

4-CHLOOR-AMFETAMINEN TOEVAL EN GERICHTHEID BIJ DE ONTWIKKELING VAN NIEUWE ANTIDEPRESSIVA

door H. M. VAN PRAAG*, J. KORF*, T. P. KITS*, F. VAN WOUDENBERG**, P. DIJKSTRA*** en T. SCHUT***

- I Antidepressiva en monoaminenstofwisseling: uitgangspunten van het onderzoek.
- II Beïnvloeden chloor-amfetaminen het overall metabolisme van 5-HT bij de mens?
- III Beschikt CMA over antidepressief vermogen?
- IV Is 4-CA qua antidepressieve potentie superieur aan CMA?
- V Beïnvloeden CMA en 4-CA het stemmingsleven selectief?
- VI Discussie en conclusies.
Samenvatting.

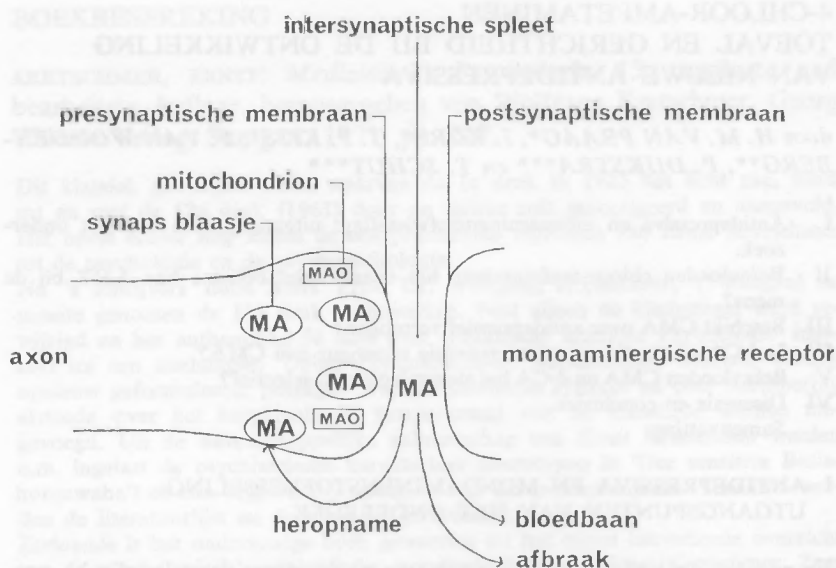
I ANTIDEPRESSIVA EN MONOAMINENSTOFWISSELING: UTGANGSPUNTEN VAN HET ONDERZOEK

Er zijn tot op heden twee groepen van antidepressiva: tricyclische verbindingen (prototype: imipramine (Tofranil)) en de monoamineoxidase (MAO) remmers o.m. fenelzine (Nardil)). Beide typen oefenen invloed uit op de stofwisseling van de centraal voorkomende monoaminen (MA): noradrenaline (NA), dopamine en serotonine (5-hydroxytryptamine = 5-HT), verbindingen die vermoedelijk betrokken zijn bij de prikkel-overdracht in centrale synapsen. (Overzicht o.m. bij VON BRÜCKE en HORNKYIEWICZ 1966; VAN PRAAG 1967). Antidepressiva van het eerste type belemmeren de passage van MA door de membraan van de zenuwcel en daarmee de opname van MA in de intraneuronale depots. Het tweede type antidepressiva remt het enzym MAO en daarmee de afbraak van MA binnen de zenuwcel. Ofschoon hun chemische structuur uiteenloopt en hun werkingsmechanisme verschilt, wordt het netto-effect van beide categorieën antidepressiva op de centrale MA stofwisseling geacht gelijk te zijn: een verhoging van de concentratie van 'vrije', dat wil zeggen niet in de depots opgenomen en daarmee fysiologisch actieve MA (fig. 1).

* Afd. Biologische Psychiatrie (hoofd: Prof. Dr. H. M. van Praag) van de Psychiatrische Universiteitskliniek (hoofd: Prof. Dr. W. K. van Dijk) te Groningen.

** Centraal Isotopen Laboratorium (hoofd: Dr. M. G. Woldring) van het Academisch Ziekenhuis te Groningen.

*** Afd. Klinische Psychologie (hoofd: Prof. Dr. P. E. Boeke) Rijks Universiteit te Groningen.

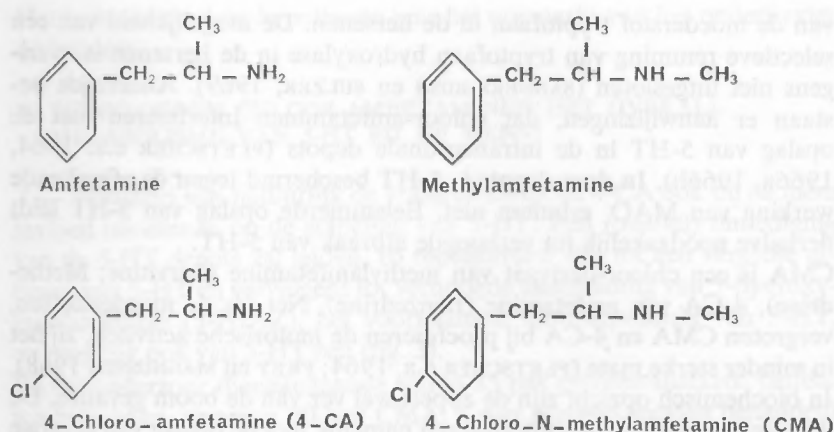


Figuur 1, Centrale synaps (schematisch). Na overdracht van de prikkel kan de transmittersubstantie — in casu een monoamine (MA) — in principe op 3 manieren verdwijnen: 1 - afbraak; 2 - diffusie naar de bloedbaan; 3 - heropname in de intraneuronale depots. Dit laatste mechanisme is kwantitatief het belangrijkste

De huidige antidepressiva hebben dus op zijn minst twee kenmerken gemeen: een heilzaam effect bij depressies — in het bijzonder bij vitale depressies — en MA potentiërend vermogen. Het vermoeden vatte post dat beide eigenschappen zouden kunnen samenhangen. Er bestaan dienaangaande verschillende hypothesen. De meest attractieve is wel die van CARLSSON e.m. (1969) waarin verondersteld wordt, dat het motorisch activerende effect van antidepressiva overwegend bepaald wordt door centrale NA potentiëring, het stemmingsverbeterende effect veeleer door centrale 5-HT potentiëring.

