

# Pyridoxine, levo-tryptofaan en zinksulfaat voor depressieve patiënten

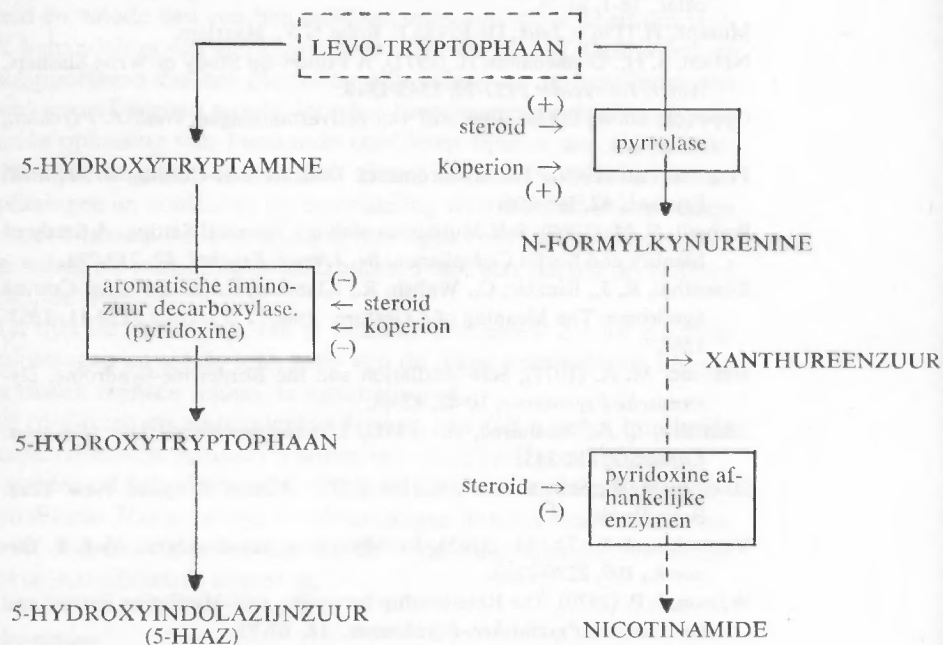
## I. Therapeutisch effect in relatie tot verhoogde xanthureenzuuruitscheidings- en serumkoperwaarden

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

### Inleiding

Dit is het eerste van twee delen van een open onderzoek naar de betekenis van de monoamine lichaamsstofwisseling bij depressieve patiënten. De patiënten in beide delen zijn identiek.

Dit deel is een studie van de veranderingen in de Levo-tryptofaan stofwisseling van depressieve patiënten, en de therapeutische effecten en veranderingen in de biologische parameters van behandeling met pyridoxine al of niet gecombineerd met hetzij L-tryptofaan, hetzij zinksulfaat.



Figuur 1: De in casu belangrijke stappen van het tryptofaanmetabolisme staan weergegeven. Steroidhormonen en koperionen kunnen de total enzymactiviteit verhogen, '+' of verlagen, '-'

Schrijver is psychiater, medewerker aan de afdeling psychiatrie, Radboudziekenhuis, Nijmegen (hoofd: prof. dr. S. J. Nijdam) en het Bethesdaziekenhuis, Tiel.

Levo-tryptofaan wordt in het lichaam omgezet in serotonine, nicotinamide en in lichaamseiwitten ingebouwd (zie figuur 1). De serotoninesynthese begint met een hydroxylering tot 5-hydroxytryptofaan, hetgeen dan door de pyridoxine houdende aromatische aminozuurdecarboxylase in serotonine (5-hydroxytryptamine = 5-HT) wordt omgezet. Het afbraakproduct hiervan is het 5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAZ). Dit wordt in de urine uitgescheiden. Slechts 1 % van het L-tryptofaan wordt in serotonine omgezet (Biesold, 1977), waarvan een gedeelte cerebraal in zenuwcellen als neurotransmitter wordt gebruikt. Dit cerebrale serotonine is in de pathofysiologie van depressie zeker bij een aantal patiënten functioneel onvoldoende (van Praag, 1974, 1976; Adolph, Dorsey & Napoliello, 1977; Schildkraut, Sachar & Baer, 1977).

