

Monoaminen en depressie: een tussentijdse balans

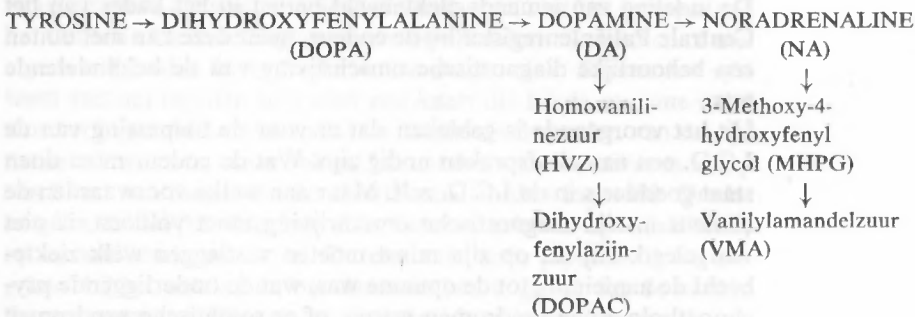
II Catecholaminen en verwante verbindingen

door H. M. van Praag

CA in de hersenen

Gelijktijdig met de stofwisseling van serotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT) is bij depressies ook die van de catecholaminen (CA) bestudeerd, veelal bij dezelfde patiënten. De voornaamste CA in de hersenen zijn noradrenaline (NA) en dopamine (DA). Beide worden gevormd uit het aminozuur tyrosine, met 3,4 dihydroxyfenylalanine (DOPA) als intermediaire metaboliet (Fig. 1).

Figuur 1: Vereenvoudigd schema van de stofwisseling van CA



Zij functioneren als neurotransmitter en wel in betrekkelijk goed omschreven neuronale systemen (overzicht Cooper et al., 1978). De voornaamste NA-bevattende cellichamen liggen in de locus coeruleus. Ze zijn relatief klein in aantal, maar hun uitlopers waaieren uit over grote delen van hersenen en ruggemerg. Aan het DA-erge systeem kan men drie gedeelten onderscheiden:

- Het nigro-striatale systeem, waarvan de cellichamen in de zona compacta van de substantia nigra liggen en de vezels opstijgen naar n. caudatus en putamen. Het is betrokken bij de extrapyramidale regulatie van de motoriek.
- Het meso-limbische en meso-corticale systeem, met cellichamen in het ventrale tegmentale gebied en uitlopers naar bepaalde

Schrijver is hoogleraar psychiatrie aan de Rijksuniversiteit te Utrecht.

kernen van het limbische systeem (o.m. nucleus accumbens en tuberculum olfactorium) en naar de cortex cerebri. Mogelijk wordt het onderdeel van het cerebrale systeem betrokken bij de drift- en stemmingsregulatie.

c) Het tubero-infundibulaire systeem, met cellichamen in n. arcuatus en n. periventricularis en uitlopers naar de eminentia mediana. Via de inhibiting en releasing factors in de hypothalamus reguleert het de afgifte van bepaalde hypofyse-voorkwab hormonen.

Waarom CA research bij depressies?

De vraag of de NA stofwisseling bij depressies gestoord kan zijn werd gesteld naar aanleiding van dezelfde waarnemingen die het onderzoek naar de samenhang tussen 5-HT en depressie (zie deel I van deze studie) stimuleerden. Aan de ene kant was daar het feit dat beide typen antidepressiva via verschillende mechanismen het centrale NA potentiëren. MAO remmers remmen de afbraak van NA, tricyclische antidepressiva de heropname van NA in de zenuwcel. Heropname is het voornaamste mechanisme waarlangs NA en andere monoaminen (MA) worden geïnactiveerd, nadat zij informatie van de ene zenuwcel naar de andere hebben overgebracht. Hierdoor neemt de per tijdseenheid beschikbare hoeveelheid transmittor bij de receptoren toe.

Aan de andere kant bleek dat reserpine, een verbinding met depressogeen vermogen, niet alleen de 5-HT depots ontledigt, maar evenzeer die van de CA. Tenslotte werd bekend, dat ook andere verbindingen die CA activiteit in cerebro onderdrukken, depressies kunnen uitlokken. Ik noem in dit verband stoffen als methyldopa en propranolol (Bant, 1978). Deze bevindingen wekten de suggestie, dat er verband zou kunnen bestaan tussen een centraal NA tekort en het optreden van bepaalde depressieve verschijnselen.

De heropname van DA in de zenuwcel wordt door tricyclische antidepressiva niet of nauwelijks beïnvloed. Mogelijk hierdoor trok DA in de biologische depressieresearch aanvankelijk weinig aandacht. Dit veranderde door waarnemingen als de volgende (overzicht Van Praag 1967, 1979). a) Bij de ziekte van Parkinson, die voor een gedeelte kan worden beschouwd als een DA-deficiëntie ziekte, is de frequentie van (vitale) depressies verhoogd. Er is geen reden aan te nemen dat dit uitsluitend het gevolg is van psychische belasting door een invaliderende ziekte. b) Amfetaminen, farmaca met euforiserende werking, bleken het centrale DA krachtig te potentiëren. c) Er werden directe DA agonisten ontwikkeld waarmee centrale DA-erge systemen met een hoge graad van selectiviteit kunnen worden geactiveerd, zoals bromocriptine en piribedil.

