

De betekenis van biologische factoren bij de diagnostiek van depressies

door H. M. van Praag

I. Biochemische variabelen

Biologische factoren van etiologische en van pathogenetische aard

Diagnostiek is het zinvol ordenen van ziekteverschijnselen en hun oorzaken. De nadruk valt op het woord zinvol. Zinvol is de ordening, wanneer zij leidt tot min of meer betrouwbare uitspraken over de aard van de in te stellen behandeling en over de prognose van de ziekte. Zijn er biologische factoren bekend met betekenis voor de diagnostiek van depressies? Het antwoord op deze vraag is een voorzichtig: 'ja' met de toevoeging, dat de vooruitzichten veelbelovend lijken. De navolgende beschouwing dient ter toelichting. Vooraf nog enkele opmerkingen over de beperkingen die ik hierbij in acht neem.

Biologische factoren kunnen op twee fundamenteel verschillende wijzen bijdragen tot het ontstaan van gedragsstoornissen. In de eerste plaats kunnen zij deel uitmaken van wat ik noem de *pathogenese* van een gegeven ziektebeeld. Onder pathogenese versta ik het complex van cerebrale voorwaarden voor het ontstaan van gestoord gedrag. Het heeft, met andere woorden, betrekking op het samenstel van cerebrale functiestoornissen dat het ontstaan van afwijkend gedrag instrumenteel mogelijk maakt (Van Praag 1969, 1971). Oorzakelijke factoren van pathogenetische aard zijn dus per definitie biologische factoren. In de tweede plaats kunnen biologische factoren een bijdrage leveren tot het ontstaan van het pathogenetische proces. Als voorbeelden: een schedeltrauma; een primair extra-cerebrale lichamelijke ziekte met secundaire invloed op bepaalde cerebrale functies; een marginaal aangelegd enzym systeem. De factoren die het pathogenetische proces teweeg brengen noem ik *etiologische* factoren. Ze zijn heterogeen van 'substantie', kunnen zowel biologisch, als ook psychologisch of psychosociaal van aard zijn.

In het navolgende spreek ik niet over biologische factoren van etiologische aard. Dat die diagnostische betekenis hebben behoeft

geen betoeg. Bij hyperesthetisch-emotionele klachten is het van belang te weten of tevoren een schedeltrauma heeft plaats gevonden; bij depressiviteit en apathie of de schildklier hypofunctioneert. Twee voorbeelden uit velen. Ik bespreek alleen biologische variabelen met (vermoedelijk) pathogenetische betekenis. Een tweede restrictie is dat ik me beperk tot chemische variabelen en fysiologische buiten beschouwing laat. In het eerste gedeelte van dit artikel bespreek ik biochemische variabelen, in het tweede gedeelte hormonale.

Kristallisatiepunten

Bij het onderzoek naar biochemische determinanten van depressief gedrag heeft de centrale monoaminen (MA) stofwisseling centraal gestaan. Tot op deze dag. De reden hiervoor is, dat de klassieke antidepressiva – tricyclische verbindingen zowel als monoamine-oxidase (MAO) remmers – de beschikbaarheid van MA bij de centrale neuronale receptoren vergroten. Aangezien MA functioneren als neurotransmitters zou hierdoor de neurale MA-erge activiteit worden versterkt. Dit leidde tot de z.g. MA-hypothese, volgens welke een functioneel *tekort* aan één of meerdere MA een rol speelt in de pathogenese van het depressietype ontvankelijk voor behandeling met dit soort middelen. Dit is, in z'n algemeenheid, de vitale depressie, een *syndroom* dat in de angelsaksische literatuur onder het hoofd 'endogenous depression' of 'primary depression' pleegt te worden beschreven (Van Praag, 1976). De meeste leden van de z.g. tweede generatie van antidepressiva potentiëren de centrale MA eveneens. De afgelopen jaren is veel aandacht besteed aan de invloed van antidepressiva op postsynaptische MA receptoren. Het is echter onzeker of de waargenomen effecten primair zijn, ofwel het gevolg van de verhoogde beschikbaarheid van MA in de synapsspleet.

De MA-hypothese genereerde de stuwkracht voor het onderzoek naar biochemische variabelen met mogelijke betekenis voor de diagnostiek van depressies. De drie voornaamste MA in de hersenen zijn serotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT), noradrenaline (NA) en dopamine (DA). Hun voornaamste metabolieten zijn resp.: 5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAZ), 3-methoxy-4-hydroxyfenylglycol (MHPG) en homovanilinezuur (HVZ). Ik bespreek deze drie metabole systemen afzonderlijk, steeds vanuit diagnostische gezichtshoek.

Serotonine stofwisseling

5-HIAZ in de liquor cerebrospinalis

Zowel in de hersenen als in de periferie is 5-HIAZ het voornaamste afbraakproduct van 5-HT. Het transport van 5-HIAZ uit het bloed naar het CZS is vrijwel nihil. De 5-HIAZ concentratie in het CZS, inclusief de liquor, is derhalve een functie van de 5-HT afbraak in het CZS. Een gedeelte van het 5-HIAZ wordt direct, een gedeelte

via de liquor naar de bloedbaan afgevoerd. Probenecid remt het transport van 5-HIAZ uit het CZS naar de bloedbaan. Hierdoor accumuleert 5-HIAZ in het CZS. De 5-HIAZ concentratie in de liquor na probenecid belasting geeft een getrouwere indruk van de 5-HT afbraak in het CZS, dan de basale concentratie. De uitvoering van de z.g. probenecidtest heb ik elders uitvoerig beschreven (Van Praag, 1977a). In 1971 deelden Van Praag en Korf mede dat binnen de groep van de vitale depressies een subgroep voorkomt bij wie de 5-HIAZ accumulatie na probenecid verlaagd is. Dit fenomeen wijst op een verlaagde 5-HT turnover in het CZS. Op deze grond postuleerden zij het bestaan van twee pathogenetisch verschillende categorieën van vitale depressies. Een subgroep mét en een zonder aantoonbare stoornissen in de centrale 5-HT stofwisseling. Deze waarneming is inmiddels door Asberg e.m. (1976) en Goodwin e.m. (1978) bevestigd. Jori et al. (1975) en Berger et al. (1980) vonden geen verschillen tussen (kleine groepen) depressieve patiënten en controles. Zij vergeleken gemiddelden van de groepen als totaal. Verlaging van het 5-HIAZ niveau in de liquor is geen groeps- maar een subgroepsverschijnsel. Mochten er (subgroeps-)verschillen hebben bestaan, dan zou de gebruikte procedure deze hebben verduisterd. Hebben stoornissen in de centrale 5-HT stofwisseling betekenis voor de in te stellen behandeling en voor het verloop van de depressie?

Liquor 5-HIAZ: therapeutische betekenis 5-HT precursors.

Indien de centrale 5-HT stoornissen bij vitale depressies oorzakelijke betekenis hebben, mag worden verwacht dat vergroting van de 5-HT beschikbaarheid in de hersenen een therapeutisch effect zal sorteren. Deze vaststelling was voor ons aanleiding 1-5-HTP therapeutisch bij vitale depressies te beproeven (Van Praag e.m. 1972; 1974; Van Praag 1979). 5-HTP is een 5-HT precursor, die centraal snel in 5-HT wordt omgezet. De stof werd in combinatie met een perifere decarboxylase remmer gegeven, dit om perifeer de omzetting van 5-HTP in 5-HT te onderdrukken en het 5-HTP aanbod aan de hersenen te vergroten. Vastgesteld werd dat 5-HTP over antidepressief vermogen beschikt en dat die werking het meest uitgesproken is in de groep met lage 5-HIAZ waarden in de liquor. De eerste waarneming is herhaaldelijk bevestigd (overzicht bij Van Praag, 1981), de tweede proefopzet is nog niet herhaald.

Tricyclische antidepressiva.

Binnen de groep der tricyclische antidepressiva is nortriptyline de sterkste NA-, en clomipramine (Anafranil) de sterkste 5-HT-potentiator. In de hersenen leidt de vergrote beschikbaarheid van NA, resp. 5-HT in de synapspleet tot vermindering van hun turnover in de zenuweindigingen. De afgenomen turnover weerspiegelt zich in concentratiedaling van hun metabolieten – MHPG resp. 5-HIAZ – in de liquor. Ik teken hierbij aan dat de voornaamste metaboliet van clomipramine, het desmethyl-clomipramine, farmacologisch actief is en, in tegenstelling tot de moederstof, NA

potentieert. Van Praag (1977b) toonde een negatief verband aan tussen therapeutische respons op clomipramine (225 mg per dag) en het 5-HIAZ niveau in de liquor vóór de behandeling. Hoe lager dat niveau hoe groter de kans op een therapeutisch effect. Träskman e.m. (1979) konden deze waarneming niet bevestigen, maar het aantal onderzochte patiënten was klein, de dosering clomipramine laag (150 mg) en de plasmaconcentratie navenant. Wel stelden zij een ander feit vast. Binnen de groep patiënten met laag liquor 5-HIAZ, was de therapeutische respons op clomipramine groter naarmate het 5-HIAZ in de liquor tijdens de behandeling sterker daalde. Dit wijst erop dat in de groep van de '5-HT deficiënte' patiënten 5-HT potentiëring een factor is gecorreleerd aan de therapeutische respons. Deze conclusie wordt gesteund door de waarneming dat patiënten met lage 5-HIAZ niveaus in de liquor slecht reageren op nortriptyline, een NA-potentiator (Asberg et al, 1972).

In de groep patiënten met gemiddelde tot hoge 5-HIAZ waarden in de liquor, correleerde verbetering op clomipramine met verlaging van liquor MHPG tijdens de behandeling. Deshalb lijkt de veronderstelling gewettigd, dat deze patiënten reageren op desmethyl-clomipramine, een metabooliet van clomipramine die NA potentiëert. Deze gegevens steunen de hypothese dat binnen de groep van de vitale depressies een meer 5-HT deficiënt type en een overwegend NA deficiënt type voorkomt (Goodwin e.m. 1978). De thans in ontwikkeling zijnde selectieve 5-HT reuptake remmers zijn nog niet toegepast in het onderzoek naar de predictieve waarde van 5-HIAZ in de liquor.

Conclusies.

