatal dopamine D2 receptor SPECT before and after antidepressant therapy. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;126:91-94.
21. Klimke A, Larisch R, Janz A, Vosberg H, Muller-Gartner HW, Gaebel W. Dopamine D2 receptor binding before and after treatment of major depression measured by [¹²³I]IBZM SPECT. *Psychiatry Res*. 1999;90:91-101. 96.
22. Meyer JH, Kruger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, Mini- fte C, Houle S, Hussey D, Kennedy SH. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*. 2001;12:4121-4125.
23. Martinot M, Bragulat V, Artiges E, Dolle F, Hinnen F, Jouvent R, Martinot J. Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed

- patients with affective flattening and psychomotor retardation. *Am J Psychiatry*. 2001;158:314-316.
24. Chen HH, Nicoletti M, Sanches M et al. Normal pituitary volumes in children and adolescents with bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Depress Anxiety* 2004; 20: 182–186.
 25. Cousins DA, Harrison LL, Moore BP et al. Pituitary volume and third ventricle width in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 213S–214S.
 26. Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P et al. Decreased pituitary volume in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 271–280.
 27. Pariante CM, Dazzan P, Danese A et al. Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the AE sop first-onset psychosis study. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1923–1931.
 28. Lal S. Apomorphine in the evaluation of dopaminergic function in man. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1988;12(2-3):117–64.
 29. Meltzer HY, Kolakowska T, Fang VS, Fogg L, Robertson A, Lewine R, Strahilevitz M, Busch D (1984) Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 41:512-519.
 30. Duval F. *Endocrinologie et Psychiatrie*. Encycl Méd Chir. Paris: Elsevier;2003.p.37-640.
 31. Scantamburlo G, Hansenne M, Fuchs S, Pitchot W, Pinto E, Reggers J, et al. AVP- and OT-neurophysins response to apomorphine and clonidine in major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(9):839–45.
 32. Duval F, Mokrani MC, Macher JP, Crocq MA, Oliveira-Castro J, Bailey P et al. Neuroendocrine profile of SDZHDC-912 and OPC-4392, two new atypical antipsychotic drugs in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1993;110: 177-180.
 33. Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Diep TS, Andrade EE et al. Neuroendocrine profiles of antipsychotic drugs in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994;35: 649.
 34. Pitchot W, Reggers J, Pinto E, Hansenne M, Fuchs S, Pirard S, et al. Reduced dopaminergic activity in depressed suicides. *Psychoneuroendocrinology*. 2001;26(3):331–5.
 35. Anseau, M., von Frenckell, R., Cerfontaine, J.L., Papart, P., Franck, G., Timsit-Berthier, M., Geenen, V., Legros, J.J., 1988. Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br. J. Psychiatry* 153, 65–71.

36. Healy E, McKeon P. Dopaminergic sensitivity and prediction of antidepressant response. *J Psychopharmacol.* 2000;14(2):152–6.
37. McPherson H, Walsh A, Silverstone T. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2003;76(1-3):121–5.
38. Casper RC, Davis JM, Pandey GN, Garver DL. Neuroendocrine and amine studies. *Affect Illnes.* 1977;2:105–13.
39. Jimerson DC, Cutler NR, Post RM, Reynolds A, Gold PW, Brown GM, et al. Neuroendocrine responses to apomorphine in depressed patients and healthy control subjects. *Psychiatry Res.* 1984;13(1):1–12.
40. Wieck A, Kumar R, Hirst A D, Marks MN, Campbell IC, Checkley S a. Increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth. *BMJ.* 1991;303(6803):613–6.
41. Pitchot W, Hansen M, Gonzalez-Moreno A, Ansseau M. Effect of previous antidepressant therapy on the growth hormone response to apomorphine. *Neuropsychobiology.* 1995;32:19-22.
42. Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Diep TS, Macher JP. Dopamine function in men with bipolar depression. *Biol. Psychiatry* 2000a ;47 :1S-173.
43. Duval F, Mokrani MC, Monreal-Ortiz JA, Fattah S, Champeval C, Schulz P, Macher JP. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:876-888.
44. Schatzberg AF., Rothschild AJ., Langlais PJ., Bird ED, Cole JO. A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *J. Psychiatr. Res.* 1985; 19: 57–64.
45. Monreal J, Duval F, Mokrani MC, Pinault G, Macher JP. Exploration de la fonction dopaminergique dans les dépressions bipolaires et unipolaires. *Ann Med Psychol* 2005;163:399-404.
46. Spitzer RL, Endicott J., Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Lifetime Version. New York: Biometric Research Division, 1975 New York State Psychiatric Institute.
47. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23, 56.
48. Hamilton M. The assessment of anxiety status by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32, 50-55.
49. Leibenluft E, Fiero PL, Rubinow DR. Effects of the menstrual cycle on

- dependent variables in mood disorder research. *Arch Gen Psychiatry*, 1994;51, 761-781.
50. Carroll BJ, Feinberg M, Grefen JF, Tarika J, Albala AA, et al . A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standatdisation, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:15-22.
51. Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Diep TS, Correa H, Macher JP. Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2000; 24, 204-225.
52. Pitchot W, Hansenne M, Gonzalez Moreno a, Ansseau M. Effect of previous antidepressant therapy on the growth hormone response to apomorphine. *Neuropsychobiology*. 1995;32(1):19–22.
53. Tuomisto J, Mannisto P. Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. *Pharmacol. Rev.* 1985;37,249-332.
54. Borowski B, Kuhn CM. D1 and D2 dopamine receptors stimulate hypothalamo-pituitary-adrenal activity in rats. *Neuropharmacology* 1992, 31:671-678.
55. Lévesque D, Diaz J, Pilon C, Martres MP, Giros B, et al. Identification, characterization, and localization of the dopamine D3 receptor in rat brain using 7-(3H) hydroxy-N, N di N-propyl-2-aminotetralin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992, 89.8155-8159.
56. Vieta E, Martínez-De-Osaba MJ, Colom F, Martínez-Arán a, Benabarre a, Gastó C. Enhanced corticotropin response to corticotropin-releasing hormone as a predictor of mania in euthymic bipolar patients. *Psychol Med [Internet]*. 1999;29(4):971–8.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473324>
57. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28(2):469–80.
58. Carvalho AF, Köhler CA, Fernandes BS, Quevedo J, Miskowiak KW, Brunoni AR, et al. Bias in emerging biomarkers for bipolar disorder. *Psychol Med [Internet]*. 2016;1–11.
Available from:
http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291716000957

Anexo 1

Artículo publicado

Duval F, Mokrani MC, Monreal-Ortiz JA, Fattah S, Champeval C, Schulz P, Macher JP. Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates. Psychoneuroendocrinology 2006;31:876-888.

SUMMARY

Evidence supports that hyperactivity of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis has a pivotal role in the psychobiology of severe depression. The present study aimed at assessing hypothalamic–pituitary dopaminergic, noradrenergic, and thyroid activity in unipolar depressed patients with melancholic and psychotic features and with concomitant hypercortisolemia. Hormonal responses to dexamethasone, apomorphine (a dopamine receptor agonist), clonidine (an alpha 2–adrenoreceptor agonist) and 0800 and 2300 h protirelin (TRH) were measured in 18 drug–free inpatients with a DSM–IV diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic and psychotic features showing cortisol nonsuppression following dexamethasone and 23 matched hospitalized healthy controls. Compared with controls, patients showed (1) lower adrenocorticotropin and cortisol response to apomorphine ($p < 0.015$ and < 0.004 , respectively), (2) lower growth hormone response to clonidine ($p = 0.001$), and (3) lower responses to TRH: 2300 h maximum increment in serum thyrotropin (TSH) level ($p = 0.006$) and the difference between 2300 and 0800 h maximum increment in serum TSH values ($p = 0.0001$). Our findings, in a subgroup of unipolar depressed inpatients with psychotic and melancholic features, are compatible with the hypothesis that chronic elevation of cortisol may lead to dopaminergic, noradrenergic and thyroid dysfunction.



Cortisol hypersecretion in unipolar major depression with melancholic and psychotic features: Dopaminergic, noradrenergic and thyroid correlates

Fabrice Duval^{a,*}, Marie-Claude Mokrani^a, José A. Monreal-Ortiz^a, Saïd Fattah^a, Christiane Champeval^a, Pierre Schulz^b, Jean-Paul Macher^a

^aCentre Hospitalier, Pavillon 4 Secteur VIII, 27 Rue du 4^{ème} Spahis Marocain, 68250 Rouffach, France

^bUnité de Psychopharmacologie clinique Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Switzerland

Received 14 December 2005; received in revised form 6 April 2006; accepted 6 April 2006

KEYWORDS

Depression;
DST;
Cortisol;
ACTH;
Apomorphine;
TRH;
TSH;
Clonidine;
GH

Summary Evidence supports that hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis has a pivotal role in the psychobiology of severe depression. The present study aimed at assessing hypothalamic-pituitary dopaminergic, noradrenergic, and thyroid activity in unipolar depressed patients with melancholic and psychotic features and with concomitant hypercortisolemia. Hormonal responses to dexamethasone, apomorphine (a dopamine receptor agonist), clonidine (an alpha 2-adrenoreceptor agonist) and 0800 and 2300 h protirelin (TRH) were measured in 18 drug-free inpatients with a DSM-IV diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic and psychotic features showing cortisol nonsuppression following dexamethasone and 23 matched hospitalized healthy controls. Compared with controls, patients showed (1) lower adrenocorticotropin and cortisol response to apomorphine ($p < 0.015$ and < 0.004 , respectively), (2) lower growth hormone response to clonidine ($p = 0.001$), and (3) lower responses to TRH: 2300 h maximum increment in serum thyrotropin (TSH) level ($p = 0.006$) and the difference between 2300 and 0800 h maximum increment in serum TSH values ($p = 0.0001$). Our findings, in a subgroup of unipolar depressed inpatients with psychotic and melancholic features, are compatible with the hypothesis that chronic elevation of cortisol may lead to dopaminergic, noradrenergic and thyroid dysfunction.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Considerable research findings have accumulated over the last four decades regarding the role of the

* Corresponding author. Tel.: +33 3 89 78 70 18; fax: +33 3 89 78 51 24.

E-mail address: fabrice.duval@forenap.asso.fr (F. Duval).

hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in the psychobiology of depression (for review see Hatzinger, 2000). Increased cortisol secretion and failure to suppress cortisol in response to dexamethasone have been associated with severe, melancholic and psychotic depression (Carroll et al., 1981; A.P.A. Task Force On Laboratory Tests, 1987; Nelson and Davis, 1997). It has been hypothesized that this stress axis overdrive is primarily a reflection of abnormal limbic-hypothalamic activation, with increased secretion of hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) and consequent excessive adrenal cortisol secretion. Nonsuppression of cortisol in the dexamethasone suppression test (DST) may reflect impaired negative feedback at the level of the pituitary corticotroph (i.e. decreased type II glucocorticoid receptor function) on endogenous HPA axis hyperactivity (Kathol et al., 1989; Young et al., 1994; Holsboer, 1995; Cole et al., 2000). However, it remains uncertain whether the hypercortisolism is an epiphenomenon or directly contributes to depressive symptomatology and to the biochemical alterations seen in major depression (Dinan, 1994). Clinical and experimental data suggest that glucocorticoids affect the activity of catecholamine (O'Connor et al., 2000; Carrasco and Van de Kar, 2003) and thyroid (Tsigos and Chrousos, 2002) systems, which have consistently been found to be dysregulated in depression (Brown and Gershon, 1993; Jackson, 1998; Anand and Charney, 2000).

