

Onderzoek naar biologische determinanten van schizofrene psychosen

1. Catecholaminen

door H. M. van Praag

Zwaartepunten

Het onderzoek naar neurochemische determinanten van psychosen van het schizofrene type heeft twee zwaartepunten: de stofwisseling van de catecholaminen (CA) en die van de endorfinen. Het eerste thema, het oudste en meest omvangrijke, bespreek ik hieronder. Het tweede komt in een vervolgartikel aan de orde.

Wellicht ten overvloede. Biologisch-psychiatrisch onderzoek is *pathogenese*-onderzoek, dat is onderzoek naar de cerebrale voorwaarden voor het ontstaan van het afwijkende gedrag (Van Praag, 1969, 1971). Het houdt zich in eerste instantie niet bezig met de *etiologie* van een gegeven ziektebeeld. Onder etiologie vat ik alle factoren samen – materiële en niet-materiële – die hebben bijgedragen tot de dysregulatie van cerebrale functies en daarmee tot het ontstaan van het afwijkende gedrag. Biologisch-psychiatrisch onderzoek houdt derhalve geen devaluatie in van etiologische gezichtspunten. In geen enkel opzicht.

Nog een opmerking vooraf. 'Schizofrenie' is een onmogelijk begrip (Van Praag, 1976) en zonder gedetailleerde specificatie mijns inziens voor research doeleinden totaal onbruikbaar. Sterker nog, het belemmert wetenschappelijke voortgang op dit terrein. Aangezien het nog steeds in zwang is en het hier om een overzichtartikel gaat, kon ik echter niet anders doen dan deze betreuenswaardige traditie voortzetten.

CA Research

Uitgangspunten

Er bestaan twee goede redenen voor onderzoek naar de cerebrale stofwisseling van dopamine (DA) en noradrenaline (NA) – de voornaamste CA in de hersenen – bij patiënten met schizofrene psychosen (overzicht onder meer bij: Van Praag, 1967, 1979; Matthijse, 1973; Snijder et al, 1974; Carlsson, 1978).

1. Amfetaminen, krachtige versterkers van DA-erge activiteit, kunnen, indien overgedoseerd, psychotische verschijnselen oproepen gelijkend op paranoïde schizofrenie. Andere farmaca die centrale DA-erge activiteit vergroten kunnen eveneens psychotische verschijnselen uitlokken. Ik noem als voorbeeld de CA precursor l-DOPA en de directe DA agonist bromocriptine. De psychosen die onder invloed van deze farmaca kunnen ontstaan hebben echter doorgaans niet het typische 'amfetamine-karakter': paranoïde symptomen bij helder bewustzijn. De boodschap, die vermoed wordt besloten te liggen in de amfetaminepsychose – namelijk: samenhang schizofrenie en DA-erge hyperactiviteit – wordt hierdoor minder overtuigend.

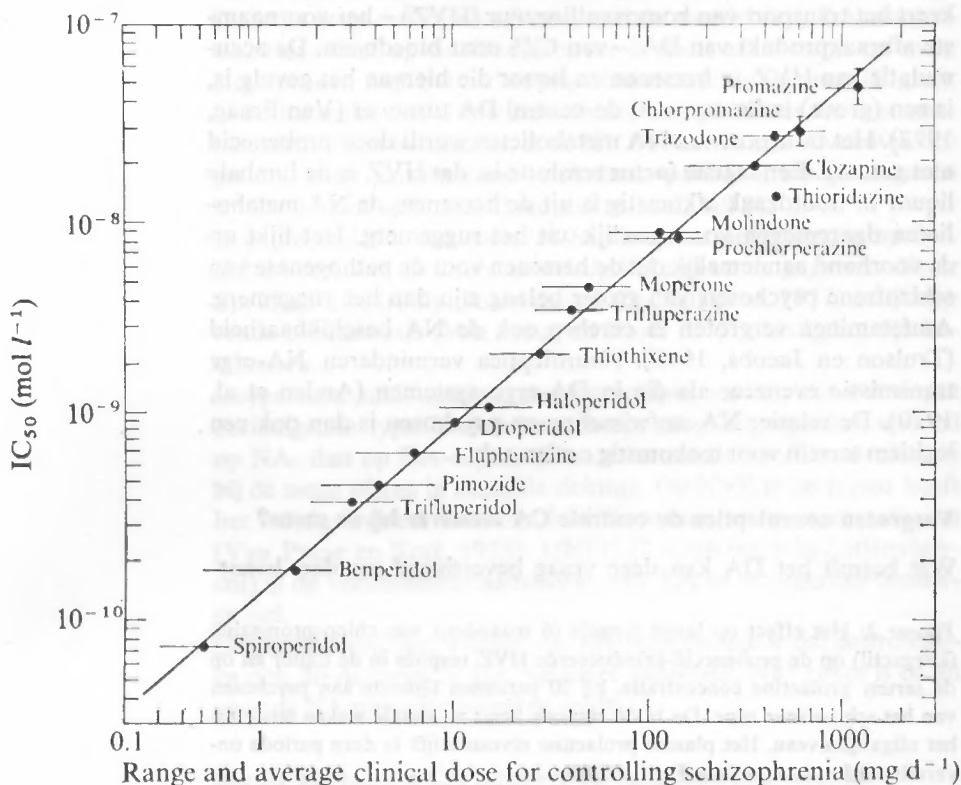
2. De groep der neuroleptica is qua chemische structuur heteroog. In biochemisch opzicht komen zij echter op één punt overeen: zij verminderen in de hersenen de neuronale activiteit (overdracht van prikkels) in CA-erge synapsen. Secundair hieraan neemt de synthese snelheid van CA toe, een verschijnsel dat bij proefdieren gemakkelijk kan worden aangetoond. Men kan hierin een compensatie mechanisme zien, gericht op het doorbreken van de blokkade. De toename van de CA turnover onder invloed van neuroleptica hangt dus *niet* samen met *toegenomen overdracht* van prikkels in CA-erge synapsen (met als gevolg verhoogde transmittor-behoefte), maar berust, omgekeerd, op een *onderdrukte prikkel overdracht*. Aan deze suppressie kunnen twee verschillende mechanismen ten grondslag liggen:

a. Blokkade van postsynaptische CA receptoren. De presynaptische receptor wordt vermoedelijk ook geïnactiveerd, hetgeen nog eens een extra stimulans betekent voor de CA synthese. Fenothiazinen (prototype: chloorpromazine; Largactil), butyrofenonen (prototype: haloperidol; Haldol) en verwante verbindingen onderdrukken de CA-erge prikkeloverdracht via receptorblokkade.

b. Interferentie met de opname van CA in de synapsblaasjes. Hierdoor vallen zij ten offer aan het enzym monoamine oxidase (MAO) en neemt hun concentratie af. Langs deze weg reduceren reserpine (Serpasil) en oxyperetine (Opertil) de CA-erge prikkeloverdracht.

