Monoaminen en depressie: een tussentijdse balans

I. Serotonine en serotonine precursors

door H. M. van Praag

Achtergronden van het MA onderzoek bij depressies

De mogelijke betekenis van stoornissen in de centrale monoaminen (MA) huishouding voor het ontstaan van bepaalde vormen van depressie (of van bepaalde depressieve verschijnselen) is sinds ca. 15 jaar onderwerp van studie. De directe aanleiding tot dit onderzoek was tweeledig. Antidepressiva – zowel tricyclische verbindingen als monoamine oxidase (MAO) remmers – bleken de beschikbaarheid van de MA in cerebro te vergroten. Die beschikbaarheid werd verlaagd door stoffen als reserpine die juist (vitale) depressies kunnen uitlokken. Dit riep de vraag op, of een functioneel tekort aan MA in de hersenen een rol kan spelen in de pathogenese van vitale depressies.

Wat heeft het MA onderzoek bij depressies tot dusverre opgeleverd? Alvorens op deze vraag in te gaan, enkele opmerkingen vooraf. Het meeste onderzoek is verricht bij patiënten lijdende aan vitale depressies, met recidiverend verloop al of niet gepaard gaande met (hypo) manische fasen (de z.g. bipolaire en unipolaire depressies). De vitale depressie is een *syndroom,* dat etiologisch aspecifiek is, dat, met andere woorden, zowel door erfelijke (endogene), verworven-somatische en psycho-sociale factoren kan worden uitgelokt als door combinaties hiervan. De verschijnselen die van dit syndroom deel uitmaken, heb ik elders beschreven (Van Praag, 1976).

MA zijn verbindingen die in het centrale zenuwstelsel (CZS) als neurotransmitter fungeren (overzicht bij Cooper e.m. 1978). De voornaamste MA in de hersenen zijn: serotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT), noradrenaline (NA) en dopamine (DA). Ik bespreek in dit artikel het thema: 5-HT en depressie; in het tweede gedeelte DA en NA (de z.g. catecholaminen; CA) en depressie. Die scheiding betekent niet dat beide transmitter systemen onafhankelijk van elkaar zouden functioneren – integendeel: er bestaat zeker onderlinge beïnvloeding – maar werd aangebracht om didactische redenen. Ik meen dat deze simplificatie geoorloofd is, omdat over

Schrijver is hoogleraar psychiatrie aan de Rijksuniversiteit te Utrecht, Universiteitskliniek voor Psychiatrie, postbus 16250, Utrecht.

de interactie van CA en 5-HT bij de mens nog maar weinig bekend is.
Tenslotte het begrip pathogenese, dat ik hierboven gebruikte. Ik hanteer het als aanduiding van het complex van cerebrale functiestoornissen dat ten grondslag moet worden gedacht aan een bepaald complex van gedragsstoornissen. Met andere woorden, ik duid er mee aan: de cerebrale voorwaarden voor gestoord gedrag (Van Praag, 1970). Van het begrip pathogenese onderscheid ik het begrip etiologie. Hierin vat ik alle factoren samen die hebben bijgedragen tot de dysregulatie van cerebrale functies en daarmee tot het ontstaan van het afwijkende gedrag. Tot de etiologie van een gegeven ziektebeeld kunnen zowel lichamelijke (erfelijk bepaald of verworven) als psycho-sociale factoren behoren. Onderzoek, eventueel opheldering van de pathogenese van een gegeven ziektebeeld (b.v. van bepaalde vormen van vitale depressie) houdt geenszins devaluatie in van het onderzoek naar (en de behandeling van) zijn psycho-sociale determinanten. Zowel pathogenetische als etiologische factoren maken deel uit van het complexe begrip 'ziekteoorzaak'. Beide reeksen hebben er recht op systematisch te worden onderzocht. In eerste instantie afzonderlijk, later in hun onderlinge wisselwerking. Voor deze laatste vraagstelling is echter nog geen goede methodologie ontwikkeld.

Onderzoeksstrategieën

De centrale MA stofwisseling is bij de mens onderzocht met behulp van verschillende strategieën (overzicht bij Van Praag, 1977a). Ieder voor zich genomen, is de informatieve waarde van deze methoden een beperkte. Voegt men alle informatie tezamen, dan zijn m.i. toch conclusies mogelijk met een zekere mate van geldigheid.
1. Onderzoek van de MA huishouding in de *periferie*, waaronder meting van (a) de renale excretie van MA metabolieten, (b) de plasmaconcentratie van enzymen betrokken bij de MA stofwisseling en (c) de opname van 5-HT in bloedplaatjes, een structuur die tot op zekere hoogte model kan staan voor serotonerge zenuweindiging in de hersenen. De betekenis van deze strategie is een beperkte, zolang het niet aannemelijk is gemaakt dat een perifere variabele representatief is voor de situatie in de hersenen.
2. *Post mortem onderzoek* van de centrale MA huishouding bij suïcideslachtoffers. Deze strategie ontleent zijn rechtvaardiging aan het feit dat geschat wordt dat meer dan 50% van de suïcides wordt gepleegd in een toestand van vitale depressiviteit (Whitlock, 1977).
3. Meting van de concentratie van MA metabolieten in *liquor cerebrospinalis*. Deze strategie veronderstelt een verband tussen MA afbraak in het CZS, of onderdelen daarvan, en de concentratie van hun metabolieten in de liquor. Dit verband bestaat voor bepaalde metabolieten, al is het niet zeer krachtig (Goodwin et al., 1978). De informatieve waarde van het liquor onderzoek kan wor-

den vergroot door vooraf *probenecid* toe te dienen (overzicht bij Van Praag, 1977a). Deze verbinding remt het transport van zure MA metabolieten van CZS naar bloedbaan. Hierdoor accumuleren deze in hersenen en liquor, en hun accumulatie is een (grove) indicator voor de afbraaksnelheid van de moederstoffen in het CZS. Bij de z.g. probenecidproef wordt in de lumbale liquor de concentratie van bepaalde MA metabolieten gemeten, voor en na belasting met probenecid. Een sterke accumulatie van een bepaalde metaboliet wordt geacht een indicator te zijn voor een grote afbraak van de moederstof en omgekeerd.

