

## Neuropeptiden en depressies

door W.M.A. Verhoeven en S. Straus

### Samenvatting

Sinds de ontdekking van peptiden in de hypofyse en hersenen zijn verschillende klassen van peptiden getoetst op hun mogelijke antidepressieve eigenschappen. Het klinisch onderzoek werd gestimuleerd door enerzijds de symptomatologie van depressies, anderzijds de gevonden neuro-endocriene stoornissen welke beide wijzen op functiestoornissen in hypothalamische en mesencephale hersengebieden en ten slotte bij liquor-, bloed- en post-mortemonderzoek. In dit beknopte overzicht zal uitsluitend worden ingegaan op de klinische gegevens die zijn verkregen met releasing en release-inhibiting factors, respectievelijk hypofysaire hormonen en daarvan afgeleide fragmenten of analoge.

### Inleiding

Hormonen uit de hypofyse en hypothalamus zijn essentieel voor de regulatie van perifere endocriene organen en betrokken bij vele homeostatische processen in het lichaam. Verschillende van deze hormonen hebben naast hun perifere effecten, ook een rechtstreekse invloed op het centrale zenuwstelsel hetgeen in dierexperimenteel onderzoek onder meer tot uiting komt in veranderingen in bepaalde gedragspatronen. Voor de gedragseffecten is echter niet het gehele hormoon noodzakelijk aangezien deze ook geïnduceerd kunnen worden door fragmenten van het hormoon, die geen klassieke endocriene werking bezitten (De Wied 1969). Dergelijke gedragsactieve hormoonfragmenten met een direct effect op het centrale zenuwstelsel worden aangeduid als neuropeptiden. Uitvoerig dierexperimenteel onderzoek in de laatste 25 jaar heeft duidelijk gemaakt dat neuropeptiden betrokken zijn bij de regulatie van o.a. cognitieve, neurotrophe en psychotrophe processen waarvoor de laatste jaren, weliswaar nog schoorvoetend, ook bij de mens aanwijzingen zijn gevonden. De klinische belangstelling voor neuropeptiden en depressies is niet zo verwonderlijk gezien de symptomatologie van deze ziektebeelden (b.v. autonome stoornissen, libidoverlies, slaapstoornissen en gewichts-

vermindering) hetgeen duidt op een betrokkenheid van mesencephale/hypothalamische hersengebieden. Bovendien zijn er aanwijzingen gevonden dat bij depressies neuroendocriene dysfuncties bestaan tot uiting komend in onder andere een gestoorde dexamethason-suppressietest (Carroll e.a. 1981), een verminderde respons van TSH op TRH (Kirkegaard 1980, Linkowski e.a. 1981), een toegenomen cortisol-secretie (Ettigi en Brown 1977) en een verminderde afgifte van vasopressine (Gold e.a. 1980). Dit alles zou kunnen wijzen op een betrokkenheid van neuropeptiden bij depressies en heeft ertoe geleid dat de laatste jaren een aantal neuropeptiden zijn toegepast bij de behandeling van deze syndromen. In dit beknopte overzicht zal een samenvatting worden gegeven van de tot nu toe verkregen klinische waarnemingen.

### Releasing en Release Inhibiting Factors

Peptiden afkomstig uit de hypothalamus, die de afgifte van hypofyse voorkwab hormonen reguleren, worden releasing of release-inhibiting factors genoemd. Er bestaat ten minste één hypothalamisch peptide voor de secretie van elk bekend hypofyse voorkwab hormoon.

