

## DE BETEKENIS VAN DE BIOCHEMIE VOOR DE PSYCHIATRIE

door Dr. H. J. VAN DER HELM

(uit het Provinciaal Ziekenhuis nabij Santpoort)

De betekenis van de biochemie voor de psychiatrie wil ik niet toelichten met een overzicht van de vele ups en downs, die biochemici en psychiaters samen reeds beleefd hebben bij het biochemisch onderzoek van patiënten met psychiatrische afwijkingen. Liever probeer ik U een inzicht te geven in de wijze waarop bepaalde problemen, welke mede voor de psychiatrie betekenis hebben, aangepakt kunnen worden door biochemische research. Allereerst wil ik beginnen het begrip moleculaire ziekte, dat ook voor het psychiatrisch denken van belang is, tegen de achtergrond van de moderne biochemie te plaatsen.

Bij moleculaire ziekten — de naam zegt het — gaat er op moleculair niveau in een orgaan iets fout. Een gedeelte van het intermediair metabolisme, dat bepaald wordt door een complexe relatie van velerlei moleculen, is verstoord. Dit kan zich bij die organen waarvoor dit gedeelte van de intermediairstofwisseling van belang is, in een onvoldoende functionele activiteit uiten. Deze verstoring kan het gevolg zijn van factoren als het ontbreken van vitamines, het aanwezig-zijn van zogenaamde antimetaboliëten of andere toxisch werkende invloeden.

Is de moleculaire ziekte erfelijk bepaald, dan spreekt men van een 'inborn error of metabolism' waarvan er ook in de psychiatrie verschillende bekend zijn. De hoop ook schizofrenie in deze klasse onder te kunnen brengen, is aanleiding geweest tot veel biochemisch onderzoek van lichaamsvochten van schizofrene patiënten.

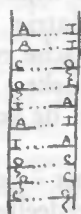
Bij het intermediair metabolisme moet men twee groepen chemische verbindingen uit elkaar houden; ten eerste de stoffen die omgezet worden: de 'metaboliëten', en de stoffen, die deze omzettingen mogelijk maken, de 'katalysatoren, de enzymen'. Deze enzymen zijn eiwitten, en het ligt voor de hand dat door beïnvloeding van de activiteiten van deze enzym-eiwitten tevens het intermediair-metabolisme gereguleerd kan worden.

Het intermediair-metabolisme hangt dus nauw samen met de synthese van eiwitten met enzym-eigenschappen.

Eiwitten bestaan uit lange moleculen, met als bouwstenen een twintigtal aminozuren, en de eigenschappen van een eiwit worden in eerste instantie bepaald door de volgorde waarin deze aminozuren in dat eiwit aan elkaar gebonden zijn. Voor een bepaald eiwit is deze volgorde dan ook constant. Men kan ook zeggen: het eiwit-molecule bezit een bepaalde hoeveelheid informatie, gecodeerd in een aminozuur-volgorde.

Bij een aantal inborn errors is aangetoond, dat er een storing in het intermediair-metabolisme aanwezig is, doordat een enzym of ander eiwit niet of verkeerd gevormd wordt. Verkeerd gevormd betekent in de eerste plaats een andere aminozuur-volgorde, dus dat het eiwit een veranderde informatie bezit. Vragen we ons af hoe dat kan, dan moeten we bedenken dat de eiwitsynthese genetisch gedetermineerd is; dit betekent dat genetisch vastligt welke aminozuren er bij de synthese van een bepaald eiwit in een be-

Desoxyribonucleïne zuur (DNA)



- A = adenine
- C = cytidine
- G = guanine
- T = Thymine

(RNA)  
In ribonucleïne zuur komt  
uracil voor in plaats van  
Thymine.

