

## 소아·청소년 우울장애의 생물학적 연구

### BIOLOGICAL STUDIES IN CHILD AND ADOLESCENT DEPRESSION

조 수 철\*

Soo Churl Cho, M.D.\*

요 약 : 성인기 우울증의 생물학적인 연구는 25년 이상의 역사를 가지고 있으나, 소아 또는 청소년기 우울증에 있어서의 생물학적인 연구는 아직 초보 단계이다. 그러나 현재까지 연구된 바에 의하면, 결론을 내리기는 시기 상조이나, 소아 또는 청소년기의 우울증에 있어서도 생물학적인 이상소견이 원인의 일부로 작용할 가능성은 크다고 할 수 있다. 이러한 생물학적 소견은 연령이나 사춘기의 변화가 소아 또는 청소년기의 우울증의 생물학적인 이상 소견과 관계가 있을 가능성이 크다. 성인기내에서도 나이에 따라서 생물학적인 이상 소견이 다르게 나타날 수 있기 때문에 성인의 연령도 구분하여야 할 필요성이 강조된다. 따라서 성인기에서의 연구가 소아 또는 청소년기의 생물학적인 소견을 이해하는데 있어서 도움이 되기는 하지만, 소아 또는 청소년기의 생물학적인 소견을 해석할 때에는 반드시 성장, 발달, 연령 및 사춘기의 변화를 고려하여야 한다. 이러한 소견을 이해하는데 있어서는 정상 아동에 있어서의 신경전달물질계 및 수용체의 개체발생적인 과정이 반드시 밝혀져야 한다. 발달학적인 측면에서의 신경생물학적인 연구, 이와 행동상의 특징과의 상호관계가 규명되어야 하며, 이에는 동물실험 모델의 개발이 필수적이다. 왜냐 하면, 윤리적인 문제로 아동들을 연구하는데 있어서 많은 제한점이 있기 때문이다.

중심 단어 : 소아·청소년·우울장애·생물학.

### 서 론

소아 또는 청소년기에 우울증이 존재하느냐, 존재하지 않느냐에 대하여는 학자들간에 많은 논란이 있어 왔다. 1960년대 중반까지만 하여도 많은 정신분석학자들은 소아기에는 성인에서 볼 수 있는 것과 같은 우울증은 이론적으로 존재할 수 없다고 생각하였다. 그 이유는 정신분석학적 이론에서는 소아기에는 초자아(superego)의 발달이 충분히 일어나지 않은 상태이기 때문에, 초자아와 자아의 갈등으로 유발되는 우울증은 이론적으로 존재할 수 없다고 보았기 때문이다(Rie 1966).

이러한 주장에도 불구하고, "Group for the Advan-

cement of Psychiatry(GAP)"는 소아의 정신질환의 분류에 우울증을 포함시킨 바 있으며(1966), 또한 많은 임상가들이 소아 또는 청소년기의 우울증에 대하여 임상보고들을 하여 왔다(Lucas 등 1965; Cyt-rin 등 1980). 이러한 결과로 DSM-III(1980)에 이르러서는 이들의 임상적인 보고의 타당성이 인정되어 소아의 정신질환의 분류에서 공식적으로 소아기에도 우울증이 존재함이 받아 들여졌다. DSM-III에서는 우울증상의 양상이 비록 연령에 따라 다소간의 차이는 있을 수는 있으나, 기본적으로 성인기의 임상양상과 크게 차이가 없다 하여 성인기의 우울증에 대한 진단기준을 그대로 적용하도록 권유하고 있다. 이 후 최근의 연구에서도, 소아 또는 청소년기의 우울증이

\*서울대학교 의과대학 정신과학교실(소아·청소년정신과) Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul(Division of Child and Adolescent Psychiatry)

성인기의 정신병리와 기본적으로 차이가 없음이 보고된 바 있으며(Kashani 등 1981), DSM-III-R(1987)도 같은 입장을 취하고 있다.

현상론적인 측면에서 이러한 상태이니 생물학적인 측면에서의 연구는 성인에 비하여 많이 부족한 상태에 있다. 본고에서는 소아 및 청소년의 우울에 대하여 과거에 연구된 생물학적인 소견을 정리하고 이에 입각하여 향후의 연구의 방향을 제시함을 그 기본 목적으로 한다.

