

## Biochemisch onderzoek van 'schizofrenie'

resultaten van een nieuwe researchstrategie

door prof. dr. H. M. van Praag\* en dr. J. Korf\*\*

### Biologisch depressieonderzoek versus biologisch psychosenonderzoek

Het biologische onderzoek van depressieve syndromen is in de afgelopen 10 jaar productief geweest. De antidepressiva hebben hier belangrijk toe bijgedragen. Ik beschrijf kort op welke wijze.

Er zijn thans 2 typen antidepressiva in gebruik, te weten tricyclische antidepressiva en monamine-oxidase (MAO) remmers. Ofschon chemisch niet verwant, bleken zij op twee punten overeen te komen. Psychopathologisch: zij sorteren een heelzaam effect bij (vitale) depressies. Biochemisch: zij 'mobiliseren' monoaminen (MA) in de hersenen en dit via verschillende mechanismen. MAO remmers remmen de afbraak van MA; tricyclische verbindingen remmen hun heropname in het neuron nadat zij de informatie van het ene op het andere neuron hebben overgebracht. Op deze waarnemingen steunt de zg. MA hypothese, waarin verband wordt gelegd tussen het therapeutische effect van antidepressiva en hun MA potentieërende vermogen. De MA hypothese zette twee typen onderzoek in gang. In de eerste plaats onderzoek gericht op de vraag of MA in de hersenen van depressieve patienten in verminderde mate beschikbaar zijn (Van Praag, 1974). In de tweede plaats onderzoek naar de antidepressieve potentie van stoffen die de MA werking in cerebro min of meer selectief versterken (Van Praag, 1971). De eerste onderzoekslijn bracht gegevens aan het licht die pleiten voor het bestaan van een centrale MA deficiëntie bij bepaalde vormen van depressie. De tweede lijn leverde stoffen op als de chloor-amfetaminen en de MA precursors, verbindingen die weliswaar geen doorbraak betekenden in de depressiebehandeling maar wel nuttige informatie verschaffen over samenhangen tussen MA stofwisseling, stemming en motoriek. Uit deze beide vragen vloede een derde voort: zijn patienten met een gestoorde centrale MA stofwisseling gebaat bij een zo selectief mogelijke correctie van dit (vermoede) metabole defect en het is deze vraag die in feite de kern vormt van het huidige depressieonderzoek (Van Praag e.m.,

\* Psychiater.

\*\* Biochemicus, afdeling Biologische Psychiatrie, Psychiatrische Universiteitskliniek, Groningen.

# Biochemisch onderzoek van 'schizofrenie'

*resultaten van een nieuwe researchstrategie*

*door prof. dr. H. M. van Praag\* en dr. J. Korf\*\**

## **Biologisch depressieonderzoek versus biologisch psychosenonderzoek**

Het biologische onderzoek van depressieve syndromen is in de afgelopen 10 jaar productief geweest. De antidepressiva hebben hier belangrijk toe bijgedragen. Ik beschrijf kort op welke wijze. Er zijn thans 2 typen antidepressiva in gebruik, te weten tricyclische antidepressiva en monoamine-oxidase (MAO) remmers. Ofschon chemisch niet verwant, bleken zij op twee punten overeen te komen. Psychopathologisch: zij sorteren een heilzaam effect bij (vitale) depressies. Biochemisch: zij 'mobiliseren' monoaminen (MA) in de hersenen en dit via verschillende mechanismen. MAO remmers remmen de afbraak van MA; tricyclische verbindingen remmen hun heropname in het neuron nadat zij de informatie van het ene op het andere neuron hebben overgebracht. Op deze waarnemingen steunt de zg. MA hypothese, waarin verband wordt gelegd tussen het therapeutische effect van antidepressiva en hun MA potentiërende vermogen. De MA hypothese zette twee typen onderzoek in gang. In de eerste plaats onderzoek gericht op de vraag of MA in de hersenen van depressieve patienten in verminderde mate beschikbaar zijn (Van Praag, 1974). In de tweede plaats onderzoek naar de antidepressieve potentie van stoffen die de MA werking in cerebro min of meer selectief versterken (Van Praag, 1971). De eerste onderzoekslijn bracht gegevens aan het licht die pleitten voor het bestaan van een centrale MA deficiëntie bij bepaalde vormen van depressie. De tweede lijn leverde stoffen op als de chloor-amfetaminen en de MA precursors, verbindingen die weliswaar geen doorbraak betekenden in de depressiebehandeling maar wel nuttige informatie verschaften over samenhangen tussen MA stofwisseling, stemming en motoriek. Uit deze beide vragen vloeide een derde voort: zijn patienten met een gestoorde centrale MA stofwisseling gebaat bij een zo selectief mogelijke correctie van dit (vermoede) metabole defect en het is deze vraag die in feite de kern vormt van het huidige depressieonderzoek (Van Praag e.m.,

\* Psychiater.

\*\* Biochemicus, afdeling Biologische Psychiatrie, Psychiatrische Universiteitskliniek, Groningen.

1972, 1974; Asberg e.m., 1973; Maas e.m., 1972).

Het biologische psychosenonderzoek steekt bij het depressie-onderzoek pover af. De resultaten tot nog toe zijn mager. Het gebied lijdt allereerst onder een gebrek aan werkhypothesen. Er wordt zonder veel systematiek, dus in het wilde weg, gezocht naar allerlei abnormale metaboliëten in allerlei lichaamsvloeistoffen. Als werkhypothese schijnt dikwijls de opvatting te fungeren dat gekke mensen gek zijn door gekke stofjes, en dat adagium biedt voor doelgericht experimenteel onderzoek bepaald te weinig houvast. Een tweede handicap is dat het psychosenonderzoek gericht is op nosologische concepties, zoals 'de' schizofrenie. Deze zg. 'eenheden' bevatten echter een dusdanige diversiteit aan pathologie, dat zij voor experimenteel onderzoek volkomen ongeschikt zijn. Het psychotische *symptoom*, zo mogelijk gedefinieerd in termen van gestoorde psychische functies, vormt m.i. een vruchtbaarder uitgangspunt om gedragselementen met biologische variabelen te correleren. Dit thema laat ik hier verder rusten. In dit artikel ga ik uitsluitend in op de eerste handicap: het gebrek aan toetsbare werkhypothesen.

