

Tilburg University

Enige moderne biologisch-psychiatrische aspecten van depressies (2)

Oei, T.I.

Published in:

Tijdschrift voor Ziekenverpleging

Publication date:

1983

[Link to publication in Tilburg University Research Portal](#)

Citation for published version (APA):

Oei, T. I. (1983). Enige moderne biologisch-psychiatrische aspecten van depressies (2). *Tijdschrift voor Ziekenverpleging*, 36(6), 175-179.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Enige moderne biologisch-psychiatrische aspecten van depressies (II)

Endocrinologische aspecten van depressie-onderzoek

Relatie hypofyse - hypothalamus

Vooraf door ontwikkelingen binnen de klinische endocrinologie is het in de laatste jaren in principe mogelijk geworden met behulp van chemische technieken via micro-monsters bloed enige relevante informatie te krijgen omtrent de activiteit van bepaalde, voor gedrag belangrijke, hormonen.

Ook is bekend geworden dat in het bijzonder de hypofysevoorkwab verbindingen, zoals het prolactine en het groeihormoon, uitscheidt. Dit proces staat onder de directie van MA-erge systemen in de hypothalamus. De intermediaire stoffen vanuit de hypothalamus, die de hypofyse aanzetten tot dit secretieproces, zijn de z.g. releasing en inhibiting factors, d.w.z. hormonen of andere stoffen, zoals dopamine in het geval van prolactine inhibiting factor (PIF), bestaande uit bepaalde peptiden.

In principe is het dus mogelijk via bepaling van concentratiewaarden van hypofysevoorkwabstoffen de mate van sturing vanuit de hypothalamus te onderzoeken. Het dopaminerge systeem bijvoorbeeld, runt de prolactine-afgifte enerzijds, en stimuleert de groeihormoonuitscheiding uit de hypofyse anderzijds; dit laatste is bij de mens nog niet duidelijk vastgesteld (zie overzicht Müller et al. 1981).

De dexamethason suppressietest (DST)

Deze test is bekend vanuit de interne diagnostiek, teneinde bepaalde dysfuncties van de bijnier(schors) op te sporen.

In de psychiatrie heeft een gemodificeerde toepassing van dit diagnosticum ingang gevonden, in het bijzonder door het werk van CARROLL et al. (1976). Vooral bij de diagnostiek van bepaalde (vitale) depressies lijkt de DST van grote waarde te zijn (zie overzicht VAN PRAAG, 1982). Een aantal depressieve (meestal van het 'endogene' type) patiënten reageert na inname van (1 à 2 milligram) dexametha-

son, een synthetisch corticosteroïd, met een verminderde suppressie: het plasma-cortisolgehalte bij deze patiënten normaliseert binnen kortere tijd, vergeleken met een controlegroep.

Onlangs kon een Nederlandse onderzoeksgroep met een open studie vaststellen dat patiënten met een klinisch niet steeds duidelijk vitaal-depressief beeld, maar met een gestoorde DST, goed bleken te reageren op antidepressiva (VAN WELY et al., 1981). Een interessante bevinding, daar een diagnostisch middel, zoals de DST, op een relatief objectieve manier eventueel een voorspellende waarde kan hebben t.a.v. de effectiviteit van bepaalde therapieën i.c. antidepressiva.

De thyrotropin-releasing hormoon test (TRH-test)

De TRH-test lijkt evenzeer nuttig te zijn bij het diagnosticeren van bepaalde (endogene) depressies. Vooral t.a.v. de differentiaties tussen uni- en bipolaire depressies (GOLD et al., 1979). Deze test dient echter opnieuw getoetst te worden op zijn validiteit. Een verminderde thyrotropin-stimulerend hormoon respons na TRH-toediening ($TSH < 7 \mu U/ml$) werd bij meer dan 90% van de onderzochte depressieve patiënten gevonden (EXTEIN et al., 1980). Met betrekking tot de specificiteit kan deze test bijna even betrouwbaar zijn als de DST (GOLD et al., 1980; GOLD et al., 1981).