## 생물학적인 지표들(Biological markers)

소아 또는 청소년기 우울증의 생물학적인 연구는 성인기의 우울증에 비하여 극히 초보적인 단계이다. 크게 신경내분비계(neuroendocrine system)에 대한 연구, 신경전달물질계에 대한 연구(neurotransmitter system), 수면연구(sleep study), 그리고 유전적인 요인(genetic study)에 대한 연구로 나누어 볼 수 있다.

### 1. 신경내분비계에 관한 연구

#### 1) 시상하부-뇌하수체-부신피질에 관한 연구

성인의 우울증, 특히 내인성인 경우(endogenous depression), cortisol의 분비가 증가되어 있는 것으로 보고된 바 있다(Gibbons 1964; Hellman 등 1973; Stokes 등 1983). 약 40%의 성인기 우울증에서 24시간 cortisol 분비가 증가되어 있으며, 증가되는 에피소드가 더 빈번하며(more secretory episode), 오후 늦게 또는 이른 아침에 더 활발하게 분비된다. 이에 비하여 소아기에서는 cortisol 분비의 증가가 성인에 비하여 그리 뚜렷하지는 않다. Puig-Antich 등(1979)은 4명의 우울증아동들에 있어서 2명이 혈중 cortisol 함량이 뚜렷이 증가되어 있었음을 보고한 바 있다. 그러나 그 후의 연구에서는 단지 10%만이 혈중 cortisol 함량이 증가되어 있었음을 보고한 바 있으며, 이 또한 대조군에 비하여 의미있는 차이가 없었다고 보고하였다. 또한 cortisol latency도 대조군에 비하여 의미있는 차이가 없었다고 보고된 바 있다(Jarrett 등 1983). 소아의 우울증에서 보이는 이러한 소견이 소아기 우울증의 특성인가? 또한 단순히 연령 요인(age factor)인가에 대하여는 현재 연구의 상태에 있다. 일부 학자들은 단순히 연령이 어리기 때문에 나타난 소견이지 소아기 우울증의 특별한 반응은 아니라고 주장

하고 있다.

Dexamethasone suppression test(이후 DST라 표기함)도 소아·청소년우울증 환자들을 대상으로 시행된 바 있다. 사춘기 전 우울증에 대한 연구에서는 Poznanski(1982)는 DST 검사 결과 63%의 감수도(sensitivity)와 90%의 특이도(specificity)를 보고한 바 있다. Geller 등(1983)은 10명의 외래 환아들을 대상으로 하여 1명에서만 비억제를 보였다고 하여 성인과는 차이가 있다고 보고하였으나, 이 연구는 통제군이 사용되지 않은 연구였다. Weller 등(1984)은 주요우울증(major depression) 입원 환자 20명을 대상으로 dexamethasone을 하루 1mg을 투여하여 70%의 비억제율(nonsuppression rate)을 보고한 바 있다. 이 연구도 역시 통제군이 사용되지 않은 연구이나, 오전 8시와 오후 4시에 걸쳐 두차례 측정되었으며, 오전, 오후의 측정치에서 모두 cortisol 분비가 감소되어 있었기 때문에 어느 정도 타당성이 인정되는 연구라고 할 수 있다. 그러나, 이 검사방법의 특이도에 의문을 제시하는 연구도 있다. Targum 등(1981)은 DST 1mg을 행동장애 아동들에게 투여하여 89%의 비억제율을 보고한 바 있으며, Livingstone 등(1984)은 5명의 격리불안장애 아동들에게서 3명이 비억제군이었다고 보고하여 DST에 의한 비억제가 우울증에서만 국한된 반응은 아니라고 주장하였다. Puig-Antich(1987)도 내인성우울증군, 비내인성우울증군, 우울증이 없는 정신과 환자군, 그리고 정상아동군에서 모두 낮은 비억제율을 보여, 이 검사의 특이도에 의문을 제기한 바 있다.

사춘기 전 우울증과 달리 청소년기에 이르면, 비억제군이 약 45% 정도로 비교적 일정한 소견을 보여주며, 성인과 비슷한 양상을 띄게 된다(Klee 등 40% 1984; Ha 등 36% 1984; Kahn 45% 1987).

이러한 소견들은 소아기에는 불규칙한 반응을 보이나 비억제군이 청소년기 또는 성인기에 비하여 비억제군이 더 높은 경향을 보이며, 청소년기에 이르면서 점차 성인기에 가까운 반응을 보이는 발달과정이다.

