

Onderzoek naar biologische determinanten van schizofrene psychosen

II. Endorfinen

door H. M. van Praag en W. M. A. Verhoeven

Zwaartepunten in het onderzoek naar biologische determinanten van schizofrene psychosen

Het onderzoek naar biochemische determinanten van gestoord menselijk gedrag is de afgelopen twintig jaar voornamelijk gericht geweest op de centrale monoaminen (MA) (Van Praag, 1980a). Dit werd bepaald door technische factoren, niet door principiële: (1) Voor de bepaling van MA metabolieten in liquor cerebrospinalis en perifere lichaamsvloeistoffen werden goede methoden ontwikkeld.

(2) De zogenaamde probenecid-techniek verhoogde de informatieve waarde van de meting van deze verbindingen in de liquor.

(3) De afbraak van MA is een 'lineair' proces. MA metabolieten zijn afbraakprodukten en hebben geen precursorfunctie bij de MA synthese. Het niveau van MA metabolieten weerspiegelt dus tot op zekere hoogte de afbraaksnelheid van de moederstoffen in een bepaalde regio.

(4) Verschillende enzymen betrokken bij de MA stofwisseling zijn in perifeer bloed meetbaar (monoamine oxidase, catechol-O-methyltransferase, dopamine- β -hydroxylase).

Andere centrale transmitters voldoen niet aan deze voorwaarden. Ik noem als voorbeeld acetylcholine. Choline is zowel precursor als metaboliet van acetylcholine. Choline wordt bovendien niet exclusief voor de centrale acetylcholinesynthese benut. De bepaling van deze verbindingen in liquor tenslotte was tot voor kort technisch lastig en omslachtig. Wij konden dan ook aantonen, dat choline bepaling in de liquor geen betrouwbare uitspraak toelaat over de acetylcholine turnover in het CZS (Klaver e.m., 1979).

Naar het zich laat aanzien gaan de MA hun monopoliepositie verliezen. De neuropeptiden hebben onmiskenbaar een nieuwe dimensie aan het biologische onderzoek van gedragsstoornissen toegevoegd (Verhoeven en Van Ree, 1979).

Schrijvers zijn resp. Hoogleraar in de Psychiatrie aan de R.U. te Utrecht en arts-assistent in de Psychiatrische Universiteitskliniek, Catharijnesingel 101, 3500 LG Utrecht.

Ontdekking van de endorfinen

Neuropeptiden zijn relatief korte ketens van aminozuren met invloed op het centrale zenuwstelsel (CZS). Endorfinen en enkefalinen behoren tot de groep van de neuropeptiden. Zij worden in hersenen en hypofyse geproduceerd, zijn in het CZS vermoedelijk werkzaam als neurotransmitter en/of neuromodulator en vervullen (bij proefdieren) een functie bij de gedragsregulatie. De ontdekking van de endorfinen vloeide voort uit de volgende waarnemingen.

(1) In het CZS van zoogdieren bleken receptoren voor te komen met grote affiniteit voor morfine en verwante verbindingen en ongevoelig voor één van de bekende neurotransmitters (Pert en Snyder, 1973; Simon e.m., 1973; Terenius, 1973). Ze werden opiaat-receptoren genoemd.

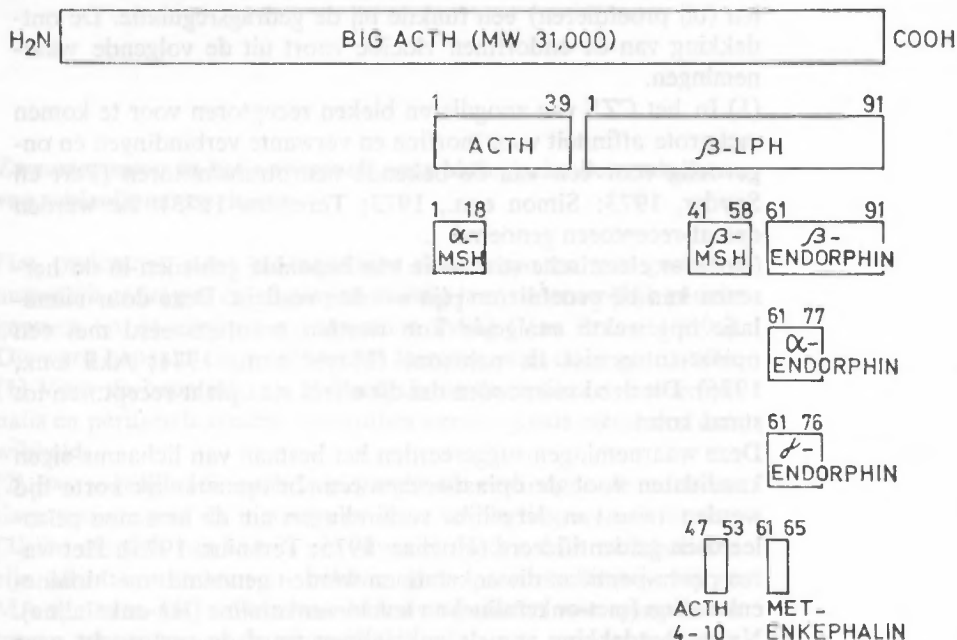
(2) Door elektrische stimulatie van bepaalde gebieden in de hersenen kan bij proefdieren pijn worden verlicht. Deze door stimulatie opgewekte analgesie kon worden geantagoniseerd met een opiaat-antagonist als naloxone (Mayer e.m., 1971; Akil e.m., 1976). Dit deed vermoeden dat dit effect via opiaat-receptoren tot stand komt.