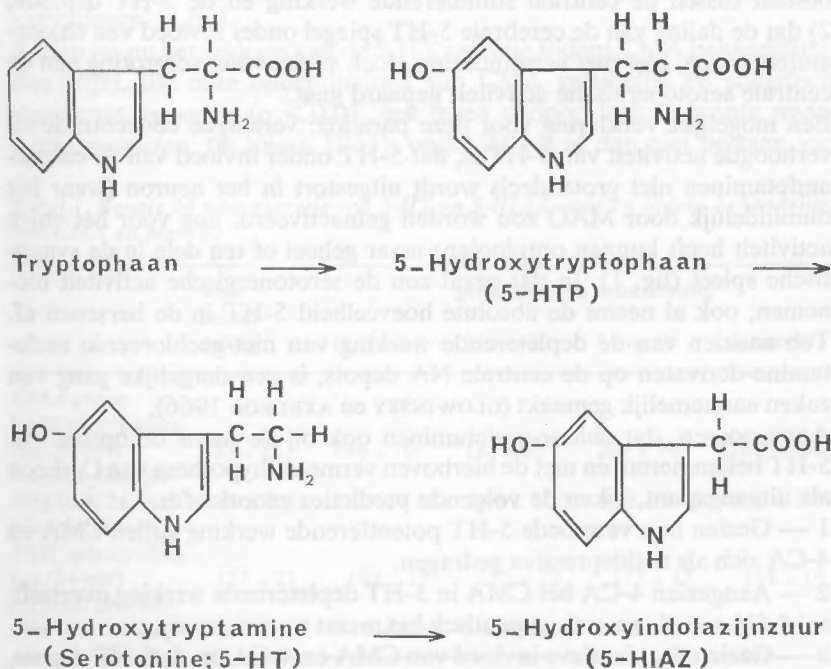
Verdere evaluatie van de MA hypothesen is in hoge mate afhankelijk van de ontwikkeling van farmaca die de MA stofwisseling selectief beïnvloeden: die interfereren óf met de centrale 5-HT stofwisseling, óf met die der centrale catecholaminen. De eerste farmaca die dit desideratum schenen te benaderen waren 4-chloro-N-methylamfetamine (CMA) en 4-chloro-amfetamine (4-CA), beide enkele jaren geleden ontwikkeld (fig. 2).

Zowel CMA als 4-CA verlagen in de hersenen van verschillende proefdieren de concentratie van 5-HT, zonder die van NA en dopamine noemenswaardig te beïnvloeden (PLETSCHER e.a. 1964; FULLER e.a. 1965). De daling is meer uitgesproken onder invloed van 4-CA dan na CMA (FULLER e.a. 1965). De verlaging van de 5-HT spiegel kan grosso modo twee oorzaken hebben: verminderde synthese van 5-HT en ver-



Figuur 2, Enige 4-chloor-amfetaminen en de moederstoffen

grote afbraak (fig. 3). Syntheseremming wordt door PLETSCHER e.a. (1964) onwaarschijnlijk geacht, aangezien CMA geen invloed bleek uit te oefenen op de 5-HT synthetiserende enzymen tryptofaan-hydroxylase (in de lever) en 5-hydroxytryptofaan decarboxylase, noch op de opname



Figuur 3, Stofwisseling van 5-HT (vereenvoudigd).

a = tryptofaan-hydroxylase; b = 5-HTP decarboxylase; c = monoamine oxidase

van de moederstof tryptofaan in de hersenen. De mogelijkheid van een selectieve remming van tryptofaan hydroxylase in de hersenen is overigens niet uitgesloten (SANDERS-BUSH en SULZER, 1969). Anderzijds bestaan er aanwijzingen, dat chloor-amfetaminen interfereren met de opslag van 5-HT in de intraneuronale depots (PLETSCHER e.a. 1964, 1966a, 1966b). In deze depots is 5-HT beschermd tegen de afbrekende werking van MAO, erbuiten niet. Belemmerde opslag van 5-HT leidt derhalve noodzakelijk tot verhoogde afbraak van 5-HT.

CMA is een chloor-derivaat van methylamfetamine (Pervitine; Methedrine), 4-CA van amfetamine (Benzedrine). Net als de moederstoffen, vergroten CMA en 4-CA bij proefdieren de motorische activiteit, zij het in minder sterke mate (PLETSCHER e.a. 1964; FREY en MAGNUSSEN 1968). In biochemisch opzicht zijn de appels wél ver van de boom gevallen. De 'klassieke' amfetaminen interfereren namelijk met de opslag van centrale catecholaminen en laten die van 5-HT ongemoeid (CARLSSON 1970). Voor de chloor-amfetaminen geldt grosso modo het omgekeerde.

De motorisch stimulerende werking van chloor-amfetaminen kan worden geremd door stoffen die de beschikbare hoeveelheid 5-HT in de hersenen verminderen, namelijk door cyproheptadine — een 5-HT antagonist — en door p-chlorofenylalanine, een remmer van de 5-HT synthese (FREY en MAGNUSSEN 1968). Dit roept het vermoeden op: 1) dat er verband bestaat tussen de centraal stimulerende werking en de 5-HT depletie; 2) dat de daling van de cerebrale 5-HT spiegel onder invloed van chloor-amfetaminen, niet met vermindering, doch veeleer met vergroting van de centrale serotonergische activiteit gepaard gaat.

Een mogelijke verklaring voor deze paradox: verlaagde concentratie en verhoogde activiteit van 5-HT is, dat 5-HT onder invloed van de chloor-amfetaminen niet grotendeels wordt uitgestort in het neuron (waar het onmiddellijk door MAO zou worden geïnactiveerd, nog vóór het enige activiteit heeft kunnen ontplooiën) maar geheel of ten dele in de synaptische spleet (fig. 1). In dat geval zou de serotonergische activiteit toenemen, ook al neemt de absolute hoeveelheid 5-HT in de hersenen af. Ten aanzien van de depleterende werking van niet-gechloreerde amfetamine-derivaten op de centrale NA depots, is een dergelijke gang van zaken aannemelijk gemaakt (GLOWINSKY en AXELROD 1966).

Aangenomen, dat chloor-amfetaminen ook bij de mens de opslag van 5-HT belemmeren, en met de hierboven vermelde hypothese van Carlsson als uitgangspunt, lijken de volgende predicties geoorloofd:

- 1 — Gezien hun vermoede 5-HT potentiërende werking zullen CMA en 4-CA zich als antidepressiva gedragen.
- 2 — Aangezien 4-CA het CMA in 5-HT depleterende werking overtreft, zal 4-CA van de twee therapeutisch het meest werkzaam zijn.
- 3 — Gezien de selectieve invloed van CMA en 4-CA op de 5-HT depots, zal hun invloed op de motoriek gering, die op de stemming derhalve min of meer selectief zijn.