Fig. 1

paalde volgorde aan elkaar gekoppeld worden. De hiervoor benodigde informatie ligt op een chromosoom vast in het desoxyribonucleïnezuur (DNA). Ook dit is een macromolecuul, en hierin is de informatie gecodeerd in de volgorde van zogenaamde nucleotide basen: adenine, thymine, guanine en cytidine die aan een lange suikerfosfaatketen bevestigd zijn. (Fig. 1.) Deze basen worden op dezelfde wijze gebruikt als de letters van het alfabet, waar immers de informatie vastgelegd wordt door een lettervolgorde. De plaats waar de informatie aanwezig is, nodig voor de

— DNA  
~ boodschapper RNA

RNA-A<sub>4</sub>  
RNA-A<sub>3</sub>

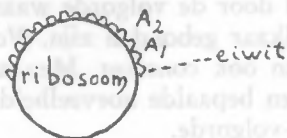


Fig. 2

vorming van een bepaalde aminozuurketen, noemen we een gen. Het verloop van de eiwitsynthese is schematisch weergegeven in fig. 2. De informatie van een klein stukje van de D N A-keten wordt overgegeven aan een kleiner ribonucleinezuur-molecuul, R N A, een molecuul, dat chemisch op D N A lijkt (het suikerbestanddeel is iets anders en thymine is vervangen door uracil). Deze kleine boodschapper, 'messenger R N A' genoemd, diffundeert uit de kern en hecht zich op een ribosoomketen en zorgt ervoor dat de, ook al weer aan kleine R N A-moleculen gebonden, aminozuren  $A_1 A_2 A_3$  etc. in de juiste volgorde aan elkaar bevestigd worden.

We moeten dit schema echter iets uitbreiden. Als we aannemen dat alle kernen als gevolg van het delingsproces dezelfde informatie bezitten, dan moet er een mechanisme zijn, dat zorgt dat een cel niet zijn gehele informatie laat werken, maar dat in elke celgroepering slechts de voor die groepering benodigde eiwitten worden gevormd. Het feit dat de lever een heel andere functie heeft dan de nier, hangt onder meer samen met een heel andere enzym-samenstelling. Ook worden niet op elk tijdstip dezelfde en dezelfde hoeveelheid enzymen gemaakt, getuige de overschakeling van foetaal op volwassen haemoglobine tijdens de ontwikkeling, en aan het feit dat de aanmaak van een aantal enzymen sterk te stimuleren is in sommige organen.

Als resultaat van uitvoerige studies aan micro-organismen is door Jacob en Monod het volgende schema opgesteld voor de regeling van de eiwitsynthese (fig. 3). De genen worden door een repres-

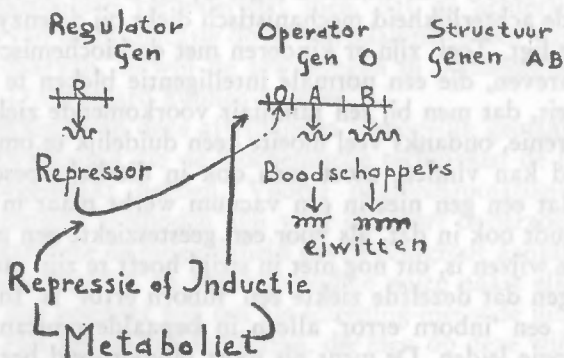


Fig. 3

sor, die onder invloed staat van een regulator-gen, geïnactiveerd. Deze repressor werkt in op een plaats niet ver van het structuurgen, het operator-gen, waardoor de vorming van het boodschapper-R N A verhinderd wordt. De repressor kan met metabolieten uit de omgeving reageren, met als gevolg repressie of inductie van de synthese van een bepaald eiwit. In één geval is vastgesteld, dat een dergelijke inductor een hormoon is. Verder kunnen langs deze

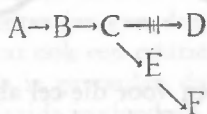
wijze enzymproducten de vorming van dat enzym remmen en substraten het enzym te voorschijn roepen. Bij micro-organismen staat redelijk vast, dat dit in grove trekken geschilderde mechanisme juist is.