Er zijn aanwijzingen, dat het 5-HIAZ niveau in de liquor voorspellende waarde heeft voor de toepassing van 5-HTP en sommige tricyclische antidepressiva bij depressies. Geen van deze verbindingen is werkelijk 5-HT selectief; alle beïnvloeden zij de stofwisseling der catecholaminen eveneens. Daarom mag uit deze waarnemingen nog niet de conclusie worden getrokken dat deze verbindingen hun therapeutische activiteit (uitsluitend) ontleen aan hun serotonerge invloeden. Voor die conclusie zou dit type onderzoek moeten worden verricht met stoffen die tenderen naar 100% 5-HT selectiviteit. Deze zijn wel voorhanden, maar in de onderhavige vraagstelling nog niet beproefd. Ten overvloede: deze redenering sluit geenszins uit, dat niet-MA-erge effecten van antidepressiva een rol zouden kunnen spelen bij hun therapeutische activiteit. Een lumbale punctie moet klinisch worden verricht en kan een belastende ingreep zijn. Bovendien zijn de meeste antidepressiva van het 'breed-spectrum' type: zij beïnvloeden én 5-HT-erge én catecholaminerge processen. Dit alles maakt, dat diagnostische bepaling van liquor 5-HIAZ vooralsnog wel niet op ruime schaal zal worden toegepast.

Liquor 5-HIAZ: prognostische betekenis

Recidief-kans.

Bij een meerderheid van de vitaal depressieve patiënten met verlaagd 5-HIAZ niveau in de liquor blijven deze afwijkingen bestaan na het wijken van de depressieve fase (Van Praag, 1977). Dit was de eerste aanwijzing dat we hier mogelijk niet te maken hebben met een noodzakelijke, maar met een predisponerende factor, dat is een factor die de kans vergroot op een (vitale) depressie wanneer het individu wordt blootgesteld aan enigerlei vorm van psychologische of lichamelijke stress. Verschillende latere waarnemingen hebben deze aanname waarschijnlijk gemaakt. Zo was de recidiefrequentie in de '5-HT-deficiënte groep' van vitale depressies hoger dan bij overeenkomstige patiënten zonder aantoonbare centrale 5-HT stoornissen (Van Praag en de Haan, 1979). In een groep gezonde proefpersonen bleek lage 5-HIAZ concentratie in de liquor positief te correleren met depressie belasting in de familie (Sedvall e.m. 1980). Verhoging van de beschikbare hoeveelheid 5-HT in de hersenen over langere tijd, met behulp van 5-HTP, leidde bij een groep patiënten met snel recidiverende uni- en bipolaire depressies tot vermindering van de recidiefrequentie. Het effect was het meest uitgesproken bij patiënten met persistent verlaagde 5-HIAZ waarden in de liquor (Van Praag en De Haan, 1980). Bij unipolaire depressies was de profylactische potentie van 5-HTP vergelijkbaar met die van lithium (Van Praag en De Haan, 1981).

Suïcidekans.

Er zijn aanwijzingen dat liquor 5-HIAZ bij vitale depressies niet alleen gerelateerd is aan recidieffrequentie, maar tevens aan de factor suicidaliteit (Banki e.m., 1981). Negatief gerelateerd: lage 5-HIAZ waarden correleerden met hoge suicidaliteit scores. Bovendien bleek de suïcidefrequentie in de '5-HT deficiënte' subgroep groter te zijn dan in de 'normo-serotonerge' (Asberg e.m. 1976b; Van Praag, 1981) met name die van gewelddadige suïcides (ophanging, polsdoorsnijding e.d.) (Träskman e.m. 1981). Tenslotte werd een groep van 119 patiënten die een suïcidepoging hadden ondernomen na een jaar heronderzocht. Van de '5-HT deficiënte' patiënten was 10% inmiddels door suïcide overleden; van de 'normoserotonerge' geen enkele (Träskman e.m. 1981).

Conclusie

Er zijn thans relatief sterke aanwijzingen dat binnen de groep van de vitale depressies een verlaagd 5-HIAZ niveau in de liquor een factor is die de kans vergroot op a) een recidief depressie en b) suïcide. Ergo deze variabele heeft prognostische betekenis, en zou een rol kunnen gaan spelen bij het opsporen van 'high-risk' gevallen. Aangenomen natuurlijk, dat deze waarnemingen bij onderzoek op meer uitgebreide schaal worden bevestigd.

Plasma-tryptofaan

Het enzym tryptofaan-hydroxylase, dat tryptofaan omzet in 5-HTP is onverzadigd. Dit heeft tot gevolg dat deze omzetting toeneemt

wanneer de beschikbare hoeveelheid tryptofaan toeneemt. Het aanbod van tryptofaan is een belangrijke regulerende factor bij de synthese van 5-HT. De hoeveelheid tryptofaan die naar de hersenen wordt getransporteerd is afhankelijk van twee grootheden. Zij is recht evenredig met de plasmaconcentratie van (vrij) tryptofaan en omgekeerd evenredig met die van de aminozuren die het transportmechanisme naar de hersenen met tryptofaan delen. Hoe groter die ratio, hoe groter het tryptofaantransport naar de hersenen en omgekeerd (overzicht bij Young and Sourkes, 1977).

Volgens Møller e.m. (1980) komt binnen de groep van de 'endogene depressies' een subgroep voor met verlaagde ratio tryptofaan / 'competing aminoacids' in het plasma. De absolute concentratie van totaal en vrij tryptofaan was normaal. Men mag aannemen dat bij deze patiënten in de hersenen een relatief tekort aan tryptofaan en daarmee aan 5-HT bestaat. De concentratie van 5-HIAZ in de liquor werd overigens niet bepaald.

De groep met de lage ratio reageerde gunstig op orale toediening van l-tryptofaan; in de groep met normale ratio was de respons minimaal.

Conclusie

De waarnemingen van Møller e.m. zijn veelbelovend, wetenschappelijk – de verlaagde ratio tryptofaan / 'competing aminoacids' zou een oorzaak kunnen zijn van de verlaagde 5-HT turnover in hersenen – maar ook praktisch. De genoemde ratio zou het wellicht mogelijk maken het '5-HT deficiënte subtype' van vitale depressie met behulp van een perifere variabele op te sporen. De goede respons van patiënten met lage ratio op de 5-HT precursor l-tryptofaan maakt deze gedachtengang aannemelijk. Of deze variabele prognostische betekenis heeft is niet onderzocht.

Catecholaminen-stofwisseling

MHPG in de urine

MHPG is de voornaamste metaboliet van NA in het CZS; vanilylmandelzuur (VMA) is, kwantitatief, van ondergeschikt belang. In de periferie ligt die verhouding omgekeerd. De gemiddelde bijdrage van het CZS aan de totale hoeveelheid MHPG die met de urine wordt uitgescheiden wordt geschat op 63% (Maas e.m., 1979). Om deze reden, wordt de renale MHPG uitscheiding beschouwd een (grote) maat te zijn voor de NA stofwisseling in het CZS.

De eerste studies naar de renale uitscheiding van MHPG bij depressies maakten melding van een verlaagde gemiddelde excretie van deze metaboliet in een heterogene groep depressieve patiënten (o.m. Maas e.m. 1968). Dit zou een aanwijzing kunnen zijn dat de turnover van NA in het CZS verlaagd is. Deze waarneming is zowel bevestigd als weersproken (overzicht bij Goodwin en Potter, 1979). Een mogelijke oorzaak van deze discrepantie kan de omstandigheid zijn, dat de groep van de depressies in dit opzicht heterogeen is. Er bestaan enige aanwijzingen dat deze verklaring steek houdt. Zo stelden Goodwin en Post (1975) vast dat lage

MHPG uitscheiders zich ophopen binnen twee groepen: die der bipolaire depressies en die der schizo-affectieve psychosen. Deze waarnemingen zijn door anderen bevestigd (Schildkraut e.m. 1978, Edwards e.m. 1980). De MHPG uitscheiding was verlaagd ten opzichte van (a) een groep niet nader gedifferentieerde depressies, (b) een groep recidiverende niet-vitale depressies, (c) dezelfde patiënt in een manische fase en (d) een normale controlegroep (Goodwin en Post, 1975; Schildkraut e.m. 1978; Post e.m. 1977). Wanneer de bijdrage uit de periferie aan de renale MHPG excretie wordt onderdrukt met behulp van carbidopa, een perifere decarboxylase remmer, dan scheiden bipolair depressieve patiënten minder MHPG uit dan normale controles (Garfinkel e.m. 1977). Dit ondersteunt de conclusie, dat de verlaagde renale MHPG excretie berust op een verlaagde centrale NA turnover.

Dit alles neemt niet weg dat nog steeds onzekerheid bestaat over de mate van betrouwbaarheid van de renale MHPG excretie als index van centrale NA turnover. De invloed van factoren als lichamelijke activiteit, voeding, mate van gespannenheid op de MHPG excretie staat niet vast. Wel wijst het gros van de gegevens erop dat deze invloed niet zeer groot is en het bovengenoemde verschijnsel vermoedelijk niet kan verklaren (overzicht bij Hollister e.m. 1980). Voorts moet worden aangetekend dat de MHPG excretie individueel van dag tot dag varieert. Op individuele, eenmalige waarnemingen kan men derhalve weinig staat maken. Tenslotte is onlangs aangevochten dat renaal uitgescheiden MHPG grotendeels van centrale herkomst zou zijn (Blomberg e.m., 1980).

Renale MHPG excretie: therapeutische betekenis

Maas e.m. (1972) vonden, dat patiënten die gunstig reageerden op imipramine of desipramine voor de behandeling minder MHPG met de urine uitscheidten ($< 900 \mu\text{g}$ MHPG per 1 g kreatinine) dan non-responders ($> 1350 \mu\text{g}$ MHPG/g kreatinine). Ten aanzien van de respons op amitriptyline zou de verhouding omgekeerd liggen (Schildkraut e.m. 1973). Responders scheidden voor de behandeling meer dan $1590 \mu\text{g}$ MHPG/g kreatinine uit; patiënten met geringere excretie verbeterden niet. Beckman en Goodwin (1975) bevestigden deze gegevens. Imipramine-responders, zo vonden zij, scheidden per 24 uur $1100 \mu\text{g}$ MHPG uit, amitriptyline-responders $2170 \mu\text{g}$. De aard van de depressies werd in dit onderzoek niet nader gepreciseerd.