Zoals gezegd fungeerden bij het onderzoek van depressies antidepressiva als kristallisatiepunt. Bij het psychosenonderzoek hebben antipsychotica, dat zijn de neuroleptica, geen rol van betekenis gespeeld. Wat is hiervan de oorzaak? Is deze strategie veronachtzaamd of was zij niet toepasbaar bij gebrek aan kennis van het werkingsmechanisme van neuroleptica. Ik meen dat het eerste het geval is. Van de werking van neuroleptica zijn voldoende aspecten bekend om het biologische psychosenonderzoek richting en consistentie te verschaffen. Dit althans is de these die ik in deze verhandeling verdedig.

### **Werkingsmechanisme van neuroleptica**

Ondanks hun verschillende chemische structuur hebben neuroleptica bepaalde biochemische werkingen gemeen. Fenothiazinen (b.v. chloorpromazine; Largactil), thioxanthenen (b.v. clopenthixol; Sordinol), butyrofenonen (b.v. haloperidol; Serenase) en difenylbutylaminen (b.v. pimozide; Orap) vergroten in cerebro allen de turnover van de catecholaminen (CA): dopamine (DA) en noradrenaline (NA) (Andén e.m., 1972). Waarop berust dit verschijnsel? Het zou een gevolg kunnen zijn van een vergrote activiteit van CA-erge systemen, waardoor de behoefte aan transmitter is toegenomen. Deze verklaring is onwaarschijnlijk, omdat er geen aanwijzingen zijn dat de activiteit van CA-erge systemen in cerebro door neuroleptica wordt vergroot.

Een tweede verklaring is dat neuroleptica postsynaptische CA receptoren blokkeren (Van Rossum, 1967; Andén e.m., 1970). Dit zou via een feed-back mechanisme leiden tot een vergrote stroom van impulsen in het presynaptische element en dit op zijn beurt tot activering van de CA synthese. De vergrote omzet van CA zou in dat geval een soort compensatiemechanisme zijn, gericht op het

overwinnen van de receptor blokkade. De zenuwbaan waarvan deze positieve feed-back zich zou kunnen bedienen is niet bekend. Er zijn echter verschillende argumenten die deze verklaring toch aannemelijk maken. In de eerste plaats wekken neuroleptica verschijnselen op die bekend zijn van CA-erge *hypo*activiteit. Ik geef één voorbeeld. Onder invloed van een remmer van de CA synthese,  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine, vermindert de voor transmissie beschikbare hoeveelheid CA die in de hersenen aanwezig is. De bewegelijkheid van aldus behandelde dieren neemt af. Tussen beide verschijnselen bestaat vermoedelijk een oorzakelijk verband (Rech e.m., 1966). Hetzelfde gedragspatroon, sterk verminderde motorische activiteit, treedt op wanneer het dier met een neurolepticum wordt behandeld. Het tweede argument is dat neuroleptica verschijnselen van CA-erge *hyper*activiteit antagoneren. Wederom één voorbeeld. Onder invloed van amfetaminen ontledigen zich een aantal DA en NA bevattende synapsblaasjes in de intersynaptische ruimte, terwijl bovendien de heropname van DA en NA in het neuron wordt geremd. Hierdoor komen bij de receptoren meer CA beschikbaar. Met amfetaminen behandelde dieren zijn motorisch hyperactief. Hyperactiviteit van CA-erge banen is hier vermoedelijk debet aan. Welnu, de door amfetamine opgeroepen motorische verschijnselen worden door neuroleptica geantagoneerd (Van Rossum, 1967). Een laatste argument is een meer directe aanwijzing dat neuroleptica de CA receptoren blokkeren. Vooral recentelijk is dit voor DA receptoren goed uitgewerkt. Er zijn aanwijzingen dat cyclische nucleotiden betrokken zijn bij de prikkeloverdracht door middel van NA en DA. Zo wordt verondersteld dat cyclisch adenosine monofosfaat (cyclisch AMP) gevormd wordt bij de activering van CA receptoren (Kebabian e.m., 1972). Er bestaan grote regionale verschillen in de hersenen wat betreft de vorming van cyclisch AMP onder invloed van de verschillende CA. Over het algemeen blijkt dat deze aminen alleen daar een cyclisch AMP accumulatie teweegbrengen, waar zij ook werkzaam zijn. De vorming van cyclisch AMP onder invloed van DA wordt zeer sterk onderdrukt door farmaka met neuroleptische werking, maar niet (of nauwelijks) door qua chemische structuur verwante verbindingen, die geen neuroleptische werking hebben (Clement-Cormier e.m., 1974; Miller e.m., 1974; Karobath en Leitich, 1974).

Alle genoemde groepen neuroleptica mogen dan DA en NA receptoren blokkeren, de mate waarin zij dit doen varieert van preparaat tot preparaat. Andén e.m. (1970) onderscheiden in dit opzicht drie groepen:

a. Verbindingen die uitsluitend DA receptoren blokkeren en geen invloed hebben op NA receptoren. Hiertoe behoren enige preparaten uit de difenylbutylaminegroep, t.w. pimozide (Orap) en fluspirileen (Imap).

b. Verbindingen die DA receptoren krachtig blokkeren en NA receptoren slechts in geringe mate. In deze groep komen vertegenwoordigers voor van de fenothiazinen — o.m. perfenazine (Trilafon) —, de thioxanthenen — o.m. clopenthixol (Sordinol) — en van

de butyrofenonen, o.m. haloperidol (Serenase).

c. Verbindingen waarbij DA en NA receptor blokkerend vermogen in dezelfde orde van grootte liggen. Hiertoe behoren o.m. chloorpromazine (Largactil) — een fenothiazine — en chloorprothixeen (Truxal), een thioxantheen derivaat.

De gangbare indeling van neuroleptica is die naar chemische structuur. Alle onderzoek naar verschillen in werking tussen neuroleptica onderling is tot dusverre van deze indeling uitgegaan. Consistente verbanden tussen chemische structuur en klinische werking evenwel zijn niet aangetoond. Toch kunnen neuroleptica, klinisch gezien, niet over één kam worden geschoren. Hun werkingsprofiel varieert, ook binnen één type psychose. Nu blijkt uit het werk van Andén dat neuroleptica ook biochemisch zijn in te delen en dat deze indeling dwars door die naar chemische structuur heenloopt. Dit roept de vraag op of het biochemische werkingsprofiel van neuroleptica wellicht beter met het therapeutische correspondeert dan hun chemische structuur.