1. *Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH)*. Het TRH is een tripeptide (pGlu-His-Pro) dat de afgifte reguleert van schildklierhormoon (TSH), prolactine en waarschijnlijk ook groeihormoon. Na intraveneuze (i.v.) injectie veroorzaakt TRH bij normale proefpersonen gevoelens van ontspanning, milde euforie en toegenomen energie. De eerste indirecte aanwijzingen dat TRH therapeutisch van betekenis zou kunnen zijn bij depressies werden in 1969 gevonden door Prange en medewerkers (Prange e.a. 1969) die constateerden dat TSH het antidepressief effect van imipramine potentieerde. In 1972 rapporteerde dezelfde groep (Prange e.a. 1972) een kortdurend ( $\pm 2$  uur) doch duidelijk antidepressief effect van TRH. Sedertdien is met TRH een reeks klinische studies verricht waarin de resultaten variëren tussen een duidelijke vermindering van depressieve symptomen tot geen effect. Afgezien van de diagnostische problemen, verschillen de studies ook in dosering, frequentie en wijze van toediening waardoor een eensluidende uitspraak niet goed mogelijk is. Toch mag voorlopig geconcludeerd worden dat i.v. toegediend TRH bij sommige patiënten met unipolaire depressies een klinisch relevant antidepressief effect te weeg brengt dat echter binnen één week na staking van toediening weer is verdwenen (Prange en Loosen 1984).

2. *Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH)*. Het LHRH is een decapeptide dat de afgifte van de gonadotrope hormonen LH en FSH reguleert. McAdoo e.a. (1978) vonden na i.v. toediening van LHRH aan normale proefpersonen gedurende een aantal uren een geringe toename van het aandachtsniveau en een lichte afname van vermoeidheidsgevoelens. Bij depressieve patiënten zijn slechts een drie-

tal studies gedaan (Benkert e.a. 1974, German en Stampfer 1979; Amsterdam e.a. 1979). Alleen German en Stampfer (1979) maken melding van een positief resultaat zich uitend in een verbetering van het slaappatroon dat in een aantal gevallen gepaard ging met een stemmingsverbeterend effect.

3. *Melanocyte Stimulating Hormone Inhibiting Factor (MIF-I)*. Het tripeptide MIF-I (Pro-Leu-Gly(PLG)) remt bij het dier de afgifte van het melanocyten stimulerend hormoon (MSH) uit de hypofyse en wordt, zoals tot voor kort werd aangenomen, waarschijnlijk afgesplitst van oxytocine. Van dit peptide zijn geen gegevens beschikbaar na toediening bij normale proefpersonen. De eerste twee studies bij depressieve patiënten zijn verricht door Ehrensing en Kastin (1974, 1978) die na orale toediening een duidelijk en langdurig antidepressief effect konden vaststellen. Opmerkelijk was dat het antidepressieve effect uitsluitend optrad bij een lage dosering (60 mg/dag) en verdween wanneer de dosis werd verhoogd tot 150 mg/dag. Uit deze eerste gegevens concludeerden zij dat dit tripeptide mogelijk een 'nieuw' antidepressivum zou kunnen zijn met een snelle werking en geen ongewenste nevenwerkingen. Recentelijk werden door Levy e.a. (1982) en Van der Velde (1983) dubbelblinde studies uitgevoerd waarbij 60 mg MIF-I werd vergeleken met 150 mg imipramine oraal per dag. In beide studies werd gevonden dat MIF-I even effectief is als imipramine en dat het antidepressieve effect van dit peptide snel intreedt en vaak tot zeer goede resultaten leidt.

4. *Somatostatine Release Inhibiting Factor (SRIF)*. Dit tetradecapeptide remt de afgifte van groeihormoon. Gegevens omtrent toepassing bij normale proefpersonen van dit peptide ontbreken evenals die bij depressies. Aangezien bij sommige depressieve patiënten de TSH respons op TRH verminderd is (Kirkegaard 1980, Linkowski e.a. 1981), lijkt het wenselijk dit peptide nader klinisch te bestuderen omdat SRIF ook de door TRH geïnduceerde afgifte van TSH remt.