Imipramine potentieert NA sterker dan 5-HT; het omgekeerde geldt voor amitriptyline. Desipramine potentieert NA selectief. De volgende constructie is denkbaar: lage MHPG-uitscheiders reageren goed op imipramine en desipramine omdat ze NA-deficiënt zijn, hoge MHPG uitgescheiders beter op amitriptyline omdat ze mogelijk 5-HT deficiënt zijn. Laatstgenoemde mogelijkheid is niet uit de lucht gegrepen: bij patiënten met hoge renale MHPG excretie werd in de liquor een lage 5-HIAZ concentratie gevonden en vice versa (Goodwin et al, 1978). Deze gegevens steunen de hypothese dat er binnen de groep der vitale depressies 2 pathogenetisch

verschillende subtypen bestaan: één overwegend NA-deficiënt, de ander overwegend 5-HT-deficiënt (Maas, 1975). De draagkracht van dit argument is overigens niet groot, omdat imipramine en amitriptyline ten aanzien van hun invloed op de centrale MA weinig selectief zijn.

Modai e.m. (1979) onderzochten de amitriptyline/MHPG relatie bij lijdende aan uni- en bipolaire depressies. Ook zij vonden dat amitriptyline-responders voor de behandeling meer MHPG uitscheidde dan non-responders. Hetzelfde type patiënten werd door Hollister e.m. (1980) onderzocht, waarbij een veel selectiever antidepressivum werd gebruikt: nortriptyline. Het potentieert NA sterk, 5-HT praktisch niet. Behandelingresultaat en MHPG excretie correleerden niet. Wanneer een bimodale verdeling werd geforceerd door de 6 laagste MHPG uitscheiders met de 6 hoogste te vergelijken, werd wél een verschil gevonden. De eerste groep verbeterde meer dan de tweede.

Renale MHPG excretie: conclusies

Het is aannemelijk dat (a) de renale MHPG excretie enige informatie verschaft over het centrale NA metabolisme; (b) binnen de groep der depressies, patiënten voorkomen met verlaagde MHPG excretie in de urine; (c) de meeste van hen binnen de groep der bipolaire en schizo-affectieve patiënten worden gevonden, maar (d) dat dit verschijnsel niet exclusief is en ook bij andere depressie-typen voorkomt. Het uitscheidingsniveau van MHPG in de urine lijkt enige predictieve waarde te hebben voor de therapeutische effectiviteit van meer 5-HT resp. meer NA-potentierende antidepressiva.

Deze (voorlopige) conclusies zijn gegrond op gemiddelden in relatief grote groepen depressieve patiënten. Over de waarde van de MHPG bepaling bij de individuele patiënt is nog geen uitspraak mogelijk. Aangezien de MHPG excretie per individu nogal varieert is er in deze geen reden voor hooggespannen verwachtingen. Dit geldt te meer daar relatief gemakkelijk te standaardiseren factoren als motorische activiteit en voeding aan deze variabiliteit maar weinig schijnen bij te dragen. Het verzamelen van 24 uren urine, ten slotte is een belasting voor staf en patiënt en beperkt de praktische bruikbaarheid van de test. Of de MHPG excretie over kortere periodes diagnostisch bruikbare informatie verschaft is niet onderzocht.

Er zijn geen gegevens over de vraag of deze bepaling prognostische informatie bevat.

MHPG niveau in de liquor

Over de vraag of de MHPG concentratie in de liquor bij depressies verlaagd kan zijn, bestaat geen eenstemmigheid (overzicht bij Schildkraut, 1978). Debet hieraan is vermoedelijk: onzorgvuldige of ongelijksoortige depressieclassificatie.

De concentraties van MHPG in urine en liquor zijn voorts niet gecorreleerd (Shaw e.m. 1973), hetgeen niet strookt met de opvat-

ting dat de renale MHPG excretie een index is voor de NA afbraak (MHPG productie) in het CZS. Een mogelijke verklaring is deze. De basale MHPG concentratie in de liquor geeft een moment opname van de centrale NA afbraak, de renale MHPG excretie een soort geïntegreerde maat over 24 uur. Het transport van het MHPG uit het CZS is voorts niet probenecid-gevoelig. Er is geen remmer van dit transportsysteem bekend. Het is derhalve niet mogelijk de MHPG productie over langere tijd via het liquor-'venster' te bestuderen.

Conclusie.

Het is onduidelijk of de liquor-MHPG bij depressies af kan wijken van de norm. De eventuele betekenis van deze variabele voor (a) de keuze van een antidepressivum en (b) de prognose van de depressie, is niet onderzocht.

HVZ concentratie in de liquor

Bij depressies gepaard gaande met remming van motoriek en initiatief is de HVZ accumulatie in de liquor na probenecid verlaagd (Van Praag en Korf, 1971; Banki, 1977). Dit verschijnsel wijst op een verlaagde DA turnover in het CZS. Het doet zich ook bij de ziekte van Parkinson voor.

Van verschillende stoffen met DA-potentiërende werking is bij depressies een therapeutisch effect vastgesteld, in dien zin, dat de patiënt erdoor geactiveerd werd. Dit geldt voor de DA-precursor L-DOPA (Goodwin et al, 1970, Van Praag, 1974) en voor piribedil, een postsynaptische DA agonist (Post e.m. 1978). De invloed van deze stoffen op de stemming is gering. Hun activerende werking is het sterkst uitgesproken bij patiënten met deficiënte HVZ accumulatie na probenecid. Het therapeutische effect van het antidepressivum nomifensine is eveneens negatief gecorreleerd met het HVZ niveau in de liquor na probenecid (Van Scheyen e.m. 1977). Dit middel beïnvloedt de stemming wel. Mogelijk omdat het behalve DA ook NA potentieert.

Verlaging van liquor-HVZ-concentratie is syndroom-afhankelijk: het niveau herstelt zich met het wijken van de depressie. Het is derhalve niet waarschijnlijk dat dit verschijnsel prognostische betekenis heeft. Onderzocht is dit overigens niet.

Conclusie.

Het verschijnsel remming is bij depressies gecorreleerd met verlaagde HVZ accumulatie na probenecid. Het zijn deze patiënten die van DA-potentiërende stoffen een activerende werking onder vinden. De meeste antidepressiva hebben weinig invloed op het DA systeem. Wanneer een depressieve patiënt door de gebruikelijke antidepressiva onvoldoende wordt geactiveerd, kan toevoeging van een DA-potentiator worden overwogen. Potentiële responders zouden wellicht via HVZ bepaling in de liquor kunnen worden opgespoord. In deze zin is de test echter nog niet gebruikt. Naar de eventuele prognostische waarde ervan is evenmin onderzoek verricht.

Discussie

De conclusie is gerechtvaardigd, dat bij depressies stoornissen kunnen voorkomen in de centrale MA stofwisseling. Deze stoornissen zijn geconcentreerd in de groep der vitale depressies en, in mindere mate, in die der schizo-affectieve psychosen met sterk depressieve (melancholische) 'lading' (Van Praag, 1981). MA stoornissen zijn kenmerkend voor een *gedeelte* van deze populaties. Het MA onderzoek vormt hiermee de grondslag van het concept van de biochemische classificeerbaarheid van de (vitale) depressies (Van Praag en Korf, 1971). Met andere woorden behalve de klassieke indelingscriteria: verschijningsvorm, etiologie en verloop, zou ook het criterium pathogenese in deze groep met vrucht toepasbaar zijn.

Wat is de huidige stand van zaken in de pathogenetische depressie diagnostiek? Twee variabelen beloven het meest: 5-HIAZ concentratie in de liquor en renale excretie van MHPG. Het laat zich aanzien dat liquor-5-HIAZ predictieve waarde heeft, zowel ten aanzien van de keuze van een antidepressivum als voor de prognose van de depressie, in termen van recidief- en suïcidekans. Praktische problemen, verband houdende met de lumbale punctie staan toepassing van dit onderzoek op grote schaal echter in de weg. Perifeer meetbare indices voor de centrale 5-HT huishouding zouden daarom belangrijk zijn. In principe staan hiertoe een aantal wegen open. In de eerste plaats de *hormonale* weg: meting van de plasmaconcentratie van hypofysehormonen waarvan de afgifte (mede) onder serotonerge controle staat. Plasma prolactin als maat voor de activiteit in het (tubero-infundibulaire) DA systeem is van deze strategie het beste voorbeeld. De resultaten met deze strategie verkregen ten aanzien van het 5-HT systeem, zijn tot dusverre echter niet bemoedigend (Westenberg e.m. 1981).

Als tweede mogelijkheid valt te noemen, meting van de *ratio tryptofaan/competing aminoacids* in plasma. Bij een deel van de vitaal depressieve patiënten is deze ratio verlaagd (Møller e.m. 1980). Mocht blijken dat het deze patiënten zijn bij wie de liquor 5-HIAZ verlaagd is, dan zou de '5-HT deficiënte' subgroep met een perifere grootheid te identificeren zijn (zie ook de paragraaf Plasma-tryptofaan).

Ten slotte wijs ik op een zeer recente ontwikkeling: de ontdekking van bindingsplaatsen voor imipramine in de hersenen, vermoedelijk met het karakter van receptoren (overzicht bij Langer en Briley, 1981). Een receptor is een bindingsplaats die de farmacologische werkingen van een stof medieert. De dichtheid van de imipramine bindingsplaatsen loopt parallel met de concentratie van 5-HT. Het vermoeden bestaat dat zij deel uitmaken van het opnamesysteem van 5-HT in de zenuwcel. Deze bindingsplaatsen zijn behalve in de hersenen ook in bloedplaatjes aangetroffen. Hun eigenschappen zijn identiek, hetgeen de mogelijkheid biedt de centrale bindingsplaatsen perifeer te onderzoeken.

Onlangs is bij depressieve patiënten een verminderde dichtheid

van imipramine bindingsplaatsen in de bloedplaatjes gevonden (Briley e.m. 1980). Nog niet onderzocht is, of dit fenomeen correleert met andere biochemische indicatoren voor een gestoorde 5-HT stofwisseling. In principe mag echter in de imipramine bindingsplaatsen op bloedplaatjes een 'venster' op de centrale 5-HT huishouding worden gezien.