De veronderstelling lag voor de hand dat CA-erge suppressie, een biochemische werking eigen aan alle neuroleptica, van betekenis is voor hun antipsychotische werking. In het dierexperiment werd inderdaad een correlatie vastgesteld tussen receptor-blokkerend vermogen van een neurolepticum en zijn therapeutische sterkte (Fig. 1) (Seeman en Lee, 1975; Seeman et al, 1976). Therapeutische sterkte werd in dit verband gedefinieerd als het aantal mg van een neurolepticum dat gemiddeld nodig is voor een therapeutisch effect. Dit is een grove maat voor therapeutische potentie. Een scherpere maat zou als volgt kunnen worden verkregen. Verschillende neuroleptica worden in verschillende, doch naar symptomatologische homogeniteit tenderende groepen psychotische patiënten, zodanig gedoseerd dat het best mogelijke therapeutische effect wordt verkregen. Vervolgens zouden deze neuroleptica dan kun-

Figuur 1: Op de horizontale as staan aangegeven de gemiddelde doses (met spreidingen) van verschillende neuroleptica zoals die worden toegepast bij schizofrene patiënten. De verticale as vermeldt IC_{50} waarden; dat zijn die concentraties van de vermelde neuroleptica waarmee 50 % van de post-synaptische DA receptoren wordt geremd (Seeman et al, 1976).



nen worden gerangordend naar effectiviteit. Dergelijke gegevens zijn echter niet voorhanden.

Doelstellingen

Het waren de twee hierbovengenoemde reeksen gegevens die aanleiding gaven bij de mens de volgende vragen te bestuderen (Matthijse, 1973; Snijder et al, 1974; Van Praag, 1975).

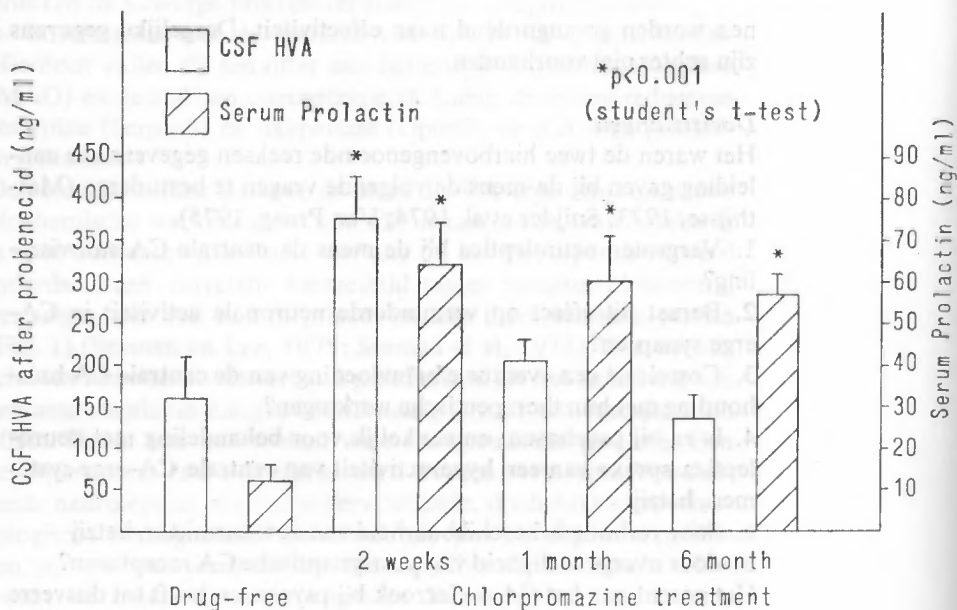
1. Vergroten neuroleptica bij de mens de centrale CA stofwisseling?
 2. Berust dit effect op verminderde neuronale activiteit in CA-erge synapsen?
 3. Correleert een eventuele beïnvloeding van de centrale CA huis-houding met hun therapeutische werkingen?
 4. Is er bij psychosen, ontvankelijk voor behandeling met neuroleptica sprake van een hyperactiviteit van centrale CA-erge systemen, hetzij:
 - a. door verhoogde beschikbaarheid van de transmittor, hetzij
 - b. door overgevoeligheid van postsynaptische CA receptoren?
- Het accent van het CA onderzoek bij psychosen heeft tot dusverre

gelegen bij de DA stofwisseling. Technische factoren hebben dit veroorzaakt geen principiële. Zo waren NA metabolieten in de liquor tot voor kort moeilijk meetbaar. Bovendien is de probenecid techniek ten aanzien van de DA stofwisseling wél, ten aanzien van de NA stofwisseling niet toepasbaar. Probenecid blokkeert het transport van homovanilinezuur (HVZ) – het voornaamste afbraakprodukt van DA – van CZS naar bloedbaan. De accumulatie van HVZ in hersenen en liquor die hiervan het gevolg is, is een (groeve) indicator voor de centrale DA turnover (Van Praag, 1977). Het transport van NA metabolieten wordt door probenecid niet geremd. Een laatste factor tenslotte is, dat HVZ in de lumbale liquor in hoofdzaak afkomstig is uit de hersenen, de NA metabolieten daarentegen voornamelijk uit het ruggemerg. Het lijkt op de voorhand aannemelijk dat de hersenen voor de pathogenese van schizofrene psychosen van groter belang zijn dan het ruggemerg. Amfetaminen vergroten in cerebro ook de NA beschikbaarheid (Trulson en Jacobs, 1979). Neuroleptica verminderen NA-erge transmissie evenzeer als die in DA-erge systemen (Anden et al, 1970). De relatie: NA stofwisseling en psychosen is dan ook een legitiem terrein voor toekomstig onderzoek.

Vergroten neuroleptica de centrale CA turnover bij de mens?

Wat betreft het DA kan deze vraag bevestigend worden beant-

Figuur 2: Het effect op lange termijn (6 maanden) van chloorpromazine (Largactil) op de probenecid-geïnduceerde HVZ respons in de liquor en op de serum prolactine concentratie, bij 20 patiënten lijdende aan psychosen van het schizofrene type. De HVZ respons keert na enkele weken terug tot het uitgangsniveau. Het plasma prolactine niveau blijft in deze periode onverminderd verhoogd (Van Praag, 1977).



woord (overzicht: Van Praag, 1977). Met behulp van de probenecid techniek werd de invloed van verschillende neuroleptica op de centrale DA omzet onderzocht. Alle fenothiazinen en butyrogenen brengen een forse toename teweeg van de accumulatie van de DA metaboliet HVZ in de liquor na probenecidbelasting. Dit wijst erop dat zij de afbraak van de moederstof, DA, vergroten. Het effect op de DA turnover is dosis-afhankelijk en meer uitgesproken met butyrogenen dan met fenothiazinen (Fig. 2). In de hersenen van overleden schizofrene patiënten die met neuroleptica waren behandeld, is de HVZ concentratie bovendien hoger dan in de hersenen van schizofrene patiënten die geen neuroleptica hadden gebruikt (Bacopoulos et al, 1979).

Over de invloed van receptor-blokkerende neuroleptica op NA metabolieten in de liquor is weinig bekend en de gegevens die er zijn zijn tegenstrijdig: zowel daling (Sedvall et al, 1977) gelijkblijvende concentratie (Van Praag en Korf, 1975) als stijging zijn beschreven.

Oxypertine, zoals gezegd, een neurolepticum van het CA-depot ontledigende type, heeft bij ratten een meer uitgesproken invloed op NA- dan op DA-depots (Hassler et al, 1970). Waarnemingen bij de mens wijzen in dezelfde richting. Op HVZ in de liquor heeft het weinig invloed, maar het MHPG niveau vertoont een stijging (Van Praag en Korf, 1975). MHPG (3-methoxy-4-hydrofenylglycol) is de voornaamste metaboliet van NA in het centrale zenuwstelsel.