Deze waarnemingen suggereerden het bestaan van lichaams-eigen kandidaten voor de opiaat-receptoren. In opmerkelijk korte tijd werden twee van dergelijke verbindingen uit de hersenen geïsoleerd en geïdentificeerd (Hughes, 1975; Terenius, 1975). Het waren penta-peptiden die enkefalinen werden genoemd: methionine-enkefaline (met-enkefaline) en leucine-enkefaline (leu-enkefaline). Na de ontdekking van de enkefalinen werd de speurtocht naar andere peptiden met opiaat-achtige werking nog geïntensiveerd door het feit dat de aminozuur-sequentie van met-enkefaline bleek voor te komen in het uit 91 aminozuren bestaande hypofyse-hormoon β -lipotropine (β -LPH). Dit onderzoek resulteerde in de ontdekking van β -endorfine (β -LPH 61-91) (Li en Chung, 1976), bestaande uit de terminale 31 aminozuren van β -LPH; het γ -endorfine (β -LPH 61-77) en het α -endorfine (β -LPH 61-76) (fig. 1). Alle endorfinen en enkefalinen zijn dus brokstukken van β -LPH, behalve de leu-enkefaline. De endorfinen – zijnde de grotere β -LPH brokstukken – bevinden zich, evenals het β -LPH zelf, voornamelijk in de hypofyse. De enkefalinen daarentegen komen vrijwel uitsluitend in de hersenen voor. De hersenen bevatten zowel β -endorfine als enkefaline bevattende zenuwcellen. Er zijn gegronde redenen om aan te nemen dat zij in deze cellen een functie hebben bij de prikkeloverdracht (Snyder en Childers, 1979). In het navolgende gebruiken wij de term endorfinen als verzamelterm voor endorfinen i.e.z. en enkefalinen.

Belangstelling voor endorfinen in de psychiatrie

Endorfinen hebben van het begin af aan belangstelling getrokken van psychiaters. Daar waren enige goede redenen voor.

Figuur 1: De structurele verwantschap tussen corticotropinen en endorfinen. De aminozuur sequentie van ACTH en β -LPH — het vermoedelijke precursor molecuul van de endorfinen — ligt besloten in één groot moeder-molecuul met een moleculair gewicht van 31.000. In het ACTH molecuul ligt de sequentie besloten van het melanocyten stimulerende hormoon (α -MSH). Het β -LPH molecuul omvat de aminozuur sequentie van β -MSH en van β -endorfine (naar Snyder en Childers, 1979).



- (1) Endorfinen komen in hoge concentraties voor in hersengebieden betrokken bij pijngeleiding, motorische activiteit en, vermoedelijk, de stemmings- en driftregulatie (Snyder en Childers, 1979).
- (2) Opiaten hebben een duidelijk effect op pijndrempel, gestemdheid en psychisch integratieniveau. Het ligt voor de hand een soortgelijke werking te verwachten van de 'endogene morfinen'.
- (3) Patiënten bij wie de mediale thalamus elektrisch geprikkeld werd teneinde chronische pijn te verlichten, vertoonden een stijging van enkefaline-achtige activiteit in de liquor (Akil e.m., 1978).
- (4) Stress verhoogt niet alleen de afgifte door de hypofyse van ACTH, maar ook die van β -endorfine (Guillemin e.m., 1977; Watson e.m., 1979).
- (5) Endorfinen hebben bij dieren duidelijke invloeden op het gedrag. Hoog gedoseerd brengt β -endorfine bijvoorbeeld een katonie-achtige toestand met motorische remming teweeg (Jacquet en Marks, 1976; Bloom e.m., 1976; Snyder, 1978). Sommige gedragseffecten worden opgewekt via opiaat-receptoren. Dit wordt afgeleid uit het feit dat ze door opiaat (endorfinen) antagonist worden gecoupeerd. Andere gedragseffecten van endorfinen worden niet door opiaat-antagonisten beïnvloed, worden dus ken-

nelijk via een ander type receptor opgewekt. Het klinische endorfinen onderzoek is tot nog toe in de volgende richtingen uitgewaaierd. In de eerste plaats werd onderzoek ingesteld naar het endorfinen gehalte van lichaamsvloeistoffen (in het bijzonder van liquor cerebrospinalis en het dialysaat na haemodialyse). Voorts werd bij bepaalde psychiatrische ziektebeelden de invloed onderzocht van opiaat (en endorfinen) antagonisten, alsmede van bepaalde endorfinen en endorfinen-fragmenten. In het navolgende wordt van deze ontwikkelingen een beknopt overzicht gegeven.

Onderzoek van endorfinen bij patiënten met schizofrene psychosen

Endorfinen in liquor cerebrospinalis

Terenius en Wahlström (1976) isoleerden uit menselijke liquor twee endorfinen fracties (opiaat-achtig materiaal). Geen van deze fracties is identiek met een van de thans bekende endorfinen. Ze zijn echter nog niet geïdentificeerd. De liquor concentratie van deze fracties werd bepaald bij 13 patiënten, lijdende aan schizofrene psychosen en bij 7 patiënten uit de manisch depressieve groep (Terenius en Wahlström, 1976; Terenius e.m., 1977; Lindström e.m., 1978). Bij een aantal schizofrene patiënten, niet bij alle, werd de concentratie van beide endorfinen fracties verhoogd bevonden. Afname van de psychopathologische verschijnselen ging gepaard met afname van de endorfinen concentratie. Bij alle manische patiënten was alleen de concentratie van fractie 1 verhoogd.