De renale MHPG excretie is de tweede grootheid met vermoedelijk predictieve waarde ten aanzien van de behandeling van depressies, althans wanneer men groepen vergelijkt. De waarde van deze bepaling voor de individuele patiënt dient nader te worden onderzocht. Oo deze methode heeft praktische bezwaren, namelijk die gelegen in het consciëntieus verzamelen van 24-uurs urine. Het zou derhalve de moeite lonen na te gaan of de bepaling van plasma MHPG een bruikbaar alternatief kan vormen. De eerste gegevens dienaangaande zijn bemoedigend (Sweeney e.m., 1980).

Het hormonale 'venster' lijkt mogelijkheden te bieden voor onderzoek in de periferie van de centrale NA stofwisseling. Ik denk hierbij in het bijzonder aan de dexamethason belastingstest. Dit type onderzoek zal in deel II van dit artikel worden besproken.

Tabel 1: Voorlopige conclusies over de predictieve waarde van enige variabelen de centrale MA huishouding betreffende, voor de behandeling en het verloop van (vitale) depressies

	afwijkend bij depressies	predictieve waarde ten aanzien van behandeling prognose	
<i>5-HT systeem</i>			
5-HIAZ in liquor	+	+	+
Ratio tryptofaan/ 'competing aminoacids'	+	+	?
Imipramine bindingsplaatsen in bloedplaatjes	+	?	?
<i>NA systeem</i>			
MHPG in urine	+	+	?
MHPG in liquor	±	?	?
<i>DA systeem</i>			
HVZ in liquor	+	+	?

+ : ja; ± : onzeker; ? : niet onderzocht.

Literatuur

- Asberg, M., Bertilsson, L., Tuck, D., Cronholm, B., Sjöqvist, F., (1972) Indolamine metabolites in the cerebrospinal fluid of depressed patients before and during treatment with nortriptyline. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 14, 277-286.
- Asberg, M., Thorén, P., Träskman, Bertilsson, L., Ringberger, V., (1976a) 'Serotonin depression': a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*, 191, 478-480.
- Asberg, M., Träskman, L., Thorén, P., (1976b) 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 1193-1197.

- Banki, C. M., (1977) Correlation between cerebrospinal fluid amine metabolites and psychomotor activity in affective disorders. *J. Neurochem.*, 28, 255-257.
- Banki, C. M., Molnar, G., Vojnik, M., (1981) Cerebrospinal fluid amine metabolites, tryptophan and clinical parameters in depression. II. Actual psychopathological symptoms. *J. Affect. Disor.* 3, 91-99.
- Beckman, H., Goodwin, F. K., (1975) Antidepressant response to tricyclics and urinary MHPG in unipolar patients: Clinical response to imipramine or amitriptyline. *Arch. Gen. Psychiat.*, 32, 17-21.
- Berger, P. A., Faull, K. F., Kilkowsky, J., Andersen, P. J., Kraemer, H., Davis, K. L., Barchas, J. D., (1980). CSF monoamine metabolites in depression and schizophrenia. *Am. J. Psychiat.*, 137, 174-181.
- Blombery, P. A., Kopin, I. J., Gordon, E. K., Markey, S. P., Ebert, M. H., (1980) Conversion of MHPG to vanillylmandelic acid. *Arch. Gen. Psychiat.*, 37, 1095-1098.
- Briley, M. S., Langer, S. Z., Raisman, R., Sechter, D., Zarifian, E., (1980) Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science*, 209, 303-305.
- Edwards, D. J., Spiker, D. G., Neil, J. F., Kupfer, D. J., Rizk, M., (1980). MHPG excretion in depression. *Psychiat. Res.*, 2, 295-305.
- Garfinkel, P. E., Warsh, J. J., Stancer, H. C., Godse, D. D., (1977) CNS monoamine metabolism in bipolar affective disorder. *Arch. Gen. Psychiat.*, 34, 735-739.
- Goodwin, F. K., Brodie, H. K. H., Murphy, D. Z., Bunney, W. E., (1970) L-DOPA, catecholamines and behavior: a clinical and biochemical study in depressed patients. *Biol. Psychiat.*, 2, 341-366.
- Goodwin, F. K., Post, R. M., (1975) Studies of amine metabolites in affective disorders and schizophrenia: A comparative analysis. In: Freedman D. X. (ed.) *Biology of the Major Psychoses: A Comparative Analysis*. Raven Press, New York.
- Goodwin, F. K., Cowdry, R. W., Webster, M. H., (1978). Predictors of drug response in the affective disorders: toward and integrated approach. In: *Psychopharmacology: A generation of progress*, M. A. Lipton, A. DiMascio, K. F. Killam (eds.) Raven Press, New York.
- Goodwin, F. K., Potter, W. Z., (1979) Norepinephrine metabolite studies in affective illness. In: E. Usdin, I. J. Kopin, J. Barchas (eds.) *Catecholamines: Basic and clinical frontiers*, 2, Pergamon Press, New York.
- Hollister, L. E., Davis, K. L., Berger, P. A., (1980) Subtypes of depression based on excretion of MHPG and response to nortriptyline. *Arch. Gen. Psychiat.*, 37, 1107-1110.
- Jori, A., Dolfini, E., Casati, C., Argenta, G.: Effect of ECT and imipramine treatment on the concentration of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) and homovanillic acid (HVA) in the cerebrospinal fluid of depressed patients. *Psychopharmacol.* 44, 87-90.
- Langer, S. Z., Briley, M., (1981) High-affinity 3H-imipramine binding: a new biological tool for studies in depression. *Trends in Neuroscience*, 4, 28-31.
- Maas, J. W., Fawcett, J., Dekirmenjian, H., (1968) 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) excretion in depressive patients. *Arch. Gen. Psychiat.*, 19, 129-134.
- Maas, J. W., Fawcett, J. A., Dekirmenjian H., (1972) Catecholamine metabolism, depressive illness, and drug response. *Arch. Gen. Psychiat.*, 26, 252-262.
- Maas, J. W., (1975) Biogenic amines and depression: Biochemical and pharmacological separation of two types of depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 32, 1357-1361.
- Maas, J. W., Hattox, S. E., Green, N. M., Landis, D. H. (1979) 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol production by human brain in vivo. *Science*, 205, 1025-1027.

- Modai, I., Apter, A., Golomb, M., Wijsenbeek, H., (1979) Response to amitriptyline and urinary MHPG in bipolar depressive patients. *Neuropsychobiology*, 5, 181-184.
- Møller, S. E., Kirk, L., Honoré, P., (1980) Relationship between plasma ratio of tryptophan to competing amino acids and the response to l-tryptophan treatment in endogenously depressed patients. *J. Affect. Disorders*, 2, 47-59.
- Post, R. M., Gordon, E. K., Goodwin, F. K., Bunney, W. E., (1973) Central norepinephrine metabolism in affective illness: MHPG in the cerebrospinal fluid. *Science*, 179, 1002-1003.
- Post, R. M., Stoddard, F. J., Gillin, J. C., Buchsbaum, M. S., Runkle, D. C., Black, K. E., Bunney, W. E. jr. (1977) Alterations in motor activity, sleep and biochemistry in a cycling manic depressive patient. *Arch. Gen. Psychiat.*, 34, 470-477.
- Post, R. M., Gerner, R. H., Carman, J. L., Gillin, Ch., Jimerson, D. C., Goodwin, F. K., Bunney, W. E., (1978) Effects of a dopamine agonist pibredil in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.*, 35, 609-615.
- Praag, van H. M., (1969) The complementary aspects in the relation between biological and psychodynamic psychiatry. *Psychiat. Clin.* 2, 307-318.
- Praag, van H. M., Korf, J., (1971) Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacol.*, 19, 199-203.
- Praag, van H. M., (1971) The position of biological psychiatry among the psychiatric disciplines. *Compr. Psychiat.* 12, 1-7.
- Praag, van H. M., Korf, J., (1971) Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification? *Psychopharmacol.*, 19, 148-152.
- Praag, van H. M., Korf, J., Dols, L. C. W., Schut, T., (1972) A pilot study of the predictive value of the probenecid test in application of 5-hydroxytryptophan as antidepressant. *Psychopharmacol.*, 25, 14-21.
- Praag, van H. M., Burg, van den, W., Bos, E. R. H., Dols, L. C. W., (1974) 5-Hydroxytryptophan in combination with clomipramine in 'Therapy-resistant' depression. *Psychopharmacol.*, 38, 267-269.
- Praag, van H. M., (1974) Towards a biochemical typology of depression? *Pharmacopsychiat.* 7, 281-292.
- Praag, van H. M., (1976) Het diagnostiseren van depressies. *Ned. T. Geneesk.*, 120, 2274-2281.
- Praag, van H. M., (1977) Significance of biochemical parameters in the diagnosis, treatment and prevention of depressive disorders. *Biol. Psychiat.*, 12, 101-131.
- Praag, van H. M., (1977a) *Depression and schizophrenia*. A contribution on their chemical pathologies. Spectrum Publications, New York.
- Praag, van H. M., (1977b) Evidence of serotonin-deficient depression. *Neuropsychobiol.*, 3, 56-63.
- Praag, van H. M. (1979) Central serotonin: its relation to depression vulnerability and depression prophylaxis. In: *Biological Psychiatry Today*, J. Obiols, C. Ballús, E. Gonzalez Monclus, J. Pujol, (eds.) Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- Praag, van H. M., De Haan, S., (1979) Central serotonin metabolism and frequency of depression. *Psychiat. Res.*, 1, 219-224.
- Praag, van H. M., De Haan, S., (1980) Depression vulnerability and 5-hydroxytryptophan prophylaxis. *Psychiat. Res.*, 3, 75-83.
- Praag, van H. M., De Haan, S., (1981) Chemoprophylaxis of depressions. An attempt to compare lithium with 5-hydroxytryptophan. *Acta Psychiat. Scand. Suppl.*, 191-205.
- Praag, van H. M., (1981) Management of depression with serotonin precursors. *Biol. Psychiat.*, 16, 291-310.
- Praag, van H. M., (1982) Depression, suicide and serotonin metabolism in the brain. In: *The neurobiology of manic depressive illness*. R. M. Post, J. C. Ballenger