### **Schets van een research strategie**

Ik kom tot de formulering van de kern van mijn betoog. Neuroleptica zijn verbindingen met uiteenlopende chemische structuur. Niettemin stemmen zij op twee punten overeen. Psychopathologisch: zij oefenen een heilzame invloed uit op motorische onrust en op psychotische stoornissen in denken en beleven. Biochemisch: zij blokkeren in cerebro CA receptoren. Uit deze gegevens vloeien logischerwijs een aantal nauw samenhangende vragen voort:

1 — Zijn er aanwijzingen dat neuroleptica bij de mens de omzet van CA in de hersenen vergroten? Dit zou een aanwijzing zijn dat ook bij hen blokkade van CA receptoren optreedt.

2 — Gaan psychotische stoornissen gepaard met stoornissen in de centrale CA stofwisseling? Kan er met name sprake zijn van hyperactiviteit van DA-erge en/of NA-erge systemen.

3 — Bestaat er een verband tussen de mate waarin een neurolepticum NA — respectievelijk DA — receptoren blokkeert en het patroon van zijn klinische werkingen?

Met elkaar vormen deze vragen een adequate strategie voor biologisch onderzoek van psychotische stoornissen. Ik heb ze in de afgelopen twee jaar in ieder geval als zodanig gebruikt (Van Praag, 1974). De resultaten van het betreffende onderzoek vat ik hieronder samen.

### **De invloed van neuroleptica op de omzettingssnelheid van CA in de hersenen van de mens**

*Opzet* — Dit vraagstuk hebben wij voor wat betreft DA bestudeerd met behulp van de probenecidtechniek (Van Praag en Korf, 1974). Probenecid is een stof die het transport remt van homovanilinezuur (HVZ) uit het centrale zenuwstelsel naar de bloedbaan, maar die de synthese van HVZ niet beïnvloedt. (HVZ is de voornaamste

metaboliet van DA.) Dit betekent dat de snelheid waarmee HVZ na probenecid in hersenen en liquor cerebrospinalis accumuleert een indicator is voor de afbraaksnelheid van de moederstof DA in het centrale zenuwstelsel. De synthesesnelheid van HVZ is onder steady-state condities immers gelijk aan de afbraaksnelheid van DA. Een krachtige HVZ respons in de liquor na probenecid wijst op een grote productie van deze metaboliet en daarmee op een grote afbraak en dus op een grote turnover van DA. Omgekeerd wettigt een geringe HVZ accumulatie het vermoeden dat de productie van HVZ gering is en de omzettingssnelheid van DA derhalve klein. De probenecidproef werd uitgevoerd met 5 g probenecid waarvan 1 g per infuus werd toegediend. De procedure is volledig gestandaardiseerd en werd elders uitvoerig beschreven (Van Praag e.m., 1973). Het transportmechanisme van 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), de voornaamste metaboliet van NA in het centrale zenuwstelsel, is niet gevoelig voor probenecid, zodat deze techniek niet toepasbaar is voor studie van de centrale NA stofwisseling (Korf e.m., 1971). Wat dat betreft is de enige maatstaf: de basale concentratie van MHPG in de liquor.

Bij dit onderzoek waren 33 patiënten betrokken, opgenomen met acute psychotische syndromen. De probenecidproef werd tweemaal verricht. Eenmaal vóór de behandeling, nadat zij minimaal één week medicatievrij waren geweest en eenmaal nadat zij 2 weken met een neurolepticum waren behandeld.

*Neuroleptica* — Wij onderzochten de volgende neuroleptica:

a — Chloorpromazine, in een dosering van 150-300 of 400-600 mg per dag (n = 12). In het dierexperiment blokkeert dit neurolepticum DA en NA receptoren.

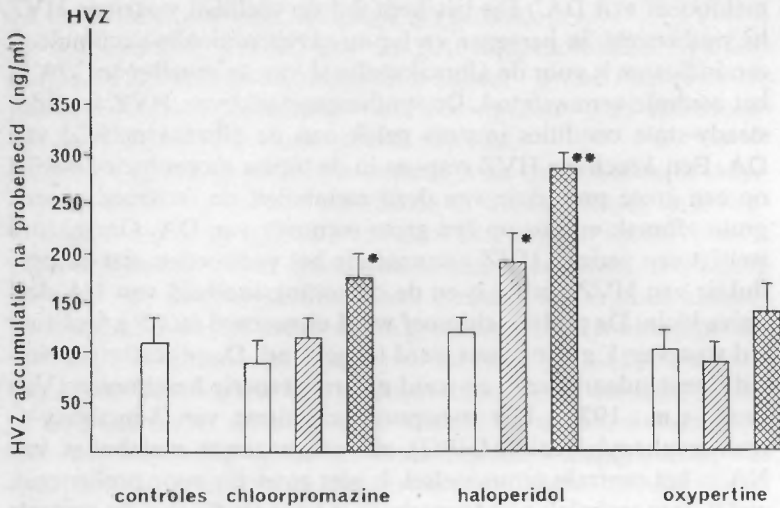
b — Haloperidol, 3-4,5 of 9-12 mg per dag (n = 10). Dit neurolepticum blokkeert DA receptoren min of meer selectief.

c — Oxyperetine, 50-100 of 200-450 mg per dag (n = 11). Dit is een neurolepticum van een ander type dan de twee voorafgaande. Geen receptorblokker, maar een reserpine-achtige verbinding, die CA depots ontledigt (Hassler e.m., 1970). Oxyperetine is echter selectiever dan reserpine in die zin dat het, binnen een bepaald doseringsbereik, voorkeur heeft voor NA depots en maar weinig invloed uitoefent op DA en 5-hydroxytryptamine (5-HT; serotonine) depots. Het vermindert langs die weg NA-erge transmissie. Deze verbinding werd gekozen omdat er nog geen stof voorhanden is die centrale NA receptoren selectief blokkeert.

*Resultaten* — Haloperidol veroorzaakt een duidelijke toename van de HVZ accumulatie na probenecid. Hoog gedoseerd veroorzaakt het een verdrievoudiging van de respons, laag gedoseerd een verdubbeling. De respons is dus dosis-afhankelijk (fig. 1).

Het effect van chloorpromazine is minder uitgesproken, maar wel dosis-afhankelijk. Met de hoogste dosering verdubbelt zich de HVZ respons (fig. 1).

Bij 5 patiënten uit de chloorpromazinegroep werd bovendien de basale concentratie van MHPG bepaald. Deze neemt tijdens de behandeling niet toe (fig. 2).