Schatzberg et al. (1985) have hypothesized that the development of delusions in the context of a depressive episode may be due to increased activity of mesolimbic or mesocortical dopaminergic (DA) systems stimulated by the HPA axis. Several lines of evidence suggest that HPA axis hormones stimulate the activity of DA systems (Bird, 1984; Rotschild et al., 1984; Wolkowitz et al., 1985; Wolkowitz, 1994; Posener et al., 1994, 1996, 1999; Piazza et al., 1996; Barrot et al., 2001). Some studies have reported an increase in cerebrospinal fluid (CSF) of the DA metabolite homovanillic acid (HVA) in psychotic depressed patients (Sweeney et al., 1978; Aberg-Widtedt et al., 1985). However, CSF HVA reflects primarily psychomotor activity rather than mood or delusion, since it derives mainly from the caudate nucleus while the contribution of mesolimbic structures is minor (for review see Willner, 1995). In the neuroendocrine challenge paradigm, the hormone responses to DA agonists, such as apomorphine (APO), may provide an indirect assessment of central DA neurotransmission at the post-synaptic receptor level within the limbic-hypothalamic-pituitary axis in humans

(Meltzer et al., 1984; Lal, 1988; Pitchot et al., 1992). APO decreases prolactin (PRL) and stimulates growth hormone (GH) secretion (Lal, 1988), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol secretion (Jezova and Viggas, 1989; Mokrani et al., 1995; Duval et al., 2000, 2003; Meltzer et al., 2001). In major depression, unaltered hormonal responses (Jimerson et al., 1984; Lal, 1988; Mokrani et al., 1995; McPherson et al., 2003) or decreased GH response to APO (Anseau et al., 1988; Pitchot et al., 1990; Scantamburlo et al., 2005) have been found. Many of these divergences may be explained by the diversity of factors that influence the hormonal response to APO, and by the heterogeneity of the populations studied. So far, studies have found no clear influence of DST status on APO test results (Mokrani et al., 1997; Duval et al., 2000; Pitchot et al., 2003). However, none of these studies aimed at evaluating the results of the APO test in a selected population of melancholic psychotic unipolar depressed inpatients with concomitant DST nonsuppression.

Noradrenaline (NA) has long been implicated in the pathophysiology of major depression (Ressler and Nemeroff, 2000). The original NA depletion hypothesis of depression has been reformulated into the 'noradrenergic dysregulation hypothesis' (Siever and Davis, 1985), which emphasizes a primary subsensitivity or downregulation in nerve terminal α_2 -adrenoreceptors, leading to impaired negative feedback on the presynaptic neuron, which in turn may induce a disinhibition of NA output and exaggerated NA release in response to any activation of the catecholaminergic system. One of the most consistently reported abnormal findings in depression is a blunted GH response to acute administration of clonidine (CLO), a partial α_2 -adrenoreceptor agonist, suggesting subsensitive or downregulated postsynaptic α_2 -adrenoreceptors at the hypothalamic level (Siever and Davis, 1985; Anseau et al., 1988; Matussek, 1988; Mokrani et al., 2000; Scantamburlo et al., 2005). Some studies have shown that the activity of both the HPA and NA systems is increased in melancholic depression suggesting that the two forms of hyperactivity could be linked in this subtype of depression (Valdivieso et al., 1996; Gold and Chrousos, 1999; Wong et al., 2000).

Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis activity is altered in a substantial proportion of depressed patients (Loosen and Prange, 1982; Jackson, 1998). Our group (Duval et al., 1990) reported that the 2300 h TRH-TSH test was more sensitive than the 0800 h TRH-TSH test, and that the difference in TSH response between 2300 and 0800 h TRH tests ($\Delta\Delta$ TSH) was an even more

sensitive measure. Consistent with our original observation, this chronobiological index is reduced in about 80% of major depressed inpatients (Duval et al., 1994, 1996a). Blunting might reflect a downregulation of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) receptors in the pituitary gland secondary to a prolonged increase in hypothalamic TRH stimulation (Loosen and Prange, 1982). Hypercortisolemia, by increasing the TRH neuron activity and reducing the effect of TRH on the thyrotrophs (Jackson, 1998), may lower TSH response to protirelin in depression.

To the best of our knowledge, this is the first study to assess, in the same unipolar depressed patients showing melancholic and psychotic features with concomitant hypercortisolemia, hypothalamic-pituitary dopaminergic, noradrenergic, and thyroid activity.

2. Methods

2.1. Subjects

After the study was approved by the local ethical committee, eighteen DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) major depressed inpatients with concomitant melancholic and psychotic features (11 males [M] and 7 females [F], aged 25-59 years; mean age \pm SD, 42.5 ± 10.3 years; mean age of men, 40.6 ± 9.2 years; mean age of women, 45.4 ± 11.9 years) meeting the full inclusion criteria gave written informed consent. Patients were recruited from the inpatient units of the Psychiatric Hospital of Rouffach (France). Before testing patients were free of all drugs for a minimum of 2 weeks; this washout was supervised in hospital. Patients were evaluated with at least two unstructured clinical interviews conducted by an experienced research psychiatrist (J.M.O. or F.D.) and a structured interview (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia—Lifetime Version (Spitzer and Endicott, 1975)) conducted by a separate psychiatrist (S.F.). The final diagnoses were made by consensus of two psychiatrists blind to endocrine results. All patients had a history of recurrent major depression. Severity of depression, before testing, was measured with the 17-item Hamilton rating scale for depression (HAM-D) (Hamilton, 1960) (mean \pm SD, 33.6 ± 4.8).

The control group consisted of 23 hospitalized normal volunteers (13 M/10 F, aged 24-59 years; mean age \pm SD, 40.1 ± 10.2 years; mean age of men 38.7 ± 10.2 years; mean age of women 43.0 ± 10.0

years). All were free of concomitant psychiatric and medical illness. None had a personal or family history of major psychiatric illness.

All subjects underwent a routine physical examination and laboratory tests. Subjects with any evidence of systemic illness were excluded. All patients and controls had normal basal thyroid hormone values (free thyroxine [FT₄], free triiodothyronine [FT₃], and TSH). All subjects included in the study were within 15% of ideal body weight. All patients had received antidepressant treatment in the past. None had received fluoxetine, monoamine oxidase inhibitor antidepressants, lithium salts, long-acting neuroleptics or electroconvulsive therapy within 2 years of testing. Women taking oral contraceptives were excluded. In order to minimize the influence of menstrual phase on PRL and GH secretion—since there is a transient increase in PRL and GH at ovulation (Leibenluft et al., 1994)—all female subjects, except 1 control and 2 depressed postmenopausal women, were tested outside the periovulatory phase of the menstrual cycle. All subjects were on a caffeine-restricted diet for at least 3 days before testing and their environment was synchronized, with diurnal activity from 0800 to 2300 h, and nocturnal rest (sleep), in order to avoid a possible phase shift in nyctohemeral rhythm between patients and controls.

2.2. Procedures

On day 1, TSH levels before and after TRH given at 0800 and 2300 h, on the same day, were measured. The first TRH stimulation test was carried out at 0800 h. Subjects were in bed, non-smoking and fasting from 1900 h on the previous day. An indwelling cannula was inserted at 0700 h into a forearm vein and kept open with an isotonic saline infusion to minimize nonspecific stress-effects. Two hundred micrograms of TRH (Stimu-TSH, Laboratoires Roussel, Paris, France) were injected intravenously over 2 min at 0800 h. Blood was drawn for assay of plasma TSH at: 15 min before TRH injection (t_{-15}), immediately before TRH injection (t_0), and 15, 30 and 60 min after TRH injection (t_{15} , t_{30} , t_{60}). The challenge was repeated at 2300 h on the same day, with the injection of a further 200 μ g of TRH IV and the same sampling intervals. Subjects were awake before and during the evening sampling and kept without food from 1800 h. A DST was started at midnight, with oral ingestion of 1 mg of dexamethasone (Dectancyl, Laboratoires Roussel, Paris, France), and blood samples were collected for cortisol assay at 0800, 1600, and 2300 h the

following day (Carroll et al., 1981). On day 4, an APO test (SC injection of 0.75 mg Apokinin, Laboratoires Aguettant, France) and on day 8, a CLO test (Catapressan[®] given orally: 0.35 mg if body weight < 65 kg [10 controls: 3M/7F; 7 patients: 2M/5F] or 0.375 mg if body weight \geq 65 kg [13 controls: 10M/3F; 11 patients: 9M/2F] [Mokrani et al., 2000]) were performed at 0900 h according to the same sampling procedure. After an overnight fast, subjects were awakened at 0700 h, and a cannula was inserted into a forearm vein and kept open with an isotonic saline infusion. Three baseline blood samples (at -30, -15, and 0 min) were drawn before APO or CLO administration and further samples for the assay of PRL, GH, ACTH, and cortisol were collected at 15, 30, 60, 90, 120, and 150 min. Throughout the test subjects were in bed and did not smoke.

2.3. Assay procedures

Blood samples were immediately centrifuged at 3000 rpm and 4 °C; serum samples were then stored at -20 °C until assay. All hormone concentrations were determined by immunoassay techniques based on enhanced luminescence. Average intra-assay and inter-assay coefficients of variation were, respectively: ACTH: 2.7-7.9%, sensitivity = 1 ng/l (Nichols Advantage[®] ACTH, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA); GH: 3.9-7.5%, sensitivity = 0.1 μ g/l (Nichols Advantage[®] hGH, same supplier); TSH: 5.1-7%, sensitivity < 0.04 mU/l (Amerlite TSH-60 Assay, Amersham International plc, Amersham, UK). Prolactin: 5.5-6%, sensitivity < 1.3 μ g/l (Amerlite Prolactin Assay, same supplier); Cortisol: 6.2-8.9%, sensitivity < 3 nmol/l (Amerlite Cortisol Assay, same supplier).

2.4. Statistical analysis

The highest post-DST serum cortisol value in any blood sample obtained at 0800, 1600, and 2300 h on day 2 was used to evaluate the cortisol response to DST. To be enrolled in the study patients had to have highest post-DST cortisol level > 130 nmol/l. This threshold was determined using a receiver operating characteristic analysis (Metz, 1978; Duval et al., 2000). Baseline TSH (TSHBL) values were defined as the mean of the two samples before TRH injection (t_{-15} and t_0). Δ TSH was defined as the maximum increment above the baseline value after TRH injection. Serum baseline PRL (PRLBL), ACTH (ACTHBL), and cortisol (cortisolBL) values were defined as the level at time 0 (i.e. immediately

before APO injection administration). This was chosen rather than the mean of the three samples before APO injection administration since PRL, ACTH and cortisol concentrations show a marked decrease in the morning owing to the normal circadian rhythm (Mokrani et al., 1995; Duval et al., 2000, 2003). Changes in ACTH and cortisol were expressed as the peak concentration value after APO administration minus baseline concentration value (Δ). The PRL response to APO was expressed as percentage of change from baseline according to the formula: $PRL_S = (PRL_{SAUC} / PRLBL_{AUC}) \times 100$ (Meltzer et al., 1984) in which $PRLBL_{AUC}$ is the basal PRL area under the curve (calculated as follows: $PRLBL \times 150$ min), and PRL_{SAUC} is the PRL suppression area (defined as the difference between $PRLBL_{AUC}$ and PRL_{AUC} after APO). Serum baseline GH values were defined as the mean of the three samples (at -30, -15 and 0 min) before APO (GH_{APOBL}) or CLO (GH_{CLOBL}). Since, elevated baseline GH can alter GH response to APO and CLO tests, patients and controls showing baseline $GH > 2 \mu$ g/l were excluded from this study (Mokrani et al 1995, 2000). The GH responses to APO and CLO were expressed as the maximum increments above baseline values (ΔGH_{APO} and ΔGH_{CLO} , respectively).

Despite logarithmic or other transformations, the distribution of some data remained non-normal (Kolmogorov-Smirnov one-sample test for goodness-of-fit) and so non-parametric statistical methods were used. Differences between patient and control groups were tested by the Mann-Whitney two-tailed test (*U*-test). Within-group differences (i.e. 0080 vs. 2300 h TRH-TSH responses) were tested by the Wilcoxon two-tailed signed rank test (*T*-test). Correlations between quantitative variables were estimated using the Spearman rank coefficient (ρ). Categorical data were analyzed by Fisher's exact test (two-tailed). Results were considered significant at $p \leq 0.05$.

3. Results

Control subjects and depressed patients were comparable for age, weight and gender (Table 1). As expected, patients had significantly higher post DST cortisol values than controls.

3.1. Apomorphine test

3.1.1. Cortisol levels

Patients showed higher baseline cortisol levels and a smaller increment in cortisol levels after APO than

Table 1 Demographic characteristics and biological data for normal controls and depressed patients.

