

Serum L-tryptofaan en competitieve aminozuren bij depressieve patiënten

door M. Maes, M. De Hert, R. Claes, P. Cosyns en E. Suy

Samenvatting

L-tryptofaan (L-TRP) en de competitieve aminozuren valine, leucine en tyrosine werden bepaald in 120 niet-depressieve en 107 depressieve patiënten, onderverdeeld volgens DSM-III als mineure depressie (309.00, 300.40, 296.82), depressie in engere zin zonder melancholie (296.X2), met melancholie (296.X3) en met psychotische kenmerken (296.X4). De verhouding van L-TRP op de som van de competitieve aminozuren valine en leucine (CAA) werd berekend. De Hamilton depression rating scale (HDRS) score werd afgenomen. Noch in L-TRP noch in de verhouding L-TRP/CAA zijn er significante verschillen tussen de depressieve en de niet-depressieve populatie. Binnen de totale depressieve populatie tonen patiënten met depressie in engere zin een significante vermindering van L-TRP en L-TRP/CAA tegenover patiënten met mineure depressie. Deze data zijn bruikbaar als extern diagnostisch biochemisch criterium voor depressie in engere zin, maar de sensitiviteit is laag. L-TRP en L-TRP/CAA tonen een significante negatieve correlatie ($p < 0.001$) met de HDRS-score. De daling van L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA zijn karakteristiek voor de ernst van de depressie en hierdoor ook voor de meer ernstige subcategorieën van depressie, namelijk depressie in engere zin met melancholie en met psychotische kenmerken. Gedaalde serumspiegels van L-TRP kunnen beschouwd worden als een strain-fenomeen, geïnduceerd door de ernst van depressieve ziekte.

Inleiding

De totale hoeveelheid L-tryptofaan (L-TRP), de competitieve aminozuren (CAA) en de verhouding L-TRP/CAA hebben de aandacht van verschillende onderzoekers getrokken. L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA worden gezien als een index voor de beschikbaarheid van tryptofaan in de hersenen (Curzon en Sarna 1984; Fernström 1977, 1984; Knott 1972). Deze beschikbaarheid bepaalt op zijn beurt de serotonine synthese in de hersenen (Fernström 1971; Moir en Eccleston 1968), daar het eerste enzym in de biosynthese, de snelheidsbepalende stap, niet gesatureerd is met zijn substraat L-TRP (Carlsson en Lindqvist 1978). Sommige auteurs (Fernström 1971, 1984), maar niet alle (Curzon 1984; Daniel e.a. 1976), vinden de verhouding L-TRP/

CAA een betere index voor de tryptofaanbeschikbaarheid in de hersenen. Zij argumenteren dat men door het gebruik van de verhouding rekening houdt met het feit dat andere aminozuren competitief zijn met L-TRP in de passage van de bloed-hersenbarrière (Blasberg en Lajtha 1965; Oldendorf 1971; Pardridge 1979; Yuwiler e.a. 1977). Møller (1980) toont aan dat de verhouding van L-TRP en de som van valine, leucine en tyrosine een bruikbare predictor is voor de respons op L-TRP behandeling; dit suggereert dat deze verhouding een index kan zijn voor de concentratie van L-TRP in menselijke hersenen.

Er zijn farmacologische en biochemische aanwijzingen dat serotonine een rol speelt in de pathogenese van de depressie (Van Praag 1976) of in de pathofysiologie van strain (Hoes 1985). Sommige auteurs (De-Myer e.a. 1981; Joseph e.a. 1984a; Malatino e.a. 1981; Shaw e.a. 1978), maar niet alle (Agarwal e.a. 1984; Møller e.a. 1979; Schmid-Burgk e.a. 1981), rapporteerden een verlaging van L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA bij depressies. Sommige auteurs (Curzon e.a. 1979a; Shaw e.a. 1978, 1980) stellen daarentegen dat de aanwezigheid van strain bij depressieve patiënten leidt tot de daling in L-TRP.

Het doel van deze studie was om na te gaan of L-TRP en L-TRP/CAA relevant waren voor depressie, voor een depressie-subcategorie of voor de ernst van de depressie. Het effect van competitieve aminozuren op de beschikbaarheid van tryptofaan werd bestudeerd alsook de frequentiedistributie van L-TRP en de L-TRP/CAA ratio. De invloed van leeftijd en geslacht werd nagegaan. De resultaten worden geïnterpreteerd in het kader van de serotonine hypothese over de pathogenese van depressie of de pathofysiologie van strain.

Patiënten en methode

Patiënten – Een totale groep van 227 psychiatrische patiënten werd bestudeerd in de periode van 1 juli 1983 tot 15 juni 1984. Volgens DSM-III (APA 1980; Webb e.a. 1981) werden ze ingedeeld in 2 groepen. Groep I, de depressieve onderzoeksgroep met: I: mineure depressie met dysthyme stoornis (300.40), atypische depressie (296.82) en aanpassingsstoornis met depressieve kenmerken (309.00); J: depressie in engere zin zonder vitale kenmerken (296.x2); K: met vitale kenmerken (296.x3); L: met psychotische kenmerken (296.x4).

De demografische gegevens van deze groep werden gerapporteerd in een vorige studie (Maes, De Ruyter e.a. 1986a). Groep II was de niet-depressieve controlegroep bestaande uit psychotische, schizofrene, angst-, somatoforme, aanpassings-, impulscontrole, persoonlijkheidsstoornissen en V-codes. De diagnose werd onafhankelijk van elkaar gesteld door 2 auteurs; de diagnose werd aanvaard na consensus. Na opname kregen de patiënten geen medicatie, enkel benzodiazepines zo nodig (flunitrazepam 2 mg; dipotasium chlorazepate 20-40 mg). Alle voedingswaren die grote hoeveelheden monoamines of hun pre-

cursoren bevatten, werden vermeden. Algemeen lichamelijk onderzoek, routine labo (lever- en nierfunctie, sedimentatie, lenkocyten), urineanalyse en neurologisch onderzoek toonden geen belangrijke afwijkingen.

Bepalingen – De ernst van de depressie werd geëvalueerd met de 17 item versie van de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton 1960, 1967; Fava e.a. 1982). De serum aminozuren werden nuchter bepaald om 8.00, 4 dagen na opname. De bepaling gebeurde met vloeistof chromatografie in de 5µm ODS fase; prekolom derivatisatie met orthophthaldidehyde en fluorimetrische detectie op $\lambda_{\text{exc}} = 360 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 425 \text{ nm}$ (Turnell en Cooper 1982).