### **Adreno-Corticotrope Hormone (ACTH)**

Het ACTH, dat gevormd wordt in de hypofysevoorkwab en hersenen, is opgebouwd uit 39 aminozuren en regelt onder andere de functie van de bijnierschors. Naast perifere werkingen heeft ACTH in het dierexperiment ook duidelijke invloeden op het gedrag. Deze gedragseffecten komen tevens tot stand door fragmenten van ACTH waarbij een dissociatie ontstaat tussen de perifere en centrale effecten van dit peptide. De resultaten verkregen uit het dierexperimenteel onderzoek geven aan dat ACTH en daarvan afgeleide neuropeptiden betrokken zijn bij processen zoals motivatie, attentie en vigilantie (De Wied en Jolles 1983).

De laatste jaren zijn verschillende studies verricht bij de mens waarin de effecten van het ACTH fragment ACTH<sub>4-10</sub> of het ACTH<sub>4-9</sub>

analogon Org 2766 werden bestudeerd. Het merendeel van deze studies had betrekking op het vaststellen van de invloed van deze peptiden op cognitieve functies. Gebleken is dat behoudens een twijfelachtig positief effect op cognitieve functies, subchronische orale toediening van Org 2766 een gunstige invloed kan hebben op stemmings- en activiteitsniveau, met name bij bejaarden (Berger en Tinklenberg 1981, Jolles 1985a). Deze laatste bevindingen zijn van potentieel klinisch belang omdat van Org 2766 geen bijwerkingen bekend zijn waardoor dit peptide vooral geschikt zou kunnen zijn als 'veilig antidepressivum' bij de oudere mens.

### Vasopressine

Het octapeptide vasopressine wordt via de hypofyse achterkwab afgegeven en heeft als functie remming van de uitscheiding van water door de nieren en veroorzaakt in hogere concentraties een stijging van de bloeddruk. Evenals ACTH hebben vasopressine en daarvan afgeleide fragmenten of analoga invloeden op het gedrag, waarbij een centraal effect van vasopressine op de voorgrond staat (De Wied 1969). De dierexperimentele resultaten laten zien dat deze peptiden fysiologisch betrokken zijn bij geheugenfuncties met name aangaande het vastleggen (consolidatie) en terugroepen (retrieval) van informatie (De Wied en Van Ree 1982). De laatste jaren zijn deze peptiden in diverse studies toegepast bij patiënten met leer- en geheugenstoornissen. Als algemene conclusie kan worden gezegd dat behandeling met peptiden afgeleid van vasopressine therapeutisch effectief kan zijn bij patiënten met geheugenstoornissen wanneer er niet sprake is van uitgebreide degeneratieve veranderingen (b.v. posttraumatisch of preleni) van het centrale zenuwstelsel (Jolles 1985b).

Aangezien cognitieve dysfuncties ook regelmatig optreden in het kader van depressieve syndromen, ligt het voor de hand het effect van peptiden afgeleid van vasopressine bij depressieve patiënten te bestuderen. Met betrekking tot een mogelijk antidepressief effect van deze peptiden zijn echter slechts schaarse gegevens beschikbaar. Gold e.a. (1979) en Weingartner e.a. (1981) behandelden in totaal 6 patiënten met het synthetische analogon DDAVP (L-desamino-8-d-argininevasopressine) gedurende een aantal weken waarbij het peptide per neusspray werd toegediend. Bij 2 van de 6 patiënten werd een significante stemmingsverbetering waargenomen tijdens de behandeling met DDAVP welke gepaard ging met een vermindering van andere depressieve symptomen en een verbetering van cognitieve functies. Drago e.a. (1981) rapporteerden een stemmingsverbeterend effect bij 3 patiënten gedurende behandeling met lysine-8-vasopressine (LVP). In hoeverre het antidepressieve effect moet worden gezien als secundair aan de opgetreden verbetering van cognitieve functies bij deze patiënten is echter niet duidelijk. Gezien het feit dat zowel DDAVP als

LVP naast perifere ook centrale effecten hebben, is het bovendien niet uitgesloten dat de beschreven antidepressieve effecten via een perifere mechanisme tot stand zijn gekomen. Het neuropeptide DGAVP (des-glycinamide-arginine-vasopressine) daarentegen beschikt over uitsluitend directe invloeden op het centrale zenuwstelsel (De Wied 1969, De Wied en Van Ree 1982). Indien vasopressine en daarvan afgeleide fragmenten inderdaad zouden beschikken over antidepressieve eigenschappen, is het wenselijk klinisch onderzoek te verrichten met DGAVP. Tot nu toe is echter nog geen onderzoek geschied met DGAVP bij depressies.