De reden waarom ik — voor U misschien te uitgebreid — op de eiwitsynthese ingegaan ben, is, dat de pogingen de genetische code te breken het meest fascinerende biochemische werk is, dat momenteel verricht wordt en het biochemisch denken sterk beïnvloedt. Bezien we bijvoorbeeld een begrip als 'constitutie' in het licht van deze biochemische genetica, dan moeten we bedenken dat de doorwerking van een gen, reeds op moleculair niveau een compleet samenspel van genen en metabolieten (in de vorm van inductoren en corepressoren) is. Tijdens de prenatale ontwikkeling vindt een lang proces van veranderingen plaats, beginnend met een bepaalde genetische constellatie werkend in een bepaalde omgeving. Het eerste interactieproduct bepaalt dan weer de achtergrond voor de volgende stap van interactie met de omgeving. De metabole machinerie wordt behalve door genetische factoren ook door de omgevende cellen bepaald. Op welk punt van de ontwikkeling men de zaak bekijkt, nergens is een duidelijke grens te trekken tussen genetische en omgevingsfactoren. Een zelfde genetisch defect hoeft zich dus na een lange weg van interacties niet in een zelfde klinische symptomatologie te uiten. In dit verband moet de fenylketonurie genoemd worden, waar een nauw omschreven biochemische lesie bestaat als gevolg van een genetische afwijking, waarbij achterlijkheid regel is; dit houdt in dat de oorzaak van de achterlijkheid mechanistisch dicht bij de enzymatische blokkering ligt. Toch zijn er kinderen met de biochemische afwijking beschreven, die een normale intelligentie bleken te bezitten. Ook het feit, dat men bij een familiair voorkomende ziekte, zoals de schizofrenie, ondanks veel moeite geen duidelijk te omschrijven erfelijkheid kan vinden, moet men ook in dit licht beschouwen. Het feit dat een gen niet in een vacuum werkt maar in een omgeving, houdt ook in dat, als voor een geestesziekte een psychogenese aan te wijzen is, dit nog niet in strijd hoeft te zijn met andere aanwijzingen dat dezelfde ziekte een 'inborn error' is. In vele gevallen zal een 'inborn error' alleen in bepaalde omstandigheden tot pathologie leiden. De mens als soort bijvoorbeeld bezit de 'inborn error' geen vitamine C te kunnen maken, maar in een omgeving waar dit aanwezig is, is dit niet schadelijk. Het hele evolutieproces kan men trouwens bezien als een lange reeks van steeds weer opnieuw optredende 'inborn errors', die dank zij de omgeving konden voortbestaan, òf in deze omgeving een nadeel waren. Men moet aannemen, dat ook psychische factoren een veranderde omgeving kunnen scheppen waarin een bepaalde genetische factor tot pathologie leidt.

De grote individualiteit van de mens als gevolg van genetische factoren en de complexe interactie van deze factoren met de omgeving, is ook biochemisch duidelijk aantoonbaar. Deze individualiteit manifesteert zich onder meer in: orgaanvariabiliteit, in bloed- en urinesamenstelling, in endocrine activiteiten, in farmacologische reacties en in vitamine-behoeften.

Williams heeft erop gewezen, dat alleen al op grond van statistische normen, die we voor het begrip 'normaal' hanteren, elke normale mens een groot aantal biochemische afwijkingen bezit. Het zijn deze afwijkingen, die bepalen of de één in bepaalde omstandigheden ziek wordt en de ander niet. Tet illustratie: de metabole eigenaardigheid dat er kinderen zijn, die drie- tot viermaal meer vitamine B<sub>6</sub> nodig hebben dan de norm, maakt dat alleen deze kinderen op een bepaald dieet convulsies krijgen.

Terugkomend op de inborn errors. Bij een tekort aan een bepaald enzym, dat normaliter in de keten:



C in D omzet, zal men mogen verwachten:

1. dat C in overmaat aanwezig is en eventueel toxisch kan werken, òf dat C omgezet wordt in de metabolieten E en F etc., die normaliter niet in hoge concentraties voorkomen en die een toxische invloed kunnen hebben;
2. er gebrek ontstaat aan D.