De tryptofaan-nicotinamide synthese begint door het enzym pyrrolase, en verloopt verder via een aantal tussenstappen, waarvan enkele pyridoxine afhankelijk zijn (Schepartz, 1973). Deze syntheseweg is bij depressieve patiënten gestoord; er wordt een verhoogde uitscheiding van de intermediairen, kynurenine en xanthureenzuur (XZ) gevonden. Er zijn sterke aanwijzingen voor een inductie van de pyrrolase in depressieve patiënten (Cazzulo, Mangoni & Mascherpa, 1966; Curzon, 1969). In deze inductie spelen verstoringen van de corticosteroiden een rol (Rubin, 1968; Curzon, 1969). Ook onder exogene steroidtoediening, als in orale anti-conceptiva, worden depressies met overeenkomstige afwijkingen in de tryptofaan-nicotinamide intermediairen gevonden (Adams, Rose, Folkard Wynn, Seed & Strong, 1973; Brotherton, 1976). Biochemisch gezien kunnen steroïden op twee wijzen de pyrrolase induceren. Ten eerste direct en vervolgens door een verhoging van de serumkoper. Steroïden verhogen de serumkoperwaarden (Plooy, van der Meer & Kaag, 1969; Evans, 1973) en deze serumkoper kan de pyrrolase induceren (Evans, 1973; Schepartz, 1973).

De verhoogde uitscheiding van de intermediairen veronderstelt verder een blokkade in de synthese, onder de verhoogde intermediairen. Voor depressieve patiënten is een relatief blok direct na de aftakking van de XZ vastgesteld (Curzon & Bridges, 1970) en voor de exogene steroïden een inductie van een pyridoxinedeficientie en competitieve inhibitie van pyridoxineafhankelijke enzymen (Winston, 1973; Wynn, 1975; Brotherton, 1976).

Het probleem dat onderzocht werd kan als volgt worden geformuleerd:

- (1) kan er een verstoring van de tryptofaanstofwisseling bij depressieve patiënten worden aangetoond; dat wil zeggen, men verwacht een verhoogde uitscheiding van XZ met een verlaagde uitscheiding van 5-HIAZ;
- (2) kan van farmacologische doseringen pyridoxine een therapeutisch effect worden aangetoond en gaat dit gepaard met een daling van de XZ en een stijging van de 5-HIAZ uitscheiding?
- (3) versterkt toevoeging van L-tryptofaan of zinksulfaat de thera-

peutische effecten van pyridoxine?

(4) is de serumkoperwaarde bij depressieve patiënten verhoogd, en zo ja, wat is het therapeutisch effect van pyridoxine met of zonder L-tryptofaan of zinksulfaat hierop?