Enkele ontwikkelingen van klinisch-farmacologisch onderzoek bij depressies

Inleiding

Het is van belang voor de klinisch psychiater te werken met bepaalde therapeutische invalshoeken. Die kunnen gebaseerd zijn op medische, psychologische en sociaal-hygiënische principes. Hoe de aanpak ook zal zijn, historische ontwikkelingen zijn daarbij van onschatbare waarde, te denken valt aan de psycho-

analytische inzichten. Op biologisch gebied zijn eveneens historische processen vruchtbaar gebleken bij de verdere uitbouw van therapeutische toepassingen.

Enkele historische ontwikkelingen

In de jaren dertig hebben CERLETTI (1950) en daarna BINI de z.g. elektroconvulsieve of elektroshocktherapie (EST) ingevoerd. De praktische toepassing van deze behandeling heeft voornamelijk te maken gehad met de stelling dat epilepsie en schizofrenie elkaar bij eenzelfde patiënt konden uitsluiten. Zou je bij een schizofrene patiënt - alhoewel kunstmatig - epileptische aanvallen uitlokken, dan was te verwachten dat de patiënt uit de psychose zou geraken. Ofschoon hier en daar als zodanig resultaten werden bereikt, was de methode toch vooral bij (ernstig) depressieve patiënten een succes.

De belangstelling vanuit klinisch-farmacologisch gezichtspunt is in het bijzonder het laatste decennium opgekomen, mede in verband met de vermoedelijk pathogenetische rol van het MA-erge systeem bij depressies.

In wetenschappelijk opzicht is verder de aandacht voor EST aan het groeien en wel om de volgende redenen:

1. De maatschappelijke en ethische aspecten en de eventuele consequenties voor de patiënt en de familie, worden niet onderschat (VAN REE en NOLEN, 1982).
2. Er zijn meer wetenschappelijke criteria bekend geworden omtrent de - vooral biochemische - processen in cerebro tijdens en na EST, vooral bij het dierexperiment (GRAHAME-SMITH et al., 1978).
3. De interacties tussen bepaalde farma-

ca en cerebrale patho-fysiologische systemen vormen een basis in een vergelijkend model voor EST.

4. Methodologische inzichten hebben door intrinsieke groei en extrinsieke toepassingsmogelijkheden, ook in de klinische praktijk, ertoe bijgedragen dat - eveneens voor relatief geringe populatiegrootte - dubbelblind of random uitgevoerde klinische experimenten kunnen plaatsvinden.

Anderzijds heeft de groei van de psychofarmacologie gedurende de laatste kwart eeuw ertoe bijgedragen dat meer specifieke aandachtspunten voor de behandeling van depressies werden geopend. Middelen als de tricyclische antidepressiva en monoamineoxidaseremmers hebben daartoe het spits afgebeten. In het hierna volgende zal aandacht worden besteed aan onderwerpen zoals monoamineoxidaseremmers, tricyclische preparaten, precursortherapie en EST. Uiteraard kan hierbij slechts de 'vogelvlucht'-methode worden gehanteerd.

Monoamineoxidase (MAO-) remmers

Begonnen, zoals met de ontdekking van de meeste psychofarmaca, als een toevalsbevinding, waarbij iproniazide, een tuberculostaticum, bij sommige patiënten een antidepressief effect sorteerde, werd de therapeutische werking van monoamineoxidaseremmers in de loop van de laatste twintig jaar bevestigd. Vrij spoedig na de klinische introductie werd de populariteit van dit type geneesmiddel, zo die toen reeds bestond, beduidend minder, nadat meer tegenstrijdige berichten van collega's omtrent de uitgebreide bijwerkingen ervan, de pers haalden. Belangrijk bleef echter wel een tamelijk nauw omschreven indicatiegebied voor MAO-remmers, n.l. angstig-geagiteerde depressies (MRC, 1965). In het bijzonder zou het heilzaam effect zijn geobserveerd bij het middel fenelzine, waarvoor als specifieke indicatie de personale depressie zou gelden (VAN PRAAG, 1977). Sinds enige tijd is er weer