4. *Farmacologische manipulatie* van de centrale MA. Mocht een centraal tekort aan één of meer MA betrokken zijn bij het ontstaan van vitale depressies, dan mag worden verwacht dat farmacologische vermindering van hun beschikbaarheid depressogeen werkt, vergroting van hun beschikbaarheid: antidepressief.

5. De *neuroendocriene* strategie is de meest recente (Van Praag, 1978a). De afgifte van hormonen door de hypofysevoorkwab wordt gereguleerd door de z.g. releasing en inhibiting factors uit de hypothalamus. De produktie van deze 'factors' staat (mede) onder invloed van MA-erge zenuwcellen. Stoornissen in de functie van deze zenuwcellen zullen zich dus 'vertalen' in een gewijzigde afgifte van hypofysevoorkwab hormonen, en deze is meetbaar aan een verandering van hun concentratie in het bloed.

Stoornissen in de centrale 5-HT stofwisseling bij depressies

Er bestaan vrij sterke aanwijzingen dat bij vitale depressies stoornissen kunnen optreden in de centrale 5-HT stofwisseling. Ik noem in dit verband drie typen van gegevens: ter illustratie, zonder naar volledigheid te streven en zonder deze gegevens in detail op hun merites te beoordelen. Voor geïnteresseerden verwijs ik naar uitvoeriger overzichtsartikelen (Van Praag, 1978b, Post en Goodwin, 1978).

Post mortem onderzoek van de hersenen

Dit onderzoek bracht aan het licht, dat bij suïcide slachtoffers (Lloyd et al., 1974) en bij depressieve patiënten die door andere oorzaken om het leven zijn gekomen (Birkmayer en Riederer, 1975), de concentratie van 5-HT en van 5-hydroxyindolazynzuur (5-HIAZ, het voornaamste afbraakprodukt van 5-HT; fig. 1) verlaagd kan zijn, met name in bepaalde raphe-kernen. Deze kernen vormen de voorkeurslokalisatie van het centrale 5-HT.

Figuur 1 Vereenvoudigd schema van de stofwisseling van 5-HT.

TRYPTOFAAN → 5-HYDROXYTRYPTOFAAN →
(5-HTP)
5-HYDROXYTRYPTAMINE
SEROTONINE
(5-HT)
↓
5-Hydroxyindolazijnzuur
(5-HIAZ)

Liquor onderzoek
Een tweede onderzoekslijn is die naar de concentratie van 5-HIAZ in de liquor cerebrospinalis, basaal en die na probenecid belasting. Wij vonden in een groep patiënten met vitale depressies, dat bij ca. 40% van hen vóór de behandeling, de 5-HIAZ accumulatie na probenecid verlaagd is. Dit verschijnsel wijst op een verminderde afbraak van 5-HT in de hersenen (Van Praag en Korf, 1971; Van Praag et al., 1973). Lage en normale 5-HIAZ responders waren in psychopathologisch opzicht niet van elkaar te onderscheiden. Op deze grond formuleerden wij, als werkhypothese, het postulaat van de biochemische typeerbaarheid van depressies. De groep van de vitale depressies zou niet alleen typeerbaar zijn op basis van de drie klassieke criteria: symptomatologie, etiologie en verloop, maar ook op basis van het criterium pathogenese. In casu zouden er vitale depressies voorkomen met en zonder aantoonbare stoornissen in de centrale 5-HT huishouding.
Dat verschillende processen een overeenkomstig ziektebeeld doen ontstaan, is in de geneeskunde geen uitzondering. Een typisch voorbeeld is het icterus-syndroom. Een kenmerkend klachten/symptoom-patroon, ondanks grote verschillen in pathogenese. Hetzelfde geldt voor het anaemie-syndroom.
Onze bevindingen zijn inmiddels bevestigd (Post en Goodwin, 1978; Mendlewicz et al., 1980). Het onderzoek naar de basale 5-HIAZ waarden is minder eenduidig. Het meest omvangrijke onderzoek dienaangaande, bovendien een onderzoek waarin het probleem van de symptomatologische typering van de patiënten, ernstig werd genomen, concludeerde echter eveneens tot een tweetoppige verdeling van de 5-HIAZ waarden in de groep van de vitale depressies (Åsberg e.m. 1976b): er komt een groep voor met lage en een met normale basale 5-HIAZ concentraties.

Plasma-tryptofaan en stemming
De gegevens uit de derde onderzoekslijn die ik hier noem zijn de meest voorlopige, om niet te zeggen speculatieve. Ik noem ze, omdat ze intrigerend zijn. Ik doel op de aanwijzingen voor een relatie tussen concentratie van vrij (dat is niet aan plasma-albumen gebonden) tryptofaan en stemmingsondergrond. Vrij tryptofaan in plasma correleert met de tryptofaan concentratie in cerebro en deze laatste factor bepaalt in sterke mate de synthese snelheid van 5-HT in de hersenen.
In de groep van de vitale depressie is een subgroep vastgesteld met verlaagde serum tryptofaan waarden (Møller e.m., 1976; d'Elia e.m., 1979). Het is nog niet bekend of dit dezelfde patiënten zijn als die met verlaagde 5-HIAZ waarden in de liquor.
Een tweede argument dat plasma-tryptofaan en stemmingsregulatie zouden samenhangen, is de relatie die gevonden werd tussen plasma-tryptofaan en emotionele labiliteit/neerslachtigheid bij vrouwen in de eerste week post partum (Stein et al., 1976; Handly et al., 1977). Deze gegevens moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Het onderzoek was niet longitudinaal en

de standaardisering van de onderzoekssituatie liet te wensen over.

Conclusie

Op deze en vergelijkbare – maar hier niet besproken – gronden acht ik de conclusie gerechtvaardigd, dat er binnen de groep van de vitale depressies, een groep patiënten voorkomt, met stoornissen in de centrale 5-HT huishouding. De aard van deze stoornissen laat zich rijmen met het bestaan van een centraal 5-HT tekort.