이상의 여러 연구들을 보면 현재로서 DST 검사 소견에 대하여 결론을 내리기는 어렵다. DST 검사 반응의 기전에 대하여는 많은 의문이 있다. 첫째는 우울증에 수반되는 체중의 감소가 영향을 미칠 것이라는 주장들이다(Berger 등 1982, 1983). 두번째는

연령 요인이다. Carroll등(1981)은 연령의 영향이 없다고 보고하였으나, Asnis등(1981), Sachar등(1985)은 의미있는 연령의 영향을 보고하였다.

향후의 연구 과제로는 성인기 우울증에 있어서의 신경조절작용(neuroregulatory mechanism)에 대한 이해가 깊어져서 이에 입각한 연구가 소아·청소년 우울증에도 적용되어야 하며, 신경전달물질계의 개체발생과정이 밝혀져서 이에 입각한 설명이 가능해져야 한다. 예비적인 연구의 결과이기도 하나, 사춘기 이전의 아동들은 정상적으로도 norepinephrine계의 tone이 떨어져 있으며, 이것에 의하여 cortisol 과분비가 성인에 비하여 떨어질 것이라는 보고는 있다(Siefert등 1980).

### 2) 시상하부-뇌하수체-갑상선계에 관한 연구

성인기의 우울증에 있어서는 TRH에 대한 TSH의 반응이 둔화되었다는 보고가 있다(Mendelwicz등 1979). 또한 이러한 반응은 연령과 밀접한 관계가 있다는 보고도 있어서 폐경기가 지난 여자 환자들에 있어서 가장 유용한 검사이며, 나이가 어려질수록 유용성이 떨어졌다는 보고도 있다. 이러한 반응의 기전에 대하여는 현재로서 명확하게 밝혀진 바 없으나, 뇌하수체에서의 somatostatin의 분비 증가와 관계가 있을 것이라는 연구가 있다. 그 이유는 somatostatin이 다른 호르몬에 비하여 특히 TSH의 분비를 감소시키기 때문이다.

예비적 연구에서, Puig-Antich등(1987)은 사춘기전 우울증에서 환자군과 대조군간에 의미있는 차이가 없다고 보고하였다. Greenberg등(1985)은 청소년기의 우울증에서 TRH에 대한 TSH의 반응을 연구한 바 있는데, 정상반응을 보였다고 하였다. 이러한 반응은 우울증 그 자체의 특성의 차이이기 보다는 연령의 요인인 때문인 것으로 추정된다.

### 3) 성장호르몬의 분비에 관한 연구

성인기 우울증에 있어서 인슐린으로 야기된 저혈당(insulin-induced hypoglycemia, insulin tolerance test, 이후 ITT라 표기함)의 상태에서 성장호르몬의 분비가 감소되었다는 보고가 있다(Sachar등 1981). Frantz와 Rabkin(1965)의 연구에 의하면, estrogen이 성장호르몬의 분비를 증가시키기 때문에 이의 통제가 필요하다 하였다. 이러한 연구에 기초를 두어, Gruen등(1975)은 폐경기 후의 우울증과 대조군을 대상으로

연구를 시행하였다. 결과 정상 대조군에서는 모두 성장 호르몬의 혈중 농도가 5ng/ml 이상으로 나타났다, 우울증군에서는 60%에서 성장호르몬의 혈중 농도가 5ng/ml에 미치지 못하였다. Gregoire등(1977)도 우울증 환자의 50%에서 성장호르몬의 혈중 농도가 3.5ng/ml에 미치지 못하였다고 보고하였다. Koslow등(1982). Sachar등(1971)은 양극성 장애에서는 이러한 소견이 관찰되지 않았다고 보고하여, 이러한 소견은 내인성 우울증에 비교적 특이한 반응이었음을 시사한다. ITT에 대한 이러한 반응은 apomorphine이나, l-dopa에 의하여는 영향을 받지 않으나, phentolamine등 alpha-adrenergic receptor의 차단제에 의하여는 영향을 받는 점으로 미루어 성인기 우울증의 생화학적인 기전 중의 하나로서 norepinephrine계가 관여할 가능성이 시사된 바 있다. 각성상태에서의 성장호르몬의 신경생리적인 조절 기능은 복잡하다. Mendelson등(1978)은 choline계가 관여할 것이라는 보고를 한 바 있고, Bivens등(1973)은 serotonin계가 관여할 것이라는 보고를 한 바 있다.

Casanueva등(1984)은 atropine에 의하여 muscarine계가 차단되는 경우에 clonidine에 대한 성장호르몬의 반응이 차단되었다는 보고는 이러한 주장을 뒷받침해주는 소견이라고 할 수 있다.

