

# Over de traag optredende en langdurende effecten van de psychofarmaca; een aanleiding tot synergetisch denken Enige praktische richtlijnen

door L. G. J. Deimann\*

## Gedrag: een coöperatief verschijnsel

Menselijk gedrag berust op de werking en de samenwerking van zeer veel systemen. Ik noem slechts de neuroreceptoren, de neuronen, het limbisch systeem, de driftmatige impulsen, het geheugen, de intelligentie, de voedingsgewoonte, de huwelijksrelatie, het ras, het beroep, de woonomgeving, enzovoort. Al deze deelsystemen of microsystemen vormen te zamen een zeer ingewikkeld macrosysteem dat de gehele mens omvat. Het gedrag van een mens is het totaal aan eigenschappen van dat macrosysteem. Kennis van deze eigenschappen kan niet of slechts ten dele worden afgeleid uit kennis van de eigenschappen van de microsystemen omdat de eigenschappen van het macrosysteem in aanzienlijke mate mede worden bepaald door de wisselwerkingen tussen die microsystemen: het geheel is méér en anders dan de som van de delen. Daarom is gedrag een coöperatief verschijnsel (Haken e.a., 1973).

## Gedrag: een onderwerp voor de synergetica

De synergetica handelt over coöperatieve verschijnselen in multi-component systemen (Haken, 1973a). Gedrag voldoet aan deze omschrijving. Het behoort om die reden tot het studiegebied van deze nieuwe discipline. Het eerste fundamentele synergetische begrip is de *order-parameter* (Haken, 1973b en c): een grootheid die informeert over de mate van ordening binnen het macrosysteem. Het tweede basisbegrip is de *tijdconstante van een eigenschap*: de tijd die nodig is voor het bewerkstelligen van een merkbare verandering van die eigenschap. De order-parameter is meestal een macroscopische variabele – d.w.z. een eigenschap van het macrosysteem – met een betrekkelijk grote tijdconstante. Volgens Haken (1973b) is het vinden van de juiste order-parameters voor biologische macrosystemen een moeilijke opgave. Nochtans zijn voor

---

\* Schrijver is als farmacochemicus verbonden aan het psychiatrisch ziekenhuis 'Huize Padua', Kluisstraat 2 te Boekel (geneesheer-directeur: F. H. Kroon).

het menselijk gedrag al meerdere goede voorbeelden denkbaar, zoals de grondstemming, de stabiliteit van deze stemming, het adaptatievermogen en het realiteitsbesef. De order-parameter vervult twee belangrijke functies. Naar buiten toe informeert hij over de mate van ordening van het macrosysteem. Naar binnen toe geeft hij orders – oftewel ordeningsinstructies – aan de samenwerkende microsystemen. Daardoor is het macrosysteem een hiërarchisch systeem waarbinnen volgens Haken (1973c) een *rangorde van tijdconstanten* bestaat. De kleinste constante is gekoppeld aan de microsystemen die het laagst staan op de hiërarchische ladder, bijvoorbeeld de neuroreceptoren. De grote tijdconstanten behoren bij de systemen die de hoge plaatsen innemen: het macrosysteem zelf en de microsystemen die in hiërarchieke zin daar direct onder liggen. Dit zullen nogal eens systemen zijn op intrapsychisch of sociaal niveau. Door het bestaan van zo'n hiërarchie van tijdconstanten kan menselijk gedrag traag reageren op snelle veranderingen in één of meer microsystemen, zoals veranderingen op neurochemisch niveau ten gevolge van psychofarmaca.

### Twee conclusies

De synergetica dwingt tot gevolgtrekkingen die van betekenis zijn voor het denken over psychofarma, hun werkingsmechanismen en hun effecten. Twee conclusies wil ik hier geven. De eerste heeft slechts zijdelings te maken met het onderwerp. De tweede conclusie betreft daarentegen de kern van dit artikel.

