

Serotonine anders bekeken

Sascha Russo, Jim Boon, Jakob Korf

Inleiding

Huisartsen en psychiaters schrijven veel antidepressiva voor. Sinds enige jaren staan deze in de top-10 van de Stichting Farmaceutische Kengetallen.¹ Een overeenkomst tussen deze middelen is dat zij meer of minder ingrijpen op het serotonerge systeem. In de wetenschappelijke literatuur van de afgelopen 50 jaar zijn dan ook veel verwijzingen te vinden naar de rol van serotonine bij het ontstaan van depressie. De relatie met depressie is echter minder sterk dan vaak wordt gesuggereerd. Serotonine heeft volgens ons weinig te maken met depressies, maar heeft wel allerlei andere effecten op gedrag.

Geschiedenis

Rappoport en zijn collega's ontdekten serotonine in 1948.² De naam verwijst naar de tonische eigenschappen van deze uit serum bereide stof. Welke rol serotonine in de (patho)fysiologie speelt, was nog geheel onduidelijk totdat Lembeck ontdekte dat de massale uitstoot ervan door carcinoïde tumoren vele fysiologische effecten had.³

Samenvatting

Russo S, Korf J, Boon JC. Seronine anders bekeken. *Huisarts Wet* 2006;49(1):38-41.

De neurotransmitter serotonine bepaalt sinds de jaren zestig sterk de ontwikkeling van antidepressieve medicatie. Ondanks uitgebreid onderzoek is de betrokkenheid van serotonine bij de etiologie van depressie niet onomstotelijk bewezen. Serotonineproductie in de hersenen is sterk afhankelijk van de plasmaspiegel van het essentiële aminozuur tryptofaan. Tryptofaan kan worden afgebroken onder invloed van stresshormonen en ontstekingsprocessen. Dit verklaart waarom de serotonerge neurotransmissie bij somatische aandoeningen kan fluctueren. Deze verbanden zijn evolutionair geconserveerd, dat wil zeggen dat een specifiek gen behouden is gebleven in de loop van de evolutionaire ontwikkeling. Dieronderzoeken wezen uit dat een verlaagde serotonineproductie agressief gedrag veroorzaakt, wat consequenties heeft voor de sociale rang. Uit ons eigen onderzoek blijkt dat somatische patiënten met verlaagde tryptofaanspiegels met name lijden aan verhoogde irritatie, maar niet aan depressie. Dit pleit voor een andere rol van serotonine dan voorheen werd aangenomen. We bespreken de behandelconsequenties hiervan.

UMC Groningen, afdeling Psychiatrie, Postbus 30001, 9700 RB Groningen; prof.dr. J. Korf, hoogleraar biologische psychiatrie; dr. S. Russo, arts-assistent psychiatrie; stichting GGz Groningen; J.C. Boon, psychiater.

Correspondentie: s.russo@psy.umcg.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Vanuit de psychiatrie ontstond in de jaren zestig belangstelling voor serotonine toen duidelijk werd dat het dienst doet als neurotransmitter en sterke verwantschap vertoont met het zeer psychotrope LSD. Daarnaast gaf het antihypertensivum reserpine, dat bij sommige patiënten leidt tot een tekort aan serotonine, depressie als bijwerking. Een andere reden voor de belangstelling voor serotonine is het feit dat bijna alle antidepressiva de serotonerge neurotransmissie bevorderen.

Sindsdien denken we dat een gebrek aan serotonine een etiologische rol speelt bij depressie. Dit idee heeft de laatste 45 jaar het speelveld bepaald waarbinnen de biologische onderzoeks- en behandelstrategieën voor depressie zijn ontwikkeld.

Nieuwe ontwikkelingen

SSRI's hebben mogelijk een bijdrage geleverd aan het verminderen van bijwerkingen, maar zijn niet effectiever dan tricyclische antidepressiva.⁴ Een recente meta-analyse toont aan dat de antidepressieve effecten van SSRI's voor meer dan 80% worden geëvenaard door inerte placebo's. Dit percentage loopt op tot bijna 100% bij de, overigens schaarse, onderzoeken waarbij actieve placebo's werden gebruikt.⁵ Overigens ging het hierbij om patiënten bij wie de diagnose depressie is gesteld aan de hand van het algemeen gebruikte *Diagnostical Statistical Manual* van de American Psychiatric Association. Op de discussie of bepaalde kenmerken van een depressie, zoals de ernst, een rol spelen bij de effectiviteit van SSRI's, gaan we hier niet in.