	Controls (n=23)	Depressed patients (n=18)	p
Age, years	40.1 ± 10.2	42.5 ± 10.3	0.50
Gender, No. M/F	13/10	11/7	1
Weight, kg	69.4 ± 10.9	69.0 ± 11.1	0.84
<i>Clinical characteristics</i>			
Total duration of the illness, years		10.8 ± 12.9	
No. of previous episodes		3.4 ± 1.8	
No. of previous hospitalisations		2.0 ± 1.3	
History of suicidal behavior, No.		8	
Recent suicide attempt, No.		7	
<i>Post-dexamethasone</i>			
Highest cortisol level (nmol/l)	33 ± 18	251 ± 108	<0.00001
<i>Apomorphine test</i>			
PRLBL (µg/l)	10.8 ± 6.4	8.5 ± 4.0	0.35
PRLS (%)	31 ± 17	34 ± 16	0.79
ACTHBL (ng/l)	24.9 ± 18.8	29.1 ± 11.4	0.02
ΔACTH (ng/l)	50.3 ± 71.0	7.3 ± 14.1	0.014
CortisolBL (nmol/l)	264 ± 84	398 ± 113	0.0002
ΔCortisol (nmol/l)	198 ± 181	68 ± 18	0.0035
GH _{APO} BL (µg/l)	0.6 ± 0.4	0.5 ± 0.5	0.70
ΔGH _{APO} (µg/l)	14.4 ± 8.3	10.7 ± 10.9	0.08
<i>Clonidine test</i>			
GH _{ClO} BL (µg/l)	0.5 ± 0.4	0.4 ± 0.3	0.65
ΔGH _{ClO} (µg/l)	12.8 ± 8.8	4.2 ± 7.5	0.001
<i>Protirelin tests</i>			
0800 h TSHBL (mU/l)	1.24 ± 0.46	1.12 ± 0.82	0.42
0800 h ΔTSH (mU/l)	7.70 ± 3.77	5.75 ± 2.85	0.16
2300 h TSHBL (mU/l)	1.28 ± 0.67	0.92 ± 0.95	0.01
2300 h ΔTSH (mU/l)	11.39 ± 4.43	7.39 ± 3.60	0.006
ΔΔTSH (mU/l)	3.68 ± 1.17	1.70 ± 1.74	0.0001

Results are expressed as mean ± SD. Analysis was by Mann-Whitney 2-tailed *U*-test, except for gender (analysis by Fisher exact test). PRL, indicates prolactin; ACTH, corticotrophin; GH, growth hormone; BL, baseline value; PRL_s, suppression (see text); Δ, peak concentration minus baseline value; ΔΔTSH, 2300 h minus 0800 h ΔTSH.

in controls (Fig. 1a). CortisolBL and ΔCortisol values were unrelated to age or sex. In the overall population, there was a negative relationship between ΔCortisol and (1) cortisolBL levels ($\rho = -0.36$; $n = 41$; $p = 0.02$) and (2) highest post-DST cortisol values ($\rho = -0.33$; $n = 41$; $p = 0.038$).

3.1.2. ACTH levels

Patients showed higher ACTHBL and lower ΔACTH values than controls (Fig. 1b). Difference between controls and patients in mean ΔACTH levels was not attributable to the three outliers in the control group—who had about four fold values higher than the mean—since after removing these three outliers from the statistical analysis the difference still remained significant ($p < 0.05$ by *U*-test). ACTH values (ACTHBL and ΔACTH) were not related to age or sex. ACTH response to APO was unrelated to baseline. ΔACTH and ΔCortisol values were strongly correlated in the overall population ($\rho = 0.76$;

$n = 41$; $p < 0.00001$), in patients ($\rho = 0.84$; $n = 18$; $p = 0.0005$) and in controls ($\rho = 0.62$; $n = 23$; $p = 0.0036$).

3.1.3. GH levels

Patients showed a trend towards lower ΔGH_{APO} values than controls (Fig. 1c). Baseline GH levels did not differ between patients and controls, and were unrelated to age and sex. However, in the overall population, there was a negative relationship between ΔGH_{APO} values and age ($\rho = -0.33$; $n = 41$; $p < 0.04$); this relationship was not significant in controls ($\rho = -0.28$) nor in patients ($\rho = -0.42$). Gender did not influence significantly ΔGH_{APO} values (all $p > 0.10$).

3.1.4. PRL levels

There was no difference in PRLBL values between controls and patients. PRLBL was unrelated to age but was higher in women than in men (mean ± SD,

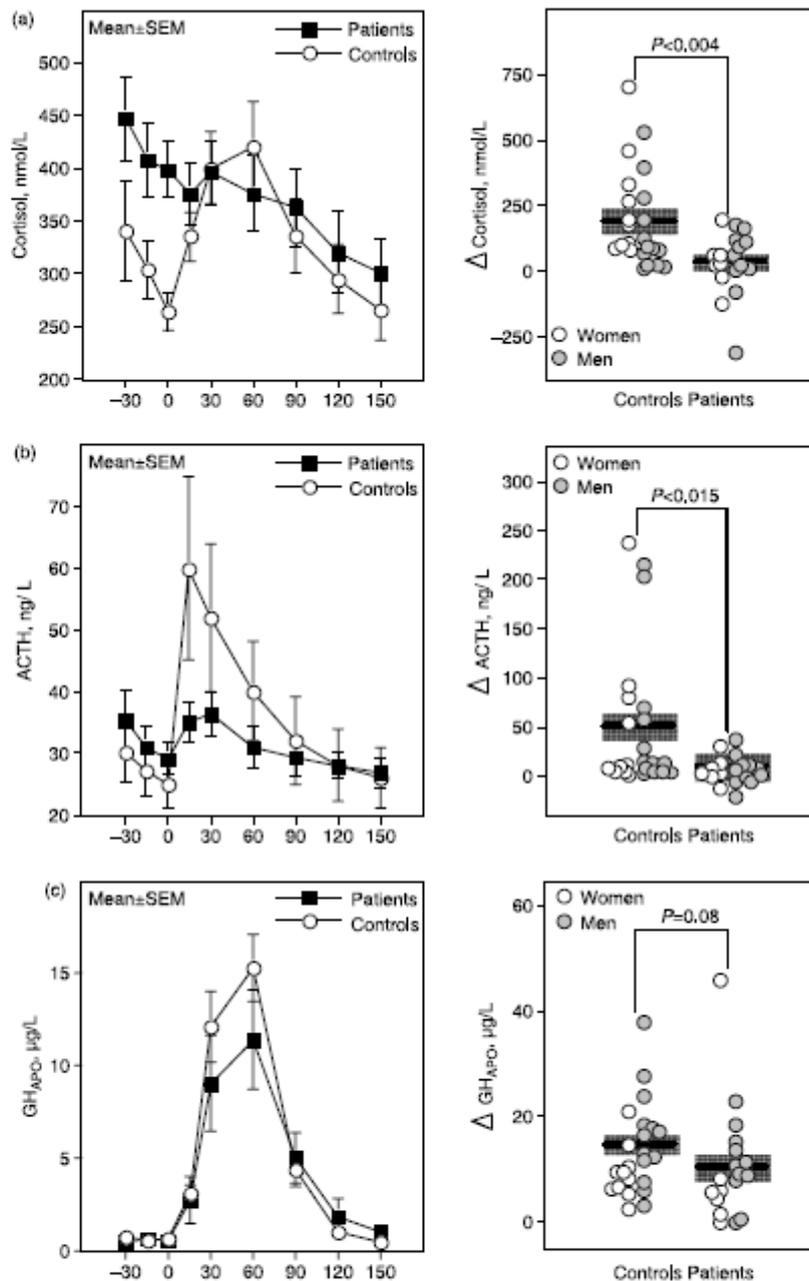


Figure 1 Time course and maximum increment in serum (a) cortisol, (b) adrenocorticotropic hormone (ACTH), and (c) growth hormone (GH) above baseline after 0.75 mg SC. of apomorphine in controls and depressed patients. The solid horizontal lines indicate the group mean; the shaded areas represent \pm SEM.

12.1 ± 6.2 vs. 8.2 ± 4.4 $\mu\text{g/l}$; $p < 0.0001$ by *U*-test). There was no age effect for the extent of inhibition of PRL secretion by APO (PRL₅). PRL₅ values were not significantly different between patients and

controls (Table 1). However, PRL₅ was lower in women than in men (mean \pm SD, 24.7 ± 13 vs. $37.5 \pm 17\%$; $P < 0.004$ by *U*-test). PRL₅ values were comparable between premenopausal women tested

in the luteal phase ($n=8$) and those tested in the follicular phase ($n=6$), both in control subjects ($n=5;4$, respectively) and in patients ($n=3;2$, respectively).

3.2. Clonidine test

Baseline GH values were comparable between controls and patients. The GH response to CLO (Fig. 2) was lower in depressed patients than in controls. In the whole population, values were negatively correlated with age ($\rho = -0.40$; $n=41$; $p=0.012$); this correlation was found in controls ($\rho = -0.53$; $n=23$; $p=0.016$) but not in patients ($\rho = -0.17$). In the control group, $\Delta\text{GH}_{\text{CLO}}$ levels were lower in women than in men ($p < .001$ by *U*-test). This difference was not found in patients ($p=0.96$ by *U*-test). When analyzed by gender, $\Delta\text{GH}_{\text{CLO}}$ values remained lower in patients than in controls (men, $p < 0.006$; women, $p < 0.05$ by *U*-test).

There was a positive correlation between the GH responses to CLO and to APO in the total sample ($\rho = 0.53$; $n=41$; $p < 0.001$). This relationship was also found, to a lesser degree, in controls ($\rho = 0.42$; $n=23$; $p < 0.05$) and in patients ($\rho = 0.49$; $n=18$; $p < 0.05$).

3.3. 0800 and 2300 h TRH tests

As illustrated in Fig. 3, ΔTSH values were higher at 2300 h than at 0800 h both in control subjects and patients (all $p < 0.001$ by *T*-test). Compared with control subjects, 2300 h-TSHBL, 2300 h- ΔTSH and $\Delta\Delta\text{TSH}$ values were significantly lower in patients.

In the whole sample, in the control group, and in the depressed group the effects of age and gender were not significant for TSH values (TSHBL, ΔTSH , $\Delta\Delta\text{TSH}$).

Moreover, there was a positive relationship between $\Delta\Delta\text{TSH}$ and $\Delta\text{GH}_{\text{CLO}}$ values in the whole sample ($\rho = 0.40$, $n=41$; $p=0.01$), but not significant in controls ($\rho = 0.26$) nor in patients ($\rho = 0.13$).

3.4. Relationship between hormonal parameters and clinical characteristics

We found no meaningful association between the hormonal parameters studied (i.e. at baseline and during the DST, APO, CLO and TRH tests) and the clinical features (i.e. severity of symptoms, total duration of the illness, number of previous episodes/hospitalizations, history of suicidal behavior) or prior medications used (in particular the GH response to clonidine was comparable between patients who were treated with antidepressants that affect noradrenergic system, e.g. tricyclics, serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, and those who were treated with agents with no NA activity such as selective serotonin reuptake inhibitors).

4. Discussion

Our study clearly demonstrates that pituitary-adrenal response to APO (i.e. ΔACTH and

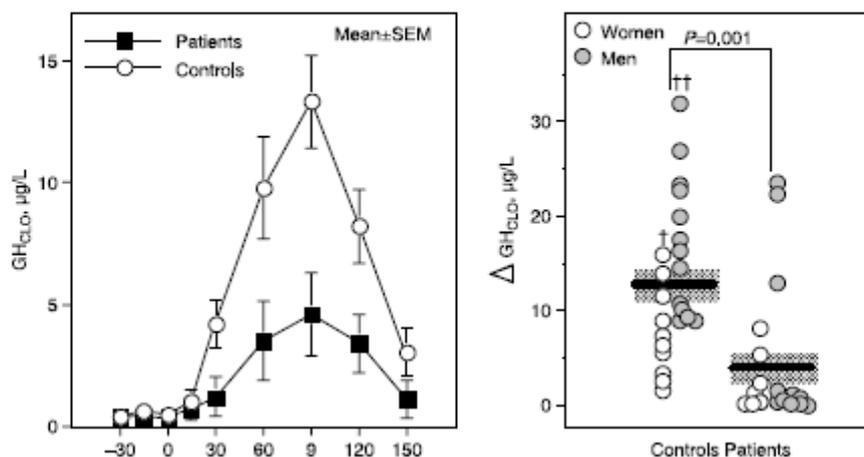


Figure 2 Time course and maximum increment in serum growth hormone (GH) above baseline after 0.35 mg if bodyweight <65 kg or 0.375 mg if bodyweight ≥ 65 kg. of clonidine PO in controls and depressed patients. The solid horizontal lines indicate the group mean; the shaded areas represent \pm SEM.