Bij patiënten met acute schizofrene psychosen werd een sterk verhoogde liquor concentratie van β -endorfinen vastgesteld; bij chronisch schizofrene patiënten was deze normaal tot iets verlaagd (Domschke e.m., 1979). Andere onderzoekers hebben deze waarnemingen echter niet kunnen bevestigen (Emrich e.m., 1979; Burbach e.m., 1979). Dupont e.m. (1978) vermelden een verlaagde liquor concentratie van een enkefaline-achtige verbinding bij chronische schizofrenen, maar Burbach e.m. (1979) vonden normale waarden. Loeber e.m. (1979) toonden in humane liquor de aanwezigheid aan van α - en γ -endorfine. Het is nog niet bekend of de concentraties hiervan bij psychiatrische patiënten veranderingen kunnen vertonen.

Kortom, de resultaten van deze onderzoeksstrategie zijn 'a mess', waaraan geen touw valt vast te knopen. Het zou ons niet verbazen als de 'ruis' veroorzaakt door de psychopathologische heterogeniteit van het begrip schizofrenie hiervan de hoofdoorzaak zou blijken te zijn (zie ook hieronder op pag. 622).

Dialysaat studies

In 1977 deelden Wagemaker en Cade mede, dat zij een gunstig effect hadden waargenomen van long-term haemodialyse bij chronisch schizofrene patiënten. Er zijn in verschillende centra thans

studies gaande waarin dialyse en sham-dialyse met elkaar worden vergeleken. Het is nog te vroeg voor een uitspraak over de therapeutische bruikbaarheid van deze methode bij schizofrene patiënten.

Palmour e.m. (1977) hebben uit het dialysaat van gedialyseerde schizofrene patiënten een totdien onbekend peptide geïsoleerd. Het zou gaan om β -endorfine waarin op de 5-plaats methionine is vervangen door leucine. Een opzienbarende mededeling, waarin de suggestie besloten ligt dat er samenhang zou kunnen bestaan tussen afwijkingen in de endorfinen stofwisseling en schizofrene psychosen. Onlangs echter deelden Lewis e.m. (1979) mede, niet in staat te zijn geweest uit het haemodialysaat van twee schizofrene patiënten en twee controles een peptide met bovengenoemde structuur te isoleren.

Therapeutische toepassing van opiaat (endorfine) antagonisten

Opiaat antagonisten blokkeren opiaat-receptoren. Zij zijn derhalve toegepast om de (patho) fysiologische betekenis te achterhalen van endorfinen, althans voor zover hun werking via opiaat-receptoren tot stand komt. Bij de mens zijn toegepast de beide zuivere opiaat antagonisten naloxone en het wat langer werkende en in tegenstelling tot naloxone, oraal toedienbare, naltrexone. Bij normale proefpersonen heeft naltrexone een dysforiserend effect (Mendelson e.m., 1979). Binnen de psychiatrie zijn deze middelen vooral bij schizofrene en manische syndromen onderzocht. Wij beperken ons tot de eerste groep. De uitkomsten bij deze patiënten zijn wisselvallig (overzicht Verhoeven en Van Ree, 1979). In 3 van de 8 gecontroleerde studies (die tezamen 30 % van de 107 tot dusverre onderzochte patiënten omvatten) werd van naloxone een therapeutisch effect vastgesteld, met name op acustische hallucinaties. In de overige vijf betoonde naloxone zich niet superieur aan een placebo. Ons eigen onderzoek leverde geen enkel therapeutisch effect op, ook niet ten aanzien van acustische hallucinaties (Verhoeven e.m., 1980). In tegenstelling tot neuroleptica heeft naloxone geen invloed op serum prolactine (Lal e.m., 1979). Dopamine-receptoren in het tubero-infundibulaire systeem worden dus niet geremd. Er zijn goede redenen om aan te nemen, dat het therapeutisch effect van neuroleptica samenhangt met hun vermogen dopamine receptoren te blokkeren (Van Praag, 1977, 1980b). In zoverre naloxone over antipsychotische eigenschappen beschikt, komt dit effect dus via een ander mechanisme tot stand. Hoe is de wisselvalligheid van de therapeutische effecten van naloxone te verklaren, aangenomen dat het meer is dan een placebo. In de eerste plaats dient men zich te bedenken dat er alleen gegevens zijn over eenmalige toediening van naloxone en dan nog toegediend in verschillende dosering en via verschillende routes. Bovendien werd het meeste van dit onderzoek verricht bij wat genoemd wordt 'chronische schizofrenen' zonder nadere psychopathologische differentiatie. Het is denkbaar dat positieve resul-

taten in een ontvankelijke subgroep zijn overstemd door de ruis van de niet-responsieve patiënten.

Een laatste verklaring voor de uiteenlopende uitkomsten is onderdosing. Er zijn aanwijzingen dat in de hersenen verschillende typen opiaat-receptoren voorkomen die wisselen in gevoeligheid voor opiaat-antagonisten. Met andere woorden, bepaalde doseringen naloxone zijn ontoereikend om een bepaald type opiaat-receptor te blokkeren (Sawynok e.m., 1979).

Om al deze redenen loont het ons inziens bepaald de moeite het onderzoek van naloxone voort te zetten, over langere tijd toegediend, in verschillende dosering, en bij psychopathologisch goed gedefinieerde groepen van psychotische patiënten.