een hernieuwde belangstelling voor het gebruik van MAO-remmers, o.a. door de introductie van deprenil, welke gecombineerd met L-tryptofaan, een serotonine precursor, goede resultaten blijkt te geven bij bepaalde depressies (MENDLEWICZ en YOUDIM, 1978). Een belangrijk gegeven bij het gebruik van deprenil is wel het feit dat dit middel i.t.t. de andere MAO-remmers geen z.g. 'kaasreactie' teweeg brengt: dit is een ongewenste bijwerking, waarbij hypertensieve crises ontstaan bij gelijktijdig gebruik van deze stoffen en tyramine bevattende voedingsmiddelen, zoals bepaalde kaas- en wijnsoorten.

Precursortherapie: L-tryptofaan en L-5 HTP

De vraag of L-tryptofaan in combinatie met MAO-remmers in principe slechts invloed heeft op de cerebrale 5-HT huishouding (COPPEN et al., 1963), is m.n. door het onderzoek van ECCLESTON en NICHOLAOU (1978) in die zin beantwoord, dat de vermoede specificiteit van L-tryptofaan op serotonerge neuronen niet opgaat. Uit het onderzoek van ECCLESTON blijkt n.l. dat L-tryptofaan in combinatie met een MAO-remmer ook van invloed lijkt te zijn op de catecholaminerge huishouding.

De betekenis van L-tryptofaan en L-5 HTP (5-hydroxytryptofaan) als antidepressiva is tegenstrijdig. Vooral de laatste jaren zijn uit verschillende onderzoekscentra belovende resultaten gekomen t.a.v. het antidepressief effect van L-tryptofaan en van L-5 HTP (JENSEN, 1975; VAN PRAAG, 1980). In hoeverre hier sprake is van een werkelijke substitutietherapie zal de naaste toekomst kunnen leren.

Tricyclische antidepressiva

De meest bekende methode om de werking van neurotransmitters bij de zenuwuiteinde te inactiveren komt toe aan het energieverbruikende z.g. up-take systeem (IVERSEN, 1975). De antidepressiva, zoals wij die kennen, functioneren volgens genoemd systeem. Binnen deze

overlapping liggen er toch werkingsmechanische verschillen; in het bijzonder kan men denken aan het min of meer specifieke effect op de opname van resp. 5-HT, NA en DA. B.v. amitriptyline en amitriptyline zijn krachtiger dan hun resp. N-monomethyl analoge verbindingen bij de opnameremming van 5-HT, terwijl clomipramine tot voor kort als één van de krachtigste verbindingen in genoemd opzicht kon worden beschouwd.

De meest recente verbindingen die een grote mate van selectiviteit lijken te vertonen bij de opnameremming van 5-HT bij de zenuwuiteinde zijn m.n. fluoxetine, citalopram en zimelidine. Deze stoffen verschillen in chemisch opzicht aanzienlijk, vergeleken met de bestaande antidepressiva.

Ook de nieuwere, meer selectieve NA-opnameremmers, zoals viloxazine en nomifensine, onderscheiden zich kenbaar van de traditionele tricyclische preparaten. Nomifensine is een wat eigenaardig middel dat tevens van invloed is op de opnameremming van DA.

Omdat er in de theoretische verklaring van de mogelijke werking van antidepressiva vooral de z.g. opnameremming van monoaminerge verbindingen van belang wordt geacht, zijn er m.n. in de laatste jaren nogal wat bedenkingen hiertegen opgekomen. Bezwaren die deels vanuit dierexperiment, deels vanuit klinische bevindingen afkomstig zijn. Ik som er een aantal op:

1. Bij proefdieren zijn tricyclische verbindingen in staat zowel de monoamineopname bij de zenuwuiteinde te remmen, als de productie van monoaminen te verminderen. Aanwijzingen dat een dergelijk systeem ook bij mensen functioneert, zijn op zijn minst niet eenduidig tegengesproken.
2. Eveneens bij dieren kan op overtuigende wijze worden aangetoond dat verandering van monoamine-synthese en -remming van de opname vrij spoedig na toediening van antidepressiva van het tricyclische type optreedt. Bij mensen daarentegen sorteert gebruik van antidepressiva eerst na twee à drie weken (specifiek)

effect. Vast staat dat het geneesmiddel relatief snel na inname de hersenbarrière passeert.