### Patiënten en methoden

Het onderzoek werd verricht in de lentemaanden van 1976 op de polikliniek van de afdeling Psychiatrie (Hoofd: Prof. Dr. S. J. Nijdam) van het Nijmeegs Universiteitsziekenhuis. De selectiecriteria waren als volgt: depressieve patiënten die voor de eerste maal de polikliniek bezochten werden toegelaten; de diagnose depressief syndroom werd door de behandelend assistent gesteld en door de chef de polyclinique bevestigd; de patiënten mochten geen andere medicatie dan hypnotica of anxiolytica gebruikt hebben, noch enige medicatie die, op andere indicatie verstrekt, met biogene amines interfereert; op klinische en psychosociale gronden moest aannemelijk zijn dat de patiënt vijf weken op het volgende polikliniekconsult kon wachten. De ernst van de depressie werd met een Zung-schaal geobjectiveerd. Dit werd bij eerste bezoek door de patiënt ingevuld, en dan werd ook nuchter bloed voor de bepaling van serumkoper en caeruloplasmine afgenomen. De bloedglucose werd bepaald als controle op nuchter zijn. Na het eerste polikliniekbezoek hield patiënt vijf dagen dieet volgens schriftelijk protocol; op dag vier verzamelde hij/zij 24 uurs-urine in een speciale pot, voor de bepaling van 5-HIAZ; hierna nam hij/zij vijf gram L-tryptofaan per os en verzamelde op dag vijf, 24 uurs-urine voor de bepaling van XZ. Hierna startte de therapie gedurende vier weken; vijf weken na het eerste polikliniekbezoek werd patiënt terugbesteld en de procedure herhaald. De creatinineuitscheiding werd als controle op de 24 uurs-urine verzameling medebepaald. De serumkoper werd slechts bij één groep herhaald. Door onvolledigheid van de gegevens of incorrecte uitvoering van de proef bleven er van de oorspronkelijke 59 patiënten 27 over: 15 vrouwen van  $28,4 \pm 4,5$  jaar en 12 mannen van  $41,1 \pm 9,6$  jaar. Zeven vrouwen gebruikten anticonceptiva. De patiënten waren over drie therapiegroepen verdeeld; 10 patiënten kregen pyridoxine 3dd 125 mg; 12 patiënten kregen pyridoxine 3dd 125 mg + L-tryptofaan vesp. 2 gram; vijf vrouwen, meer dan 1 jaar op orale anticonceptiva, hadden pyridoxine 3dd 125 mg + zinksulfaat 3dd 50 mg. Alle medicatie werd per os ingenomen. De gemiddelden van de bepalingen werden per groep vóór en ná therapie uitgerekend; verder het verschil tussen de uitslagen per patiënt; deze laatste werden per groep gemiddeld. De onderlinge verschillen in aanvangsgemiddelden werden per groep met de one-way variantieanalyse bepaald. De statistische toetsing geschiedde met de t-toets van Student. De biologische bepalingen werden verricht op het klinisch-chemisch laboratorium van Neurologie/Psychiatrie (Hoofd: Drs. J. C. N. Kok). De bepalingmethoden staan in de appendix weergegeven. De destijds vigerende referentiewaarden worden opgegeven.

**Resultaten**

De groepsgemiddelden van de uitslagen op Zung-schaal, serumkoper, caeruloplasmine, XA en 5-HIAZ vóór en ná therapie staan weergegeven in tabel I. Met de one-way variantieanalyse werd vastgesteld, dat vóór therapie de 'pyridoxine + zinksulfaat groep' een significant hogere serumkoper ( $F = 20,18; p \leq 0,000007$ ), caeruloplasmine ( $F = 11,20; p \leq 0,00037$ ) en XA uitscheiding had ( $F = 7,48; p \leq 0,003$ ) dan de 'pyridoxine of pyridoxine + L-tryptofaan groep'.

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
Zung	1-100	1	63,9	15,0	66,1	9,7	60,2	19,5
		2	52,3	12,5	49,7	15,1	47,0	17,4
Koper $\mu\text{mol/L.}$	17,5	1	19,1	4,1	20,8	3,5	32,7	5,3
	$\pm 3,7$	2	—	—	—	—	22,5	8,9
Caeruloplasmine mg/L.	375	1	338,0	63,6	347,6	100,4	555,9	112,5
	$\pm 150$	2	—	—	—	—	—	—
5-HIAZ $\mu\text{mol/24 hrs.}$	22,5	1	19,7	5,7	23,2	11,3	30,2	13,7
	$\pm 15,0$	2	27,1	26,5	26,7	9,3	31,0	6,1
Xanthureenzuur $\mu\text{mol/24 hrs.}$	85,0	1	446,3	519,3	200,4	249,4	1328,5	1020,5
	$\pm 56,7$	2	77,1	30,4	66,0	30,1	68,9	30,7
Aantal patiënten			10		12		5	

In de andere twee groepen was de serumkoper hoog normaal, de caeruloplasmine niet afwijkend en de XZ sterk verhoogd. De Zung-schaal was bij alle drie groepen gestoord ( $> 50$ ). Vanwege deze bevindingen werden de serumkoper en caeruloplasmine niet opnieuw bepaald bij de 'pyridoxine en pyridoxine + L-tryptofaan groep' bij tweede consult.