Bij fenylketonurie veronderstelt men, dat de achterlijkheid het gevolg is van de intoxicatie door fenylalanine of een van de metabolieten daarvan, terwijl de afwijkingen in pigmentatie door gebrek aan D verklaard kunnen worden.

De ontdekking van deze afwijkingen is mogelijk gemaakt door de grote ontwikkeling die de biochemische technieken de laatste tien jaar doorgemaakt hebben. Vooral papierchromatografische en electroforetische methoden zijn voor dit soort onderzoekingen geschikt, daar deze de mogelijkheid geven een groot aantal verwante stoffen tegelijkertijd op vrij eenvoudige wijze naast elkaar te bepalen en dus geschikt zijn om als screening-methode uitgevoerd te worden. Het feit dat de resultaten, die men op deze wijze met het schizofrenie-onderzoek geboekt heeft, niet bevredigend geweest zijn, mag er mijns inziens niet toe leiden deze onderzoekingen niet voort te zetten met elke nieuwe methode die ter beschikking komt. Immers indien men voor een ziekte een genetische component mag aannemen, is de mogelijkheid groot dat deze zijn uitdrukking zal vinden in een afwijkende enzym-synthese, met als gevolg het bestaan van abnormale metabolieten, of metabolieten in abnormale hoeveelheden in het lichaam. Bovendien, is eenmaal een bioche-

mische abnormaliteit gevonden, dan is de correctie hiervan — althans theoretisch — soms zeer voor de hand liggend.

Enkele mogelijkheden ter correctie van inborn errors wil ik U niet onthouden, alhoewel ze vandaag nog in de science fiction-sfeer lijken te liggen.

Men heeft synthetisch boodschapper-RNA's kunnen maken. (Fig. 4.) Onder invloed van polyuracil b.v. bleek het mogelijk te

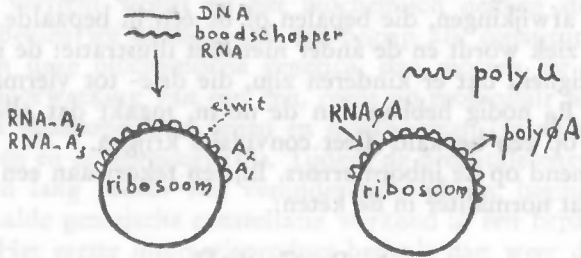


Fig. 4

zijn een cel te dwingen een voor die cel abnormaal eiwit te maken n.l. het polyfenylalanine. Zodra de genetische code gebroken is — d.w.z. dat men weet welke boodschapper bij een bepaald eiwit behoort — kan men zich voorstellen dat men een cel kan dwingen de gewenste eiwitten te maken door synthetische boodschappers toe te dienen. Misschien zal het lukken neo-proteïnen te maken, die zelfs betere enzymatische eigenschappen hebben dan de natuurlijk voorkomende enzymen.

Er ligt nog een andere mogelijkheid. Het is de laatste tijd gebleken, dat vele eiwitten en enzymen niet geheel uit dezelfde molecuulsoorten bestaan. Haemoglobine b.v. bestaat bij jonge kinderen voor een gedeelte uit foetaal haemoglobine, dat later verdwijnt. Bovendien bestaat er bij de mens nog het A<sub>2</sub>-haemoglobine, een minor component, die normaal slechts in kleine hoeveelheden voorkomt. Het moet niet uitgesloten geacht worden, dat men middels inductoren de slapende genen van foetale en minor-componenten — die niet door mutatie veranderd zijn — zal kunnen activeren en zo het enzymatische blok opheffen.

Ik hoop, dat ik op zijn minst aangetoond heb dat het mogelijk is, een theoretisch biochemisch verhaal over de eiwitsynthese als kapstok te gebruiken voor velerlei beschouwingen, die niet zonder belang zijn voor het medisch denken.