Indien mocht blijken dat naloxone therapeutisch van geen betekenis is bij schizofrene psychosen, betekent dit nog niet het faillissement van een endorfinen/schizofrenie hypothese. Immers, opiaat-antagonisten blokkeren weliswaar (bepaalde) opiaat-receptoren, maar endorfinen sorteren behalve effecten via opiaat-receptoren, ook effecten die anderszins worden gemedieerd. Deze laatsten worden niet door naloxone en verwante verbindingen geantagoniseerd. Het zouden de laatstgenoemde endorfinen werkingen kunnen zijn die bij schizofrene psychosen deraileren.

Therapeutische toepassing van endorfinen en endorfinenderivaten

β -Endorfine

In een open onderzoek, zonder duidelijk vastgelegd protocol werd β -endorfine i.v. toegediend in een dosering van 9 mg in 4 dagen, aan 5 patiënten met schizofrene psychosen en 2 patiënten lijdende aan depressies (één van het unipolaire en één van het bipolaire type) (Kline e.m., 1977). De volgende effecten werden beschreven: binnen enkele minuten na de injectie was er sprake van een anxiolytisch, antidepressief en activerend effect, dat 2-3 uur aanhield. In het 2e tot 4e uur na de injectie leken de patiënten enigszins over-gesedeerd. Twaalf uur na de injectie begon zich een duidelijk antidepressief en antipsychotisch effect te ontwikkelen, dat ongeveer 1-10 dagen na de laatste injectie aanhield.

Een antidepressieve werking van β -endorfine wordt ook door Angst e.m. (1979) vermeld. In een enkel-blind onderzoek dienden zij 6 depressieve patiënten i.v. 10 mg van dit endorfine toe. Vier behoorden tot de bipolaire, twee tot de unipolaire groep. Bij alle patiënten trad binnen een half uur na de injectie een verbetering op die enkele uren aanhield. Nadien keerde bij vier van hen de depressieve symptomatologie terug, twee vertoonden een omslag naar een manisch toestandsbeeld.

Aangezien beide studies niet gecontroleerd waren en slechts een klein aantal patiënten omvatten, blijven conclusies aan toekomstig onderzoek voorbehouden.

Des-tyrosine- γ -endorfine (DT γ E)

Theoretische achtergronden – De meeste endorfinen, in casu:

β -endorfine, α -endorfine, met-enkefaline en leu-enkefaline, bezitten de volgende eigenschappen:

(1) Het zijn morfinomimetica. Eliminatie van het eindstandige tyrosine-molecuul op plaats 6 leidt tot verlies van de morfinomimetische eigenschappen.

(2) Zij zijn in staat de extinctie (het 'afleren') van aangeleerd gedrag (bijvoorbeeld geconditioneerd actief en passief vermijdingsgedrag) te vertragen. Dit effect komt tot stand onafhankelijk van de opiaat receptoren, blijft namelijk voortbestaan ook nadat deze door middel van naloxone zijn geblokkeerd.

Eén endorfine wijkt af van dit algemene patroon: γ -endorfine (De Wied e.m., 1978). Het bezit weliswaar morfinomimetische eigenschappen, maar in plaats van het onthouden van nieuwe informatie te bevorderen, bevordert het de extinctie daarvan. Het gedraagt zich in dit opzicht als de klassieke neuroleptica uit bijvoorbeeld de fenothiazinen- en de butyrofenon reeks. Wordt van γ -endorfine het eindstandige tyrosine molecuul afgesplitst (waarbij $DT\gamma E$ ontstaat) dan: (a) verliest het molecuul zijn morfinomimetische eigenschappen, (b) en wordt de faciliterende invloed op extinctie van aangeleerd geconditioneerd gedrag nog versterkt.

$DT\gamma E$ heeft behalve z'n onderdrukkende invloed op geconditioneerd gedrag nog andere eigenschappen met de klassieke neuroleptica gemeen, bijvoorbeeld een positieve 'grip test'. In andere opzichten wijkt het profiel af van dat van de klassieke neuroleptica. Zo heeft $DT\gamma E$ geen invloed op het motorische gedrag van ratten in een grote open ruimte (neuroleptica remmen dit gedrag), en antagoneert het evenmin de motorisch stimulerende effecten van verbindingen met dopamine (DA) potentiërende werking (bijvoorbeeld apomorfine en amfetamine), een typische eigenschap van de neuroleptica.

Op biochemisch niveau bestaat er tussen neuroleptica en $DT\gamma E$ eveneens een zekere overeenkomst. Beide types verbinding vergroten namelijk in bepaalde gebieden van de hersenen de DA turnover. Wat betreft de neuroleptica is dit effect vermoedelijk secundair aan blokkade van postsynaptische DA-receptoren. Het is niet bekend hoe $DT\gamma E$ de DA turnover verhoogt (Versteeg e.m., 1979).

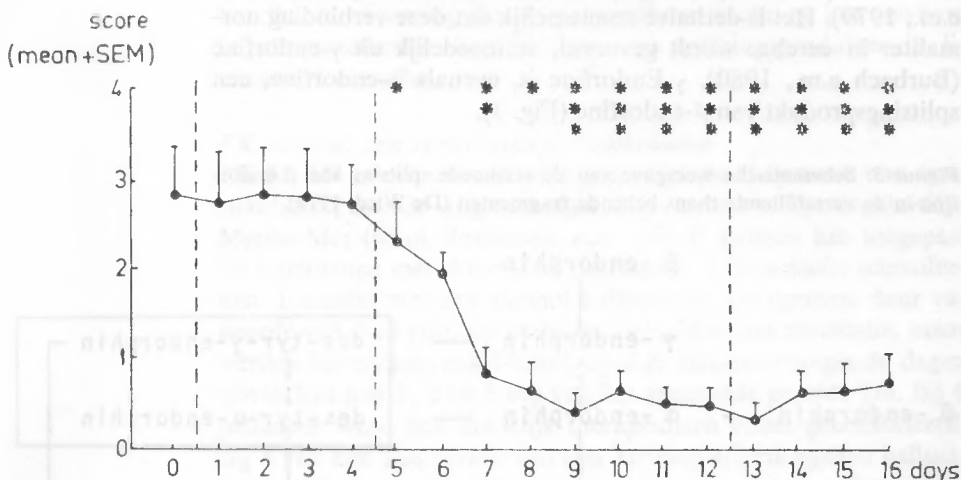
De overeenkomsten tussen $DT\gamma E$ en de klassieke neuroleptica deden ons besluiten deze peptide te onderzoeken bij patiënten met schizofrene psychosen.