Eerste conclusie: Bij de toediening van een psychofarmacon kan *nooit met zekerheid* worden gezegd *welke de effecten zullen zijn*, voorzover het gaat om effecten met een sterk coöperatief karakter. Immers zulke effecten worden voornamelijk bepaald door de wisselwerkingen tussen een veelheid aan microsystemen zoals bijvoorbeeld het ziektebeeld (Hollister, 1972), de persoonlijkheidsstructuur (Richter e.a., 1976), de voedingsgewoonte (Fernstrom e.a., 1976; Hathcock e.a., 1978), de Pavloviaanse conditioneerbaarheid (Siegel, 1977), enzovoort. En het is onmogelijk om alle wisselwerkingen gelijktijdig te kennen: óók (Gottesman e.a., 1976) hier moeten we leven met een noodzakelijke hoeveelheid Heisenbergse onzekerheid.

Bij iedere nieuwe verstrekking van een psychofarmacon behoort men dus iets van een evaluatieprogramma af te spreken. In ruil voor deze moeite blijft men gespaard voor negatieve gevoelens bij atypische of paradoxale effecten (Editorial, 1975; Simpson e.a., 1976). Bovendien leert men inzien dat ook deze effecten nuttig zijn in het kader van de psychodiagnostiek: vergelijk het werk van Klein (1968).

De tweede conclusie gaat over de '*wachttijden*' in de *psychofarmacotherapie*: de tijden die verstrijken tussen het starten of stoppen met de toediening van de farmaca en het optreden of weggebben van de bijbehorende effecten. Velen denken hierbij nog alléén aan de snelheden waarmee de actieve farmaconmoleculen

in het lichaam – in het bijzonder de hersenen – binnendringen of verlaten. De synergetica leert ons echter dat die wachttijden ook afhangen van de hiërarchisch bepaalde tijdconstanten van de farmacologische effecten. Zijn die constanten zeer klein, dan zullen de effecten optreden of verdwijnen zodra de actieve farmaconmoleculen in voldoende mate zijn binnengedrongen of uitgescheiden. Maar is die tijdconstante zeer groot dan heeft men onvermijdelijk te maken met een traag optredend en langdurend effect, al verplaatsen de farmaconmoleculen zich nog zo snel. Deze conclusie over het bestaan van intrinsieke traagheden bij het optreden en wegebben van bepaalde effecten, voert tot enige praktische richtlijnen welke in het kort als volgt kunnen worden geformuleerd:

- Het niet toepassen van extra hoge startdosissen die zinloos zijn. En het juist wel – zij het tijdelijk – toepassen van zulke hoge dosissen, wanneer daardoor situaties met polyfarmacie kunnen worden voorkomen.

- Het verlagen van de doseringsfrequentie van de neuroleptica en de tricyclische antidepressiva tijdens de chronische fase van de behandeling, ook al ontstaan daardoor hogere pieken en diepere dalen in de dagcurven van de bloedconcentraties van deze farmaca. En omgekeerd, het verkleinen van de pieken in het verloop van de bloedconcentratie van lithium gedurende de dag, door het verhogen van de doseringsfrequentie van het lithiumzout, ook al vindt men daarvoor geen enkele aanleiding in het actuele klinische beeld.

- Het afbouwen van overbodige vormen van polyfarmacie en het verlagen van onnodig hoge doseringen tijdens de chronische fase van de behandeling.

In de latere paragrafen kom ik op deze richtlijnen terug. Nu eerst even iets dat verhelderend kan werken ten aanzien van beide conclusies aan het begin van deze paragraaf.