사춘기전 우울증 환자들에 있어서도 이와 비슷한 결과가 보고되었다. 사춘기전 아동의 우울증에 있어서 내인성우울증인 경우에, 내인성요소가 없는 우울증, 또는 다른 정신과 질환을 앓고 있는 아동에 비하여 insulin으로 야기된 저혈당상태에 대한 성장호르몬의 분비가 감소되었음이 보고된 바 있다(Puig-Antich등 1984a). Puig-Antich등(1983c)에 의하면, 이러한 소견은 내인성우울상태에서 회복된 후에도 지속적으로 관찰되었다고 하였다. 소아기에서 관찰되는 이러한 소견은 특성지표(trait marker)로 인식될 수 있는 가능성을 보여주는 소견으로 중요하다고 볼 수 있다. 청소년기 우울증에 있어서는 소아기 우울증에서 보이는 이러한 소견이 관찰되지 않는데 이것은 이 시기에 분비되는 estrogen의 영향으로 성장호르몬의 분비가 증가되었기 때문인 것으로 추정된다. 수면 중 성장호르몬의 분비에 관한 연구는 사춘기전 우울증에서는 증가되었다는 보고가 있다(Puig-Antich 1984 b). 이들은 내인성 우울증, 우울증 외의 다른 정신 질환, 그리고 정상대조군의 세 군에서 상호 비교를

하였다. 소아기에서의 성장호르몬의 분비는 주로 서파기 즉, delta-sleep에서 일어나며, 이 세 상태에 있어서 delta-sleep의 양상은 서로 차이가 없었기 때문에 우울증에서 보인 이러한 소견은 우울증 자체의 영향 때문인 것으로 주장될 수 있다. 청소년기에는 변화가 없으며, 성인기가 되면 감소되는 경향을 나타낸다 (Puig-Antich 1987a). 사춘기전 우울증에서 수면 중 성장호르몬의 분비가 증가되는 것은 우울증이 회복된 후에도 지속되는 소견으로, 또 하나의 특성지표(trait marker)로 인정될 가능성이 있는 중요한 소견이라 하겠다. 그러나, 청소년기의 우울증에 있어서는 이러한 특성지표로서 인정될만한 생물학적인 소견이 아직은 없다(Puig-Antich 등 1984a, 1984c).

이상의 연구 결과로 보면, 수면 중 성장호르몬의 분비가 증가되는 것은 다음의 두가지 가능한 기전이 있다.

1) 뇌하수체에서 serotonin계의 기능 저하 : 이것은 serotonin 수용체 차단제인 methysergide 등의 투여로 수면 중 성장호르몬의 분비가 증가되었다는 보고 (Mendelson 등 1975)에 기반을 두고 있다.

2) Choline계의 기능항진 : 이것은 methoscopolamine 등 antimuscarinic agent에 의하여 수면 중 성장호르몬의 분비가 극적으로 감소되었다는 보고 (Mendelson 등 1978)에 기반을 두고 있다.

#### 4) Melatonin 일간리듬(circadian rhythm)에 관한 연구

Melatonin은 송과선(pineal gland)에서 분비되는 호르몬으로 뚜렷한 일파리듬이 있으며, beta-adrenergic계가 melatonin의 분비에 가장 긴밀하게 작용하는 것으로 알려져 있다(Waldhauser와 Wurtman 1983). 성인의 우울증에서 melatonin 분비의 주기에 이상이 있거나, 분비량이 감소된다는 보고(Claustrat 등 1984; Brown 등 1985)가 있어 왔으며, 반대로 조증 상태에서는 주야의 melatonin 분비가 증가되고 우울증 상태에서는 감소되었다는 보고도 있다. 더욱 중요한 사실은 조증 또는 우울증 상태에서 회복이 되더라도 이러한 소견이 그대로 지속되는 점으로 미루어 이러한 소견이 특성지표일 가능성이 있다는 점이다. 소아·청소년기의 우울증에서도 24시간 동안의 melatonin의 분비가 감소되었다는 보고가 있다(Cavallo 등 1987). 그러나 현재로서는 소아 또는 청소년 우울증에서의 연구는 예비적인 연구이며 우울증에서 회복된 경우의

연구는 아직 없다. 성인의 연구로 미루어 본다면, melatonin의 분비가 감소되어 있는 소견은 이 연령에서도 특성지표일 가능성이 있을 것으로 추정되며, 이에 대한 연구도 시행되어야 한다.