*Figuur 1*

Toename van de HVZ accumulatie in de liquor na probenecid tijdens behandeling met verschillende doseringen neuroleptica.

Blanco kolommen: voor behandeling.

Enkel gearceerde kolommen: tijdens behandeling met lage dosis

Dubbel gearceerde kolommen: tijdens behandeling met hoge dosis

\*  $p < .05$  (Student's t test)

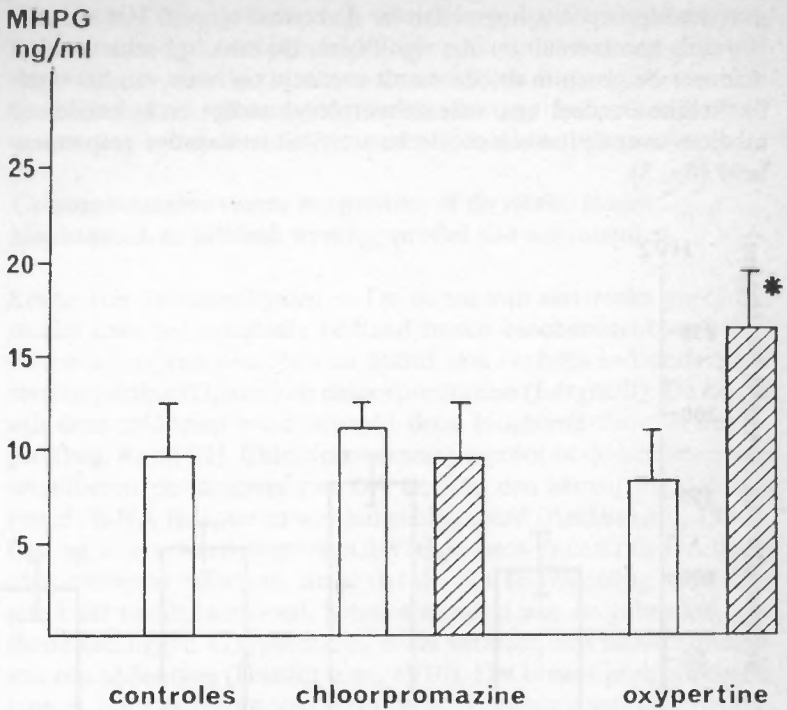
\*\*  $p < .01$  (Student's t test)

Onder invloed van oxyptertine verandert de HVZ respons niet (fig. 1). Bij de 5 patienten van wie deze waarden bekend zijn, blijkt de MHPG concentratie in de liquor te stijgen (fig. 2).

*Conclusies* — Deze gegevens maken het waarschijnlijk dat onder invloed van chloorpromazine en haloperidol de DA turnover ook bij de mens toeneemt. Er was geen effect van chloorpromazine aantoonbaar op de NA stofwisseling, waarbij aangetekend zij, dat de basale liquorconcentratie van een MA metaboliet een veel grovere en minder betrouwbare index is van de centrale MA turnover dan de post-probenecid waarden. De effecten van oxyptertine laten zich rijmen met de voorstelling van oxyptertine als een ontlediger van NA depots, onder welks invloed de NA concentratie daalt, die van de NA metabolieten stijgt. Onze uitkomsten zijn dus in overeenstemming met die welke men op grond van dierexperimenten zou verwachten.

### **Catecholaminenstofwisseling bij psychosen**

*Opzet* — Er bestaan hypothesen die een verband leggen tussen stoornissen in de centrale CA stofwisseling, in het bijzonder die van DA, en het ontstaan van psychosen (Snyder, 1972). Het voornaamste argument hiervoor is dat 1-dopa en amfetaminen, verbindingen die de hoeveelheid DA beschikbaar bij de centrale DA receptoren vergroten, psychosen kunnen verergeren respectievelijk



Figuur 2

MHPG concentratie in de liquor voor en tijdens behandeling met chloorpromazine en oxyperetine.

Blanco kolommen: voor behandeling

Enkel gearceerde kolommen: tijdens behandeling

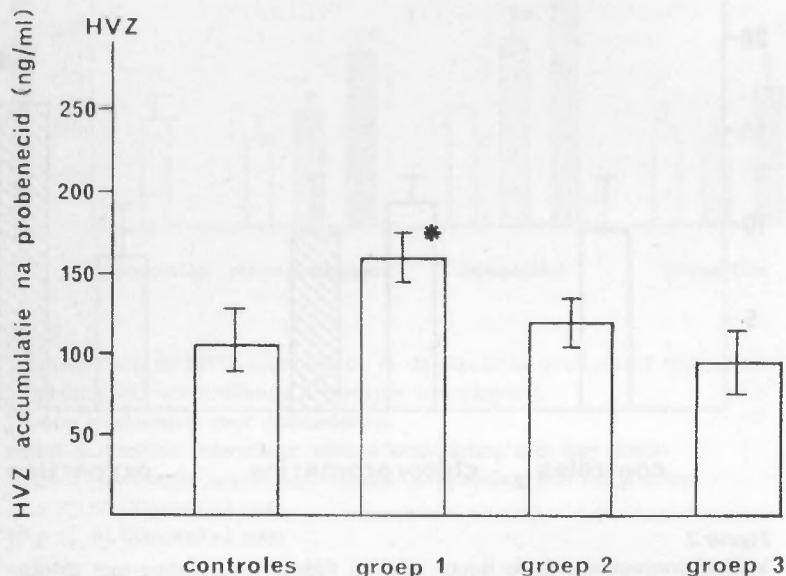
\*  $p < .05$  (Student's t test)

induceren bij psychotische respectievelijk niet-psychotische individuen. Dit is een indirect type argument. Wij zochten naar *directe* aanwijzingen, ten gunste van de DA hypothese, wederom met behulp van de probenecidetechniek (Van Praag en Korf, 1974). Geanalyseerd werden de pretherapeutische uitkomsten bij de 33, hiervoor genoemde, patiënten bij wie de invloed onderzocht was van enige neuroleptica op de centrale CA stofwisseling. Alle patiënten vertoonden volgens twee onafhankelijke beoordelaars manifeste wanen en hallucinaties. Deze selectie werd toegepast, ten eerste om discussie over de vraag of de proefpersonen al dan niet psychotisch waren te vermijden en ten tweede om de groep zo scherp mogelijk af te bakenen van die van de depressies. 'Besmetting' was zo alleen nog maar mogelijk met lijdens aan melancholie, de diepe vitale depressie met schuld-, zonde- en armoedewanen. Dergelijke patiënten zijn echter relatief makkelijk te herkennen en werden uit dit onderzoek geweerd. Uit een oogpunt van etiologie was de groep heterogeen, maar bevatte voornamelijk psychogene psychosen en als schizofrenie gediagnostiseerde psychosen.

