

Poliklinische behandeling van 99 therapie-resistente depressies met L-5-hydroxy-tryptofaan in combinatie met carbidopa

De eerste substitutietherapie in de psychiatrie?
Een open onderzoek

*door L. J. van Hiele, H. J. W. ten Wolde en
P. Gjaltema-Bosch*

Inleiding

Sinds we omstreeks 1958 de beschikking kregen over de eerste twee chemisch niet met elkaar verwante antidepressiva: imipramine en de monoamineoxydase (MAO)-remmer iproniazide, hebben we ons zowel in de sociale psychiatrie als sinds 1973 in de poliklinische psychiatrie intensief beziggehouden met de behandeling van depressies met psycho-, farmaco-, somato- en sociotherapie, al naar behoefte van de patiënt met elkaar gecombineerd. De ontwikkeling van de farmacotherapie van de depressies maakte het vaak mogelijk een einde te maken aan een jarenlang lijden van de patiënt en zijn omgeving, terwijl soms sociaalpsychiatrische problematiek oplosbaar werd door het herstel van de patiënt. Ook maakte de sterke verbetering het de patiënt vaak mogelijk zelf zijn problemen op te lossen of zonodig te profiteren van diverse vormen van therapie, bijv. psychotherapie, relatie-therapie, gedragstherapie e.d., iets wat tevoren niet mogelijk was. Een regelmatig gezien voorbeeld is de patiënt met angsten en dwanghandelingen, die een depressie heeft gekregen met vitale kenmerken en in die toestand niet van de gedragstherapie kan profiteren, maar na herstel van de depressie wel.

Farmacotherapie houdt volgens ons in: het zorgvuldig zoeken naar het passende antidepressivum (soms een combinatie), vooral in het begin gecombineerd met neuroleptica. Een intensief en vooral in het begin frequent gesprekscontact is noodzakelijk, terwijl we hierin steeds de levenspartner proberen te betrekken. Het is een tijdrovende behandelingswijze — vooral in het begin — waarbij andere therapievormen ook worden toegepast, maar na herstel kan de patiënt meestal weer aan de huisarts worden overgedragen, waarbij we op de achtergrond beschikbaar blijven.

We deden de ervaring op dat op grond van de symptomatologie niet was te voorspellen welk antidepressivum de beste resultaten

* Schrijvers zijn resp. zenuwarts, verpleegkundige/maatschappelijk werker en secretaresse aan de Psychiatrische Polikliniek van het Psychiatrisch Ziekenhuis te Franeker (Directeur W. Hiddema, zenuwarts).

zou geven bij een bepaalde patiënt. Mogelijk houdt dit in dat, pathogenetisch gezien, biochemisch verschillende substraten aan hetzelfde klinische beeld ten grondslag kunnen liggen, gezien de zeer uiteenlopende reacties op verschillende antidepressiva. Hoewel we, mede door het toepassen van combinaties van antidepressiva en neuroleptica ca 75% van de ons poliklinisch aangeboden depressies goed kunnen helpen, bleven enkele wensen over:

- 1 een nieuw antidepressivum voor de ca 25% therapie-resistente depressies;
- 2 antidepressiva met een snellere werking;
- 3 antidepressiva met minder bijwerkingen;
- 4 de mogelijkheid om op grond van een biochemisch onderzoek van bloed en urine (zo nodig van de liquor) vast te kunnen stellen, welke antidepressiva moeten worden gegeven. De therapie is dan vanaf het begin op de pathogenese gericht, waardoor een tijdrovend en vaak voor de patiënt en zijn omgeving belastend en ontmoedigend systematisch zoeken naar het meest werkzame middel kan vervallen.

Met belangstelling en ongeduld volgden we de ontwikkeling van het onderzoek speciaal wat betreft de monoaminenhypothese (van Praag 1974b). De voornaamste monoaminen (MA) in de hersenen zijn: noradrenaline, dopamine en 5-hydroxytryptamine (5-HT; serotonine). Gezien ons experiment richtten we ons in hoofdzaak op het 5-HT. Voor de vorming van 5-HT zijn de hersenen op zichzelf aangewezen, omdat de bloedliquorbarrière moeilijk te passeren blijkt. De moederstof is het essentiële aminozuur tryptofaan, dat onder invloed van het enzym tryptofaan-5-hydroxylase wordt omgezet in 5-hydroxytryptofaan (5-HTP) dat met behulp van 5-HTP-decarboxylase wordt omgezet in 5-HT (serotonine). De belangrijkste metaboliet van 5-HT is 5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAZ), dat in de liquor kwantitatief kan worden bepaald.

Het is aannemelijk dat antidepressiva de hoeveelheid monoaminen bij de centrale receptoren vergroten en dat in de hersenen van depressieve patiënten tekorten in de MA-stofwisseling kunnen voorkomen. Belangrijke onderzoeken, die in deze richting wijzen zijn:

1 — Postmortem onderzoek: in de hersenstam van personen, die door suïcide om het leven kwamen werd een lagere 5-HT concentratie gevonden dan in de controlegroep. De concentratie van 5-HIAZ, de voornaamste 5-HT metaboliet was eveneens verlaagd. Dit zou kunnen wijzen op een verlaagde 5-HT synthese in de hersenstam.

2 — Probenecid techniek (van Praag 1969; Korf e.a. 1971): probenecid is een stof, die het transport remt van zure MA metabolieten uit het centraal zenuwstelsel naar de bloedbaan: 5-HIAZ (en homovanilinezuur, HVZ, metaboliet van dopamine, DA). Na toediening van 5 gram in 5 uren treedt een sterke transportremming op, met als gevolg een accumulatie van 5-HIAZ en HVZ in de liquor. Accumulatie van 5-HIAZ en HVZ is een soort index voor de afbraaksnelheid van de moederstoffen 5-HT en DA. In

de depressiegroep is de accumulatie significant kleiner dan in de controlegroep, hetgeen een aanwijzing is dat de omzetting van 5-HT en DA in de hersenen bij depressieve patiënten verlaagd kan zijn. Het centrale 5-HT tekort kan mogelijk worden verklaard door:

- a de serumconcentratie van vrij tryptofaan en de concentratie in de liquor bij de depressieve patiënten verlaagd kan zijn (van Praag 1976 aII);
- b bij depressieve patiënten (van Praag e.a. 1973) het vermogen oraal toegediend tryptofaan om te zetten in 5-HT, mogelijk verlaagd is.