#### 2. 신경전달물질계에 관한 연구

성인의 우울증의 연구에 비하면 아직은 극히 초보적인 단계라고 할 수 있다. McKnew 등(1979)은 우울증 아동군, 정형외과에 장기 입원한 아동군, 정상대조군의 세 군에서 norepinephrine과 epinephrine의 대사물질인 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylglycol (MHPG)과 vanilmandelic acid(VMA)의 소변내의 함량을 측정할 바 있는데, VMA는 유의한 차이가 없었으며, MHPG는 정상군에서 가장 높고, 우울증 아동군에서 두번째로 높고, 정형외과 환자군에서 가장 낮아 뚜렷한 차이가 있었음이 보고된 바 있다. 그러나, Kahn(1987)에 의한 연구에서는 24시간 소변내의 MHPG의 함량이 우울증군과 정상군에서 차이가 없었다고 보고하여 일관된 결과를 보여주지 못하고 있다. Serotonin계에 관한 연구는 아직은 없는 상태이며, 이에 대한 연구도 시행되어야 하리라 생각된다.

#### 3. 뇌파검사를 이용한 수면연구

성인기의 우울증에 대하여는 수면연구가 다수 있으며, 여러 연구가들에 의하여 이상 소견이 보고되고 있다. 첫 렘수면 잠복기의 감소(decreased first REM period latency, Gillin 등 1979; Vogel 등 1980), 서파수면시간의 감소(decreased slow wave sleep, Kupfer와 Foster 1979; Gillin 등 1979), 렘수면 농도의 증가(increased REM density, Gillin 등 1979; Coble 등 1980), 수면효율의 감소(decreased sleep efficiency, Gillin 등 1979; Kupfer와 Foster 1980), 그리고 전 수면중 렘수면의 시간적인 분포의 이상(abnormal temporal distribution of REM throughout the night, Vogel 등 1980) 등이 보고되었다.

사춘기전 우울증상의 수면뇌파연구는 4편이 있는데, 이 중 3편의 논문 즉 Puig-Antich 등(1982), Young 등(1982), Goetz 등(1985)은 대조군과 비교하여 뚜렷한 차이가 없다고 보고하고 있으며, Puig-Antich 등(1983b)은 REM latency가 감소되고, REM기가 증가되어 있었음을 보고하고 이러한 소견이 우울상태에서 회복되더라도 그대로 지속되어, 이것이 한 특성지표일 가능성을 시사한 바 있다. 청소년기의 우울증에 이

어서의 연구도 현재까지 4편이 발표되었다. 이 연구들은 비특이적인 소견이기는 하나 이상소견을 보여주고 있다. Lahmeyer등(1983)은 REM latency가 짧았다고 보고하였고, Goetz등(1987)은 sleep latency가 길어지고, 수면 중에 깨는 횟수가 많았으나 REM latency는 정상이었다고 보고하였다. Cashman등(1986)은 REM density가 첫 REM기 동안 증가되었으나, REM latency는 정상이었다고 보고한 바 있다.

성인기의 연구와 소아 또는 청소년기 우울증에서 보이는 이러한 차이의 기전에 대하여는 현재로서는 명확하게 언급하기는 어려우나, 연령요인이 작용하고 있을 가능성이 있다는 주장들이 있다. Ulrich등(1980)은 수면효율, 렘수면, 또는 제 3, 4 수면기가 연령과 밀접한 관계가 있기 때문에 성인의 연령 내에서도 연령에 따른 변화를 보아야 한다는 주장을 한 바 있다. Gillin등(1979)도 우울증환자나, 정상 대조군에서 수면효율, 전체 수면 시간, 또는 제 3, 4 기 수면, 렘수면, 렘수면 잠복기가 연령이 증가되면서 감소되었음을 보고하였다. Coble등(1980)은 성인기와 나이 든 성인기 우울증을 서로 비교하였다. 결과는 나이 든 군에서 수면효율이 낮았고, 서파수면기가 의미있게 낮았으며, 렘수면 잠복기가 짧았으며, 첫 렘수면기의 렘농도가 의미있게 높았음을 보고하였다. 이러한 연구 보고들은 소아 또는 청소년기 우울증에서 보이는 수면 뇌파의 검사가 성인기와 차이가 나는 것이 우울증 자체의 차이 때문이 아니라, 단순히 연령의 차이 때문인 것으로 추정된다.