Klinisch onderzoek - Tot nu toe werd met $DT\gamma E$ één open ($n = 6$) en één gecontroleerd ($n = 8$) onderzoek verricht, in totaal omvattende 14 patiënten. Zij leden aan recidiverende schizofrene en schizo-affectieve psychosen. Twaalf patiënten waren bij de aanvang van het experiment tenminste 6 maanden gehospitaliseerd en nog psychotisch ondanks medicatie met neuroleptica in adequate dosering. De twee overigen werden direct na opname wegens een acute schizofrene psychose met $DT\gamma E$ behandeld. Vóór opname hadden zij geen neuroleptica gehad. Zij waren in het verleden reeds herhaaldelijk opgenomen geweest in verband met

Figuur 2: Gemiddelde psychose-scores van 6 patiënten die met DT γ E werden behandeld. Placebo werd toegediend gedurende de eerste 4 dagen van het onderzoek en aan het einde (dag 13 - 16). Eén mg DT γ E per dag i.m. werd toegediend van dag 5 - 12. Student's paired t test werd gebruikt om de individuele scores op een bepaalde dag te vergelijken met die verkregen op de 4e dag.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.005$

(Naar Verhoeven e.m. 1979).



een acute psychotische periode. Bij de patiënten uit het open onderzoek werden de neuroleptica gestaakt. In het gecontroleerde onderzoek werd de onderhoudsmedicatie van neuroleptica voortgezet. DT γ E werd op 10 opeenvolgende dagen i.m. toegediend.

De uitkomsten van deze studies zijn elders beschreven (Verhoeven e.m., 1978, 1979). Wij beperken ons hier tot de voornaamste conclusies. De eerste is dat DT γ E op zichzelf therapeutisch actief lijkt te zijn en dat bovendien de combinatie van klassieke neuroleptica met DT γ E werkzaam is dan die van klassieke neuroleptica met placebo (Fig. 2). Dit resultaat is des te opvallender, omdat DT γ E voornamelijk werd beproefd bij patiënten die al geruime tijd psychotisch waren en bij wie neuroleptische behandeling niet tot een complete remissie had geleid. Het therapeutische effect hield één tot meerdere weken na het staken van de DT γ E injecties aan. Tot dusverre is geen bepaald 'target-syndroom' vastgesteld: een groep verschijnselen die preferentieel voor DT γ E behandeling toegankelijk zijn. De patiënten die verbeteren, verbeteren over de gehele linie. Opvallend was wel, dat met name de naaste omgeving van de patiënt vaak gefraspeerd was door de verbeterde stemming, de grotere openheid en de toegenomen contact mogelijkheden.

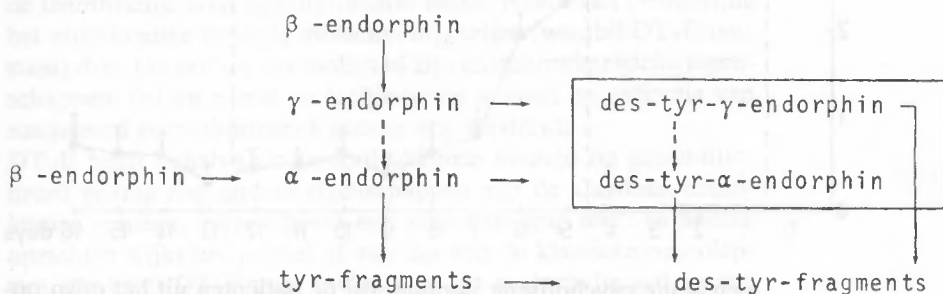
De tweede conclusie luidde dat bij geen der patiënten motorische bijwerkingen of overmatige sedatie werden vastgesteld; een opvallend verschil met de klassieke neuroleptica. Bij drie patiënten uit de open studie verslechterde de klinische toestand na een aanvankelijk kortdurende verbetering. Of deze gang van zaken sa-

menhangt met het staken van de neuroleptica of veroorzaakt werd door $DT\gamma E$ zelf of een van zijn splitsingsproducten (zie ook 6.2.3) is niet duidelijk.

Wij achten de therapeutische resultaten behaald met $DT\gamma E$ in die mate hoopgevend, dat het onderzoek bij een grotere groep medicatie-vrije, psychotische patiënten, thans wordt voortgezet.

Interpretatie van de klinische $DT\gamma E$ gegevens – Evenals γ -endorfine is $DT\gamma E$ onlangs aangetoond in menselijke liquor (Loeber e.m., 1979). Het is derhalve aannemelijk dat deze verbinding normaliter in cerebro wordt gevormd, vermoedelijk uit γ -endorfine (Burbach e.m., 1980). γ -Endorfine is, evenals α -endorfine, een splitsingsproduct van β -endorfine (Fig. 3).

Figuur 3: Schematische weergave van de vermoede splitsing van β -endorfine in de verschillende thans bekende fragmenten (De Wied, 1978).