In het navolgende bespreek ik de DA- en NA-gegevens apart. Uit didactische overwegingen; niet om aan te geven dat deze systemen van elkaar onafhankelijk zouden opereren, want dat zou met de feiten in strijd zijn.

Directe aanwijzingen voor een stoornis in de centrale CA stofwisseling bij depressies

Noradrenaline

Directe aanwijzingen voor het bestaan van een centraal NA tekort bij (bepaalde vormen van) depressie zijn schaars (overzicht Van Praag, 1978). Post mortem onderzoek is in dit opzicht negatief. De uitkomsten van het liquor onderzoek zijn niet eenduidig. Gemeten zijn zowel de concentratie van NA zelf, als die van zijn metabolieten: 3-methoxy-4-hydroxyfenyl glycol (MHPG) en vanilylmandelzuur (VMA). In het CZS is MHPG de voornaamste NA metaboliet en VMA een ondergeschikte. Perifeer ligt die verhouding omgekeerd. Door één groep, die van Goodwin e.m. (Post en Goodwin, 1978), is bij herhaling het bestaan gerapporteerd van een subgroep van vitale depressies met verlaagde MHPG en VMA concentraties in de liquor. Er zijn echter ook studies met negatieve bevindingen, al moet gezegd worden dat de groep van Goodwin over veruit het grootste materiaal beschikt. Bovendien moet men bedenken, dat de MHPG bepaling in de liquor minder informatief is dan die van de metabolieten van DA en 5-HT, zijnde resp. homovanilinezuur (HVZ) en 5-hydroxy-indolazijnzuur (5-HAZ). In de eerste plaats is het transport van MHPG, in tegenstelling tot dat van HVZ en 5-HIAZ, niet probenecid-gevoelig. We zijn derhalve aangewezen op basale concentraties en die verschaffen minder informatie dan die na probenecid (zie deel I van deze studie). Bovendien is MHPG in lumbale liquor grotendeels afkomstig uit het ruggemerg, niet uit het cerebrum, waarover we juist gegevens trachten te verkrijgen. Dit geldt in veel mindere mate voor HVZ en 5-HIAZ. Tenslotte was de MHPG bepaling tot voor kort een gecompliceerde, reden waarom van iets oudere studies de betrouwbaarheid van de waarnemingen niet vaststaat.

Dopamine

Post mortem onderzoek leverde geen afwijkingen op, het liquor onderzoek wel (overzicht Van Praag, 1978). In de meeste studies is de HVZ accumulatie na probenecid belasting verlaagd, met name in de groep van de vitale depressies. Dit gegeven wijst op een verminderde afbraak van de moederstof DA in het CZS. De basale HVZ concentratie in de liquor is volgens de meeste onderzoekers niet verlaagd, hetgeen een aanwijzing is dat de probenecid techniek de informatieve waarde van het liquor onderzoek inderdaad verhoogt, gelijk in het eerste deel van deze studie gesteld werd. Wijzelf stelden vast, dat verlaagde HVZ accumulatie na probenecid in het bijzonder wordt aangetroffen bij vitale depressies met uitgesproken motorische remming (Van Praag en Korf, 1971), hetgeen door Banki (1974) bevestigd werd. Ook bij de ziekte van Parkinson is de HVZ accumulatie na probenecid gewoonlijk verlaagd (Olsson en Roos, 1968). De waarden gevonden bij geremde vitale depressies en Parkinson patiënten zijn van dezelfde orde van grootte. Bij beide ziektebeelden is er sprake van hypokinesie. Mo-

gelijk is de DA stoornis hieraan gelieerd (tabel 1).

Tabel 1: HVZ concentratie in liquor cerebrospinalis voor en na probenecid, bij patiënten met depressies en de ziekte van Parkinson. De HVZ accumulatie is in de groep van de geremde depressies en in die der Parkinson patiënten significant verlaagd ($p < 0.01$ toets van Wilcoxon) (Van Praag en Korf, 1971; Lakke e.m., 1972)

	Aantal proef- personen	HVZ concentratie (gemiddelden $\pm$ SD in ng/ml)		
		Voor probenecid	Na probenecid	Verschil
Depressie (niet geremd)	12	43 $\pm$ 17	136 $\pm$ 36	63 $\pm$ 37
Depressie (geremd)	8	32 $\pm$ 8	53 $\pm$ 32	20 $\pm$ 28
Parkinson	26	30 $\pm$ 25	60 $\pm$ 55	30 $\pm$ 49
Controles	12	42 $\pm$ 16	91 $\pm$ 26	50 $\pm$ 33

Indirecte aanwijzingen voor stoornissen in de centrale CA stofwisseling bij depressies