Wij concluderen dat verminderde serotonerge neurotransmissie mogelijk meer te maken heeft met andere verschijnselen dan depressie en dat er wellicht zelfs positieve effecten van uit kunnen gaan. Uit recent eigen onderzoek kwam naar voren dat patiënten bij wie de serotonerge neurotransmissie chronisch verminderd is door een somatische aandoening, geen depressieve symptomen ontwikkelden. Wel leden deze patiënten aan ontremming van agressieve impulsen wat negatief bleek te correleren met plas-

Wat is...?

Actief placebo

Het gebruik van antidepressiva gaat gepaard met het optreden van bijwerkingen. In placebocontroleerde onderzoeken zou dit aanleiding kunnen geven tot 'deblindering' omdat vanwege de optredende bijwerkingen zowel artsen als patiënten de ware aard van de medicatie zouden kunnen raden. Dit fenomeen kan aanleiding geven tot vermeende positieve effecten terwijl die in werkelijkheid afwezig zijn. Door gebruik te maken van anticholinergica, zoals atropine, als placebo (zogenoemde actieve placebo's) kan men het optreden van dit fenomeen voorkomen.

Bron: Bijl D, Verhoeven WMA. Antidepressiva bij depressie: een kritische beschouwing. *Gebu* 2002;36:51-9.

De kern

- ▶ Onderzoek naar het serotonerge systeem bij depressie levert onvoldoende consistente bevindingen.
- ▶ Het serotoninesysteem is sterk afhankelijk van de precursor tryptofaan dat wordt afgebroken bij immunosuppressie.
- ▶ In patiëntengroepen met een somatisch lijden gaan verlaagde tryptofaanspiegels samen met verhoogde irritabiliteit.
- ▶ Verlaagde serotoninetransmissie is evolutionair verbonden aan de uiting van agressief gedrag.
- ▶ Serotonerge medicatie is mogelijk aangewezen bij gedragsproblematiek bij somatische aandoeningen.

matryptofaanspiegels.⁶ Op neuropsychologische tests scoorden somatische patiënten met een chronische verstoring van het serotoninemetabolisme beter dan gezonde controlepatiënten.⁷ In dit artikel houden wij de argumenten voor serotonerge betrokkenheid bij het ontstaan van depressie tegen het licht. Vervolgens bespreken we de fysiologische kenmerken van serotonine vanwege de bijzondere eigenschappen van haar precursor tryptofaan. Aansluitend beschrijven we de gedragseffecten van veranderingen in de cerebrale serotonerge neurotransmissie. Vanuit dit perspectief bespreken we de plaats die serotonine inneemt in de psychiatrie.

Metten van serotonine

De turnover van serotonine in het brein kan worden gemeten door in liquor cerebrospinalis de metaboliet 5-hydroxyindolazijnzuur te bepalen. Het is echter makkelijker om de serotoninestatus van het brein af te lezen aan de plasmaconcentratie van de precursor tryptofaan.

Een ander methode is de serotoninetransporter op trombocyten te meten. Met deze transporter zuigen trombocyten serotonine uit het serum. Dit transporteiwit wordt door hetzelfde gen gecodeerd als de serotoninetransporter die SSRI's in de synaptische spleet in de hersenen blokkeren. Om deze reden wordt de hoeveelheid transporter op trombocyten wel als maat voor de cerebrale hoeveelheid transportereiwit gebruikt. Dit zou informatie opleveren over de status van het cerebrale serotoninesysteem.

Verder zijn in de jaren tachtig veel onderzoeken gedaan waarbij gekeken werd naar de secretie van door serotonine gereguleerde hormonen (cortisol, groeihormoon, prolactine) nadat stoffen waren toegediend die de centrale werking van serotonine versterken. Dit zijn de hormonale challenge-onderzoeken. Daarvoor werden bijvoorbeeld tryptofaan, fenfluramine en buspiron gebruikt. Ten slotte is met name in de jaren negentig de relatie van tryptofaan met ondervoeding uitgebreid onderzocht om de betrokkenheid van serotonine bij depressie te onderzoeken.

