

Recente ontwikkelingen in de Biochemie van belang voor de Psychiatrie

door *H.J. van der Helm en P.A. Bolhuis*

.... it is probable that by the aid of chemistry many derangements of the brain and mind which are at present obscure, will become accurately definable' J.L.W. Thudichum (1884). *Chemical Constitution of the Brain.*

Inleiding

De neurochemie en in wijdere zin de neurobiologie houdt zich bezig met de studie van:

- de synthese en degradatie van grote moleculen, die de structurele integriteit van het zenuwstelsel handhaven,
- iongradiënten, die nodig zijn om de prikkelbaarheid van zenuwcellen mogelijk te maken,
- het mechanisme van de synaptische informatie-overdracht.

De kennis en inzichten van de neurobiologie hebben betrekking op de weefsels en functionele systemen van de hersenen. Deze weefsels en functionele systemen maken het mogelijk dat een organisme een voelend en participierend individu in de omringende wereld is. Toch blijft deze kennis grotendeels los staan van de hoofdstroom van psychiatrische kennis, die fenomenologisch van karakter is en de waar te nemen gedragingen beschrijft van individuen in persoonlijke en maatschappelijke relaties. Het blijkt moeilijk deze kennis kanalen te verbinden. De resultaten van de pogingen die hiertoe ondernomen zijn, wijzen er wel op dat er geen twee onafhankelijke werkelijkheden zijn; een neurologische en een fenomenologische werkelijkheid. In een lezenswaardig artikel 'Some neurophysiological aspects of individual behaviour' geeft Betz (1979) een overzicht van die biologische processen, die een voorwaarde zijn voor het tot stand komen van affect en die communicatie met de omliggende wereld mogelijk maken.

Moleculaire biologie

In het in 1963 geschreven artikel ('de betekenis van de biochemie voor de psychiatrie') is veel aandacht besteed aan een onderwerp, dat men thans tot het veld van de moleculaire biologie zou rekenen. Deze aandacht is om twee redenen begrijpelijk. Erfelijke stofwisse-

lingsgebreken ontstaan op dit niveau. Er zijn thans een 2000-tal erfelijke stofwisselingsgebreken beschreven waarvan het onderliggende defect bekend is. Een groot deel hiervan gaat gepaard met meer of minder ernstige neurologische en/of mentale stoornissen. Erfelijkheid berust op een biologisch geheugensysteem waarin de genetische informatie opgeslagen ligt in de vorm van een polynucleotide code die in respons op omgevingssignalen 'gelezen' kan worden en vertaald worden in eiwitsynthese. Waarom zou een zelfde systeem – met de nodige aanpassingen – ook niet werkzaam zijn in het centraal zenuwstelsel?

De basis van het in 1963 beschreven model voor de eiwitsynthese is onveranderd: een gen bestaat uit DNA en kan worden overgeschreven in de vorm van RNA (transcriptie) en het gevormde messenger-RNA wordt vertaald in een eiwit (translatie). Het model is sindsdien wel gecompliceerder geworden, vooral door de ontdekking van de zogenaamde intervening sequences in het RNA. Het overgeschreven RNA bevat gedeelten die niet coderen voor het bijbehorende eiwit (intervening sequences of introns) en door verwijdering van deze introns uit het RNA verkrijgt men het messenger-RNA. Welke rol de introns spelen in het proces van de eiwitsynthese is onduidelijk; wellicht zijn deze sequenties van belang voor de differentiatie van cellen. Een aanwijzing hiervoor is dat de introns alleen in eukaryoten worden aangetroffen. Een andere speculatie over de aard van deze sequenties luidt dat de introns een transcriptie van 'selfish DNA' zijn: een deel van het DNA heeft geen functie voor het organisme en bestaat slechts ter wille van zichzelf.

De suggestie dat een cel ertoe gebracht zou kunnen worden naar believen bepaalde eiwitten te produceren viel in 1963 nog onder de categorie science-fiction. Nu is er een hele lijst van proteïnen die gemaakt worden door cellen waarin recombinant-DNA is geïntroduceerd: een DNA-keten waarin een extra stuk DNA is ingebouwd wordt door deze cellen afgelezen en vertaald in eiwit. Voor sommige van de op deze manier gesynthetiseerde eiwitten is grotere commerciële belangstelling en een serie bedrijven houdt zich met deze manier van eiwitproductie bezig. Het recombinant-DNA wordt in het algemeen toegepast in prokaryote cellen zoals *E. Coli* en onder de geproduceerde eiwitten vallen o. a. insuline, somatostatine, interferon, groeihormoon en endorfines.

Naast de synthese in prokaryote cellen zijn ook interessante voordeelingen bij eukaryote organismen geboekt zoals de vorming van groeifactor na micro-injectie van het corresponderende DNA in eicellen van muizen. Bij deze experimenten wordt niet alleen het eiwit gesynthetiseerd maar wordt ook het fenotype – in casu het lichaamsgewicht van de opgroeiende muis – beïnvloed door het inbrengen van DNA.