Wat is de betekenis van de centrale 5-HT stoornissen bij depressies?

Zijn de stoornissen in de centrale 5-HT stofwisseling bij een bepaalde subgroep van vitale depressies primair of secundair. Spelen ze een rol bij het ontstaan van de depressie (of van bepaalde componenten van het depressie syndroom) of zijn ze secundair aan de gedragsstoornissen?

Strategie

Wij hebben deze vraag bestudeerd met behulp van verbindingen die geacht kunnen worden de hoeveelheid 5-HT beschikbaar bij de centrale 5-HT receptoren te vergroten. De redenatie achter deze strategie luidde aldus: indien het vermoede 5-HT tekort primair is, mag worden verwacht dat a) vergroting van de 5-HT beschikbaarheid een antidepressief effect zal sorteren en wel b) in het biizonder bij patiënten met aantoonbare aanwijzingen voor een 5-HT stoornis. In casu pasten wij toe: het tricyclische antidepressivum clomipramine (Anafranil), een sterke 5-HT reuptake remmer (Van Praag, 1977b); zimilidine, een selectieve 5-HT reuptake remmer (Syvälahtie e.m., 1979) en tenslotte de 5-HT precusors tryptofaan (Van Praag, 1962) en 5-hydroxytryptofaan (5-HTP; Van Praag, 1980), die beiden in cerebro in 5-HT worden omgezet. Ik beperk me hier in hoofdzaak tot de resultaten verkregen met 5-HTP.

5-HTP studies

In 1972 publiceerden Van Praag e.m. de resultaten van een klein, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd onderzoek van 1-5-HTP bij vitaal depressieve patiënten. Hieruit viel de conclusie te trekken dat a) 5-HTP bij vitale depressies een therapeutische werking kan uitoefenen en b) dat de patiënten met lage 5-HIAZ waarden in de liquor na probenecid – de z.g. '5-HT deficiente subgroep' van vitale depressies – op behandeling met 5-HTP het beste reageren. In de hierna volgende jaren hebben wij deze conclusies kunnen bevestigen (Van Praag, 1978c). L-5-HTP verschilde qua therapeutische potentie niet significant van clomipramine. Bovendien bleek de combinatie van 5-HTP en clomipramine superieur te zijn aan de werking van ieder van deze verbindingen afzonderlijk. Bij therapieresistente depressieve patiënten werden hiermee opmerkelijke resultaten geboekt (Van Praag et al., 1974). Teneinde de efficiëntie van de 5-HTP gift te vergroten werd deze gecombineerd met een

perifere decarboxylase remmer. Een dergelijke verbinding remt de omzetting van 5-HTP in 5-HT maar dringt niet in de hersenen door. Dientengevolge wordt het aanbod van 5-HTP aan de hersenen vergroot; op deze wijze kan de dagdosis 5-HTP drastisch worden verminderd.
Bovendien zijn wij er toe overgegaan de 5-HTP capsules te omhullen met een coating die pas bij pH 8.6, dus in de darm oplost. Dit omdat ongecoate tabletten veel gastrointestinale bijwerkingen geven en wij aanwijzgingen verkregen dat dit een gevolg was van een directe werking van 5-HTP op de maagwand. Deze bijwerkingen worden thans weinig meer gezien.
Inmiddels is de antidepressieve potentie van 5-HTP in een aantal gecontroleerde (tabel 1) en ongecontroleerde (tabel 2) studies bevestigd. Met beide onderzoeksmethoden bedraagt het gemiddelde verbeteringpercentage ca. 50. De syndromale diagnose wordt weliswaar niet in alle studies expliciet vermeld, maar mijn indruk is dat bij de meeste onderzochte patiënten sprake was van het vitale ('endogene') klachtenbeeld. Onze studies naar de preferentiële werking van 5-HTP in de z.g. 5-HT deficiënte subgroep, zijn nog niet herhaald.
Niet alleen (bepaalde? alleen clomipramine is onderzocht) tricyclische antidepressiva werden door 5-HTP gepotentieerd. Hetzelfde bleek te gelden voor (bepaalde? alleen nialamide is onderzocht) monoamine oxidase (MAO) remmers (Lopez Ibor e.m., 1976).
Er zijn vooralsnog slechts twee 5-HTP studies met negatieve resultaten, één open, één placebo-gecontroleerd. De eerste (Takahashi e.m., 1976) betreft een kortdurende behandeling (7 dagen) met lage doseringen 5-HTP. De tweede studie (Brodie e.m., 1973) omvatte slechts 7 patiënten die eveneens (te) kort (1-15 dagen) werden behandeld.
Twee andere waarnemingen wijzen eveneens op een invloed van 5-HTP op de stemming. 5-HTP heeft bij normale proefpersonen een euforiserende werking (Trimble e.m., 1975; Pühringe e.m., 1976). Bovendien werd van 5-HTP, als therapeuticum bij myoclonus patiënten, (hypo) maniakale ontremming als bijwerking beschreven (Van Woert e.m., 1977).

Conclusies uit de 5-HTP studies

Het aantal gecontroleerde studies waarin 5-HTP wordt vergeleken met placebo resp. een standaard antidepressivum is nog klein. Daarom is een definitieve waardebepaling nog niet mogelijk. De uitkomsten tot dusver maken het echter aannemelijk dat 5-HTP over antidepressieve eigenschappen beschikt en dat de combinatie 5-HTP/clomipramine superieur is aan de werking van elk van deze stoffen alléén. Of deze potentiërende werking ook geldt voor andere tricyclische verbindingen is nog niet onderzocht. Bij depressies uit de vitale groep die onvoldoende op de geijkte antidepressiva reageren verdient deze behandeling dan ook overweging. Helaas heeft de farmaceutische industrie voor 5-HTP vooralsnog weinig interesse getoond, reden waarom de toxicologie ervan nog niet sys-

Tabel 1: Overzicht van de dubbel-blind gecontroleerde studies naar de werkzaamheid van 5-HTP bij depressies. In de studie van Van Praag e.m. (1972) werd dl-5-HTP gebruikt. In alle overige studies l-5-HTP.