Onderzoek naar serotonine en depressie

Liquoronderzoeken

In diverse onderzoeken tussen 1966 en 1984 werden verlaagde hoeveelheden 5-hydroxyindolazijnzuur gevonden bij niet medicamenteus behandelde depressieve patiënten⁸ en dan vooral bij

suïcidale patiënten.⁹ Echter, tegenover deze bevindingen staat een veelvoud van onderzoeken met heel andere uitkomsten.¹⁰ Eind jaren tachtig bleek daarnaast dat er geen correlatie was tussen lumbale concentraties 5-hydroxyindolazijnzuur met concentraties in de hersenen.¹¹ Verlaagde hoeveelheden 5-hydroxyindolazijnzuur bleken wel consistent aanwezig in de liquor van suïcidanten bij agressieve ongeplande suïcides en bij impulsief agressieve mensen, los van de psychiatrische diagnose.⁹

Trombocytenonderzoeken

De meeste onderzoeken vinden verminderde bindingscapaciteit voor radioactief imipramine aan de serotoninetransporter bij depressieve patiënten.¹² Voor een stof die zich specifiek aan de transporter bindt als paroxetine zijn de bevindingen echter inconsistent.¹³

Plasmatryptofaanonderzoeken

Meer dan 50 onderzoeken vonden lagere waarden bij depressieve patiënten dan bij controlepatiënten.¹⁴ Dat is substantieel meer dan de ongeveer 10 onderzoeken waarin dit niet werd vastgesteld.¹⁵ De verlaging is geassocieerd met vitale symptomen, met name gewichtsverlies. Omdat tryptofaan het minst voorkomende essentiële aminozuur is, is het heel gevoelig voor tekort bijvoorbeeld bij ondervoeding. Dit maakt het aannemelijk dat het eerder een gevolg dan de oorzaak van depressie is.

Hormonale challenge-onderzoeken

Hormonale challenge-onderzoeken hebben nooit consistente bevindingen opgeleverd over de status van het serotonerge systeem bij depressieve patiënten. Er is zowel sprake van veel negatieve bevindingen bij de vergelijking met controlepatiënten als van tegengestelde bevindingen tussen de onderzoeken en de verschillende gebruikte actieve stoffen.¹⁶ Deze onderzoeken zijn dus moeilijk te interpreteren.

Tryptofaandepletieonderzoeken

De meeste onderzoeken rapporteren een zeer klein negatief effect op de stemming van niet-medicamenteus behandelde depressieve patiënten.¹⁷ Dit is evenwel geen consistente bevinding.

Al met al zijn er uit de onderzoeken naar het serotonerge systeem geen ondubbelzinnige aanwijzingen gekomen voor een specifieke rol van serotonine bij depressie. Sterker nog, dezelfde onderzoeksparadigma's geven bij andere diagnoses meer consistente resultaten. Zo lijkt een verlaging van serotonine-turnover in de hersenen beter te passen bij impulsief agressief gedrag. Een tryptofaanvrij dieet lokt symptomen uit die passen bij de psychiatrische diagnose van de proefpersoon. Bijvoorbeeld, patiënten met een paniekstoornis krijgen er angstklachten van terwijl boulemische patiënten neigen naar overeten.^{18,19} Als er al een etiologische rol is voor serotonine bij het ontstaan van psychopathologie, dan zal depressie niet de belangrijkste kandidaat zijn.

Fysiologische aspecten van serotonine

Het cerebrale serotonerge systeem bestaat uit slechts enkele duizenden zenuwcellen gelegen in de pons die echter afferente vezels hebben naar vele hersengebieden. De anatomie van deze projecties is door de evolutie niet wezenlijk veranderd.²⁰ Dit suggereert dat het een oud systeem betreft met grote fysiologische overeenkomsten tussen de diverse diersoorten.

Het systeem is betrokken bij een groot aantal fysiologische functies zoals slapen, eten, seksualiteit en agressie. Al deze processen blijven echter functioneren zonder serotonine.²¹ Het lijkt er dus op dat het centrale serotonerge systeem niet noodzakelijk is voor welke functie dan ook, maar wel vele functies moduleert.