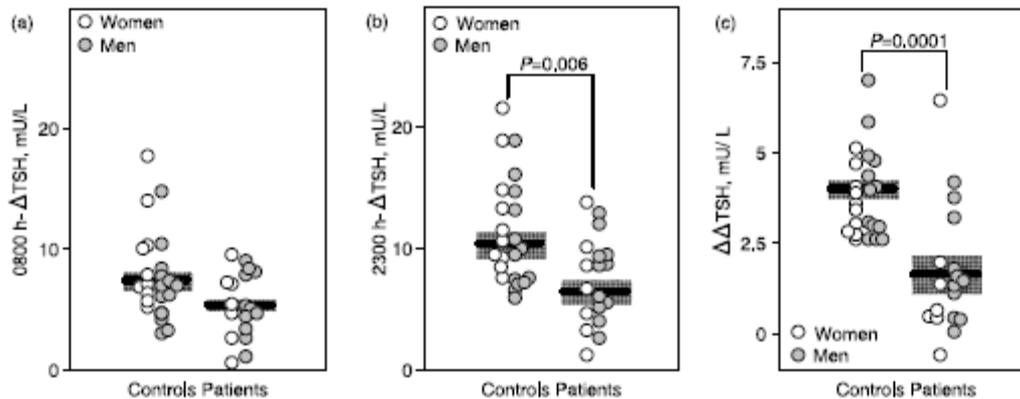


Figure 3 Maximum increment in serum thyrotropin (TSH) level above baseline after 200 μ g IV of protirelin (TRH) in controls and depressed patients. The solid horizontal lines indicate the group mean; the shaded areas represent \pm SEM.

Δ cortisol), GH response to CLO, and 2300 h -TSH response to TRH and $\Delta\Delta$ TSH levels are lower in unipolar depressed inpatients with melancholic and psychotic features than in normal controls. Since, the patients herein exhibited cortisol nonsuppression following DST, our findings support a key role of hypercortisolemia in the pathogenesis of the dysregulation of catecholamine and thyroid systems in this sample of selected patients.

4.1. Apomorphine test

Our study is the first to show that unipolar depressed patients with psychotic and melancholic features exhibit blunted ACTH/cortisol response to APO when hypercortisolemia is also present. Blunted APO-induced ACTH/cortisol stimulation has also been previously found in schizophrenia (Mokrani et al., 1995; Duval et al., 2000, 2003; Meltzer et al., 2001), but in schizophrenia this blunting was independent of DST status (Duval et al., 2000).

In our study, the difference in ACTH/cortisol response to APO between patients and control subjects does not seem to be an artifact of factors known to influence serum hormone levels. Moreover, the proportion of side effects induced by APO was comparable between patients and controls (vomiting $n=2;2$, nausea $n=15;18$, respectively), and consequently these side effects do not explain the differences observed.

From a pathophysiological view point, the mechanisms underlying a lower ACTH/cortisol response to APO are not fully understood. It is known that APO binds not only to the D_2 receptor but also to other D_2 -like receptor subtypes (i.e. D_3

and D_4) (Mansbach et al., 1998). Furthermore, APO is a partial $D_{1/5}$ receptor agonist (Creese, 1987). In the paraventricular nucleus, DA receptor-mediated regulation of CRH neurons involves both D_2 -like and D_1 -like receptors (Borowsky and Kuhn, 1992; Eaton et al., 1996). Since, the direct action of DA agonists on ACTH by means of D_2 receptors at the pituitary level remains controversial (Tuomisto and Männistö, 1985), one may hypothesize that the blunted ACTH/cortisol response to APO reflects decreased DA D_2 -receptor-like and/or D_1 -receptor-like function at the hypothalamic level. In our study, this blunting is therefore compatible with a down-regulation of DA receptors connected with the regulation of HPA axis secondary to increased DA release possibly induced by chronic hypercortisolemia. On the other hand, the possibility that hypercortisolemia leads to a decrease in ACTH/cortisol response to APO by inhibiting ACTH secretion at the pituitary level could be ruled out, since all patients were DST nonsuppressors indicating that they exhibited reduced inhibition of HPA axis activity involving reduced glucocorticoid signaling (owing to type II glucocorticoid receptor desensitization) (Raison and Miller, 2003). Nevertheless, other factors such as CRH receptor desensitization of corticotropes (secondary to chronic CRH hypersecretion), altered processing and storage of ACTH precursors, and alternative processing of proopiomelanocortin might also contribute to the blunting of ACTH and cortisol response to APO. These hypotheses would require further studies. However, in our earlier study (Duval et al., 2000) we did not observe, in a heterogeneous population of psychotically depressed patients, a significant association between DST nonsuppression and blunted ACTH/

cortisol response to APO. Thus, it is conceivable—since glucocorticoid effects depend on background neuronal activity (Joëls and de Kloet, 1992)—that the DA dysregulation possibly induced by hypercortisolemia is more obvious in psychotically depressed patients when melancholic features and unipolar course coexist.

In our study, ACTH/cortisol and GH responses to APO are not significantly correlated and there is only a trend towards $\Delta\text{GH}_{\text{APO}}$ blunting in patients. Since, a blunted GH response to a 0.5 mg dose has been reported in some depressed patients (Anseau et al., 1988; Pitchot et al., 1990, 1992; Scantamburlo et al., 2005), the dose of APO we used (i.e. 0.75 mg SC), like the vast majority of studies conducted in psychiatry (for review see Lal, 1988), might be potent enough to stimulate GH release even in case of relative subsensitivity of DA receptors. However, the involvement of different DA receptor subtypes at the hypothalamic level may also explain why ACTH/cortisol responses to APO are more altered than GH responses in patients. Indeed, it has been shown that D_1 receptors are not predominantly involved in GH secretion in man (Grodum et al., 1998) whereas D_1 receptor stimulation is sufficient to stimulate HPA axis (Borowsky and Kuhn, 1992).

In agreement with previous studies performed in depression (Meltzer et al., 1984; Mokrani et al., 1995; Duval et al., 2000), PRL suppression is not altered in our population of depressed patients. It is known that the tuberoinfundibular DA neurons inhibit the release of PRL via D_2 receptors (Lal, 1988). Our results suggest no difference between patients and controls in the sensitivity of the D_2 receptors of the lactotrophs.

4.2. Clonidine test

The blunted GH response to clonidine is well documented in depression (Charmey et al., 1981, 1986; Checkley et al., 1981; Siever and Uhde, 1984; Anseau et al., 1984; Matussek, 1988; Valdivieso et al., 1996; Mokrani et al., 2000). Such a response may be due to hyporesponsivity of postsynaptic α_2 -adrenergic receptors, via hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) release (Lesch et al., 1988; Devesa et al., 1991; Jaffe et al., 1996), linked to an erratic release of norepinephrine (Siever and Davis, 1985).

Lower GH responses to CLO found in patients could not be explained by differences in age, body weight, or sex distribution. However, HPA axis has an inhibitory influence on GH secretion. Preclinical and clinical studies have shown that CRH centrally

inhibits the release of GHRH (Rivier and Vale, 1984; Mounier et al., 1997; Frias et al., 1999) and that hydrocortisone reduces GH release by enhancing somatostatin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) release (Watson et al., 2000). In our study, increased cortisolemia is correlated with decreased GH response to both CLO and APO. However, the robust difference found between patients and controls in GH response to CLO—a difference, which is not found when using APO—seems to preclude a preponderant mechanism involving a direct inhibition of GHRH secretion and/or increase in somatostatin and IGF-1 release by HPA hyperactivity.

Most studies have found an association between melancholic features and hypercortisolemia and NA dysregulation (Valdivieso et al., 1996; Gold and Chrousos, 1999; Wong et al., 2000). The interrelationships between NA and HPA systems are complex and it has been hypothesized that dysregulation of NA systems may be secondary to hypercortisolemia (Barnes et al., 1983; Roy et al., 1986; Maes et al., 1991; Dinan, 1994), while conversely primary NA hyperactivity could lead to a down-regulation of α_2 -receptors and HPA hyperactivity by decreasing inhibition of CRH secretion (Rose et al., 1976; Oishi, 1979; Ganong, 1980; Siever and Uhde, 1984). In our study, the negative correlation between GH response and sensitivity to dexamethasone and baseline cortisol might support a role for cortisol in regulating noradrenergic sensitivity. A refinement of this hypothesis would be that the effect of cortisol on NA system in depressed patients is dependent of the preexisting level of NA activity (e.g. a trend towards increased activity could be more prone to be destabilized by cortisol hypersecretion).

4.3. TRH tests

Results obtained from the morning protirelin test are in accordance with previous reports (for review see Loosen and Prange, 1982). We have discussed elsewhere (Duval et al., 1990, 1994, 1996a) the relevance of $\Delta\Delta\text{TSH}$ in the detection of HPT abnormality in euthyroid depressed patients: $\Delta\Delta\text{TSH}$ is a chronobiological refinement of the TRH test. It has been suggested that blunted TRH-induced TSH stimulation might reflect a down-regulation of the TRH receptors in the pituitary gland—for chronobiological reason this abnormality is more obvious in the evening (Duval et al., 1990)—secondary to a prolonged increase in hypothalamic TRH stimulation (Hinkle and Tashjian, 1975; Loosen and Prange, 1982; Adinoff et al., 1991; Garbutt

et al., 1994). Such a hypothesis is consistent with the finding of increased TRH-like immunoreactivity in the CSF of depressed patients (Kirkegaard et al., 1979; Banki et al., 1988), although not all studies agree (Frye et al., 1999).

In our study, lower 2300 h- Δ TSH and Δ Δ TSH values appear to be linked to hypercortisolemia suggesting that in some depressed patients hyperactivity of the HPA axis may lead to a dysregulation of the HPT axis. Evidence suggests that glucocorticoids inhibit TSH secretion (Wilber and Utiger, 1969; Nicoloff et al., 1970), although it is uncertain whether the site of action is on the hypothalamus, pituitary, or both. Some *in vitro* studies—but not all (Kakucska and Lechan, 1995)—have reported that glucocorticoids stimulate TRH gene expression in the hypothalamus (Luo and Jackson, 1998; Joseph-Bravo et al., 1998). In this context, hypercortisolemia may increase TRH neuron activity with resultant down-regulation of the TRH receptors in the pituitary gland (Jackson, 1998). This hypothesis is, however, not supported by recent post mortem findings showing that TRH expression in the paraventricular nucleus is decreased (1) in depressed patients (Alkemade et al., 2003) and (2) in non-psychiatric corticosteroid-treated subjects (Alkemade et al., 2005).

On the other hand, co-occurrence of HPA and DA hyperactivity may lead to HPT abnormalities. Indeed, at the hypothalamic level, DA and TRH are mutually stimulating, while at the pituitary level DA exerts a tonic inhibition on the release of TSH. Therefore one may hypothesize that DA hyperactivity might also contribute to the inhibition of TSH secretion in our study.

The relationship between Δ Δ TSH and Δ GH_{CLO} values suggests a functional link between HTP axis and NA activity, which is in agreement with most studies (Velardo et al., 1994; Maes et al., 1989; Duval et al., 1996b). Indeed, there is evidence of reciprocal regulation of the HPT and NA systems: TRH increases turnover of NA (Velardo et al., 1994) and α_2 -adrenoreceptor stimulates TRH and TSH secretion (Tuomisto and Mannisto, 1985). However, in our population, hypercortisolemia might also interfere in this relationship by increasing both TRH and NA secretion leading to TRH and α_2 -NA receptor down-regulation.

4.4. Limitations of the present study

Some shortcomings in our study require discussion. Firstly, we did not measure plasma dexamethasone. However, it has been argued that the concentration of dexamethasone bound to the receptors in the

pituitary is the relevant physiologic parameter rather than the dexamethasone concentration in plasma (Wiedemann and Holsboer, 1990; Young et al., 1993). Secondly, all patients had been previously treated with antidepressants. However, our exclusion criteria and the length of the wash-out period (minimum 2 weeks for the APO test and 3 weeks for the CLO test) seem sufficient to avoid biases induced by antidepressant drugs on the systems studied (Pitchot et al., 1995). Thirdly, the results of this study only concern a specific group of depressed patients, and consequently they are not applicable to depression in general. For instance, in the vast majority of depressed patients HPT axis dysregulation may be encountered without hypercortisolemia (Duval et al., 1990). This suggests that the biological state of depression may represent a common configuration of neurotransmitter-hormonal disturbances that may occur through a number of different pathways.