Het is denkbaar dat $DT\gamma E$ antipsychotische werking heeft omdat er bij de desbetreffende patiënten sprake is van een $DT\gamma E$ tekort (De Wied, 1978). Een dergelijk tekort zou in principe op twee manieren kunnen ontstaan: de vorming van $DT\gamma E$ uit β -endorfine is deficient, of de omzetting ervan in $DT\alpha E$ is versneld. Met behulp van endorfinen onderzoek in de liquor trachten wij thans deze hypothese nader te onderzoeken. Mochten er argumenten worden gevonden voor haar juistheid dan zou dit betekenen dat 1) een gestoorde endorfinen huishouding een rol speelt in de pathogenese van (bepaalde vormen van) schizofrene psychosen en 2) dat behandeling met $DT\gamma E$ beschouwd kan worden als een vorm van substitutietherapie.

Een dergelijke ontwikkeling, te weten behandeling van een psychiatrisch syndroom met lichaams-eigen substanties waaraan cerebraal vermoedelijk een tekort bestaat, heeft zich voorgedaan op het gebied van de depressies. De toepassing van de serotonine-precursor 5-hydroxytryptofaan bij de behandeling en profylaxe van bepaalde vormen van vitale depressie kan vermoedelijk als zodanig gelden (Van Praag, 1980a).

In het eerste, open, onderzoek vertoonden drie patiënten na een aanvankelijke verbetering een ernstige psychotische exacerbatie met heftige onrust en agressiviteit. Aangenomen dat dit samenhangt met de $DT\gamma E$ medicatie is de volgende verklaring mogelijk. Het exogeen toegediend $DT\gamma E$ wrdt ongewoon snel omgezet in

DT α E en DT α E is verantwoordelijk voor de exacerbatie. Dit lijkt een redelijke hypothese, omdat DT α E, althans bij dieren, amfetamine-achtige eigenschappen heeft (De Wied, 1980) en van centraal stimulerende stoffen bekend is dat zij psychosen kunnen induceren c.q. bestaande psychosen kunnen verergeren. De reden dat deze complicatie zich in het tweede experiment niet voordeed zou gelegen kunnen zijn in het feit, dat bij deze patiënten de toediening van neuroleptica tijdens het DT γ E onderzoek werd gehandhaafd. Toetsing van deze hypothese wacht op betrouwbare bepalingmethoden van DT γ E en zijn splitsingsprodukten in lichaamsvloeistoffen.

FK 33-824: een synthetisch met-enkefaline

FK 33-824 is een door Sandoz gesynthetiseerd derivaat van met-enkefaline, met de volgende aminozuur opbouw: Tyr-D-Ala-Gly-Mephe-Met (0)-ol. Jørgensen e.m. (1979) hebben het toegepast bij 9 patiënten met chronische psychosen: 8 chronische schizofrenen, 1 patiënt met een alcohol hallucinose. De opname duur varieerde van 7-15 jaar. De patiënten behielden hun medicatie, maar werden bovendien, enkel-blind, op drie achtereenvolgende dagen behandeld met 1, 2 en 3 mg van het genoemde peptide i.m. Bij 6 patiënten werd een duidelijk therapeutisch effect geconstateerd. Bij 4 van hen was sprake van een 'striking effects against hallucinations' ('stemmen') en een toegenomen gevoel van welbevinden: 'they felt better than they had for years'. Bij twee patiënten was er weliswaar geen effect op de hallucinaties, maar zij waren meer open, spontaan, zochten meer contact met de medepatiënten en waren beter gestemd dan voordien. Het effect duurde voort tot 4-7 dagen na de laatste injectie.

Evenals na DT γ E werd een 'rebound effect' waargenomen en wel bij drie patiënten. Na een aanvankelijke verbetering trad bij hen verslechtering op, die echter weer plaats maakte voor verbetering. De DT γ E patiënten die verslechterden kregen op grond hiervan neuroleptica toegediend, zodat onbekend is of de 'rebound' tijdelijk was.

Nedopil en Rùther (1979) deden bij een kleine groep patiënten lijdende aan acute en chronische vormen van schizofrenie overeenkomstige ervaringen op. Vijf van de 6 onderzochte patiënten verbeterden. Het preparaat werd op 2 opeenvolgende dagen per i.v. infusie toegediend in een dosering van 0,5 resp. 1 mg. De patiënten waren, in tegenstelling tot die in de vorige studie medicatie-vrij. Ook deze studie was niet gecontroleerd, zodat de resultaten als zeer voorlopig moeten worden aangemerkt.

Aangezien dit peptide, in tegenstelling tot DT γ E, het eindstandige tyrosine molecuul nog bezit en het derhalve morfinomimetische eigenschappen bezit, is het onzeker of het geconstateerde therapeutische effect hierop berust, of op een 'echte', opiaat-receptor-onafhankelijke, antipsychotische werking.

Conclusies

Endorfinen hebben bij proefdieren invloed op verschillende gedragscomponenten. Deze effecten zijn deels wél, deels niet antagoniseerbaar met opiaat-antagonisten. Anders gezegd, deze effecten komen deels via opiaat-receptoren, deels via anderssoortige receptoren tot stand. Het onderzoek naar de betekenis van endorfinen voor de regulatie van menselijk gedrag verkeert nog in een beginfase. Er zijn enkele interessante aanzetten, bepaald echter nog geen samenhangende inzichten. Een grote hinderpaal vormen de technische moeilijkheden met de bepaling van deze substanties in lichaamsvloestoffen, met name in liquor cerebrosus. Deze verbindingen komen vermoedelijk in menselijk liquor voor; veel verder kan men in z'n conclusie niet gaan. Gezien het gebrek aan toetsingsmogelijkheden zou het dan ook voorbarig zijn nu reeds een endorfinen hypothese over het ontstaan van schizofrene psychosen te formuleren.