In het labo was de dag aan dag nauwkeurigheid voor L-TRP CV = 7%, voor tyrosine CV = 7%, voor valine CV = 3,5% en voor leucine CV = 4,5%. Deze gegevens werden gebruikt voor de berekening van de som valine en leucine (CAA) en van CAA en tyrosine (V + L + T); L-TRP/CAA en L-TRP (valine + leucine + tyrosine) werden berekend en vermenigvuldigd met 100.

Statistiek – De frequentiedistributie van de aminozuren en hun verhoudingen en de onafhankelijkheid van twee categorische systemen werden getoetst met de chikwadraat (X^2) test. De correlaties tussen de aminozuren, sommen en verhoudingen, geslacht en leeftijd werden weergegeven door middel van de Pearson's produkt moment en de punt biseriële correlatie coëfficiënten. Uni- en multivariate regressie methodes werden toegepast om de meest betrouwbare predictie van de HDRS score (afhankelijke variabele) te berekenen, gebaseerd op de aminozuren, de verhouding L-TRP/CAA, geslacht en leeftijd (onafhankelijke variabelen). Betrouwbaarheid van deze predictie werd geëvalueerd door middel van F en t statistieken. Als vergelijking werd ook Spearman's rang-orde correlatie coëfficiënt berekend. Student's t-toets, de enkelvoudige variantie-analyse (ANOVA), de factoriële ANOVA met geslacht als tweede factor en de covariantie-analyse (ANCOVA) werden toegepast op de klinische en biologische datagegevens.

Voor de meervoudige a posteriori vergelijkingen van de groepsgegevens werd Fisher's kleinste significant verschil gebruikt (LSD). Het significantie niveau werd opgezet op $\alpha = 0,05$. De diagnostische performantie (Baldessarini e.a. 1983; Carroll 1980; Kalter e.a. 1983), namelijk de sensitiviteit (sen), specificiteit (spec), de voorspellende kracht van een positief (PV+) en van een negatief (PV-) testresultaat werden berekend. Het aantal juist geclassificeerde patiënten (CC) volgens hun diagnose (DSM-III) werd bepaald; de significantie werd bepaald door middel van χ^2 statistiek voor nominale schalen (Cohen 1960) met corresponderende t waarden (Maes e.a. 1986a); Yule's Y statistiek werd ook berekend (Spitznagel en Helzer 1985).

Tabel 1: Demografische gegevens

Index	Diagnostische categorie	Aantal	leeftijd(jaren)	
			man/ vrouw	spreiding
ND	niet depressief	44/76	40.5 ($\pm$ 16.2)	16-79
D	depressief	32/75	45.2 ($\pm$ 13.0)*	18-70
J+K+L	majeure depressie (296.X2, 296.X3, 296.X4)	21/51	47.5 ($\pm$ 12.7)**	19-70
I	mineure depressie (330.40, 296.82, 309.00)	11/24	40.5 ($\pm$ 12.7)	18-65
J	depressie in engere zin – zonder vitale kenmerken (296.X2)	8/15	44.1 ($\pm$ 11.0)	19-64
K	– met vitale kenmerken (296.X3)	8/21	46.8 ($\pm$ 13.9)	26-70
L	– met psychotische ken- merken (296.X4)	5/15	52.3 ($\pm$ 11.7)***	32-70

* significant verschillend van ND, $p = 0.010$

** significant verschillend van I, $p = 0.009$, $t = 2.652$

*** significant verschillend van I en J, $p = 0.010$, $F = 3.96$, $LSD_{05} = 6.9$

ND: niet depressieve controlegroep bestaande uit psychotische- schizophrene-, angst-, somatoforme-, aanpassings-, impulscontrole- en persoonlijkheidsstoornissen en V-codes.

Resultaten

Beschrijvende statistiek – De verdeling van het geslacht en van de leeftijd in de verschillende onderzoeksgroepen is weergegeven in tabel 1. Er waren geen significante verschillen in geslachtsverhoudingen tussen de depressieve en de niet-depressieve populatie ($X^2 = 1,161$, $p = 0,281$), evenmin tussen de vier depressieve subcategorieën ($X^2 = 0,604$, $p = 0,896$) en tussen de groep met depressie in engere zin (IEZ) en de mineur depressies ($X^2 = 0,057$, $p = 0,811$). De patiënten in de niet-depressieve controlegroep waren significant jonger dan de depressieve patiënten. Patiënten met een depressie IEZ waren significant ouder dan die met een mineure depressie. Patiënten met een depressie met psychotische kenmerken waren significant ouder dan die met een mineure depressie of die met een depressie zonder vitale kenmerken.

De beschrijvende statistiek van de verschillende aminozuren wordt getoond in tabel 2. Alle variabelen tonen een normale of lognormale verdeling in elk van de onderzoeksgroepen.

De intercorrelaties tussen de aminozuren, L-TRP/CAA, geslacht en leeftijd voor elk van de groepen wordt getoond in tabel 3. De berekende

Tabel 2: Beschrijvende statistiek

Variabele	Index	X ($\pm$ SD)	X ² statistiek*	p-waarde
L-tryptophan	D	56.6 ($\pm$ 12.9)	3.258**	0.516
	ND	57.8 ($\pm$ 12.9)	1.892	0.756
tyrosine	D	51.1 ($\pm$ 12.3)	4.746**	0.314
	ND	54.3 ($\pm$ 13.8)	6.300**	0.178
valine	D	216.5 ($\pm$ 42.9)	7.464	0.113
	ND	217.1 ($\pm$ 46.6)	8.492**	0.075
leucine	D	156.2 ($\pm$ 32.9)	6.998	0.136
	ND	154.9 ($\pm$ 35.5)	9.364	0.053
L-TRP/CAA	D	15.48 ($\pm$ 3.73)	8.051	0.089
	ND	15.77 ($\pm$ 3.07)	0.699	0.951

D depressieve en ND niet-depressieve subgroepen. De serumconcentraties van aminozuren zijn weergegeven in $\mu\text{mol/ml}$. De verhouding L-TRP/CAA is weergegeven als een percentage.

* De X²-statistiek met exacte p-waarden zijn weergegeven voor elke 'goodness of fit test' op zowel de waarden voor de aminozuren als de verhouding in de depressieve en niet-depressieve populatie.