Noradrenaline

Renale MHPG excretie. Bepaling van de renale excretie van een MA metaboliet heeft slechts dan zin, wanneer een substantieel gedeelte ervan uit het CZS afkomstig is. Dit geldt tot op zekere hoogte voor MHPG. Geschat wordt dat meer dan 50% van het met de urine uitgescheiden MHPG in het CZS is gevormd (Ebert en Kopin, 1975). Bij ratten leidt prikkeling van de locus coeruleus, die merendeels uit NA-bevattende zenuwcellen bestaat, tot een aanzienlijke stijging van de MHPG concentratie in het plasma (Crawley e.m., 1979). Bovendien wordt de MHPG uitscheiding weinig beïnvloed door motorische activiteit (Hollister e.m., 1978) mogelijk wél door de graad van angstige gespannenheid (Sweeney e.m., 1978).

Wanneer men een grote onzekerheidsmarge voor lief neemt, kan men dus stellen dat renaal MHPG een indicator vormt voor de NA afbraak in het CZS. Door verschillende auteurs nu, werd in een subgroep van vitale depressies tijdens depressieve fasen een verlaagde renale MHPG excretie vastgesteld. De VMA excretie was normaal (overzicht bij Schildkraut e.m., 1978a en b). Dit kan wijzen op verminderde NA omzet in cerebro, bij een ongestoorde NA stofwisseling in de periferie. Helaas werd in geen van deze studies gelijktijdig liquor MHPG bepaald. Depressieve patiënten met verlaagde en normale MHPG excretie waren op symptomatologische gronden niet van elkaar te onderscheiden. Ik herinner eraan dat hetzelfde gold voor depressieve patiënten met en zonder aanwijzingen voor een centraal 5-HT tekort. Het was dit type bevinding dat ons bracht tot het postulaat van de biochemische typeerbaarheid van depressies (Van Praag en Korf, 1971).

Neuroendocrien onderzoek. Een verminderde omzet van CA hoeft

niet per se hypofunctie van CA-erge systemen te betekenen. Om dat laatste aannemelijk te maken, moeten werkelijke functiestoornissen worden aangetoond. Hiertoe is de neuroendocriene strategie toegepast (zie deel I van deze studie). CA-erge systemen beïnvloeden, via de inhibiting en releasing factors uit de hypothalamus, de hormoon afgifte door de hypofysevoorkwab. Gaat verminderde CA omzet met verminderde CA-erge functie gepaard, dan zal dit zich dus moeten manifesteren in een gestoorde afgifte van de genoemde hormonen.

Bij vitale depressies – en wederom: niet bij alle patiënten maar bij een bepaalde subcategorie – werden tot nog toe de volgende endocriene stoornissen vastgesteld.

1. Hypersecretie van *cortisol* (Sachar e.m., 1973; Prange e.m., 1977). Normaliter vertoont het 24-uurs profiel van cortisol in plasma 7-9 pieken en daalt de produktie ervan in de voornacht, tussen ca. 22-2 uur, tot praktisch 0. Bij een subgroep van vitale depressies is het aantal cortisolpieken vergroot, zijn de pieken hoger dan normaal en bestaat er ook in de doorgaans 'stille periode' een aanzienlijke cortisol afgifte. Als de bijniere intact zijn loopt de cortisol secretie vrijwel parallel met die van ACTH. De bovengenoemde bevindingen wijzen dus op ACTH hypersecretie. NA-erge cellen in de hypothalamus remmen via de corticotropin releasing factor (CRF), de afgifte van ACTH (Van Loon, 1973). Een (niet dé) verklaring voor de gesignaleerde overproduktie van cortisol is derhalve: onderactiviteit van hypothalamische NA-erge systemen.

De hypothese wordt gesteund door het feit dat het bij depressieve patiënten die cortisol in te grote hoeveelheden afgeven, moeilijk is de cortisolproduktie te onderdrukken met dexamethason (Carroll e.m., 1976). Dit is een synthetisch corticosteroïd dat de ACTH secretie krachtig pleegt te remmen. Wanneer dit remmende effect in verminderde mate optreedt, wijst dit op ontremming van het CRF/ACTH systeem.

2. *Groeihormoon* (GH) is een hypofysevoorkwab hormoon, waarvan de afgifte (o.a.) wordt gestimuleerd door NA-erge systemen in de hypothalamus, met de GH releasing factor als intermediair. Met name de afgifte van GH geprovoceerd door insuline-hypoglycaemie zou NA-erg gemedieerd zijn. Bij depressieve vrouwen in de involutie bleek de GH respons na insuline verlaagd te zijn (overzicht Brown et al., 1978). Hypoactiviteit van NA-erge cellen in de hypothalamus is een van de mogelijke verklaringen.

3. *Luteïniserend hormoon* (LH) is een tweede hormoon dat vermoedelijk (mede) onder NA-erge controle staat. Met als intermediair de LH releasing factor. Ook van LH is de plasma spiegel bij sommige vitaal depressieve patiënten verlaagd (Altman e.m., 1976). Dit verschijnsel valt eveneens met NA-erge hypoactiviteit in de hypothalamus te rijmen.