Uitgaande van deze gegevens lijkt het voor de hand te liggen het vermoede centrale tekort aan 5-HT op te heffen door het toedienen van tryptofaan (moederstof van 5-HT), omdat 5-HT de bloed-liquorbarrière niet passeert. De uitkomsten zijn tegenstrijdig (van Praag 1976 aI), maar de depressies waren niet biochemisch getypeerd en het kan zijn dat de patiënt juist het vermogen mist tryptofaan in 5-HT om te zetten. Stam (1974) beschrijft een tryptofaanbehandeling bij 13 depressies met een negatief resultaat en wijst op de tegenstrijdige resultaten van andere onderzoekers. 5-Hydroxytryptofaan (5-HTP) wordt in tegenstelling tot tryptofaan vrijwel geheel in 5-HT omgezet, is dus veel efficiënter om de hoeveelheid 5-HT in de hersenen te vergroten. Bovendien zijn er geen aanwijzingen dat de omzetting van 5-HTP → 5-HT gestoord is. Het perspectief dat zich op grond van de publicaties in de jaren ervoor reeds begon af te tekenen werd bevestigd door het eerste dubbelblind gecontroleerde 5-HTP onderzoek (van Praag e.a. 1972) met voor het eerst biochemische liquor controle van de globale stand van de centrale 5-HT stofwisseling. Bij een onderzoek van van Praag e.a. (1974a) was één van onze patiënten betrokken en het resultaat was dermate goed (snel intredend therapeutisch effect en geen bijwerkingen) dat dit ons inspireerde zelf te beginnen met de poliklinische behandeling van onze groep therapie-resistente depressies met 5-HTP en dan in combinatie met de perifere decarboxylaseremmer carbidopa (MSD), in tabletten van 25 mg., die voorkomt dat de L-5-HTP onderweg in het lichaam al in serotine wordt omgezet, voordat de bloed-liquorbarrière is gepasseerd en dan is meestal weinig effect meer te verwachten. We gebruikten 150 mg per dag als standaarddosering.

Onderzoek

Patiënten

Deze groep van 99 therapie-resistente depressies, ingedeeld naar leeftijd en geslacht (tabel 1) is een negatieve selectie. Gemiddeld was men 9 jaren ziek (tabel 2) en 1½ jaar vergeefs door ons poliklinisch behandeld (tabel 3). De door ons toegepaste therapie (tabel 4) omvatte antidepressiva, soms gecombineerd met elkaar en met neuroleptica; tevens lithium bij èn uni- èn bipolaire depressies. Slechts in twee gevallen (epilepsie) werden tevoren geen

Tabel 1: Indeling naar leeftijd en geslacht van de 99 therapie-resistente depressies, ingedeeld in drie groepen

	leeftijd						geslacht	
	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	mnf.	vrf.
vitale depressies	10	8	12	9	3	2	31	13
depressies met vitale trekken	1	14	6	1	2	0	14	10
personale depressies	3	5	14	6	3	0	16	15
	14	27	32	16	8	2	61	38

Tabel 2: Ziekte duur in jaren van 99 therapie-resistente depressies

	0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	gemiddelde ziekte duur
vitale depressies	7	18	8	4	4	3	0	± 10 jaar
depressies met vitale trekken	7	9	5	2	0	0	0	± 7 jaar
personale depressies	8	15	1	2	2	1	2	± 9 jaar
	22	42	14	8	6	4	2	

Tabel 3: Behandelingsduur, vóóráat L-5-HTP werd toegepast

	behandelingsduur in jaren					gemiddeld
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	
vitale depressies	16	12	8	8		1½
depressies met vitale trekken	6	10	3	2	3	jaar voor alle depressies
personale depressies	10	13	4	4		
	32	35	15	14	4	

Tabel 4: Antidepressieve medicatie van de 43 ++ en 8 + patiënten, voorafgaande aan en deels in het begin gecombineerd met de L-5-HTP/carbidopa therapie

imipramine	clomipramine	maprotiline	amitriptyline	lithium	doxepin	aantal patiënten
x	o	o	o	o	o	1
x	x	o	o	o	o	17
x	x	x	o	o	o	14
x	x	x	o	x	o	3
x	x	x	x	o	o	2
x	x	x	x	x	o	1
x	x	x	o	o	o	4
x	x	o	x	o	o	5
x	x	o	o	o	x	1
o	x	o	o	o	o	1
o	o	o	o	o	o	2

L-5-HTP werd toegepast als 1e 2e 3e 4e 5e 6e antidepressivum bij respectievelijk 2 2 17 24 5 1 patiënten

x: toegepast

o: niet toegepast

andere antidepressiva toegepast. In de jaren voorafgaande aan onze behandeling zijn velen op diverse plaatsen poliklinisch, klinisch en sociaalpsychiatrisch behandeld (injectiekuren met antidepressiva, slaapkuren en E.S.T.). Geen der 99 patiënten echter werd tevoren elders, of door ons, behandeld met:

- 1 slaapdeprivatie zoals Pflug en Tölle (1971) beschreven, wat in Nederland door Lit (1973), van den Burg en van den Hoofdakker (1975) en van Scheijen (1977) nader werd uitgewerkt;
- 2 MAOremmers; deze gebruiken we pas als ook de 5-HTP therapie heeft gefaald, omdat deze door hun diët- en andere beperkingen en soms door de bijwerkingen veel lastiger zijn in het poliklinisch gebruik. (Zoals van Praag (1962) aantoonde, hebben MAOremmers vaak een goede antidepressieve werking, waar we zo nu en dan goede resultaten mee boeken.)

Hoewel enkele patiënten wel door ons poliklinisch met slaapdeprivatie zijn behandeld (organisatorisch geen eenvoudige opgave) horen deze niet bij deze 99.

Alle patiënten hebben in de tijd dat ze door ons werden behandeld, een serie teleurstellingen moeten incasseren door het falen van de reeks antidepressiva, alvorens de L-5-HTP werd toegepast. Het vertrouwen in de mogelijkheden van wéér een andere farmacotherapie was, gezien de bovengenoemde feiten, minimaal. Dat de persoonlijke invloed van de behandelaars voor een placebo-effect kan hebben gezorgd, lijkt ons bij deze groep patiënten hoogst onwaarschijnlijk. Het middel werd de patiënten aangeboden net als de voorafgaande middelen: 'een kans dat misschien dit middel voorziet in een bepaald tekort in de hersenen'.

Diagnostiek

Wat betreft de uitgangspositie bij de L-5-HTP-behandeling kunnen we globaal de volgende groepen onderscheiden:

- 1 in het geheel niet verbeterd tijdens alle voorafgaande therapie;
- 2 wel verbeterd, maar men komt toch niet beslissend over een dood punt heen;
- 3 goed verbeterd, maar de bijwerkingen zijn dermate storend, dat deze niet acceptabel zijn. Bijvoorbeeld: (a) droge mond, sterke transpiratie en tremores die in de contactuele beroepen erg storend zijn; (b) impotentie en libidoverlies, wat bij clomipramine (Anafranil) nogal eens voorkomt; (c) mictieklachten, die soms bij lage doseringen al kunnen optreden; (d) evenwichtsstoornissen, als hogere doseringen moeten worden gebruikt.