#### 4. 유전적 소인에 대한 연구

소아·청소년기의 우울증의 유전적 소인에 대한 연구는 크게 2종류로 나누어 우울증 부모의 자녀들에 대한 연구(top down study)와 소아·청소년기 우울증의 가족력에 대한 연구(bottom up study)로 대분할 수 있다. 우울증 부모를 가진 자녀들에 대한 연구에서는 많은 연구자들이(Beardslee등 1983; Weissman등 1987), 자녀들이 우울증에 걸릴 위험성이 크다고 보고하고 있다. 소아·청소년기 우울증을 앓고 있는 가족들에 대한 연구에서는, 일급친척(first-degree relative)의 일생 발병 위험도가 0.42(Puig-Antich 1987)로서 성인에서의 0.30(Reich등 1980)보다 높은 위험도를 보여주고 있다.

Strober(1984)도 입원한 소아·청소년기 우울증에 대한 가족연구에서 우울증과 술중독증이 많았음을

보고한 바 있다. 이러한 소견은 소아·청소년기의 우울증이 성인에 비하여 더 높은 유전적인 소인이 있음을 보여준다고 할 수 있으며, 또한 자신의 부모들이 앓고 있던 우울증이 조기에 발병된 것이라고 볼 수 있다.

#### 향후의 연구

이상의 과거의 연구들을 보면, 성인기 우울증에 비하여는 아직 극히 초보적인 단계에 있다고 하겠으나, 소위 “특성지표(trait marker)”로 추정되는 몇가지의 소견이 있다. 즉, 1) 인슐린으로 야기된 저혈당으로 인하여, 성장호르몬의 분비가 감소된 점, 2) 수면중 성장호르몬의 분비 증가, 3) 렘수면기의 잠복기의 감소와 렘수면기의 증가, 4) 24시간 melatonin 분비의 감소 등이다. 이 4가지 생물학적인 소견은 병적인 상태에서나, 병이 회복된 상태 모두에서 이상 소견이 관찰되었던 점으로 특정지표일 가능성이 있다. 그러나, 이러한 소견이 병전에도 존재하였는가에 대한 연구는 아직 없는 상태이다. 향후의 연구에서는 전향적인 연구 설계(prospective study)에 의하여, 질병의 위험성이 높다고 판단되는 군(high risk children)을 대상으로 하여, 병전 상태에서 생물학적인 소견에 대한 연구가 이루어져야 하리라 생각된다. 물론, 정상 아동들에 있어서, 신경전달물질계, 수용체의 개체발생적인 연구도 함께 시행되어, 이와 병적인 아동들의 생물학적인 소견과의 관계가 규명되는 것이 필수적인 과정이다.

#### References

- American Psychiatric Association(1980) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-3rd ed. APA, Washington DC
- American Psychiatric Association(1987) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Revised 3rd ed. APA, Washington DC
- Asnis GM, Sachar EJ, Ostrow LG(1981) : Cortisol secretion in relation to age in major depression. Psychosom Med 43 : 235-242
- Beardslee WR, Bempford J, Keller MB, Klerman GL(1983) : Children of parents with affective disorder. Am J Psychiat 140 : 825-832
- Berger M, Krieg C, Pirke KM(1982) : Is the positive DST in depressed patients a consequence of weight loss ?