** De gegevens zijn verwerkt met logaritmische transformatie om te voldoen aan de Gauss-verdeling. Zonder deze transformatie is er staartvorming naar rechts.

Er kunnen geen significante verschillen aangetoond worden tussen D en ND, noch met de t-test, noch met factoriële ANOVA (met geslacht als tweede factor), noch met factoriële ANCOVA met leeftijd als covariaat.

Tabel 3: Interrelatie matrix tussen verhouding L-TRP/CAA, leeftijd en geslacht

Variabele	Index	L-TRP	tyrosine	valine	leucine	L-TRP/CAA	leeftijd
L-tryptophan	D	0.601***					
	ND	0.592***					
valine	D	0.371***	0.501***				
	ND	0.498***	0.546***				
leucine	D	0.407***	0.414***	0.784***			
	ND	0.529***	0.484***	0.793***			
L-TRP/CAA	D	0.603***	0.161	-0.457***	-0.400***		
	ND	0.531***	0.063	-0.399***	-0.335***		
leeftijd	D	-0.109	0.177	-0.043	-0.105	-0.046	
	ND	0.067	0.237*	-0.083	-0.061	-0.164	
geslacht	D	0.227*	0.137	-0.304**	-0.411***	-0.119	-0.039
	ND	0.356***	0.092	-0.166	-0.274***	0.136	-0.312

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

De verbanden met het geslacht zijn uitgedrukt d.m.v. de punt-biseriële correlatie coëfficiënt ($\sigma = 1$; $\varphi = 0$).

Tabel 4: Interrelatie matrix tussen verhouding L-TRP/CAA, leeftijd en geslacht

Index	HDRS*	L-TRP	tyrosine	valine	leucine	L-TRP/CAA
I	18.5 (± 2.5)	61.7 (± 12.2)	53.6 (± 13.4)	215.4 (± 37.8)	162.3 (± 25.9)	16.43 (± 2.98)
J	20.9 (± 3.9)	60.8 (± 15.7)	52.1 (± 12.2)	228.9 (± 51.5)	161.8 (± 39.7)	15.83 (± 2.98)
K	24.7 (± 3.8)	52.9 (± 10.3)***	49.3 (± 12.2)	219.3 (± 42.9)	155.2 (± 24.7)	(± 14.42 (± 3.60))
L	29.1 (± 5.7)	53.3 (± 8.6)***	51.7 (± 11.3)	228.3 (± 31.3)	171.1 (± 32.7)	13.71 (± 3.29)
I+K+L	24.5 (± 5.2)**	56.0 (± 12.5)****	50.9 (± 11.8)	225.6 (± 42.7)	161.9 (± 32.3)	14.73 (± 3.87)*****

De waarden voor L-TRP/CAA, tyrosine, valine en leucine zijn weergegeven in $\mu\text{mol/ml}$; de verhouding L-TRP/CAA als een percentage.

I/J/K/L: voor legende zie tabel 1; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale.

* I, J, K en L significant verschillend van elkaar $p < 0.001$, ANOVA ($F = 27.72$, $\text{LSD}_{05} = 1.68$)

** significant verschillend van I, $p < 0.001$, ANOVA ($F = 35.67$)

*** significant verschillend van I en J, $p < 0.001$, ANOVA ($F = 3.19$, $\text{LSD}_{05} = 5.21$)

**** significant verschillend van I, $p < 0.001$, ANOVA ($F = 4.12$)

***** significant verschillend van I, $p < 0.001$, ANOVA ($F = 4.43$)

Alle factoriële ANOVA met geslacht als tweede factor; covariëren met de leeftijd verandert de resultaten niet.

correlatie coëfficiënten tussen alle bestudeerde gepaarde variabelen waren niet significant verschillend. Alle aminozuren toonden significante intercorrelaties. De belangrijkste correlatie coëfficiënten werden gevonden tussen de twee aromatische aminozuren (L-TRP en tyrosine) en tussen de vertakte-keten aminozuren (valine en leucine). Enkel tyrosine toonde een correlatie met de leeftijd.

De sommen valine + leucine en valine + tyrosine (met de corresponderende verhoudingen) zijn hoog gecorreleerd ($r = 0,981$). Tyrosine speelt noch mathematisch (tyrosine is in lagere concentraties aanwezig dan valine en leucine) noch statistisch een rol in deze verhouding. Bijgevolg worden de volgende analyses gebaseerd op de som valine + leucine (CAA).

Statistische analyse van de klinische en biologische gegevens – Er waren geen significante verschillen in aminozuren en in de verhouding L-TRP/CAA tussen de depressieve en de niet-depressieve populatie. Mannen hadden significant ($p < 0,001$) hogere spiegels van L-TRP ($F = 18,22$), valine ($F = 13,05$) en leucine ($F = 26,84$) dan vrouwen. Dit werd bepaald met een factoriële variantie-analyse met het geslacht als tweede factor. Tussen de geslachten was er geen significant verschil in de tyrosine spiegel ($F = 3,29$) en in de verhouding L-TRP/CAA ($F = 0,02$). Het interactiepatroon tussen geslacht en diagnostische categorieën was niet significant bepalend voor de aminozuren, noch voor de verhouding L-TRP/CAA.

De resultaten van de ANOVA in de verschillende depressieve subcategorieën is weergegeven in tabel 4. De Hamilton depressie score was significant verschillend tussen de diverse depressieve categorieën. De ernst van depressie nam toe van mineure depressie → depressie IEZ zonder vitale kenmerken → depressie IEZ met vitale kenmerken → depressie IEZ met psychotische kenmerken. Patiënten met een depressie IEZ waren ernstiger depressief dan deze met mineure depressie. L-TRP was significant lager bij patiënten met depressie IEZ met vitale tekens en/of psychotische kenmerken in vergelijking met deze met mineure depressie of depressie IEZ zonder vitale kenmerken. L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA waren significant lager bij patiënten met een depressie IEZ dan bij die met een mineure depressie. Tussen de verschillende categorieën waren er geen significante verschillen met betrekking tot tyrosine, valine en leucine.