De patiënten zijn verdeeld in drie groepen:

- I vitale depressies,
- II depressies met vitale trekken,
- III personale depressies,

volgens de indeling, die van Praag (1976b) nog eens nader uitwerkte. De grenzen tussen deze groepen zijn niet altijd duidelijk. In de tabellen hebben we getracht zoveel mogelijk relevante informatie te geven, maar aan de andere kant ons tot het uiterste beperken om het geheel niet onleesbaar te maken. Als we

de vierdimensionale diagnostiek van depressies toepassen (van Praag 1977a), zouden we per patiënt moeten trachten aan te geven:

1 — *de symptomatologie*, hier ingedeeld in 44 vitale depressies, 24 depressies met vitale trekken en 31 personale depressies;

2 — *de aetiologie* (tabel 5), aangegeven als:

- I overwegend *endogeen*, meestal met duidelijke familiale belasting;
- II overwegend *exogeen*, bijv. bij een chronisch somatisch lijden, een hersenbloeding of epilepsie;
- III overwegend *psychosociaal*, bijv. neurotische structuren, relatieproblematiek;
- IV idiopathisch (liever deze term dan een verlegenheidsveronderstelling; wel aanleiding tot nader onderzoek);

Tabel 5: Indeling van de depressies naar hun aetiologie

	I	II	III	IV	Verklaring der rubrieken:
vitale depressies	28	8	5	3	I overwegend endogeen, erfelijk
depressies met					II overwegend exogeen
vitale trekken	6	8	8	2	a. organisch
personale depressies	4	10	16	1	b. somatisch
	38	26	29	6	III overwegend psychosociaal
					IV idiopathisch

3 — *het verloop* (tabel 6):

- a chronisch depressief, geen duidelijke schommelingen (76 patiënten);
- b recidiverend depressief — unipolair —, d.w.z. recidiverende depressieve perioden met tussentijds een normaal functioneren (11 patiënten);
- c recidiverend depressief — bipolair —, zowel depressieve als maniacale perioden met tussentijds normaal functioneren (7 patiënten);
- d chronisch depressief met recidiverende exacerbaties. De depressie wijkt nooit helemaal, maar verergert periodiek (5 patiënten);

Tabel 6: Indeling van de depressies naar hun verloop

	a	b	c	d	
vitale depressies	25	9	7	3	a chronisch depressief
depressies met					b recidiverend depressief,
vitale trekken	20	2	0	2	unipolair
personale depressies	31	0	0	0	c recidiverend depressief, bipolair
	76	11	7	5	d chronisch depressief met
					recidiverende exacerbaties

4 — *de pathogenese* — Reeds in 1962 vestigde van Praag (1962) er de nadruk op dat verschillende biochemische evenwichtsstoornissen ten grondslag kunnen liggen aan depressieve beelden, die klinisch niet van elkaar te onderscheiden zijn. De ontwikkeling van de biologische psychiatrie in dit opzicht heeft deze inzichten

bevestigd. Van Praag (1978) toonde in een dubbelblind onderzoek aan dat storingen in de serotonine-stofwisseling (subnormaal 5-HIAZ respons op probenecid) waarschijnlijk een belangrijke rol kunnen spelen in de pathogenese van die bepaalde groep depressies. Alleen door een dergelijk onderzoek te doen, hadden we de kolom pathogenese aan deze overzichten kunnen toevoegen (van Praag en Korf 1971, van Praag 1973).

Behandeling

L-5-HTP werd gegeven in enteric-coated tabletten van 10, 25 en 100 mg, welke vanaf eind 1975 door ons Ziekenhuis ter beschikking van de patiënten werden gesteld. Aanvankelijk (juli 1975) gebruikten we capsules van 100 mg, welke vaak aanleiding gaven tot misselijkheid, soms met braken en diarree. Van Praag (1976 a) stelde vast dat deze bijwerkingen geen verband hielden met de plasmaspiegels van L-5-HTP; er is dus een directe inwerking op maag en dunne darm. Een coating van tabletten, die pas in de dunne darm oplossen (nl. bij een Ph van 8,6) bracht een grote verbetering. Doordat we later tabletten van 10 en 25 mg lieten maken om lager te kunnen doseren, kwamen bijwerkingen aanzienlijk minder voor. De toepassing van een testdosis van 10 mg L-5-HTP per dag, welke per 3 à 7 dagen met 10 mg dd werd verhoogd tot zonodig 600 mg per dag, voldeed ons uiteindelijk het beste. Toen pas bleek dat voor de ene patiënt 50 mg L-5-HTP per dag hetzelfde resultaat kan hebben als 600 mg voor de ander. Deze zeer grote spreiding van de werkzame dosis kan problemen geven bij een dubbelblind onderzoek als die met een vaste dosis wordt uitgevoerd. Het bepalen van de bloedspiegels van L-5-HTP zou hier een beter inzicht kunnen geven. Hoewel we tijdelijk doseringen tot zelfs 2400 mg per dag toepasten leverden deze bij onze eerste serie geen betere resultaten op. Het gemiddelde gebruik was ± 200 mg per dag. De bestaande antidepressieve therapie werd aanvankelijk onveranderd gelaten om het effect beter te kunnen beoordelen. Pas na een verkregen goed resultaat begonnen we zeer geleidelijk aan de daling van de overige antidepressiva en neuroleptica.

Tabel 7: Resultaten van de behandeling met L-5-HTP/carbidopa

	totaal	++	+	—
vitale depressies	44	21	4	19
depressies met				
vitale trekken	24	16	2	6
personale depressies	31	6	2	23
	99	43	8	48

++ betekent: wat betreft de depressie met al zijn symptomen, een volledig herstel.

+ betekent: een evidente verbetering, die door geen van de voorafgaande therapieën kon worden bereikt.

— betekent: geen enkel resultaat.

Tabel 8: Antidepressieve medicatie van de 51 ++ en + patiënten, nog bestaande naast de L-5-HTP/carbidopa therapie op 1-1-1978, welke geleidelijk verder wordt verminderd

L-5-HTP/ carbidopa	imipra- mine	clomi- pramine	mapro- tiline	amitryp- tyline	lithi- um	MAO remmer	aantal patiënten
o	o	o	o	o	o	o	4
x	o	o	o	o	o	o	13
x	x	o	o	o	o	o	9
x	x	x	o	o	o	o	7
x	x	o	o	o	x	o	2
x	x	o	o	o	o	o	9
x	o	x	o	o	o	o	10
x	o	o	x	o	o	o	1
x	o	x	o	x	o	o	1
x	x	o	x	o	o	o	3
x	o	o	o	o	o	x	1

x: wordt gebruikt.

o: wordt niet gebruikt.