### Endorfinen

Sedert de ontdekking van endogene opiaten in 1975 is zeer veel onderzoek verricht naar de betekenis van deze peptiden bij psychopathologische verschijnselen, in het bijzonder schizofrene psychosen (Verhoeven e.a. 1984, Van Ree e.a. 1985). Omdat dysforie bij depressies voorkomt, euforie bij manische syndromen en morfine euforiserende effecten induceert, kan de hypothese geformuleerd worden dat een functioneel tekort aan endogene opiaten aanleiding zou kunnen geven tot het ontstaan van depressieve syndromen. Overeenkomstig deze hypothese werden door Kline en medewerkers in 1977 voor het eerst 3 depressieve patiënten behandeld met  $\beta$ -endorfine ( $\beta$ -E). Bij alle 3 patiënten werd een snel intredend en duidelijk antidepressief effect waargenomen. Sedertdien zijn door verschillende onderzoeksgroepen in totaal 31 patiënten behandeld met  $\beta$ -E. Bij 15 patiënten trad een tijdelijk antidepressief effect op (Angst e.a. 1979, Gerner e.a. 1980, Pickar e.a. 1981, Catlin e.a. 1980). In de studie van Angst e.a. (1979) werd bovendien bij 3 van de 6 patiënten een omslag naar een hypomaan of manisch beeld gezien. Ook met synthetische met-enkefaline derivaat FK 33-824 zijn bij 8 van de in totaal 13 patiënten kortdurende antidepressieve effecten waargenomen (Krebs en Roubicek 1979, Jungkunz e.a. 1983). De resultaten van de verschillende studies met  $\beta$ -E en FK 33-824 zijn weergegeven in tabel 1. Aangezien zowel  $\beta$ -E als FK 33-824 ook over opiaateigenschappen beschikken, is niet duidelijk of de gerapporteerde stemmingsverbeterende effecten het gevolg zijn van een antidepressieve of morfinomimetische werking van deze peptiden.

Het gegeven dat exogene opiaten eufore en dysfore reacties teweeg kunnen brengen, heeft geleid tot de veronderstelling dat depressies te maken zouden kunnen hebben met een overmaat aan endorfinen. Gebaseerd op deze laatste veronderstelling, is getracht door middel van opiaat-antagonisten een verandering te induceren in het stemmingsniveau. Daartoe zijn door Terenius e.a. (1979) en Davis e.a. (1977) in totaal 7 depressieve patiënten behandeld met 0.4-10 mg naloxone i.v. Antidepressieve effecten werden echter in het geheel niet waargeno-

Tabel 1: Klinische studies met  $\beta$ -endorfine en FK 33-824 bij depressieve patiënten

Studie	Opzet	Aantal patiënten	Dosering	Responders	Opmerkingen
<i><math>\beta</math>endorfine</i>					
Kline e.a., 1977	single-blind	3	1.5-9 mg i.v.	3	effect binnen enkele minuten
Angst e.a., 1979	open	6	10 mg i.v.	2	lichte verbetering bij alle patiënten, omslag naar (hypo)mane fase bij 3 patiënten
Catlin e.a., 1980	dubbel-blind cross-over	8	4.3-10 mg i.v.	0	verbetering statistisch niet significant
Gerner e.a., 1980	dubbel-blind cross-over	10	4.3-11 mg i.v.	10	duidelijke verbetering gedurende enkele uren
Pickar e.a., 1981	dubbel-blind placebo-gelanceerd	4	4-15 mg i.v.	0	verbetering statistisch niet verschillend van placebo
		—		—	
		31		15	
<i>FK 33-824</i>					
Krebs en Roubicek, 1979	open	4	2-5 mg i.m./dag gedurende 3-8 dagen met interval van 1-2 dagen	3	effect gedurende enkele uren
Jungkunz e.a., 1983	open	9	1 mg i.v./dag gedurende 2 dagen	5	verbetering alleen na eerste injectie
		—		—	
		13		8	

