

# Pyridoxine, levo-tryptofaan en zinksulfaat voor depressieve patienten

## *II. Effect op de uitscheiding van homovanilinezuur en vanilyl- amandelzuur als stress parameters*

*door M. J. A. J. M. Hoes*

### **Inleiding**

Dit is het tweede van twee delen van een open onderzoek naar de betekenis van de monoamine lichaamsstofwisseling bij depressieve patiënten. De patiënten zijn identiek aan die uit het eerste deel. Depressies kunnen als een stressziekte worden opgevat (Selye, 1976) en gaan vaak met angst en occipitale hoofdpijn gepaard (Diamond, 1964; Joffe & Sandler, 1967; Delassio, 1969). Ook in de pathofysiologie van depressie en angst zijn er overeenkomsten. Zo wordt aan het cerebrale serotonine bij tenminste een klasse van de depressieve patiënten een onderactieve rol toegekend (van Praag, 1974, 1976; Adolph, Dorsey & Napoliello, 1977) evenals dit het geval is bij pijn en angst (Sicuteri, Anselmo & Del Bianco, 1975; Bridges, 1974; Griauzde & Radulovacki, 1976; De Sousa & Wallace, 1977).

Stresserende factoren luxeren vaak een depressie en een depressie op zich is een stress voor de patiënt (Paykel, 1974).

De aanpassing aan stressoren gaat met een verhoogde activering van de perifere catecholaminerge organisatie gepaard (Frankenhauser, 1975; Levi, 1972; Lader, 1974). De perifere catecholaminerge organisatie vervult dus bij de depressie een andere rol dan de centrale catecholaminerge organisatie. Deze omvat bovendien een kwantitatief veel groter compartiment dan de centrale. Om deze twee redenen moesten de onderzoeken van urine-uitscheidingen van de afbraakprodukten van dopamine (homovanilinezuur, HVZ) en (nor)adrenaline (vanilylamandelzuur, VMZ) in relatie tot de pathofysiologie van depressie wel op een fiasco uitlopen (van Praag, 1976; Schildkraut, Sachar & Baer, 1977).

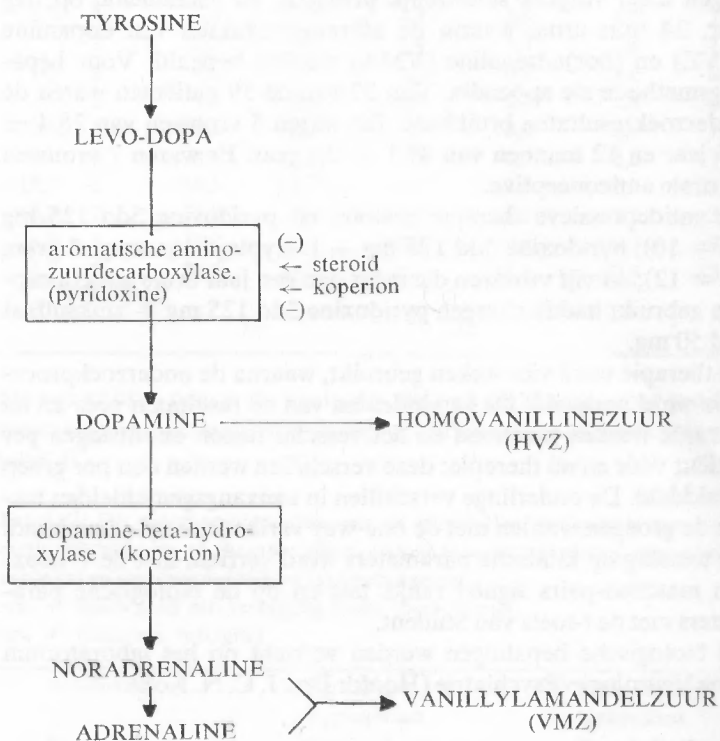
Op grond van het bovenstaande kan men zich echter wel afvragen wat de mate van aanpassing aan de stress bij de depressie is; klinisch uit gestresseerd zijn zich in angstsymptomatologie, die van de 'anxiety state', (Lader, 1972; Bonis & Ferrey, 1975) en biologisch

---

Schrijver is psychiater, medewerker aan de afdeling psychiatrie, Radboud-ziekenhuis, Nijmegen (hoofd: prof. dr. S. J. Nijdam) en aan het Bethesda-ziekenhuis, Tiel.

verwacht men veranderingen in de uitscheiding van de HVZ en VMZ.