Verklaringen, als zouden farmacokinetische regulatiemechanismen dit vrij langzame antidepressief effect van tricyclische verbindingen kunnen veroorzaken, houden deswege geen stand.

3. Cocaïne is een vrij krachtig NA-opnameremmer bij de zenuwuiteinde, heeft echter geen erkend antidepressief effect.

4. Niet-were substanties met antidepressief effect lijken geen enkel verband te tonen met een chemische beïnvloeding van het monoaminereservoir in de synapsspleet, d.w.z. er is geen interdependentie tussen antidepressieve werking en opnameremming van monoaminen bij de zenuwuiteinde.

Twee voorbeelden van deze nieuwere generatie antidepressiva zijn iprindole en mianserine. Vooral mianserine is de laatste jaren nogal uitgebreid onderzocht, waarbij als mogelijke werkingverklaring van dit middel wordt aangenomen, dat deze een desensitiserend effect zou hebben op de z.g. presynaptische α -receptoren (= α^2 -receptoren) (BAUMAN, IMAÎTRE, 1977).

In het kielzog van dit zeer gespecialiseerde onderzoek ligt het postulaat dat antidepressief effect (onderzocht bij EST-toediening) verband zou houden met het verminderen van zogeheten β -adrenoceptor bindingsplaatsen (BERGSTRÖM en KELLAR, 1979).

Ook de groep van SELLINGER-BARNETTE (1980) kon bij langdurige toepassing van een aanzienlijk aantal antidepressiva (zowel tricyclische verbindingen als monoamineoxidaseremmers) vaststellen dat het geheel van β -adrenoceptor bindingsplaatsen in negatieve zin werd beïnvloed. In hoeverre hier echter sprake kan zijn van een causale betekenis, is vooralsnog niet te zeggen. Interessant is hierbij het verschijnsel te noemen dat VETULANI et al. (1976) hebben waargenomen. Zij konden vaststellen dat chronische toediening van antidepressiva van het tricyclische type en van het MAO-remmer type, evenals weke-

lijkse toediening van EST uiteindelijk resulteert in een verminderde gevoeligheid van NA-sensitieve adenylyclase voor het noradrenaline. De consequentie hiervan zou zijn dat ook de postsynaptische receptoren minder gevoelig worden voor NA.

Bovengenoemde onderzoeken hebben in ieder geval een vermoedelijk acceptabele aanvulling teweeg gebracht voor het postulaat van de onderactiviteit van bepaalde MA in de synapsspleet als uitgangssituatie bij sommige depressies.

Men kan, zonder al te voorbarig te zijn vaststellen, dat het primaat van de z.g. MA-hypothese haar verdienste heeft bij het verklaren van het ontstaan van bepaalde typen (vitale) depressies.

Gezien vanuit de praktijk van de farmacotherapie echter, lijkt dit primaat niet van dien aard om de pathogenetische aspecten van bepaalde depressies voldoende te begrijpen (ZIS en GOODWIN, 1979).

Immers een van de 'achillespezen' van deze theorie is het z.g. termijneffect (2 á 3 wk.) van de tot nog toe bekende antidepressiva, terwijl op biomoleculair niveau de pathogenetische dysfuncties binnen enkele uren na toediening van het geneesmiddel reeds kunnen zijn hersteld.

Het belang van de genoemde experimenten die, zoals zo vaak, hun primaire repercussie hebben voor het cerebrale functioneren van het dier, ligt ook bij de stelling dat het specifiek effect van antidepressiva kan zijn gerelateerd aan het desensitiseren van postsynaptische receptoren (SULSER, 1978). Een uitgangssituatie die fundamenteel verschilt van die opvatting waarbij depressief en antidepressief effect wordt gecorreleerd met presynaptische receptorfuncties. Voor de verklaring van het ontstaan van depressies hebben deze bevindingen nochtans een katalyserende betekenis.