De merkwaardige bevindingen van Wagenmaker en Cade (1977), dat haemodialyse een therapeutisch effect kan sorteren bij chronische schizofrenen, zijn door Palmour e.m. (1977) binnen het raam van het endorfinen onderzoek gebracht. Zij toonden namelijk in het dialysaat van enkele patiënten een onbekend derivaat aan van β -endorfine. Noch de klinische, noch de chemische bevindingen zijn tot dusverre echter bevestigd.

Ook de strategie van de (partiële) onderdrukking van endorfinwerkingen met behulp van opiaat-antagonisten heeft niet tot eensluidende resultaten geleid, maar hiertoe kunnen methodologische factoren hebben bijgedragen. Het loont daarom bepaald de moeite het onderzoek naar de therapeutische werking van deze farmaca voort te zetten in psychopathologisch goed gedefinieerde groepen schizofreen-psychotische patiënten, waarbij deze middelen in verschillende dosering en over langere tijd worden gegeven. De endorfinen-onderdrukkende werking van opiaat-antagonisten is partiël, omdat de endorfine werkingen ten dele via andere dan opiaat-receptoren tot stand komen.

Tenslotte is bij schizofrene patiënten onderzoek gedaan naar de gedragseffecten van enkele endorfinen, te weten: β -endorfine; DT γ E, een splitsingsprodukt van γ -endorfine, en FK 33-824, een synthetisch met-enkefaline derivaat. Het klinisch materiaal is echter nog veel te klein voor enigerlei definitieve conclusie. Wel kan worden geconstateerd dat van al deze verbindingen therapeutische werkingen zijn beschreven, en dat dit effect meerdere dagen tot weken na het staken van het endorfine aanhield. Een opmerkelijk feit waarvoor nog geen verklaring kan worden gegeven.

Wetenschappelijk het meest interessant zijn tot dusverre de ervaringen met DT γ E, een fragment van γ -endorfine, dat door De Wied en zijn medewerkers werd ontwikkeld. Het is een in de hersenen voorkomend, natuurlijk endorfine dat in tegenstelling tot de beide anderen, morfinomimetische eigenschappen mist en een aantal farmacologische kenmerken met de 'echte' neuroleptica

gemeen heeft. Het is derhalve denkbaar dat DT γ E, of een nauw verwante verbinding een endogeen 'antipsychoticum' is en dat een tekort hieraan, op basis van een gestoorde endorfinen stofwisseling, bijdraagt tot de pathogenese van bepaalde vormen van schizofrenie of van bepaalde psychologische dysfuncties binnen het raam van de schizofrenie. De heuristische waarde van deze hypothese is groot. Zij genereert namelijk een aantal hypothesen die in de kliniek toetsbaar zijn. Aangenomen dan, dat er betrouwbare methoden zullen worden ontwikkeld om endorfinen in lichaamsvloeistoffen te scheiden en te meten.

Samenvatting

De ontdekking van de endorfinen heeft een nieuwe dimensie geopend voor het onderzoek naar de biologische determinanten van schizofreen gedrag. Het zou echter prematuur zijn nu reeds een endorfinen-hypothese inzake de pathogenese van schizofrene psychosen te formuleren. Technische moeilijkheden hebben het onderzoek van de centrale endorfinen stofwisseling bij de mens tot nog toe namelijk in de weg gestaan. De therapeutische zijde van het endorfinen onderzoek biedt enige interessante aspecten. Opiaat (endorfinen) antagonistien blijken bepaald geen universele antipsychotica te zijn, maar het loont zeker de moeite het onderzoek naar eventuele subgroepen ontvankelijk voor deze middelen, voort te zetten. Ook de omgekeerde strategie is toegepast: toediening van endorfinen aan schizofrene patiënten. Van de drie toegepaste verbindingen – β -endorfine; een synthetisch met-enkefaline derivaat en DT γ E – is laatstgenoemde het interessantst. Het is een natuurlijk voorkomend fragment van γ -endorfine, mist morfine-achtige werkingen en deelt, én farmacologisch én klinisch, bepaalde eigenschappen met de klassieke neuroleptica. Mogelijk opent deze verbinding geheel nieuwe perspectieven voor de behandeling van schizofrene psychosen.

Literatuur

- Akil, H., D. E. Richardson, J. Hughes, J. D. Barchas (1976), Enkephalin-like material elevated in ventricular cerebrospinal fluid of pain patients after analgetic focal stimulation. *Science* 201, 463-465.
- Akil, H., S. J. Watson, Ph. A. Berger, J. D. Barchas (1978), Endorphins, β -LPH, and ACTH: Biochemical, Pharmacological and anatomical studies. In: E. Costa, M. Trabucchi (eds.), *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, Raven Press, New York, 18, p. 125-137.
- Angst, J., V. Autenrieth, F. Bren, H. Koukkou, M. Meyer, H. H. Stanssen, U. Storck (1979), Preliminary results of treatment with β -endorphin in depression. In: E. Usdin (ed.), *Endorphins in mental health research*, The MacMillan Press, p. 518-528.
- Bloom, F., D. Segal, N. Ling, R. Guillemin (1976), Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science* 194, 630-632.
- Burbach, J. P. H., J. G. Loeber, J. Verhoef, E. R. de Kloet, J. M. van Ree,