- (eds.) Williams and Wilkins, Baltimore.
- Scheyen, van J. D., Van Praag, H. M., Korf, J., (1977) A controlled study comparing nomifensine and clomipramine in unipolar depression, using the probenecid technique. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 4, 179S-184S.
- Schildkraut, J. J., (1973) Norepinephrine metabolites as biochemical criteria for classifying depressive disorders and predicting responses to treatment: Preliminary findings. *Am. J. Psychiat.*, 130, 695-699.
- Schildkraut, J. J., (1978) Current status of the catecholamine hypothesis of affective disorders. *Psychopharmacology: a generation of progress*, M. A. Lipton, A. DiMascio, K. F. Killam (eds.) Raven Press, New York.
- Schildkraut, J. J., Orsulak, P. J., LaBrie, R. A., Schatzberg, A. F., Gudeman, J. E., Cole, J. O., Rohde, W. A., (1978) Toward a biochemical classification of depressive disorders. I. Differences in urinary excretion of MHPG and other catecholamine metabolites in clinically defined subtypes of depressions. *Arch. Gen. Psychiat.* 35, 1436-1439.
- Sedvall, G., Fyrö, B., Gullberg, B., Nybäck, H., Wiesel, F. A., Wode-Helgodt, B., (1980) Relationships in healthy volunteers between concentration of monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and family history of psychiatric morbidity. *Brit. J. Psychiat.*, 136, 366-374.
- Shaw, D. M., O'Keefe, R., Macsweeney, D. A., Brooksbank, B. W. L., Noguera, R., Coppen, A., (1973), 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol in depression. *Psychol. Med.*, 3, 333-336.
- Sweeney, D. R., Leckman, J. F., Maas, J. W., Hattox, S., Henninger, G. R., (1980) Plasma free and conjugated MHPG in psychiatric patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 37, 1100-1103.
- Träskman, L., Asberg, M., Bertilsson, L., Cronholm, B., Mellström, B., Neckers, L. M., Sjöqvist, F., Thoren, P., Tybring, G., (1979) Plasma levels of chlorimipramine and its demethyl metabolite during treatment of depression. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 26, 600-610.
- Träskman, L., Asberg, M., Bertilsson, L., Sjöstrand, L., (1981) Monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and suicidal behavior. *Arch. Gen. Psychiat.* In press.
- Westenberg, H. G. M., Van Praag, H. M., De Jong, J. T. V. M., Thijssen, J. H. H., Schwarz, F., (1981) Postsynaptic serotonergic activity in depressive patients: evaluation of the neuroendocrine strategy. *Arch. Gen. Psychiat.* In press.
- Young, S. N., Sourkes, R. L., (1977) Tryptophan in the central nervous system: Regulation and significance. *Advanc. Neurochem.*, 2, 133-191.

II. Hormonale variabelen

De weg naar de hypofyse voorkwab

In de afgelopen decennium werden hormoonbepalingen ontwikkeld, gevoelig genoeg om in een kleine hoeveelheid bloed te worden toegepast. Het werd mogelijk over een beperkte tijdsperiode frequente metingen te verrichten. Zo werd een belangrijke potentiële foutenbron geëlimineerd, namelijk deze dat incidentele (b.v. stress-bepaalde) concentratieschommelingen of systematische (als gevolg van stoots-gewijze afgifte van het hormoon) werden gehouden voor afwijkingen inherent aan een bepaald ziektebeeld. Bovendien werd in deze periode bekend, dat monoaminerge (MA-erge) systemen betrokken zijn bij de regulatie van de afgifte van hypofysevoorkwabhormonen. Rechtstreeks verantwoordelijk voor deze afgifte zijn de z.g. releasing en inhibiting factors: peptidehormonen gevormd in de hypothalamus. De vorming van deze peptidehormonen wordt (mede) MA-erg gereguleerd. Dit betekent, dat meting van hypofysevoorkwabhormonen in het bloed een soort 'venster' verschaft op de activiteit van hypothalamische MA-erge systemen (overzicht bij Van Praag, 1978). Het fraaiste voorbeeld van deze strategie is de plasmabepaling van prolactine, waarmee gegevens kunnen worden verkregen over de activiteit van het tuberoinfundibulaire dopaminerge systeem.

Deze factoren droegen aanzienlijk bij tot de recente opbloei van het psycho- en neuroëocrinologische onderzoek. Heeft dit onderzoek tests opgeleverd met praktische betekenis voor de depressiediagnostiek en -prognostiek? Vooruitlopend op de conclusies: tests met onbetwistbare praktische waarde zijn er (nog?) niet. Tests die een hoog verwachtingsniveau rechtvaardigen zijn er wel. Ik zal ze hieronder bespreken.

Dexamethason belastingstest (DBT)

De CRF/ACTH/cortisol-'as' bij depressies

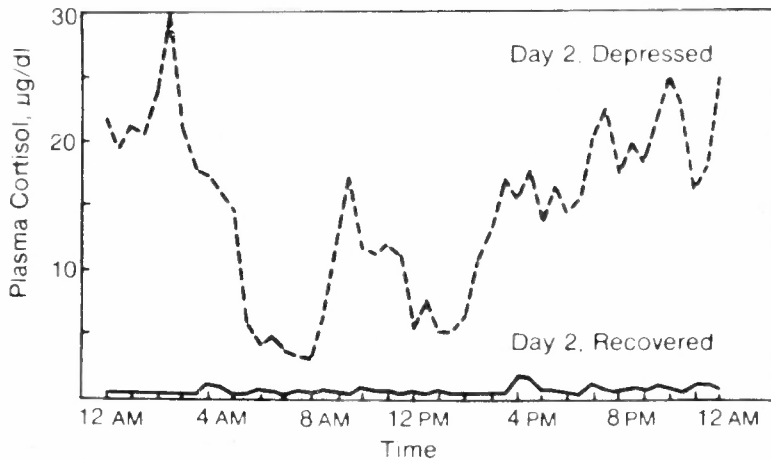
Circa 50% van de patiënten met vitale depressies vertoont hypersecretie van cortisol (Sachar e.m., 1973, 1980). De cortisolproductie is met name overvloedig in perioden waarin zij normaliter minimaal is: 's nachts en in de vroege ochtend. Het is onwaarschijnlijk

dat dit een stress-fenomeen is: de hypersecretie treedt ook op bij apathisch-depressieve patiënten, duurt voort tijdens (EEG-gecontroleerde) slaap; wordt niet opgeheven door anxiolytica, en treedt niet op bij normale individuen die onder stress staan of slaap-gedeprimeerd zijn (Sachar e.m. 1980).

Bij intacte bijniëren loopt de cortisolsecretie vrijwel parallel met die van ACTH. De produktie van ACTH wordt op zijn beurt gestuurd door de corticotropin releasing factor (CRF), geproduceerd in de hypothalamus. Dit in aanmerking genomen, noemde Sachar (1975) de overproduktie van cortisol een uiting van 'disinhibition of the hypothalamic cells secreting CRF'. Hij beschouwde het fenomeen als 'an intrinsic part of severe depressive illness'. Zoals gezegd treedt dit verschijnsel bij ongeveer de helft der vitaal depressieve patiënten op. De specificiteit ervan, de vraag of het ook bij andere categorieën patiënten voorkomt – depressieve dan wel niet-depressieve – is nog onvoldoende onderzocht.

Waarnemingen met de dexamethasonbelastingstest (DBT) wijzen in dezelfde richting (Carroll e.m., 1976, 1981). Dexamethason is een synthetisch corticosteroid dat de ACTH/cortisolproduktie remt via prikkeling van de cortisol ('feedback') receptoren in de hersenen. Het verlaagt het cortisolniveau in het plasma sterk, een effect dat 24 uur of langer aanhoudt. Bij een deel van de vitaal depressieve patiënten is dit suppressieve effect minder sterk. Zij 'ontsnappen' er eerder aan: plasmacortisol herstelt zich sneller dan normaal (Fig. 1). Depressieve patiënten met gestoorde DST vertonen tevens hypersecretie van cortisol, maar in de laatste categorie behoeft de DBT niet per se gestoord te zijn (Sachar e.m., 1980). 'Early escape' na dexamethasonbelasting wijst op overproduktie van ACTH en dit op zijn beurt op overproduktie van CRF, de verbinding die de hypofyse aanzet tot afgifte van ACTH.

De neuronale regulatie van CRF is gecompliceerd (Lal en Martin, 1980), maar het is wel zeker dat noradrenerge systemen een toni-



Figuur 1: Typische non-suppressor. Plasma cortisolwaarden bij een 58-jarige man lijdende aan een geremde depressie met bipolaire verloop, tijdens de depressie (---) en na herstel (—) (Carroll e.m., 1976)

sch-remmende invloed op de secretie van dit hormoon uitoefenen. Derhalve is hypofunctie van hypothalamische noradrenerge systemen een mogelijke verklaring van de ontremming van het CRF/ACTH/cortisolstelsel. Deze verklaring past binnen het raam van de MA hypothese inzake de pathogenese van vitale depressies (zie Deel I van dit artikel). Steun voor deze verklaring zou een correlatie zijn tussen gestoorde DBT en verlaagde renale MHPG secretie. Gelijktijdig onderzoek van beide variabelen is echter nog niet verricht.

Afwijkingen in de DBT bij depressies

Stoornissen in de DBT bij depressieve patiënten zijn door verschillende onderzoekers beschreven (overzicht bij Carroll, 1980a). Voor de diagnostische typering van hun patiënten gebruikten zij helaas echter verschillende terminologieën, zoals endogene depressie, primaire depressie en endogenomorfe depressie. Het is aannemelijk dat allen het oog hadden op het etiologisch specifieke syndroom van de vitale depressie, maar zeker is dit niet. Eén groep heeft tot dusverre bericht de waarnemingen van Carroll niet te hebben bevestigd (Holsboer e.m. 1980). Slechts een klein gedeelte van hun depressieve patiënten vertoonde een gestoorde DBT. Bovendien werd de stoornis veelvuldig bij andere categorieën patiënten vastgesteld. De oorzaak van deze discrepantie is onduidelijk. Het meest waarschijnlijk is dat in Duitsland andere diagnostische criteria gelden dan in Amerika.

Ik vermeld hieronder alleen de bevindingen van Carroll e.m. (1981). Deze groep heeft, als enige, de DBT in de afgelopen vier jaar *systematisch* onderzocht en hiermee een indrukwekkend stuk werk verricht.