Het is niet waarschijnlijk dat de genoemde hormonale verschijnselen berusten op een primaire hypofysaire insufficiëntie. Weliswaar is de produktie van GH en LH verminderd, maar die van

ACTH/cortisol is juist verhoogd. Waarschijnlijker is dus een hypothalamische stoornis. De aard daarvan is niet bekend en er zijn meerdere verklaringen denkbaar. Een gemeenschappelijke noemer zou echter NA-erge hypoactiviteit kunnen zijn. Er lijkt mij dan ook geen bezwaar tegen, de endocriene waarnemingen voorlopig als steun voor de NA hypothese op te vatten.

Evenmin als de NA stoornissen, doen de hormonale stoornissen zich voor bij alle vitaal depressieve patiënten. Zij is het kenmerk van een bepaalde subcategorie, die zich niet in termen van psychopathologie laat herkennen. Tot nog toe is de hormonale en de neurotransmitter status bij depressieve patiënten nog niet gelijktijdig onderzocht. Wanneer mocht blijken, dat de hormonale stoornissen zich met name voordoen bij vitaal depressieve patiënten met tekenen van een centraal NA deficit, dan zou dit de hypothese dat NA-erge systemen bij depressies gestoord kunnen zijn krachtig steunen.

Dopamine

DA metabolieten in de urine. DA komt, voor zover bekend, perifeer slechts in bescheiden hoeveelheden voor. Het is dus denkbaar dat een niet onbelangrijk gedeelte van de DA metabolieten in de urine – zijnde: HVZ en dehydroxyfenylazijnzuur (DOPAC) – van centrale herkomst is. Merkwaardigerwijs is deze mogelijkheid naar mijn weten niet onderzocht, zomin als de uitscheiding van DA metabolieten met de urine door depressieve patiënten dit werd.

Neuroendocrien onderzoek. Als detector van centrale DA stoornissen (in het tubero-infundibulaire DA systeem) geldt vooral het hypofyse-voorkwab hormoon prolactine (overzicht Boyd en Reichlin, 1978). De afgifte daarvan wordt krachtig geremd door DA-erge cellen. Als intermediair hierbij fungeert de hypothalamische prolactin inhibiting factor (PIF). Activering van dit DA systeem vermindert de prolactine afgifte, remming ervan doet de prolactine afgifte stijgen.

Eenmalige bepaling van plasma-prolactine bij depressieve patiënten leverde geen duidelijke aanwijzingen op voor DA stoornissen. Echter eenmalige bepalingen kunnen bedriegelijk zijn. De prolactine afgifte verloopt nl. niet gelijkmatig en is bovendien 's nachts hoger dan overdag. Meting van het 24-uurs plasma profiel is veel informatiever. Een dergelijk onderzoek is tot nog toe eenmaal gedaan. Het toonde aan dat de avondlijke secretie van prolactine bij vitale depressies verhoogd kan zijn (Halbreich e.m., 1979) (tabel 2). Dit verschijnsel zou kunnen wijzen op onderactiviteit van DA-erge systemen. HVZ in liquor werd in deze studie helaas niet gemeten.

Conclusies

Zowel het onderzoek naar de renale MHPG excretie, als het neuroendocriene onderzoek heeft (indirecte) aanwijzingen opgeleverd voor het bestaan van NA stoornissen bij sommige lijdens aan vitale depressie. Het gewicht van deze conclusie zou aanzienlijk stijgen indien mocht blijken dat beide typen van stoornissen zich bij de-

Tabel 2: Gemiddelde serumprolactine concentratie (in ng/ml) gedurende verschillende perioden op een dag. Bloed werd over 24 uur, ieder 0.5 uur verzameld, bij depressieve patiënten en normale controles (Halbreich e.m., 1979)

Tijd	Depressies (n = 7)	Controles (n = 5)	p (Student's t test)
8 - 10	26.6 ± 9.7	21.4 ± 5.7	< 0.025
16 - 18	29.3 ± 14.0	22.2 ± 7.0	< 0.05
18 - 20	49.3 ± 47.5	23.0 ± 5.1	< 0.005
20 - 22	33.5 ± 19.5	25.7 ± 7.3	niet significant

zelfde patiënten zouden voordoen.

De perifere stofwisseling van DA bij depressies is nog grotendeels terra incognita. De enige 24-uurs profiel studie van plasma prolactine tot dusverre, steunt de hypothese dat DA-erge hypoactiviteit bij vitale depressies kan voorkomen.

Hebben de CA stoornissen bij depressies oorzakelijke betekenis?