In conclusion, the present study supports a link between hypercortisolemia and dysregulation of catecholamine and thyroid systems in the pathophysiology of unipolar depression with melancholic and psychotic features. Further research is needed to determine to which therapeutic strategies this subtype of depression is preferably responsive since adding corticotropin-releasing factor antagonists or antiglucocorticoids (Reus and Wolkowitz, 2001; Rothschild, 2003) could be beneficial in amplifying antidepressant effects.

Acknowledgements

We express our gratitude to Mrs Gabrielle Wagner and Françoise Fleck in providing the test kits for hormonal determinations and the support of the physicians and nurses of Sector VIII, Centre Hospitalier, Rouffach, France. We also gratefully acknowledge the valuable comments of Paul E. Bailey, MRCPsych, Sector II, Centre Hospitalier, Rouffach, France, who kindly reviewed the manuscript.

References

- Aberg-Widtedt, A., Widedt, B., Bertilsson, L., 1985. Higher CSF levels of HVA and 5-HIAA in delusional compared to nondelusional depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 42, 925-926.
- Adinoff, B., Nemeroff, C.B., Bissette, G., Martin, P.R., Linnoila, M., 1991. Inverse relationship between CSF TRH concentrations and the TSH response to TRH in abstinent alcohol-dependant patients. *Am. J. Psychiatry* 148, 1586-1588.
- Alkemade, A., Unmehopa, U.A., Brouwer, J.P., Hoogendijk, W.J., Wiersinga, W.M., Swaab, D.F., Fliers, E., 2003. Decreased

- thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of patients with major depression. *Mol. Psychiatry* 8, 838-839.
- Alkemade, A., Unmehopa, U.A., Wiersinga, W.M., Swaab, D.F., Fliers, E., 2005. Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 323-327.
- American Psychiatric Association, 1994. *Anon.*, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. American Psychiatric Press, Washington, DC pp. 273-315.
- Anand, A., Chamey, D.S., 2000. Norepinephrine dysfunction in depression. *J. Clin. Psychiatry* 61, 16-24.
- Ansseau, M., Scheyvaerts, M., Doumont, A., Poirier, R., Legros, J.J., Franck, G., 1984. Concurrent use of REM latency, dexamethasone suppression, clonidine, and apomorphine tests as biological markers of endogenous depression: a pilot study. *Psychiatry Res.* 12, 261-272.
- Ansseau, M., Von Frencell, R., Cerfontaine, J.L., Papart, P., Franck, G., Timsit-Berthier, M., Geenen, V., Legros, J.J., 1988. Blunted response of growth hormone to clonidine and apomorphine in endogenous depression. *Br. J. Psychiatry* 153, 65-71.
- APA. Task Force On Laboratory Tests, 1987. The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. *Am. J. Psychiatry* 14, 1253-1262.
- Banki, C.M., Bissette, G., Arato, M., Nemeroff, C.B., 1988. Elevation of immunoreactive CSF TRH in depressed patients. *Am. J. Psychiatry* 145, 1526-1531.
- Barnes, R.F., Veith, R.C., Borson, S., Verhey, J., Raskind, M.A., Halter, J.B., 1983. High levels of plasma catecholamines in dexamethasone-resistant depressed patients. *Am. J. Psychiatry* 140, 1623-1625.
- Barrot, M., Abrous, D.N., Marinelli, M., Rouge-Pont, F., Le Moal, M., Piazza, P.V., 2001. Influence of glucocorticoids on dopaminergic transmission in the rat dorsolateral striatum. *Eur. J. Neurosci.* 13, 812-818.
- Bird, E.D., 1984. Dexamethasone increases plasma free dopamine in man. *J. Psychiatr. Res.* 18, 217-223.
- Borowsky, B., Kuhn, C.M., 1992. D1 and D2 dopamine receptors stimulate hypothalamo-pituitary-adrenal activity in rats. *Neuropharmacology* 31, 671-678.
- Brown, A.S., Gershon, S., 1993. Dopamine and depression. *J. Neural Transm. Gen. Sect.* 91, 75-109.
- Carrasco, G.A., Van de Kar, L.D., 2003. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.* 463, 235-272.
- Carroll, B.J., Feinberg, M., Greden, J.F., Tarika, J., Alcala, A.A., Hasket, R.F., 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: standardisation, validation, and clinical utility. *Arch. Gen. Psychiatry* 38, 15-22.
- Chamey, D.S., Menkes, D.B., Heninger, G.R., 1981. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment: Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 38, 1160-1180.
- Chamey, D.S., Corn, T.H., Glass, I.B., 1986. The responsiveness of central alpha-2 receptors in depression. In: Deakin, J.F.W. (Ed.), *The Biology of Depression*. Gaskell, London, pp. 101-120.
- Checkley, S.A., Slade, A.P., Schur, E., 1981. Growth hormone and other responses to clonidine in patients with endogenous depression. *Br. J. Psychiatry* 138, 51-55.
- Cole, M.A., Kim, P.J., Kalman, B.A., Spencer, R.L., 2000. Dexamethasone suppression of corticosteroid secretion: evaluation of the site of action by receptor measures and functional studies. *Psychoneuroendocrinology* 25, 151-167.
- Creese, I., 1987. Biochemical properties of CNS dopamine receptors. In: Meltzer, H.Y. (Ed.), *Psychopharmacology: the Third Generation of Progress*. Raven Press, New York, pp. 257-264.
- Devesa, J., Diaz, M.J., Tresguerres, J.A., Arce, V., Lima, L., 1991. Evidence that α_2 -adrenergic pathways play a major role in growth hormone neuroregulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73, 251-256.
- Dinan, T.G., 1994. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. *Br. J. Psychiatry* 164, 365-371.
- Duval, F., Macher, J.P., Mokrani, M.C., 1990. Difference between evening and morning thyrotropin responses to protirelin in major depressive episode. *Arch. Gen. Psychiatry* 47, 443-448.
- Duval, F., Mokrani, M.C., Crocq, M.A., Bailey, P., Macher, J.P., 1994. Influence of thyroid hormones on morning and evening TSH response to TRH in major depression. *Biol. Psychiatry* 35, 926-934.
- Duval, F., Mokrani, M.C., Crocq, M.A., Jautz, M., Bailey, P., Diep, T.S., Macher, J.P., 1996a. Effect of antidepressant medication on morning and evening thyroid function tests during a major depressive episode. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 833-840.
- Duval, F., Mokrani, M.C., Crocq, M.A., Bailey, P., Diep, T.S., Macher, J.P., 1996b. Noradrenergic and thyroid axis dysfunction in depression (Abstract). *Biol. Psychiatry* 39, 643.
- Duval, F., Mokrani, M.C., Crocq, M.A., Bailey, P., Diep, T.S., Correa, H., Macher, J.P., 2000. Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 24, 204-225.
- Duval, F., Mokrani, M.C., Monreal, J., Bailey, P., Valdebenito, M., Crocq, M.A., Macher, J.P., 2003. Dopamine and serotonin function in untreated schizophrenia: clinical correlates of the apomorphine and d-fenfluramine tests. *Psychoneuroendocrinology* 28, 627-642.
- Eaton, M.J., Cheung, S., Moore, K.E., Lookingland, K.J., 1996. Dopamine receptor-mediated regulation of corticotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res.* 738, 60-66.
- Frias, J., Ruiz, E., Ortega, E., 1999. Effect of corticotropin releasing factor injected into the median eminence on growth hormone secretion in male rats. *Neurochem. Res.* 24, 715-718.
- Frye, M.A., Dunn, R.T., Gary, K.A., Kimbrell, T.A., Callahan, A.M., Luckenbaugh, D.A., Cora-Locatelli, G., Vanderham, E., Winokur, A., Post, R.M., 1999. Lack of correlation between cerebrospinal fluid thyrotropin-releasing hormone (TRH) and TRH-stimulated thyroid-stimulating hormone in patients with depression. *Biol. Psychiatry* 45, 1049-1052.
- Ganong, W.F., 1980. Neurotransmitters and pituitary function: regulation of ACTH secretion. *Fed. Proc.* 39, 2923-2930.
- Garbutt, J.C., Mayo, J.P., Little, K.Y., Gillette, G.M., Mason, G.A., Dew, B., Prange Jr., A.J., 1994. Dose-response studies with protirelin. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 875-883.
- Gold, P.W., Chrousos, G.P., 1999. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 111, 22-34.
- Grodum, E., Andersen, M., Hangaard, J., Koldjaer, O., Hagen, C., 1998. Lack of effect of the dopamine D1 antagonist, NNC 01-0687, on unstimulated and stimulated release of anterior pituitary hormones in males. *J. Endocrinol. Invest.* 21, 291-297.

- Hamilton, M.A., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56-62.
- Hatzinger, M., 2000. Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: review of recent research strategies in depression. *World J. Biol. Psychiatry* 1, 105-111.
- Hinkle, P.M., Tashjian, A.H., 1975. Thyrotropin-releasing hormone regulates the number of its own receptors in the GH3 strain of pituitary cells in culture. *Biochemistry* 14, 3845-3851.
- Holsboer, F., 1995. Neuroendocrinology of mood disorder. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), *Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New York, pp. 957-969.
- Jackson, I.M., 1998. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 8, 951-956.
- Jaffe, C.A., De Mott-Friberg, R., Barkan, A.L., 1996. Endogenous growth hormone (GH)-releasing hormone is required for GH response to pharmacological stimuli. *J. Clin. Invest.* 97, 934-940.
- Jezova, D., Vidas, M., 1989. Apomorphine injection stimulates β -endorphin, adrenocorticotropic, and cortisol release in healthy man. *Psychoneuroendocrinology* 85, 201-203.
- Jimerson, D.C., Cutler, N.R., Post, R.M., Rey, A., Gold, P.W., Brown, G.M., Bunney Jr., W.E., 1984. Neuroendocrine responses to apomorphine in depressed patients and healthy control subjects. *Psychiatry Res.* 13, 1-12.
- Joels, M., de Kloet, E.R., 1992. Control of neuronal excitability by corticosteroid hormones. *Trends Neurosci.* 15, 25-30.
- Joseph-Bravo, P., Uribe, R.M., Vargas, M.A., Perez-Martinez, L., Zoeller, T., Charli, J.L., 1998. Multifactorial modulation of TRH metabolism. *Cell Mol. Neurobiol.* 18, 231-247.
- Kakucska, I., Qi, Y., Lechan, R.M., 1995. Changes in adrenal status affect hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in parallel with corticotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 136, 2795-2802.
- Kathol, R.G., Jaekle, R.S., Lopez, J.F., Meller, W.H., 1989. Pathophysiology of HPA axis abnormalities in patients with major depression: an update. *Am. J. Psychiatry* 146, 311-317.
- Kirkegaard, C., Faber, J., Hummer, L., Rogowski, P., 1979. Increased levels of TRH in cerebrospinal fluid from patients with endogenous depression. *Psychoneuroendocrinology* 4, 227-235.
- Lal, S., 1988. Apomorphine in the evaluation of dopaminergic function in man. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 12, 117-164.
- Leibenluft, E., Fiero, P.L., Rubinow, D.R., 1994. Effects of the menstrual cycle on dependent variables in mood disorder research. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 761-781.
- Lesch, K.P., Laux, G., Erb, A., Pfüller, H., Beckmann, H., 1988. Growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone in depression: correlation with GH release following clonidine. *Psychiatry Res.* 25, 301-310.
- Loosen, P.T., Prange Jr., A.J., 1982. Serum thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in psychiatric patients: a review. *Am. J. Psychiatry* 139, 405-416.
- Luo, L.G., Jackson, I.M.D., 1998. Glucocorticoids stimulate TRH and c-fos/c-jun gene co-expression in cultured hypothalamic neurons. *Brain Res.* 791, 56-62.
- Maes, M., Vandewoude, M., Maes, L., Schotte, C., Cosyns, P., 1989. A revised interpretation of the TRH test results in female depressed patients. Part I: TSH responses. Effects of severity of illness, thyroid hormones, monoamines, age, sex hormonal, corticosteroid and nutritional state. *J. Affect. Disord.* 16, 203-213.
- Maes, M., Minner, B., Suy, E., Vandervorst, C., Raus, J., 1991. Coexisting dysregulations of both the sympathoadrenal system and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in melancholia. *J. Neural Transm. Gen. Sect.* 85, 195-210.
- Mansbach, R.S., Brooks, E.W., Saner, M.A., Zom, S.H., 1998. Selective dopamine D4 receptor antagonists reverse apomorphine induced blockade of prepulse inhibition. *Psychopharmacology* 135, 194-200.
- Matussek, N., 1988. Catecholamines and mood: neuroendocrine aspects. *Curr. Top. Neuroendocrinol.* 8, 141-182.
- McPherson, H., Walsh, A., Silverstone, T., 2003. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in bipolar and unipolar depression. *J. Affect. Disord.* 76, 121-125.
- Meltzer, H.Y., Kolakowska, T., Fang, V.S., Fogg, L., Robertson, A., Lewine, R., Strahilevitz, M., Busch, D., 1984. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 41, 512-519.
- Meltzer, H.Y., Lee, M.A., Jayatilake, K., 2001. The blunted plasma cortisol response to apomorphine and its relationship to treatment response in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 24, 278-290.
- Metz, C.E., 1978. Basic principles of ROC analysis. *Semin. Nucl. Med.* 8, 283-298.
- Mokrani, M.C., Duval, F., Crocq, M.A., Bailey, P.E., Macher, J.P., 1995. Multihormonal responses to apomorphine in mental illness. *Psychoneuroendocrinology* 20, 365-375.
- Mokrani, M.C., Duval, F., Crocq, M.A., Bailey, P., Macher, J.P., 1997. HPA axis dysfunction in depression: correlation with monoamine system abnormalities. *Psychoneuroendocrinology* 22 (Suppl. 1), S63-S68.
- Mokrani, M.C., Duval, F., Diep, T.S., Bailey, P.E., Macher, J.P., 2000. Multihormonal responses to clonidine in patients with affective and psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 25, 741-752.
- Mounier, F., Pellegrini, E., Kordon, C., Epelbaum, J., Bluet-Pajot, M.T., 1997. Continuous intracerebroventricular administration of a corticotropin releasing hormone antagonist amplifies spontaneous growth hormone pulses in the rat. *J. Endocrinol.* 152, 431-436.
- Nelson, J.C., Davis, J.M., 1997. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 154, 1497-1503.
- Nicoloff, J.T., Fisher, D.A., Appleman Jr., M.D., 1970. The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. *J. Clin. Invest.* 49, 1922-1929.
- O'Connor, T.M., O'Halloran, D.J., Shanahan, F., 2000. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM* 93, 323-333.
- Oishi, T., 1979. Possible role of brain norepinephrine in the hypothalamic hypophyseal adrenal system. *Endocrinol. Jpn.* 26, 399-409.
- Piazza, P.V., Rouge-Pont, F., Deroche, V., Maccari, S., Simon, H., Le Moal, M., 1996. Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic dopaminergic transmission. *Proc. Natl Acad. Sci.* 93, 8716-8720.
- Pitcho, W., Hansenne, M., Moreno, A.G., von Frenckell, R., Anseau, M., 1990-91. Psychopathological correlates of dopaminergic disturbances in major depression. *Neuropsychobiology* 24, 169-172.
- Pitcho, W., Hansenne, M., Gonzales Moreno, A., Anseau, M., 1992. Suicidal behavior and growth hormone response to apomorphine test. *Biol. Psychiatry* 31, 1213-1219.
- Pitcho, W., Hansenne, M., Gonzales Moreno, A., Anseau, M., 1995. Effect of previous antidepressant therapy on the growth hormone response to apomorphine. *Neuropsychobiology* 32, 19-22.