men. Voor deze negatieve bevindingen zijn meerdere verklaringen mogelijk zoals een niet adequate dosering naloxone mede gezien de korte halfwaardetijd van deze stof, de heterogeniteit van depressies of het ontbreken van een overmaat aan endorfinen bij alle vormen van depressies of bij een bepaalde subcategorie.

Ook het non-opiaatfragment van  $\beta$ -E, des-Tyr<sup>1</sup>- $\gamma$ -endorfine (DT $\gamma$ E,  $\beta$ -E 2-17) is getoetst op zijn mogelijke antidepressieve eigenschappen. Uit niet gepubliceerde gegevens van Mendlewicz (1985) en Hirsch (1985) blijkt dat DT $\gamma$ E in hogere doseringen (9 mg i.m. per dag gedurende 3 weken) antidepressieve effecten kan induceren. In een recente studie van Chazot e.a. (1985) werd gedurende 7 dagen 1 mg DT $\gamma$ E per dag i.m. toegediend aan 10 depressieve patiënten volgens een placebo-gecontroleerde opzet. In 8 van de 10 patiënten werd een duidelijk antidepressief effect waargenomen. De gegevens van behandeling met DT $\gamma$ E zijn echter nog dermate gering dat het niet mogelijk is om tot een eensluidende conclusie te komen.

### Samenvatting en conclusies

In dit overzicht is getracht de klinische toepasbaarheid van neuropeptiden bij depressies samen te vatten. Van de releasing en release-inhibiting factors is van TRH een tijdelijk doch duidelijk antidepressief effect waargenomen in een subgroep van patiënten lijdende aan unipolaire depressies. Daarnaast zijn van MIF-I positieve resultaten beschreven bij patiënten met 'vitale' depressies. Van de hypofysaire hormonen lijkt het ACTH<sub>4-9</sub> analogon Org 2766 een stemmingsverbeterend effect te induceren bij oudere mensen wanneer deze subchronisch met dit peptide werden behandeld. Van het vasopressinefragment DGAVP zijn mogelijk in de toekomst gunstige effecten te verwachten. De resultaten met endorfinen en daarvan afgeleide peptiden dragen een voorlopig karakter en zijn bovendien moeilijk te interpreteren omdat hierbij opiaatachtige effecten ook een rol kunnen spelen.

Concluderend heeft het klinisch onderzoek met neuropeptiden bij depressies tot nu toe nog geen overtuigende en klinisch relevante c.q. toepasbare resultaten opgeleverd. Van belang is echter te vermelden dat de gegevens moeilijk zijn te interpreteren doordat over het algemeen in de verschillende studies geen duidelijke omschrijvingen worden gegeven van de gehanteerde diagnose- en classificatiesystemen. Er zal dus nog veel basaal en klinisch onderzoek noodzakelijk zijn naar neuropeptiden met potentiële antidepressieve eigenschappen. Hierbij moet worden aangetekend dat nog geen duidelijke gegevens beschikbaar zijn over de mogelijke rol van neuropeptiden in de pathogenese van depressies en dat klinisch onderzoek wordt bemoeilijkt door het ontbreken van goede, betrouwbare en overdraagbare diagnostische criteria. Dit laatste zou wellicht beter mogelijk zijn in-

dien gebruik wordt gemaakt van individuele symptoomprofielen zoals die kunnen worden verkregen met behulp van gestandaardiseerde interviewtechnieken.