Als we nu biochemie en psychiatrie iets nauwer met elkaar in verband willen brengen, kunnen we ons in eerste instantie afvragen: op welke wijze kan men verbanden leggen tussen biochemie en gedrag? Enkele van deze mogelijkheden wil ik noemen.

Ten eerste door de werking op het stofwisselingsproces te bestu-

deren van stoffen (hallucinogenen, psychofarmaca) die het gedrag beïnvloeden. Op deze wijze kan men onderzoeken of er gedeelten van het intermediair metabolisme zijn, die voor normaal of abnormaal gedrag een bijzondere betekenis hebben. Een ander doel van dit soort onderzoekingen is: een betere basis te vinden voor de ontwikkeling van meer specifiek werkende psychofarmaca.

Voorts wordt belangrijk werk gedaan met het doel correlaties te vinden tussen metabole en fysiologische grootheden. Vooral het werk van McIllwain, die met een eenvoudige proefopstelling onderzoekt welke metabole factoren verbonden zijn met de elektrische activiteit van hersenweefsel, moet in dit verband worden genoemd.

Mede onder invloed van theorieën over een biochemische etiologie van de schizofrenie, zijn een aantal aminen in het centrum van de belangstelling komen te staan. Het is gebleken, dat verschillende van deze verbindingen, die deze sterke farmacologische effecten hebben, in vrij hoge concentraties in de hersenen aanwezig zijn. Bovendien zijn de concentraties van deze verbindingen regionaal sterk verschillend, iets wat ook een relatie met een specifieke functie suggereert. Bovendien is gevonden dat enkele psychofarmaca, zoals reserpine en iproniazide invloed op het metabolisme van enkele van deze aminen hebben. De pogingen correlaties te leggen tussen de concentraties van verschillende aminen in de hersenen en gedrag, hebben echter nogal wat moeilijkheden opgeleverd. Hiervoor zijn twee oorzaken aan te wijzen. Ten eerste, men heeft weinig aan verfijnde biochemische bepalingen als men de veranderingen in het gedrag in subjectieve termen beschrijft. Ten tweede, het lijkt niet onwaarschijnlijk dat, als de hoeveelheid van een bepaald amine in de hersenen iets met gedrag te maken heeft, dit op slechts zeer bepaalde plaatsen in de hersenen het geval is en men deze correlaties met analyses van gehele hersenen niet vindt. Experimenten waarbij met deze en andere moeilijkheden rekening wordt gehouden, worden thans op verschillende plaatsen uitgevoerd.

Een geheel andere mogelijkheid om correlaties te vinden tussen metabolisme en functie, is het fylogenetisch en ontogenetisch onderzoek.

Door onderzoek van het zich ontwikkelende cerebrum kan men trachten parallellen te vinden tussen het verschijnen van fysiologische, morfologische en gedragskarakteristieken enerzijds en het verschijnen van metabolieten en enzymen anderzijds.

Voorts kunnen we door gebruik van verschillende stoffen op verschillende punten van de ontwikkeling biochemische lesies aanbrengen en de invloed hiervan op verschillende functies bestuderen.

Tenslotte wil ik nog even ingaan op het probleem van het geheugen, dat mogelijk een biochemische component heeft. Het bestaan

van een geheugen impliceert het bestaan van een informatie verwerkend systeem. In de biochemie hebben we een inzicht gekregen in de wijze waarop een dergelijk systeem werkt. Er is verder niets op tegen om de erfelijkheid te beschouwen als het geheugen van de soort. Het ligt dus voor de hand om naar analogieën te zoeken met dit systeem. Een aantal experimenten wijst nu in de richting dat R N A iets te maken heeft met het ontstaan van een memory trace of engram.

Hydén werkte met uitgerepareerde gliacellen en neuronen en is er in geslaagd in deze uiterst kleine hoeveelheden materiaal een aantal kwantitatieve chemische bepalingen uit te voeren. Hij bepaalde onder meer de hoeveelheid R N A, de basesamenstelling van het R N A en het totaal eiwit in beide soorten cellen, voor en na stimulering. Het is gebleken, dat door stimulatie in een zenuwcel de hoeveelheid R N A en eiwit omhoog gaat, maar dat ook de base-samenstelling van het R N A verandert. Dit heeft een bepaalde betekenis als men bedenkt dat de eiwitsynthese verloopt volgens  $D N A \rightarrow R N A \rightarrow$  eiwit.