## **Ziekte en ziek zijn**

In de 'Pieter Baan Voordracht' van 1978 heeft Eisenberg gesproken over ziekte (disease) en ziek zijn (illness). Hij wees daarbij op de onduidelijkheden in de relaties tussen de klachten die een patiënt heeft en de aan deze klachten ten grondslag liggende biochemische of anatomische afwijkingen. Zowel de aard van een klacht als het moment van optreden of verdwijnen blijken dikwijls moeilijk te voorspellen (Eisenberg, 1978). Ook dit gegeven ligt besloten in de beide conclusies in de vorige paragraaf, vooral wanneer die conclusies worden gelezen in de volgende aangepaste vertaling:

(a) Bij afwijkingen op biochemisch niveau kan men nooit met zekerheid zeggen welke de bijbehorende klachten zullen zijn indien deze klachten een sterk coöperatief karakter hebben. Immers de kwaliteiten van zulke klachten worden in aanzienlijke mate mede bepaald door vele andere factoren en vooral door de wisselwerkingen tussen de oorzakelijke biochemische afwijkingen en deze factoren.

(b) De tijd die verstrijkt tussen het optreden of verdwijnen van een

biochemische afwijking en het optreden respectievelijk verdwijnen van de bijbehorende klacht is afhankelijk van de hiërarchisch bepaalde tijdconstante van die klacht.

### Trage gedragsveranderingen

In deze paragraaf wil ik enige effecten van psychofarmaca noemen die door hun coöperatieve aard minstens 10 dagen tot 3 weken nodig hebben voor hun optimale ontplooiing. Deze traag veranderbare gedragskenmerken zou ik graag willen presenteren aan de hand van een hiërarchisch gestructureerd gedragsmodel: een trapvormig schema waarin de hoogte van elke trede de grootte geeft van de tijdconstante van de eigenschappen van de deelsystemen op die trede. Op de onderste trede – zeer waarschijnlijk het biochemisch niveau – zouden alle farmaca-gevoelige neuroreceptoren staan. De beloofde gedragskenmerken zouden behoren tot de eigenschappen van de systemen op de bovenste trede. Zo'n model is mij echter onbekend. En voor het ontwerpen ervan – als dat al mogelijk is – mis ik de benodigde bekwaamheden. Daarom moet worden volstaan met het noemen van psychofarmacologische gedragsveranderingen, waarvan mag worden aangenomen dat ze beëindigend trager optreden en langer voortduren dan kan worden verklaard op biochemische of farmacokinetische gronden:

- Allereerst het *stemmingsstabiliserende effect* van het lithiumion (Thiel, 1973; Mussert, 1978). Dit effect manifesteert zich pas duidelijk na ongeveer 10 dagen (Prien e.a., 1972).
- Dan het *stemmingsverbeterende effect* van de tricyclische antidepressiva. Dat treedt op zijn vroegst pas goed op na ongeveer twee weken (Oswald e.a., 1972).
- Tot slot het *psychotolytisch effect* van de neuroleptica. Dit effect ontplooit zich dikwijls nog trager: drie weken is bij deze farmaca heel normaal (Davis, 1976; Johnstone e.a., 1978; Lehmann, 1975; Meltzer, 1978; Sedvall e.a., 1976).

### Hoge startdosissen: soms zinloos

Het traag optreden van een bepaald psychofarmacotherapeutisch effect wordt dikwijls geweten aan een even trage stijging van de concentratie van het farmacon in het lichaam. Vanzelfsprekend wordt dan geprobeerd om die stijging te versnellen door het toepassen van extra hoge startdosissen. Op grond van de tweede conclusie uit de derde paragraaf vermoed ik echter dat zulke pogingen nogal eens weinig zinvol en soms zelfs volledig zinloos zijn. Met name in al die gevallen waarin ze *uitsluitend* worden aangewend voor de versnelde ontplooiing van effecten die niet sneller kunnen optreden: effecten die door hun sterk coöperatieve karakter een grote tijdconstante hebben en daardoor een intrinsieke traagheid van optreden bezitten. Een bevestiging voor dit sterke vermoeden werd gevonden in het werk van Ericksen e.a. (1978). Zij onderzochten op dubbelblinde manier de vraag of bij het gebruik van

haloperidol voor de reïntegratie van acuut gedecompenseerde patiënten met schizofrene syndromen, het optreden van dat effect kan worden versneld door het toepassen van extra hoge parenterale startdosissen (60 mg i.m. per dag). Dat bleek niet mogelijk, ondanks het feit dat op de eerste elf dagen van de behandeling de plasmaconcentraties van haloperidol gemiddeld driemaal hoger waren dan normaal.