De biosynthese van de catecholamines (zie fig. 1) vertrekt van tyrosine dat tot dopa gehydroxyleerd wordt; dit wordt door de pyridoxinehoudende aromatische aminozuurdecarboxylase tot dopamine gevormd; hieruit ontstaat door het koperhoudende dopamine-beta-hydroxylase het noradrenaline dat tot adrenaline gemethyleerd wordt (Schepartz, 1973).



*Figuur 1:* De in casu belangrijke stappen van de catecholaminestofwisseling staan afgebeeld. Pyridoxine is de cofactor van de decarboxylase, die door koperionen en steroidhormonen geremd kan worden ('—')

In dit tweede deel van de open studie wordt onderzoek beschreven naar de stresscomponent bij depressie. De vraagstelling kan als volgt worden weergegeven.

(1) Zijn er klinische aanwijzingen voor het bestaan van een hoog stressniveau en worden bij deze patiënten veranderingen in de urine-uitscheiding van de afbraakprodukten van catecholamines gevonden?

(2) Wat is het effect van farmacologische doseringen pyridoxine met of zonder L-tryptofaan of zinksulfaat op de klinische bevindingen en biologische parameters?

## Patiënten en methoden

Het onderzoek werd verricht bij depressieve patiënten, die voor de eerste maal de polikliniek van de afdeling Psychiatrie (Hoofd: Prof. Dr. S. J. Nijdam) van het Nijmeegs Universiteitsziekenhuis bezochten. De diagnose werd door de chef de polyclinique bevestigd, en middels een Zung-schaal vastgelegd. De mate van depressiviteit, achterhoofdpijn, angst en hyperventilatie werden klinisch op een vijfpuntschaal geobjectiveerd. Patiënt hield vervolgens vijf dagen dieet volgens schriftelijk protocol, en verzamelde op dag vier, 24 uurs-urine waarin de afbraakprodukten van dopamine (HVZ) en (nor)adrenaline (VMA) werden bepaald. Voor bepalingmethode zie appendix. Van 27 van de 59 patiënten waren de onderzoekresultaten bruikbaar. Dit waren 5 vrouwen van  $28,4 \pm 4,5$  jaar en 12 mannen van  $41,1 \pm 9,6$  jaar. Er waren 7 vrouwen op orale anticonceptiva.

De antidepressieve therapie bestond uit pyridoxine 3dd 125 mg (N = 10); pyridoxine 3dd 125 mg + L-tryptofaan vesp. 2 gram (N = 12); en vijf vrouwen die meer dan een jaar orale anticonceptiva gebruikt hadden kregen pyridoxine 3dd 125 mg + zinksulfaat 3dd 50 mg.

De therapie werd vier weken gebruikt, waarna de onderzoekprocedure werd herhaald. De gemiddelden van de resultaten vóór en ná therapie werden berekend en het verschil tussen de uitslagen per patiënt vóór en ná therapie; deze verschillen werden dan per groep gemiddeld. De onderlinge verschillen in aanvangsgemiddelden tussen de groepen werden met de one-way variantieanalyse berekend. De toetsing op klinische parameters werd verricht met de Wilcoxon matched-pairs signed ranks test en op de biologische parameters met de t-toets van Student.

De biologische bepalingen werden verricht op het laboratorium voor Neurologie/Psychiatrie (Hoofd: Drs. J. C. N. Kok).

## Resultaten

De groepsgemiddelden met standaardafwijking van depressiviteit, achterhoofdpijn, angst, hyperventileren, HVZ en VMA staan vóór en ná therapie weergegeven in tabel I. Met de one-way variantieanalyse werd geen verschil tussen de groepen in aanvangsgemiddelden gevonden.