Auteurs	Patiënten		Dosering 5-HTP (mg/dag)	Duur van de behandeling (dagen)	Opzet	Resultaten
	Aantal	Diagnose *				
Van Praag e.m. (1972)	5	Vitale depressie (uni- en bipolar verloop)	200-3000	21	5-HTP/placebo	3/5 verbeterden
Brodie e.m. (1973)	7	Psychotische depressie: 6; schizo-affectieve psychose: 1	250-3250Δ	1-15	5-HTP/placebo	1/7 verbeterde matig
Barlet en Pailard (1973)	25	Melancholie: 4; involutie depressie: 7; reactieve depressie: 8; neurotische depressie: 6	200-800	10-240	5-HTP/placebo	19/25 verbeterden
Lopez Ibor e.m. (1976)	14	Endogene depressie	50-300	15-20	5-HTP/nialamide	12/15 verbeterden sterk
Angst e.m. (1977)	36	Niet duidelijk gedefinieerd. Vermoedelijk vitale ('endogene') depressies	200-1200Δ	minimaal 20 dagen	5-HTP/imipramine	5-HTP en imipramine even effectief. Aantallen verbeterden worden niet vermeld.
Van Praag (1978c)	20	Vitale depressie (uni- en bipolar verloop)	200Δ	21	5-HTP/placebo/ clomipramine	11/20 verbeterden sterk. 5-HTP en clomipramine even effectief
Totaal (exclusief de studie van Angst e.m)	71					46/71 verbeterden

Δ 5-HTP werd gegeven in combinatie met een perifere decarboxylase remmer.

* Ik gebruik de terminologie gebruikt door de auteurs.

Tabel 2: Overzicht van de open studies naar de werkzaamheid van 5-HTP bij depressies. Alleen die studies worden vermeld waarin 5-HTP tenminste 14 dagen werd toegediend in een dosering van tenminste 50 mg per dag. In alle studies werd 1-5-HTP gebruikt. (Zie voor betekenis van de symbolen tabel 1)

Auteurs	Patiënten		Dosering 5-HTP (mg/dag)	Duur van de behandeling (dagen)	Resultaten
	Aantal	Diagnose *			
Sano (1972)	107	Endogene depressie	50-300	7-35	74/107 verbeterden sterk
Fujiwara en Otsuki (1974)	20	Endogene depressie	50-200	7-28	10/20 verbeterden
Matussek e.m. (1974)	23	Unipolaire depressie: 13; bipolaire depressie: 1; involutie-depressie: 8; schizo-affectieve depressie: 1	100-300Δ	4-20	7/23 verbeterden sterk
Takahashi e.m. (1975)	24	Unipolaire depressie: 20; involutie-depressie: 2; neurotische depressie: 1; psychotische depressie: 1	300	14	7/20 in de unipolaire groep verbeterden sterk
Nakajima e.m. (1978)	59	Zeer gemengde groep waarin 8 verschillende depressietypen worden onderscheiden	150-300	21 of meer	13/59 verbeterden sterk 27/59 verbeterden matig
Van Hiele e.m. (1978)	99	Vitale depressies: 44; depressies met vitale trekken: 24; personale depressies: 31	50-600Δ	14 of meer	37/68 uit de vitale groep en 6/31 uit de personale groep verbeterden sterk
Kaneko e.m. (1979)	18	Endogene depressie	150-300	10-28	10/18 verbeterden sterk
Totaal	350				191/350 verbeterden

tematisch is onderzocht. De behandeling met 5-HTP moet derhalve nog worden beschouwd als een experimentele, die klinisch moet worden ingesteld, eventueel poliklinisch kan worden voortgezet, mits de controle zorgvuldig en frequent is.
Onze waarnemingen maken aannemelijk dat bepaling van de 5-HIAZ concentratie in liquor na probenecid, informatie verschaft over de kansen op succes met 5-HTP. Dit onderzoek is echter nog niet door andere groepen herhaald.

Tryptofaan studies
Ik zie af van een overzicht van het tryptofaan werk bij (vitale) depressies (het vormt onderwerp van een aparte studie) en volsta hier met enkele opmerkingen.
Allereerst deze: over de therapeutische bruikbaarheid van l-tryptofaan bestaat minder eenstemmigheid dan over die van 1-5-HTP. Er zijn ongeveer evenveel negatieve als positieve uitkomsten. Toch schijnt de conclusie gewettigd dat l-tryptofaan vermoedelijk superieur is aan placebo. De goed opgezette studies leveren namelijk in het algemeen positieve resultaten op. 'Goed opgezet' betekent in dit verband: zorgvuldige (symptomatologische) selectie van de patiënten; gecontroleerde opzet; voldoende doses l-tryptofaan over voldoende lange tijd. Niet inbegrepen in deze kwalificatie is: controle van 5-HIAZ waarden in de liquor voor de behandeling. Dit is tot dusverre in geen enkele tryptofaan studie geschied. Toch is het m.i. essentieel voor iedere studie met 5-HT precursors en andere 5-HT potentiërende stoffen, vanwege de sterke aanwijzingen dat de '5-HT deficiënte subgroep van vitale depressies' in het bijzonder voor dit type behandeling ontvankelijk is.
Evenmin inbegrepen in de kwalificatie 'goed opgezet', is controle van de tryptofaanspiegel in het plasma. De enkele studies waarin dit wel is gedaan wijzen op het bestaan van een 'therapeutisch venster'. Bij te lage en bij te hoge concentraties neemt de kans op therapeutisch succes af.
Het is alleszins denkbaar dat de 'ruis' veroorzaakt door de beide laatstgenoemde factoren het zicht op de doelgroep van l-tryptofaan heeft versluierd. Voor een definitieve plaatsbepaling van tryptofaan bij de behandeling van depressies is voortgezet onderzoek derhalve noodzakelijk.
Tenslotte wil ik vaststellen dat men van l-tryptofaan en 5-HTP bij depressies niet per se eenzelfde werkzaamheid behoeft te verwachten. Beide precursors vergroten de 5-HT beschikbaarheid in cerebro. Zij doen echter meer, en in dit 'meer' verschillen zij. 5-HTP wordt vrijwel uitsluitend omgezet in 5-HT, maar niet uitsluitend in serotonerge neuronen. Het enzym dat deze omzetting bewerkt komt namelijk ook in zenuwcellen voor die de catecholaminen (CA) noradrenaline en dopamine als neurotransmittor gebruiken. Het 5-HT, uit 5-HTP gevormd in CA-erge neuronen, zou de CA uit hun depots kunnen verdringen en bovendien zelf als valse transmitter kunnen gaan fungeren.
Tryptofaan wordt weliswaar uitsluitend in serotonerge zenuwcellen