*Resultaten* — De HVZ respons in de liquor na probenecid ligt in de



psychosengroep iets hoger dan in de controlegroep. Het verschil is weinig spectaculair en niet significant. De zaak ligt echter anders wanneer de groep in drieën wordt verdeeld op basis van het onafhankelijke oordeel van researchverpleegkundige en behandelend medicus over de items motorische activiteit en angstige gespannenheid (fig. 3).



*Figuur 3*

HVZ accumulatie in de liquor na probenecid bij psychotische patienten met manifeste wanen en/of hallucinaties.

Groep 1: sterk motorisch onrustig en gespannen

Groep 2: sterk gespannen; motorische onrust afwezig of niet uitgesproken

Groep 3: motorische onrust en gespannenheid afwezig of niet uitgesproken

\*  $p < .05$  (Student's t test)

1 — Patienten bij wie het oordeel luidde: ernstig geagiteerd. Bij allen werd tevens een hoge graad van angstige gespannenheid gescoord ( $n = 10$ ).

2 — Patienten die in ernstige mate angstig en gespannen waren maar niet of in slechts lichte mate motorisch onrustig ( $n = 8$ ).

3 — Patienten die weliswaar waanden en/of hallucineerden, maar niet motorisch onrustig of in ernstige mate angstig en gespannen werden gevonden ( $n = 15$ ).

Aldus verdeeld schiet de eerste groep eruit, in die zin, dat de HVZ respons hier significant verhoogd is. Dit is een gegeven dat wijst op hyperactiviteit van DA-erge neuronale systemen. In de tweede groep is de HVZ accumulatie licht, maar niet significant verhoogd. In de derde groep is zij volkomen normaal. Er werd geen verband gevonden tussen de etiologie van de psychosen en het al dan niet vergroot zijn van de HVZ respons na probenecid.

*Conclusie* — Bij psychosen kan een verhoogde DA turnover voorkomen maar dit verschijnsel lijkt niet gebonden te zijn aan de factor: etiologie van de psychose, evenmin aan het voorkomen van de 'echte' psychotische symptomen waan en hallucinatie, maar veeleer aan het al dan niet bestaan van motorische onrust.

### **Chloorpromazine versus oxypertine, of de relatie tussen biochemisch en klinisch werkingsprofiel van neuroleptica**

*Keuze van de neuroleptica* — De eerste van een reeks geplande studies over het eventuele verband tussen biochemische en klinische werking van neuroleptica betrof een vergelijkend onderzoek van oxypertine (Opertil) en chloorpromazine (Largactil). De keuze van deze middelen werd bepaald door biochemische overwegingen (pag. 81 en 82). Chloorpromazine vergroot in de hersenen van proefdieren de turnover van DA en NA, een aanwijzing dat DA zowel als NA receptoren worden geblokkeerd (Andén e.m., 1970). Op pag. 82 e.v. werd besproken dat bij de mens de centrale DA turnover eveneens toeneemt, maar dat de NA stofwisseling niet aantoonbaar wordt beïnvloed, hetgeen evenwel aan de gebruikte methode kan liggen. Oxypertine is, zoals vermeld, een neurolepticum van een ander type (Hassler e.m., 1970). Het brengt geen blokkade teweeg van CA receptoren, maar een ontlediging van intraneuronale CA depots, en het is in dit opzicht tamelijk selectief. Binnen een bepaald doseringsbereik heeft oxypertine voorkeur voor NA depots: de NA concentratie daalt, die van de NA metaboliëten stijgt, maar de DA stofwisseling wordt weinig beïnvloed. Het komt er dus op neer dat chloorpromazine DA-erge én NA-erge transmissie vermindert, oxypertine in hoofdzaak NA-erge transmissie. Daarom kozen wij deze middelen.

*Hypothesen* — Uitgaande van de biochemische werking van de gekozen neuroleptica formuleerden en toetsten wij de volgende hypothesen.

1 — Chloorpromazine is als overall therapeuticum bij psychosen superieur aan oxypertine. Dit verschil berust op een krachtiger therapeutisch effect van chloorpromazine jegens wanen en hallucinaties.

Motivering: versterking van centrale DA-erge activiteit is mogelijk een psychose-provocerende factor (Snyder, 1972). Als voornaamste aanwijzing hiervoor geldt dat amfetaminen en 1-dopa bij normale individuen psychotische verschijnselen kunnen oproepen en deze verschijnselen bij psychotici doen verergeren terwijl beide, langs verschillende wegen, de centrale DA-erge activiteit versterken (Snyder e.m., 1970; Sathanathan e.m., 1973; Angrist e.m., 1973). Binnen het raam van deze opvatting moet van een neurolepticum met geringe anti-DA werking een relatief geringe anti-psychotische werking worden verwacht.

2 — Chloorpromazine en oxypertine zijn qua sederende werking gelijkwaardig, maar oxypertine is superieur in gevallen waarbij verlies aan initiatief op de voorgrond staat.

Motivering: bij proefdieren leidt zowel vermindering van de centrale DA concentratie als vermindering van de centrale NA concentratie tot afname van motorische activiteit (Svensson and Waldeck, 1970). Over de taakverdeling van DA-erge en NA-erge systemen is niets met zekerheid bekend. Volgens Barbeau (1972) is DA essentieel voor het in gang zetten, de start, van bewegingen (de zg. 'set') en is NA meer betrokken bij het handhaven van de motorisch actieve toestand (de zg. 'drive'). Vermindering van zowel de set-component als de drive-component van de motoriek leidt klinisch tot hypokinesie. In overeenstemming met de opvatting van Barbeau is bij de ziekte van Parkinson met zijn typische defecten in het DA-erge systeem, in het bijzonder de start van de beweging bemoeilijkt. Uitgaande van Barbeau's opvatting mag worden verwacht dat oxyperetine, met zijn geringe effect op het DA systeem een weinig of niet apathiserend neurolepticum zal zijn.

3 — Chloorpromazine beïnvloedt extrapyramidale motorische functies sterker dan oxyperetine.