De hoeveelheid serotonine in het brein is sterk afhankelijk van de precursor: het aminozuur tryptofaan. Het *rate limiting enzym* dat dit aminozuur omzet in serotonine is in het lichaam onder fysiologische omstandigheden niet verzadigd. Ook dat is bij alle diersoorten het geval.²² Dit betekent voor de hersenen dat er een directe relatie is tussen de cerebrale serotonineproductie en de concentratie tryptofaan in de liquor.

Tryptofaan heeft een aantal bijzondere eigenschappen. Het is een essentieel aminozuur en komt van alle aminozuren relatief het minst voor. Omdat het zo schaars is, is het organisme gevoelig voor een tekort. Hiervan maakt het gebruik om onder pathologische omstandigheden de eiwitsynthese te reguleren. Immers, als één aminozuur ontbreekt, is eiwitsynthese onmogelijk, ook die van pathogene organismen en tumoren. Onder niet-pathologische omstandigheden wordt tryptofaan door het enzym tryptofaanoxigenase bijna geheel afgebroken in de lever. In geval van bijvoorbeeld een infectie is volledige afbraak van het aanwezige aminozuur dan ook snel mogelijk. Het enzym indolaminedioxygenase, dat onder fysiologische omstandigheden niet actief is, komt overal in het lichaam voor, inclusief de hersenen. Na activatie van indolaminedioxygenase door ontstekingsprocessen wordt tryptofaan versneld afgebroken.²³ Kortom, normaal gesproken is er sprake van gedeeltelijke tryptofaanafbraak in de lever; bij ziekte echter kan tryptofaan zowel lokaal als gegeneraliseerd volledig afgebroken worden. Naast de effecten hiervan op de groei van tumoren en micro-organismen speelt dit mechanisme ook een rol bij de negatieve feedback op cellulaire immuunresponsen.

Deze eigenschappen van tryptofaan hebben consequenties voor de serotonerge neurotransmissie in het brein. Gezien de directe relatie tussen plasmatryptofaanspiegels en serotonineproductie zal bij ontstekingsprocessen de serotonerge neurotransmissie verminderen. Dit informeert het brein dus over de immuunrespons. Kennelijk is het noodzakelijk dat vele hersengebieden hierover geïnformeerd worden gezien de wijde vertakkingen van dit zeer kleine neurotransmittersysteem. Op zijn beurt regelt het serotonerge systeem dan weer cortisolafgifte en daarmee de negatieve feedback op het immuunsysteem. Gezien deze bevindingen zal serotonerge neurotransmissie een rol spelen in de gedragsveranderingen die horen bij activatie van het immuunsysteem. Verandering van de serotonerge neurotransmissie speelt zeer waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van psychiatrische comor-

biditeit bij somatische aandoeningen.²³ Omdat het serotonerge systeem zo geconserveerd is door de evolutie is er veel onderzoek gedaan naar de gedragsgevolgen van verminderde serotonerge neurotransmissie, met name bij dieren.

Gedragseffecten van serotonineveranderingen

Bij dieren variërend van insecten, vissen en amfibieën tot zoogdieren, is er een relatie tussen serotonerge neurotransmissie, agressief gedrag en sociale rangorde.²⁴ Uit onderzoek bij verschillende apenrassen bleek er zowel bij mannelijke als vrouwelijke dieren een relatie te bestaan tussen verlaagde serotonerge neurotransmissie en agressief gedrag. Sterkere serotonerge neurotransmissie was verbonden aan een hogere sociale rang. Deze bevindingen waren niet alleen significant op een interindividueel niveau. Ook hadden de minder agressieve apenrassen een lagere serotonerge neurotransmissie.²⁵

Bij mensen uit verlagings van de serotonerge neurotransmissie zich in agressief gedrag.²⁶