in 5-HT omgezet, maar heeft nog andere eindprodukten dan 5-HT. Het is evenzeer de moederstof van tryptamine en het B-vitamine nicotinezuur, terwijl het tevens een rol speelt in de eiwitsynthese. Het is zeer goed denkbaar dat deze bij-effecten een rol spelen bij de psychofarmacologische werkzaamheid van 5-HT precursors. Gegevens hieromtrent zijn er echter niet.

Zijn de 5-HT stoornissen een voor depressies predisponerende factor?

Aangenomen dat a) de gesignaleerde stoornissen in de centrale 5-HT huishouding terecht geïnterpreteerd zijn als wijzende op een 5-HT tekort en b) eveneens terecht geconcludeerd werd dat dit tekort een rol speelt bij het ontstaan van de depressie, rijst de volgende vraag. Is het 5-HT tekort een echte *causale* factor – conditio sine qua non voor het manifest worden van de depressie – of een *predisponerende* factor, een factor die de kans op een depressie vergroot, maar hiertoe geen noodzakelijke voorwaarde vormt.
De tweede mogelijkheid lijkt ons voorlopig waarschijnlijker dan de eerste. De eerste aanwijzing voor de predispositie-hypothese was de waarneming dat de stoornissen in het centrale 5-HT bij een meerderheid van de patiënten syndroom-onafhankelijk bleken te zijn, dat wil zeggen blijven voortbestaan ook nadat de patiënten vrij van drepressieve symptomen zijn geworden (Van Praag, 1977).
Mocht de predispositie-hypothese een kern van waarheid bevatten, zo redeneerden wij, dan kan van verhoging van het 5-HT niveau over langere tijd een profylactische werking worden verwacht, in het bijzonder bij recidiverende vitale depressies met persistente stoornissen in de centrale 5-HT huishouding. In een gecontroleerd onderzoek van vitaal depressieve patiënten met hoge recidief frequentie, vonden wij aanwijzingen voor de juistheid van deze veronderstelling (Van Praag en De Haan, 1980). Tijdens chronische toediening van 5-HTP was de recidief frequentie lager dan tijdens placeboperiodes. De open studie van Van Hiele e.m. (1978) wijst in dezelfde richting. Bij patiënten met persistent verlaagd 5-HIAZ niveau in de liquor was de profylactische werking het meest uitgesproken, maar het relatief kleine aantal patiënten laat dienaangaande nog geen definitieve conclusie toe.
Aangenomen dat deze gegevens bevestigd worden, is 5-HTP profylaxe de eerste vorm van gerichte chemo-profylaxe in de psychiatrie. 'Gericht' wil zeggen: gericht op een vermoede pathogenetische factor bij het ontstaan van bepaalde vormen van vitale depressie. 5-HTP en lithium-profylaxe zijn nog niet met elkaar vergeleken.
Een tweede gegeven dat de predispositie-hypothese steunt, is de waarneming dat de depressie frequentie in de groep patiënten met en zonder persistente stoornissen in de centrale 5-HT huishouding verschilt (Van Praag en De Haan, 1979). De frequentie was hoger in de groep mét, dan in de groep zonder 5-HT stoornissen, hetgeen te verwachten viel indien een persistent 5-HT tekort inderdaad een biologische vulnerabiliteitsfactor vertegenwoordigt; een factor die

de kans vergroot op een depressie wanneer een individu getroffen wordt door bedreigende prikkels uit binnen- of buitenwereld.
Onlangs maakten Sedvall et al. (1980) melding van waarnemingen die een bevestiging betekenen van de onze. Zij onderzochten een groep normale proefpersonen en bepaalden zowel de 5-HIAZ concentraties in de liquor als de psychiatrische morbiditeit in hun families. De families van hen met lage 5-HIAZ waarden bleken significant sterker met depressies belast te zijn dan die van hen met normale of hoge 5-HIAZ waarden.

5-HT stoornissen en persoonlijkheids variabelen

Bouwstenen voor een hypothese?
Aangenomen, dat de gesignaleerde 5-HT stoornissen werkelijk een 'trait-factor' zijn, geen 'state-factor', rijst de vraag welke de psychologische factoren zijn, waarmee deze biologische variabelen corresponderen.
In alle voorlopigheid wil ik drie recente waarnemingen vermelden die mogelijk ter zake dienende zijn. De eerste is, dat twee onafhankelijk werkende groepen van onderzoekers bij individuen die geweldsdelicten hadden gepleegd, een verlaagde accumulatie van 5-HIAZ in de liquor na probenecid hebben vastgesteld (Goodwin, 1979; Bioulac e.m., 1980). De tweede waarneming is, dat volgens Åsberg e.m. (1976a) verlaagde 5-HIAZ concentratie in de liquor, binnen een groep vitaal depressieve patiënten, met name bij hen wordt gezien die gewelddadige tentamina suicidii hebben gepleegd (ophanging, polsdoorsnijding e.d.). Tenslotte het werk van Chouinard e.m. (1979). Zij beproefden de waarde van l-tryptofaan als antidepressivum bij unipolaire depressies. Deze behandeling bleek werkzaam te zijn. Bovendien werd een positieve correlatie tussen de plasma-concentratie van vrij tryptofaan en het therapeutisch effect. Van de items die op de Hamiltonschaal voor depressies gescoord moeten worden, bleek de mate van suïcidaliteit het sterkst met de genoemde biochemische variabele te correleren. Zij concludeerden dat: '. . . relief from suicidal intent is closely related to elevation of plasma tryptophan (or brain 5-HT)'.
Deze gegevens suggereren een zeker verband tussen centrale 5-HT stoornissen en agressie-regulatie en sluiten in dit opzicht aan bij psychodynamische opvattingen over de depressie, die aan verhoogde agressiviteit – op het eigen ik gericht (Freud, 1918) dan wel op de omgeving (Hutter, 1942) – grote betekenis toekennen.