## Literatuur

- Amsterdam, J.D., A. Winokur, J. Mendels en S. Caroff (1979), Effect of gonadotropin-releasing hormone on depressed mood. *The Lancet*, II, 1138.
- Angst, J., V. Autenrieth, F. Brem, M. Koukkou, H. Meyer, H.H. Stassen en U. Storck (1979), Preliminary results of treatment with  $\beta$ -endorphin in depression. In: E. Usdin, W.E. Bunney en N.S. Kline (red.), *Endorphins in mental health research*. MacMillan Press, p. 518-528.
- Benkert, O., A. Gordon en D. Martschke (1974), The comparison of Thyrotropin Releasing Hormone, Luteinising Hormone-Releasing Hormone and placebo in depressive patients using a double-blind cross-over technique. *Psychopharmacologia*, 40, 191-198.
- Berger, P.A., en J.R. Tinklenberg (1981), Neuropeptides and senile dementia. In: T. Crook en S. Gershon (red.), *Strategies for the development of an effective treatment for senile dementia*. Mark Powley Associates Inc., p. 155-171.
- Carroll, B.J., M. Feinberg, J.F. Greden, J. Tarika, A.A. Albalá, R.F. Haskett, N. McI. James, Z. Kronfol, N. Lohr, M. Steiner, J.P. de Vigne en E. Young (1981), A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Archives of General Psychiatry*, 38, 15-22.
- Catlin, D.H., D.A. Gorelick, R.H. Gerner, K.K. Hui en C.H. Li (1980), Clinical effects on  $\beta$ -endorphin infusions. In: E. Costa en M. Trabucchi (red.), *Neural peptides and neuronal communication*. Raven Press, New York, p. 465-472.
- Chazot, G., B. Claustrat, J. Brun en M. Olivier (1985), Rapid antidepressant activity of des Tyr-gamma-endorphin. Correlation with urinary melatonin. *Biological Psychiatry*, ter perse.
- Davies, G.C., W.E. Bunney, E.G. DeFraites, J.E. Kleinman, D.P. Van Kammen, R.M. Post en R.J. Wyatt (1977), Intravenous naloxone administration in schizophrenia and affective illness. *Science*, 197, 74-75.
- Drago, F., V. Rapisarda, C. Calandra, S. Filetti en U. Scapagnini (1981), A clinical evaluation of the effects of vasopressin on memory disorders. *Acta Therapeutica*, 7, 345-351.
- Ehrensing, R.H., en A.J. Kastin (1974), Melanocyte-Stimulating Hormone-Release Inhibiting Hormone as an antidepressant. *Archives of General Psychiatry*, 30, 63-65.
- Ehrensing, R.H., en A.J. Kastin (1978), Dose-related biphasic effect of Prolyl-Leucyl-Glycinamide (MIF-I) in depression. *American Journal of Psychiatry*, 135, 562-566.
- German, G.A., en H.G. Stampfer (1979), Hypothalamic releasing factor for reactive depression. *The Lancet*, II, 789.
- Gerner, R.H., D.H. Catlin, D.A. Gorelick, K.K. Hui en C.H. Li (1980),  $\beta$ -Endorphin. Intravenous infusion causes behavioral change in psychiatric inpatients. *Archives of General Psychiatry*, 37, 642-647.