Geconcludeerd kan worden dat het aannemelijk is dat neuroleptica ook bij de mens de DA turnover aanzetten. Niet zeker is of dit voor de NA turnover eveneens geldt.

Berust de vergrote CA turnover op verminderde neuronale activiteit in CA-erge neuronen?

Strategie

Voor de beantwoording van deze vraag bij de mens heeft men een functie die CA-erg gereguleerd wordt. Indien een dergelijke functie afneemt onder invloed van neuroleptica, is het aannemelijk dat de vergrote CA turnover uitdrukking is van onderdrukte CA-erge transmissie.

De prolactine-afgifte door de hypofyse voorkwab is in dit verband uitgebreid onderzocht (Boyd en Reichlin, 1978). De afgifte van dit hormoon staat onder de tonisch remmende invloed van DA-erge cellen in het tubero-infundibulaire systeem. Indien neuroleptica de prikkeloverdracht in DA-erge synapsen zouden belemmeren, is derhalve een vergroting van de prolactine-afgifte te verwachten en een stijging van de prolactine concentratie in het bloed. Een indicator voor centrale NA-erge activiteit, met een dergelijke graad van validiteit, is niet bekend. De groeihormoon (GH) afgifte door de hypofysevoorkwab is een kandidaat. Deze wordt namelijk door NA-erge systemen bevorderd (Krush, 1979). DA-erge systemen zijn echter eveneens van invloed, maar hun rol is om-

streden. Sommige gegevens maken een stimulerende invloed aan-
nemelijk (Krulich, 1979), anderen suggeren het tegendeel (Woolf
et al, 1979). Zolang dit probleem niet is opgelost is de GH afgifte
onbruikbaar om de invloed van neuroleptica op centrale NA-erge
systemen te beoordelen.

Uitkomsten

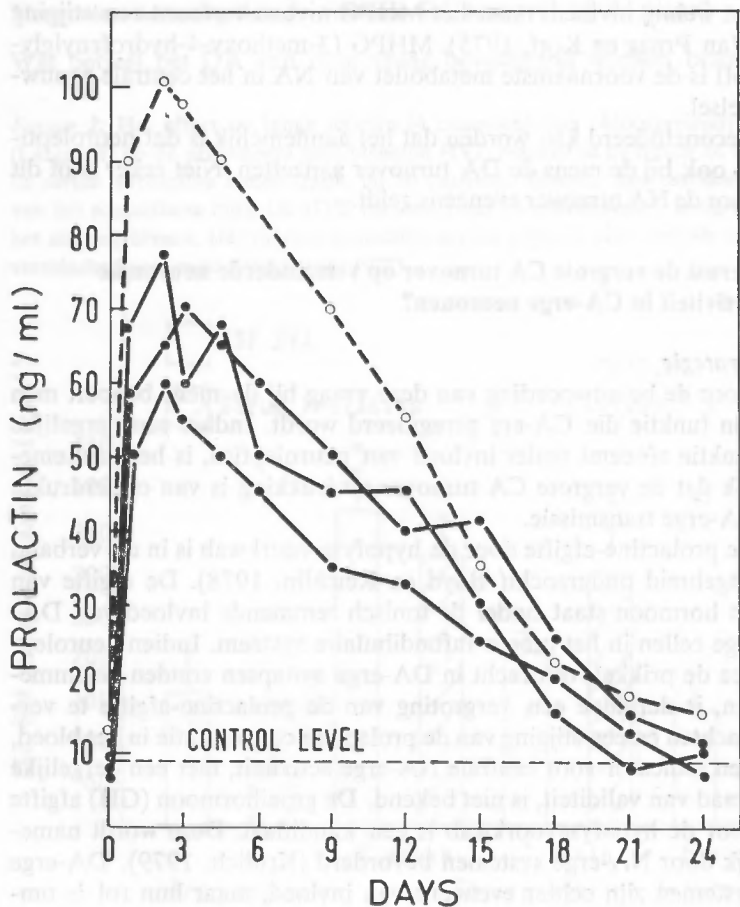
De overgrote meerderheid van neuroleptica vergroot de prolactine
concentratie in het plasma. Dit verschijnsel is onder meer door de
groepen van Sachar, Meltzer, Rubin en onszelf bestudeerd. (Gruen
et al, 1978a; Melzer en Fang, 1976; Van Praag, 1977, 1980;
Rubin en Hays, 1978). Ik geef hieronder enige details.

1. Na eenmalige toediening, oraal of parentaal, van een kort-
werkend neurolepticum houdt het effect circa 6-8 uur aan. Na
chronische toediening van een neurolepticum, op een driemaal

Figuur 3: Invloed van een eenmalige i.m. injectie van flufenazine decanoaat
op plasma prolactine concentraties bij vier patiënten lijdende aan psychosen
van het schizofrene type.

25 mg flufenazine decanoaat

50 mg flufenazine decanoaat



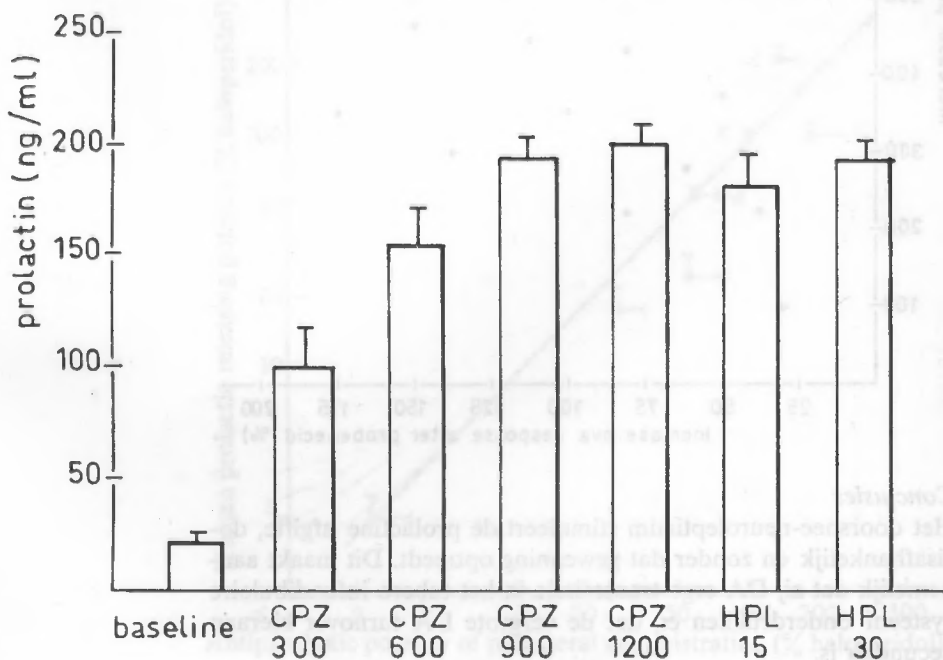
daags basis, blijft serumprolactine het gehele etmaal verhoogd. Dienen we een langwerkend neurolepticum toe, bijvoorbeeld flufenazine decanoaat 25 mg i.m., dan houdt de concentratiestijging ongeveer 3 weken aan, nagenoeg evenlang als de therapeutische werking (Fig. 3).