In aansluiting hierop zijn als pregnant voorbeeld te noemen de interacties tussen neurotransmitterconcentratie in de synapsspleet en de daaraan gekoppelde



veranderingen in receptorgevoeligheid (BUNNEY et al., 1977).

Vele vragen zijn aldus nog niet beantwoord en waarschijnlijk zal dit artikel volgend jaar er ook anders uitzien.

De betekenis van electroshockkuur (EST) voor de behandeling van depressies

Hoewel de waarde van EST voor bepaalde vormen van depressies (de z.g. melancholiforme syndromen) door nogal relevante literatuur wordt benadrukt (KENDALL, 1981), is er binnen de discussie over de *toelaatbaarheid* van deze medische ingreep een grote diversiteit van opvattingen (BREGGIN, 1981; EASTWOOD en LEHMANN, 1981). De indicatiestelling voor EST is in de loop van haar toepassingsgeschiedenis aanzienlijk gedifferentieerd (GILL en LAMBOURN, 1981). Aanvankelijk als therapie voor ernstig schizofrene mensen, is zij later vooral gebruikt voor depressieve patiënten, in het bijzonder met ernstige melancholische syndromen. De beschikbaarheid echter van z.g. conservatieve methoden in de vorm van antidepressieve medicatie (tricyclische verbindingen in het bijzonder) heeft - zeker in de laatste twee decennia - de behoefte aan EST aanzienlijk doen verminderen, althans in Nederland (SLOOFF et al., 1982).

Behalve een gedegen klinisch-psychiatrisch onderzoek blijft het echter nodig die indicatiecriteria te gebruiken die enigszins betrouwbaar kunnen voorspellen of EST effect sorteert indien een dergelijke ingreep aan de orde zou zijn. Dat daarbij de DST één van de belangrijkste diagnostische laboratoriumtesten is, lijkt niet meer een punt van discussie te zijn (FINK, 1982).

Samenvattende conclusies

1. De diagnostiek van depressies is veelvormig en nog niet eenduidig geoperationaliseerd. Vooralsnog is het schema

van VAN PRAAG (1976b) betreffende de indeling in vitale en personale depressies te verkiezen boven andere bestaande classificaties.

2. Er zijn twee centrale werkingsmechanismen die respectievelijk in Amerika en Europa de aandacht van onderzoekers hebben getrokken:
 - a) Depressies hebben te maken met een dysfunctionerende huishouding van cerebrale NA.
 - b) Bij bepaalde typen depressies hebben veranderingen in de serotonerge neurotransmissie een basale betekenis.
3. Vooral ten onzent heeft VAN PRAAG (1980) een lans gebroken voor de pathogenetische rol van centraal gestoorde 5-HT stofwisseling bij het ontstaan van bepaalde vitale depressies.
4. De DST is een betrekkelijk betrouwbare laboratoriumtest voor de diagnostiek van (ernstige) vitale depressies.
5. Door de ontdekking van de z.g. tricyclische antidepressiva is het depressieonderzoek in een stroomversnelling geraakt.
6. De MA-hypothese heeft voor de verklaring van het ontstaan van depressies behalve een baanbrekende ook een katalyserende betekenis op het gebied van de klinische en biologische psychiatrie.

Literatuur

ARIETI, S., BEMPORAD, J.: Severe and mild depression. New York, (1978).
 ASHCROFT, G. W., CRAWFORD, T. B. B., ECCLESTON, D. et al.: 5-Hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases. *Lancet* II, 1049, (1966).
 ÅSBERG, M., TRÅSKMAN, L., THORÉN, P.: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch. Gen. Psychiat.* 33, 1193, (1976).
 BAUMANN, P. A., MAÏTRE, L.: Blockade of presynaptic receptors and of amine uptake in the rat by the antidepressant mianserin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 300, 31, (1977).
 BECKMANN, H., STRAUSS, M. A., LUDOLPH, E.: DL-phenylalanine in depressed patients. An open study. *J. Neural. Transm.* 41, 123, (1977).
 BERGSTRÖM, D. A., KELLAR, K. J.: Effect of electroconvulsive shock on monoaminergic receptor binding sites in rat brain. *Nature.* 278, 464, (1979).
 BOWERS, M. B. Jr: Deficient transport mechanism for the removal of acid monoamine metabolites from cerebrospinal fluid. *Brain Res.* 15, 522 (1969).
 BREGGIN, P. R.: Disabling the brain with electro-