Wij hebben onderzoek gedaan naar patiënten met een maligne ontwikkeling van de serotonine producerende darmcellen. Deze carcinoïde tumoren produceren veel serotonine dat echter de bloed-hersenbarrière niet kan passeren, maar dat wel de precursor tryptofaan uitput. Deze patiënten bleken geen depressie te hebben, maar wel een gestoorde agressieregulatie²⁷ in de vorm van verhoogde prikkelbaarheid en verbale agressie. Dit leidde tot significant meer problemen in arbeids- en huwelijksrelaties. Daarnaast stelden wij vast dat deze patiënten bij neuropsychologisch onderzoek hun aandacht beter konden richten op een relevante stimulus.⁷ Verder hebben we hepatitis-C-patiënten onderzocht die behandeld werden met recombinant humaan interferon.⁶ Dit geeft immuunactivatie waardoor tryptofaanafbraak gestimuleerd wordt. Deze patiënten bleken ook aan geïrriteerdheid en verhoogde agressie te gaan lijden. Bij deze patiëntengroep konden we in dubbelblind onderzoek plasmatryptofaanspiegels meten vóór en tijdens de behandeling. Het optreden van psychische klachten bleek alleen voor te komen bij patiënten met een verlaagde tryptofaanspiegel. Samengevat, veranderde serotonerge neurotransmissie speelt een rol bij de agressieregulatie onder ongunstige omstandigheden. Dit zijn juist de omstandigheden waarin tryptofaan minder voorkomt vanwege bijvoorbeeld ondervoeding en ontsteking.

Conclusies en aanbevelingen

Uit het voorgaande blijkt dat een directe of specifieke relatie tussen serotonine en depressie voornamelijk onvoldoende bewezen is en dat wij die ook niet waarschijnlijk vinden. Het is daarom van belang dat wetenschappelijk onderzoek naar het ontstaan van depressie zich verbreedt. Het is in ieder geval niet langer houdbaar om experimentele diersystemen te valideren door de effecten van (serotonerge) antidepressiva op de gevonden afwijkingen vast te stellen.

De fysiologische rol van serotonine is in de evolutie niet wezenlijk veranderd en is verbonden aan de uiting van agressie onder

Abstract

Russo S, Korf J, Boon JC. A different view of serotonin. *Huisarts Wet* 2006;49(1):38-41.

Since the 1960s the neurotransmitter serotonin has strongly influenced the development of antidepressants. Despite extensive research, the involvement of serotonin in the aetiology of depressive disorder has not been convincingly demonstrated. Production of serotonin in the brain shows major dependence on plasma levels of the essential amino acid tryptophan. Tryptophan can be degraded under the influence of stress hormones and inflammation. This explains plasma tryptophan fluctuations in somatic disease. These relationships are conserved by an evolutionary process, i.e. a specific gene has been conserved throughout evolution. Animal studies show a relationship between decreased production of serotonin and aggressive behaviour, which has consequences for social rank. Our research into somatic patients shows a correlation between low tryptophan levels and increased irritability but not depression. This suggests that a different concept for the role of serotonin has to be developed. We discuss the therapeutic consequences briefly.

ongunstige omstandigheden. Hieronder vallen ook infectieuze prikkels. We vonden dan ook een verminderde serotonerge neurotransmissie bij verschillende somatische aandoeningen.²³ Hoewel geïrriteerdheid en verhoogde verbale agressie bij somatische patiënten uit psychologisch oogpunt vaak begrijpelijk zijn, denken wij dat ook het bovenbeschreven biologische mechanisme hierbij een rol speelt. In onze onderzoeksgroepen was verhoogde verbale agressie de enige structureel voorkomende psychiatrische comorbiditeit. Medicamenteuze beïnvloeding van psychiatrische comorbiditeit vormt mogelijk een nieuw indicatiegebied voor serotonerge farmaca.^{28,29} Hierover is vooralsnog onvoldoende bekend. Door plasmatryptofaanspiegels te bepalen kan wellicht psychiatrische comorbiditeit worden opgespoord. Naast eventuele medicamenteuze ondersteuning is aandacht voor verhoogde geïrriteerdheid en hieraan gekoppeld psycho-educatie aan de patiënt en familie aangewezen.

Wat betekent deze nieuwe inzichten voor het voorschrijven van SSRI's aan depressieve patiënten? Omdat de klinische resultaten die hiermee kunnen worden geboekt voornamelijk toe te schrijven zijn aan placebo-effecten, zouden psycho-educatie en bejegening een vooraanstaande plaats in de behandeling van depressieve patiënten moeten innemen.³⁰

Literatuur

- 1 Stichting Farmaceutische kengetallen. De top-10 van 2004. *Pharmaceutisch weekblad* 2005;140:495.
- 2 Rappoport MM, Green AA. Serum vasoconstrictor serotonin. Isolation and characterisation. *J Biol Chem* 1948;176:1243-51.
- 3 Lembeck F. 5-hydroxytryptamine in carcinoid tumour. *Nature* 1953;172:910-1.
- 4 Payk TR. Treatment of depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7:S3-S5.
- 5 Bijl D, Verhoeven WMA. Antidepressiva bij depressie, een kritische