2. De secretie van prolactine onder invloed van neuroleptica is dosis-afhankelijk maar verzadigbaar. Chloorpromazine in doses tot 800 mg per dag, verhogen het prolactine niveau, in langzaam afnemende mate. Doses groter dan 1000 mg per dag brengen praktisch geen verdere stijging meer teweeg. Doseringen van 15 en 30 mg haloperidol hebben op het serumprolactine nagenoeg hetzelfde effect (Fig. 4).

3. Voor het effect van neuroleptica op de prolactine afgifte treedt geen gewinning op, zulks in tegenstelling tot het HVZ effect. We vervolgden een groep van 10 chronische psychotische patiënten die gedurende 6 maanden uitsluitend met chloorpromazine werden behandeld. Na 2-4 weken had de HVZ accumulatie in de liquor na probenecid zich genormaliseerd, terwijl de prolactine respons de gehele periode verhoogd bleef (fig. 2). Kennelijk normaliseert zich de DA turnover, maar blijft de DA-receptor blokkade gehandhaafd.

4. Indien vergrote DA turnover en prolactine respons op neuro-

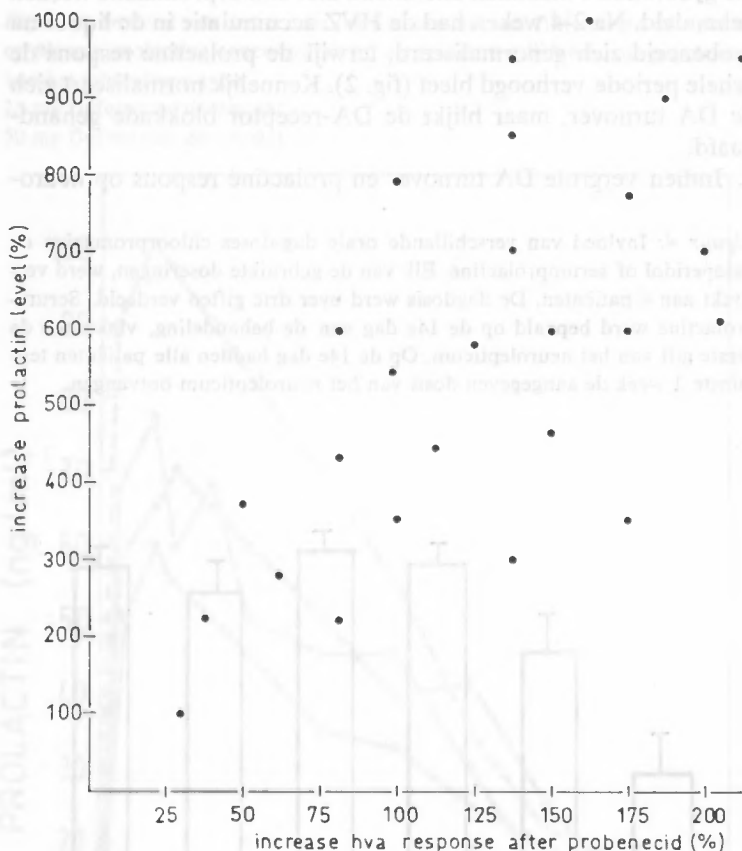
Figuur 4: Invloed van verschillende orale dag-doses chloorpromazine en haloperidol op serumprolactine. Elk van de gebruikte doseringen, werd verstrekt aan 4 patiënten. De dagdosis werd over drie giften verdeeld. Serumprolactine werd bepaald op de 14e dag van de behandeling, vlak voor de eerste gift van het neurolepticum. Op de 14e dag hadden alle patiënten ten minste 1 week de aangegeven dosis van het neurolepticum ontvangen.



leptica verschijnselen zijn die oorzakelijk samenhangen, valt te verwachten dat beide effecten in grootte onderling gecorreleerd zijn. Dit zijn ze inderdaad, wanneer men beide verschijnselen meet op de 14e dag van de behandeling (fig. 5). Er bestaat een positief verband tussen procentuele toename van de HVZ accumulatie en procentuele toename van het prolactine niveau.

De weinige neuroleptica met weinig of geen invloed op serum-prolactine, zoals oxyperline (Van Praag, ongepubliceerde waarnemingen) en clozapine (Meltzer et al, 1979), onderdrukken bij dieren NA-erge systemen veel sterker dan DA-erge.

Figuur 5: Verband tussen procentuele toename van a) de CSF HVZ respons na probenecid en b) plasmaprolactine op de 14e dag van de behandeling met verschillende neuroleptica. De dosering ervan werd dagelijks aangepast aan de behoeften van de individuele patiënt (Bravais-Pearson correlatie coëfficiënt $p < 0.01$).



Conclusies

Het doorsnee-neurolepticum stimuleert de prolactine afgifte, dosisafhankelijk en zonder dat gewenning optreedt. Dit maakt aannemelijk dat zij DA-erge transmissie in het tubero-infundibulaire systeem onderdrukken en dat de vergrote DA turnover hieraan secundair is.

De invloed van neuroleptica op centrale NA-erge functies is bij de mens nog niet systematisch onderzocht.

Correleert onderdrukking van CA-erge activiteit door neuroleptica met hun therapeutische werking?

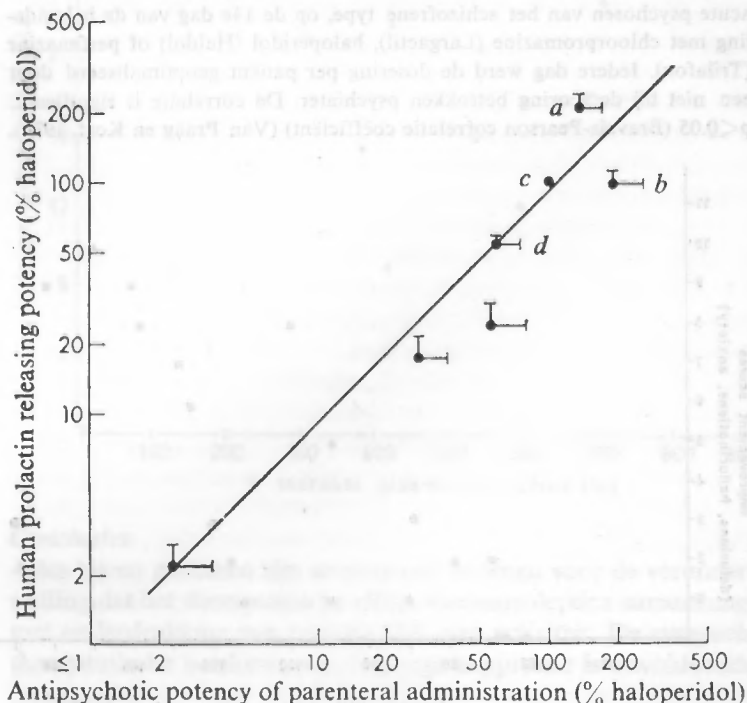
Uitkomsten

Dit is uiteraard een kardinale vraag. Is een dergelijk verband niet aantoonbaar dan ontbreekt een rechtvaardiging CA te betrekken in het onderzoek naar de pathogenese van schizofrene psychosen. Dit verband bestaat echter vermoedelijk wél. Ik noem de voornaamste argumenten, opklimmend in overtuigingskracht.