Strategie

Als bij de 5-HT stoornissen, luidt ook nu de kernvraag weer, wat de relatie is tussen de vermoede CA stoornissen in cerebro en de desbetreffende depressies: spelen de metabole stoornissen een oorzakelijke rol, zijn ze secundair aan de gedragsstoornissen of bestaat er in het geheel geen verband. Ook de toegepaste strategie is dezelfde: toediening van CA-potentiërende verbindingen, gevolgd door analyse van de gedragseffecten. Vermindering van (bepaalde) depressieve symptomen zou pleiten voor een oorzakelijke relatie tussen metabole en gedragsstoornissen. Treedt geen verlichting in, dan is een secundair dan wel een coincidenteel verband waarschijnlijker.

CA precursors

Tyrosine. Systematisch onderzoek naar de werking van het aminozuur tyrosine, moederstof van de CA, bij depressies is niet verricht. De vermoedelijke reden hiervan is, dat het enzym tyrosine hydroxylase, dat tyrosine omzet in DOPA, normaliter met substraat verzadigd is. Extra toevoer van tyrosine leidt derhalve niet tot verhoogde productie van CA.

Deze redenering gaat niet op, in het geval dat het aanbod van tyrosine verlaagd is, b.v. door een verminderde omzet van fenylalanine in tyrosine. Daarom zou, meen ik, een onderzoek naar het effect van tyrosine bij depressies gerechtvaardigd zijn. Ik word in deze opvatting gesteund door de waarnemingen van Beckman e.m. (1977) die in een open studie aantoonde, dat fenylalanine bij vitale depressies therapeutisch werkzaam kan zijn. Ik teken hierbij overigens aan, dat het effect van fenylalanine ook anderszins verklaard kan worden. Dit aminozuur wordt namelijk niet alleen gehydroxyleerd tot tyrosine, maar ook gedecarboxyleerd tot fenyl-

ethylamine en deze laatste verbinding bezit centraal stimulerende eigenschappen (Antelman et al., 1977).

l-DOPA. Dit is een voorstadium van zowel NA als DA. Exogeen toegediend, wordt het echter grotendeels in DA omgezet. Bij depressies heeft het een therapeutisch effect, in die zin, dat het de motoriek aanzet en het initiatiefniveau verhoogt. Dit effect treedt vooral op bij patiënten met geremde vitale depressies, en verlaagde HVZ respons in de liquor na probenecid. De stemming als zodanig wordt weinig beïnvloed (Goodwin et al., 1970; Van Praag en Korf, 1975). Deze waarnemingen pleitten ervoor dat tussen motorische geremdheid en verminderde DA omzet een oorzakelijk verband bestaat (tabel 3).

Tabel 3: DA stofwisseling en de therapeutische respons op *l-DOPA* bij depressieve patiënten (Van Praag e.m., 1975)

	Aantal proef- personen	HVZ conc. na probenecid* (ng/ml)	Motorische remming* Voor behandeling	Na behandeling
DA-deficiënte patiënten	5	74 (65 - 90)	6.8 (4 - 8)	2.7 (0 - 3)
Patiënten zonder DA-stoornissen	5	121 (107 - 143)	2.1 (0 - 3)	2.4 (0 - 3)

*Groepsgemiddelde en spreiding.

Studies met andere CA-potentiërende verbindingen

Patiënten met NA stoornissen. Vertonen patiënten met stoornissen in de centrale NA stofwisseling voorkeur voor een bepaald type (in casu een NA-potentiërend) antidepressivum? Volgens verschillende, onafhankelijk van elkaar werkende groepen, reageert de groep vitaal depressieve patiënten mét verlaagde renale MHPG excretie, gunstiger op imipramine dan overeenkomstige patiënten zonder dergelijke stoornissen (overzicht Post en Goodwin, 1978).

In dierexperimenten remt imipramine de NA opname krachtiger dan die van 5-HT. De selectiviteit ten gunste van het NA is echter te gering om uit deze gegevens de conclusie te kunnen trekken dat vitaal depressieve patiënten met (perifere) aanwijzingen voor een centraal NA tekort preferentieel reageren op NA-potentiërende verbindingen. Er zijn thans vrijwel 100% selectieve NA-reuptake remmers (nortriptyline, maprotiline), maar die zijn in studies als boven beschreven nog niet toegepast.

In een studie met een klein aantal patiënten konden wij geen verband aantonen tussen MPG waarden in de liquor en het therapeutisch rendement van nortriptyline (Van Praag, 1977). Een in dit verband potentieel belangrijke waarneming is die van Simon e.m. (1978) dat salbutamol, een stof die β -adrenergische receptoren stimuleert (ook in cerebro) een antidepressivum zou zijn. Dit onderzoek was echter open en de therapeutische resultaten werden niet gerelateerd aan variabelen de NA stofwisseling betreffende.

Patiënten met DA stoornissen. De 'DA-deficiënte subgroep' van

vitale depressies (geringe HVZ respons na probenecid) is nader onderzocht met twee verschillende DA-potentiërende verbindingen: piribedil, een stof die post-synaptische DA receptoren activeert en nomifensine, een DA- (en NA-)reuptake-remmer. Beide verbindingen bleken het beste te werken in de groep van de lage HVZ responders (Post et al., 1978; Van Scheyen et al., 1978). Dit pleit ervoor dat de DA stoornissen betekenis hebben voor het ontstaan van de depressie.