De heuristische waarde van de 5-HT/agressie hypothese
De samenhang die ik aanduidde, is voorlopig niet meer dan een onrijpe hypothese. Dat ik hem toch noemde heeft twee redenen. In de eerste plaats duidt zij op de juistheid van de stelling, dat biologische en psychodynamische gezichtspunten in de psychiatrie zich complementair verhouden, niet tegengesteld (Van Praag, 1968). In de tweede plaats demonstreert onderzoek als dat waarop de onderhavige hypothese berust, op een tendens in de huidige biologische

psychiatrie die ik van bijzonder belang acht (Van Praag, 1975). Tot voor kort vormde de z.g. nosologische eenheid (b.v. schizophrenie) of het syndroom (b.v. de vitale depressie) het vanzelfsprekende uitgangspunt van onderzoek. Thans neigt men er meer toe te focussen op psychologische dysfuncties die deel uitmaken van het syndroom of de z.g. nosologische eenheid (zogenaamd, omdat ernstig moet worden betwijfeld of dergelijke entiteiten in de psychiatrie überhaupt wel voorkomen). Met andere woorden: gepoogd wordt het onderzochte ziektebeeld te 'ontleden' in samenstellende bestanddelen – i.c. de psychologische functiestoornissen – waarna onderzocht wordt of deze correleren met bepaalde biologische variabelen.

Ik acht deze ontwikkeling daarom van belang, omdat het mij onwaarschijnlijk lijkt dat de cerebrale voorwaarden voor een bepaald psychiatrisch ziektebeeld gelegen zouden zijn in een omschreven cerebrale functiestoornis: 'de' cerebrale grondslag van 'de' schizofrenie, van 'de' depressie etc. Het lijkt mij op voorhand aannemelijker dat de verschillende psychologische componenten van een gegeven ziektebeeld samenhangen met een verscheidenheid van cerebrale functiestoornissen. Ergo: een functionele psychopathologie lijkt mij in principe een vruchtbaarder uitgangspunt voor biologisch psychiatrisch onderzoek dan het nosologische systeem en de syndromenleer.

Een functionele oriëntatie, zoals die hier wordt voorgestaan, dient een tweede belang. Tot dusverre is de psychopathologie een zuiver descriptieve aangelegenheid. Onderzoek gericht op de psychologische functiestoornissen die aan het afwijkende gedrag ten grondslag liggen, verschaft de bouwstenen voor een experimentele psychopathologie. Een dergelijke ontwikkeling verhoogt m.i. haar wetenschappelijk aanzien en praktische bruikbaarheid.

Conclusies

Ter wille van de conclusie, scheid ik waarneming en interpretatie. Eerst de *waarnemingen:*

1. Bij depressies zijn stoornissen vastgesteld in de centrale 5-HT stofwisseling.
2. Deze stoornissen hopen zich op in een subgroep van de groep der vitale depressies.
3. Bij een meerderheid van de patiënten hebben deze stoornissen het karakter van een 'trait-factor'.
4. 5-HT potentiërende stoffen, zoals de 5-HT precursor 5-HTP, bezitten antidepressieve eigenschappen.

De voornaamste *interpretatieve gegevens* zijn:

1. De centrale 5-HT stoornissen zijn uitdrukking van een functioneel 5-HT tekort. Deze interpretatie is gebaseerd op het feit dat verbindingen die de 5-HT synthese vergroten de 5-HT stoornissen elimineren.
2. De 5-HT stoornissen zijn betrokken bij het ontstaan van de depressie. Deze interpretatie berust op de waarneming dat 5-HT po-

tentiërende verbindingen een therapeutisch effect kunnen sorteren, met name bij patiënten met 5-HT stoornissen.
3. De 5-HT stoornissen lijken eerder predisponerende dan causale betekenis te hebben. Deze interpretatie berust op twee typen waarnemingen (die overigens nog bevestiging behoeven): de profylactische waarde van 5-HTP en de verhoogde depressie-frequentie in de '5-HT-deficiënte subgroep' van vitale depressies.

Mijn voorlopige eindconclusie, op grond van deze gegevens luidt: dat 5-HT potentiërende verbindingen, in het bijzonder 5-HTP, antidepressief werkzaam kunnen zijn, maar dat de vraag of in deze gevallen werkelijk sprake is van substitutie-therapie nog niet met zekerheid kan worden beantwoord.
Het 5-HT onderzoek bij depressies heeft nog enkele andere vruchten afgeworpen. Het gaf de stoot tot het concept van de biochemische typeerbaarheid van depressies en daarmee tot de notie dat pathogenese – naast verschijningsvorm, etiologie en verloop – mogelijk ook in de psychiatrie een bruikbaar indelingsprincipe zou kunnen zijn. In de tweede plaats stimuleerde het de ontwikkeling van antidepressiva met, op biochemisch niveau, een meer gerichte werking dan de bestaande. Vrucht van deze ontwikkeling zijn de selectieve 5-HT reuptake remmers, die in klinisch onderzoek, maar nog niet in de handel zijn. Deze ontwikkeling houdt beloften in voor verdere individualisering van de farmacotherapie van depressies. En tenslotte: 5-HTP is een lichaams-eigen stof en ik ben geneigd aan te nemen dat 'ich-nahe' verbindingen als geneesmiddel een stap voorwaarts zijn ten opzichte van 'ich-fremde'.