1. α -Methyl- p -tyrosine (α -MT) is een remmer van tyrosine-hydroxylase en daarmee van de CA synthese. Wålinder et al (1976) toonden aan, dat α -MT de optimale dosering van een fenothiazine-neurolepticum verlaagt, een waarneming die door Magelund et al (1979) werd bevestigd.

2. In een dubbel-blind vergelijkend onderzoek onderzochten Johnstone et al (1978) bij patiënten met acute schizofrene psycho-

Figuur 6: De relatie tussen toename plasma-prolactine en therapeutische potentie van 7 neuroleptica (a = hiothixeen; b = flufenazine; c = halo-peridol; d = perfenazine; e = trifluoperazine; f = prochloorperazine; g = chloorpromazine). Alle waarden zijn uitgedrukt in procenten van het halo-peridol-effect. De verticale balken geven aan de standaard afwijking van het gemiddelde voor de prolactinewaarden; de horizontale balken de spreiding in therapeutische dosering (Langer et al, 1977).



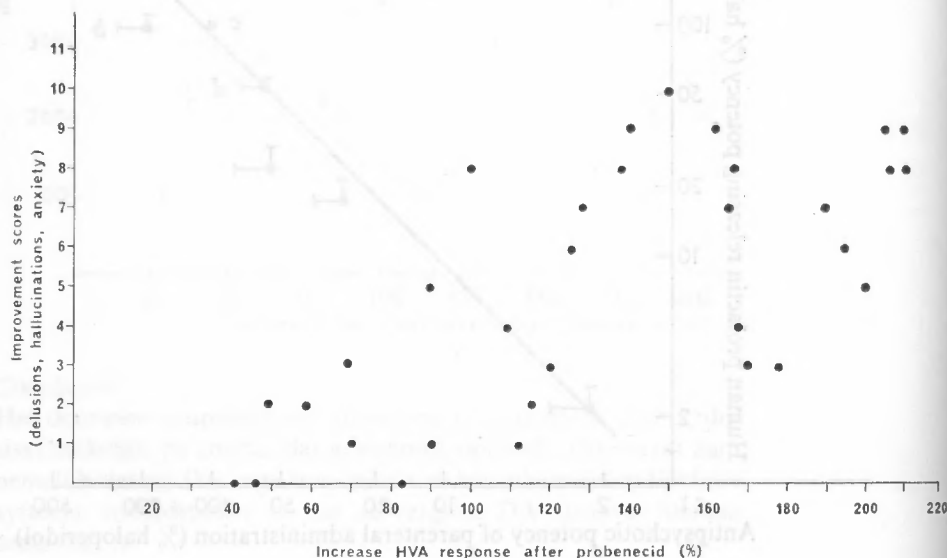
sen: de α - en de β -isomeer van flupenthixol en placebo. De α -isomeer was superieur aan placebo, de β -isomeer niet. De α -isomeer blokkeert DA receptoren, de β -isomeer niet.

3. Door Langer et al (1977), werd het verband nagegaan tussen prolactine respons in het plasma en therapeutische potentie van een reeks neuroleptica (fig. 6). De correlatie was buitengewoon hoog ($r = 0.956$). De neuroleptica werden naar therapeutische potentie geordend op mg basis, dus naar gemiddelde dosis nodig voor een therapeutisch effect (zie ook onder 'CA research, uitgangspunten').

4. Er bestaat een verband tussen de procentuele toename van de probenecid-geïnduceerde HVZ accumulatie in de liquor tweeweg gebracht door neuroleptica (en gemeten aan het einde van de tweede behandelingsweek) en hun therapeutische effect (fig. 7) (Van Praag en Korf, 1976; Sedvall et al, 1977). Anders gezegd: het therapeutische rendement van de behandeling neemt toe naarmate de DA afbraak sterker stijgt. Dit is een argument dat onderdrukking van DA-erge activiteit en therapeutische werking samenhangen.

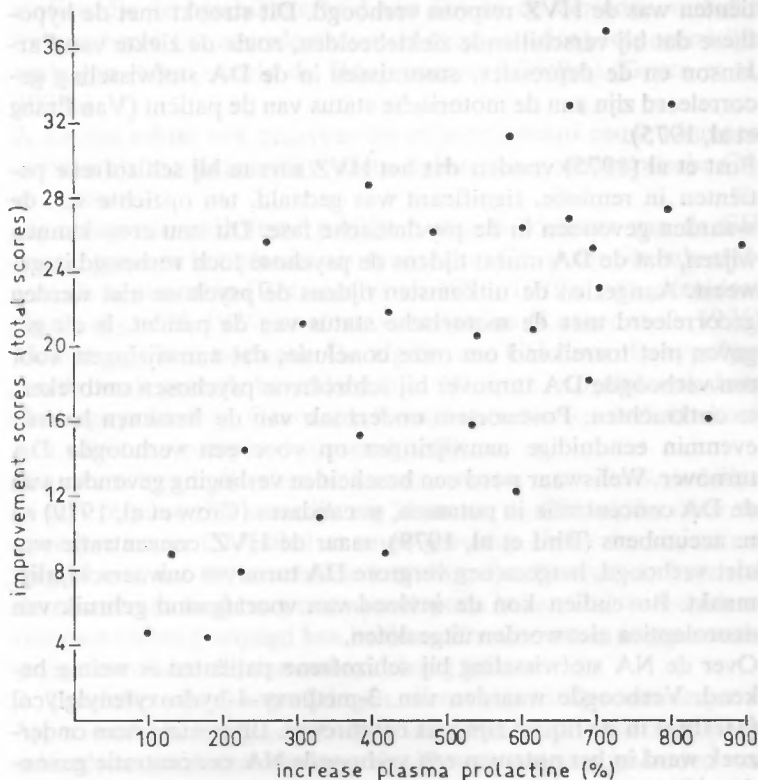
De genoemde samenhang gold zowel voor de globale gedragsratings, als voor de somscores van de prototypische psychotische symptomen: waan en hallucinatie gepaard gaande met angst. Het genoemde verband tussen DA stofwisseling en therapeutisch effect kan dus niet uitsluitend op globale sedering berusten.

Figuur 7: Het verband tussen a) de procentuele toename van liquor HVZ na probenecid en b) de globale klinische verbetering bij 32 patiënten met acute psychosen van het schizofrene type, op de 14e dag van de behandeling met chloorpromazine (Largactil), haloperidol (Haldol) of perfenazine (Trilafon). Iedere dag werd de dosering per patiënt geoptimaliseerd door een niet bij de scoring betrokken psychiater. De correlatie is significant: $p < 0.05$ (Bravais-Pearson correlatie coëfficiënt) (Van Praag en Korf, 1976).



5. Post-probenecid HVZ accumulatie is een indirecte maat voor DA-erge suppressie door neuroleptica, de prolactine respons in het plasma een meer directe. Verschillende auteurs hebben een verband vastgesteld tussen procentuele toename van de plasma prolactine concentratie boven het basale niveau en therapeutisch effect (fig. 8) Melzer en Fang, 1976; Siris et al, 1978; Van Praag, 1980; Öhman en Axdsson, 1978). Gruen et al (1978b) vonden een dergelijk verband niet. Mogelijk gebruikten zij te hoge doses. De prolactinerespons op neuroleptica heeft zoals gezegd, een duidelijk verzadigingspunt. Het is denkbaar dat doseringen groter dan die welke nodig zijn voor een maximale prolactinerespons, het therapeutisch rendement niet verder doen stijgen. Dan zou ook het verband tussen prolactine respons en therapeutische respons verloren gaan.