shock. In: *Divergent views in Psychiatry*, ed. by M. DONGIER and E. D. WITTKOWER New York, (1981).
 CARROLL, B. J., CURTIS, G. C., MENDELS, J.: Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. II. Discrimination of depressed from non-depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 33, 1039; 1051, (1976).
 BUNNEY, W. E., POST, R. M., ANDERSEN, A. E., KOPANDA, R. T.: A neuronal receptor sensitivity mechanism in affective illness (A review of evidence). *Comm. Psychopharmacol.* 1, 393, (1977).
 CARLSSON, A., ROSENGREN, E., BERTLER, A., NILSSON, J.: Effect of reserpine on the metabolism of catecholamines. In: *Psychotropic drugs*, ed. by S. GARATTINI and V. GHETTI, 363, Elsevier, Amsterdam, (1957).
 CERLETTI, U.: Old and new information about electroshock. *Am. J. Psychiat.*, 107, 93, (1950).
 COPPEN, A. SHAW, D. M., FARRELL, J. P.: Potentiation of the antidepressive effect of a monoamine oxidase inhibitor by tryptophan. *Lancet* I, 79, (1963).
 COPPEN, A.: The biochemistry of affective disorders. *Brit. J. Psychiat.* 113, 1237, (1967).
 EASTWOOD, M. R., LEHMANN, H. E.: Electroconvulsive therapy and its complications. In: *Divergent views in Psychiatry*, eds. M. DONGIER and E. D. WITTKOWER, New York, (1981).
 EBERT, M. H., KOPIN, I. J.: Differential labelling of origins of urinary catecholamine metabolites by dopamine-C14. *Trans. Assoc. Am. Psychiatrists.* 28, 256, (1975).
 ECCLESTON, D. NICHOLAOU, N.: The influence of L-tryptophan and monoamine oxidase inhibitors on catecholamine metabolism in rat brain. *Brit. J. Pharmacol.* 64, 341, (1978).
 EXTEIN, I., POTTASH, A. L. C., GOLD, M. S.: TRH test in depression. *New Engl. J. Med.* 302, 923, (1980).
 FINK, M.: Predictors of outcome in convulsive therapy. *Psychopharmacol. Bull.* 18, 2, 50, (1982).
 FRANCES, A., BROWN, R. P., KOCSIS, J. H., MANN, J. J.: Psychotic depression: A separate entity? *Am. J. Psychiat.* 138, 831, (1981).
 GARELIS, E., YOUNG, S. N., LAL, S., SOURKES, T. L.: Monoamine metabolites in lumbar CSF: The question of their origin in relation to clinical studies. *Brain Res.* 79, 1, (1974).
 GILL, D., LAMBOURN, J.: The indications for ECT: A profile of its use. In: *Electroconvulsive therapy: An appraisal*, ed. R. L. PALMER, Oxford, (1981).
 GOLD, M. S., POTTASH, A. L. C., DAVIES, R. K. et al.: Distinguishing unipolar and bipolar depression by thyrotropin release test. *Lancet* II, 411, (1979).
 GOLD, M. S., POTTASH, A. L. C., EXTEIN, I. et al.: Dexamethasone suppression tests in depression and response to treatment. *Lancet* I, 1190, (1980).
 GOLD, M. S., POTTASH, A. L. C., EXTEIN, I., SWEENEY, D. R.: Diagnosis of depression in the 1980's. *JAMA.* 245, 15, 1562, (1981).
 GOODWIN, F. K., EBERT, M. H., BUNNEY, W. E.: Mental effects of reserpine in man: A review. In: *Psychiatric complications of medical drugs*, ed. by R. I. SHADER, 73, Ravenpress, New York, (1972).
 GRAHAME-SMITH, D. G., GREEN, A. R., COSTAIN, D. W.: Mechanism of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. *Lancet* I, 254, (1978).
 GREEN, A. R., COSTAIN, D. W.: The biochemistry of depression. In: *Psychopharmacology of Affective Disorders*, eds. E. S. PAYKEL and A. COPPEN, 14, Oxford, (1979).
 IVERSEN, L. L.: Uptake processes for biogenic amines. In: *Handbook of Psychopharmacology*, ed. by L. IVERSEN, S. D. IVERSEN, S. H. SNYDER, 3, 381, Plenum Press, New York, (1975).
 JENSEN, K., FRUENSGAARD, K. et al.: Tryptophan imipramine in depression. *Lancet* II, 920, (1975).
 JIMERSON, D. C., GORDEN, E. K., POST, R. M., GOODWIN, F. K.: Central noradrenergic function in