Tabel 4 geeft een overzicht van de gebruikte combinaties vóór de L-5-HTP therapie — gezien de zeer lange anemneses kon dit niet volledig zijn —, tabel 8 van wat hier op 1-1-1978 nog was overgebleven, terwijl later verdere daling volgde. Beide tabellen slaan op 43 ++ en 8 + patiënten (zie tabel 7; de gebruikte tekens zijn: ++ algeheel herstel; + evident verbeterd; — geen enkel effect).

Beoordeling

Bij de beoordeling van de resultaten hebben we aanvankelijk de Hamiltonscale gebruikt, maar gezien de overduidelijke klinische verbetering, welke door de omgeving werd bevestigd, hadden we aan deze wijze van beoordelen geen behoefte meer. Aanvankelijk zagen we de patiënten minstens éénmaal per week met de levenspartner, wat geleidelijk werd teruggebracht tot éénmaal per 6 à 8 weken. Tussentijds was er éénmaal per 1 à 2 weken een afgesproken telefonisch contact met de verpleegkundige-maatschappelijk werker. Na teamoverleg kon de dosering dan telkens worden aangepast en verdere daling van de andere antidepressiva worden voorgeschreven. Zodra de op dat moment optimale medicatie was bereikt, kwam men nog 3 à 4 keer per jaar voor controle en mede om weer bevoorraad te worden omdat L-5-HTP nog niet in de handel is. Met alle patiënten bestaat de afspraak dat ze bellen als er iets bijzonders is. Aanvankelijk vereiste dit een uitgebreide bereikbaarheid.

In het begin werden bloedbeeld, leverfuncties en urine regelmatig gecontroleerd, later alleen op indicatie. Afwijkingen werden niet gevonden. De aanvankelijke controle E.E.G.'s leverden evenmin iets op.

Resultaten

1 — Zoals in tabel 7 is te zien, reageerden 43 van de 99 therapieresistente depressies met een volledig herstel en 8 met een evidente verbetering. Voor 51 patiënten van de 99, dus ongeveer 50% van deze negatieve selectie, bleek de L-5-HTP van beslissend belang te zijn. De personale depressies reageerden beduidend minder vaak gunstig en drukten dus het gemiddelde. Omtrent het resultaat is er zelden twijfel, hoogstens in het eerste begin. Of er verandert niets of alles verandert, d.w.z. de verbetering kan, als de dosis passend is, binnen enkele dagen via een plotselinge omslag plaatsvinden. Sano (1972) beschreef verbeteringen, die bijna ongeloofwaardig waren. Met eigen ogen hebben we meerdere 'omslagen' gezien, iets waarvoor de Friezen het woord 'bjusterbaarlik' gebruiken (niet geheel vertaalbaar, maar 'spectaculair' komt er dicht bij). Dit alles- of nietseffect van L-5-HTP geeft duidelijk steun aan de hypothese van van Praag (1974c) betreffende de biochemische typologie van depressies. Er wordt bij de geslaagde behandelingen een stemmingsniveau en een stabiliteit bereikt, die de patiënten in jaren niet hebben gekend (zie de cijfers over de ziekteduur). Recidieven werden schaarser naarmate we het middel beter hebben leren kennen en hanteren. Als er een recidief optreedt, ontwikkelt het zich in één dag, hoogstens enkele dagen. Een kleine verandering in de medicatie (bijv. verhoging van de L-5-HTP of van imipramine of clomipramine, als dit nog wordt gebruikt) geeft meestal binnen 24 uur herstel. Er blijkt dus een belangrijke profylactische werking, die aan lithium doet denken (van Praag 1977 c). Het doet ons vaak denken aan de diabetes, die gereguleerd wordt. Rümke (1963) vergeleek de werking van antidepressiva met de substitutietherapie bij te trage schildklierwerking.

Afgezien van de weinig meer optredende misselijkheid in het begin, heeft geen enkele patiënt bijwerkingen gemeld. Het is een grote opluchting als men, zodra de andere antidepressiva zijn verminderd of gestaakt, eindelijk de droge mond, de tremores, de transpiratie, de duizeligheid en meestal ook de sufheid kwijt is. De patiënten voelen zich als herboren en dat is niet overdreven.

Hoewel de eerste poliklinische behandeling midden 1975 begon, hadden we in december 1975 pas voldoende voorraad L-5-HTP en carbidopa — en know how — om te beginnen met de eerste van deze 99 patiënten. Van de patiënten uit de beginperiode, die ++ scoorden, bestaat de stabiliteit nu al langer dan twee jaar, een voor hen ongekende ervaring. Alle patiënten, die ++ scoorden, behielden deze toestand, terwijl van de + categorie enkelen verder zijn verbeterd. (Gezien de stand op 1-6-1978 kan de duur van de 'goede toestand' met zes maanden worden verlengd).

2 — Praktisch iedere L-5-HTP/carbidopa behandeling werd voorafgegaan door gemiddeld 1½ jaar behandeling met andere antidepressiva. L-5-HTP werd aangekondigd, evenals de andere middelen als 'een kans, dat dit de stof is waarvan in de hersenen niet

voldoende aanwezig is'. Zodra stabiliteit is ingetreden, is men in zekere zin onafhankelijk geworden van de psychiater, zoals de goed gereguleerde diabeet onafhankelijk is van de internist. Er is alleen contact nodig bij een ontregeling en dat wordt door deze groep patiënten als een mijlpaal beleefd. De partner kreeg van ons de nodige begeleiding, soms ook een reguliere behandeling. In drie gevallen was relatietherapie, gesprekstherapie of gedragstherapie door één van de psychologen van ons Ziekenhuis nodig.

3 — Het herstel is een 'totaal herstel', d.w.z. alle functies herstellen zich gelijk opgaande al naar de praemorbide geaardheid (stemming, gevoelsleven, activiteit, slaap, eetlust, libido enz.). Een gefractioneerd herstel dat ook nog halfweg kan blijven steken, zoals dat soms bij behandeling met MAOremmers optreedt (van Praag 1962) hebben we bij L-5-HTP behandeling nog niet gezien. Na de ++ verbetering (soms een acute omslag) zagen we sterke geluksgevoelens bij patiënt en zijn omgeving, welke na gemiddeld 9 jaar ziek zijn voor de hand liggen. Geleidelijk vond patiënt daarna zijn plaats in gezin en maatschappij terug, de relaties herstelden zich geleidelijk. Soms was tijdelijk hierin begeleiding nodig, omdat de partner de patiënt niet anders kende dan bijv. chronisch depressief. Als bijv. de patiënt na een puberteitsdepressie chronisch depressief was gebleven gedurende 15 jaar, ontdekte patiënt zelf na herstel mogelijkheden in zichzelf, die hij eigenlijk was vergeten. De ouders gaven dan soms aan dat hij nu weer 'het kind van vroeger' was. Werkhervatting was een mijlpaal; na jaren de gezinsverzorgster de deur uit; de man weer werk zoeken vanuit de W.A.O. Kinderen kregen een vader en moeder, die belangstelling voor hen kon opbrengen, voor velen was dit nieuw. De verbazing dat bijv. vader lachen kon en moeder zingen: ontroerende uitingen van kinderen, die jarenlang leefden onder de druk van de depressie, die op den duur alles aantast in sfeer en verhoudingen.