Motivering: vermindering van DA-erge activiteit leidt bij dieren tot hypomotiliteit, bij de mens tot hypokinetisch-rigide verschijnselen (Hornykiewicz, 1966). Een geringe invloed op het DA-erge systeem rechtvaardigt derhalve de verwachting dat parkinson-achtige verschijnselen onder invloed van een dergelijk neurolepticum weinig uitgesproken zullen zijn.

*Proefopzet* — Bij dit onderzoek waren 30 patiënten betrokken, opgenomen in verband met acute psychosen (Van Praag e.m., 1975). Tabel 1 geeft een globaal overzicht van de overheersende symptomatologie en de voornaamste ontstaansvoorwaarden. Na een medicatievrije periode van 5 tot 10 dagen werden de proefpersonen volgens toeval geplaatst in chloorpromazine- of oxyperetinegroep. Het doseringsschema werd flexibel gehouden en wel als volgt. Alle proefpersonen kregen driemaal daags één capsule. Deze kon be-

Tabel 1:

Syndromale en etiologische typering van de behandelde psychotische beelden

etiologie	overwegend paranoïd met betrek- kingsideeën		overwegend wanend, excl. de para- noïde wanen		overwegend hallucinaties		overwegend motorische pathologie	
	C	O	C	O	C	O	C	O
	schizofreen 'proces' aantoonbaar cerebraal lijden aantoonbaar extra- cerebraal lijden psychogene facto- ren (incl. sociogene en neurotische)	2	2	1	1	—	1	1
	—	—	—	—	1	—	—	—
	1	—	1	—	—	—	—	—
	3	3	3	2	1	3	1	3

C = Chloorpromazinegroep

O = Oxyperetinegroep

vatten: a) placebo; b) chloorpromazine, 50, 100, 150 of 200 mg per capsule, of c) oxyperline, 25, 50, 100 of 150 mg per capsule. De capsules waren identiek. Op grond van de klinische toestand van de patient werd de dosering dagelijks vastgesteld door een psychiater die niet bij de scoring betrokken was. De dosering chloorpromazine kon dus wisselen van 0 tot 600 mg per dag, die van oxyperline van 0 tot 450 mg per dag. Het onderzoek naar het effect van beide medicaties werd drie weken voortgezet.

Door behandelend arts en researchverpleegkundige werd de toestand van de patient tweemaal per week beoordeeld aan de hand van een beoordelingsschaal (Van Praag e.m., 1970). Zij scoorden onafhankelijk van elkaar. Beoordelaars noch proefpersonen waren op de hoogte van de aard van de medicatie en de dosering.

Om na te gaan of de patienten per medicatiegroep significant verbeterden, werd gebruik gemaakt van de Wilcoxonstest voor afhankelijke steekproeven. Voor het vergelijken van de resultaten in de chloorpromazinegroep en de oxyperlinegroep werd gebruik gemaakt van de Mann-Whitney U test en Fisher's exact probability test. Er werd eenzijdig getoetst, tenzij anders aangegeven.

*Onderzoek* — Teneinde het therapeutische effect van de medicaties te meten werden de beginscores verminderd met de scores aan het einde van iedere behandelingsweek. Op deze wijze werden aan het einde van iedere behandelingsweek verbeteringsscores verkregen. In tabel 2 staan vermeld de gemiddelde totale verbeteringsscores, na elke behandelingsweek, op zowel de dokters- als de zusterschaal. Chloorpromazine- en oxyperlinegroep zijn beide in de tweede en derde behandelingsweek significant verbeterd. De eerste groep toont reeds na de eerste week een significante verbetering. Bij vergelijking van beide middelen geeft de doktersschaal een verschil aan: éénzijdig getoetst bestaat er na de eerste week een verschil ten gunste van chloorpromazine ( $p < 0.05$ ) een verschil dat

Tabel 2:

Gemiddelde verbeteringsscores over alle items in chloorpromazine- en oxyperlinegroep

	verbeteringsscores		
	na 1 week	na 2 weken	na 3 weken
<b>doktersschaal</b>			
oxyperlinegroep	0.9	2.6*	4.1*
chloorpromazinegroep	2.1*	5.9*	8.0*
	> °	> *	> *
<b>zusterschaal</b>			
oxyperlinegroep	0.1°	2.1*	4.1*
chloorpromazinegroep	0.5*	3.1*	3.9*
	>	>	>

Verbeteringsscores: dat zijn de scores voor behandeling verminderd met de scores tijdens de behandeling.

°  $p < 0.05$ ; \*  $p < 0.01$

na 2 en 3 weken nog duidelijker naar voren treedt ( $p < 0.01$ ). Vervolgens analyseerden wij de items waarop het effect van chloorpromazine en oxyperetine volgens de uitgangshypothesen zou verschillen (tabel 3).

Tabel 3:

Gemiddelde verbeteringsscores op de items bij welke het therapeutisch effect van chloorpromazine en oxyperetine volgens de uitgangshypothesen zou verschillen

	verbeteringsscores		
	na 1 week	na 2 weken	na 3 weken
<b>waan</b>			
oxyperetinegroep	0.0	0.6*	0.9*
chloorpromazine-groep	> *	>	> *
	0.6*	1.0*	1.5*
<b>hallucinatie</b>			
oxyperetinegroep	0.0	0.3	0.3
chloorpromazine-groep	>	>	>
	0.1	0.4 <sup>o</sup>	0.7 <sup>o</sup>
<b>angstige gespannenheid (anxiety)</b>			
oxyperetinegroep	0.1	-0.3	0.1
chloorpromazine-groep	> *	> *	> *
	0.7*	0.9*	1.3*
<b>inertie**</b>			
oxyperetinegroep	0.3	0.7 <sup>o</sup>	1.3 <sup>o</sup>
chloorpromazine-groep	>	>	> <sup>o</sup>
	0.1	0.1	0.1
<b>hyperactiviteit</b>			
oxyperetinegroep	-0.2	-0.1	0.1
chloorpromazine-groep	>	>	>
	0.0	0.4	0.4

<sup>o</sup>  $p < 0.05$ ; \*  $p < 0.01$

\*\* In dit item werden samengevoegd de scores op de items hypomotiliteit en gebrek aan initiatief.

Op het item waan treedt onder invloed van beide middelen een significante verbetering op, maar in de chloorpromazinegroep eerder dan in de oxyperetinegroep. Verder geldt, dat in de eerste en derde behandelingsweek de verbetering na gebruik van chloorpromazine significant sterker is dan na gebruik van oxyperetine ( $p < 0.01$ ).