Figuur 8: Als in figuur 7 met dat verschil dat de procentuele toename van plasma prolactine met het therapeutische effect werd gecorreleerd. Ook deze correlatie is op 5 % niveau significant (Van Praag, 1980).



Conclusies

Alles bijeen genomen zijn er gegronde redenen voor de veronderstelling dat het therapeutische effect van neuroleptica samenhangt met onderdrukking van centrale DA-erge activiteit. De eventuele therapeutische betekenis van NA-erge suppressie is onvoldoende onderzocht.

Is bij (bepaalde) schizofrene psychosen de centrale CA-erge activiteit verhoogd?

De aanwijzingen dat remming van CA-erge transmissie en anti-psychotische werking gecorreleerd zijn, riep de vraag op of schizofrene psychosen gepaard kunnen gaan met centrale CA-erge hyperactiviteit, hetzij door overproductie van CA, hetzij door overgevoeligheid van CA-erge receptoren.

Centrale CA beschikbaarheid bij schizofrene psychosen

De vraag of er bij schizofrene psychosen wellicht sprake is van verhoogde productie van DA is onderzocht met behulp van de probenecid techniek. De bevindingen rechtvaardigen een negatief antwoord. Schizofrene patiënten werden volgens verschillende criteria geordend: symptomatologie, vermoede etiologische factoren en verloop, maar significant van de norm afwijkende HVZ responsies op probenecid werden niet vastgesteld (Van Praag, en Korf, 1975). Er was één uitzondering: bij motorisch onrustige patiënten was de HVZ respons verhoogd. Dit strookt met de hypothese dat bij verschillende ziektebeelden, zoals de ziekte van Parkinson en de depressies, stoornissen in de DA stofwisseling gecorreleerd zijn aan de motorische status van de patiënt (Van Praag et al, 1975).

Post et al (1975) vonden dat het HVZ niveau bij schizofrene patiënten in remissie, significant was gedaald, ten opzichte van de waarden gevonden in de psychotische fase. Dit zou erop kunnen wijzen, dat de DA omzet tijdens de psychose toch verhoogd is geweest. Aangezien de uitkomsten tijdens de psychose niet werden gecorreleerd met de motorische status van de patiënt, is dit gegeven niet toereikend om onze conclusie, dat aanwijzingen voor een verhoogde DA turnover bij schizofrene psychosen ontbreken, te ontcrachten. Postmortem onderzoek van de hersenen leverde evenmin eenduidige aanwijzingen op voor een verhoogde DA turnover. Weliswaar werd een bescheiden verhoging gevonden van de DA concentratie in putamen, n. caudatus (Crow et al, 1979) en n. accumbens (Bird et al, 1979), maar de HVZ concentratie was niet verhoogd, hetgeen een vergrote DA turnover onwaarschijnlijk maakt. Bovendien kon de invloed van voorafgaand gebruik van neuroleptica niet worden uitgesloten.

Over de NA stofwisseling bij schizofrene patiënten is weinig bekend. Verhoogde waarden van 3-methoxy-4-hydroxyfenylglycol (MHPG) in de liquor zijn niet beschreven. Bij postmortem onderzoek werd in het putamen een verhoogde NA concentratie gevonden (Crow et al, 1979). NA-afbraakprodukten werden niet gemeten. Alles bijeengenomen geen gronden om een verhoogde centrale NA turnover te veronderstellen.

Een verminderde afbraak van CA zou eveneens een verhoogde beschikbaarheid van deze transmitters bij de receptoren tot gevolg hebben. In dit verband is het enzym monoamine oxidase (MAO) het veelvuldigste onderzocht. Zonder eenduidige resultaten overi-

gens: de MAO activiteit in bloedplaatjes is (bij groepen diagnostisch niet nader gedifferentieerde schizofrene patiënten) zowel verlaagd als normaal bevonden (overzicht bij: Wyatt et al, 1979; Mann en Thomas, 1979; Bond et al, 1979). Bij postmortem onderzoek van de hersenen van schizofrene patiënten was de activiteit van MAO en het tweede CA-afbrekende enzym: catechol-O-methyltransferase, normaal (Crow et al, 1979).

Gevoeligheid van de centrale CA receptoren bij schizofrene psychosen

Dit vraagstuk is bestudeerd via de neuroendocriene strategie. Onderzoek van hypofysehormonen waarvan de afgifte (mede) door CA-erge systemen in de hersenen wordt gereguleerd. De uitkomsten zijn verwarrend, zoals het onderstaande overzicht demonstreert.

1. Bepaalde gegevens wijzen erop dat DA receptoren *normaal* functioneren. Zo is de basale concentratie van prolactine in het plasma normaal. Hetzelfde geldt voor de prolactine respons op stoffen die de beschikbaarheid van DA in de hersenen verlagen (bijvoorbeeld het neurolepticum chloorpromazine) respectievelijk verhogen (bijvoorbeeld de DA-precursor L-DOPA) (Gruen et al, 1978a).

2. Er zijn echter ook gegevens die geïnterpreteerd zouden kunnen worden als te wijzen op *hyposensitiviteit* van postsynaptische CA receptoren.

Bij chronisch schizofrene patiënten zou de toename van de GH concentratie in het plasma als respons op CA-potentiërende stoffen, als apomorfine (Rotrosen et al, 1976, 1979), methylfenidaat (Janovsky et al, 1978) en dextroamfetamine (Langer et al, 1976) kleiner zijn dan normaal. De afgifte van GH door de hypofyse wordt, zoals gezegd, bevorderd door NA-erge, mogelijk ook door DA-erge prikkeling. Genoemde bevindingen zouden derhalve kunnen wijzen op receptor-hyposensitiviteit.

Erg overtuigend zijn deze uitkomsten echter niet. De verschillen in GH respons zijn namelijk erg klein, en de GH afgifte door de hypofyse is zeer fluctueabel en stress-gevoelig. Het is dus allerm minst uitgesloten, dat de verschillen toevallig zijn. Bovendien waren al deze patiënten langdurig met neuroleptica behandeld, hetgeen hun receptor-status gewijzigd kan hebben. Conclusies uit de genoemde gegevens zouden mij dan ook voorbarig lijken.

3. Tenslotte zijn er aanwijzingen, direct van aard, voor receptor-*hypersensitiviteit*. Bij postmortem onderzoek van de hersenen van schizofrene patiënten werd een significante toename gevonden van de dichtheid van postsynaptische DA receptoren, in het bijzonder in n. accumbens, putamen en n. caudatus (Owen et al, 1978; Lee en Seeman, 1978). Verschillende van deze patiënten hadden tenminste één jaar voor hun dood géén neuroleptica gebruikt. Een medicatie-effect is dus niet waarschijnlijk, alhoewel niet uitgesloten: bij ratten is nog een toename van de DA receptor dichtheid vastgesteld, geruime tijd na het staken van langdurige toediening

van neuroleptica (Clow et al, 1979).