De verschillen tussen de uitslagen vóór en na therapie per patiënt zijn als groepsgemiddelde met standaardafwijking in tabel II weergegeven. De statistische significantie van deze veranderingen staat in tabel III, waarbij ervan uit is gegaan dat er zonder therapie geen verandering zou zijn opgetreden.

De 5-HIAZ uitscheiding is de enige parameter die stijgt, in alle drie groepen, zij het dat het geen statistische significantie bereikt. De pyridoxine sec geeft een significante verbetering van de Zung-schaal, ( $p \leq 0,0125$ ) en van de XZ ( $p \leq 0,05$ ); toevoeging van het L-tryptofaan geeft een nog significanter verbetering van de Zung-

*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 + tryptophaan			Pyridoxine + zinksulfaat		
	x	±	s	x	±	s	x	±	s
Zung	-11,60		13,50	-16,40		9,82	-13,20		15,38
Koper	—			—			-10,2		8,5
5-HIAZ	+ 7,34		25,51	+ 3,51		17,12	+ 0,78		9,88
Xanthureenzuur	-369,21		529,48	-134,43		261,37	-1259,96		1017,97
Aantal patiënten			10			12			5

*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 Zung-schaal, de serumkoper, de uitscheiding van xanthureenzuur en 5-HIAZ zijn met de t-toets van Student getoetst

Parameter	Pyridoxine	Pyridoxine + tryptophaan	Pyridoxine + zinksulfaat
	p ≤	p ≤	p ≤
Zung	0,0125	0,0005	0,10
Koper	—	—	0,05
5-HIAZ	0,20	0,25	0,45
Xanthureenzuur	0,05	0,05	0,025
Aantal patiënten	10	12	5

schaal ( $p \leq 0,0005$ ) en verandert de significantie van de XZ niet ( $p \leq 0,05$ ). De pyridoxine + zinksulfaat groep geeft een juist niet significante verbetering van de Zung-schaal ( $p \leq 0,10$ ), hoewel de absolute scores juist bij deze groep onder de 50 liggen (zie tabel I). De serumkoper verbetert significant ( $p \leq 0,05$ ). De XZ verbetert significanter ( $p \leq 0,025$ ) dan onder pyridoxine alleen.

## Discussie

In dit onderzoek worden drie therapievormen voor depressie met pyridoxine als gemeenschappelijke component vergeleken. Het is een open studie, hetgeen inhoudt dat er geen (depressieve) controle-patiënten zijn. Dit heeft consequenties, omdat met name de uitslagen na therapie niet met die bij gelijkwaardige patiënten vergeleken kunnen worden; er moet een kunstgreep verricht worden, door de aanname dat er zonder therapie geen verandering zou zijn opgetreden. Aangezien het langdurig depressieve patiënten zonder aanwijzingen voor verbetering betrof is dit klinisch verdedigbaar;

statistisch gezien blijft echter het bezwaar van de 'regressie naar het gemiddelde'. Daarmede wordt bedoeld dat bij herhaalde meting men nooit precies dezelfde waarden zal vinden, maar dat deze statistisch gezien naar het gemiddelde tenderen. Deze procedure kan derhalve tot overschatting van het resultaat leiden.

De waarden voor therapie zijn met uitzondering van de extra verhoogde XZ uitscheiding in de derde groep echter niet verschillend onderling, terwijl de resultaten na therapie met die van gezonde personen vergelijkbaar zijn.

Een ander bezwaar dat gemaakt kan worden is dat de biologische metingen harder zijn in mate van objectiviteit, betrouwbaarheid en meetkwaliteit dan de Zungschaal (Syben, 1978).

Met deze beperkingen voor ogen blijven er enkele interessante punten ter discussie.

Ten eerste heeft pyridoxine een duidelijk antidepressief effect, terwijl dit onder pyridoxine + L-tryptofaan nog meer uitgesproken is, en onder pyridoxine + zinksulfaat juist geen statistisch significantie haalt; het aantal patiënten in deze laatste groep was echter gering. Levo-tryptofaan heeft volgens de literatuur antidepressieve effecten (Coppen, Shaw, Herzberg & Magge, 1967; van Praag, 1976), welke door toevoeging van pyridoxine worden versterkt (Coppen, 1976). Ook blokkade van de tryptofaan-nicotinamide-weg heeft goede antidepressieve effecten bij combinatie met tryptofaan (Couinard, Young, Annable & Sourkes, 1977; Shopsin, 1976; Badawy & Evans, 1974).