# Pyridoxine, levo-tryptofaan en zinksulfaat

*Tabel I:* Van de gemeten parameters staan de referentiewaarden (n: punt-schaal of gemiddelde  $\pm$  standaardafwijking) en voor elk der drie therapievormen de groepsgemiddelden (x)  $\pm$  standaardafwijking (s) weergegeven; vóór (1) en ná (2) therapie

| Parameter                       | Referentie-waarde |   | Pyridoxine |       |   | Pyridoxine + tryptofaan |       |   | Pyridoxine + zinksulfaat |       |   |
|---------------------------------|-------------------|---|------------|-------|---|-------------------------|-------|---|--------------------------|-------|---|
|                                 | n                 |   | x          | $\pm$ | s | x                       | $\pm$ | s | x                        | $\pm$ | s |
| Depressiviteit                  | 1-5               | 1 | 4,3        | 0,7   |   | 4,3                     | 0,7   |   | 4,6                      | 0,9   |   |
|                                 |                   | 2 | 2,0        | 0,9   |   | 1,8                     | 0,8   |   | 1,8                      | 1,1   |   |
| Achterhoofdpijn                 | 1-5               | 1 | 4,1        | 1,2   |   | 4,3                     | 0,9   |   | 4,2                      | 1,1   |   |
|                                 |                   | 2 | 2,1        | 1,4   |   | 2,9                     | 1,3   |   | 1,8                      | 1,1   |   |
| Angst                           | 1-5               | 1 | 4,2        | 0,9   |   | 4,3                     | 0,9   |   | 4,6                      | 0,9   |   |
|                                 |                   | 2 | 2,8        | 1,1   |   | 2,0                     | 1,0   |   | 1,6                      | 0,9   |   |
| Hyperventileren                 | 1-5               | 1 | 3,6        | 0,8   |   | 3,7                     | 0,9   |   | 3,8                      | 1,1   |   |
|                                 |                   | 2 | 2,6        | 1,0   |   | 2,3                     | 1,0   |   | 2,2                      | 1,1   |   |
| HVZ                             | 17,7              | 1 | 26,5       | 24,7  |   | 28,7                    | 11,3  |   | 32,9                     | 24,0  |   |
| $\mu\text{mol}/24 \text{ hrs.}$ | $\pm 8,2$         | 2 | 17,3       | 7,4   |   | 16,4                    | 8,1   |   | 17,2                     | 3,2   |   |
| VMZ                             | 26,9              | 1 | 31,9       | 15,7  |   | 31,3                    | 9,8   |   | 29,3                     | 9,5   |   |
| $\mu\text{mol}/24 \text{ hrs.}$ | $\pm 11,2$        | 2 | 29,2       | 13,0  |   | 24,3                    | 11,1  |   | 37,6                     | 13,7  |   |
| Aantal patiënten                |                   |   | 10         |       |   | 12                      |       |   | 5                        |       |   |

De verschillen tussen de uitslagen vóór en ná therapie per patiënt staan als groepsgemiddelde weergegeven met standaardafwijking in tabel II.

*Tabel II:* De groepsgemiddelden van de verschillen per patiënt tussen de metingen vóór en ná therapie staan voor iedere therapiegroep met gemiddelde (x) en standaardafwijking (s) weergegeven; een '+' teken geeft een verhoging onder therapie aan, een '-' teken een verlaging

| Parameter        | Pyridoxine |       |       | Pyridoxine + tryptofaan |       |       | Pyridoxine + zinksulfaat |       |       |
|------------------|------------|-------|-------|-------------------------|-------|-------|--------------------------|-------|-------|
|                  | x          | $\pm$ | s     | x                       | $\pm$ | s     | x                        | $\pm$ | s     |
| Depressiviteit   | -2,30      |       | 1,40  | - 2,50                  |       | 1,24  | - 2,80                   |       | 1,78  |
| Achterhoofdpijn  | -2,30      |       | 2,00  | - 2,50                  |       | 1,73  | - 2,40                   |       | 2,19  |
| Angst            | -1,40      |       | 1,43  | - 2,30                  |       | 1,72  | - 3,00                   |       | 1,73  |
| Hyperventileren  | -1,00      |       | 1,49  | - 1,42                  |       | 1,83  | - 1,60                   |       | 2,19  |
| HVZ              | -9,20      |       | 24,03 | -12,23                  |       | 10,72 | -15,70                   |       | 23,39 |
| VMZ              | -2,59      |       | 21,75 | - 6,98                  |       | 10,25 | + 8,24                   |       | 17,21 |
| Aantal patiënten | 10         |       |       | 12                      |       |       | 5                        |       |       |

De statistische significantie van deze veranderingen staat weergegeven in tabel III waarbij ervan uit is gegaan dat zonder therapie geen verandering zou zijn opgetreden in de parameters.