Conclusies

Er zijn nog onvoldoende gegevens voorhanden om de waarschijnlijkheid te kunnen beoordelen dat NA stoornissen in cerebro betekenis hebben voor het ontstaan van bepaalde vormen van vitale depressie. Ten aanzien van de DA stoornissen wijzen alle waarnemingen er tot nog toe op dat zij oorzakelijk samenhangen met bepaalde, mogelijk motorische componenten van de depressie. De HVZ respons in de liquor na probenecid normaliseert zich met het wijken van de depressie (Van Praag, 1977). Hetzelfde geldt voor de renale MHPG excretie (Pickar e.m., 1978). Er is dus geen enkele reden om te veronderstellen dat deze metabole stoornissen, gelijk die in het 5-HT systeem, (zie deel I van deze studie) predisponerende betekenis zouden hebben.

Algemene conclusies

1. Bij patiënten met vitale depressies kunnen stoornissen voorkomen in de centrale DA stofwisseling. Deze zijn suspect voor een DA-tekort. Zij zijn met name vastgesteld bij patiënten met manifeste motorische remming en verlies aan initiatief en leveren vermoedelijk een bijdrage tot het ontstaan van deze verschijnselen.

Aangezien de DA stoornissen verdwijnen wanneer de motorische verschijnselen geweken zijn, is er geen reden om te overwegen of zij, gelijk de 5-HT stoornissen (zie deel I van dit artikel), mogelijk predisponerende betekenis hebben.

2. Parkinson patiënten vertonen in meerderheid overeenkomstige stoornissen in de DA stofwisseling. Ook zij zijn arm aan motoriek en aandrift. Het is derhalve denkbaar, dat bij beide ziektebeelden een DA-tekort aan genoemde symptomen ten grondslag ligt. Dit zou betekenen dat centrale DA-stoornissen specifiek zijn, in die zin, dat zij niet specifiek gebonden zijn aan een bepaald syndroom (geremde vitale depressie) of aan een bepaalde ziekte-eenheid (ziekte van Parkinson), maar veeleer aan een bepaalde functionele toestand, die namelijk gekenmerkt door hypomotiliteit en inertie. Dit gegeven leidde ons tot de hypothese dat neurobiologische variabelen zich zinvoller laten correleren met stoornissen in bepaalde psychologische functies, dan met complexe grootheden als (psychiatrische en neurologische) syndromen en nosologische eenheden (Van Praag e.m., 1975).

3. Daarmee geven de DA bevindingen bij depressie en Parkinson in principe een stoot tot de opbouw van een meer functioneel ge-

richte psychopathologie. Onder functionele psychopathologie versta ik de beschrijving van psychiatrische toestandsbeelden in termen van gestoorde psychologische functies. Ik zie een dergelijke functionele psychopathologie niet als een alternatief voor de traditionele, meer syndromaal en/of nosologisch gerichte, maar als een belangrijk complement hierop.

4. Stoornissen in de centrale NA stofwisseling komen in de vitaal depressieve groep eveneens voor, maar er zijn nog niet voldoende gegevens om met een redelijke mate van waarschijnlijkheid te kunnen vaststellen of zij oorzakelijke betekenis hebben.

5. Centrale NA stoornissen zijn niet duidelijk gerelateerd aan de motorische componenten van de depressie. De centrale 5-HT stoornissen evenmin. 5-HT- en NA-stoornissen komen niet noodzakelijkerwijs bij dezelfde patiënt voor. Integendeel het lijkt er meer op, dat binnen de groep vitaal depressieve patiënten met centrale MA stoornissen ofwel het 5-HT systeem ofwel het NA systeem overwegend gestoord is (Maas, 1975, Garver en Davis, 1979). Het is echter nog te vroeg om te kunnen beoordelen of het werkelijk gerechtvaardigd is binnen de groep van vitale depressies een 5-HT-deficiënte en een NA-deficiënte subgroep te onderscheiden. Men bedenke in dit verband overigens, dat bij een niet onaanzienlijk percentage van de vitaal depressieve patiënten geen stoornissen in de MA stofwisseling kunnen worden vastgesteld. Het heeft er dus alle schijn van dat a) de groep van de vitale depressies biochemisch, dus qua pathogenese heterogeen is en b) dat ook niet-MA-erge mechanismen betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van de vitaal depressieve symptomatologie.

Over de oorzaak van de bij vitale depressie vermoede MA stoornissen is nog niets bekend.

6. De bij vitale depressies gevonden afwijkingen in de centrale CA stofwisseling laten zich voorlopig nog het beste plaatsen binnen het raam van de 'klassieke' MA hypothese, waarin de idee van de MA-erge *hypo*activiteit centraal staat. De alternatieve mogelijkheid, primaire overgevoeligheid van CA receptoren, met secundair afname van de CA synthese is minder waarschijnlijk omdat gebleken is dat procedures die de CA beschikbaarheid in cerebro verhogen eerder antidepressief dan depressogeen plegen te werken. Ten aanzien van de 5-HT stoornissen neem ik hetzelfde standpunt in.