- Pitchot, W., Reggers, J., Pinto, E., Hansenne, M., Ansseau, M., 2003. Catecholamine and HPA axis dysfunction in depression: relationship with suicidal behavior. *Neuropsychobiology* 47, 152-157.
- Posener, J.A., Schildkraut, J.J., Williams, G.H., Gleason, R.E., Salomon, M.S., Mecheri, G., Schatzberg, A.F., 1994. Acute and delayed effects of corticotropin-releasing hormone on dopamine activity in man. *Biol. Psychiatry* 36, 616-621.
- Posener, J.A., Schildkraut, J.J., Samson, J.A., Schatzberg, A.F., 1996. Diurnal variation of plasma cortisol and homovanillic acid in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 21, 33-38.
- Posener, J.A., Schatzberg, A.F., Williams, G.H., Samson, J.A., McHale, N.L., Bessette, M.P., Schildkraut, J.J., 1999. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis effects on plasma homovanillic acid in man. *Biol. Psychiatry* 45, 222-228.
- Raison, C.L., Miller, A.H., 2003. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am. J. Psychiatry* 160, 1554-1565.
- Ressler, K.J., Nemeroff, C.B., 2000. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress. Anxiety* 12 (Suppl. 1), 2-19.
- Reus, V.I., Wolkowitz, O.M., 2001. Antiglucocorticoid drugs in the treatment of depression. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 10, 1789-1796.
- Rivier, C., Vale, W., 1984. Corticotropin-releasing factor (CRF) acts centrally to inhibit growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology* 114, 2409-2411.
- Rose, J.C., Goldsmith, P.C., Holland, F.J., Kaplan, S.L., Ganong, W.F., 1976. Effect of electrical stimulation of the canine brain stem on the secretion of ACTH and growth hormone (GH). *Neuroendocrinology* 22, 352-362.
- Rothschild, A.J., 2003. Challenges in the treatment of depression with psychotic features. *Biol. Psychiatry* 53, 680-690.
- Rothschild, A.J., Langlais, P.J., Schatzberg, A.F., Walsh, F.X., Cole, J.O., Bird, E.D., 1984. Dexamethasone increases plasma free dopamine in man. *J. Psychiatr. Res.* 18, 217-223.
- Roy, A., Jimerson, D.C., Pickar, D., 1986. Plasma MHPG in depressive disorders and relationship to the dexamethasone suppression test. *Am. J. Psychiatry* 143, 846-851.
- Scantamburlo, G., Hansenne, M., Fuchs, S., Pitchot, W., Pinto, E., Reggers, J., Ansseau, M., Legros, J.J., 2005. AVP- and OT-neurophysins response to apomorphine and clonidine in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 30, 839-845.
- Schatzberg, A.F., Rothschild, A.J., Langlais, P.J., Bird, E.D., Cole, J.O., 1985. A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *J. Psychiatr. Res.* 19, 57-64.
- Siever, L.J., Davis, K.L., 1985. Overview: toward a dysregulation hypothesis of depression. *Am. J. Psychiatry* 142, 1017-1031.
- Siever, L.H., Uhde, T.W., 1984. New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression: effects of the α_2 -adrenergic agonist clonidine. *Biol. Psychiatry* 19, 131-156.
- Spitzer, R.L., Endicott, J., 1975. Schedule for affective disorders and schizophrenia, lifetime version. Biometric Research Division, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Sweeney, D., Nelson, C., Bowers, M., Mass, J., Heninger, G., 1978. Delusional versus nondelusional depression: neurochemical differences. *Lancet* 2, 100-101.
- Tsigos, C., Chrousos, G.P., 2002. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J. Psychosom. Res.* 53, 865-871.
- Tuomisto, J., Männistö, P., 1985. Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. *Pharmacol. Rev.* 37, 249-332.
- Valdivieso, S., Duval, F., Mokrani, M.C., Schaltenbrand, N., Castro, J.O., Crocq, M.A., Macher, J.P., 1996. Growth hormone response to clonidine and the cortisol response to dexamethasone in depressive patients. *Psychiatry Res.* 60, 23-32.
- Velardo, A., Del Rio, G., Zizzo, G., Venneri, M.G., Della Casa, L., Marrama, P., 1994. Plasma catecholamines after thyrotropin-releasing hormone administration. *Eur. J. Endocrinol.* 130, 220-223.
- Watson, S., Porter, R.J., Young, A.H., 2000. Effect of hydrocortisone on the pituitary response to growth hormone releasing hormone. *Psychopharmacology (Berl)* 152, 40-46.
- Wedemann, K., Holsboer, F., 1990. The effect of dexamethasone dosage upon plasma cortisol and dexamethasone during the DST. *J. Affect. Disord.* 19, 133-137.
- Wilber, J.F., Utiger, R.D., 1969. The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. *J. Clin. Invest.* 48, 2096-2103.
- Wilner, P., 1995. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), *Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New York, pp. 921-931.
- Wolkowitz, O.M., 1994. Prospective controlled studies of the behavioral and biological effects of exogenous corticosteroids. *Psychoneuroendocrinology* 19, 233-255.
- Wolkowitz, O.M., Sutton, M.E., Doran, A.R., Labarca, R., Roy, A., Thomas, J.W., Pickar, D., Paul, S.M., 1985. Dexamethasone increases plasma HVA but not MHPG in normal humans. *Psychiatry Res.* 16, 101-109.
- Wong, M.L., Kling, M.A., Munson, P.J., Listwak, S., Licinio, J., Prolo, P., Karp, B., McCutcheon, I.E., Geraciotti Jr., T.D., DeBellis, M.D., Rice, K.C., Goldstein, D.S., Veldhuis, J.D., Chrousos, G.P., Oldfield, E.H., McCann, S.M., Gold, P.W., 2000. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 97, 325-330.
- Young, E.A., Kotun, J., Haskett, R.F., Grunhaus, L., Greden, J.F., Watson, S.J., Akil, H., 1993. Dissociation between pituitary and adrenal suppression to dexamethasone in depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 395-403.
- Young, E.A., Haskett, R.F., Grunhaus, L., Pande, A., Weinberg, V.M., Watson, S.J., Akil, H., 1994. Increased evening activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 701-707.

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Anexo 2

Artículo publicado

Monreal J, Duval F, Mokrani MC, Pinault G, Macher JP. Exploration de la fonction dopaminergique dans les dépressions bipolaires et unipolaires. Ann Med Psychol 2005;163:399-404.

SUMMARY

Indirect observations suggest that dopamine function may be altered in depressed patients, notably in bipolar inpatients. The purpose of this study was to assess the dopamine receptor sensitivity at the hypothalamic-pituitary level in 19 drug-free DSM-IV major depressed inpatients : 10 bipolar depression (BP), 9 unipolar depression (UP); compared with 15 sex and age matched hospitalized controls (HC). We evaluated the multihormonal responses to the dopamine agonist apomorphine (APO, 0.75 mg SC) in order to obtain an indirect index of dopaminergic neurotransmission at the post synaptic level. We also examined, in the same subjects, prolactin (PRL) response to 8AM and 11PM protirelin challenges (TRH, 200µg IV) and cortisol response to dexamethasone suppression test (DST, 1 mg orally). No significant difference in cortisol, ACTH and GH values was found between controls, UP and BP patients (i.e. at baseline and in response to apomorphine test). However, BP had lower APO-induced PRL suppression than HC ($p=0.0003$) and UP ($p=0.04$). Taken together these results suggest that decreased APO-induced PRL suppression in bipolar depressed patients is not due to deficiency of pituitary lactotrophs and/or increased HPA axis activity, but may reflect altered post synaptic receptor sensitivity D2 in the tuberoinfundibular dopamine system. Key words: Bipolar Disorders, Depression, Dopamine, Apomorphine test, prolactin

Communication

Exploration de la fonction dopaminergique dans les dépressions bipolaires et unipolaires

Dopamine function in bipolar and unipolar depressed patients

J.-A. Monreal^{a,b,*}, F. Duval^{a,b}, M.-Cl. Mokrani^b, G. Pinault^b, J.-P. Macher^{a,b}

^a Centre hospitalier de Rouffach, secteur VIII, 27, rue du 4^e RSM, 68250 Rouffach, France

^b Forenap (Institute for Research in Neurosciences and Psychiatry), Rouffach, France