4 — We vonden geen contraïndicaties of bijwerkingen in ons onderzoek, ook niet in de literatuur. De coating en de lagere begin-dosering losten de misselijkheidsproblemen op. Controle van bloed- en orgaanfuncties leverde niets op (bloed, lever- en nierfuncties, schildklier, E.E.G.).

5 — Twee patiënten voelden zich 'beroerd' door de carbidopa, wat als aanloop apart was gegeven in verband met algemene medicijngevoeligheid. Bij één mislukte de behandeling met alleen L-5-HTP, bij de ander slaagde dit wel. Sano (1972) en Soulairec (1976) gebruikten geen carbidopa of een andere perifere decarboxylaseremmer, maar boekten wel resultaten, die we echter niet met de onze kunnen vergelijken. Verder onderzoek kan hierin meer duidelijkheid verschaffen. In drie gevallen zagen we, doordat de carbidopa ongewild enkele dagen werd onderbroken, een recidief optreden. Eén patiënt kreeg 75 mg dd. door een misverstand; resultaat ++.

6 — Vele ++ patiënten kregen hypomane verschijnselen, die in 24-48 uur verdwenen als de dosering L-5-HTP werd verlaagd. We kunnen bij hen dus een maniakaal syndroom snel opwekken

en snel laten verdwijnen door de dosis L-5-HTP respectievelijk te verhogen en dan weer te verlagen. Het feit dat door beïnvloeding van de serotoninestofwisseling dit mogelijk is, roept vragen op. Wat is het verband tussen de maniakale beelden en serotonine? Geeft dit ook perspectieven voor de therapie?

Bij 2 patiënten moesten we om maniakale verschijnselen te voorkomen, L-5-HTP met lithium combineren (met succes). Eén van hen had nooit een maniakale fase gehad, de ander wel. De waarde van L-5-HTP voor de therapie en of prophylaxe van manische beelden is ons nog niet duidelijk geworden.

7 — Bij twee ++ patiënten bleek de prolactine bloedspiegel te hoog, iets wat nu specialistisch wordt onderzocht. Van Praag (1977 b) heeft op een mogelijk verband gewezen tussen serotonerge systemen en prolactineafgifte.

8 — Twee patiënten konden na een half jaar de medicatie staken en bleven goed. Met systematisch dalen van de dosis zijn we onlangs begonnen. Niemand heeft hiermede nog voldoende ervaring, terwijl de patiënten (en wij) zo blij waren met dit moeizaam bevochten resultaat, dat we een daling nog niet durfden riskeren. Vooral in het begin ontmoetten voorstellen van ons in die richting een duidelijke weerstand.

9 — Betreffende de antidepressiva die op 1-1-1978 bij 51 patiënten nog in gebruik waren naast L-5-HTP (tabel 8):

(a) 18 patiënten gebruiken nog clomipramine, (bij 7 patiënten gecombineerd met imipramine en bij één met amitriptyline). Bij het begin van de behandeling gebruikten 48 patiënten clomipramine (tabel 4). Verdere daling strandde soms op het heroptreden van depressieve verschijnselen, wat soms te verhelpen was door verhoging van de L-5-HTP dosis, maar steeds door herinvoering van clomipramine in lage dosering. Deze bevindingen bevestigden de reeds door een dubbelblind onderzoek aangetoonde versterking van elkaars werking van L-5-HTP en clomipramine (van Praag e.a. 1974 a).

(b) Dat 32 patiënten de imipramine nog niet konden missen, wijst op de mogelijkheid dat behalve het serotonerge systeem tegelijkertijd ook andere systemen kunnen dysfunctioneren.

10 — Van de 51 ++ patiënten waren 9 min of meer duidelijk organisch gestoord (hersenoperatie, encephalitis, vaataccident, epilepsie enz.). Hiermee heeft men in Frankrijk ervaring opgedaan door toepassing van Prétonine (Arkodex, Parijs). Deze capsules bevatten 50 mg L-d-5-hydroxytryptofaan, dus een racemisch mengsel van 5-HTP. Vaak werd het gebruikt zonder perifere decarboxylaseremmer. Barlet (1974) ziet Prétonine op grond van zijn onderzoek als bijzonder geschikt voor de 'derde levensfase' (involutie en senium) door het ontbreken van bijwerkingen, wat een groot voordeel betekent.

11 — Eén ++ patiënt was met 600 mg L-5-HTP weer 100% arbeidsgeschikt geworden (ziekteduur 6 jaar), maar om op peil te blijven was telkens verhoging van de dosis nodig, wat opliep tot 2400 mg dd. Zeer behoedzaam hebben we de L-5-HTP dosis ver-

laagd tot 250 mg dd door geleidelijk de MAO remmer tranylcypromine (Tylciprine, Théraplix) tot 50 mg dd in te voeren, met een goed resultaat. Dit op grond van eigen ervaring met MAO remmers en de publicatie van López (1976) en Sethna (1974). Deze patiënt bleek zeer gevoelig voor clomipramine (Anafranil) zelfs in de laagste doseringen. Kraft (1977) meldde abstinentieverschijnselen van clomipramine en kondigde een artikel aan. Ook hier stuiten we op het punt van de biochemische typering (van Hiele 1977 b).

12 — Een terugval kan ontstaan door:

- a een nog niet optimale dosis;
- b daling van imipramine, clomipramine, maprotiline of lithium nog niet wordt verdragen;
- c alcoholmisbruik, d.w.z. dagelijks gebruik van meerdere eenheden alcohol;
- d fouten in het innemen;
- e niet goed (meer) functioneren van de coating:
 - (a) door braken raakt het evenwicht verstoord; (b) sommigen voelden zich dan binnen een uur na het innemen van L-5-HTP en carbidopa beroerd worden; rood in het gelaat, transpireren, licht verlaagd bewustzijn. Angst (1977) geeft de carbidopa een half uur vóór de L-5-HTP, maar gebruikt geen coating. Zouden wij, als de coating het begeeft, te laat zijn met de carbidopa en een perifeer serotonine-effect hebben veroorzaakt? Mogelijk dat door de snelle resorptie van L-5-HTP de hoogste bloedspiegel eerder wordt bereikt dan die van carbidopa, zodat een deel van de L-5-HTP perifeer in 5-HT wordt omgezet. Bepaling van de bloedspiegel kan hier opheldering verschaffen.