Conclusies

De vraag naar het bestaan van centrale DA-erge hyperactiviteit bij schizofrene patiënten valt niet ondubbelzinnig te beantwoorden. Liquor onderzoek en portmortem onderzoek van de hersenen verschaftte geen aanwijzingen voor verhoogde DA productie. De NA stofwisseling is in dit opzicht onvoldoende onderzocht. Het hormonale onderzoek naar overgevoeligheid van DA receptoren, laat de mogelijkheid open dat binnen de groep van schizofrene patiënten inderdaad een subgroep voorkomt met verhoogde receptorgevoeligheid. Over de vraag of dit verschijnsel oorzakelijk van betekenis is of secundair aan de toediening van neuroleptica, is geen uitspraak mogelijk. Ook in dit opzicht is het NA-erge systeem nog onvoldoende onderzocht.

Dysmethylering van CA bij schizofrenie

Over de dysmethylerings hypothese zal ik kort zijn. Zij is fascinerend, maar ontbeert klinische steun. De hypothese berust op twee gegevens. 1. Bij de normale afbraak van CA wordt een methyl (CH_3) groep gehecht aan een hydroxy (OH) groep van de catecholkern. 2. De groep der hallucinogenen bevat verbindingen met een catechol-kern, waaraan meer dan één CH_3 groep is bevestigd. Een voorbeeld is het mescaline.

De dysmethylerings hypothese veronderstelt nu dat dergelijke verbindingen in vivo gevormd kunnen worden en dat zulke endogene hallucinogenen – zijnde abnormale methyleringsprodukten van de centrale CA – een rol spelen in de pathogenese van schizofrenie (Overzicht Andreoli et al, 1978). Het is aannemelijk dat het lichaam inderdaad over enzymen beschikt die in principe in staat zijn CA op abnormale plaatsen te methyleren. Of dit in vivo inderdaad geschiedt is onzeker. Tot dusverre is niet overtuigend aangetoond dat in de liquor tijdens een psychotische fase hallucinogene CA voorkomen, die bij reïntegratie weer verdwijnen. Hierbij zij overigens aangetekend, dat de liquor bepaald een zeer onvolmaakte metabole spiegel van de hersenen is. In de hersenen spelen zich tal van processen af, waarvan in de liquor geen spoor valt te achterhalen. Het is dan ook zeker te vroeg om de dysmethyleringshypothese te laten vallen.

Conclusies uit het CA onderzoek bij schizofrene psychosen

1. Neuroleptica van het CA-receptor-blokkerende type vergroten bij de mens, evenals bij proefdieren, de centrale CA turnover. Voor het DA-erge systeem is aannemelijk gemaakt dat dit verschijnsel samenhangt met onderdrukking van de transmissie-activiteit in dit systeem.
2. Het is waarschijnlijk dat de therapeutische werking van het genoemde type neurolepticum samenhangt met onderdrukking van

centrale DA-erge activiteit.

3. De spiegelbeeldige hypothese, inhoudende dat centrale DA-erge hyperactiviteit een rol speelt bij het ontstaan van schizofrene psychosen is veel speculatiever. Het onderzoek van de centrale DA stofwisseling heeft hiervoor geen argumenten opgeleverd. Wel zijn er aanwijzingen dat er bij een subgroep van schizofrene patiënten sprake kan zijn van overgevoeligheid van postsynaptische DA receptoren. Het is echter onzeker of dit verschijnsel pathogenetische betekenis heeft, of secundair is aan langdurige toediening van neuroleptica.

4. De betekenis van het NA erge systeem voor het tot stand komen van neuroleptische werkingen en het ontstaan van psychotische verschijnselen is klinisch onvoldoende onderzocht. Het vormt een legitiem terrein voor toekomstig onderzoek.

5. Schizofrenie is een verzamelbegrip voor psychosen verlopend bij helder bewustzijn maar voor het overige met uiteenlopende symptomatologie, etiologie en verloop. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat schizofrene psychosen eenzelfde pathogenese hebben. Anders gezegd, het zoeken naar *de* pathogenese van *de* schizofrenie lijkt op het zoeken naar een naald in een hooiberg, die geen naald bevat. Toekomstig pathogenese-onderzoek van schizofrene psychosen zal gebaseerd moeten zijn op gedetailleerde psychopathologische diagnostiek, anders is de kans groot dat eventuele biologische variabelen verloren gaan in de oorverdovende ruis van de psychopathologische heterogeniteit.

Samenvatting

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van wat de CA research bij psychosen van het schizofrene type tot nog toe heeft opgeleverd. De belangrijkste vrucht betreft het werkingsmechanisme van neuroleptica. Er zijn sterke aanwijzingen voor samenhang tussen DA-erge suppressie door neuroleptica en hun therapeutische werking. Veel onzekerder is of DA-erge hyperactiviteit in de pathogenese van schizofrene psychosen een rol kan spelen. De uitkomsten zijn zeer variabel. De veronderstelling ligt in de rede dat deze variabiliteit het gevolg is van de 'ruis' veroorzaakt door de psychopathologische heterogeniteit die achter het begrip schizofrenie schuilgaat. 'Ontleding' van dit begrip in psychopathologische zin, is voor toekomstig pathogenese-onderzoek dan ook een eerste vereiste. Tenslotte wordt vastgesteld dat de stofwisseling van NA tot nog toe te zeer is verwaarloosd, maar dat dit een legitiem onderwerp vormt om bij patiënten lijdende aan schizofrene psychosen te worden onderzocht.

Literatuur

- Andreoli, V. M., Agnoli, A., Fazio, C. (1978), eds. *Transmethylations and the central nervous system*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