Op het item hallucinatie treedt alleen na chloorpromazine verbetering op. Het verschil in werking tussen beide neuroleptica kan overigens niet significant worden genoemd.

Angstige gespannenheid verbetert in de chloorpromazinegroep significant, vanaf de eerste week. Oxyperetine oefent hierop geen therapeutische werking uit. Het verschil in therapeutisch effect tussen beide middelen is statistisch significant ( $p < 0.01$ ).

De scores op de items hypomotiliteit en gebrek aan initiatief tezamen, blijken in de oxyperetinegroep significant te verbeteren, in de chloorpromazinegroep niet te verbeteren. In de derde week is het verschil in therapeutische werking tussen beide middelen significant ( $p < 0.05$ ).

Verhoogde activiteit neigt onder invloed van oxyperetine toe te nemen, onder invloed van chloorpromazine af te nemen. Significant zijn deze tendenties echter niet. De therapeutische werking van chloorpromazine is echter in de tweede week significant sterker dan van oxyperetine ( $p < 0.05$ ).

Wat betreft de extrapyramidale bijwerkingen verschilden beide middelen aanmerkelijk. In de chloorpromazinegroep vertoonden 10 van de 15 patienten hypokinetische of rigiditeitsverschijnselen en 2 van hen symptomen van dyskinetische aard. Hypokinetische verschijnselen werden in de oxyperetinegroep niet gezien, rigiditeit bij 2 patienten terwijl bij 3 patienten een vermoedelijke akathisie werd gediagnostiseerd (tabel 4). Er bestond echter onzekerheid of hier werkelijk sprake was van een extrapyramidale bewegingsstoornis of meer van motorische uitingen van psychische spanning.

Tabel 4:

Extrapyramidale verschijnselen in chloorpromazine- en oxyperetinegroep

	aantal patienten met extrapyramidale verschijnselen		
	chloorpromazinegroep	oxyperetinegroep	verschil
rigiditeit	7	2	$p < 0.05$
hypokinesie	10	0	$p < 0.01$
dyskinesie	2	3	n.s.

*Conclusies* — Uit de besproken gegevens trokken wij allereerst de conclusie dat, in overeenstemming met de *eerste uitgangshypothese*, de overall therapeutische werking van oxyperetine geringer is dan die van chloorpromazine. Dit verschil berust op twee factoren. In de eerste plaats was de invloed van oxyperetine op wanen geringer dan die van chloorpromazine. Hallucinaties werden door chloorpromazine gunstig beïnvloed, terwijl oxyperetine in dit opzicht geen effect sorteerde; dit verschil bereikte echter geen statistisch significant niveau. In de tweede plaats oefende oxyperetine op motorische onrust en angstige gespannenheid geen gunstige invloed uit; dit in tegenstelling tot de chloorpromazine. Oxyperetine bleek dergelijke verschijnselen zelfs te kunnen oproepen.

Van de *tweede hypothese*, volgens welke chloorpromazine en oxyperetine als sedativa gelijkwaardig zijn, maar oxyperetine superieur werd verondersteld wanneer er sprake is van verlies aan initiatief, werd het tweede lid bevestigd, het eerste niet. Chloorpromazine oefende ten aanzien van inertie geen therapeutische werking uit en lokte dit verschijnsel bij enkele patienten uit. Oxyperetine daarentegen ontpopte zich als een psychomotorische stimulans; het indu-

ceerde bij geen enkele patient inertie. Bij motorisch geremde, inerte patienten, resulteerde deze werking in verbetering van de klinische toestand, bij angstig geagiteerde patienten in verslechtering, door toename van het spanningsniveau.

Chloorpromazine, ten slotte, beïnvloedt het extrapyramidale systeem beduidend sterker dan oxyperetine hetgeen een bevestiging vormt van de *derde uitgangshypothese*.

Er bestaat behoefte aan neuroleptica die bij chronisch (recidiverende) psychosen met inertie, het aandriftsniveau verhogen, zonder psychotische gedachten en belevingen de reactiveren. Oxyperetine bezit deze combinatie van eigenschappen. Het moge dan geen krachtig antipsychoticum zijn, deze werking lijkt in het algemeen toch sterk genoeg om te voorkomen dat verhoging van het aandriftsniveau betaald wordt met toename van wanen en hallucinaties. Er is dan ook reden om oxyperetine in de bedoelde categorie patienten op ruimere schaal te beproeven. Deze constatering geeft dan tevens aan wat de praktische betekenis kan zijn van de researchlijn zoals die in deze studie werd gevolgd. Inzicht in de relatie tussen biochemisch en therapeutisch werkingsprofiel van neuroleptica zal de keuze van een adequaat middel vergemakkelijken. Adequaat is dat neurolepticum dat bij een bepaald psychotisch syndroom het grootste therapeutische rendement oplevert, met de minste ongewenste werkingen. Bovendien kan worden verwacht dat deze strategie een extra stimulans zal zijn om neuroleptica te ontwikkelen die min of meer selectief zijn in hun biochemische werking en daarmee hopelijk ook in hun therapeutische werking.

### Samenvatting en conclusies

Ik stelde vast, dat de resultaten van het biologische psychosenonderzoek tot nog toe onopvallend zijn geweest en dat het ontbreken van een researchstrategie hiertoe belangrijk heeft bijgedragen. Ik stelde voorts dat neuroleptica deze leemte kunnen opvullen: dat zij als kristallisatiepunt van werkhypothesen kunnen fungeren, geheel overeenkomstig de rol die antidepressiva bij het biologische depressieonderzoek vervullen. Ik heb hierbij de volgende redenering toegepast.

Neuroleptica zijn chemisch heterogeen. Niettemin stemmen zij op twee punten overeen. Psychopathologisch: zij sorteren een therapeutisch effect bij psychosen. Biochemisch: zij reduceren in de hersenen CA-erge transmissie. Dit roept op z'n minst 3 vragen op:

- 1 — wordt de CA-erge transmissie door neuroleptica ook bij de mens geblokkeerd;
- 2 — vertoont de psychotische patient tekenen van CA-erge hyperactiviteit;
- 3 — bestaat er verband tussen het biochemische en psychopathologische werkingsprofiel van neuroleptica?