Mogelijke oorzaken van het feit dat een terugval ongewoon hard aankomt:

- 1 — geen middel geeft zo'n optimale conditie in zo'n korte tijd (als we de optimale dosis tevoren zouden weten, kan binnen 3 dagen een omslag naar normaal worden bereikt);
- 2 — de therapie geeft blijkbaar een complete substitutie zonder bijwerkingen;
- 3 — een recidief ontwikkelt zich snel, met weer alle depressieve symptomen van de afgelopen jaren, en dat in 1 à 2 dagen. Objectief lijkt de depressie minder diep dan die van vóór de therapie, maar de patiënt is diep geschokt en soms in paniek. Bijstellen van de dosis of correctie van de gemaakte fout laat dit beeld binnen 24 à 48 uur weer verdwijnen. Op zo'n moment dienen we bereikbaar te zijn. We leggen de patiënt dan uit 'dat dit met diabetes is te vergelijken, maar dat deze behandeling niet levenslang hoeft te duren'. Later is het gewoonte geworden om alles omtrent deze behandeling zoveel mogelijk aan de patiënt en de levenspartner uit te leggen en te waarschuwen voor de mogelijke ontregelingen en de dan te volgen gedragslijn.

13 — Van de beschreven 51 patiënten waren er 8 vóór de L-5-HTP behandeling, die meer of minder ernstig misbruik maakten van alcohol. Na de geslaagde behandeling was de 'jank naar

drank' verdwenen. Het alcoholisme kunnen we in deze gevallen zien als secundair en de depressie als primair.

Discussie

Bij de beschreven patiënten (maar ook bij een deel van de patiënten, die naar onze polikliniek werden verwezen) zijn er een aantal, die soms jarenlang onnodig hebben geleden, omdat tevoren elders wel psycho- en sociotherapie werd toegepast, maar farmacotherapeutische mogelijkheden niet benut werden. Enkele mogelijke oorzaken zouden we nog eens willen noemen:

1 — men kent de mogelijkheden niet van de zich snel ontwikkelende biologische psychiatrie; de opleiding voor arts en zenuwarts vertoont soms grote lacunes op dit gebied;

2 — men stuit op neurotische, psychasthene of hysterische trekken, die men als enige oorzaak van de depressie beschouwt en ziet de vitale trekken die geleidelijk kunnen ontstaan over het hoofd (van Hiele 1977 b);

3 — er is een lichamelijk invaliderend lijden als hoofdzaak, en men herkent de geleidelijk ontstane depressie niet (van Hiele 1965);

4 — er zijn duidelijk organisch celebrale beschadigingen, op zichzelf irreversibel, maar de depressie wordt niet herkend, dus niet farmacotherapeutisch behandeld (Pallegoix 1976, Chadwick 1975, Lhermitte 1975);

5 — na het eerste of de eerste twee, soms niet optimaal gedoseerde, antidepressiva, die geen effect sorteren, staakt men de farmacotherapie en laat het daarbij;

6 — als er duidelijke sociaal-psychiatrische problematiek is, wordt een depressie over het hoofd gezien (van Hiele 1966);

7 — als de patiënt in de involutie is, wordt teveel aan 'de jaren' toegeschreven (van Hiele 1969 en 1971). Van den Berg (1978) zijn we zeer erkentelijk voor de wijziging aangebracht op blz. 113, in de 33ste druk van het veel gebruikte leerboek 'Kleine Psychiatri'. Hier stond tot dusverre: Zonder climacterische symptomen en zonder dat de behandeling met hormonen verbetering brengt, komt bij de vrouw tussen veertig en zestig jaar een meest jaren durende toestand van moeheid, slapte en gestoorde slaap voor, die alle therapie tart. Nu is vermeld dat deze toestand meestal uitstekend behandelbaar is met laag gedoseerde antidepressiva. Dit kan door de geïnteresseerde huisarts gebeuren en betekent heel veel voor deze 'patiënten', die vaak de dupe werden en worden van een therapeutisch nihilisme;

8 — de patiënt is een delinquent (van Hiele 1970, Soulairec 1976);

9 — de patiënt wordt als te oud beschouwd (Barlet 1976);

10 — de patiënt is alcoholist; van onze groep waren 8 patiënten tevoren alcoholist, na herstel niet meer (Morin 1975);

11 — een langdurige depressie heeft uiteraard een negatieve invloed op de relaties en sfeer in het gezin. Er ontstaat vaak een relatieproblematiek tussen de echtelieden. Meerdere malen zien

we dat er dan een relatietherapie wordt ingesteld, zonder dat men de vitale depressie van de patiënt herkent, die uiteindelijk vaak de oorzaak is van de problemen in plaats van andersom. De vicieuze cirkel kan dan worden doorbroken;

12 — er zijn patiënten, die jarenlang gesedeerd worden, vooral met middelen zoals de benzodiazepinen, soms tot verslaving toe. De onderliggende depressie is niet herkend.

De nood van onze groep 'therapie-resistente' depressies en de zich openende therapeutische perspectieven inspireerden ons een onderzoek te doen met L-5-HTP en carbidopa. Literatuurstudie leverde aanvankelijk weinig en tegenstrijdige resultaten op. Een dubbelblind onderzoek met 5-HTP (Kline 1964) vermeldde positieve reacties op laag gedoseerd L-5-HTP per injectie. Een jaar eerder waren de eigen uitkomsten weer teruggenomen. Perssen en Roos (1968) beschreven een gunstige ervaring bij één therapie-resistente patiënt. Takahashi (1975) meldt dat 8 van de 24 depressieve patiënten gunstig reageerden op L-5-HTP, allen kregen 300 mg dd zonder een perifere decarboxylaseremmer. Na de dubbelblinde onderzoeken van Angst (1977) en van Praag e.a. (1972) en van Praag (1978) hoeven we aan de antidepressieve potentie van L-5-HTP niet meer te twifelen. Angst vond geen significant verschil in werking met imipramine, maar de patiënten, die niet op imipramine reageerden, werd later geen kans gegeven met L-5-HTP (Angst 1977). Wij wilden nu juist de bruikbaarheid nagaan van L-5-HTP, waar andere middelen faalden. Onze cijfers zijn niet goed vergelijkbaar met de bevindingen in de literatuur, omdat een dergelijke studie niet eerder gepubliceerd werd.

We bereikten bij ongeveer de helft van deze groep een ++ of + resultaat. De resultaten werden negatief beïnvloed door:

- a de zeer negatieve selectie;
- b de experimenten, met vage indicaties, vooral in de groep van de personale depressies, die op 31 patiënten slechts 6 ++ en 2 + opleverden.

De resultaten zijn gunstig beïnvloed door:

- a de coating van de tabletten;
- b het zeer geleidelijk opvoeren van de dosis;
- c het combineren met carbidopa;
- d het minutieus uitzoeken van de optimale dosis per patiënt, waarbij een verschil van 25 mg. dd. meer of minder van belang bleek te zijn.