Tabel 5 toont de diagnostische performantie (CC, sen, spec, PV + PV-), de κ -statistieken met t-waarde en de Y-statistieken van L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA voor een aantal grenswaarden. Gebruik makende van de κ - en Y-statistiek kunnen volgende besluiten getrokken worden:

- L-TRP (≤ 48) en de verhouding L-TRP/CAA $\times 100$ ($\leq 14,5$ of $\leq 13,5$) hebben een discriminerend vermogen tussen beide diagnostische groepen en kunnen gebruikt worden als extern validerend criterium;

Tabel 5: Diagnostische performantie

Kriterium	Cut off waarde	CC %	sens %	spec %	PV+ % *	PV- % *	K	t	Y
L-TRP	≤ 55	58.8	55.6	65.7	61.8	59.7	0.185	1.381	0.215
	≤ 52	53.2	44.4	71.4	60.9	56.3	0.130	1.025	0.172
	≤ 50	53.2	37.5	85.7	72.4	57.8	0.179	1.504	0.309
	≤ 48	53.2	33.3	94.3	85.4	58.6	0.206	1.795**	0.484
	≤ 44	48.6	25.0	97.1	89.7	56.4	0.159	1.444	0.542
L-TRP/CAA x 100	≤ 15.0	57.9	55.6	62.9	59.9	58.6	0.162	1.193	0.185
	≤ 14.5	59.8	48.6	82.9	73.9	61.7	0.256	2.049***	0.363
	≤ 13.5	56.1	40.3	88.6	77.9	59.7	0.224	1.873**	0.391
	≤ 12.5	50.5	27.8	97.1	90.7	57.4	0.181	1.623	0.567
	≤ 12.0	49.5	25.0	100	100	57.1	0.179	1.632	1

Voor legenda zie tekst (idem statistiek)

De diagnostische performantie werd berekend voor majeure depressie tegenover mineure depressie.

* Deze percentages zijn aangepast voor 50% prevalentie van majeure depressie.

** $p < 0.05$;

*** $p < 0.01$

- L-TRP (≤ 44) en de verhouding L-TRP/CAA x 100 ($\leq 12,5$ of ≤ 12) zijn bruikbaar als predictief criterium voor depressie IEZ, hoewel met een lage sensitiviteit;
- andere grenswaarden zijn niet bruikbaar;
- een negatief testresultaat (L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA boven een bepaalde waarde) heeft geen klinische relevantie.

Spearman's correlatie coëfficiënten (rangorde) en de resultaten van enkelvoudige en multiële regressie berekeningen (HDRS/aminozuren, verhouding L-TRP/CAA en leeftijd) zijn weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Resultaten van regressie berekening

Criterium variabele	Predictor variabele(n)	r_s	R^2	F-statistiek
HDRS	L-TRP	- 0.393***	0.117	13.91***
	tyrosine	- 0.090	0.025	2.75
	valine	- 0.018	0.000	0.01
	leucine	- 0.052	0.005	0.63
	CAA	- 0.015	0.000	0.08
	L-TRP/CAA ratio	- 0.290**	0.113	13.45***
	leeftijd	- 0.216*	0.048	5.31*
	L-TRP, leeftijd	-	0.314	9.21***

HDRS, Hamilton Depression Rating Scale, r_s = Spearman's correlatie coëfficiënt;

R^2 = determinatie coëfficiënt; CAA = de som van de competitieve aminozuren, valine en leucine.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA vertonen een significante negatieve correlatie met de HDRS. Tyrosine, valine, leucine en CAA hebben geen significante correlatie met deze score. De variantie in de score wordt het best bepaald met een regressie volgens L-TRP en leeftijd, welke 13,4% van de variantie verklaart. Na introductie van de HDRS als covariaat in een factoriële covariantie analyse met geslacht als tweede factor is er geen significant verschil meer in L-TRP tussen mineure depressie en de depressie IEZ ($F = 0,058$), noch tussen de vier diagnostische subcategorieën ($F = 0,729$). Deze introductie doet ook het verschil in L-TRP/CAA tussen de mineure depressie en de depressie IEZ verdwijnen ($F = 0,058$).

Discussie

Klinische relevantie – De resultaten van deze studie tonen aan dat L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA niet klinisch relevant zijn voor het depressieve syndroom. Er zijn namelijk geen significante verschillen in de gemiddelden, de standaard afwijkingen en de frequentieverdelingen van L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA, tussen de depressieve en de niet-depressieve onderzoeksgroepen. Onze waarnemingen zijn in overeenstemming met de bevindingen van Korf e.a. (1983) en deze van Agarwal e.a. (1984) wat betreft L-TRP. Binnen de depressieve groep tonen patiënten met een depressie IEZ significant lagere waarden van L-TRP en een significant verlaagde verhouding L-TRP/CAA dan patiënten met een mineure depressie. Deze waarnemingen zijn een bevestiging van de studies van Joseph e.a. (1984) en van Shaw e.a. (1978) die lagere verhoudingen L-TRP/CAA en lagere L-TRP spiegels vonden bij patiënten met een depressie IEZ in vergelijking tot een normale controlegroep. Onze bevindingen staan tegenover die van Korf e.a. (1983) en van Schmid-Burgh e.a. (1981). Deze auteurs vonden dat de waarden van L-TRP gevonden bij endogene depressies niet significant lager waren dan die bij niet-endogene depressies. In beide studies ging het om een kleine populatie (21 en 54 patiënten respectievelijk). Dit vermindert de kracht van de statistische toetsen (Rothpearl e.a. 1981) en maakt het mogelijk dat de nulhypothese (de twee onderzoeksgroepen zijn niet-significant verschillend in L-TRP) zonder rechtvaardiging wordt aangenomen.

De resultaten van L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA tussen de depressie IEZ en de mineure depressie zijn in deze mate significant dat het mogelijk is beide groepen statistisch te discrimineren. Het percentage correct geklasseerde patiënten (53,2-59,8%) is nochtans te beperkt om deze biologische bepaling te gebruiken als externe validatie van de klinisch gestelde diagnose. Het gebruik van L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA aan lage grenswaarden in parallel met andere specifieke testen (o.a. dexamethasone suppressie-test) leidt tot een hogere sensitiviteit zonder de specificiteit te verminderen (Maes e.a. 1986b, 1987b).