Het toetsen van deze hypothesen was het oogmerk van het onderhavige onderzoek.

II BEINVLOEDEN CHLOOR-AMFETAMINEN HET OVERALL METABOLISME VAN 5-HT BIJ DE MENS?

1 — Prelabel was natuurlijk de vraag of CMA en 4-CA ook bij de mens invloed uitoefenen op de stapeling van 5-HT. Een (overall) ontlediging van de 5-HT depots zal leiden, zo redeneerden wij, tot een vergrote afbraak van 5-HT en vervolgens tot verhoogde uitscheiding van 5-hydroxy-indolazijnzuur (5-HIAZ), het voornaamste afbraakprodukt van 5-HT, en mogelijk ook van 5-HT zelf (fig. 3).

Bij het onderzoek dienaangaande waren 25 pas gehospitaliseerde patiënten betrokken, waarvan 20 met CMA, 5 met placebo werden behandeld (VAN PRAAG e.a. 1968). De CMA groep omvatte 16 depressieve en 4 niet-depressieve patiënten, de placebo groep uitsluitend depressieve patiënten. De dosering bedroeg 90 mg per dag en werd 4 weken voortgezet.

Voor en tijdens de behandelingsperiode werd tweemaal per week de renale 24 uren excretie van 5-HT en 5-HIAZ gemeten, aanvankelijk volgens OATES (1961) resp. UDENFRIEND e.a. (1958), later volgens de specifiekere door KORF e.a. (1969) ontwikkelde methoden. De proefpersonen gebruiken geen 5-HT houdende vruchten en bleven op de 'verzameldagen' in bed.

Bezien we nu het verloop van de 5-HT excretie tijdens CMA behandeling, dan blijkt, dat deze onder invloed van CMA geleidelijk en statistisch significant toeneemt ($p < 0.01$, test tegen verloop in k verwante waarnemingsreeksen, DE JONGE 1963); ongeacht het al dan niet bestaan van

Tabel 1, Renale 24 uren excretie van 5-HT en 5-HIAZ voor en tijdens behandeling met CMA en placebo

	voor behan- deling	gedurende de behandeling			
		1e week	2e week	3e week	4e week
<i>CMA groep</i>					
5-HT uitscheiding ($\mu\text{g}/24$ uur)	183 $\pm$ 82	196 $\pm$ 76	187 $\pm$ 95	207 $\pm$ 94	262 $\pm$ 108
5-HIAZ uitschei- ding (mg/24 uur)	4.40 $\pm$ 2.63	4.21 $\pm$ 1.62	4.48 $\pm$ 2.15	4.58 $\pm$ 2.13	5.64 $\pm$ 2.33
<i>placebo groep</i>					
5-HT uitscheiding ($\mu\text{g}/24$ uur)	175 $\pm$ 21	169 $\pm$ 19	165 $\pm$ 22	173 $\pm$ 17	161 $\pm$ 16
5-HIAZ uitschei- ding (mg/24 uur)	5.21 $\pm$ 1.78	5.75 $\pm$ 1.98	5.19 $\pm$ 2.01	5.02 $\pm$ 1.70	4.98 $\pm$ 1.95

* Opgegeven worden week gemiddelen $\pm$ S.A. Er waren geen significante verschillen in urine produktie in de verschillende fasen van het onderzoek

een depressie, ongeacht ook het resultaat van de behandeling. Ook de renale 5-HIAZ excretie neemt in deze periode toe; niet zeer uitgesproken doch statistisch toch net significant ($p < 0.05$), (tabel 1).

Bij een andere groep depressieve patiënten werd de invloed van 4-CA op de 5-HT en 5-HIAZ excretie onderzocht. Ook zonder invloed van dit farmacon neemt de uitscheiding van 5-HT en 5-HIAZ toe en wel in nagenoeg dezelfde mate als na CMA (VAN PRAAG e.a. 1970a).

Genoemde bevindingen zijn in overeenstemming met de veronderstelling dat CMA 5-HT vrijmaakt uit de depots.

2 — Onder invloed van CMA is de toename van de 5-HT excretie uitgesproken, die van 5-HIAZ relatief gering. Men moet dus wel aannemen, dat een gedeelte van het vrijgekomen 5-HT aan de werking van het MAO ontsnapt. Is dit, zo vroegen wij ons vervolgens af, het gevolg van een verminderde MAO activiteit? (VAN PRAAG e.a. 1968; VAN WOUTENBERG e.a. 1969). Deze mogelijkheid lag te meer voor de hand, omdat CMA bij dieren gebleken was een (zwakke) MAO remmer te zijn (PLETSCHER e.a. 1966a).

Als maatstaf voor de overall activiteit van MAO lieten wij gelden het percentage ^{14}C -5-HT dat wordt omgezet in ^{14}C -5-HIAZ. De 25 onder 1) genoemde proefpersonen werden éénmaal vóór de behandeling en éénmaal in de 4de week van de CMA behandeling i.v. belast met $13.3 \mu\text{Ci}$ 5-HT-2- ^{14}C (zijketen) opgelost in 8 ml fysiologisch zout. De proefpersonen verzamelden urine over twee opeenvolgende 8 uren perioden ná de belasting. In beide porties werd de totale hoeveelheid radioactiviteit gemeten en de hoeveelheid radioactiviteit gebonden aan 5-HT en 5-HIAZ. De meettechniek is elders uitvoerig beschreven (VAN PRAAG e.a. 1968; VAN WOUTENBERG e.a. 1970).

De renale opbrengst aan 'gemerkt' 5-HIAZ was tijdens CMA behandeling niet kleiner dan ervoor. Dit pleit tegen globale remming van de MAO activiteit. De vraag waarom een gedeelte van het vrijgemaakte 5-HT onveranderd wordt uitgescheiden, moet derhalve onbeantwoord blijven.