- Berger M, Pirke K, Doerr P**(1983) : Influence of weight loss on the DST. Letter. Arch Gen Psychiat 40 : 585-586
- Bivens CH, Lebovitz HE, Feldman JM**(1973) : Inhibition to hypoglycemia-induced growth hormone secretion by serotonin antagonists cyproheptadine and methysergide. New Eng J Med 289 : 236-239
- Brown R, Kocsis JH, Caroff S, Amsterdam J**(1985) : Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. Am J Psychiat 142 : 811-816
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Carroll B**(1981) : A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Arch Gen Psychiat 38 : 15-23
- Casanueva FF, Villanueva L, Cabranes JA**(1984) : Cholinergic mediation of growth hormone secretion elicited by arginine, clonidine, and physical exercise in man. J Clin Endocrinol Metabol 59 : 526-534
- Cashman MA, Coble P, McCann BS, Taska L, Kuper DJ**(1986) : Sleep markers for major depressive disorder in adolescent patients. Sleep Res 15 : 91
- Cavallo A, Holt KG, Hegazi MS, Richards GE, Meyer WJ**(1987) : Melatonin circadian rhythm in childhood depression. J Am Acad Child Psychiat 26 : 395-399
- Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G**(1984) : A chronological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects : Plasma melatonin, a biological marker in major depression. Biol Psychiat 19 : 1215-1228
- Coble PA, Kupfer DJ, Shaw DH**(1980) : EEG sleep and clinical characteristics in young primary depressives. Sleep Res 9 : 165
- Cytryn L, McKnew DH, Bunney WE**(1980) : Diagnosis of depression in children. Am J Psychiat 137 : 22-25
- Edelstein CK, Roy-Byrne T, Pacifico A, Maioli M**(1982) : Participation of cholinergic muscarinic receptors in glucagon- and arginine mediated growth hormone secretion in man. J Clin Endocrinol Metabol 55 : 1231
- Frantz AG, Rabkin MT**(1965) : Effects of estrogen and sex differences on secretion of human growth hormone. J Clin Endocrinol Metabol 25 : 1470-1480
- Geller B, Rogol AD, Knitter EF**(1983) : Preliminary data on the dexamethasone suppression test in children with major depressive disorder. Am J Psychiat 140 : 620-622
- Gillin JC, Sitaram N, Duncan WC**(1979) : Muscarinic supersensitivity : A possible model for the sleep architecture of primary depression. Psychiat Res 1 : 17-22
- Goetz RR, Puig-Antich J, Ryan N, Rabinovich H, Ambrosini J**(1987) : EEG sleep of adolescents with major depression and normal controls. Arch Gen Psychiat 44 : 61-68
- Gregorie F, Branman G, Corvilain J**(1977) : Hormone release in depressed patients before and after recovery. Psychoneuroendocrinol 2 : 303-312
- Gruen PH, Sachar EJ, Sassin J**(1975) : Growth hormone response to hypoglycemia in postmenopausal depressed women. Arch Gen Psychiat 32 : 31-33
- Ha H, Kaplan S, Foley C**(1984) : The dexamethasone suppression test in adolescent psychiatric patients. Am J Psychiat 141 : 421-423
- Jarrett DB, Coble PA, Kupfer DJ**(1983) : Reduced cortisol latency in depressive illness. Arch Gen Psychiat 40 : 506-511
- Kahn UA**(1987) : Biochemical profile of depressed adolescents. J Am Acad Child Psychiat 26 : 873-878
- Kashani J, Husain A, McKnew DH**(1981) : Current perspective on childhood depression. Am J Psychiat 138 : 143-153
- Klee SH, Garfinkel BD**(1984) : Identification of depression in children and adolescents. J Am Acad Child Psychiat 23 : 410-415
- Kupfer D, Foster FG**(1979) : EEG sleep and depression. In : Williams RL, Karacan I(eds), Sleep Disorders : Diagnosis and Treatment, New York, Wiley, pp 163-203
- Lahmeyer HW, Poznanski EO, Bellur SN**(1983) : EEG sleep in depressed adolescents. Am J Psychiat 140 : 1150-1163
- Livingstone R, Reis CJ, Ringdahl IC**(1984) : Abnormal DST results in depressed and nondepressed children. Am J Psychiat 141 : 106-107
- Lucas AR, Lockett HJ, Grimm F**(1965) : Amitriptyline in childhood depression. Dis Nerv Syst 26 : 105-110
- McKnew DH, Cytryn L, Efron AM, Gershon ES**(1979) : Offspring of manic-depressive patients. Br J Psychiat 134 : 148-152
- Mendelson WB, Sitaram N, Wyatt RJ**(1978) : Methoscopolamine inhibition of sleep related growth hormone secretion. J Clin Investig 61 : 1683-1690
- Mendelwicz J, Lonowski P, Brauman H**(1979) : TSH response to TRH in women with unipolar and bipolar depression. Lancet 2 : 1079-1080
- Poznanski EO, Carroll BJ, Grossman JA**(1982) : The dexamethasone suppression test in prepubertal child-