Ernst van het toestandsbeeld – De resultaten van de huidige studie tonen aan dat de DSM-III classificatie voor depressie inderdaad de ernst van het ziektebeeld weergeeft: patiënten met mineure depressie en met depressie IEZ zonder melancholie zijn significant minder ernstig depressief dan deze met melancholische en/of psychotische kenmerken. Deze bevindingen worden ook gevonden door andere auteurs (Andreasen en Grove 1982; Caroff e.a. 1983; Carr en Smith 1985; Frangos e.a. 1983; Maes e.a. 1988). Lagere L-TRP spiegels zijn karakteristiek voor de meer ernstige subcategorieën van depressie, namelijk depressie IEZ met melancholie en/of psychotische kenmerken. Dit bevestigt de bevindingen van DeMyer e.a. (1981) dat de spiegels van L-TRP lager zijn wanneer de patiënten ernstiger depressief zijn. Een bevestiging hiervan is het feit dat in onze studie een negatieve correlatie tussen L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA met score op de Hamilton-schaal voor depressies werd gevonden (HDRS). Deze bevinding staat tegenover die van Joseph e.a. (1984) die geen significante correlatie vonden tussen de verhouding L-TRP/CAA en de score. Deze auteurs hebben echter voor hun berekening enkel patiënten met een depressie IEZ geselecteerd; dit leidt tot een reductie van de actuele correlatie (negatieve selectie); met multivariate regressiemethoden vonden deze auteurs wel een negatieve associatie tussen de verhouding L-TRP/CAA en de HDRS-score.

Competitieve aminozuren – De resultaten van dit onderzoek tonen geen significante verschillen in de competitieve aminozuren (valine, leucine, tyrosine) tussen de depressieve studiegroepen. Wat betreft valine en leucine zijn onze resultaten in overeenstemming met deze van DeMyer e.a. (1981). Wat betreft tyrosine bevestigen onze resultaten deze van Korf e.a. en Møller e.a. (1981a) en zijn tegengesteld aan deze van DeMyer e.a. (1981), die hogere spiegels vonden bij patiënten met een depressie IEZ. In de huidige studie kunnen geen significante correlaties aangetoond worden tussen deze competitieve aminozuren en de ernst van de depressie. Met andere woorden, er worden geen argumenten gevonden ter bevestiging van de primaire rol van de competitieve aminozuren in het bepalen van de tryptofaan beschikbaarheid of als een biologisch correlaat van depressieve psychopathologie. Dit staat in tegenstelling met Møller en Kirk (1981b) en Møller (1985) die leucine beschouwen als een belangrijke determinant. Onze huidige bevindingen bevestigen de veronderstellingen van Curzon en Sarna (1984) dat het effect van competitieve aminozuren enkel bestaat tijdens belastingstesten, terwijl de effecten van fysiologische veranderingen in de competitieve veranderingen in de competitieve aminozuren niet belangrijk zijn.

Frequentie distributie – De totale depressieve studiegroep (depressie IEZ + mineure depressie) toont een homogene verdeling wat betreft

L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA. Met andere woorden, er zijn geen argumenten om aan te nemen dat er binnen de totale depressieve populatie heterogene subgroepen, met betrekking tot L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA, zouden bestaan. Onze bevindingen tonen aan dat depressieve patiënten met vitale en psychotische kenmerken verschoven zijn naar de linkerzijde van de Gauss-verdeling. De totale depressieve populatie (mineure depressie + depressie IEZ) is gekarakteriseerd door een continuüm met covariantie tussen de ernst van de depressie en de spiegels van L-TRP in serum.

Leeftijd en geslacht – Noch L-TRP, noch de verhouding L-TRP/CAA tonen een correlatie met de leeftijd. Møller e.a. (1983, 1986) in tegen-deel vinden dat de L-TRP beschikbaarheid afneemt met de leeftijd. De bevindingen van deze studie tonen dat mannen significant meer L-TRP, valine en leucine hebben dan vrouwen. Wat betreft L-TRP is dit in overeenstemming met de bevindingen van Shaw e.a. (1980). Er is geen significant verschil in de verhouding L-TRP/CAA tussen de geslachten. Dit komt overeen met de bevinding dat de produktie van serotonine in de hersenen gelijk is voor beide geslachten (Bucht e.a. 1981). Bij de interpretatie van serumspiegels van aminozuren dient men dus rekening te houden met de geslachtsgebonden verschillen.

Hypotheses – Onze bevindingen kunnen geïnterpreteerd worden in overeenstemming met de serotonine hypothese betreffende de pathofysiologie van de depressie IEZ (Van Praag 1976) omdat de beschikbaarheid van tryptofaan in het serum van deze patiënten verminderd is. Deze vermindering is echter niet specifiek voor de depressie IEZ: de gedaalde spiegels werden ook gevonden in niet-depressieve psychiatrische controle patiënten. Hieruit volgt dat de gedaalde serumspiegel van tryptofaan niet van primair belang is in de pathofysiologie van de depressie.

Een andere hypothese is dat de gedaalde beschikbaarheid van L-TRP het correlaat is voor symptomen die in verschillende ziektebeelden voorkomen. Gekende correlaties bestaan er met angst, agitatie en paranoïa (Burns en Mendels 1979; Curzon 1979; Joseph 1984; Lehmann 1972) en anorexie en suïcidale ideatie (Banki e.a. 1981). Een argument voor deze hypothese is dat binnen de totale depressieve groep de bovengenoemde symptomen karakteristiek zijn voor de depressie IEZ (Carney en Sheffield 1972; Feinberg en Carroll 1982; Frangos 1983; Møller 1979) waar een gedaalde verhouding L-TRP/CAA wordt gevonden. Een argument tegen deze hypothese is de observatie dat de beschikbaarheid van tryptofaan in de depressie IEZ niet verschilt van die bij normale subjecten (Møller e.a. 1983; Schmid-Burgk 1981).

Er is ook de mogelijkheid dat de gedaalde L-TRP-spiegels karakteristiek zijn voor de strain in het organisme van de patiënt. De ernst van de depressie is een maat voor de strain op een organisme bij een depressief

individu (Hoes 1982a). Depressieve patiënten met ernstige strain (zij die behoren tot de ernstigere subcategorieën van depressie) hebben verminderde L-TRP-spiegels. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met Curezon (1979b), Knott e.a. (1977) en Shaw e.a. (1980) die vonden dat de inductie van belasting en dus van strain bij proefdieren, bij proefpersonen en bij patiënten de concentratie van L-TRP in het serum doet verminderen.