De vraag blijft dan echter wat de bijdrage van de nicotinamide-weg is en hoe het therapeutisch effect tot stand komt. De patiënten in alle drie de groepen hadden sterk gestoorde XZ uitscheidingen, welke op alle drie therapievormen normaliseerden. Dit dient derhalve een pyridoxine effect 'sec' te zijn.

Van pyridoxine 'sec' is bij patiënten met sterk gestoorde XZ uitscheidingen en depressie, onder orale anticonceptiva, een antidepressief effect aangetoond (Adams, e.a. 1973; Winston, 1973). Het mechanisme hiervan kan meervoudig zijn. Het betekent ten eerste een normalisering van een overmatig actieve biosyntheseweg in deze patiënten. Dierexperimenteel wordt hierbij een verhoging van de serumtryptofaan en verhoging van de cerebrale serotonine beschreven (Clark, Clark, Palfreyman & Palfreyman, 1975). Verder wordt van de kynurenine en 3-hydroxykynurenine waarschijnlijk geacht dat ze de cerebrale serotonine-synthese remmen (Curzon, 1969), en bij een verhoogde XZ uitscheiding zijn deze produkten ook verhoogd aanwezig. Pyridoxine zal ook deze effecten normaliseren, door de daling van de XZ uitscheiding. Een derde mogelijkheid is, zoals ook dierexperimenteel gevonden is, dat bij een pyridoxine deficiëntie een selectieve daling van de cerebrale serotonine en niet van de cerebrale dopamine of noradrenaline synthese ontstaat (Dakshinamurti, e.a. 1976). Ook dit effect zal door pyridoxine 'sec' worden opgeheven.

Op grond van het effect van de pyridoxine in alle drie de groepen op de XZ mag een competitieve inhibitie van pyridoxine-afhanke-

lijke enzymen of pyridoxine deficiëntie waarschijnlijk geacht worden, zodat elk van de drie mogelijkheden geldig kan zijn.

Toevoeging van L-tryptofaan versterkt het antidepressief effect van pyridoxine. Indien, als boven aangegeven, door een normalisering van de XZ de serumtryptofaan-spiegels zullen stijgen, mag van tryptofaantoevoeging een extra stijging van deze spiegels verwacht worden. Würtman (1976) en zijn groep hebben aangetoond dat de cerebrale serotoninesynthese direct gecorreleerd is aan de flux in de vrije L-tryptofaan plasmaspiegels. Er bestaat een transportmechanisme voor L-tryptofaan aan de bloedhersenbarrière dat het met andere neutrale aminozuren deelt; hierop is het principe van competitieve inhibitie van toepassing, zodat een verhoging van de vrije tryptofaan-spiegels de cerebrale opname van L-tryptofaan door competitieve inhibitie van die van andere aminozuren, zal versterken. Dit bevestigt de vooronderstelling, in het voorgaande geponeerd, dat serotonerge mechanismen in het antidepressieve effect van pyridoxine van belang zijn. Hierop was de keuze van de therapie ook afgesteld.

Voor pyridoxine werden farmacologische doseringen gekozen, van 3dd 125 mg. Dit is geschied omdat competitieve inhibitie van pyridoxine-afhankelijke enzymen door steroiden wordt verondersteld bij de gevonden XZ afwijkingen; en ook omdat de activiteit van de aromatische aminozuurdecarboxylase afhankelijk van de dosis pyridoxine varieert; bij een overmaat aan pyridoxine als pyridoxaal-5-phosfaat wordt zelfs spontane decarboxlering van 5-hydroxytryptofaan gevonden, terwijl bij lage concentratie andere aromatische aminozuren het enzym kunnen remmen (Corgier & Pacheco, 1975).