Deze vragen vormen met elkaar een adequate researchstrategie. Althans, wij hebben ze als zodanig gebruikt. De voornaamste resultaten van het desbetreffende onderzoek zijn tot dusverre:

1 — De onderzochte neuroleptica — chloorpromazine, haloperidol en oxyperetine — beïnvloeden de centrale CA stofwisseling ook bij de mens en wel in een richting die op grond van gegevens uit dierexperimenten verwacht werd.

2 — Verhoogde turnover van DA in de hersenen komt bij psychosen voor, maar dit verschijnsel is niet zozeer gekoppeld aan 'echte' psychotische symptomen als waan en hallucinatie, als wel aan de factor motorische agitatie.

3 — Als eerste van een reeks studies werden chloorpromazine en oxyperetine vergelijkend onderzocht. Het eerste middel werd gekozen omdat het geacht wordt DA-erge én NA-erge transmissie te verminderen, het tweede omdat het meer selectief de NA-erge transmissie blokkeert. Op grond van dit biochemisch onderscheid werd een drietal hypothesen opgesteld over de te verwachten klinische verschillen. Deze hypothesen konden in grote lijnen worden bevestigd. Dit maakt het waarschijnlijk dat het biochemische werkingsprofiel van neuroleptica, beter dan hun chemische structuur, voorspellingen toelaat over hun klinisch werkingsprofiel.

Wij zoeken thans naar argumenten die het fundament van deze theorie verder kunnen versterken.

## Literatuur

- Andén, N. E., Corrodi, H., Fuxe, K., Effect of neuroleptic drugs on central catecholamine turnover assessed using tyrosine- and dopamine- $\beta$ -hydroxylase inhibitors. *J. Pharm. Pharmacol.* 24: 177, 1972.
- Andén, N. E., Butcher, S. G., Corrodi, H., Fuxe, K., Ungerstedt, U., Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. *Europ. J. Pharmacol.* 11: 303, 1970.
- Asberg, M., Bertilson, L., Tuck, D., Cronholm, B., Sjöqvist, F., Indolamine metabolites in the cerebrospinal fluid of depressed patients before and during treatment with nortriptyline. *Clin. Pharmacol. Therap.* 14: 277, 1973.
- Barbeau, A., Dopamine and mental function. In: *1-Dopa and behavior*. Ed. by S. Malitz, New York, Raven Press 1972.
- Barbeau, A., Role of dopamine in the nervous system. *Monogr. human Genet.* 6: 114, 1972.
- Clement-Cormier, Y. C., Keabian, J. W., Petzold, G. L., Greengard, P., Dopamine sensitive adenylate cyclase in mammalian brain: a possible site of action of antipsychotic drugs. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71: 1113, 1974.
- Hassler, R., Bak, I. J., Kim, J. S., Unterschiedliche Entleerung der Speicherorte für Noradrenalin, Dopamin und Serotonin als Wirkungsprinzip des Oxyperetins. *Der Nervenarzt* 41: 105, 1970.
- Hornykiewicz, O., Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol. Rev.* 18: 925, 1966.
- Karobath, M., Leitich, H., Antipsychotic drugs and dopamine-stimulated adenylate cyclase prepared from corpus striatum of rat brain. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71: 2915, 1974.
- Keabian, J. W., Petzold, G. L., Greengard, P., Dopamine sensitive adenylate cyclase in the caudate of rat brain and its similarity to the 'dopamine receptor'. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 69: 2145, 1972.
- Korf, J., Praag, H. M. van, Sebens, J. B., Effect of intravenously admini-



- strated probenecid in humans on the levels of 5-hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid and 3-methoxy-4-hydroxy-phenyl-glycol in cerebrospinal fluid. *Biochem. Pharmacol.* 20: 659, 1971.
- Maas, J. W., Fawcett, J. A., Dekirmenjian, H., Catecholamine metabolism, depressive illness and drug respons. *Arch. gen. Psychiat.* 26: 252, 1972.
- Miller, R. J., Horn, A. S., Iversen, L. L., The action of neuroleptic drugs in dopamine-stimulated adenosine cyclic 3', 5'-monophosphate in rat neostriatum and limbic fore brain. *Molec. Pharmacol.* 10: 759, 1974.
- Praag, H. M. van, Breetveld, J., Van Mesdag-Etty, H., Westerhuis, R., Schut, T., Pen, A., A controlled comparative study of fluphenazine and fluphenazine enanthate in acute and chronic psychotic patients. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 73: 165, 1970.
- Praag, H. M. van, New developments in the field of antidepressants. *Comments on Contemporary Psychiat.* 1: 63, 1971.
- Praag, H. M. van, Korf, J., Dols, L. C. W., Schut, T., A pilot study of the predictive value of the probenecid test in application of 5-hydroxytryptophan as antidepressant. *Psychopharmacologia* 25: 14, 1972.
- Praag, H. M. van, Korf, J., Schut, T., Cerebral monoamines and depression. An investigation into their correlation with the aid of the probenecid technique. *Arch. gen. Psychiat.* 28: 827, 1973.
- Praag, H. M. van, Burg, W. van den, Bos, E. R. H., Dols, L. C. W., 5-Hydroxytryptophan in combination with clomipramine in 'therapy-resistant' depression. *Psychopharmacologia* 38: 267, 1974.
- Praag, H. M. van, Neuroleptica als richtsnoer bij het biologisch onderzoek van psychotische stoornissen. In: *Psyche aan banden. Beschouwingen over biologische psychiatrie en psychofarmacologie.* H. M. van Praag, Erven Bohn, Amsterdam, 1974.
- Praag, H. M. van, Korf, J., Neuroleptics, catecholamines and psychotic disorders. A study of their interrelation. *Amer. J. Psychiat.* In press.
- Praag, H. M. van, Dols, L. C. W., Schut, T., Biochemical versus psychopathological action profile of neuroleptics. A comparative study of chlorpromazine and oxypertine in acute psychotic disorders. *Compr. Psychiat.* In press.
- Praag, H. M. van, Towards a biochemical typology of depression? *Pharmacopsychiat.* 7: 281, 1974.
- Rech, R. H., Borys, H. K., Moore, K. E., Alterations in behavior and brain catecholamine levels in rats treated with  $\alpha$ -methyltyrosine. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 153: 412, 1966.
- Rossum, J. M. van, The significance of dopamine receptor blockade for the action of neuroleptic drugs. In: *Neuropsychopharmacology.* Ed. by H. Brill, Excerpta Medica Foundation, Den Haag, 1967.
- Snyder, S. H., Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis. *Arch. gen. Psychiat.* 27: 169, 1972.