Disponible sur internet le 02 juin 2005

Résumé

Plusieurs études suggèrent que la fonction dopaminergique est perturbée chez certains patients déprimés, notamment chez les patients bipolaires. L'objectif de cette étude est d'évaluer la fonction dopaminergique par les réponses hormonales au test à l'apomorphine (un agoniste dopaminergique D1/D2) chez des patients déprimés bipolaires (BP ; $n = 10$), comparés à des patients déprimés unipolaires (UP ; $n = 9$), et à des témoins sains (TEM ; $n = 15$). Afin d'évaluer l'intégrité fonctionnelle des cellules lactotropes hypophysaires, nous avons évalué la réponse de prolactine aux tests à la TRH (effectués le matin, et le soir) et réalisé un test à la dexaméthasone (DEX) – une hyperactivité de l'axe corticotrope pouvant inhiber la sécrétion de prolactine. Tous les sujets étaient hospitalisés et les patients sevrés de thérapeutiques psychotropes depuis deux semaines. Les valeurs basales et les réponses de cortisol, d'hormone corticotrope (ACTH) et d'hormone de croissance (GH) étaient comparables entre les trois groupes. Les patients déprimés bipolaires avaient un pourcentage de freination de prolactine (PFP) significativement plus bas que les sujets sains ($p = 0.0003$) et les patients déprimés unipolaires ($p = 0.04$). Les réponses à la DEX et les valeurs basales, et les réponses de PRL aux tests à la TRH de 8 heures et de 23 heures étaient comparables entre les trois groupes. Ces résultats suggèrent que la diminution de la freination de prolactine, induite par le test à l'apomorphine chez les patients déprimés bipolaires, n'est pas attribuable à une perturbation de l'activité des cellules lactotropes, primitive ou secondaire à une hyperactivité de l'axe corticotrope, mais à une altération de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 postsynaptiques au niveau hypophysaire.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Indirect observations suggest that dopamine function may be altered in depressed patients, notably in bipolar patients. The purpose of this study was to assess the dopamine receptor sensitivity at the hypothalamic-pituitary level in 19 drug-free DSM-IV major depressed patients: 10 bipolar depression (BP), 9 unipolar depression (UP), compared with 15 sex and age matched hospitalized controls (HC). We evaluated the multihormonal responses to the dopamine agonist apomorphine (APO, 0.75 mg SC) in order to obtain an indirect index of dopaminergic neurotransmission at the post synaptic level. We also examined, in the same subjects, prolactin (PRL) response to 8AM and 11PM protirelin challenges (TRH, 200µg IV) and cortisol response to dexamethasone suppression test (DST, 1 mg orally). No significant difference in cortisol, ACTH and GH values was found between controls, UP and BP patients (i.e. at baseline and in response to apomorphine test). However, BP had lower APO-induced PRL suppression than HC ($P = 0.0003$) and UP ($P = 0.04$). Taken together these results suggest that decreased APO-induced PRL suppression in bipolar depressed patients is not due to deficiency of pituitary lactotrophs and/or increased HPA axis activity, but may reflect altered post synaptic receptor sensitivity D2 in the tuberoinfundibular dopamine system.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Apomorphine test ; Dépression ; Dopamine ; Prolactine ; Trouble bipolaire

Keywords: Apomorphine test; Bipolar Disorders; Depression; Dopamine; Prolactin

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jose.monreal@wanadoo.fr (J.-A. Monreal).

mière administration de TRH a été réalisée à 8 heures. Les sujets étaient couchés, sans fumer, et à jeun depuis 19 heures la veille. Afin de minimiser les effets de stress, un cathéter était posé à 7 heures dans une veine périphérique de l'avant-bras. À 8 heures, 200 µg de TRH (Stimu-TSH, Laboratoires Roussel, Paris, France) était injecté par voie intraveineuse pendant deux minutes. Des prélèvements sanguins ont été réalisés pour les analyses sériques de PRL, 15 minutes avant l'injection de TRH, juste avant l'injection de TRH (t0), et 15, 30 et 60 minutes après l'injection de TRH. La même méthode a été employée pour le test de TRH à 23 heures, avec la même dose de TRH, et les mêmes intervalles entre les prélèvements sanguins. Les sujets étaient à jeun depuis 18 h, et éveillés durant le test.

Le test à la DEX a été réalisé le jour 2, à 0 heure, avec administration orale d'un mg de dexaméthasone (Dectancyl, Laboratoires Roussel, Paris, France), suivi de prélèvements sanguins pour l'analyse des taux sériques de cortisol (jour 2) à 8, 16 et 23 heures [3].

Le test à l'APO (Apomorphine Méram, Melun, France) a été réalisé le jour 4, à 9 heures. Les sujets étaient à jeun depuis 19 heures la veille, et à 7 heures, un cathéter était posé dans une veine périphérique de l'avant-bras. Trois prélèvements sanguins étaient effectués avant l'injection sous-cutanée de 0,75 mg d'apomorphine (à -30, -15, et 0 minute), et après 15, 30, 60, 90, 120 et 150 minutes, afin d'analyser les concentrations sériques de PRL, cortisol, ACTH et GH. Tout au long du test, les patients étaient allongés et sans fumer. Les aliquotes sanguines ont été immédiatement centrifugées à 3000 tours/minute et à 4 °C, et les échantillons stockés à -20 °C, jusqu'au jour du dosage.

2.3. Méthodes de dosage et paramètres neuroendocriniens étudiés

Toutes les concentrations hormonales ont été déterminées par des techniques immunométriques de chimiluminescence. La moyenne des coefficients de variation intra- et inter-dosages était respectivement :

- ACTH : 2,7–7,3 %, sensibilité égale à 1 ng/L (Nichols Advantage[®], Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA) ;
- GH : 3,9–7,5 %, sensibilité inférieure à 0,1 µg/L (Nichols Advantage[®], hGH, même fournisseur) ;
- PRL : 5,5–6 %, sensibilité inférieure à 1,3 µg/L (Amerlite Prolactin Assay, Amersham International pc, Amersham, UK) ;
- Cortisol : 6,2–8,9 %, sensibilité inférieure à 3 nmol/L (Amerlite Cortisol Assay, même fournisseur).

Les valeurs de PRL basales (PRLB) au test à la TRH ont été définies comme la moyenne des deux échantillons avant l'injection de TRH (t-15 et t0). La réponse de PRL à la TRH a été exprimée sous forme d'un Δ. Le Δ PRL était défini comme la différence entre la valeur basale et le pic sécrétoire après l'injection de TRH. Le ΔΔ PRL correspond à la différence entre les Δ PRL de 23 heures et de 8 heures.

La valeur la plus élevée de cortisol plasmatique du jour 2 (8, 16, ou 23 heures) a été utilisée pour déterminer la réponse de cortisol au test à la DEX.

Les valeurs de GH basales (GHB) étaient définies comme la moyenne des trois valeurs obtenues avant l'injection d'APO (à -30, -15 et 0 minutes). Pour être inclus dans l'étude, les sujets devaient avoir, avant l'APO, une GHB < 2 µg/L [23]. Afin de minimiser l'influence circadienne sur la sécrétion de PRL, de cortisol et d'ACTH, (puis qu'il existe une décroissance matinale de ces hormones), les valeurs basales choisies correspondent à celles de t0. Afin d'éviter un effet de la ligne de base de PRL sur la réponse de PRL à l'APO, cette dernière a été exprimée sous forme d'un pourcentage de freinaison (PFP), calculé selon la formule suivante : $PRLs = (PRLsAUC / PRLBAUC) \times 100$ [22]. Dans cette formule, l'aire basale sous la courbe de PRL (PRLBAUC) a été calculée comme suit : $PRLB \times 150$ minutes, et l'aire de freinaison de PRL (PRLSAUC) a été définie comme la différence entre PRLBAUC et PRLAUC après l'APO. Les réponses de cortisol, d'ACTH et de GH à l'apomorphine ont été calculées comme l'augmentation maximale par rapport aux valeurs basales (Δ cortisol, Δ ACTH et Δ GH respectivement).

2.4. Analyse statistique

En raison de la taille de l'échantillon et de la non-normalité de la distribution des données neuroendocriniennes, malgré des transformations logarithmiques, nous avons utilisé des méthodes statistiques non paramétriques. Les différences entre les trois groupes (BP, UP et TEM) ont été évaluées par une analyse de variance non paramétrique (*Kruskal-Wallis H test*). Les différences entre deux groupes étaient analysées par le test de Mann-Whitney (*U test*, bilatéral), corrigé selon la méthode de Bonferroni pour comparaisons multiples. Des corrélations entre les variables quantitatives ont été calculées par le test des rangs de Spearman (*ρ*). Les données catégorielles ont été analysées avec le test exact de Fisher. La significativité statistique a été fixée à $p \leq 0,05$.

3. Résultats

Les témoins, les patients bipolaires et unipolaires étaient de sexe et d'âge comparables. Les patients unipolaires et bipolaires avaient des scores comparables aux échelles HAMD et HAMA (Tableau 1). Le Tableau 2 résume les principaux résultats des différents groupes quant à leurs réponses aux tests à l'apomorphine, TRH et DEX.

3.1. Test à l'apomorphine

Les lignes de base des hormones n'avaient pas d'influence sur les réponses hormonales au test de l'apomorphine. Les valeurs de Δ cortisol, Δ ACTH et Δ GH étaient comparables entre les trois groupes. Les patients déprimés bipolaires

Tableau 2

Paramètres endocriniens des tests à l'apomorphine, TRH et dexaméthasone chez des patients bipolaires (BP), patients unipolaires (UP) et des sujets sains (TEM)

	BP	UP	TEM	H Test (valeurs de P)	Valeurs de p TEM/BP	Valeurs de p UP/BP	Valeurs de p TEM/UP
<i>Test APO</i>							
PRLB, µg/L	14,50 (4,90)	16,60 (7,50)	12,90 (5,70)	0,201
PFP, %	15,84 (9,34)	29,64 (6,20)	34,93 (7,53)	< 0,0001	0,0003	0,04	...
ACTHb, ng/L	19,80 (9,44)	20,22 (11,21)	24,93 (17,12)	0,701
ΔACTH, ng/L	15,80 (20,57)	15,22 (20,23)	45,73 (79,99)	0,416
CortisolB nmol/L	248,29(100,02)	230,55(20,15)	299,26 (105,38)	0,123
Δcortisol nmol/L	67,80 (87,93)	97,11(119,57)	179,20(193,65)	0,192
GHB, µg/L	0,2 (0,06)	1,36 (1,70)	0,551 (0,78)	0,523
ΔGH, µg/L	12,45 (14,28)	10,56 (7,23)	11,64 (7,60)	0,74
<i>DEX</i>							
Cortisol, nmol/L	45,48 (49,92)	40,82 (44,14)	33,46 (14,24)	0,213
<i>Test TRH</i>							
PRLB8h, µg/L	16,31 (4,88)	16,18 (8,65)	12,60 (5,30)	0,149
ΔPRL8h, µg/L	24,15 (8,85)	34,32 (14,9)	30,55 (18,96)	0,416
PRLB23h, µg/L	10,88 (5,83)	9,16 (4,27)	8,25 (4,95)	0,538
ΔPRL23h, µg/L	34,35 (11,63)	42,00 (22,86)	39,78 (21,24)	0,717
ΔΔPRL, µg/L	10,39 (9,00)	7,75 (16,39)	9,86 (9,12)	0,871

H test indique l'analyse non paramétrique de la variance (Kruskal-Wallis). Les autres tests *p* sont le résultat du test bilatéral de Mann-Withney (corrigé par la méthode de Bonferroni pour des comparaisons multiples). Tous les résultats sont exprimés comme la Moyenne (± Écart-type).

avaient un pourcentage de freination de prolactine (PFP) significativement plus bas que les sujets sains ($p = 0,0003$), et les patients déprimés unipolaires ($p = 0,04$). Les patients déprimés unipolaires et les témoins avaient un PFP comparable ($p = 0,240$).

L'âge et le sexe n'avaient pas d'effet significatif sur les paramètres neuroendocriniens au test de l'apomorphine (lignes de base et réponses au test). Comme résultat prévisible, les Δ cortisol et Δ ACTH étaient corrélés, dans la population totale ($\rho = 0,55$; $p = 0,001$), chez les patients bipolaires ($\rho = 0,85$; $p = 0,002$), chez les patients unipolaires ($\rho = 0,68$; $p = 0,04$) et chez les témoins sains ($\rho = 0,65$; $p = 0,009$). En revanche, les réponses de GH et de prolactine n'étaient pas corrélées entre elles ni avec celles d'ACTH/cortisol.

3.2. Test à la DEX et à la TRH

Les valeurs de cortisol après DEX étaient comparables entre les trois groupes. En utilisant comme critère de non freination une cortisolémie maximale supérieure ou égale à 130 nmol/L [11], tous les sujets des trois groupes avaient une réponse normale à la DEX.