Strain kan leiden tot stoornissen in de beschikbaarheid en in het metabolisme van L-TRP (Maes e.a. 1987a). In dit verband zijn de volgende factoren relevant: 1. Strain (ernstige depressie) veroorzaakt hypothalamische stoornissen met onder andere verlies aan eetlust; 2. Strain leidt tot gastrointestinale stoornissen met malabsorptie van L-TRP (D'Elia e.a. 1979; Lehmann 1979); 3. Strain (sympatische activiteit) leidt tot een verhoging van de serumspiegels van vrije aminozuren zodat de vrije fractie tryptofaan (niet aan albumine gebonden) toeneemt (Curzon en Knott 1976; Gentil en Lader 1977). Ten gevolge toegenomen opname in de weefsels zal het totale serum L-tryptofaan dalen (Curzon 1979); 4. Strain veroorzaakt door hypersecretie van corticosteroiden een activatie van de perifere nicotineamide biosynthese (Badawy 1977, 1984; Curzon 1969, 1974, 1975; D'Elia 1979; Gentil 1977; Lehmann 1979; Ordy 1979; Wolf 1974; Young 1981) zodat L-TRP uit het plasma wordt onttrokken (Hoes e.a. 1981); 5. Strain veroorzaakt een toegenomen beschikbaarheid van tryptofaan in de hersenen waarschijnlijk ten gevolge van veranderingen in de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière (Joseph e.a. 1984b). De psychopathologische correlaties (angst en agitatie) van de verminderde beschikbaarheid van L-tryptofaan (zoals boven beschreven) zijn ook karakteristiek voor de strain in het organisme (Hoes 1982b; Warburton 1974).

Conclusies

- Noch L-TRP noch de verhouding L-TRP/CAA zijn relevant voor depressie op zich: er zijn immers geen significante verschillen tussen de depressieve en niet-depressieve studiegroepen. Binnen de totale depressieve populatie tonen patiënten met een depressie IEZ een significante vermindering van L-TRP en van de verhouding L-TRP/CAA.
- Daling van L-TRP en van de verhouding L-TRP/CAA is karakteristiek voor de ernst van de depressie en hierdoor ook voor de meer ernstige subcategorieën van depressie, namelijk depressie IEZ met melancholie en met psychotische kenmerken.
- De verminderde beschikbaarheid van L-TRP bij ernstig depressieve patiënten is grotendeels het gevolg van verlaagde L-TRP-spiegels, eerder dan van veranderingen in de competitieve aminozuren.
- De totale depressieve populatie (mineure depressie + depressie IEZ) toont een homogene verdeling van L-TRP en de verhouding L-TRP/CAA en is gekarakteriseerd door een continuüm met covariantie tus-

sen de ernst van de depressie van L-TRP.

- Bij de interpretatie van gegevens omtrent aminozuren moet rekening gehouden worden met geslachtsverschillen.
- Gedaalde serumspiegels van L-TRP zijn waarschijnlijk het gevolg van strain geïnduceerd door de ernst van het depressieve ziektebeeld.

Literatuur

- Argarwal, D.P., B. Ziemsen, H.W. Goedde (1984), Free and bound plasma tryptophan levels in psychiatric disorders. In: H.G. Schlossberger, W. Kochen, B. Linzen, H. Steinhart (red.), *Progress in tryptophan and serotonin research*. Berlin-New York: Walter de Gruyter.
- Andreasen, N.G., W.M. Grove (1982), The classification of depression: Traditional versus mathematical approaches. *Am. J. Psychiatry*, 139, 45-52.
- Badawy, A.A.B. (1977), Minireview: The functions and regulation of tryptophan pyrrolase. *Life Sci.*, 21, 755-768.
- Badawy, A.A.B. (1984), The functions and regulation of tryptophan pyrrolase. In: H.G. Schlossberger, W. Kochen, B. Linzen, H. Steinhart (red.), *Progress in tryptophan and serotonin research*. Berlin-New York: Walter de Gruyter.
- Baldessarini, R.J., S. Finklestein, G.W. Arana (1983), The predictive power of diagnostic tests and the effect of prevalence of illness. *Arch. Gen. Psychiatry*, 40, 469-573.
- Banki, C.M., G. Molnar, M. Vojnik (1981), Cerebrospinal fluid amine metabolites, tryptophan and clinical parameters in depression. *J. Affect. Dis.*, 3, 91-99.
- Blasberg, R., A. Lajtha (1965), Substrate specificity of steady-state amino-acid transport in mouse brain slices. *Arch. Biochem. Biophys.*, 112, 361-377.
- Bucht, H.G., A. Adolfsson, C.G. Gottfries, B.E. Roos, B. Winblad (1981), Distribution of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxy-indoleacetic acid in human brain in relation to age, drug influence, agonal status and circadian variation. *J. Neural. Transm.*, 51, 185-203.
- Burns, D.D., J. Mendels (1979), Serotonin and affective disorders. In: W.B. Essman, L. Valrelli (red.), *Current developments in psychopharmacology*. New York/London: S.P. Medical and Scientific Books, 5, 293-359.
- Carlson, A., M. Lindqvist (1978), Dependence of 5-HT and catecholamine synthesis on concentrations of precursor amino-acids in rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 303, 157-164.
- Carney, N.W.P., B.F. Sheffield (1972), Depression and the Newcastle scales: Their relationship to Hamilton's scale. *Brit. J. Psychiatry*, 121, 35-40.
- Caroff, S., A. Winokur, W. Rieger, E. E. Schweizer, J. Amsterdam (1983), Response to dexamethasone in psychotic depression. *Psychiatry Res.*, 8, 59-64.
- Carr, V., J. Smith (1985), Assessment of depression by questionnaire compared to DSM-III diagnosis. *J. Affect. Dis.*, 8, 167-170.
- Carroll, B.J. (1980), Clinical application of neuroendocrine research in depression. In: H.M. van Praag (red.), *Handbook of biological psychiatry, part 3*. New York/Basel: Marcel Dekker, 179-193.
- Cohen, J. (1960), A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*, 20, 37-46.
- Curzon, G. (1969), Tryptophan pyrrolase: A biochemical factor in depressive