Carroll's bevindingen met de DBT

Allereerst werd de procedure genormeerd. Om 23.30 uur wordt de proefpersoon per os belast met 1 mg dexamethason. De volgende dag wordt om 16.00 en eventueel ook om 23 uur bloed afgenomen voor bepaling van plasmacortisol. De test wordt als abnormaal beschouwd als de cortisolconcentratie in een of beide monsters hoger is dan 5 µg/dl. Met de bepaling van 16.00 uur wordt 78% van de 'non-suppressors' opgespoord; met bepaling van beide punten 98%. Bij poliklinische patiënten kan op praktische gronden eventueel met de middagbepaling worden volstaan.

Een gestoorde DBT werd gevonden in 67% van de patiënten met endogene depressie. In de terminologie van Carroll: de sensitiviteit van de test is 67%. Carrolls begrip endogene depressie komt nagenoeg overeen met dat van de vitale depressie. Er is kennelijk een subgroep die de stoornis niet vertoont. Bij ander psychiatrische categorieën (waaronder niet-vitale depressies) en bij normale proefpersonen werd slechts in 3 resp. 4% van de gevallen een afwijkende test gevonden. Met andere woorden de specificiteit van de test is ca. 96%. De kans dat een patiënt met een gestoorde DBT lijdt aan een vitale depressie – dat is de predictieve waarde (of

confidentie) van de test – is, aldus Carroll, zeer hoog: 95%, aangenomen natuurlijk dat bepaalde somatische afwijkingen zijn uitgesloten (Tabel 1).

Tabel 1: Diagnostische waarde van de dexamethason belastingstest bij vitale ('endogene') depressies (DST) (Naar Carroll, 1980a)

onderzoekers	sensitiviteit (%)	specificiteit (%)	PW+	PW-
Carroll e.m. (1976)	48	98	95	65
Carroll e.m. (1980)*	40	98	95	61
Brown e.m. (1979)	40	100	100	70
Schlesser e.m. (1979)	43	100	100	62
Totaal	43	99	98	64

Sensitiviteit: % patiënten met vitale depressie en positieve DBT.

Specificiteit: % personen niet lijdende aan vitale depressie met negatieve DBT.

P.W. + (predictieve waarde): % proefpersonen met positieve DBT dat lijdt aan vitale depressie.

P.W. -: % proefpersonen met negatieve DBT dat niet lijdt aan vitale depressie.

* In de publikatie van Carroll e.m. van 1981 geeft hij een sensitiviteit op van rond de 60%.

Therapeutische en prognostische waarde van de DBT

De therapeutische betekenis van de DBT is nog nauwelijks onderzocht. Interessant zijn in dit verband de voorlopige bevindingen van Brown e.m. (1980, 1981). Zij vonden dat patiënten met gestoorde DBT preferentieel reageren op tricyclische antidepressiva met overwegend NA-potentiërende werking en patiënten met normale DBT op 5-HT-potentiërende verbindingen. Eerstgenoemde waarneming is in overeenstemming met de hypothese dat de hyperfunctie van het CRF/ACTH/cortisolstelsel samenhangt met NA-erge hypofunctie. Het tweede gegeven zou er op kunnen wijzen, dat bij patiënten met ongestoorde DBT serotonerge systemen onderfunctioneren. Met deze hypothese in overeenstemming is de waarneming, dat een normale uitkomst van de DBT en verlaagde 5-HIAA waarden in de liquor gecorreleerd zijn (Carroll, 1980b). Brown en Shuey (1980) vonden voorts dat 'non-suppressors' beter op antidepressieve medicatie en electroshocktherapie reageren dan 'suppressors'. Aangezien allerhand antidepressiva werden gebruikt, laat dit onderzoek geen conclusies toe over de predictieve waarde van de DBT.

In het algemeen normaliseert zich de dexamethason respons geleidelijk, synchroon met het wijken van de depressie. Er zijn enige aanwijzingen dat patiënten die klinisch herstellen, maar bij wie de DBT gestoord blijft, een vergrote kans lopen op een spoedig recidief. Dat zou betekenen dat herstel van de DBT een gunstige prognose waarschijnlijk maakt, het persisteren van de abnormale respons een ongunstige (Goldberg, 1980; Greden e.m. 1980; Albalá e.m., 1980). De beschikbare gegevens zijn echter nog niet voldoende voor min of meer definitieve conclusies.

Conclusies

Een 'early escape' na dexamethason belasting lijkt met grote waarschijnlijkheid te wijzen op een vitale depressie (wanneer bepaalde lichamelijke ziekten zijn uitgesloten). Het verschijnsel doet zich slechts bij ca. 60% van de vitaal depressieve patiënten voor. Het steunt als zodanig het concept van de pathogenetische heterogeniteit van deze groep van depressieve ziektebeelden. Hieraan dient te worden toegevoegd dat het nog niet geheel uitgesloten is dat het verschijnsel specifiek is, in dien zin dat het meer bepaald wordt door de graad van angstige gespannenheid dan door de stemmingsdaling als zodanig.

Er zijn enige aanwijzingen dat de DBT ten aanzien van de in te stellen behandeling en van de prognose voorspellende waarde heeft, maar de beschikbare gegevens zijn nog niet voldoende om de praktische toepassing van de test te kunnen aanbevelen.

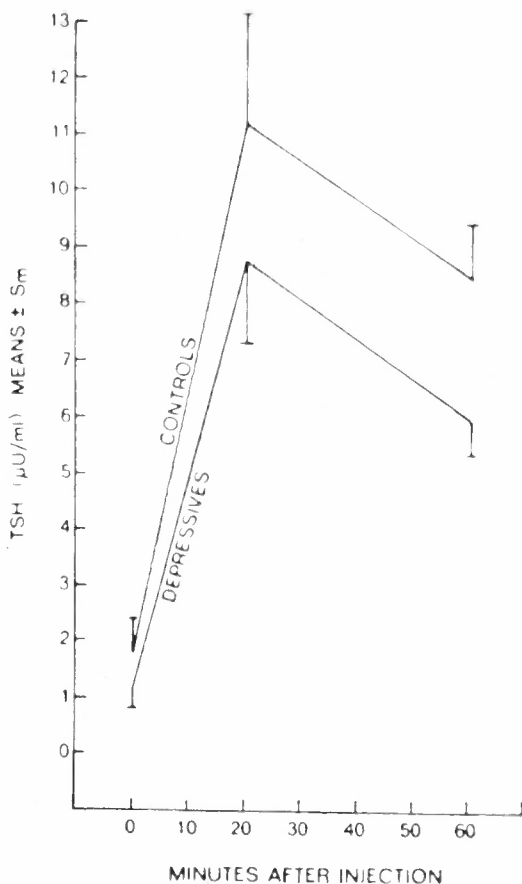
TSH respons op TRH

Afwijkingen bij depressieve patiënten

Het schildklierhormoon trijodothyronine (T3) potentieert het therapeutische effect van antidepressiva, mogelijk als gevolg van sensitisering van β -adrenergische (NA-erge) receptoren in de hersenen. Dit bracht Prange e.m. (1972) er toe thyrotropin releasing hormone (TRH) bij depressieve patiënten te beproeven. TRH is een hypothalamisch peptide dat de hypofyse stimuleert tot afgifte van thyroid stimulating hormone (TSH), een hormoon dat de schildklier aanzet tot verhoogde hormoonsecretie. Overigens bevordert TRH eveneens de afgifte van prolactine door de hypofysevoorkwab.

De waarde van TRH als antidepressivum is vermoedelijk minimaal (overzicht bij Van Praag en Verhoeven, 1980). Interessant was echter een nevenbevinding: Prange e.m. (1972) stelden vast, dat de toename van TSH in het bloed na i.v. injectie van TRH bij depressies subnormaal kan zijn. Deze waarneming is sindsdien herhaaldelijk bevestigd (overzicht bij Prange, 1977) (Fig. 2). Wordt TRH over langere tijd geïnfundeerd in plaats van geïnjiceerd, dan verdwijnt het verschil tussen depressieve patiënten en controles (Van den Burg e.m., 1975, 1976) (Fig. 3).

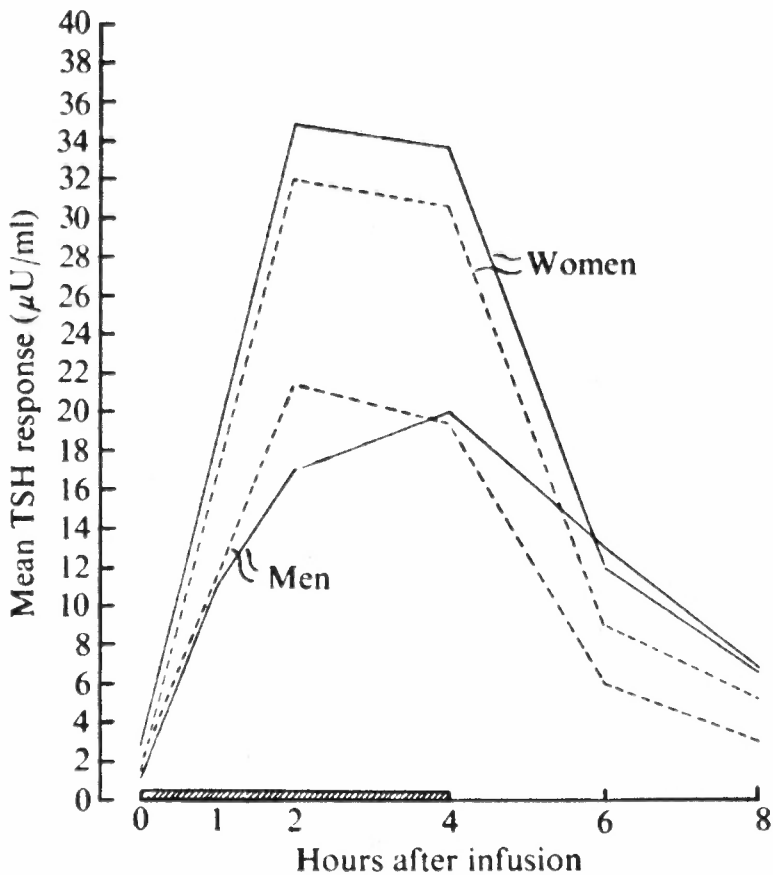
Ook ten aanzien van deze test is de groep van depressies heterogeen. Sommige patiënten vertonen een subnormale, andere een normale respons. Over de psychopathologische identiteit van de TSH-deficiënte groep bestaat echter geen eenstemmigheid. Zo wordt de gestoorde TSH respons volgens sommigen voornamelijk gevonden in de unipolaire groep (Sachar e.m., 1980; Gold e.m., 1980), volgens anderen zowel bij uni- als bipolaire patiënten (Linkowski e.m., 1981). Wel is duidelijk dat ook binnen een psychopathologisch min of meer homogene groep depressieve patiënten het verschijnsel niet homogeen verdeeld is. Bij unipolaire patiënten is het b.v. in ca. 50-60% van de gevallen waargenomen (Extein e.m. 1981; Sachar e.m. 1980).