*Tabel III:* Significantie van de veranderingen in tabel II onder elk der therapievormen, bij de verwachting dat zonder therapie geen verandering zou zijn opgetreden in de parameters;

de HVZ en VMZ zijn met de t-toets van Student getoetst; de observatiegegevens van depressiviteit, achterhoofdpijn, angst en hyperventileren waren met de Wilcoxon matched pairs signed ranks test in elk der drie therapiegroepen, alle, significant op  $p \leq 0,05$

| Parameter        | Pyridoxine<br>$p \leq$ | Pyridoxine +<br>tryptophaan<br>$p \leq$ | Pyridoxine +<br>zinksulfaat<br>$p \leq$ |
|------------------|------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| HVZ              | 0,15                   | 0,0025                                  | 0,15                                    |
| VMZ              | 0,40                   | 0,025                                   | 0,20                                    |
| Aantal patiënten | 10                     | 12                                      | 5                                       |

Volgens de Wilcoxon matched pairs signed ranks test verbeteren alle vier de klinische parameters in alle drie de groepen met een significantie van  $p \leq 0,05$ .

Onder pyridoxine daalt de HVA ( $p \leq 0,15$ ) en VMA ( $p \leq 0,40$ ), zij het niet significant.

Pyridoxine en L-tryptophaan geeft een zeer significante daling van de HVZ ( $p \leq 0,0025$ ) en VMZ ( $p \leq 0,025$ ); onder pyridoxine + zinksulfaat daalt de HVZ ( $p \leq 0,15$ ) maar stijgt de VMZ ( $p \leq 0,20$ ).

## Discussie

Dit is een open studie, waardoor controles van depressieve patiënten ontbreken. Dit kan met name voor de waardering van de metingen na therapie problemen geven; thans wordt uitgegaan van de aanname dat zonder therapie geen verbetering zou zijn opgetreden. Hoewel dit klinisch gezien aannemelijk is, zal men nooit twee identieke uitslagen vinden bij herhaalde meting. Statistisch gezien, hebben deze het bezwaar naar het gemiddelde te tenderen, zodat er een overschatting van de resultaten uit kan volgen. Verder zijn de biologische bepalingen harder dan de klinische (Syben, 1978). Van pyridoxine is aangetoond dat het de perifere decarboxylase stimuleert (Mars, 1974). Pyridoxine werd in farmacologische doseringen gegeven, omdat dit een maximale activering van de decarboxylase bewerkstelligt, onafhankelijk van het substraat aanbod; daarbij kan zelfs spontane decarboxylering optreden (Corgier & Pacheco, 1975). L-tryptophaan werd toegevoegd omdat dit op zich een antidepressief effect heeft (Coppen, e.a. 1967; van Praag, 1976) en daar het een transportmechanisme aan de bloedhersenbarrière heeft, dat het in competitieve inhibitie met andere neutrale aminozuren deelt. Van zink is een antidepressief effect (Moynahan, 1976) en een antistress effect aangetoond (Pfeiffer & Iliev, 1973), terwijl in stress het lichaams-zinkgehalte daalt (Falchuk, 1976). Bij deze depressieve patiënten wordt hier dus vóór therapie geen onderscheid tussen de therapiegroepen in de kliniek van de stress parameters gevonden; ze zijn verhoogd. De uitscheiding van de

HVZ en VMZ vóór therapie is niet kwantitatief veranderd ten opzichte van de referentiewaarden. Deze discrepantie kan verklaard worden doordat in chronische stress de corticosteroiden belangrijker worden dan de catecholamines als biologisch correlaat van gestresseerd zijn (Warburton, 1974; Selye, 1976). Anderzijds wordt van chronische stress een verhoogde perifere alpha- en zeker bèta-adrenerge activiteit aangenomen (Lader, 1974; Jefferson, 1974).