3 — Bij dieren wordt, zoals gezegd, de 5-HT synthese door chlooramfetaminen vermoedelijk niet geremd. Wij hebben ons tenslotte de vraag voorgelegd of dit ook voor de mens geldt (VAN PRAAG e.a. 1970a). De 5-HT synthese werd beoordeeld naar het vermogen 5-HT precursors, te weten: tryptofaan en 5-hydroxytryptofaan (5-HTP), om te zetten in 5-HT en 5-HIAZ (fig. 2). In concreto werden er twee belastingsproeven verricht. Bij de eerste proef werd oraal 10 g ongemerkt dl-tryptofaan toegediend, waarna de toename van de renale 5-HIAZ excretie in de hierop volgende 24 uur gemeten werd. Bij de tweede proef werd de proefpersoon i.v. belast met $8 \mu\text{C}$ 5-HTP (methyleen ^{14}C) opgelost in 8 ml fysiologisch zout. In de twee perioden van 8 uur volgend op de belasting werd urine verzameld en onderzocht op de totale hoeveelheid radioactiviteit en de hoeveelheden radioactiviteit gebonden aan 5-HT en 5-HIAZ.

Bij dit onderzoek waren 15 patiënten betrokken waarvan er 7 met CMA (90 mg dd) en 8 met 4-CA (75 mg dd) werden behandeld. De behandeling werd 4 weken voortgezet. Beide belastingsproeven werden éénmaal voor de behandeling verricht en éénmaal in de vierde behandelingsweek.

Ons bleek, dat de hoeveelheid ^{14}C 5-HTP die in ^{14}C 5-HT en ^{14}C 5-HIAZ wordt omgezet tijdens de behandeling niet afnam; de toename van de 5-HIAZ excretie na tryptofaan belasting evenmin. Wij achten het dan ook onwaarschijnlijk, dat chloor-amfetaminen bij de mens de synthese van 5-HT belemmeren.

Conclusie — Evenals bij proefdieren interfereren CMA en 4-CA bij de mens vermoedelijk met de opslag van 5-HT in de depots. Aanwijzingen voor remming van de synthese dan wel van de afbraak van 5-HT werden niet gevonden.

III BESCHIKT CMA OVER ANTIDEPRESSIEF VERMOGEN?

Aangezien CMA, toen wij dit onderzoek begonnen, nog nimmer bij de mens was toegepast, werd met een pilotonderzoek gestart. Om te beginnen werden enkele patiënten, onder nauwgezette controle op bijwerkingen, gedurende 4 weken met 10 mg CMA daags behandeld. De dosering werd vervolgens bij opeenvolgende patiënten geleidelijk opgevoerd totdat tenslotte een dagdosis van 90 mg bereikt werd. Op toxicologisch advies werd de dosering niet verder opgevoerd.

Vervolgens werden 41 patiënten in een open onderzoek gedurende 4 weken met deze laatste dosering behandeld (VAN PRAAG e.a. 1969). Bij dit pilot-onderzoek wil ik hier niet stilstaan. Genoeg zij, dat het de indruk vestigde dat CMA inderdaad beschikt over antidepressieve kwaliteiten. Deze bevinding vormde aanleiding voor een tweede onderzoek, waarin CMA, dubbel blind, met een placebo werd vergeleken (KITS en VAN PRAAG 1970). Dit onderzoek strekte zich uit over 50 kortelings gehospitaliseerde patiënten allen opgenomen in verband met depressieve verschijnselen. Tabel 2 vermeldt nadere bijzonderheden over de samenstelling van de groepen. De behandeling startte in de 2e week na opname en werd 4 weken voortgezet. De eerste week, waarin geen medicatie werd gegeven, diende als wash out periode voor eventueel eerder ontvangen medicatie. De dosering van CMA bedroeg 90 mg daags. Indien de patiënt bij het begin van de behandeling geagiteerd was, kreeg hij een combinatie van prominal en amytal als sedativum. Andere farmaca werden tijdens de onderzoeksperiode niet toegediend.

De patiënten werden gerubriceerd volgens twee gezichtspunten: verschijningsvorm en ontstaansvoorwaarde waaraan in het gegeven geval het grootste gewicht werd toegekend. In zake het klinische beeld werd een globaal onderscheid gemaakt in twee hoofdcategorieën: de groep van de vitale en die der personale depressies (VAN PRAAG 1965). Wat betreft de etiologie onderscheiden wij, zoals te doen gebruikelijk, 3 hoofd-

Tabel 2, Classificatie van de deelnemers aan het CMA/placebo onderzoek volgens leeftijd, geslacht, diagnose en aard van de medicatie

		totaal	vrouwen	mannen	gemiddelde leeftijd en spreiding
totaal		50	25	25	44 19 - 69
vitaal	CMA	8	4	4	47 20 - 66
	Placebo	8	5	3	45 22 - 69
persoonaal	CMA	18	9	9	40 19 - 68
	Placebo	16	7	9	42 21 - 61

categorieën: de in hoofdzaak hereditair (endogeen) bepaalde depressies; de groep voornamelijk bepaald door psychogene factoren (inclusief de neurotische en sociogene) en depressies die in relatie tot exogeen somatische factoren ontstaan.

De aard van de depressie, dat is haar vitale of personale karakter werd beoordeeld aan de hand van een gestructureerd standaard interview dat door de arts vóór de behandeling werd afgenomen (VAN PRAAG e.a. 1965). De ernst van de depressie werd beoordeeld aan de hand van een 5-punts beoordelingsschaal waarvan de items in tabel 3-7 vermeld staan (VAN PRAAG e.a. 1969). De 5 scoringsmogelijkheden (van -2 tot +2) voor de 6 verschillende items waren nauwkeurig omschreven. De schaal werd vóór de behandeling en wekelijks gedurende de behandeling ingevuld door drie zorgvuldig geïnstrueerde personen, onafhankelijk van elkaar: behandelend arts, 1e verpleegster van de afdeling en een 'onafhankelijk', dat is een niet bij de behandeling van de patiënt betrokken arts. Als beoordelings-instrumenten werden voorts nog toegepast: de zelfbeoordelingsschalen van Zung en Beck, een door ons ontwikkelde Q-sort (DIJKSTRA 1969) en reactietijd metingen. Alleen de uitkomsten van de 5-punts schaal zullen worden vermeld.