- illness? *Brit. J. Psychiatry*, 115, 1367-1374.
- Curzon, G., J. Friedel, B.D. Kantamaneni, M.H. Greenwood, M.H. Lader (1974), Unesterified fatty acids and the binding of tryptophan in human plasma. *Clin. Sci.*, 47, 415-424.
- Curzon, G., P.J. Knott (1975), Rapid effects of environmental disturbance on rat plasma unesterified fatty acid and tryptophan concentrations and their prevention by antilipolytic drugs. *Br. J. Pharmacol.*, 54, 389-396.
- Curzon, G., B.D. Kantamaneni, M.H. Greenwood, M.H. Lader (1979a), Tryptophan disposition in psychiatric patients before and after stress. *Psychol. Med.*, 9, 457-463.
- Curzon, G. (1979b), Study of disturbed tryptophan metabolism in depressive illness. *Ann. Biol. Clin.*, 37, 27-33.
- Curzon, G., G.S. Sarna (1984), Tryptophan transport to the brain: Newer findings and older ones reconsidered. In: H.G. Schlossberger, W. Kochen, B. Linzen, H. Steinhart (red.), *Progress in tryptophan and serotonin research*. Berlin-New York: Walter de Gruyter.
- Daniel, P.M., S.R. Moorhouse, O.E. Pratt (1976), Amino acid precursors of monoamines neurotransmitters and some supply to the brain. *Psych. Med.*, 6, 277-286.
- D'Elia, G., J. Lehmann, H. Raotma (1979), Bimodal distribution of serum tryptophan level. *Acta Psychiatrica Scand.*, 60, 10-16.
- DeMyer, M.K., P.A. Shea, H.G. Hendrie, N.N. Yoshimura (1981), Plasma tryptophan and five other amino acids in depressed and normal subjects. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38, 642-646.
- DSM-III (1980), American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Third edition*. Washington, DC: APA.
- Fava, G.A., R. Kellner, F. Munari, L. Pavan (1982), The Hamilton depression rating scale in normals and depressives: A cross cultural validation. *Acta Psychiatr. Scand.*, 66, 26-32.
- Feinberg, M., B.J. Carroll (1982), Separation of subtypes of depression using discriminant analysis. *Brit. J. Psychiatry*, 140, 384-391.
- Fernström, J.D., R.J. Wurtman (1971), Brain serotonin content: Physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science*, 173, 149-152.
- Fernström, J.D., R. Larin, J. Wurtman (1973), Correlations between brain tryptophan and plasma neutral amino acid levels following food consumption in rats. *Life Sci.*, 13, 517-524.
- Fernström, J.D., D.V. Faller (1977), Neutral amino acids in the brain: Changes in response to food ingestion. *J. Neurochem.*, 30, 1511-1538.
- Fernström, J.D. (1984), Tryptophan availability and serotonin synthesis in rat brain: Effects of experimental diabetes. In: H.G. Schlossberger, W. Kochen, B. Linzen, H. Steinhart (red.), *Progress in tryptophan and serotonin research*. Berlin-New York: Walter de Gruyter.
- Frangos, E., G. Anthanassenas, S. Tsitourides, P. Psilolignos, N. Katsanou (1983), Psychotic depressive disorder: A separate entity? *Psychiatry Res.*
- Gentil, V., M.H. Lader, B.D. Kantamaneni, G. Curzon (1977), Effects of adrenaline injection on human plasma tryptophan and non-esterified fatty acids. *Clin. Sci.*, 53, 227-232.
- Hamilton, M. (1960), A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 23, 56-62.
- Hamilton, M. (1967), Development of a rating scale for primary depressive illness. *Brit. J. Soc. Clin. Psychol.*, 6, 278-296.

- Hoes, M.J.A.J.M., P. Colla, H. Folgering (1981), Hyperventilation syndrome, treatment with L-tryptophan and pyridoxine; predictive values of xanthurenic acid excretion. *J. Orthomol. Psychiatry*, 10, 7-15.
- Hoes, M.J.A.J.M. (1982a), Depression, anxiety, load, strain and the metabolism of L-tryptophan. *Stress*, 3, 19-24.
- Hoes, M.J.A.J.M. (1982b), Monoamines in psychiatry: The role of serotonin in depression, anxiety and stress. *Acta Psychiatr. Belg.*, 82, 289-309.
- Hoes, M.J.A.J.M. (1985), Strain and stress. In: J.A.M. Frederiks (red.), *Handbook of clinical neurology*, vol. 1 (45): *Clinical Neuropsychology*. Amsterdam-New York: Elsevier.
- Joseph, M.S., T.D. Brewerton, V.I. Reus, G.T. Stebbins (1984a), Plasma-tryptophan/neutral amino acid ratio and dexamethasone suppression in depression. *Psychiatry Res.*, 11, 185-192.
- Joseph, M.S., J.A. Johnson, G.A. Kennett (1984b), Increased availability of tryptophan to the brain in stress. In: H.G. Schlossberger, W. Kochen, B. Linzen, H. Steinhart (red.), *Progress in tryptophan and serotonin research*. Berlin-New York: Walter de Gruyter.
- Kalter, N., M. Feinberg, B.J. Carroll (1983), Inferential statistical methods for strengthening the interpretation of laboratory test results. *Psychiatry Research*, 10, 207-216.
- Knott, P.J., G. Curzon (1972), Free tryptophan in plasma and brain tryptophan metabolism. *Nature*, 239, 452-453.
- Knott, P.J., P.H. Hutson, G. Curzon (1977), Fatty acid and tryptophan: Changes on disturbing groups of rats and caging them singly. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 7, 245-252.
- Korf, J., W. van den Burg, R.H. van den Hoofdakker (1983), Acid metabolites and precursor amino acids of 5-hydroxytryptamine and dopamine in affective and other psychiatric disorders. *Psychiatry Clin.*, 16, 1-16.
- Lehmann, J. (1972), Mental and neuromuscular symptoms in tryptophan deficiency: A review with special reference to mental symptoms in a selected material of carcinoid patients. *Acta Psychiatr. Scand.* (suppl), 237.
- Lehmann, J. (1979), How to investigate tryptophan malabsorption and the value of repeated tryptophan loads. With some methodological improvements and aspects in the correlation between tryptophan absorption and mental state. In: M. Schou, E. Strömberg (red.), *Origin, prevention and treatment of affective disorders*. London: Academic Press, 125-138.
- Maes, M., M. de Ruyter, P. Hobin, E. Suy (1986a), The dexamethasone suppression test, the Hamilton depression rating scale and the DSM-III depression categories. *J. Affect. Dis.*, 10, 207-214.
- Maes, M., M. de Ruyter, P. Hobin, E. Suy (1986b), The diagnostic performance of the L-tryptophan/competing amino acids ratio in major depression. *Acta Psychiatrica Belgica*, 86, 257-265.
- Maes, M., M. de Ruyter, P. Hobin, E. Suy (1987a), Relationship between the dexamethasone suppression test and the L-tryptophan/competing amino acids ratio in depression. *Psychiatry Research*, 21, 323-335.
- Maes, M., M. de Ruyter, E. Suy (1987b), Prediction of subtype and severity of depression by means of dexamethasone suppression test, L-tryptophan/competing amino acids ratio and MHPG flow. *Biological Psychiatry*, 22, 177-188.
- Maes, M., M. de Ruyter, R. Claes, E. Suy (1988), Self-rated depression in rela-