### Frequentie van doseren: dikwijls te hoog, soms te laag

Een optimale wijze van uitvoering van de farmacotherapie vereist dat men streeft naar een zo laag mogelijke doseringsfrequentie: tweemaal, liefst éénmaal per dag. Dat heeft veel therapeutische en financiële voordelen (Deimann, 1975 paragraaf IE 5.4.). De frequentie waarmee de psychofarmaca worden toegediend ligt dikwijls hoger: drie-, vier-, zelfs vijfmaal per dag. Men wijst in dit verband nogal eens op de korte halveringstijd van sommige geneesmiddelen. Op grond van de tweede conclusie veronderstel ik echter weer dat die verwijzing menigmaal zinloos is. Met name bij alle psychofarma welke *uitsluitend* effecten hebben met grote tijdconstanten: effecten die voortduren, ondanks het afnemen van het aantal actieve farmaconmoleculen in het lichaam. Veel psychofarmaca hebben zulke effecten. Daarom kan men vermoeden dat menig psychofarmacon mag worden toegediend in één gift of twee giften per dag, ongeacht het feit of er min of meer grote schommelingen bestaan in de bloedconcentratie van het betreffende geneesmiddel. Dit vermoeden is vanaf 1959 al dikwijls juist gebleken (Abuzzahab e.a., 1975), vooral bij de *neuroleptica* in de onderhoudsfase van de behandeling (Deimann, 1975 tabel IE 5.4a) en bij de *tricyclische antidepressiva* (Schubert e.a., 1978).

Verlaging van de doseringsfrequentie verloopt niet altijd zonder moeilijkheden. Alleen al het doorbreken van de eigen gewoontevorming en die bij de patiënten en de verplegenden is dikwijls zeer moeilijk. Daarnaast stoot men nogal eens op het feit dat bij minder frequent doseren ook minder per dag moet worden gegeven. Het meest voorkomende probleem is echter het vinden van het juiste moment van toediening. Dit hangt samen met het gegeven dat veel psychofarmaca, vooral in de acute fase van de behandeling, snel optredende neveneffecten (zie volgende paragraaf) hebben van bijvoorbeeld hypnotische, extrapyramidale of anticholinerge (parasympaticolytische) aard. Deze effecten kunnen wél meeschommelen met de concentratie van het farmacon in het bloed. In deze gevallen blijkt meestal dat bij één dosis per dag het ideale moment van inname in de avond ligt: ongeveer anderhalf uur voor het slapen gaan. Bij twee dosissen per dag – als regel nodig boven de 60 jaar – komt men dikwijls uit bij een ochtenddosis welke éénderde en de avonddosis welke tweederde van de gehele dagdosis omvat.

Een psychofarmacon kan ook met een té lage frequentie worden gedoseerd, zoals bijvoorbeeld *lithiumcarbonaat*. Bij een behandeling hiermee behoort wel te worden gestreefd naar een vlakke dag-

curve van de plasmaconcentratie, omdat anders de nieren kunnen worden beschadigd (Hestbech e.a., 1977). Lithiumcarbonaat moet derhalve vier- of driemaal per dag worden gegeven. De toelaatbaarheid van een lagere doseringsfrequentie behoort per patiënt te worden onderzocht door het meten van een lithiumdagcurve vóór en na de frequentieverlaging, ook wanneer tevens wordt overgeschakeld op het gebruik van een lithiumpreparaat waarvan wordt gezegd dat het een vertraagde afgifte heeft. Dergelijk onderzoek wordt nog maar zelden gedaan, met het gevolg dat steeds meer patiënten ten onrechte slechts éénmaal per dag hun lithiummedicatie innemen. Daardoor worden hun nieren iedere dag opnieuw tijdelijk blootgesteld aan een nodeloos hoge lithiumconcentratie. De psychiater, die zich uitsluitend op gedragsaspecten richt, merkt niets van deze te grote fluctuaties in de lithiumconcentratie, omdat het stemmingsstabiliserende effect van lithium een grote tijdconstante heeft en daardoor te traag optreedt en wegebt om te kunnen meeschommelen met de lithiumconcentratie in het bloed.