man: vanillyl mandelic acid in CSF. *Brain Res.* 99, 434, (1975).
 KENDELL, R. E.: The present status of electroconvulsive therapy. *Brit. J. Psychiat.* 139, 265, (1981).
 MENDELS, J., FRAZER, A., FITZGERALD, R. G., RAMSEY, T. A., STOKES, J. W.: Biogenic amine metabolites in cerebrospinal fluid of depressed and manic patients. *Science.* 175, 1380, (1972).
 MENDLEWICZ, J., YODIM, M. B. H.: Antidepressant potentiation of 5-hydroxytryptophan by L-deprenyl a MAO type 'B' inhibitor. *J. Neural. Transm.* 43, 279, (1978).
 M.R.C.: Clinical Trial of the treatment of depressive illness. *Brit. Med. J.* 1, 881, (1965).
 MÜLLER, E. E., CAMANNI, F., GENAZZANI, A. R. et al.: Dopamine agonist and antagonist drugs and hypothalamic-pituitary dysfunction. In: *Neuroendocrine Regulation and Altered Behaviour*, ed. by P. D. HRDINA and R. L. SINGHAL, London, (1981).
 NEFF, N. H., TOZER, T. N., BRODIE, B. B.: Application of steady-state kinetics to studies of the transfer of 5-hydroxyindoleacetic acid from brain to plasma. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 158, 214, (1967).
 PAPESCHI, R., McCLURE, D. J.: Homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid of depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 25, 354, (1969).
 PARE, C. M. B., YOUNG, D. P. H., PRICE, K. S., STACEY, R. S.: 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in brainstem, hypothalamus and caudate nucleus of controls and of patients committing suicide by coalgas poisoning. *Lancet* II, 133, (1969).
 PRAAG, H. M. van, LEYNSE, B.: Neubewertung des Syndroms. Skizze einer funktionellen Pathologie. *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst)*, 68, 50, (1965).
 PRAAG, H. M. van: Depressie en de stofwisseling van 5-hydroxytryptamine. *Ned. T. Geneesk.* 113, 2245, (1969).
 PRAAG, H. M. van, KORF, J.: Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification? *Psychopharmacologia.* 19, 148, (1971).
 PRAAG, H. M. van: Het diagnostiseren van depressies. *Ned. T. Geneesk.* 120, 2274, (1976a).
 PRAAG, H. M. van: Depressie en schizofrenie. Beschouwingen over hun pathogenese. Utrecht, (1976b).
 PRAAG, H. M. van: *Psychofarmaca*. Assen, (1977).
 PRAAG, H. M. van: Monoaminen en depressie: een tussentijdse balans. I Serotonine en serotonineprecursors. *T. v. Psychiat.* 22, 238, (1980).
 PRAAG, H. M. van: De betekenis van biologische factoren bij de diagnostiek van depressies. *T. v. Psychiat.* 24, 201, (1982).
 REE, F. van, KOSTER van GROOS, G. A. S. et al.: Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-III (Ned. vertaling, Lisse, 1982). Oorspronkelijke ed. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (3e ed.), Washington, D. C. APA, (1980).
 REE, F. van, NOLEN, W. A.: Voorwaarden voor het toepassen van electroconvulsieve therapie. *Maandbl. Geestel. Volksgez.* 37, 1162, (1982).
 ROBINS, E., MUNOZ, R. A., MARTIN, S., GENTRY, K. A. In: *Disorders of Mood*, eds. by J. ZUBINAUD and F. A. FREYHAN, John Hopkins Press, Baltimore, (1972).
 ROOS, B. E., SJÖSTRÖM, R.: 5-hydroxyindole acetic acid (and homovanillic acid) levels in the cerebrospinal fluid after probenecid application in patients with manic-depressive psychosis. *Pharmacol. Clin.* 1, 153, (1969).
 SCHILDKRAUT, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of the supporting evidence. *Am. J. Psychiat.* 122, 509, (1965).
 SCHILDKRAUT, J. J., ORSULAK, P. J., GUDEMAN, J. E. et al.: Recent studies of the role of catecholamines in the pathophysiology and classification of depressive disorders. In: *Neuroregulators and psychia-*