- Gold, P.W., H. Weingartner, J.C. Ballenger, F.K. Goodwin en R.M. Post (1975), Effects of 1-desamio-8-D-arginine vasopressin on behaviour and cognition in primary affective disorder. *The Lancet*, II, 992-994.
- Gold, P.W., F.K. Goodwin, J.C. Ballenger, H. Weingartner, G.L. Robertson en R.M. Post (1980), Central vasopressin function in affective illness. In: D. De Wied en P.A. van Keep (red.), *Hormones and the brain*. International Medical Publishers, Londen, p. 241-252.
- Jolles, J. (1985a), Neuropeptides and cognitive disorders. In: J.M. van Ree (red.), *Perspectives in aetiology of psychiatric disorders: brain neurotransmission and neuropeptides*. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, ter perse.
- Jolles, J. (1985b), Vasopressin and human behavior. In: D.M. Gash en G.J. Boer (red.), *Vasopressin, principles and properties*. Plenum Press, NY, ter perse.
- Jungkunz, G., N. Nedopil en E. R  ther (1983), Acute effects of the synthetic analogue of Methionine Enkephalin FK 33-824 on depressive symptoms. *Pharmacopsychiatry*, 16, 90-92.
- Kline, N.S., C.H. Li, H.E. Lehmann, A. Lajtha, E. Laski en T. Cooper (1977),  $\beta$ -Endorphin-induced changes in schizophrenic and depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 34, 1111-1113.
- Krebs, E., en J. Roubicek (1979), EEG and clinical profile of a synthetic analogue of methionine-enkephalin - FK 33-824. *Pharmacopsychiatry*, 12, 86-93.
- Levy, M.I., Y. DeNigris en K.L. Davis (1982), Rapid antidepressant activity of melanocyte-inhibiting factor: a clinical trial. *Biological Psychiatry*, 17, 259-263.
- McAdoo, B.C., C.H. Doering, H.C. Kraemer, N. Dessert, H.K.H. Brodie en D.A. Hamburg (1978), A study of the effects of gonadotropin-releasing hormone on human mood and behavior. *Psychosomatic Medicine*, 40, 199-209.
- Pickar, D., G.C. Davis, S.C. Schulz, I. Extein, R. Wagner, D. Naber, P.W. Gold, D.P. Van Kammen, F.K. Goodwin, R.J. Wyatt, C.H. Li en W.E. Bunney (1981), Behavioral and biological effects of acute  $\beta$ -endorphin injection in schizophrenic and depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 138, 160-165.
- Prange, A.J., I.C. Wilson, A. Knox, T.K. McClane en M.A. Lipton (1970), Enhancement of imipramine by thyroid stimulating hormone: clinical and theoretical implications. *American Journal of Psychiatry*, 127, 191-199.
- Prange, A.J., I.C. Wilson, P.P. Lara, L.B. Alltop en G.R. Breese (1972), Effects of Thyrotropin-releasing hormone in depression. *The Lancet*, II, 999-1002.
- Prange, A.J., en P.T. Loosen (1984), Peptides in depression. In: E. Usdin, M. A  berg, L. Bertilsson en F. Sj  qvist (red.), *Frontiers in biochemical and pharmacological research in depression*. Raven Press, New York, p. 127-145.
- Ree, J.M. van, W.M.A. Verhoeven en D. De Wied (1985), Antipsychotic actions of the endorphins. In: G.D. Burrows, T.R. Norman en B. Davies (red.), *Antipsychotics*. Elsevier Science Publishers, p. 27-46.
- Terenius, L., A. Wahlstr  m en H. Agren (1977), Nalaxone (Narcon  ) treatment in depression: clinical observations and effects on CSF endorphins and

- monoamine metabolites. *Psychopharmacology*, 54, 31-33.
- Velde, C.D. van der (1983), Rapid clinical effectiveness of MIF-1 in the treatment of major depressive illness. *Peptides*, 4, 297-300.
- Verhoeven, W.M.A., H.G.M. Westenberg en J.M. van Ree (1984), Biologische determinanten van schizofrene psychosen. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 26, 665-687.
- Weingartner, H., P. Gold, J.C. Ballenger, S.A. Smallberg, R. Summers, D.R. Rubinow, R.M. Post en F.K. Goodwin (1981), Effects of vasopressin on human memory functions. *Science*, 211, 601-603.
- Wied, D. De, en J.M. van Ree (1982), Neuropeptides, mental performance and aging. *Life Sciences*, 31, 709-719.

---

Schrijvers zijn respectievelijk zenuwarts en co-assistente, werkzaam bij de afdeling Biologische Psychiatrie van de Psychiatrische Universiteitskliniek te Utrecht. Correspondentieadres: dr. W.M.A. Verhoeven, zenuwarts, Psychiatrische Universiteitskliniek, afdeling Biologische Psychiatrie, Nicolaas Beetsstraat 24, 3511 HG Utrecht.