### **Werkingsspectrum en bioequivalentie: tijdafhankelijk**

De werkingsspectra van de meeste psychofarmaca omvatten effecten met verschillende tijdconstanten. Aan de ene kant vindt men effecten – veelal de neveneffecten – welke zeer snel kunnen optreden, bijvoorbeeld invloeden van hypnotische, hypnosedatieve of motorische aard. Aan de andere kant treft men werkingen aan welke zich pas na vele weken volledig ontplooiën, zoals het herstel van lang bestaande perceptieve en cognitieve dysfuncties. Tussen deze uitersten liggen de effecten op het gevoelsleven, zoals anxiolyse, stemmingsverbetering en opheffing van sociale teruggetrokkenheid. Alle effecten van een psychofarmacon kunnen zich zelden gelijktijdig manifesteren. Daar komt dikwijls nog bij dat voor de snel optredende neveneffecten gewenning of tolerantie optreedt na een paar weken van ononderbroken toediening. Het gevolg is dat de werkingsspectra van de meeste psychofarmaca in sterke mate afhankelijk zijn van de duur van de behandeling en de mate van therapietrouw van de patiënt. Met name voor de neuroleptica is het van het grootste belang om daarvan goed op de hoogte te zijn (Lehmann, 1975). De tijdafhankelijkheid van de werkingsspectra vindt men verder maar zelden uitdrukkelijk vermeld in de literatuur. Onder de pogingen tot classificatie van psychofarmaca (Lewi, 1975; Lewi e.a., 1976) zijn er ook maar weinige waarbij uitsluitend wordt gelet op effecten welke in dezelfde fase van de behandeling kunnen optreden (Rodová e.a., 1974).

Psychofarmaca met ongeveer dezelfde werking heten bioequivalent. De verhouding van de hoogten van de dosissen welke nodig zijn voor hetzelfde klinische resultaat, heet bioequivalentieverhouding. Deze is dikwijls ook tijdafhankelijk. Een goed voorbeeld leveren de neuroleptica haloperidol en perphenazine. Beide zijn in de acute fase van de behandeling zeer krachtig kalmerende middelen. Hun sederende invloeden zijn wellicht enigszins verschillend van

aard: bij perphenazine meer hypnosedatie en bij haloperidol meer motorische sedatie. Maar onder dubbelblinde omstandigheden en bij parenterale toediening blijken beide neuroleptica even effectief en krachtig. Hun bioequivalentieverhouding is dan 1:1 (Fitzgerald, 1969). Deze neuroleptica moeten aanvankelijk dus in gemiddeld gelijke dosissen worden toegediend.

Na enige weken ononderbroken gebruik is door tolerantievorming en gewenning niet veel meer te merken van de sederende werking. Dan manifesteert zich vrijwel uitsluitend het psychotolytische effect. In deze fase van de behandeling blijkt haloperidol onder dubbelblinde condities en bij orale toediening gemiddeld vijfmaal krachtiger dan perphenazine. Dat levert een bioequivalentieverhouding van 1:5 (Davis, 1976). De dosis van haloperidol zal tijdens chronische toediening gemiddeld dus vijfmaal kleiner mogen zijn dan de dosis van perphenazine.