Van verbetering wordt gesproken, wanneer de scores -2, -1, +2 en +1 in de loop van de 4 weken behandeling significant in de richting van 0, is normaliteit, verschuiven. Om dit na te gaan werd de toets tegen verloop in k verwante waarnemingsreeksen toegepast (DE JONGE 1963). Tabel 3 vermeldt voor elk item en voor elk tijdstip waarop is gescoord de frequentie waarmee in de CMA groep door de 3 beoordelaars tezamen, de score 2 (+2 of -2) en de score 0 werd toegekend. Het blijkt, dat door alle drie beoordelaars voor alle beoordeelde symptomen in de loop van de behandeling geleidelijk aan minder vaak een 2 en vaker een 0 wordt gescoord. Uitgaande van een significantieniveau van 5% is de verbetering in alle gevallen statistisch significant, met uitzondering van de items

Tabel 3, Totaal aantal scores 2 en 0 gegeven door de 3 beoordelaars bij behandeling met CMA; toetsingsgrootheid *T* en overschrijdingskans *P* voor verpleegster (1), behandelend arts (2) en onafhankelijk arts (3)

item	score	voor behan- deling	1e week	2e week	3e week	4e week	T	P
stemming	2	22	14	11	7	6	$T_1 = 1.89$	,05
	0	6	16	15	21	24	$T_2 = 3.45$	,01
							$T_3 = 3.89$	,01
motoriek	2	2	3	0	0	0	$T_1 = 1.86$	,05
	0	28	33	44	47	44	$T_2 = 2.08$	,02
							$T_3 = 1.39$	N.S.
denken	2	2	2	1	0	0	$T_1 = 1.69$	,05
	0	32	42	44	49	57	$T_2 = 2.00$	,05
							$T_3 = 1.38$	N.S.
belangstelling werk en omgeving slaap	2	20	14	12	9	4	$T_1 = 2.22$	,02
	0	9	26	28	30	33	$T_2 = 4.55$	,01
							$T_3 = 2.63$	,01
eetlust	2	17	8	5	2	1	$T_1 = 1.65$	,05
	0	19	39	39	40	39	$T_2 = 3.43$	,01
							$T_3 = 2.86$	,01
eetlust	2	9	6	4	2	1	$T_1 = 2.68$	,01
	0	28	40	44	49	54	$T_2 = 4.13$	,01
							$T_3 = 1.50$	N.S.

Tabel 4, Totaal aantal scores 2 en 0 gegeven door de 3 beoordelaars bij behandeling met placebo; toetsingsgrootheid *T* en overschrijdingskans *P* voor verpleegster (1), behandelend arts (2) en onafhankelijk arts (3)

item	score	voor behan- deling	1e week	2e week	3e week	4e week	T	P
stemming	2	12	5	10	7	8	$T_1 = 0.67$	N.S.
	0	6	15	18	17	18	$T_2 = 2.31$	,05
							$T_3 = 1.98$	,05
motoriek	2	1	1	0	0	0	$T_1 = 0.36$	N.S.
	0	33	39	41	35	34	$T_2 = 1.12$	N.S.
							$T_3 = 1.51$	N.S.
denken	2	0	0	0	0	0	$T_1 = 0.91$	N.S.
	0	33	38	43	45	42	$T_2 = 0.97$	N.S.
							$T_3 = 1.22$	N.S.
belangstelling werk en omgeving slaap	2	8	4	4	6	5	$T_1 = 1.10$	N.S.
	0	15	24	30	30	27	$T_2 = 1.33$	N.S.
							$T_3 = 1.53$	N.S.
eetlust	2	15	7	3	2	2	$T_1 = 0.35$	N.S.
	0	25	36	35	32	36	$T_2 = 0.61$	N.S.
							$T_3 = 2.63$	,01
eetlust	2	2	1	1	1	1	$T_1 = 2.00$	,05
	0	38	47	48	51	54	$T_2 = 2.35$	,05
							$T_3 = 0.27$	N.S.

Tabel 5, Totaal aantal scores 2 en 0 gegeven door de 3 beoordelaars bij behandeling met CMA; toetsingsgrootheid T en overschrijdingskans P voor verpleegster (1), behandelend arts (2) en onafhankelijk arts (3)

item	score	voor behan- deling	1e week	2e week	3e week	4e week	T	P
stemming	2	14	7	6	1	2	T ₁ = 3.95	,01
	0	1	9	8	22	22	T ₂ = 3.28	,01
							T ₃ = 3.23	,01
motoriek	2	3	2	1	0	0	T ₁ = 1.46	N.S.
	0	15	25	26	30	33	T ₂ = 2.35	,01
							T ₃ = 2.43	,01
denken	2	8	2	1	1	0	T ₁ = 1.87	,05
	0	14	19	19	24	23	T ₂ = 1.49	N.S.
							T ₃ = 1.76	,05
belangstelling werk en omgeving slaap	2	20	15	3	1	1	T ₁ = 4.22	,01
	0	4	5	11	17	16	T ₂ = 3.09	,01
							T ₃ = 2.88	,01
	2	6	0	1	0	0	T ₁ = 0.96	N.S.
	0	16	23	26	27	26	T ₂ = 2.40	,01
							T ₃ = 1.22	N.S.
eetlust	2	11	4	4	3	2	T ₁ = 1.44	N.S.
	0	19	20	24	27	26	T ₂ = 1.06	N.S.
							T ₃ = 1.60	N.S.

Tabel 6, Totaal aantal scores 2 en 0 gegeven door de 3 beoordelaars bij behandeling met 4-CA; toetsingsgrootheid T en overschrijdingskans P voor verpleegster (1), behandelend arts (2) en onafhankelijk arts (3)

item	score	voor behan- deling	1e week	2e week	3e week	4e week	T	P
stemming	2	20	5	5	3	4	T ₁ = 4.64	,01
	0	0	8	19	30	33	T ₂ = 3.46	,01
							T ₃ = 4.72	,01
motoriek	2	0	0	0	0	0	T ₁ = 1.03	N.S.
	0	23	29	35	36	35	T ₂ = 1.54	N.S.
							T ₃ = 1.42	N.S.
denken	2	8	4	0	0	0	T ₁ = 2.45	,01
	0	16	24	27	34	38	T ₂ = 2.16	,02
							T ₃ = 3.25	,01
belangstelling werk en omgeving slaap	2	15	4	3	2	4	T ₁ = 3.38	,01
	0	4	9	22	32	32	T ₂ = 3.79	,01
							T ₃ = 4.03	,01
	2	13	2	0	0	0	T ₁ = 1.80	,05
	0	16	21	30	27	33	T ₂ = 2.78	,01
							T ₃ = 2.73	,01
eetlust	2	9	1	1	2	2	T ₁ = 1.96	,05
	0	24	25	31	33	36	T ₂ = 2.47	,01
							T ₃ = 1.06	N.S.

motoriek, denken en eetlust zoals deze door de 'onafhankelijk' arts werden gescoord. De uitkomsten in de placebogroep zijn in tabel 4 samengevat. Ten einde het verschil in verbetering tussen CMA en placebogroep te bepalen werd de tekentoets toegepast over alle items bij alle beoordelaars. De CMA groep bleek met een significantieniveau van 5% meer verbeterd te zijn dan de placebogroep.