L-5-HTP was vooral in het eerste jaar een lastig te hanteren middel, het is een raspaard, dat 51 maal slaagde maar het 48 keer geheel liet afweten en dit vergde veel van de patiënten en behandelars. Met deze 48 patiënten zijn we verder gegaan, enkelen werden opgenomen voor slaapdeprivatie, de anderen krijgen nu MAO remmers, Prétonine (Arkodex) (zie boven) en Viloxazine (Vivalan, I.C.I.), terwijl enkelen extra psycho-sociotherapie krijgen. Dit onderzoek heeft alle bezwaren en beperkingen van een open onderzoek. Het tevoren poliklinisch medicijnvrij maken

(d.w.z. het staken van een combinatie van antidepressive) om dubbelblind te kunnen werken en het risico van de ernstige vormen van terugval leek ons voor deze groep niet aanvaardbaar. Bij de 43 + + en 8 + patiënten werd de L-5-HTP toegepast als

1e	2e	3e	4e	5e	6e	antidepressivum bij respectievelijk
2	2	17	24	5	1	patiënten (tabel 4).

Ondanks de bovengenoemde beperkingen, die met dit onderzoek annex zijn, menen wij toch dat het duidelijke aanwijzingen geeft, die aansluiten bij de reeds genoemde dubbelblind onderzoeken waarin de antidepressieve werking van L-5-HTP reeds werd aangetoond. Het feit dat meer dan 50% van deze 99 therapie-resistente, biochemisch niet getypeerde, depressies zo indrukwekkend reageerde, terwijl in de jaren tevoren alles vergeefs was beproefd, kan o.i. alleen maar aan de specifieke werking van L-5-HTP worden toegeschreven.

Onze persoonlijke invloed in het intensieve contact kan hoogstens hebben bereikt dat de patiënten en hun partners deze behandeling, met alle tegenslagen vooral in het begin, hebben kunnen doorzetten, ook al bestond er geen geloof meer in, maar eerder een aversie tegen het zoveelste middel, na alle teleurstellingen in het verleden. Misschien verdient L-5-HTP een plaats in de voorste gelederen van de antidepressiva in plaats van als laatste redmiddel, tenminste bij poliklinische behandeling, te worden gebruikt. Als het in de toekomst mogelijk wordt te komen tot een biochemische differentiatie van depressies, dan is L-5-HTP het meest logische middel bij die depressies, waarbij een tekort bestaat in het serotonerge systeem, terwijl het ontbreken van bijwerkingen een niet te onderschatten voordeel is.

Na 20 jaar een paar duizend depressies poliklinisch te hebben behandeld hebben wij, hoe goed de resultaten van de andere antidepressiva ook waren, nooit een middel toegepast dat:

- 1 zo snel werkte;
- 2 de patiënten zich weer zo helemaal zichzelf deed voelen en bereikte dat zij zo ook door de partners werden ervaren;
- 3 zo zeer zonder bijwerkingen was;
- 4 het zo volledig liet afweten bij depressies, die kennelijk biochemisch tot een andere groep behoorden;
- 5 zo gemakkelijk gecombineerd kon worden met andere antidepressiva, bij depressies die waarschijnlijk berustten op storingen in meer dan één systeem.

Onze langste observatietijd is nu nog maar 30 maanden, veel moet nog verder worden onderzocht.

Wij hopen dan ook dat deze resultaten anderen zullen inspireren tot verder onderzoek. L-5-HTP is nog niet in de handel, verkeert nog in de experimentele fase, terwijl een toxicologisch onderzoek (bij dieren) nog dient te geschieden. Misschien dat gebruik kan worden gemaakt van de ervaringen van Arkodex (Parijs) dat het racemisch mengsel d-1-5-HTP, in capsules van 50 mg in de handel brengt (Prétonine), wat in Frankrijk is geregistreerd en thans voor ons wordt geïmporteerd om te trachten de soms niet geringe

financiële problemen voor de patiënten op te vangen. Onze ervaringen zijn, hoewel moedgevend, nu (juni 1978) nog te beperkt. Registratie van L-5-HTP in Nederland zal dit middel pas voor de ieder bereikbaar maken zonder financiële consequenties.

Dankbetuiging

Van Praag zijn wij dankbaar voor het feit, dat dankzij de door hem sterk gestimuleerde ontwikkeling van de biologische psychiatrie, veel praktische ervaringen opgedaan in de afgelopen 20 jaar nu wetenschappelijk vertaalbaar beginnen te worden. Dit onderzoek ging uit van zijn hypothesen en profiteerde van zijn aanwijzingen en inspiratie.

Dank aan de directie van ons Psychiatrisch Ziekenhuis te Franeker (W. Hidema, zenuwarts, geneesheer-directeur; drs P. Hidma, economisch directeur), die dit onderzoek financieel mogelijk maakte. Tevens aan Merck, Sharp & Dohme B.V., Haarlem, die de carbidopa voor dit onderzoek ter beschikking stelde.

Last but not least: Mevr. Drs. E. K. Juul Christensen, hoofd van de apotheek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, die met veel geduld en toewijding het tabletteren van de grondstof L-5-HTP met de zo belangrijke, maar technisch lastige, coating verzorgde. Tenslotte onze naast-medewerkers, reeds genoemd, die door hun toewijding dit zeer tijdrovende onderzoek mee hebben willen dragen.

Aanvulling d.d. 15 oktober 1978.

Sinds juli 1978 heeft de Ziekenfondsraad op grond van dit artikel erin toegestemd dat de Friese Ziekenfondsen de L-5-HTP voor hun rekening nemen. Hiermede is het nog niet geregistreerd, dus niet normaal in de handel.

Noot

Basismateriaal voor deze studie (waaronder individuele gegevens van de patiënten) zijn op verzoek verkrijgbaar bij de eerste auteur.

Literatuur

- Angst, J., Waggon, B. en Schoepf, J. (1977), The treatment of depression with L-5-hydroxytryptophan versus imipramine. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 224, 175-186.
- Angst, J. (1977), Persoonlijke schriftelijke mededeling.
- Barlet, P. en Paliard, P. (1974), Etude clinique du 5-HTP dans les états dépressifs du 3^e âge. *Cahiers Médicaux Lyonnais*, 50, 23, 1895-1901.
- Berg, J. H. van den (1978), *Kleine Psychiatrie*, 33ste druk, Callenbach Nijkerk, blz. 113.
- Burg, W. van den en Hoofdakker, R. H. van den (1975), *Arch. gen. Psychiat.* 32, 1121.
- Chadwick, D., Harvis, R., Jenner, P., Reynolds, E. H. en Marsden, C. D. (1975), Manipulation of brain serotonin in the treatment of myoclonus. *The Lancet*, sept. 6.
- Hiele, L. J. van (1965), Oorsuizen (Ing.) *Ned. T. Gen.* 109, 2017.
- Hiele, L. J. van (1966), De behandeling van depressies met antidepressiva (Ing.) *Ned. T. Gen.* 110, 1155.
- Hiele, L. J. van (1969), Behandeling van klachten in het climacterium (Ing.) *Ned. T. Gen.* 113, 1289 en 1832.