Een bijkomend voordeel van de 'klassieke' theorie is, dat zij een, vooralsnog speculatief maar toetsbaar, verklaringsmodel biedt voor het ervaringsfeit dat vitale depressie en (hypo)manie relatief veelvuldig bij hetzelfde individu voorkomen. Als gevolg van transmittor deficiëntie zullen de post-synaptische CA (en 5-HT) receptoren overgevoelig kunnen worden. Neemt de transmittorproductie, om wat voor reden dan ook, op een gegeven moment toe, dan raakt het systeem in een staat van hyperactiviteit. Deze MA-erge hyperactiviteit zou het manische syndroom kunnen genereren.

7. Eén ervaringsfeit is moeilijk met de MA hypothese te rijmen. Opname-remming van MA en remming van hun afbraak onder in-

vloed van resp. tricyclische antidepressiva en MAO remmers, treden veel sneller in dan het eventuele therapeutische effect dat zij teweeg brengen. Dit laat gewoonlijk 10-20 dagen op zich wachten. De lange latentie is echter niet per se in tegenspraak met de 'klassieke' MA hypothese. Men bedenke, dat niet alleen met de traditionele antidepressiva een latente fase optreedt, maar ook met MA precursors, zoals 5-HTP. Derhalve is het denkbaar dat de capaciteit om 5-HT en NA te synthetiseren dusdanig is afgenomen dat het na opnameremming, afbraakremming of precursor toevoer enige tijd duurt alvorens zich voldoende transmittor bij de postsynaptische receptoren heeft verzameld.

Samenvatting

Er wordt een overzicht gegeven van de CA research bij depressies. De huidige stand van zaken kan aldus worden samengevat:

1. Bij vitale depressies kunnen stoornissen voorkomen in de centrale CA, die in de richting wijzen van een CA tekort. In principe kan een dergelijk tekort primair zijn of secundair: het gevolg van overgevoeligheid van postsynaptische CA receptoren. De eerste mogelijkheid wordt waarschijnlijker geacht dan de tweede.
2. De DA stoornis lijkt gerelateerd te zijn aan motorische remming en initiatiefverlies en speelt in de pathogenese daarvan vermoedelijk een rol. Er is geen aanleiding een predisponerende betekenis van deze stoornis te veronderstellen.
3. De NA stoornis is niet aan motorische verschijnselen gekoppeld. Onzeker is nog of zij oorzakelijke betekenis heeft.
4. Een belangrijk 'bij-produkt' van de CA research bij depressies is, dat zij momentum verschaft aan pogingen gedragsstoornissen te 'vertalen' in termen van gestoorde psychologische functies. Een dergelijke functionele psychopathologie zou een belangrijke aanvulling zijn op de traditionele, meer syndromaal en nosologisch georiënteerde manier van ordenen van psychiatrische toestandsbeelden.

Literatuur

- Altman, N., Sachar, E. J., Gruen, P. H., Halpern, F. S., Eto, S. (1976), Reduced plasma LH concentration in postmenopausal depressed women. *Psychosom. Med.* 37, p. 274-276.
- Anselman, J. M., Edwards, D. J., Lin, M. (1977), Phenylethylamine: evidence for a direct postsynaptic dopamine-receptor stimulating action. *Brain. Res.* 127, p. 317-322.
- Banki, C. M. (1977), Correlation between cerebrospinal fluid amine metabolites and psychomotor activity in affective disorders. *J. Neurochem.* 29, p. 255-257.
- Bant, W. P. (1978), Antihypertensive drugs and depression: a reappraisal. *Psychol. Med.* 8, p. 275-283.
- Beckman, H., Strauss, M. A., Ludolph, E. (1977), DL-Phenylalanine in depressed patients: An open study. *J. Neural. Transmission* 41, p. 123-134.