Een tweede suggestie uit 1963 betrefte de mogelijkheid om door inductie een foetaal eiwit te laten produceren dat een defect eiwit uit het volwassen enzympakket zou kunnen vervangen. Als voorbeeld werd daarbij het foetaal hemoglobine genoemd, als remplaceant voor het gemuteerde hemoglobine bij sikkelcel-anemie.

Hoewel nog geen specifieke inductoren bekend zijn, is het in 1982 inderdaad gelukt om hemoglobine-F-synthese op te wekken bij patiënten met beta-thalassemie en sikkelcel-anemie. Deze synthese is echter nog gering en de risico's van de behandeling lijken niet onaanzienlijk.

Geheugen

De in 1964 zeer actuele experimenten over het verband tussen geheugen en RNA hebben de toets van de kritiek niet doorstaan. De pas ontdekte rol van RNA bij de eiwitsynthese inspireerde toentertijd tot diverse proefnemingen met RNA-synthetiserende en -degraderende systemen. Later bleken de waargenomen verschijnselen slechts verklaard te kunnen worden uit effecten van deze systemen op het gehele organisme. Speculaties over het geheugen relateren tegenwoordig het geheugen aan veranderingen in de synaptische membranen. Het korte-termijn-geheugen is een activiteit van bepaalde groepen neuronen en deze activiteit zou permanente verandering in de membraanweerstand opwekken indien zij voldoende lang wordt uitgeoefend. Experimentele ondersteuning voor deze ideeën is verkregen bij de zeeslak *Aplysia*, waaraan geconditioneerde reflexen kunnen worden bijgebracht (Kandel en Schwartz 1982, Levitan en Benson 1981).

Neurochemisch onderzoek van geheugenverlies sluit gedeeltelijk hierop aan. Bij de ziekte van Alzheimer wordt een vermindering van cholinerge neuronen gevonden in het bijzonder in de frontaal- en temporaalkwabben van de cerebrale cortex en in de hippocampus. Stimulatie van het cholinerge systeem lijkt echter weinig invloed op het ziekteverloop te hebben.

Een bijzonder interessante ontwikkeling met betrekking tot het geheugen is voortgekomen uit experimenten met Brattleboro-ratten die geen vasopressine kunnen synthetiseren en daardoor diabetes insipidus krijgen. Toediening van vasopressine blijkt een positief effect op de opslag van informatie en op het terugroepen van opgeslagen data. Een ander neuropeptide uit de hypofyse, namelijk het ACTH, heeft slechts op het terugroepen een gunstige invloed. Het onderzoek naar deze en aanverwante peptiden, waarbij zowel aan de verwante natuurlijke peptiden als aan synthetische analoga wordt gedacht, lijkt in toenemende mate perspectieven te bieden.

Neurotransmitters en modulators

Het is frappant, dat in 1963 nog een voordracht over de betekenis van de biochemie voor de psychiatrie gehouden kon worden waar het woord neurotransmitter niet in voorkomt. Er werd op gewezen dat een aantal aminen in vrij hoge concentraties in de hersenen aanwezig zijn en op het belangwekkende aspect dat een aantal psycho-actieve stoffen het metabolisme van deze aminen beïnvloeden. De studie van transmitters en hun receptoren is bijzonder relevant voor de psychiatrie. Momenteel zijn er een 40-tal waarschijnlijke

transmitters bekend. De biologische betekenis van deze transmitter-candidaten is niet steeds duidelijk. De variatie suggereert dat een soort van 'chemische codering' een even belangrijke rol in de communicatie zou kunnen spelen als de punt tot punt connecties in het neuronale netwerk en dat er dus meer aan synaptische transmissie vastzit dan alleen de signaaloverdracht.

Er bestaat thans weinig twijfel meer aan dat de monoamine transmitters voornamelijk functioneren in diffuse banen en grote aantallen cellen beïnvloeden. De snelle punt tot punt signalen worden voornamelijk door aminozuur transmitters verzorgd. Een van de opvallendste ontwikkelingen van de laatste jaren is geweest, dat twee schijnbaar verschillende besturingssystemen van lichaamsfuncties: de neuronale en de hormonale systemen, op een lijn zijn gebracht. Het is gebleken dat regulatoire peptiden, die zowel door zenuw als endocriene weefsels worden geproduceerd, kunnen werken als circulerende hormonen, locale regulatoren en neurotransmitters. Er zijn momenteel meer dan 15 regulatoire peptiden bekend die in de hersenen voorkomen, de hypothalamus is er bijzonder rijk aan. In het limbische systeem, het gebied in de hersenen dat het meest te maken heeft met emotie, geheugen en seksuele aandrif, komt ook een grote verscheidenheid van deze peptiden voor. Van de regulatoire peptiden hebben de endorphinen de grootste aandacht getrokken. Directe toediening van kleine hoeveelheden peptiden kan diverse gevolgen hebben voor het gedrag van onder meer analgesie (endorfinen); drinkgedrag (angiotensine II), locomotorische activiteit (substance P); vrouwelijk seksueel gedrag (lutotropine releasing hormone); verbeterde retentie van geleerde taken (vasopressine); modificatie van response op stimulerende farmaca zoals amfetamine (thyrotropine releasing hormone).