Het is mogelijk dat er veranderingen in de receptorgevoeligheid optreden wanneer de systemen langdurig geactiveerd worden en er kwantitatief weer een normalisering van de neutrotransmitters gevonden wordt (Bunney, 1977), zoals in dagendurende stress (Levi, 1976). Dit kan de effectiviteit van bètareceptor blokkade bij chronische angst verklaren (Jefferson, 1974; Editorial, 1976).

Er zijn geen onderlinge verschillen tussen de HVZ en VMZ. Dit betekent dat het catecholaminerge systeem in evenwicht is, met voldoende reserve gezien de normale HVZ (Nedeltcheva, 1975), zodat een goede aanpassing aan de stress kan zijn opgetreden op het biologische plan.

Wat de tweede vraag betreft, wordt er inderdaad op alle klinische parameters een significante verbetering gevonden, zonder verschil tussen de drie therapievormen. In de biologische parameters worden echter voor de therapievormen wel degelijk verschillen aangetroffen. Onder pyridoxine daalt de HVZ en de VMZ uitscheiding, doch niet significant. De HVZ en VMZ uitscheiding onder pyridoxine en tryptophaan dalen echter significant, met name de HVZ. L-tryptophaan kan de plaats van L-Dopa in de catecholaminesynthese innemen, of de catecholamines uit hun functionele pools verdringen (van Praag, 1976). De patiënten waren ten tijde van de tweede bepaling echter bijna een week zonder tryptophaan medicatie. Een andere verklaring is echter mogelijk. De serotonerge systemen bemiddelen in depressie en angst op pathofysiologisch niveau; depressie en angst gaan vaak samen op klinisch niveau. Tussen deze beide is in dit onderzoek een klinische relatie gevonden. In dit onderzoek scoren beide hoog voor therapie en dalen simultaan onder therapie. Het is derhalve logisch te veronderstellen dat de gevonden veranderingen in de catecholamine uitscheiding secundair aan deze verbetering op klinisch en vermoedelijk pathofysiologisch terrein optreden.

Uit de vorige studie is gebleken dat L-tryptophaan het antidepressieve effect van pyridoxine op Zungscala in deze patiënten significant versterkt; en ten gevolge daarvan kan de catecholaminerge activiteit, gemeten als HVZ en VMZ uitscheiding, en gekoppeld aan de stress factor, dalen. Dat de HVZ uitscheiding significanter daalt dan de VMZ uitscheiding kan op een efficiënter gebruik van de catecholamines wijzen, zodat minder reserve van dopaminerge oorsprong mede gemobiliseerd en gemetaboliseerd wordt.

Onder pyridoxine en zinksulfaat daalt de HVZ maar stijgt VMZ uitscheiding, zij het niet significant; opmerkelijk is wel dat er een discrepantie optreedt tussen de HVZ en VMZ uitscheiding. In het

voorgaande artikel is beschreven dat juist bij deze groep patiënten de serumkoper van  $32,7 \pm 5,3 \mu\text{mol./L.}$  daalde naar  $22,5 \pm 8,9$  (ref.  $17,5 \pm 3,7 \mu\text{mol./L.}$ ) met een significantie van  $p \leq 0,05$ . De omzetting van dopamine naar noradrenaline wordt verricht door de dopamine- $\beta$ -hydroxylase; dit enzym heeft optimale koperconcentraties nodig voor goed functioneren (Evans, 1973; Brown, e.a. 1976). Te veel of te weinig koperion remt de activiteit. Aangezien deze patiënten een overmaat aan koperion hadden, en er tussen zink en koperionen een biologisch antagonisme bestaat (van Campen, 1970; Underwood, 1971; Davies, 1972), kan men aannemen dat dit antagonisme zowel de koperion concentratie in het serum doet dalen en hierdoor, evenals door een mogelijk direct antagonisme op het niveau van de dopamine- $\beta$ -hydroxylase, de activiteit hiervan bevordert en aldus de VMZ uitscheiding relatief ten opzichte van de HVZ uitscheiding verhoogt.