L-tryptofaan werd gekozen, juist omdat het een specifiek transportmechanisme heeft aan de bloedhersenbarrière; de perifere decarboxylase is bij het toedienen van pyridoxine verhoogd (Mars, 1974), terwijl bij pyridoxine zowel humaan als dierexperimenteel ook de centrale decarboxylase-activiteit verhoogd wordt gevonden (Namba, Ohomoto & Kishikawa, 1976).

Bij de gebruikte dosering van pyridoxine wordt dan ook geen remming van de decarboxylase-activiteit voor serotonine gevonden, aangezien de 5-HIAZ-activiteit juist stijgt onder therapie.

Zinksulfaat werd aan pyridoxine toegevoegd, omdat het een biologisch antagonisme met koperionen heeft (Van Campen, 1970; Davies, 1972; Underwood, 1971).

Bij de derde groep, die van de orale anticonceptiva gebruiksters, werden verhoogde serumkoperwaarden gevonden. Deze kunnen de aromatische aminozuurdecarboxylase remmen. Gezien de 5-HIAZ uitslag is dit bij de onderzochte patiënten niet het geval. Verder kunnen ze de pyrrolase induceren; bij de patiënten werd een significant hogere XZ uitscheiding gevonden dan in de andere groepen. Hiervoor kunnen twee mechanismen verantwoordelijk zijn. Steroiden kunnen op zich de pyrrolase induceren en daarnaast kunnen koperionen ditzelfde doen. De patiënten gebruikten alle vijf exogene steroiden gedurende lange tijd, en allen hadden sterk ver-

hoogde serumkoperspiegels. Beide mechanismen kunnen dus hebben bijgedragen. Verrassend is wel dat de serumkoperwaarden onder de pyridoxine + zinksulfaat vrijwel normaliseerden, terwijl de patiënten hun koperverhogende anticonceptiva doorgebruikten. Dit wijst op een specifiek antagonisme van de koperopname, hetgeen voor zinkionen bekend is. Het absolute bewijs bij deze patiënten zou nog nader onderzoek vragen, maar waarschijnlijk is het wel gemaakt.

### **Conclusie**

De vragen uit de inleiding kunnen nu beantwoord worden:

- (1) er is bij de onderzochte depressieve patiënten een onmiskenbare verstoring van de tryptofaan-nicotinamide-weg aangetoond, zonder meetbare verandering in de tryptofaan-5-HIAZ-weg;
- (2) pyridoxine geeft antidepressieve effecten en een normalisering van de XZ uitscheiding; de 5-HIAZ stijgt, maar niet significant;
- (3) pyridoxine met tryptofaan geeft betere antidepressieve effecten dan pyridoxine alleen; waarschijnlijk op grond van moederstof-beschikbaarheid; toevoeging zinksulfaat geeft geen betere antidepressieve resultaten;
- (4) serumkoperwaarden waren bij depressieve patiënten hoog normaal, bij gebruiksters van orale anticonceptiva significant verhoogd.

Pyridoxine + zinksulfaat geeft in deze patiënten een normalisering van de serumkoperwaarden, waarvoor een specifiek antagonisme verondersteld kan worden; hierin speelt het zinkion waarschijnlijk een belangrijke rol.