- Anden, N. E., Butcher, S. G., Corrodi, H., Fuxe, K., Ungerstedt, U. (1970), Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. *J. Pharmacol.* 11, 303-314.
- Bacopoulos, N. C., Spokes, E. G., Bird, E. D., Roth, R. H. (1979), Anti-psychotic drug action in schizophrenic patients. Effect on cortical dopamine metabolism after long-term treatment. *Science*, 205, 1405-1407.
- Bird, E. D., Spokes, E. G. S., Iversen, L. L. (1979), Increased dopamine concentration in limbic areas of brain from patients dying with schizophrenia. *Brain*, 102, 347-360.
- Bond, P. A., Cundall, R. L., Falloon, I. R. H. (1979), Monoamine oxidase (MAO) of platelets, plasma, lymphocytes and granulocytes in schizophrenia. *Brit. J. Psychiat.*, 134, 360-365.
- Boyd, A. F., Reichlin, J. (1978), Neural control of prolactin secretion in man. *Psychoneuroendocrinology*, 3, 113-130.
- Carlsson, A. (1978), Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *Am. J. of Psychiat.*, 135, 164-173.
- Clow, A., Jenner, P., Theodorou, A., Marsden, C. D. (1979), Neuroleptic drugs and the dopamine hypothesis, *Lancet*, 934.
- Crow, T. J., Baker, H. F., Cross, A. J., Joseph, M. H., Lofthouse, R., Longden, A., Owen, F., Riley, G. J., Glover, V., Killpack, W. S. (1979), Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia: post-mortem neurochemical findings. *Brit. J. Psychiat.*, 134, 249-256.
- Gruen, P. H., Sachar, E. J., Langer, G., Altman, N., Leifer, M., Frantz, A., Halpern, F. S. (1978a), Prolactin response to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects. *Arch. of Gen. Psychiat.*, 35, 108-116.
- Gruen, P. H., Sachar, E. J., Langer, G., Altman, N., Leifer, M., Frantz, A., F. S. (1978b), Relation of plasma prolactin to clinical response in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiat.*, 35, 1222-1227.
- Hassler, R., Bak, I. J., Kim, J. S. (1970), Unterschiedliche Entleerung der Speichenorte für Noradrenalin, Dopamin und Serotonin als Wirkungsprinzip der Oxyptertins. *Nervenarzt*, 41, 105-118.
- Janowsky, D. S., Leichner, P., Parker, D., Judd, L. L., Huey, Z., Clopton, P. (1978), The effect of methylphenidate on serum growth hormone, *Arch. Gen. Psychiat.*, 35, 1384-1389.
- Johnstone, E. C., Frith, C. D., Crow, T. J., Carney, M. W. P., Price, J. S. (1978), Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet I*, 848.
- Krulich, L. (1979), Central neurotransmitters and the secretion of prolactin, GH, LH and TSH, *Ann. Rev. Physiol.*, 41, 603-615.
- Langer, G., Heinze, G., Reim, B., Matussek, N. (1976), Reduced growth hormone responses to amphetamine in 'endogenous' depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 1471-1475.
- Langer, G., Sacher, E. J., Gruen, P. H., Halpern, F. S. (1977), Human prolactin responses to neuroleptic drugs correlate with antischizophrenic potency. *Nature*, 266, 639-640.
- Lee, T., Seeman, P. (1978), Binding of ³H-neuroleptics and ³H-apomorphine in schizophrenic brains. *Nature*, 274, 897-890.
- Magelund, G., Gerlach, J., Casey, D. E. (1979), Neuroleptic-potentiating effect of α -methyl- p -tyrosine compared with haloperidol and placebo in a double-blind cross-over trial. *Acta psychiat. scand.*, 60, 185-189.
- Mann, J., Thomas, K. M. (1979), Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia. Relationship to disease, treatment, institutionalization and outcome. *Brit. J. Psychiat.*, 134, 366-371.
- Matthysse, S. (1973), Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropatho-

- logy of schizophrenia? *Feder. Proc.*, 32, 200-205.
- Meltzer, H. Y., Fang, V. S. (1976), The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients, *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 279-286.
- Meltzer, H. Y., Goode, D. J., Schijve, P. M., Young, M., Fang, V. S. (1979), Effect of clozapine on human serum prolactin levels, *Am. J. Psychiat.*, 136, 1550-1556.
- Owen, F., Crow, F. J., Poulter, M., Cross, A. J., Loughden, A., Riley, G. J. (1978), Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet II*, 223-225.
- Post, R. M., Fink, E., Caspeates, W. T., Goodwin, F. K. (1975), Cerebrospinal fluid amine metabolites in acute schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.*, 32, 1063-1069.
- Praag, H. M. van (1967), The possible significance of cerebral dopamine for neurology and psychiatry. *Psychiat. Neurol. Neurochir.*, 70, 361-379.
- Praag, H. M. van (1969), The complementary aspects in the relation between biological and psychodynamic psychiatry, *Psychiat. Clin.*, 2, 307-318.
- Praag, H. M. van (1971), The position of biological psychiatry among the psychiatric disciplines. *Compr. Psychiat.*, 12, 1-7.
- Praag, H. M. van (1975), Neuroleptics as a guideline to biological research in psychotic disorders. *Compr. Psychiat.*, 16, 7-22.
- Praag, H. M. van, Korf, J., Lakke, J. P. W. F., Schut, T. (1975), Dopamine metabolism in depression, psychoses and parkinsons disease: The problem of the specificity of biological variables in behaviour disorders, *Psychol. Med.*, 5, 138-146.
- Praag, H. M. van, Korf, J. (1975), Neuroleptics, catecholamines and psychotic disorders. A study of their interrelation. *Amer. J. Psychiat.*, 132, 593-597.
- Praag, H. M. van (1976), About the impossible concept of schizophrenia. *Compr. Psychiat.* 17, 481-497.
- Praag, H. M. van, Korf, J. (1976), Importance of the dopamine metabolism for the clinical effects and side-effects of neuroleptics. *Amer. J. Psychiat.*, 133, 1171-1177.
- Praag, H. M. van (1977), *Depression and schizophrenia. A contribution on their chemical pathologies*. Spectrum publications, New York.
- Praag, H. M. van (1977), The significance of dopamine for the mode of action of neuroleptics and the pathogenesis of schizophrenia. *Brit. J. Psychiat.*, 130, 463-474.
- Praag, H. M. van, Observations within and beyond the boundaries of catecholamine research in psychoses. *Int. J. Neurol.* In Press.
- Rotrosen, J., Angrist, B. M., Gershon, S., Sachar, E. J., Halpern, F. S. (1976), Dopamine receptor alteration in schizophrenia: neuroendocrine evidence. *Psychopharmacology*, 51, 1-7.
- Rotrosen, J., Angrist, B., Gershon, S., Paquin, J., Branchey, L., Oleshansky, M., Halpern, F., Sachar, E. J. (1979), Neuroendocrine effects of apomorphine: characterization of response patterns and application to schizophrenia research. *Brit. J. Psychiat.*, 135, 444-456.
- Rubin, R. T., Hays, S. E. (1978), Profiles of prolactin response to antipsychotic drugs: some methodological considerations. *Psychopharmacol. Bull.*, 14, 9-11.
- Sedvall, G., Alfredsson, G., Bjerkenstedt, L., Enerolth, P., Fyro, B., Härnryd, C., Wode-Helgodt, B. (1977), Central biochemical correlates to antipsychotic drug action in man, In: *The impact of biology on modern psychiatry*. E. S. Gershon, R. H. Belmaker, S. S. Kety, M. Rosenbaum, Eds. Plenum Press, New York, London.

- Seeman, P., Lee, T. (1975), Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons., *Science*, 188, 1217-1219.
- Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., Wong, K. (1976), Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261, 717-718.
- Siris, S. G., Kammen, van, D. P., De Fraites, E. G. (1978), Serum prolactin and antipsychotic responses to pimozide in schizophrenia, *Psychopharmacol. Bull.*, 14, 11-14.
- Snyder, S. H., Banerjee, S. P., Yamamura, H. I., Greenberg, D. (1974), Drugs, neurotransmitters and schizophrenia, *Science*, 184, 1243-1253.
- Trulsson, M. E., Jacobs, B. L. (1979), Long-term amphetamine treatment decreases brain serotonin metabolism: implications for theories of schizophrenia. *Science*, 205, 1295-1297.
- Wålinder, J., Skott, A., Carlsson, A., Roos, B. E. (1976), Potentiation by metyrosine of thioridazine effects in chronic schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiat.*, 33, 501-504.
- Woolf, P. D., Lantigue, R., Lee, L. A. (1979), Dopamine inhibition of stimulated growth hormone secretion: evidence for dopaminergic modulation of insuline and l-dopa-induced growth hormone secretion in man. *J. Clin. Endocr. Metab.* 49, 326-330.
- Wyatt, R. J., Potkin, S. G., Murphy, D. L. (1979), Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia: a review of the data. *Am. J. Psychiat.*, 136, 377-385.