Samenvatting

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van het onderzoek naar de mogelijke betekenis van stoornissen in de centrale 5-HT huishouding voor het ontstaan van recidiverende vitale depressies. Uit de beschikbare gegevens wordt de voorlopige conclusie getrokken dat bij een bepaalde subcategorie vitale depressies dergelijke metabole stoornissen inderdaad voorkomen en dat deze een rol spelen bij het ontstaan van de depressie, mogelijk een predisponerende.
De toepassing van 5-HT potentiërende stoffen bij depressies, met name van de 5-HT precursor 5-HTP, wordt als een potentiële aanwinst gezien, ook al is het nog te vroeg voor de conclusie dat hiermee werkelijk substitutietherapie wordt bedreven.
Het 5-HT onderzoek bij depressies heeft voorts het concept opgeleverd van de biochemische (of pathogenetische) typeerbaarheid van depressies. Dit zou een belangrijke aanvulling kunnen gaan vormen op de gangbare criteria die bij de classificatie van depressies worden gebruikt, te weten: verschijningsvorm, etiologie en verloop.
In deel II van dit stuk komt de catecholaminenresearch bij depressies aan de orde.

Literatuur

Angst, J., B. Woggon, J. Schoepf (1977), The treatment of depression with 1-5-hydroxytryptophan versus imipramine, *Arch. f. Psychiat. Nervenkrankh.*, 224, 175-186.

Åsberg, M., L. Träskman, P. Thorén (1976a), 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 1193-1197.

Åsberg, M., P. Thorén, L. Träskman, L. Bertilsson, V. Ringberger (1976b), 'Serotonin depression': a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*, 191, 478-480.

Barlet, P., P. Pailard (1974), Etude clinique du 5-hydroxytryptophane dans les états depressifs du troisième age, *Cahier Med. Lyonnais*, 50, 1895-1901.

Bioulac, B., M. Benezech, B. Renaud, B. Noel, D. Roche (1980, ter perse), Serotoninergic dysfunction in the 47, xyy syndrome, *Biol. Psychiat.*

Birkmayer, W., P. Riederer, (1975), Biochemical post-mortem findings in depressed patients, *J. Neurol. Transm.*, 37, 95-109.

Brodie, H. K. H., R. Sack, L. Siever (1973), Clinical studies of 1-5-hydroxytryptophan in depression, In Barchas, J., Usdin, E. (eds.), *Serotonin and Behavior*, Academic Press, New York, London, 549-559.

Chouinard, G., S. N. Young, L. Annable, P. L. Sourkes (1979), Tryptophan-nicotinamide, imipramine and their combination in depression, *Acta Psychiat. Scand.*, 59, 395-414.

Cooper, J. R., F. E. Bloom, R. H. Roth (1978), *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, Oxford University Press, New York.

D'Elia, G., J. Lehmann, H. Rastina (1979), Bimodal distribution of serum tryptophan level, *Acta Psychiat. Scand.*, 60, 10-16.

Freud, S. (1918), *Trauer und Melancholie. Sammlung kleiner Schriften zur Neurosenlehre*. Leipzig, Vienna, 4, 365-377.

Fujiwara, J., S. Otsuki (1974), Subtypes of affective psychoses classified by response on amineprecursors and monoamine metabolism, *Fol. Psychiat. Neurol. Japon.*, 28, 93-99.

Goodwin, F. K., T. Wehr, R. M. Post (1978), Clinical approaches to the evaluation of brain amine function in mental illness: some conceptual issues, In Lovenberg, W., Youdim, M. (eds.), *Essays in Neurochemistry and Neuropharmacology*, John Wiley and Sons, London.

Goodwin, F. K. (1979), Biochemical typology of depression, *Tweede P.U.K. Symposium over Developments in Biological Depression Research*, Utrecht.

Handley, S. L., T. L. Dunn, J. M. Baker, C. Cockshott, S. Gould (1977), Mood changes in puerperium and plasma tryptophan and cortisol concentrations, *Brit. Med. J.*, II, 18-22.

Hiele, L. J. van, H. J. W. ten Wolde, P. Gjaltema-Bosch (1978), Poliklinische behandeling van 99 therapie-resistente depressies met 1-5-hydroxytryptofaan in combinatie met carbidopa, *T. v. Psychiat.* 20, 664-681.

Hutter, A. (1942), Verdiepte klinisch-psychologische beschouwing van de endogene melancholie, *Psychiatr. en Neurol. bladen*, 46, 62-83.

Kaneko, M., H. Kumashiro, Y. Takahashi, Y. Hoshino (1979), L-5-HTP treatment and serum 5-HT level after 1-5-HTP loading on depressed patients, *Neuropsychobiology*, 5, 232-240.

Lloyd, K. J., I. J. Farley, J. H. N. Deck, O. Hornykiewicz (1974), Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete areas of the brainstem of suicide victims and control patients, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 11, 387-397.

López-Ibor, J. J., J. J. A. Gutierrez, M. L. M. M. Iglesias (1976), 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) and a MAO I (nialamide) in the treatment of depression. A double-blind controlled study, *Intern. Pharmacopsychiat.*, 11, 8-15.

Matussek, N., J. Angst, O. Benkert, M. Gmür, M. Papousek, E. Rüther, B. Woggon (1974), The effect of L-5-hydroxytryptophan alone and in combination with a decarboxylase inhibitor (Ro 4-4602) in depressive patients, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 11, 399-404.

Møller, S. E., L. Kirk, K. H. Femming (1976), Plasma amino acids as an index for subgroups in manic depressive psychosis, correlation to effect of tryptophan, *Psychopharmacol.*, 49, 205-213.

Nakajima, T., Y. Kudo, Z. Kaneko (1978), Clinical evaluation of 5-hydroxy-l-tryptophan as an antidepressant drug. *Fol. Psychiat. Neurol. Japon.*, 32, 223-230.

Post, R. M., F. K. Goodwin (1978), Approaches to brain amines in psychiatric patients: a reevaluation of cerebrospinal fluid studies, In Iversen, L. L., Iversen, S. D., Snyder, S. H. (eds.), *Handbook of Psychopharmacology*, Plenum Press, New York, London, Vol. 13.