- tion to DSM-III classification: A statistical isolinear multiple components analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77, 27-33.
- Malatino, L., G.E. Fiore, M. Costa, G. Calandra, G. Petrone, S. Cacciola (1981), Circadian rhythm of plasma tryptophan in clinically healthy subjects and patients with endogenous depression. *Chronobiologia*, 9, 15-20.
- Moir, A.T.B., D. Eccleston (1986), The effect of precursor loading in the cerebral metabolism of 5-hydroxyindoles. *J. Neurochem.*, 15, 1093-1108.
- Møller, S.E., L. Kirk, P. Honoré (1979), Free and total plasma tryptophan in endogenous depression. *J. Affect. Dis.*, 1, 69-76.
- Møller, S.E. (1980), Evaluation of the relative potency of individual competing amino acids to tryptophan transport in endogenously depressed patients. *Psychiatry Res.*, 3, 141-150.
- Møller, S.E., N. Reisby, J. Ortmann, J. Elley, O. Krautwald (1981a), Relevance of tryptophan and tyrosine availability in endogenous and 'non-endogenous' depressives treated with imipramine or clomipramine. *J. Affect. Dis.*, 3, 231-244.
- Møller, S.E., L. Kirk (1981b), Decreased tryptophan availability in endogenous depression caused by disturbed plasma leucine clearance. *Prog. Neuro-Psychopharmacol.*, 5, 277-279.
- Møller, S.E., P. Honoré, O.B. Larsen (1983), Tryptophan and tyrosine ratios to neutral amino acids in endogenous depression. *J. Affect. Dis.*, 5, 67-69.
- Møller, S.E. (1985), Tryptophan to competing amino ads ratio in depressive disorder: Relation to efficacy of antidepressive treatments. *Acta Psychiatr. Scan.* [suppl.], 72.
- Møller, S.E., L. Kirk, P. Honoré (1986), Relationship between plasma ratio of tryptophan to competing amino ads and the response to L-tryptophan treatment in endogenously depressed patients. *J. Affect. Dis.*, 2, 47-49.
- Oldendorf, W.H. (1971), Brain uptake of radiolabeled amino acids, amines and hexoses after arterial injection. *Am. J. Physiol.*, 221, 1629-1639.
- Ordy, J.M. (1979), Neuro-endocrinology and psychiatric drugs. In: J.C. Schoolar, J.L. Claghorn (red.), *The kinetics of psychiatric drugs*. New York: Brunner/Mazel.
- Pardridge, W.M. (1979), Tryptophan transport through the blood-brain barrier: In vivo measurement of free and albuminbound amino acids. *Life Sci.*, 25, 1519-1528.
- Rothpearl, A.B., R.G. Mohs, K.L. Davis (1981), Statistical power in biological psychiatry. *Psychiatry Res.*, 5, 257-266.
- Schmid-Burgk, W., J.S. Kim, R. Lischewski, W. Rassman (1981), Levels of total and free tryptophan in the plasma of endogenous and neurotic depressives. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.*, 231, 35-39.
- Shaw, D.M., S.F. Tidmarsh, A.L. Johnson, A.C. Michalakeas, R. Blazek, A.F. Francis, G.J. Riley (1978), Multicompartmental analysis of amino acids: II. Tryptophan in affective disorder. *Psychol. Med.*, 8, 487-494.
- Shaw, D.M., S.F. Tidmarsh, B.M. Karajgi (1980), Tryptophan, affective disorders and stress: An hypothesis. *J. Affect. Dis.*, 2, 321-325.
- Spitznagel, E.L., J.E. Helzer (1985), A proposed solution to the base rate problem in the Kappa statistic. *Arch. Gen. Psychiatry*, 42, 725-728.
- Turnell, D., J. Cooper (1982), Rapid assay for amino acids in serum or urine by precolumn derivatisation and reversed-phase liquid chromatography. *Clin. Chem.*, 28, 527-531.
- Praag, H.M. van (1976), Depressie en schizofrenie: Beschouwingen over hun

- pathogenese. In: H.M. van Praag (red.). Utrecht: Bohn, Scheltema en Holkema, 6-15.
- Warburton, D.M. (1974), Modern biochemical concepts of anxiety: Implications for psychopharmacological treatment. *Int. Pharmacopsychiatry*, 9, 189-205.
- Webb, L.J., G.G. Di Clementi, E.E. Johnstone, J.L. Sanders, R.A. Perley (1981), *DSM-III training guide for use with the American Psychiatric Association's diagnostic and statistical manual of mental disorders*, Third edition. New York: Brunner/Mazel, 82-92.
- Williams, J.B.W., R.L. Spitzer (1982), Research diagnostic criteria and DSM-III: An annotated comparison. *Arch. Gen. Psychiatry*, 39, 1238-1289.
- Wolf, H. (1974), Studies on tryptophan metabolism in man. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. Suppl. 136.
- Young, S.N. (1981), Mechanism of decline in rat brain 5-hydroxytryptamine after induction of liver tryptophan pyrrolase by hydrocortisone: Poles of tryptophan catabolism and kynurenine synthesis. *Br. J. Pharmacol.*, 74, 695-700.
- Yuwiler, A., W.H. Oldendorf, E. Geller, L. Braun (1977), Effect of albumin binding and amino acid competition on tryptophan uptake into brain. *J. Neurochem.*, 28, 1015-1023.

Schrijvers zijn respectievelijk resident psychiatrie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen tevens wetenschappelijk consultant, Psychiatrisch Centrum, Munsterbilzen; psychiater in opleiding, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen; psycholoog, Psychiatrisch Centrum, Munsterbilzen; diensthoofd psychiatrie, Universitair Ziekenhuis, Antwerpen en psychiater-directeur, Psychiatrisch Centrum, Munsterbilzen.

Het artikel is geaccepteerd voor publikatie op 22-8-'88.