- beschouwing. *Gebu* 2002;36:51-9.
- 6 Russo S, Kema IP, Haagsma EB, Boon JC, Willemse PHB, Den Boer JA, et al. Irritability rather than depression during interferon treatment is linked to increased tryptophan catabolism. *Psychosom Med* 2005;67:773-7.
- 7 Russo S, Nielen MMA, Boon JC, Kema IP, Willemse PHB, De Vries EGE, et al. Neuropsychological investigation into the carcinoid syndrome. *Psychopharmacol.* 2003;168:324-328.
- 8 Sjöström R, Ekstedt J, Anggård E. Concentration gradients of monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:666-8.
- 9 Ashcroft GW, Glen AI. Mood and neuronal functions: a modified amine hypothesis for the etiology of affective illness. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974;11:335-9.
- 10 Van Praag HM. Can stress cause depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:891-907.
- 11 Gjerris A. Do concentrations of neurotransmitters in lumbar CSF reflect cerebral dysfunction in depression? *Acta Psychiatr Scand* 1988;345:21-4.
- 12 Ellis PM, Salmond L. Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1994;36:292-9.
- 13 Rosel P, Menchon JM, Vallejo J, Arranz B, Navarro MA, Liron F, et al. Platelet [³H]imipramine and [³H]paroxetine binding in depressed patients. *J Affect Disord* 1997;44:79-85.
- 14 Moller SE, Kirk L, Honore P. Free and total plasma tryptophan in endogenous depression. *J Affect Disord* 1979;1:69-76.
- 15 Coppen AJ, Doogan DP. Serotonin and its place in the pathogenesis of depression. *J Clin Psychiatry* 1988;49 Suppl:4-11.
- 16 Graeff FG, Guimaraes FS, De Andrade TG, Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;54:129-41.
- 17 Delgado PL, Price LH, Miller HL, Salomon RM, Aghajanian GK, Heninger GR, et al. Serotonin and the neurobiology of depression. Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:865-74.
- 18 Kent JM, Coplan JD, Martinez J, Karmally W, Papp LA, Gorman JM. Ventilatory effects of tryptophan depletion in panic disorder: a preliminary report. *Psychiatry Res* 1996;64:83-90.
- 19 Weltzin TE, Fernstrom MH, Fernstrom JD, Neuberger SK, Kaye WH. Acute tryptophan depletion and increased food intake and irritability in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1995;152:1668-71.
- 20 Azmitia EC, Whitaker-Azmitia PM. Awakening the sleeping giant: anatomy and plasticity of the brain serotonergic system. *J Clin Psychiatry* 1991;52: Suppl 4-16.
- 21 Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psych* 1998;44:151-62.
- 22 Bender DA. Biochemistry of tryptophan in health and disease. *Mol Aspects Med* 1983;6:101-97.
- 23 Russo S, Kema IP, Fokkema MR, Boon JC, Willemse PHB, De Vries EGE, et al. Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states. *Psychosom Med* 2003;65:665-71.
- 24 Weiger WA. Serotonergic modulation of behaviour: a phylogenetic overview. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1997;72:61-95.
- 25 Westergaard GC, Suomi SJ, Higley JD, Mehlman PT. CSF 5-HIAA and aggression in female macaque monkeys: species and interindividual differences. *Psychopharmacol* 1999;146:440-6.
- 26 Van Praag HM, Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, Brown SL, Bleich A, et al. Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders. *J Affect Disord* 1997;13:1-8.
- 27 Russo S, Boon JC, Kema IP, Willemse PHB, Den Boer JA, Korf J, et al. Patients with carcinoid syndrome exhibit symptoms of aggressive impulse dysregulation. *Psychosom Med* 2004;66:422-5.
- 28 Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961-6.
- 29 Russo S, Boon JC, Haagsma EB, De Vries EGE, Den Boer JA, Korf J. Mirtazapine for the treatment of interferon induced psychopathology. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:497.
- 30 Van Os TWDP, Van den Brink RHS, Van der Meer K, Ormel J. Behandeling van depressie in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Wet* 2005;48:95-101.