## Conclusie

Samengevat kan op grond van dit onderzoek geconcludeerd worden dat er klinische aanwijzingen bestaan voor een hoog stress-niveau bij de depressieve patiënten; de catecholamine uitscheiding is niet wezenlijk veranderd, hetgeen op een aanpassing aan de toestand wijst.

Farmacologische doseringen pyridoxine met of zonder tryptofaan of zinksulfaat verbeteren op de vijfpuntschaal de klinische parameters; de catecholamines worden door pyridoxine niet wezenlijk veranderd; toevoeging van L-tryptofaan geeft een wezenlijke verbetering van de HVZ en VMZ uitscheiding, waarschijnlijk ten gevolge van de centrale pathofysiologische werking. En van pyridoxine + zinksulfaat kan gezegd worden dat ze een daling van de HVZ met een verhoging van de VMZ geeft, geen van beide significant.

De discrepantie tussen deze twee kan precies met het zinksulfaat bij deze patiënten met de verhoogde serumkoperwaarden samenhangen.

Als geheel pleiten de bevindingen voor een gestabiliseerde aanpassing aan de stress bij deze langdurig depressieve patiënten, welke aanpassing onder de therapie met de meest antidepressieve eigenschappen het duidelijkst verbetert.

## Literatuur

- Adolph, A. B., Dorsey, E. R. & Napoliello, M. J. (1977), The neuropharmacology of depression, *Dis. nerv. syst.*, oct. 1977, 841-847.
- Bonis, M. de, & Ferrey, G. (1975), Anxiété-trait, anxiété-état changement réel, changement apparent, *L'Encéphale*, I, 53-60.
- Bridges, P. K. (1964), Recent physiological studies of stress and anxiety in man, *Biol. Psychiat.*, 8, 95-112.
- Brown, F. C. & Harralson, J. D. (1975), Observation on the properties of dopamine-beta-hydroxylase, *J. neurochem.*, 24, 467-470.
- Bunney, W. E., Post, R. M., Andersen, A. E. & Kopanda, R. T. (1977), A



- neuronal receptor sensitivity mechanism in affective illness (a review of evidence), *Comm. psychopharmacol.*, I, 393-405.
- Coppen, A., Shaw, D. M., Herzberg, B. & Maggs, R. (1967), Tryptophan in the treatment of depression, *Lancet*, II, 1178-1180.
- Corgier, M. & Pacheco, H. (1975), Purification et propriétés de la L-amino acide aromatique decarboxylase (4.1.1.28) du cerveau de rat, *Biochimie*, 57, 1005-1007.
- Dallessio, D. J. (1969), Some reflections on the etiologic role of depression in head pain, *J. clin. pharmacol.*, 9, 12-16.
- Davies, I. J. T. (1972), *The clinical significance of the essential biological metals*, Heinemann, London.
- De Sousa, C. & Wallade, R. B. (1977), Pain: a review and interpretation, *Int. j. neurosci.*, 7, 81-101.
- Diamond, S. (1964), Depressive Headaches, *Headache*, oct. 1964, 255-259.
- Editorial, (1976), Beta-adrenergic blockade and anxiety, *Lancet*, II, 611-612.
- Evans, G. W. (1973), Copper homeostasis in the ammalian system, *Physiol. rev.*, 53, 535-571.
- Falchuk, K. H. (1977), Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins, *New. Engl. j. med.*, 296, 1129-1134.
- Frankenhauser, M. (1975), Experimental approaches to the study of catecholamines and emotion. In: *Emotions, their parameters and measurement*. L. Levi, Uitg.. Raven Press, New-York, 209-235.
- Griauzde, M. & Radulovacki, M. (1976), Increase of 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid in cisternal fluid of cats subjected to stress, *J. neurochem.*, 26, 1301-1302.
- Jefferson J. W. (1974), Beta-adrenergic receptor blocking drugs in psychiatry, *Arch. gen. psychiat.*, 31, 681-691.
- Joffe, W. G. & Sandler, J. (1967), On the concept of pain, with special reference to depression and psychogenic pain, *J. psychosom. res.*, 11, 69-75.
- Lader, M. (1972), The nature of anxiety, *Brit. j. psychiat.*, 121, 481-491.
- Lader, M. (1974), The peripheral and central role of the catecholamines in the mechanisms of anxiety, *Int. pharmacopsychiat.*, 9, 125-137.
- Levi, L. (1972), *Stress and distress in response to psychosocial stimuli*, Pergamon, Oxford.
- Levi, L. (1976), Stress: Nebenniere und Schilddruse, *Therapiewoche*, 26, 22-30.
- Mars, H. (1974), Levopdopa, carbidopa, and pyridoxine in parkinson disease, *Arch. neurol.*, 30, 444-447.
- Moynahan, E. J. (1976), Zinc deficiency and disturbances of mood and behaviour, *Lancet*, I, 91.
- Nedeltcheva, K. (1975), Excretion of certain biogenous amines (free and conjugated) in urine during nervous sensory and psychoemotional work strain, *Agressologie*, 16, 193-197.
- Paykel, E. S. (1974), Recent live events and clinical depression. In: *Life Stress and Illness*. E. K. E. Gunderson & R. H. Rahe, Uitg.. Thomas, Springfield, 134-164.
- Pfeiffer, C. C., Iliev, V. & Goldstein, L. (1973), Blood histamine, basophil counts, and trace elements in the schizophrenias. In: *Orthomolecular Psychiatry*, D. Hawkins & L. Pauling, Uitg.. Freeman, San Francisco, 463-513.
- Schepartz, B. (1973), *Regulation of amino acid metabolism in mammals*. Saunders, Philadelphia.
- Schildkraut, J. J., Sachar, E. J. & Baer, L. (1977), Biochemistry of the affective disorders. In: *Psychotherapeutic drugs*. E. Usdin & I.S. Forrest,