Een verband tussen de etiologie en aard van de depressie enerzijds, en de mate van verbetering anderzijds kon niet worden aangetoond.

Bijwerkingen van betekenis werden niet waargenomen. Weinig frequent voorkomende klachten over hoofdpijn, gejaagdheid, misselijkheid en droge mond bleken gelijkmatig over placebo- en CMA groep verdeeld te zijn. Bloeddruk, bloedbeeld, lever- en nierfunctie vertoonden tijdens de behandeling geen systematische veranderingen.

Conclusie — De therapeutische werking van CMA bij depressieve patiënten is superieur aan die van een placebo. Therapeutische voorkeur voor een bepaalde syndromale of etiologische subcategorie van depressie werd niet vastgesteld. De bijwerkingen van dit farmacon zijn onbetekenend, terwijl de typische bijwerkingen van de niet-gechloreerde amfetamine-derivaten, zoals agitatie, slapeloosheid, anorexie, hypertensie, zogoed als geheel uitbleven.

IV IS 4-CA QUA ANTIDEPRESSIEVE POTENTIE SUPERIEUR AAN CMA?

Ter beantwoording van deze vraag werd bij 29 pas gehospitaliseerde depressieve patiënten een vergelijkend onderzoek verricht naar de antidepressieve kwaliteiten van CMA (90 mg daags) en 4-CA (75 mg daags) (VAN PRAAG e.a. 1970b). Over de plaatsing in CMA of 4-CA groep besliste het toeval. De medicatie werd 4 weken voortgezet. De proefopzet was strikt dubbel blind. Dit uitvoering van dit onderzoek en de bewerking van de resultaten geschieden op dezelfde wijze als bij het onder III beschreven CMA/placebo onderzoek. Qua leeftijd en geslacht der proefpersonen waren beide groepen equivalent.

Bij het verbreken van de code bleken 14 patiënten met CMA en 15 patiënten met 4-CA te zijn behandeld. In de tabellen 5 en 6 wordt voor de CMA resp. de 4-CA groep, het totale aantal 2 en 0 scores vermeld, dat door de 3 beoordelaars in de verschillende fasen van het onderzoek werd toegekend. Uit de gegevens vermeld in tabel 5 blijkt, dat volgens alle beoordelaars stemming en belangstelling in werk en omgeving onder invloed van CMA significant verbeteren, de eetlust daarentegen ongewijzigd blijft. Ten aanzien van de overige items liepen de drie beoordelingen uiteen. In de 4-CA groep (tabel 6) bestaat eenstemmigheid over de verbetering van stemming, denktempo, belangstelling in werk en omgeving en slaap. De scores op het item motoriek wijzigen zich niet. Over de eetlust lopen de oordelen uiteen.

Met behulp van de Mann-Whitney toets werd onderzocht of de verandering in scoring optredend tijdens de behandeling, in de CMA en 4-CA groep significant van elkaar verschillen. Het verschil werd voor elk item tweezijdig getoetst (tabel 7). Alleen door de verplegende werd voor het item slaap onder invloed van 4-CA meer verbetering geconstateerd dan onder invloed van CMA. Wat betreft de overige items wordt door geen van de beoordelaars een verschil gevonden tussen beide behandelingswijzen.

Tabel 7, Vergelijking van de verandering in scoring na 4 weken behandeling met CMA en met 4-CA; toetsingsgrootheid R en overschrijdingskansen P bij verpleegster (1), behandelend arts (2) en onafhankelijk arts (3)

item	toetsingsgrootheid	P
stemming	R ₁ = 184.5	N.S.
	R ₂ = 193.5	N.S.
	R ₃ = 187.5	N.S.
motoriek	R ₁ = 232.5	N.S.
	R ₂ = 222.5	N.S.
	R ₃ = 240.5	N.S.
denken	R ₁ = 200.5	N.S.
	R ₂ = 199.0	N.S.
	R ₃ = 172.0	N.S.
belangstelling werk en omgeving	R ₁ = 209.0	N.S.
	R ₂ = 184.5	N.S.
	R ₃ = 203.5	N.S.
slaap	R ₁ = 161.0	N.S.
	R ₂ = 221.5	N.S.
	R ₃ = 185.5	N.S.
eetlust	R ₁ = 207.5	N.S.
	R ₂ = 185.5	N.S.
	R ₃ = 217.0	N.S.

Bij een vergelijkend onderzoek van twee farmaca doet zich steeds de vraag voor, of al dan niet gevonden verschillen in behandelingsresultaat een gevolg zijn van het verschil in behandelingswijze, dan wel ontstaan doordat de uitgangsgegevens verschillen. Bij vergelijking van de verdeling van de score's 0, (+ of -) 1 en (+ of -) 2 over de CMA en de 4-CA groep blijkt, bij toepassing van de chi-kwadraat toets, dat vóór de behandeling voor geen van de items een significant verschil kon worden aangetoond. Dit houdt in, dat de patiënten uit de CMA groep voor elk van de 6 items, volgens alle drie beoordelaars, eenzelfde verdeling in niet, weinig of ernstig gestoord te zien gaven als de patiënten uit de 4-CA groep. Het lijkt derhalve onwaarschijnlijk, dat de uitkomsten van het CMA/4-CA onderzoek beïnvloed zijn door een verschil in ernst van gestoord zijn tussen de beide groepen voor de behandeling.

Conclusie — CMA en 4-CA betoonden zich beiden werkzaam bij depressies. Een verschil in therapeutische potentie werd niet vastgesteld. Even-

min voorkeur voor een bepaalde syndromale of etiologische categorie. De uitkomsten zijn niet beïnvloed door verschillen in samenstelling van de twee groepen. Bijwerkingen waren onbeduidend en noopten in geen enkel geval tot staken van de medicatie.

V BEÏNVLOEDEN CMA EN 4-CA HET STEMMINGSLEVEN SELECTIEF?

In de CMA groep verbeterde de motorische status volgens 2 van de 3 beoordelaars significant (tabel 5); in de 4-CA groep bleven, volgens alle beoordelaars wijzigingen in de motoriek uit (tabel 6). Bij de interpretatie van deze gegevens dient men rekening te houden met het volgende. Wanneer er vóór de behandeling bij een bepaald item vaker een 0 (is normaal) en minder vaak een 1 (is matig) of een 2 (is sterk gestoord) wordt gescoord, dan zal de mogelijkheid tot score verandering van 2 naar 1 of 0 of van 1 naar 0 ook relatief kleiner zijn. Welnu, voegen we CMA en 4-CA groep tezamen dan blijkt, bij toepassing van de chi-kwadraat toets, dat bij het item motoriek de verdeling van scores significant verschilt van die bij elk der andere items ($p < 0.01$), en wel in dien zin dat ten aanzien van de motoriek relatief weinig scores 2 voorkomen en relatief veel scores 0. Derhalve zou de conclusie, dat chloor-amfetaminen de motoriek niet of slechts zwak stimuleren niet gerechtvaardigd zijn.