Praag, H. M. van (1962), *Een kritisch onderzoek naar de betekenis van monoamineoxydaseremming als therapeutisch principe bij de behandeling van depressies*, Dissertatie, Utrecht.

Praag, H. M. van (1968), *Het complementaire aspect in de relatie tussen biologische en psychodynamische psychiatrie*, Openbare Les, Van Gorcum.

Praag, H. M. van (1970), De plaats van de biologische psychiatrie binnen de psychiatrische wetenschappen, *Ned. T. v. Geneesk.*, 114, 834-838.

Praag, H. M. van, J. Korf (1971), Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification? *Psychopharmacologia*, 19, 148-152.

Praag, H. M. van, J. Korf, L. C. W. Dols, T. Schut (1972), A pilot study of the predictive value of the probenecid test in the application of 5-hydroxytryptophan as an antidepressant, *Psychopharmacologia*, 25, 14-21.

Praag, H. M. van, J. Korf, T. Schut (1973), Cerebral monoamines and depression. An investigation with the probenecid technique, *Arch. Gen. Psychiat.*, 28, 827-831.

Praag, H. M. van, W. van den Burg, E. R. H. Bos, L. C. W. Dols (1974), 5-Hydroxytryptophan in combination with clomipramine in 'Therapy-resistant' depression, *Psychopharmacologia*, 38, 267-269.

Praag, H. M. van, J. Korf, J. P. W. F. Lakke, T. Schut (1975), Dopamine metabolism in depressions, psychoses and parkinson's disease: The problem of the specificity of biological variables in behaviour disorders, *Psychol. Med.*, 5, 138-146.

Praag, H. M. van (1976), Het diagnostiseren van depressies, *Ned. T. v. Geneesk.* 120, 2274-2281.

Praag, H. M. van (1977a), *Depression and Schizophrenia. A Contribution on their Chemical Pathologies*, Spectrum Publications, New York.

Praag, H. M. van (1977b), Evidence of serotonin-deficient depression, *Neuropsychobiology*, 3, 56-63.

Praag, H. M. van (1977c), Significance of biochemical parameters in the diagnosis, treatment and prevention of depressive disorders, *Biol. Psychiat.*, 12, 101-131.

Praag, H. M. van (1978a), Neuroendocrine disorders in depression and their significance for the monoamine hypothesis of depression, *Acta Psychiat. Scand.*, 57, 389-404.

Praag, H. M. van (1978b), Amine hypotheses of affective disorders, In Iversen, L. L., Iversen S. D., Snyder, S. H. (eds.), *Handbook of Psychophar-*

macology, Plenum Press, New York, London, Vol. 13.

Praag, H. M. van (1978c), *Psychotropic Drugs. A Guide for the Practitioner*, Brunner/Mazel, New York.

Praag, H. M. van, S. de Haan (1979, ter perse), Central serotonin metabolism and frequency of depression, *Psychiat. Res.*

Praag, H. M. van (1980, ter perse), Central monoamines and the pathogenesis of depression, In Praag, H. M. van, Lader, M., Rafaelsen, O., Sachar, E. (eds.), *Handbook of Biological Psychiatry*, Marcel Dekker Inc., New York.

Praag, H. M. van, S. de Haan (1980, ter perse), Depression vulnerability and 5-hydroxytryptophan prohylaxis, *Psychiat. Res.*

Pühringe, W., A. Wirz-Justice, P. Graw, V. Lacoste, M. Gastpar (1976), Intravenous 1-5-hydroxytryptophan in normal subjects: an interdisciplinary precursor loading study. Part I: implication of reproducable mood elevation, *Pharmakopsychiat.*, 9, 260-268.

Sano, I. (1972), 1-5-hydroxytryptophan (1-5-HTP) Therapy, *Fol. Psychiat. Neurol. Japon.*, 26, 7-17.

Sedvall, G., B. Fyrö, B. Gullberg, H. Nybäck, F.-A. Wiesel, B. Wode-Helgodt (1980, ter perse), Relationships in healthy volunteers between concentrations of monoamine metabolites in cerebrospinal fluid and family history of psychiatric morbidity, *Brit. J. Psychiat.*

Stein, G., F. Milton, P. Bebbington, K. Wood, A. Coppen (1976), Relationship between mood disturbances and free and total plasma tryptophan in postpartum women. *Brit. Med. J.*, II, 457.

Syvälahti, E., A. Nagy, H. M. van Praag (1979), Effects of zimilidine, a selective 5-HT uptake inhibitor, on serum prolactin levels in man, *Psychopharmacology*, 64, 251-253.

Takahashi, S., H. Kondo, N. Kato (1975), Effect of 1-5-hydroxytryptophan on brain monoamine metabolism and evaluation of its clinical effect in depressed patients, *J. Psychiat. Res.*, 12, 177-185.

Takahashi, S., R. Takahashi, I. Masamura, A. Miike (1976), Measurement of 5-hydroxyindole compounds during 5-HTP treatment in depressed patients, *Fol. Psychiat. Neurol. Japon.*, 30, 463-473.

Trimble, M., D. Chadwick, E. Reynolds, C. D. Marsden (1975), 1-5-hydroxytryptophan and mood, *Lancet*, 1, 583.

Vanderheyden, J.-E., G. Noel, J. Mendlewicz (1980, ter perse), Biogenic amine disturbances in cerebrospinal fluid of parkinsonians and patients with unipolar depression: use of the probenecid method, *Arch. Gen. Psychiat.*

Whitlock, F. A. (1977), Depression and suicide, In Burrows, G. D. (ed.), *Handbook of Studies on Depression*, Excerpta Medica, Amsterdam, London, New York, 379-403.

Woert, M. H. van, D. Rosenbaum, J. Howieson, M. B. Bowers (1977), Long term therapy of myoclonus and other neurological disorders with 1-5-hydroxytryptophan and carbidopa, *New Engl. J. Med.* 296, 70-75.