- tric disorders (ed. by E. USDIN, D. P. HAMBURG, J. D. BARCHAS). 122, Oxford Univ. Press, New York, (1977).
- SELLINGER-BARNETTE, M. M., MENDELS, J., FRAZER, A.: The effect of psychoactive drugs on beta-adrenergic receptor binding sites in rat brain. *Neuropharmacol.* 19, 447, (1980).
- SHORE, P. A., SILVER, S. L., BRODIE, B. B.: Interaction of reserpine, serotonin, and lysergic acid diethylamine in brain. *Science.* 122, 284, (1955).
- SJÖSTRÖM, R., ROOS, B. E.: 5-hydroxyindole acetic acid and homovanillic acid in cerebrospinal fluid of manic-depressive psychosis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 4, 170, (1972).
- SLOOFF, C. J., BERKENSTEIN, J. W. B. van, HOOFDAKKER, R. H. van den: Electroshock: therapeutische effecten. *T. v. Psychiat.* 24, 531, (1982).
- STEIN, L., RAY, O. S.: Accelerated recovery from reserpine depression and monoamine oxidase inhibitors. *Nature.* 188, 1199, (1960).
- SULSER, F., VETULANI, J., MOBLEY, P. L.: Mode of action of antidepressant drugs. *Bioch. Pharmacol.* 27, 257, (1978).
- TRÅSKMAN, L., ÅSBERG, M., BERTILSSON, L., SJÖSTRAND, L.: Monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and suicidal behaviour. *Arch. Gen. Psychiat.* 38, 631, (1981).
- VETULANI, J., STAWARZ, R. J., DINGELL, J. V., SULSER, F.: A possible common mechanism of action of antidepressant treatments. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 293, 109, (1976).
- WELY, J. J. W. M. van, LEYNSE-YBEMA, H. J., ARDON, J., KORTMANN, P. W. J. T. J.: Diagnostiek en farmacotherapie van depressies op grond van gecombineerd neurochemisch en neuroendocrinologisch onderzoek. *Bulletin van de N.Z.R.* (81-1), 14.
- WILK, S., SHOPSIN, B., GERSHON, S., SUHL, M.: Cerebrospinal fluid levels of MHPG in affective disorders. *Nature.* 235, 440, (1972).
- WINOKUR, G., CADORET, R., DORZAB, J., BAKER, M.: Depressive disease. A genetic study. *Arch. Gen. Psychiat.* 24, 135, (1971).
- WOOLLEY, D. W., SHAW, E.: A biological and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 228, (1954).
- ZELLER, P., PLETSCHER, A., GEY, K. F., *et al.*: Amino acid and fatty hydrazides: Chemistry and action of monoamine oxidase. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 80, 555, (1959).
- ZIS, A. P., GOODWIN, F. K.: Novel antidepressants and the biogenic amine hypothesis of depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 36, 1097, (1979).