Conclusie — Er werden geen doorslaggevende argumenten gevonden dat chloor-amfetaminen de motoriek slechts weinig, het stemmingsleven derhalve min of meer selectief zouden beïnvloeden.

VI DISCUSSIE EN CONCLUSIES

1 — De aanleiding tot dit onderzoek was tweeledig. Eén stimulans was de ontwikkeling van enige 4-gechloreerde amfetamine-derivaten met selectieve invloed op de cerebrale 5-HT stofwisseling. De tweede werd gevormd door de hypothese van Carlsson c.s., volgens welke het stemmingsverbeterende effect van antidepressiva overwegend bepaald wordt door centrale 5-HT potentiëring, hun motorisch activerende werking meer door NA potentiëring.

Op grond van hun biochemische eigenschappen werd voorspeld dat CMA en 4-CA antidepressieve kwaliteiten zouden bezitten. Wij namen hierbij aan, dat het effect van beide stoffen op de 5-HT stofwisseling bij de mens gelijk zou zijn aan dat wat bij het dier was vastgesteld. Ons onderzoek bevestigde zowel de premisse als de predictie. Er zijn aanwijzingen dat CMA en 4-CA ook bij de mens de opslag van 5-HT belemmeren, terwijl zij tevens over antidepressieve kwaliteiten bleken te beschikken. Hun effect wijkt af van dat van de niet-gechloreerde amfetamine-derivaten, gelijkt veeleer op dat van de echte antipressiva. Inmiddels toonden VERSTER en VAN PRAAG (1970) aan dat CMA zich ook bij normale proefpersonen anders gedraagt dan de moederstof methyldamfetamine.

Wij neigen er toe deze gegevens te beschouwen als steun voor de hypothese volgens welke de therapeutische werking van antidepressiva verband houdt met hun vermogen de hoeveelheid functioneel actief 5-HT in de hersenen te vergroten.

De beide andere predicties die werden getoetst konden niet worden bevestigd. 4-CA bleek niet, zoals verwacht, qua antidepressieve potentie superieur te zijn aan CMA. Hieraan dient te worden toegevoegd, dat beide verbindingen qua invloed op de 5-HT en 5-HIAZ excretie bij de mens nagenoeg equipotent zijn (VAN PRAAG e.a. 1970a). In de hersenen van ratten overreft 4-CA het CMA in 5-HT depleterend vermogen (FULLER e.a. 1965). Het kan zijn dat dit verschil tussen de uitkomsten bij mens en dier berust op soortspecificiteit. Een tweede mogelijkheid is, dat het onderscheid in 5-HT depleterend vermogen tussen CMA en 4-CA exclusief is voor het centrale zenuwstelsel. Gezien de kleine omvang van de centrale 5-HT pool in vergelijking tot de perifere, zullen studies gericht op de overall stofwisseling van 5-HT het verschil tussen CMA en 4-CA dan niet aan het licht brengen.

Wat betreft de tweede predictie: wij konden niet aantonen dat chloor-amfetaminen de motoriek weinig, de stemming derhalve selectief beïnvloeden. Hieraan dient te worden toegevoegd, dat de samenstelling van de onderzochte groepen voor het toetsen van deze hypothese weinig geschikt was, aangezien motorische remming er slechts sporadisch in was vertegenwoordigd. Het zou dan ook de moeite lonen chloor-amfetaminen en antidepressiva waarvan bekend is dat zij relatief sterk activeren — zoals de gedesmethylde verbindingen uit de tricyclische reeks — te vergelijken in een groep depressieve patiënten bij wie motorische remming op de voorgrond staat.

2 — CMA en 4-CA werden (nog) niet vergelijkend onderzocht ten opzichte van de thans gangbare antidepressiva zoals imipramine (Tofranil) en amitriptyline (Tryptizol). Onze indruk is, dat zij hieraan zeker niet superieur zijn. Wij bestempelen CMA en 4-CA voorlopig dan ook niet als aanwinsten in therapeutische zin. Dit te onderzoeken was ook niet ons oogmerk. Beide verbindingen hebben de functie vervuld van onderzoeksinstrument, van hulpmiddel waarmee wij getracht hebben een bepaalde psychofarmacologische hypothese te verifiëren.

3 — Beide hoofdgroepen van antidepressiva — MAO remmers en tricyclische verbindingen — waren zuivere toevalsontdekkingen. Men mag er niet op hopen, dat het toeval ons zo gunstig gezind blijft. De monoaminen hypothesen nu, kunnen aan het onderzoek naar antidepressiva met krachtiger en meer selectieve werking dan de bestaande, richting verschaffen, dat wil zeggen het uitlichten boven het niveau van de zuivere empirie. Daarom is de betekenis van deze hypothesen groot, ook al is het waarschijnlijk dat zij van de werkelijke gang van zaken een al te simplistische voorstelling geven.

SAMENVATTING

Het therapeutische effect van antidepressiva pleegt in verband gebracht te worden met hun vermogen de hoeveelheden functioneel actief 5-hydroxytryptamine (5-HT) en/of noradrenaline in de hersenen te vergroten. Door de ontwikkeling van enige verbindingen met selectieve invloed op de centrale 5-HT stofwisseling — te weten p-chloro-N-methylamfetamine (CMA) en p-chloro-amfetamine (4-CA) — werd het mogelijk deze hypothese nader te evalueren. Allereerst werd de invloed onderzocht van CMA en 4-CA op de 5-HT stofwisseling bij de mens. Op grond van hun biochemische werkzaamheid werden de volgende voorspellingen gedaan en vervolgens getoetst: 1) CMA en 4-CA zijn antidepressiva. 2) De antidepressieve potentie van 4-CA overtreft die van CMA. 3) CMA en 4-CA beïnvloeden de motoriek maar weinig, zijn derhalve selectieve stemmingsverbeteraars. De eerste predictie werd bevestigd; de beide anderen niet. De mogelijke oorzaken hiervan worden besproken en wegen voor verder onderzoek aangegeven. Er wordt tenslotte op gewezen dat de monoaminenhypothese in zake het werkingsmechanisme van antidepressiva, de mogelijkheid openen het onderzoek naar nieuwe antidepressiva meer richting te verschaffen en uit te lichten boven het niveau van de zuivere empirie.