Figuur 2: TSH respons na snelle i.v. injectie van 500 μg TRH. De gemiddelde toename van plasma TSH in een groep vitaal depressieve patiënten ($n=10$) is geringer dan in een controlegroep ($n=23$) (Van den Burg e.m. 1975).

Loosen en Prange (1980) toonden een negatieve correlatie aan tussen serum cortisol en TSH respons op TRH, zowel bij normale proefpersonen als depressieve patiënten. Zij opperden de mogelijkheid, dat de verminderde TSH respons het gevolg zou kunnen zijn van de verhoogde cortisolspiegels in het serum. Het is namelijk bekend dat farmacologische doses glucocorticosteroiden bij normale proefpersonen de TSH respons op TRH verminderen (Re e.m., 1976). Anderen vonden echter geen verband tussen TSH respons en serum cortisol (Kirkegaard en Carroll, 1980). Bovendien bleek het voorkomen van een gestoorde TRH test en een gestoorde DBT niet significant geassocieerd te zijn. Slechts bij 30% van de unipolaire patiënten met gestoorde TRH test resp. DBT kwamen beide stoornissen tezamen voor (Extein e.m., 1981). Met deze tests worden blijkbaar verschillende subgroepen geïdentificeerd.

Zoals gezegd stimuleert TRH de afgifte van TSH zowel als van prolactine. Ook de prolactine respons op TRH zou bij depressies verlaagd zijn (Mendlewicz e.m., 1980). Of bij deze patiënten ook



Figuur 3: TSH respons nadat 1000 µg TRH over een periode van 4 uur werd geïnfundieerd. De TSH respons in de depressiegroep verschilt niet van die in de controlegroep (Van den Burg e.m., 1976)

de TSH respons subnormaal is, is niet bekend.

Over de neuronale regulatie van de TRH secretie bestaat nog veel onzekerheid (Annunziato e.m. 1981). Waarschijnlijk is wel, dat noradrenerge systemen de TRH/TSH secretie bevorderen. In dit opzicht laat de subnormale TSH respons zich rijmen met de MA hypothese in zake depressies. De serotonerge invloed is onduidelijk. Gold e.m. (1977) vonden een negatief verband tussen 5-HIAZ in de liquor en TSH respons. Hoe lager de 5-HIAZ concentratie, hoe groter de TSH respons na TRH. Hiermee niet in overeenstemming zijn onze waarnemingen dat 5-HT precursors, die de hoeveelheid 5-HT beschikbaar in de hersenen aanzienlijk vergroten, geen duidelijke invloed hebben op serum TSH (Westenberg e.m., 1981).

Therapeutische en prognostische betekenis

Er zijn geen studies bekend die de TSH respons vóór behandeling correleren met behandelingsuitkomsten.

Wat betreft de mogelijke prognostische betekenis van deze test zijn de gegevens schaars en niet eenduidig. Sachar e.m. (1980) toonden

aan, dat bij een gedeelte van de patiënten, na klinisch herstel, de gestoorde TSH respons voortbestaat. Volgens Kirkegaard en Smith (1978) en Kirkegaard en Carroll (1980) is het persisteren van de afwijking een teken van onvolkomen herstel met een grote kans op een spoedig recidief. Gestoorde TSH respons zou een indicatie zijn de antidepressieve behandeling voort te zetten. Een interessante bevinding, maar alles bijeengenomen bezitten de beschikbare gegevens nog onvoldoende draagkracht om de TRH test in het diagnostische arsenaal op te nemen.

Conclusies

De TSH respons op TRH kan bij depressieve patiënten gestoord zijn. Over de vraag voor welke subgroep dit karakteristiek is, bestaat nog geen eenstemmigheid. Veelbelovend lijken de aanwijzingen dat de test prognostische betekenis heeft: de test zou gestoord blijven bij patiënten met grote recidiefkans op korte termijn. De gegevens dienaangaande behoeven echter bevestiging en aanvulling alvorens eventueel tot praktische toepassing kan worden besloten.

Groeihormoon responsies

Afwijkingen bij depressieve patiënten

De basale groeihormoon (GH) secretie vertoont spontane rythmiciteit: 6-7 'bursts' per 24 uur bij jong volwassenen, met een neiging tot afnemende frequentie bij toenemende leeftijd. Bovendien is de GH secretie labiel; zij wordt beïnvloed door talrijke incidentele factoren, zoals psychologische prikkels; lichamelijke inspanning; metabole stimuli als hypoglycaemie; bepaalde aminozuren en hormonen (overzicht bij Brown e.m. 1978). Wat betreft de hormonale invloeden moet met name de stimulerende werking van oestrogenen worden vermeld. Hierdoor wisselt het basale GH niveau in het plasma met de fase van de menstruele cyclus en lopen de basale GH waarden pre- en postmenopausaal sterk uiteen. Bij het depressie-onderzoek is met deze factor niet altijd rekening gehouden. Het best onderzocht bij deze groep is de GH respons op insuline. Het staat wel vast dat deze respons bij 'endogene depressies' verlaagd kan zijn (Gruen e.m., 1975). Bij welk percentage van de patiënten dit het geval is, is niet duidelijk. Ook de specificiteit van het verschijnsel is onvoldoende onderzocht. Er is één publikatie die vermeldt dat ook bij kinderen vóór de puberteit met 'major endogenous depression' deze respons verlaagd kan zijn (Puig-Antich e.m., 1981).

Volgens Maeda e.m. (1975) brengt TRH bij depressieve patiënten secretie van GH teweeg, hetgeen bij normale proefpersonen niet het geval is. Linkowski e.m. (1980) konden deze waarneming echter niet bevestigen.

De GH secretie wordt door dopaminerge (DA-erge) en noradrenerge (NA-erge) systemen gestimuleerd (Lal en Martin 1980). Dienovereenkomstig neemt onder invloed van DA-potentiërende

farmaca als levodopa en apomorfine de GH spiegel in het plasma toe. Er zijn geen aanwijzingen dat de respons op deze farmaca bij depressies afwijkt van de norm (Gold e.m. 1976). Depressieve patiënten vertonen op d-amfetamine een subnormale respons (Langer e.m. 1976). Amfetamine heeft zowel een DA- als een NA-potentiërende werkingscomponent. Mogelijk is een deficiënt functionerend NA-systeem bij depressies verantwoordelijk voor het verschil in respons. Hiervoor pleit, dat depressieve patiënten ook op desipramine – een zuiver NA potentiërend antidepressivum – een deficiënte GH respons vertonen (Laakman, 1980). Het betreft in al deze gevallen waarnemingen uit een enkel instituut bij kleine aantallen patiënten. Zij behoeven derhalve bevestiging en diagnostische precisering.

Therapeutische en prognostische betekenis

Er zijn geen studies verschenen over de mogelijke betekenis van GH responsies voor de keuze van een bepaald antidepressivum. Volgens Endo e.m. (1974) herstelt de GH respons op insuline zich na klinisch herstel van de patiënt. Verdere studies over de mogelijke prognostische waarde van deze test zijn niet verricht.

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat de GH respons op bepaalde stimuli, met name insuline en d-amfetamine, bij depressies subnormaal kan zijn. Het aantal waarnemingen is nog te klein voor uitspraken over (a) de specificiteit van het verschijnsel, (b) de frequentie ervan binnen de groep der vitale depressies en (c) de mogelijke betekenis voor behandeling en prognose.

Discussie

Dit artikel geeft geen uitputtend overzicht van de hormonale stoornissen bij (vitale) depressies. Ik beperkte me tot stoornissen met mogelijk diagnostische waarde; waarde dus voor de keuze van een bepaald antidepressivum en voor het stellen van een prognose (Tabel 2). De beschreven stoornissen wijzen op hypothalamische functiestoornissen. Alle laten zich onder de noemer brengen van gestoorde MA-erge functies. De enige verklaringsmodus is dit overigens allerminst. Dit neemt niet weg dat zij de MA hypothese als zodanig steun bieden.

Hormonale functiestoornissen worden maar bij een deel van de depressieve patiënten aangetroffen. Zij lijken zich op te hopen in een subgroep van de vitale depressies. Daarmee bieden zij steun aan het concept van de pathogenetische heterogeniteit van de groep van de vitale depressies (Van Praag en Korf, 1971). Overigens is het niet zeker of de term vitale depressie voor deze groep wel de juiste omschrijving is. Ongelukkig genoeg gebruiken verschillende auteurs namelijk verschillende classificatiesystemen en verschillende terminologieën. Evenmin bestaat er zekerheid over of de beschreven stoornissen buiten de groep van de depressies ont-

Tabel 2: Voorlopige conclusies over de predictieve waarde van enige hormonale variabelen voor de behandeling en het verloop van (vitale) depressies

	afwijkend bij depressies	predictieve waarde ten aanzien van behandeling prognose	
Dexamethason belastingstest (DBT)	+	±	±
TRH belastingstest	+	?	±
Groeihormoonrespons op:			
insuline	+	?	±
amfetamine	+	?	?

+; ja; ±: onzeker; ?: niet onderzocht

breken. Voor de DBT zijn de gegevens hierover niet eensluidend, bij de andere tests is dit nog nauwelijks onderzocht. Het onderzoek naar de specificiteit van de besproken verschijnselen mag dus bepaald niet als afgesloten worden beschouwd.

Wat de praktijk betreft: de besproken tests houden zeker beloften in, maar het empirisch fundament is nog te zwak om hun praktische toepassing nu al te rechtvaardigen. Toekomstig onderzoek moet dus, behalve op de vraag naar hun specificiteit, tevens gericht blijven op de vraag of de hormonale stoornissen in kwestie predicties toelaten over (a) de keuze van een antidepressivum en (b) het verloop van de depressie.