- ren. *Am J Psychiat* 139 : 321-324
- Puig-Antich J**(1987) : Affective disorder in children and adolescents, edited by Meltzer HY, New York, Raven Press, pp843-859
- Puig-Antich J, Chambers W, Sachar EJ**(1979) : Cortisol hypersecretion in prepubertal depressive illness. *Psychoneuroendocrinol* 4 : 191-197
- Puig-Antich J, Goetz R, Hanlon C, Sachar EJ**(1984b) : Growth hormone secretion in prepubertal children with major depression : II Sleep-related plasma concentrations during depressive episode. *Arch Gen Psychiat* 41 : 479-483
- Puig-Antich J, Goetz R, Davies M, Chambers WJ**(1982) : Sleep architecture and REM sleep measures in prepubertal major depressives. *Arch Gen Psychiat* 39 : 932-939
- Puig-Antich J, Hanlon R, Tabrizi MA, Weitzman ED** (1983) : Sleep architecture and REM measures in prepubertal major depressives. *Arch Gen Psychiat* 40 : 187-192
- Puig-Antich J, Novacenko H, Davies M, Sachar EJ**(1984a) : Growth hormone secretion in prepubertal children with major depression : I Final report on response to insulin-induced hypoglycemia during depressive episode. *Arch Gen Psychiat* 41 : 455-460
- Puig-Antich J, Novacenko H, Tabrizi MA, Goeta R**(1984 c) : Growth hormone secretion in prepubertal children with major depression : III Response to insulin-induced hypoglycemia after recovery from a depressive episode and in a drug-free state. *Arch Gen Psychiat* 41 : 471-475
- Rie HE**(1966) : Depression in childhood : A survey of some pertinent contributions. *J Am Acad Child Psychiat* 5 : 653-685, 1966
- Sachar EJ, Finkelstein J, Hellman L**(1971) : GH response in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 25 : 263-269
- Sachar EJ, Halbreich U, Asnis GM**(1981) : Paradoxical cortisol response to dextroamphetamine in endogenous depression. *Arch Gen Psychiat* 38 : 1113-1117
- Sachar EJ, Puig-Antich J, Ryan N, Asnis GM**(1985) : Three tests of cortisol secretion in adult endogenous depressives. *Acta Scand Psychiat* 71 : 1-8
- Siefert WE, Foxx JL, Butler IJ**(1980) : Age effects of dopamine and serotonin metabolite levels in CSF. *Ann Neurol* 8 : 38-42
- Strober M**(1984) : Familial aspects of depressive disorder in early adolescents, edited by Weller EG, Weller RA, Washington, APA Press, pp37-48
- Targum S, Chastek C, Sullivan A**(1981) : DST in prepubertal conduct disorder. *Psychiat Res* 5 : 107-108
- Ulrich R, Shaw DH, Kupfer DJ**(1980) : The effects of aging on sleep. *Sleep* 3 : 31-40
- Vogel R, Vogel F, Thurmond AJ**(1980) : Improvement of depression by REM sleep deprivation : New findings and theory. *Arch Gen Psychiat* 37 : 247-253
- Waldhauser F, Wurtman RJ**(1983) : The secretion and actions of melatonin, edited by Litwack G, New York, Academic Press, pp187-225
- Weissman MM, Gammon DG, John K, Sholomskas D** (1987) : Children of depressed parents. *Arch Gen Psychiat* 44 : 847-853
- Weller EB, Weller RA, Fristad MA, Preskorn SH**(1984) : The dexamethasone suppression test in hospitalized prepubertal depressed children. *Am J Psychiat* 141 : 290-291

**BIOLOGICAL STUDIES IN CHILD AND ADOLESCENT DEPRESSION**

Soo Churl Cho, M.D.

*Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul  
(Division of Child and Adolescent Psychiatry)*

Research on biological aspects on adult depression has been subjected to more than 25 years of systematic research, while biologic investigations regarding childhood and adolescent depression are only now being initiated. Although no unifying, explanatory theory of the biologic etiology of childhood depression emerges from the results of studies reviewed above, the findings do support that biological factors may be involved in the genesis of childhood depression. The research reviewed in this paper suggests that age and pubertal factors have major effects in most biological markers of depression. Some of these markers, like sleep EEG and neuroendocrine markers should be broken down by decades during adult life span. Thus, although adult data are very valuable points of departure for biological research on child and adolescent depression, it is very hard to transfer the adult data to prepubertal children and adolescents, ignoring the biological changes that take place in growth and development, puberty and aging. A great deal of work in basic developmental neuroscience remains to be done. It will be crucial for further advances in this field to determine the normal patterns of neurotransmitter interaction in this age group and to study children at high risk for depression. It will be also crucial to use primate models of depressive illness in order to be able to answer the many questions that cannot be investigated in humans for ethical issues. Conclusively, much closer collaboration between developmental and neurobiological and behavioral studies in primates and in humans will be essential for further development.

**KEY WORDS :** Biology · Child · Adolescent · Depression.