- Uitg. . Dekker, New-York, 275-329.
- Selye, H. (1976), Manic-depressive disease. In: *Stress in health and disease*, H. Selye, Uitg. . Butterworths, London, Chapter IV, 823-843.
- Sicuteri, F., Anselmi, B. & Del Bianco, P. L. (1973), 5-Hydroxytryptamine supersensitivity as a new theory of headache and central pain: a clinical pharmacological approach with p-chlorophenylalanine, *Psychopharmacologia*, 29, 347-356.
- Syben, N. (1978), Problemen bij de toepassing van psychometrische methoden in de klinische psychiatrie. *Bulletin van de coördinatiecommissie biochemisch onderzoek van de sectie psychiatrische instituten van de nationale ziekenhuisraad*, 78, 20-23.
- Underwood, E. J. (1971), Copper. In: *Trace elements in human and animal nutrition*, Chapter 3, E. J. Underwood, Uitg. . Academic Press: New-York, 57-115.
- Van Campen, D. (1970), Competition between copper and zinc during absorption. In: *Trace element metabolism in animals*. C. F. Mills, Uitg. . Livingstone: London, 287-289.
- Van Praag, H. M. (1974), Towards a biochemical typology of depression? *Pharmakopsychiat.*, 7, 281-292.
- Van Praag, H. M. (1976), *Depressie en Schizofrenie; beschouwingen over hun pathogenese*. Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht.
- Warburton, D. M. (1974), Modern biochemical concepts of anxiety. *Int. pharmacopsychiat.*, 9, 189-205.

## Appendix

Bepalingsmethoden:

HVZ : Fluorometrische bepaling naar Tatzuo & Sato, J. Lab. & Clin. Med., 66, 1965, 517.

VMZ : Fotometrische bepaling naar Wybenga & Pileggi, Clin. Chem. Acta, 16, 1967, 147.

Dankbetuiging:

De auteur is P. J. M. Guelen, afdeling klinische pharmacie Radboudziekenhuis, zeer erkentelijk voor zijn hulp bij het uitwerken van de gegevens, en N. Syben, researchpsycholoog, afdeling psychiatrie, Radboudziekenhuis, voor zijn opmerkingen bij dit onderzoek.

Dank zij K. J. Lamers en J. C. N. Kok, staf klinisch-chemisch laboratorium voor neurologie en psychiatrie, Radboudziekenhuis voor de klinisch-chemische bepalingen betreffende de twee voorgaande artikelen over pyridoxine van depressie.

Correspondentie:

Correspondentie te adresseren aan de auteur, op Bethesdaziekenhuis, President Kennedylaan 1, 4000 AA Tiel.