En ce qui concerne les tests à la TRH, les valeurs de prolactine étaient comparables entre les trois groupes aussi bien en ligne de base qu'après stimulation (Δ PRL), tant à 8 heures qu'à 23 heures.

3.3. Différences cliniques

Les patients bipolaires avaient, dans leurs antécédents, un nombre plus élevé d'épisodes thymiques que les patients unipolaires (moyenne ± ET ; BP = 8,4 (7,36) vs UP = 4,77 (7,93), $p = 0,03$). Aucune différence significative n'a été mise en évi-

dence entre les BP et les UP pour les données cliniques suivantes : âge du premier épisode, âge de la première hospitalisation, nombre total d'hospitalisations, nombre d'épisodes antérieurs, présence ou non d'une tentative de suicide à l'admission, nombre total de tentatives de suicide antérieures. Dans les deux groupes de patients, la réponse PFP au test à l'APO n'était pas corrélée à l'histoire de la maladie ni à l'intensité de la dépression.

4. Discussion

Les résultats de notre étude montrent que les patients déprimés bipolaires ont une altération fonctionnelle des récepteurs dopaminergiques D2 postsynaptiques au niveau hypothalamaire, telle qu'elle peut être évaluée par la réponse de prolactine au test à l'apomorphine. Cette altération n'est pas retrouvée chez les patients unipolaires. Ces résultats répliquent ceux d'études précédentes réalisées par notre groupe [23,10]. La population de patients de cette présente étude est cependant différente de celles étudiées dans nos deux précédentes publications.

Dans la plupart des études publiées dans la littérature (pour revue se reporter à [5,7,17]) concernant le test à l'apomorphine, rares sont celles qui envisagent la séparation entre patients bipolaires et unipolaires, expliquant de ce fait certaines divergences dans les résultats obtenus. Dans une récente étude, Mc Pherson *et al.* (2003) ont trouvé que les réponses de prolactine étaient normales chez les patients bipolaires [21]. Cependant, la méthodologie de leur étude était différente de la nôtre, puisque les doses d'apomorphine utilisées variaient de 0,005 à 0,008 mg/kg (contre 0,75 mg pour notre part), et que les résultats étaient exprimés en valeurs absolues et non relatives par rapport à la ligne de base comme

dans notre étude. Ces différences méthodologiques peuvent expliquer les résultats divergents entre leur étude et la nôtre.

La réponse de PRL à l'apomorphine évalue la fonctionnalité des récepteurs D2 postsynaptiques hypophysaire du système dopaminergique tubero-infundibulaire [17]. L'activité de ce système est influencée par de nombreux facteurs (pour revue, se reporter à [12]). Dans notre population, nous n'avons pas trouvé d'influence significative du sexe et de l'âge sur la réponse de PRL à l'apomorphine. De plus, la fonctionnalité des cellules lactotropes (telle qu'elle peut être évaluée par le test à la TRH) était comparable entre les déprimés et les témoins. L'activité de l'axe corticotrope, qui peut avoir une influence inhibitrice sur la sécrétion de PRL, était également comparable entre les trois groupes puisque leurs cortisolémies en post-DEX étaient équivalentes. Enfin, la période de deux semaines de sevrage thérapeutique semble suffisante pour éviter un effet résiduel des thérapeutiques antidépressives antérieures sur la réponse de PRL à l'APO [27]. Par conséquent, l'altération de la réponse de PRL à l'apomorphine ne peut pas être considérée dans notre étude comme un artefact de facteurs influençant la sécrétion de PRL. Cette anomalie suggère que les récepteurs D2 postsynaptiques hypophysaires sont hypofonctionnels chez les patients déprimés bipolaires. Il reste à déterminer si cette hypofonctionnalité est primitive ou adaptative à une altération de la synthèse et de la libération de dopamine au niveau présynaptique.

En ce qui concerne la réponse d'ACTH, de cortisol et de GH, nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre les patients déprimés BP et UP et les témoins. Ces résultats confirment ceux antérieurement publiés [10,17,22,23], mais ils divergent de ceux d'Anseau *et al.* (1988) [1] et de Pitchot *et al.* (1992) [26], qui trouvent avec une dose d'apomorphine moindre (0,5 mg s.c), des réponses de GH diminuées chez les déprimés aux antécédents de tentative de suicide. Ces derniers résultats ne sont pas comparables aux nôtres, puisque la dose d'apomorphine est un facteur déterminant : 0,5 mg d'apomorphine ne stimulent pas de manière significative l'ACTH et le cortisol, mais par ailleurs, il est possible que la dose de 0,75 mg s.c d'APO que nous avons utilisé, stimule de manière trop importante la GH pour mettre en évidence une hypofonctionnalité des récepteurs dopaminergiques impliqués dans sa régulation.

Les réponses d'ACTH/cortisol, et de GH à l'apomorphine, mettent en jeu des mécanismes différents que ceux impliqués pour la réponse de prolactine. En effet la stimulation de GH par l'apomorphine est secondaire à celle de GHRH au niveau hypothalamique ; de même la stimulation d'ACTH est secondaire à celle de CRH hypothalamique [32]. Au niveau hypothalamique, les récepteurs D2, mais aussi les récepteurs D1 [2] et vraisemblablement D3 [19] sont impliqués dans la stimulation de GHRH et de CRH par la dopamine. Il est donc concevable que des différences locorégionales de sensibilité des récepteurs dopaminergiques existent, expliquant de ce fait qu'une altération des récepteurs dopaminergiques puisse être observée au niveau hypophysaire et non hypothalamique. On pourrait également faire l'hypothèse qu'une altération de la

sensibilité des récepteurs D2 puisse être contrebalancée par une hypersensibilité des récepteurs D1 et/ou D3 hypothalamique, mais cela reste en état actuel spéculatif.

Comme dans la plupart des études du test à l'APO, nous n'avons pas mesuré les concentrations plasmatiques de l'apomorphine. Cependant, le fait que les réponses d'ACTH/cortisol et de GH soient comparables entre les patients BP et UP et les témoins suggère que l'altération de la réponse de PRL à l'APO n'est pas due à des différences de pharmacocinétique entre ces trois groupes.

Les principales limites de notre étude concernent la population étudiée. En effet, nos résultats ont été obtenus chez des patients bipolaires de type II, et par conséquent ne sont pas généralisables à d'autres types de patients bipolaires. En outre, ces résultats doivent être considérés comme préliminaires car ils ne concernent qu'une petite population de patients, et ils devront être confirmés dans une population plus large.

5. Conclusion

Les résultats de notre étude suggèrent que la diminution de la freination de prolactine au test à l'apomorphine chez les patients déprimés bipolaires n'est pas due à une perturbation de la fonctionnalité des cellules lactotropes et/ou à une hyperactivité de l'axe corticotrope, mais est en faveur d'une altération de la sensibilité des récepteurs D2 postsynaptiques du système tubero-infundibulaire dopaminergique [6].

Références

- [1] Anseau M, Von Frencell R, Cerfontaine JL, Papart Franck G, Timsit-Berhier M, Genen V, et al. Blunted response of growth hormone to clonidine in endogenous. *Br J Psychiatry* 1988;153:65-71.
- [2] Borowski B, Kuhn CM. D1 and D2 dopamine receptors stimulate hypothalamo-pituitary-adrenal activity in rats. *Neuropharmacol* 1992;31:671-8.
- [3] Carroll BJ, Feinberg M, Grefen JF, Tarika J, Alcala AA, Hasket RF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardisation, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:15-22.
- [4] Casper RC, Davis JM, Pandey GN, Garvel DL, Dekirmenjian H. Neuroendocrine and amine studies in affective illness. *Psychoneuroendocrinol* 1977;2:105-13.
- [5] Corn TH, Hale AS, Thompson C, Bridges PK, Checkley SA. A comparison of growth hormone responses to clonidine and apomorphine in the same patients with endogenous depression. *Br J Psychiatry* 1984;144:636-9.
- [6] Costain DW, Cowen PJ, Gelder MG, Grahame-Smith DG. Electroconvulsive therapy and the brain: evidence for increased dopamine-mediated responses. *Lancet* 1982;2:400-4.
- [7] Cowen PJ, Braddock LE, Gosden B. The effect of amitriptyline treatment on the growth hormone response to apomorphine. *Psychopharmacol (Berl)* 1984;83:378-9.
- [8] Duval F, Mokrani MC, Macher JP. Difference between evening and morning thyrotropin response to protirelin in major depressive. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:443-8.
- [9] Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Rosenberg S, Oliveira-Castro J, Valdivieso S, et al. Circadian variations in protirelin test in major depressive episode. *Eur Psychiatry* 1991;6:79-88.

- [10] Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Diep TS, Macher JP. Dopamine function in men with bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2000;47(1S):173.
- [11] Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, Bailey P, Diep TS, Correa H, et al. Dopaminergic function and the cortisol response to dexamethasone in psychotic depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol Psychiat* 2000;24:204–25.
- [12] Duval F. *Endocrinologie et Psychiatrie*. EMC (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). 2003 ;37-640-A-10, 28 p.
- [13] Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:564–6.
- [14] Hamilton M. The assessment of anxiety status by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50–5.
- [15] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
- [16] Jimerson DC, Cutler NR, Post RM, Rey A, Gold PW, Brown GM, et al. Neuroendocrine responses to apomorphine in depressed patients and healthy control subjects. *Psychiatry Res* 1984;13:1–12.
- [17] Lal S. Apomorphine in the evaluation of dopaminergic function in man. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988;12:117–64.
- [18] Leibenluft E, Fiero PL, Rubinow DR. Effects of the menstrual cycle on dependent variables in mood disorder research. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:761–81.
- [19] Lévesque D, Diaz J, Pilon C, Martres MP, Giros B, Souil E, et al. Identification, characterization, and localization of the dopamine D3 receptor in rat brain using 7-(3H) hydroxy-N, N di N-propyl-2-aminotetralin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:8155–9.
- [20] Linkowski P, Brauman H, Mendlewicz J. Prolactin and growth hormone response to levodopa in affect illness. *Neuropsychobiol* 1983; 9:108–12.
- [21] McPherson H, Walsh A, Silverstone T. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in bipolar and unipolar depression. *J Aff Disorders* 2003;76:121–5.
- [22] Meltzer HY, Kolakowska T, Fang VS, Foog L, Robertson A, Lewine R, et al. Growth hormone and prolactin response to apomorphine in schizophrenia and the major affective disorders. Relation to duration of illness and depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:512–9.
- [23] Mokrani MC, Duval F, Crocq MA, Bailey PE, Macher JP. Multihormonal responses to apomorphine in mental illness. *Psychoneuroendocrinol* 1995;20:365–75.
- [24] Mokrani MC, Duval F, Crocq MA, Baley PE, Macher JP. HPA axis dysfunction in depression: correlation with monoamine system abnormalities. *Psychoneuroendocrinol* 1997;22(S-63–68).
- [25] Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997;154:1497–503.
- [26] Pitchot W, Hansenne M, Gonzalez-Moreno A, Anseau M. Suicidal behavior and growth hormone response to apomorphine test. *Biol Psychiatry* 1992;31:1213–9.
- [27] Pitchot W, Hansenne M, Gonzalez-Moreno A, Anseau M. Effect of previous antidepressant therapy on the growth hormone response to apomorphine. *Neuropsychobiol* 1995;32:19–22.
- [28] Ralph-Williams RJ, Paulus MP, Zhuang X, Hen R, Geyer MA. Valproate attenuates hyperactive and perseverative behaviors mutant mice with a dysregulated dopamine system. *Biol Psychiatry* 2003;53: 352–9.
- [29] Silverstone T. Response to bromocriptine distinguishes bipolar from unipolar depression. *Lancet* 1984;1:903–4.
- [30] Spitzer RL, Endicott J. *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Lifetime Version*. New York: Biometric Research Division, New York State Psychiatric Institute; 1975.
- [31] Swedlow NR, Koob GF. Dopamine, schizophrenia, mania and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behav Brain Sci* 1987;10:197–245.
- [32] Tuomisto J, Mannisto P. Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. *Pharmacol Rev* 1985;37:249–332.
- [33] Wieck A, Kumar R, Hirst AD, Marks NM, Campbell IC, Chekley SA. Increased sensitivity of dopamine receptors and recurrence of affective psychosis after childbirth. *BMJ* 1991;303:613–6.
- [34] Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression. In: Bloom FE, Kupfer, editors. *Psychopharmacology: the four generation of progress*. New York: Raven Press; 1995.