Literatuur

- Annunziato, L., Di Renzo, G., Quattrone, A., Schettini, G., Preziosi, P., (1981) Brain neurotransmitters regulating TRH producing neurons. *Pharmacol. Res. Comm.* 13, 1-10.
- Albala, A. A., Greden, J. F., (1980) Serial dexamethasone suppression tests (DST) in affective disorders. *Am. J. Psychiat.* 137, 383.
- Brown, G. M., Seggie, J. A., Chambers, J. W., Ettigi, P. G., (1978) Psychoendocrinology and growth hormone: a review. *Psychoneuroendocrinol.* 3, 131-153.
- Brown, W. A., Johnston, R., Mayfield, D., (1979) The 24-hour dexamethasone suppression test in a clinical setting: relationship to diagnosis, symptoms and response to treatment. *Am. J. Psychiat.*, 136, 543-547.
- Brown, W. A., Shuey, I., (1980) Response to dexamethasone and subtype of depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 37, 747-929.
- Brown, W. A., Haier, R. J., Qualls, C. B., (1980), Dexamethasone suppression test identifies subtypes of depression which respond to different antidepressants. *Lancet* I, 928-929.
- Brown, W. A., Qualls, C. B., (1981) Pituitary-adrenal disinhibition on depression: marker of a subtype with characteristic clinical features and response to treatment. *Psychiat. Res.* 4, 115-128
- Burg, van den, W., Van Praag, H. M., Bos, E. R. H., Van Zanten, A. K., Piers, D. A., Doorenbos, D. A., (1975) TRH as a possible quick-acting but shortlasting antidepressant. *Psychol. Med.*, 5, 404-412.
- Burg, van den W., Van Praag, H. M., Bos, E. R. H., Piers, D. A., Van Zanten, A.

- K., Doorenbos, D. A., (1976), TRH by slow continuous infusion: an antidepressant? *Psychol. Med.*, 6, 393-397.
- Carroll, B. J., Curtis, G. C., Mendels, J., (1976) Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 1039-1044; 1051-1058.
- Carroll, B. J., (1980a) Clinical application of neuroendocrine research in depression. In *Handbook of Biological Psychiatry*, H. M. van Praag, M. H. Lader, O. J. Rafaelsen, E. J. Sachar, (eds.) vol. 3, Marcel Dekker Inc. New York.
- Carroll, B. J., (1980b) Desinhibition of cortisol secretion in depression. Paper read at the 12th. Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Goteborg, 22-26 June.
- Carroll, B. J., Feinberg, M., Greden, J. F., Tarika, J., Albala, A. A., Haskett, R. F., James, N. M., Kronfol, Z., Lohr, N., Steiner, M., De Vigne, J. P., E. Young, (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 38, 15-22.
- Endo, M., Endo, J., Nishikubo, M., Yamaguchi, T., Hatotani, N., (1974) Endocrine studies in depression. In: *Psychoneuroendocrinol.* 22-31, N. Hatotani (ed.) S. Karger, Basel.
- Extein, I., Pottash, A. L. C., Gold, M. S., (1981) Relationship of thyrotropin-releasing hormone test and dexamethasone test abnormalities in unipolar depression. *Psychiat. Res.*, 4, 49-53.
- Gold, P. W., Goodwin, F. K., Wehr, T., Rebar, R., Sack, R., (1976) Growth hormone and prolactin responses to levodopa in affective illness. *Lancet* II, 1308-1309.
- Gold, P. W., Goodwin, F. K., Wehr, T., Rebar, R., (1977) Pituitary thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in affective illness: relationship to spinal fluid amine metabolites. *Am. J. Psychiat.*, 134, 1028-1031.
- Gold, M. S., Pottash, A. L. C., Ryan, N., Sweeney, D. R., Davies, R. K., Martin, D. M. (1980) TRH-induced TSH response in unipolar, bipolar, and secondary depressions: possible utility in clinical assessment and differential diagnosis. *Psychoneuroendocrinol.* 5, 147-155.
- Goldberg, I. K., (1980) Dexamethasone suppression test as indicator of safe withdrawal of antidepressant therapy. *Lancet* I, 376.
- Goodwin, F. K., Rubovits, R., Jimerson, D., Post, R. M., (1977) Serotonin and norepinephrine 'subgroups' in depression. *Sci. Proc. Am. Psychiat. Assoc.*, 130, 108.
- Greden, J. F., Albala, A. A., Haskett, R. F., James, N., Goodman, L., Steiner, M., Carroll, B. J. (1980). Normalization of dexamethasone suppression test: a laboratory index of recovery from endogenous depression. *Biol. Psychiat.*, 15, 449-458.
- Gruen, P. H., Sachar, E. J., Altman, N., Sassin, J., (1975) Growth hormone responses to hypoglycemia in post-menopausal depressed women. *Arch. Gen. Psychiat.*, 32, 31-33.
- Holsboer, F., Bender, W., Benkert, O., Klein, H. E., Schmauss, M., (1980) Diagnostic value of dexamethasone suppression test in depression. *Lancet* II, 706.
- Kirkegaard, C., Nørlem, N., Lauridsen, U. B., Bjørrem, N., (1975) Prognostic value of thyrotropin-releasing hormone stimulation test in endogenous depression. *Acta Psychiat. Scand.*, 52, 170-177.
- Kirkegaard, C., Smith, E., (1978) Continuation therapy in endogenous depression controlled by changes in the TRH stimulation test. *Psychol. Medic.* 8, 501-503.
- Kirkegaard, C., Carroll, B. J., (1980) Dissociation of TSH and adrenocortical disturbances in endogenous depression. *Psychiat. Res.*, 3, 253-264.
- Laakman, G., (1980) Beeinflussung der Hypophysen vorderlappen Hormonsekretion durch Antidepressiva bei gesunden Probanden. neurotisch und endogene

depressiven Patienten. *Nervenarzt*, 51, 725-732.

- Lal, S., Martin, J. B., (1980) Neuroanatomy and neuropharmacological regulation of neuroendocrine function. In: *Handbook of Biological Psychiatry*. Eds.: H. M. van Praag, M. H. Lader, O. J. Rafaelsen, E. J. Sachar, vol. 3, Marcel Dekker Inc. New York.
- Langer, G., Heinze, G., Reim, B., Matussek, N., (1976) Reduced growth hormone responses to amphetamine in 'endogenous' depressive patients. *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 1471-1477.
- Linkowski, P., Brauman, H., Mendlewicz, J., (1980) Growth hormone after TRH in women with depressive illness. *Brit. J. Psychiat.*, 137, 229-232.
- Linkowski, P., Brauman, H., Mendlewicz, J., (1981) Thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in unipolar and bipolar affective illness. *J. Affect. Disord.*, 3, 9-16.
- Loosen, P. T., Prange, A. J., (1980) Thyrotropin releasing hormone (TRH): a useful tool for psychoneuroendocrine investigation. *Psychoneuroendocrinol.* 5, 63-80.
- Maeda, K., Kato, Y., Ohgo, S., Chihara, K., Yoshimoto, Y., Yamaguchi, N., Kuromaru, S., Imura, H., (1975) Growth hormone and prolactin release after injection of thyrotropin-releasing hormone in patients with depression. *J. Clin. Endocr. Metab.* 40, 501-505.
- Martin, J. B., Reichlin, S., Brown, G. M. (1977) *Clinical neuroendocrinology*. F. A. Davis, Philadelphia.
- Mendlewicz, J., Linkowski, P., Brauman, H., (1980) Reduced prolactin release after thyrotropin releasing hormone in manic depression. *New Eng. Journ. Med.* 302, 1091-1092.
- Praag, van H. M., Korf, J., (1971) Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification? *Psychopharmacologia*, 19, 148-152.
- Praag, van H. M., (1978) Neuroendocrine disorders in depressions and their significance for the monoamine hypothesis of depression. *Acta psychiat. scand.* 57, 389-404.
- Praag, van H. M., Verhoeven, W. M. A. (1980) Neuropeptides. A new dimension in biological psychiatry. In: E. Usdin, T. C. Sourkes, M. B. H. Youdim (eds.) *Enzymes and neurotransmitters in mental disease*. John Wiley, New York.
- Prange, A. J., Wilson, I. C., Lara, P. P., Alltop, L. B., Breese, G. R., (1972) Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression. *Lancet II*, 999-1002.
- Prange, A. J. Jr. (1977) Patterns of pituitary responses to thyrotropin releasing hormone in depressed patients: A review. In: *Phenomenology and Treatment of Depression*, W. E. Fann, I. Karacan, A. D. Pokorny, R. L. Williams (eds.) Spectrum Publications, New York.
- Puig-Antich, J., Tabrizi, M. A., Goetz, R., Chambers, W. J., Halpern, F., Sachar, E. J., (ter perse) Prepubertal endogenous major depressives hyposecrete growth hormone in response to insulin induced hypoglycaemia. *Biol. Psychiat.*
- Re, R. N., Kourides, I. A., Ridgway, E. C., Weintraub, B. D., Maloof, F., (1976) The effect of glucocorticoid administration on human pituitary secretion of thyrotropin and prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 43, 338.
- Sachar, E. J., Hellman, L., Roffward, H. P., Halpern, F. S., Fukushima, D. K., Gallagher, T. F., (1973) Disrupted 24 hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 28, 19-24.
- Sachar, E. J., (1975) Neuroendocrine abnormalities in depressive illness. In: E. J. Sachar (ed.) *Topics in psychoendocrinology*. Grune and Stratton, New York.
- Sachar, E. J., Asnis, G., Halbreich, U., Nathan, R. S., Halpern, F., (1980) Recent studies in the neuroendocrinology of major depressive disorders. *Psychiat. Clin. North Amer.*, 3, 313-326.
- Schlessler, M. A., Winokur, G., Sherman, B., (1979) Genetic subtypes of unipolar primary depressive illness distinguished by hypothalamic-pituitary-adrenal

axis activity. *Lancet* I, 739-741.

Westenberg, H. G. M., van Praag, H. M., De Jong, J. T. V. M., Thijssen, J. H. M., Schwarz, F., (Ter perse) Postsynaptic serotonergic activity in depressions: can it be measured via the neuroendocrine strategy. *Arch. Gen. Psychiat.*