- Hiele, L. J. van (1970), De psychiater in het reclasseringsteam (Ing.). *Ned. Tijdschr. v. Ps.* blz. 93.
- Hiele, L. J. van (1971), De behandeling van de vrouw in de overgangsjaren (Ing.). *Ned. T. Gen.* 115, 890.
- Hiele, L. J. van (1977 a), Ernstige abstinentieverschijnselen na het gebruik van clomipramine (Ing.) *Ned. T. Gen.* 121, 1729.
- Hiele, L. J. van (1977 b), Koning Laius leeft nog steeds, of een bijzondere vorm van het neurasthene syndroom (Ing.). *Ned. T. Gen.* 121, 2025.
- Kline, N. S., Sacks, W. en Simpson, G. M. (1964), Further studies on one day treatment of depression with 5-HTP. *Amer. J. Psychiat.* 121, 379-381.
- Korf, J., van Praag, H. M. en Sebens, J. B. (1971), Effect of intravenously administrated probenecid in humans of the levels of 5-hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid and 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol in cerebrospinal fluid, *Biochem. Pharmacol.* 20, 659.
- Kraft, Th. B. (1977), Ernstige abstinentieverschijnselen na het gebruik van clomipramine. *Ned. T. Gen.* 121, 1293.
- Lhermitte, L., Degos, C. F. en Marteau, R. (1975), Association d'un inhibiteur de la dopadécarboxylase aux traitements par le 5-hydroxytryptophane. *La Nouvelle Presse médicale*, 4, no. 1, blz. 31.
- Lit, A. C. (1973), Electroshock en slaaponthouding. *T. Psychiat.* 15, 56.
- López-Ibor Aline, J. J. e.a. (1976), 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) and a M.A.O.I. (Nialamide) in the treatment of Depressions. *Int. Pharmacopsychiat.* 11, 8-15.
- Morin, J. Y., Deferdinando, A. et Rannou, J. M. (1975). Essai clinique du 5-HTP (prétonine). *Revue de Neuro-Psychiatrie de l'Ouest*, Novembre no. 50.
- Pallegoix (1976), Contribution à l'étude du 5-hydroxytryptophane dans 4 cas d'épilepsie majeure traités dans un service du psychiatrie adulte. *Médecins du Nord et de l'Est* no. 9, Oct./1 1976.
- Persson, T. en Roos, B. E. (1968), 5-Hydroxytryptophan for depressions. *Lancet* II, 987-988.
- Pflug, B. en Tölle, R. (1971), *Int. Pharmacopsychiat.* 6, 187.
- Praag, H. M. van (1962), *Monoamineoxydaseremming als therapeutisch principe bij de behandeling van depressies*. Diss. Utrecht.
- Praag, H. M. van (1969), Depressie in de stofwisseling van 5-hydroxytryptamine. *Ned. T. Gen.* 113, 2245.
- Praag, H. M. van en Korf, J. (1971), Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification? *Psychopharmacologia (Berl)* 19, 148.
- Praag, H. M. van, Korf, J., Dols, L. C. W. en Schut, T. (1972), A pilot study of the predictive value of the probenecid test in application of 5-hydroxytryptophan as an antidepressant. *Psychopharmacologia* 25, 14-21.
- Praag, H. M. van (1973), Naar een rationelere farmacotherapie van depressies. *Ned. T. Gen.* 117, 345-346.
- Praag, H. M. van, Korf, J. en Schut, T. (1973), Cerebral monoamines and depression. An investigation into their correlation with the aid of the probenecid technique. *Arch. gen. Psychiat.* 28, 827.
- Praag, H. M. van, Burg, W. van den, Bos, E. R. H. en Dols, L. C. W. (1974 a), 5-hydroxytryptophan in combination with clomipramine in 'therapy-resistant' depression. *Psychopharmacologia* 38, 267-269.
- Praag, H. M. van, Rooijmans, H. G. M. e.a. (1974 b), *Stemming en ontstemming. Theorie en praktijk bij de diagnostiek en de behandeling van depressies*. De Erven Bohn, Amsterdam, blz. 145-163.

- Praag, H. M. van (1974 c), Toward a biochemical typology of depressions? *Pharmacopsychiatry* 7, 281-292.
- Praag, H. M. van (1976 a), *Depressie en schizofrenie, beschouwingen over hun pathogenese*. Bohn Utrecht, blz. 96 (I); blz. 119 (II).
- Praag, H. M. van (1976 b), *Ned. T. Gen.* 120, 2274-2281.
- Praag, H. M. van (1977 a), *Psychofarmaca*. Van Gorcum Assen, blz. 248.
- Praag, H. M. van (1977 b), Neuro-endocriene-stoornissen bij depressies; hun betekenis voor het onderzoek naar de pathogenese van depressies. *Ned. T. Gen.* 121, 2002-2009.
- Praag, H. M. van (1977 c), Significance of Biochemical parameters in the Diagnosis, treatment and prevention of depressive disorders. *Biol. Psychiat.* 12, 101.
- Praag, H. M. van (1978), *Psychotropic drugs. A Guide for the therapist*. Brunner/Mazel New York, 280-288.
- Rümke, H. C. (1963), Persoonlijke mededeling.
- Sano, J. (1972), L-5-hydroxytryptophan (L-5-HTP) therapie bei endogener Depression. *Münch. Med. Wschr.* 144, 1713-1716.
- Scheijen, J. D. van (1977), *Ned. T. Gen.* 121, 564-568.
- Sethna, E. R. (1974), A Study of refractory cases of depressive illness and their response to combined antidepressant treatment. *Brit. J. Psychiat.* 124, 265-272.
- Soulairec, A., Lambinet, H., Aymard, N. (1976), Action de précurseur de la sérotonine, le 5-hydroxy-tryptophane sur la symptomatologie agressive. *Annales médico-psychologiques*. T. 2, no. 3, pp 459 à 463.
- Stam, F. C. (1974), *Affective psychosen en depressieve syndromen*. Oosthoek, Scheltema en Holkema, Utrecht, blz. 53.
- Takahashi, S., Kondo, H. en Kato, Nobukatsin (1975), Effect of L-5-Hydroxytryptophan on brain monoamine-metabolism and evaluation of its clinical effect in depressed patients. *J. Psychiat. Res.* 6, 185-199.