- Boyd, A. E., Reichlen, S. (1978), Neural control of prolactin secretion in man. *Psychoneuroendocrinology* 3, p. 113-130.
- Brown, G. M., Seggie, J. A., Chambers, J. W., Ettige, P. G. (1978), Psychoendocrinology and growth hormone: a review. *Psychoneuroendocrinology* 3, p. 131-153.
- 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, p. 1039-1044; 33, p. 1051-1058.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E., Roth, R. H. (1978), *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford University Press, New York, Third edition.
- Crawley, J. N., Maas, J. W., Roth, R. H. (1979), Increase in plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenethylene glycol following stimulation of the nucleus locus coeruleus. *Psychopharm. Bull.* 15, p. 27-29.
- Ebert, M. H., Kopin, I. J. (1975), Differential labelling of origins of urinary catecholamine metabolites by dopamine-C14. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 28, p. 256-264.
- Ganong, W. F. (1972), Evidence for a central noradrenergic system that inhibits ACTH secretion. In: *Brain-endocrine interaction: median eminence structure and function*. Karger, Basel.
- Garver, D. L., Davis, J. M. (1979), Biogenic amine hypotheses of affective disorders. *Life Sci.* 24, p. 384-394.
- Goodwin, F. K., Murphy, D. C., Brodie, H. K. H., Bunney, W. E. (1970), L-Dopa, catecholamines and behavior: a clinical and biochemical study in depressed patients. *Biol. Psychiat.* 2, p. 341-366.
- Halbreich, U., Grunhaus, L., Ben-David, M. (1978), 24 Hours' rhythm of prolactin in depressive patients. *Arch. Gen. Psychiat.* In press.
- Lakke, J. P. W. F., Korf, J., Praag, H. M. van, Schut, T. (1972), Predictive value of the probenecid test for the effect of L-dopa therapy in Parkinson's disease. *Nature New Biology* 236, p. 208-209.
- Hollister, L., Davis, K. L., Overall, J. E., Andersson, F. (1978), Excretion of MHPG in normal subjects. *Arch. Gen. Psychiat.* 35, p. 1410-1415.
- Loon, G. R. van (1973), Brain catecholamines and ACTH secretion. In: Martini, L., Ganong, F. W. (eds.), *Frontiers in neuroendocrinology*. Oxford University Press, New York.
- Maas, J. W. (1975), Biogenic amines and depression: biochemical and pharmacological separation of two types of depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 32, p. 1357-1361.
- Olsson, R., Roos, B. E. (1968), Concentration of 5-hydroxyindole acetic acid and homovanillic acid in the cerebrospinal fluid after treatment with probenecid in patients with Parkinson's disease. *Nature* 219, p. 502-503.
- Pickar, D., Sweeney, D. R., Maas, J. W., Henninger, C. R. (1978), Primary affective disorder, clinical state change, and MHPG excretion. *Arch. Gen. Psychiat.* 35, p. 1378-1383.
- Post, R. M., Goodwin, F. K. (1978), Approaches to brain amines in psychiatric patients: a reevaluation of cerebrospinal fluid studies. *Handbook of Psychopharmacology* 13, p. 147-185.
- Post, R. M., Gerner, R. H., Carman, J. S., Gillin, Ch., Jimerson, D. J., Goodwin F. K., Bunney W. E. (1978), Effect of a dopamine agonist piribedil in depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 35, p. 609-615.
- Praag, H. M. van (1967), The possible significance of cerebral dopamine for neurology and psychiatry. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 70, p. 361-379.
- Praag, H. M. van, Korf, J. (1971), Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacologia* 19, p. 199-203.
- Praag, H. M. van, Korf, J. (1971), Endogenous depressions with and without

- disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification? *Psychopharmacologia* 19, p. 148-152.
- Praag, H. M. van, Korf, J., Lakke, J. P. W. F., Schut, T. (1975), Dopamine metabolism in depressions, psychoses and Parkinson's disease: The problem of the specificity of biological variables in behaviour disorders. *Psychol. Med.* 5, p. 138-146.
- Praag, H. M. van, Korf, J. (1975), Central monoamine deficiency in depression: causative or secondary phenomenon? *Pharmakopsychiat.* 8, p. 321-326.
- Praag, H. M. van (1978), Amine hypotheses of affective disorders. *Handbook of Psychopharmacology* 13, p. 187-297.
- Praag, H. M. van (1979), Dopamine and the development of disorders of human behaviour. In: *The neurobiology of dopamine*, A. S. Horn, J. Korf, B. Westerink, eds. Academic Press, London.
- Prange, A. J., Lipton, M. A., Nemeroff, Ch. B., Wilson, I. C. (1977), The role of hormones in depression. *Life Sci.* 20, p. 1305-1318.
- Sachar, E. J., Hellman, L., Roffwarg, H., Halpern, F., Fukushima, D., Gallagher, T. (1973), Disrupted 24 hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 28, p. 19-24.
- Scheyen, J. D. van, Praag, H. M. van, Korf, J. (1977), A Controlled study comparing nomifensine and clomipramine in unipolar depression, using the probenecid technique. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 4, p. 179S-184S.
- Schildkraut, J. J., Orsulak, P. J., Schatzberg, A. F., Gudeman, J. E., Cole, J. O., Rohde, W. A., Labrie, R. 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, p. 1427-1433.
- 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. II. Application of multivariate discriminant function analysis to data on urinary catecholamines and metabolites. *Arch. Gen. Psychiat.* 35, p. 1436-1439.
- Simon, P., Lecrubier, R., Jouvent, R., Puech, A. J., Allilaire, J. F., Widlöcker, D. (1978), Experimental and clinical evidence of the antidepressant effect of a beta-adrenergic stimulant. *Psychol. Med.* 8, p. 335-338.
- Sweeney, D. R., Maas, J. W., Henninger, G. R. (1978), State anxiety, physical activity and urinary 3-methoxy-4-hydroxytryphenethylene glycol excretion. *Arch. Gen. Psychiat.* 35, p. 1418-1423.