### **Polyfarmacie en hoge dosissen: zelden nodig bij chronisch gebruik**

Alle gedragingen die deel kunnen uitmaken van psychotisch gedrag, zullen veranderen of verdwijnen tijdens een succesvolle behandeling met een neurolepticum, o.a. door het herstel van de ik-functie die reality testing wordt genoemd. Evenzo kunnen alle gedragsaspecten die behoren tot het vitaal depressief syndroom verdwijnen bij het verbeteren van de stemming na toediening van een antidepressivum. Neuroleptica, antidepressiva en ook lithium kunnen een gunstige invloed op alle storende gedragselementen van veel acute psychiatrische beelden. Psychotolyse, stemmingsverbetering en stemmingsstabilisatie zijn echter traag optredende effecten. Een optimaal niveau bereikt men meestal pas op zijn vroegst na twee of drie weken. Tevoren heeft men nogal eens te maken met het voortduren van onrust, angst en slapeloosheid. Dit vraagt om het bijgeven van sedativa, anxiolytica en hypnotica. Zo ontstaat polyfarmacie. Uit het voorgaande volgt echter dat deze vormen van polyfarmacie na enige weken meestal kunnen worden afgebouwd. In bepaalde gevallen behoort de comedicaatie zelfs nog eerder te worden gestopt: met name wanneer die hulpfarmaca van invloed zijn op de hoofdsymptomen van het te behandelen psychiatrisch beeld. In die situaties heeft men immers te maken met een valse armoede aan symptomen. Dan kan de dosis van het hoofdfarmacon niet goed worden ingesteld.

Polyfarmacie in de acute fase is soms te vermijden door het hoofdfarmacon, vooral als dat een geschikt neurolepticum is, *tijdelijk* extra hoog te doseren. Even terzijde: onder extra hoge dosissen versta ik dosissen waarmee extra veel geneesmiddel in het lichaam wordt gebracht en gehouden. Dosissen welke uitsluitend hoog zijn ter compensatie van hoge uitscheidingen door de patiënt verdienen die naam niet.

Het tijdelijk toepassen van extra hoge dosissen ter voorkoming van polyfarmacie doet men niet met de bedoeling om het optreden te bespoedigen van een intrinsiek traag optredend effect. Dat is zin-

loos. Maar het gebeurt op grond van de overweging dat het hoofd-farmacon in de beginfase van de behandeling snel optredende nevenwerkingen heeft van sedatieve, anxiolytische en hypnotische aard, die weliswaar relatief zwak kunnen zijn, maar die door extra hoog doseren toch in voldoende mate kunnen bijdragen tot een betrekkelijk bevredigend klinisch effect gedurende de eerste dagen en weken van de behandeling.

Extra hoge dosissen en polyfarmacie zijn in de acute fase van de behandeling nogal eens onmisbaar. In de chronische fase zijn ze echter zelden nodig en meestal in strijd met een optimale wijze van psychofarmacotherapiebeoefening (Burrows, 1976).

## Literatuur

- Abuzzahab sr., F. S., J. M. Davis, C. D. Burrell, B. Scoville (1975), Higher unit dosage of psychotropic drugs. *Pharmakopsychiat.* 8, 331-356.
- Burrows, G. D. (1976), Psychotherapeutic drugs: how to minimise complications of therapy. *Drugs* 11, 209-220.
- Davis, J. M. (1976), Comparative clinical studies on antipsychotic drugs. In: Sedvall e.a., 1976, p. 397-410.
- Deimann, L. G. J. (1975), *De neuroleptica: enige klinische, farmacochemische en analytische aspecten*. Scriptie, kath. univ. Nijmegen.
- Editorial (1975), Tranquillizers causing aggression. *Brit. Med. J.* 1/5950, 113-114.
- Eisenberg, L. (1978), Psychiatrie in de geneeskunde. *T. v. Psychiat.* 20, 481-498.
- Erickson, S. E., S. W. Hurt, S. Chang (1978), Haloperidol dose, plasma levels, and clinical response: a double-blind study. *Psychopharm. Bull.* 14, 15-16.
- Fernstrom, J. D., L. D. Lytle (1976), The interaction of diet and drugs in the modification of brain monoamine metabolism. In: I. Usdin, I. S. Forrest (eds.), *Psychotherapeutic drugs* Part I, Marcel Dekker, New York, p. 359-385.
- Fitzgerald, C. H. (1969), A double-blind comparison of haloperidol with perphenazine in acute psychiatric episodes. *Curr. Ther. Res.* 11, 515-519.
- Gottesman, I. I., J. Shields (1976), A critical review of recent adoption, twin, and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives. *Schizophrenia Bull.* 2, 360-401, i.h.b. pag. 389.
- Haken, H., M. Wagner, eds. (1973), *Cooperative phenomena*. Springer, Berlijn.
- Haken, H. ed. (1973a), *Synergetics*. Teubner, Stuttgart.
- Haken, H. (1973b), Synergetics - Towards a new discipline. In: Haken e.a., 1973 p. 363-372.
- Haken, H. (1973c), Introduction to synergetics. In: Haken, 1973a, p. 9-19.
- Hatchcock, J. N., J. Coon, eds. (1978), *Nutrition and drug interrelations*. Academic Press, New York, p. 303-545.
- Hestbech, J., H. E. Hansen, A. Amdisen, S. Olsen (1977), Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney int.* 12, 205-213.
- Hollister, L. E. (1972), Prediction of therapeutic uses of psychotherapeutic drugs from experiences with normal volunteers. *Clin. Pharm. Ther.* 13, 803-808.
- Johnstone, E. C., T. J. Crow, C. D. Frith, M. W. P. Carney, J. S. Price (1978), Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizo-