SUMMARY

The therapeutic effect of antidepressants is customarily related to their ability to enlarge the amounts of functionally active 5-hydroxytryptamine (5-HT) and/or noradrenaline (NA) in the brain. A further evaluation of this hypothesis has become possible with the development of some compounds with a selective effect on the central 5-HT metabolism, namely: p-chloro-N-methylamphetamine (CMA) and p-chloro-amphetamine (4-CA). To begin with, we studied the influence of CMA and 4-CA on the human 5-HT metabolism. On the basis of their biochemical activity, the following predictions were made and tested: 1) CMA and 4-CA are antidepressants. 2) The antidepressant potency of 4-CA exceeds that of CMA. 3) CMA and 4-CA exert little influence on motor activity, and are therefore selective mood improvers. The first prediction was confirmed; the other two predictions were not. The possible causes of these results are discussed, and avenues of further investigation outlined. It is finally pointed out that the monoamine hypotheses on the mechanism of action of antidepressants make it possible to set a trend for the search for new antidepressants, and to elevate this research above the purely empirical level.

LITERATUUR

- | | |
|--|---|
| Brücke, F. Th. von und
Hornykiewicz, O. | 1966 <i>Pharmakologie der Psychopharmaca</i> . Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. |
| Carlsson, A., Corrodi, H.,
Fuxe, K. and Hökfelt, T. | 1969 'Effect of antidepressant drugs in the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- β -ethyl metatyramine'. <i>Europ. J. Pharmacol.</i> 5: 357. |
| Carlsson, A. | 1970 'Amphetamine and brain catecholamines'. In: |

- Dijkstra, P.
1969 'Some methods of measuring changes in the behaviour of depressive patients'. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 72: 219.
- Frey, H. H. and Magnussen, M. P.
1968 'Different central mediation of the stimulant effects of amphetamine and its p-chloro analogue'. *Biochem. Pharmacol.* 17: 1299.
- Fuller, R. W., Hines, C. W. and Mills, J.
1965 'Lowering of brain serotonin level by chlor-amphetamines'. *Biochem. Pharmacol.* 14: 483.
- Glowinski, J. and Axelrod, J.
1966 'Effect of drugs on the disposition of H³-nor-epinephrine in the rat brain'. *Pharmacol. Rev.* 18: 775.
- Kits, T. P. and Praag, H. M. van
In press 'A controlled investigation of the antidepressive properties of p-chloro-N-methylamphetamine, a compound with selective influence on the metabolism of 5-hydroxytryptamine'. *Acta Psychiat. Scand.*
- Korf, J.
1969 'The determination of 5-hydroxytryptamine in human urine'. *Clin. Chim. Acta* 23: 483.
- Korf, J. and Valkenburgh-Sikkema, T.
1969 'Fluorimetric determination of 5-hydroxyindole-acetic acid in human urine and cerebrospinal fluid'. *Clin. Chim. Acta* 26: 301.
- Oates, J. A.
1961 In: *Methods in medical research*. Chicago.
- Pletscher, A., Bartholini, G., Bruderer, H., Burkard, W. P. and Gey, K. F.
1964 'Chlorinated arylalkylamines affecting the cerebral metabolism of 5-hydroxytryptamine'. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 145: 344.
- Pletscher, A., Bartholini, G., Prada, M. da, Burkard, W. P., Bartholini, G., Steiner, F. A., Bruderer, H. and Bigler, F.
1966a 'Aralkylamines with different effects on the metabolism of aromatic monoamines'. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 154: 64.
- Pletscher, A., Bartholini, G. and Prada, M. da
1966b 'Metabolism of monoamines by blood platelets and relation to 5-hydroxytryptamine liberation'. In: *Mechanisms of release of biogenic amines*. London.
- Praag, H. M. van, Uleman, A. M. and Spitz, J. C.
1965 'The vital syndrome interview. A structured standard interview for the recognition and registration of the vital depressive symptom complex'. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 68: 329.
- Praag, H. M. van
1967 'Antidepressants, catecholamines and 5-hydroxy-indoles. Trends towards a more specific research in the field of antidepressants'. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 70: 219.
- Praag, H. M. van, Korf, J., Woudenberg, F. van and Kits, T. P.
1968 'Influencing the human indoleamine metabolism by means of a chlorinated amphetamine derivative with antidepressive effect (p-chloro-N-methylamphetamine)'. *Psychopharmacologia* 13: 145.
- Praag, H. M. van, Kits, T. P., Schut, T. and Dijkstra, P.
1969 'An attempt at indirect evaluation of the noradrenaline hypothesis. Results of a pilot study of the antidepressive qualities of p-chloro-N-methylamphetamine'. *Behavioral Neuropsychiatry* 1: 57.
- Praag, H. M. van, Korf, J. and
1970a In press 'Investigation into the possible influence of 4-chlorinated amphetamine derivatives on the

- Woudenberg, F. van
 Praag, H. M. van,
 Schut, T., Bosma, E. S.
 and Bergh, R. van der
 Sanders-Bush, E. and
 Sulser, F.
 Udenfriend, S.,
 Weissbach, H. and
 Brodie, B. B.
 Verster, J. and
 Praag, H. M. van
 Woudenberg, F. van,
 Wiegman, T.,
 Praag, H. M. van
 and Korf, J.
- 5-hydroxytryptamine synthesis in human beings'. *Psychopharmacologia*.
 1970b In press 'A comparative investigation of the therapeutic effect of some 4-chlorinated amphetamine derivatives in depressive patients'. *Psychopharmacologia*.
 1969 'On the mechanism of action of p-chloro-amphetamine'. *Pharmacologist* 11: 258.
 1958 In: *Methods of biochemical analysis*. New York.
 1970 'A comparative investigation of amphetamine and p-chloro-N-methylamphetamine in normal test persons'. *Pharmacopsychiat.* 3: 239.
 1970 'Investigation of the influence of p-chloro-N-methylamphetamine on the human metabolism of 5-hydroxytryptamine with high voltage electrophoresis and liquid scintillation counting'. *Clin. Chim. Acta* 27: 313.

VERANTWOORDING

In dit nummer is ruimte gegeven aan de farmacopsychiatrie. Gebundeld zijn een drietal oorspronkelijke artikelen, studies gewijd aan resp. 4-Chloor-amfetaminen, het Benperidol en het Fluspirilene.