Er van uitgaande, dat R N A mogelijk een rol speelt bij het tot stand komen van een engram, probeerden Sporn en Dingman of het leerproces te beïnvloeden was door beïnvloeding van de R N A-synthese door in plaats van het normaal in R N A als base voorkomende guanine er radioactief gemerkt azaguanine in te smokkelen. In deze base zit het stikstof-atoom op de verkeerde plaats. Na 30 minuten bleek deze stof zijn grootste activiteit in de hersenen te hebben bereikt. De ratten bleken van tevoren geleerde doolhoftests nog goed te kunnen uitvoeren, maar bleken een nieuwe opgave veel slechter te kunnen leren. Hier bleek dus een verband te liggen tussen de R N A-synthese en een leerproces. Dan zijn er nog de proeven met Planaria, kleine wormen, die zich geheel kunnen regenereren als ze in tweeën gesneden worden. Men kan deze dieren een bepaalde doolhoftest leren. Traint men deze wormen op een bepaalde test en knipt men ze vervolgens door en laat men — het hoofdeinde zowel als het staarteinde — zich regenereren, dan blijken zowel de hoofdworm als de staartworm de test onthouden te hebben. Als men deze beide delen echter laat regenereren in een medium dat ribonuclease bevat, een enzym, dat R N A afbreekt, dan blijkt dat de hoofdworm onthouden heeft maar de staartworm niet. Er zijn dus een aantal aanwijzingen, dat R N A iets met het geheugenproces te maken heeft. Door Hydén is zelfs een mogelijk mechanisme voorgesteld, dat alleen al attractief is omdat het verschillende elementen bevat, die experimenteel toegankelijk zijn.

Alhoewel er over de wijze waarop de hersenen als informatie verwerkend orgaan functioneert nog niets vaststaat, zijn toch reeds klinische proefnemingen met R N A verricht. Positieve resultaten zijn gemeld door toediening van R N A bij geheugenstoornissen bij



ouderen. Het is bijzonder moeilijk om uit te maken hoe groot de waarde is, die men aan deze resultaten moet hechten. Waarnemingen echter waarbij bleek, dat RNA invloed heeft op het tot stand komen en de retentie van geconditioneerde reflexen, proeven die beter in de hand te houden zijn, vormen een rechtvaardiging voor de voortzetting van klinische experimenten.

Tenslotte enkele opmerkingen. Ook al vindt men duidelijke verbanden tussen metabole en psychische grootheden, dan blijft er nog een grote kloof bestaan tussen biochemie en de psychiatrie. Hoe een verandering in een enzymactiviteit of membraanpermeabiliteit uiteindelijk in psychologische grootheden vertaald wordt, zal voorlopig nog wel een raadsel blijven.

Ik hoop, dat ik door deze beschouwingen en voorbeelden de indruk heb kunnen geven, dat er voor de biochemie nog een groot arbeidsveld braak ligt dat van betekenis kan zijn voor de psychiatrie.

#### Summary

An outline is given of modern thoughts on protein synthesis. The significance of these concepts for medicine are discussed especially in relation to inborn errors and constitution.

#### Literatuur

- Zuckerlandl, E. and Pauling, L.: *Molecular Disease, Evolution and Genic Heterogeneity. in Horizons in Biochemistry*, Academic Press, New York, London 1962.
- Folch, J. Pi.: *Chemical Pathology of the Nervous System*, Pergamon Press Oxford, London, New York, Paris 1961.
- Fields, W. and Abbot, W.: *Information Storage and Nervous Control*, Charles C. Thomas Publisher, Springfield Illinois U.S.A.
- Williams, R. J.: *Biochemical Individuality*, John Wiley and Sons Inc.,