- phrenia. *Lancet* 1/8069, 848-851.
- Klein, D. F. (1968), Psychiatric diagnosis and a typology of clinical drug effects. *Psychopharmacologia* 13, 359-386, i.h.b. pag. 385.
- Lehmann, H. E. (1975), Psychopharmacological treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 1/13, 27-45.
- Lewi, P. J. (1975), Spectral maps of the Liege-physiognomies of the neuroleptics. *Pharmakopsychiat.* 8, 375-379.
- Lewi, P. J., F. C. Colpaert (1976), On the classification of antidepressant drugs. *Psychopharmacology* 49, 219-224.
- Meltzer, H. Y. (1978), Mechanism of antipsychotic effect in treatment of acute schizophrenia. *Lancet* 1/8074, 1151-1152.
- Mussert, P. C. (1978), Behandeling met lithium ter voorkoming van stoornissen in de stemming. In: P. G. Gerlings, W. H. Birkenhäger, J. C. van Es, J. V. Joossens (red.), *Het medisch jaar 1978*. Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht, p. 282-292.
- Oswald, I., V. Brezinova, D. L. F. Dunleavy (1972), On the slowness of action of tricyclic antidepressant drugs. *Brit. J. Psychiat.* 120, 673-677.
- Prien, R. F., E. M. Caffey jr., C. J. Klett (1972), Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. *Arch. Gen. Psychiat.* 26, 146-153.
- Richter, R., V. Hobi (1976), Die persönlichkeitspezifische Wirkung eines Tranquilizers. *Arzneim.-Forsch.* 26, 1136-1138.
- Rodová, A., K. Náhunek, J. Svestka (1974), An attempt to classify neuroleptic drugs on the basis of short-term clinical comparative studies. *Activ. nerv. sup.* 16, 169-170.
- Schubert, D. S. P., S. I. Miller (1978), Are divided doses of tricyclic antidepressants necessary? *J. Nerv. Ment. Dis.* 166, 875-878.
- Sedvall, G., B. Uvnäs, Y. Zotterman, eds. (1976), *Antipsychotic drugs: pharmacodynamics and pharmacokinetics*. Pergamon Press, Oxford, p. 449.
- Siegel, S. (1977), Significance of the conditional pharmacologic responses. In: M. E. Jarvik (ed.), *Psychopharmacology in the practice of medicine*. Appleton-Century-Crofts, New York, p. 66-70.
- Simpson, G. M., E. Varga, E. J. Maher (1976), Psychotic exacerbations produced by neuroleptics. *Dis. Nerv. Syst.* 37, 367-369.
- Thiel, J. H. (1973), Lithium bij manisch-depressieve psychosen. *Ned. T. v. Psychiat.* 413-431.