Neurotransmitters, modulators en psychiatrische ziekten

Bij een aantal psychiatrische aandoeningen beginnen verbanden met neurotransmitter-systemen duidelijk te worden.

– *Ziekte van Alzheimer* (Rossor 1982). Zoals vermeld is een verminderde cholinerge activiteit een consistente bevinding bij de ziekte van Alzheimer. De cholinerge hypothese heeft een nuttig uitgangspunt geschapen voor verder onderzoek van deze ziekte. Toediening van precursors van acetylcholine heeft echter geen therapeutisch succes gehad. Er is weinig bekend over veranderingen in neurotransmitter-systemen bij andere vormen van dementie.

– *Depressie* (Van Praag 1982). Er zijn sterke aanwijzingen, dat het centrale monoamine metabolisme bij patiënten met depressie gestoord kan zijn en dat deze veranderingen causaal zijn. De storingen schijnen vrij specifiek te zijn voor een groep patiënten met vitale depressieve symptomen.

– *Schizofrenie* (Snijder 1982). Verschillende neurotransmitter-systemen zijn onderzocht in betrekking tot schizofrenie. De meest consistente bevindingen hebben betrekking op farmaca die het dopamine systeem beïnvloeden. Alhoewel symptomen kunnen verer-

geren of verbeteren betekent dit nog niet dat een abnormaliteit van het dopaminesysteem aan de ziekte ten grondslag ligt. Het onderzoek op dit gebied is echter bijzonder productief geweest voor de ontwikkeling van nieuwe farmaca. Men mag hopen dat gelijksoortig werk met de meer recent ontdekte transmitters en modulators even productief zal zijn. Een Nederlandse groep onderzoekers heeft inmiddels gepubliceerd, dat het peptide des-tyrosine-gamma endorphine schizophrene symptomen vermindert.

– *Angst* (Braestrup 1982). Pathologische veranderingen in transmitter-systemen zijn bij angsttoestanden niet gevonden. Het meest significante werk is gedaan met anxiolytische stoffen. Onderzocht is op welke wijze ze transmitter-systemen beïnvloeden. De benzodiazepine groep van anxiolytica blijkt zijn werking uit te oefenen via een gamma aminoboterzuur/benzodiazepine receptor complex. De inhiberende werking van gamma aminoboterzuur wordt door binding van benzodiazepinen aan de receptor complex versterkt.

De komende jaren

Wat houdt de toekomst in voor een betere diagnose van psychiatrische ziekte, behandeling en preventie (Bloom 1982).

Vanuit biochemisch standpunt gezien staan we nog aan het eerste begin van een effectief samenspel van neurobiologie en de klinische psychiatrie. Slechts weinig van de nieuw ontdekte transmitters zijn in liquor en bloed van patiënten gemeten. Ook al kan men niet verwachten dat deze metingen ons direct veel kunnen leren over pathofysiologische transmitter gerelateerde processen, toch zouden ze ons kunnen helpen brede categorieën van ziekten onder te verdelen. Herkenning van klinisch niet herkenbare subtypen zou een studie van de aetiologie beter mogelijk maken. Echter zelfs als we pathologie op het moleculaire niveau herkend hebben zitten we nog met het probleem hoe moleculaire gebeurtenissen door regulatie van neuronale systemen vertaald kunnen worden in de integratieve werkingen van de hersenen. Het bestuderen van de cellulaire biologische processen die zich tussen neurotransmitter-receptoren en de gedragsresultaten afspelen is een taak van de komende jaren.

Literatuur

- Betz, B.J. (1979), Some neurophysiological aspect of individual behaviour. *Am. J. Psychiat.* 136, 1251-1256.
- Bloom, F.E. (1982), Neurotransmitters and CNS disease. The future. *Lancet* II, 1381-1385.
- Braestrup, C. (1982), Neurotransmitters and CNS disease. Anxiety. *Lancet* II, 1030-1034.
- Helm, H.J. van der (1964) De betekenis van de biochemie voor de psychiatrie, *Voordrachtenreeks* 6, 65-73.
- Kandel, E.R., Schwartz J.H. (1982), Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* 218, 433-443.
- Levitan, I.B., Benson, J.A. (1981), Neuronal oscillators in Aplysia: modulation by serotonin and cyclic AMP. *Trends in Neurol.Sci.*, Febr., 38-41.

- van Praag, H.M. (1982), Neurotransmitters and CNS disease. Depression. *Lancet* II, 1259-1264.
- Rossor, M.N. (1982), Neurotransmitters and CNS disease. Dementia. *Lancet* II, 1200-1204.
- Snyder, S.H. (1982), Neurotransmitters and CNS disease. Schizophrenia. *Lancet* II, 970-974.