### **Literatuur**

- Adams, P. W., Rose, D. P., Folkard, J., Wynn, V., Seed, M. & Strong, R. (1973), Effect of pyridoxine hydrochloride (vitamin B<sub>6</sub>) upon depression associated with oral contraception, *Lancet*, I, 897-904.
- Adolph, A. B., Dorsey, E. R. & Napoliello, M. J. (1977), The neuropharmacology of depression, *Dis. nerv. syst.*, oct. 1977, 841-847.
- Badaway, A., A.-B. & Evans, M. (1974), Tryptophan plus a pyrrolase inhibitor for depression?, *Lancet*, II, 1209-1210.
- Biesold, D. (1977), Neurochemie. In: Neurobiologie. D. Bieshold, & H. Matthies, uitg. Fischer Verlag, Stuttgart, 73-215.
- Brotherton, J. (1976), *Sex Hormone Pharmacology*. Acad. Press, London, chapter 8, contraception, part 2, Tryptophan and biogenic amine metabolism; chapter 8, part 3, liver function, 232-235.
- Cazzullo, C. L., Mangoni, A. & Mascherpa, G. (1966), Tryptophan metabolism in affective psychoses, *Brit. j. psychiat.*, 112, 157-162.
- Chouinard, G., Young, S. N., Annable, L. & Sourkes, T. L. (1977). Tryptophan-nicotinamide combination in depression, *Lancet*, I, 249.
- Clark, J. A., Clark, G. S., Palfreyman, E. S. & Palfreyman, M. G. (1975), The effect of tryptophan and a tryptophan/ 5-hydroxytryptophan combination on indoles in the brain of rats fed a tryptophan deficient diet, *Psychopharmacologia*, 45, 183-188.
- Coppen, A., Shaw, D. M., Herzberg, B. & Maggs, R. (1967), Tryptophan in the treatment of depression, *Lancet*, II, 1178-1180.



- Coppen, A. (1976), Treatment of unipolar depression, *Lancet*, I, 90-91.
- 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.
- Curzon, G. (1969), Tryptophan pyrrolase—a biochemical factor in depressive illness, *Brit. j. psychiat.*, 115, 1367-1374.
- Curzon, G. & Bridges, P. K. (1970), Tryptophan metabolism in depression, *J. neurol. neurosurg. psychiat.*, 33, 698-704.
- Dakshinamurti, K., LeBlancq, W. D., Herchl, R. & Havlicek, V. (1976), Nonparallel changes in brain monoamines of pyridoxine deficient growing rats, *Exp. brain res.*, 26, 355-366.
- Davies, I. J. T. (1972), *The clinical significance of the essential biological metals*, Heinemann, London.
- Evans, G. W. (1973), Copper homeostasis in the mammalian system, *Physiol. rev.*, 53, 535-571.
- Mars, H. (1974), Levopdopa, carbidopa, and pyridoine in parkinson disease, *Arch. neurol.*, 30, 444-447.
- Namba, S., Ohmoto, T. & Kishikawa, H. (1976), Influence of pyridoine on L-dopa metabolism after chronic administration of L-dopa with peripheral decarboxylase inhibitor: experimental and clinical studies, *Brain nerve (Tokyo)*, 28, 815-822.
- Plooy, M., Van der Meer, J. & Kaag, A. (1969), De invloed van enkele oestrogene stoffen op het serumkopergehalte, in het bijzonder bij de ziekte van Wilson, *Ned. T. Geneesk.*, 105, 471-476.
- Rubin, R. T. (1967), Adrenal cortical activity changes in manic-depressive illness, *Arch. gen. psychiat.*, 17, 671-679.
- Rubin, R. T. (1968), Multiple biochemical correlates of manic-depressive illness, *J. psychosom. res.*, 12, 171-180.
- 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.
- Shopsin, B. (1976), Tryptophan and allopurinol in the treatment of depression, *Lancet*, I, 1189.
- Syben, N. (1978), Problemen bij de toepassing van psychomatische methodieken 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 absorbtion. 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.
- Winston, F. (1973), Oral contraceptives, pyridoxine and depression, *Am. j. Psychiat.*, 130, 1217-1221.
- Würtman, R. J. & Fernstrom, J. D. (1976), Control of brain neurotransmitter synthesis by precursor availability and nutritional state, *Biochem. pharmacol.*, 25, 1691-1696.
- Wynn, V. (1975), Vitamins and oral contraceptive use, *Lancet*, I, 561-564.

## Appendix

### Bepalingsmethoden:

- Serumkoper : Atomaire absorbtie methode.  
Caerulopasmine : Immunodiffusiemethode volgens Mancini.  
5-HIAZ : Fluorometrische bepaling naar Korf, Thesis, Groningen.  
Xanthureenzuur : Spectrophotometrische bepaling volgens Wachstein & Gudaitis, Amer. J. Clin. Pathol., 22, 1952, 652-655 en Weller & Fichtenbaum, Klin. Wochsch., 39, 1961, 1275-1280.