- D. de Wied (1979), Schizophrenia and degradation of endorphins in cerebrospinal fluid. *Lancet* II, 480-481.
- Burbach, J. P. H., Loeber, J. G., Verhoef, J., Wiegant, K. M., De Kloet, E. R., De Wied, D. (1980), Selective conversion of β -endorphin into peptides related to γ - and α -endorphin. *Nature*, 283, 96-97.
- Domschke, W., A. Dickschas, P. Mitznegg (1979), CSF β -endorphin in schizophrenia. *Lancet* I, 1029.
- Dupont, A., A. Villeneuve, J. P. Bouchard, R. Bouchard, Y. Méraud, D. Rouleau, F. Lahne (1978), Rapid inactivation of enkephalin-like material by CSF in chronic schizophrenia. *Lancet* II, 1107.
- Emrich, H. M., V. Höllt, W. Kissling, M. Fischler, H. Lampe, H. Heine-mann, D. von Zerssen, A. Hertz (1979), β -Endorphinlike immuno reactivity in cerebrospinal fluid and plasma of patients with schizo-phrenia and other neuropsychiatric disorders. *Pharmakopsychiat.* 12, 269-276.
- Guillemin, R., T. Vargo, J. Rossier, I. Minick, N. Ling, C. Rivier, W. Vale, F. Bloom (1977), β -Endorphin and adrenocorticotropin are secreted by the pituitary gland. *Science* 197, 1367-1369.
- Hughes, J. (1975), Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res.* 88, 295-308.
- Jacquet, Y. F., N. Marks (1976), The c-fragment of β -lipotropin: an endogenous neuroleptic of antipsychotogen. *Science* 194, 632-635.
- Jørgensen, A., R. Fog, B. Veilis (1979), Synthetic enkephalin analogue in treatment of schizophrenia. *Lancet* I, 935.
- Klaver, M. M., F. Flentge, H. E. Nienhuis-Kuiper, H. M. van Praag (1979), The origin of CSF choline and its relation to acetylcholine metabolism in brain. *Life Sci.* 24, 231-236.
- Kline, N. S., C. H. Li, H. E. Lehmann, A. Lajtha, E. Laski, T. Cooper (1977), β -Endorphin-induced changes in schizophrenic and depressed patients. *Arch. Gen. Psychiat.* 34, 1111-1113.
- Lal, S., N. P. V. Nair, P. Cervantes, J. Pulman, H. Snyder (1979), Effects of naloxone or levallorphan on serum prolactin concentrations and apomorphine induced growth hormone secretion. *Acta Psychiat. Scand.* 59, 173-179.
- Lewis, R. V., L. D. Gerber, S. Stein, R. L. Stephen, B. I. Grosser, S. F. Velick, S. Udenfriend (1979), On β H-leu⁵-Endorphin and schizo-phrenia. *Arch. Gen. Psychiat.* 36, 237-239.
- Li, C. H., D. Chung (1976), Isolation and structure of an untrikontapep-tide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.)* 73, 1145-1148.
- Lindström, L. H., E. Widerlöv, L. M. Gunne, A. Wahlström, L. Terenius (1978), Endorphins in human cerebrospinal fluid: clinical correlations to some psychotic states. *Acta Psychiat. Scand.* 57, 153-164.
- Loeber, J., J. Verhoef, J. P. H. Burbach, J. M. van Ree (1979), Endorphins and related peptides in human cerebrospinal fluid. *Abstract Acta Endocrinologica Congress*, Munich.
- Mayer, D. J., T. L. Wolfe, H. Akil, B. Cardner, J. C. Liebeskind (1971), Analgesia from electrical stimulation in the brainstem of the rat. *Science* 174, 1351-1354.
- Mendelson, J. H., J. Ellingboe, J. C. Keuhule, N. K. Mello (1979), Effects of naltrexone on mood and neuroendocrine function in normal adult males. *Psychoneuroendocrinology* 3, 231-236.
- Nedopil, N., E. Rüter (1979), Effects of the synthetic analogue of methionine enkephalin FK 33-824 on psychotic symptoms. *Pharmako-*

- psychiat.* 12, 277-280.
- Palmour, R. M., F. R. Ervin, H. Wagemaker (1977), Characterization of a peptide derived from the serum of psychiatric patients. *Abstracts of the Society of Neuroscience* 7, 32.
- Pert, C. B., S. H. Snyder (1973), Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 179, 1011-1014.
- 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 (1980a), Central monoamines and the pathogenesis of depression: In: H. M. van Praag, M. Lader, O. Rafaelsen, E. Sachar (eds.), *Handbook of Biological Psychiatry*, Vol. V, Marcel Dekker Inc., New York.
- Praag, H. M. van (1980b), Observations within and beyond the boundaries of catecholamine research in psychosis. *Int. J. Neurol.* ter perse.
- Sawynok, J., C. Pinsky, F. S. LaBella (1979), On the specificity of naloxone as an opiate antagonist. *Life Sci.* 25, 1621-1632.
- Simon, E., J. M. Hiller, I. Edelman (1973), Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (³H) etorphine to rat brain homogenate. *Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.)* 70, 1947-1949.
- Snyder, S. H. (1978), The opiate receptor and morphine-like peptides in the brain. *Amer. J. Psychiat.* 135, 645-652.
- Snyder, S. H., S. R. Childers (1979), Opiate receptors and opioids peptides. *Ann. Rev. Neurosci.* 2, 35-64.
- Terenius, L. (1973), Characteristics of the receptor for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 33, 377-384.
- Terenius, L., A. Wahlström (1975), Search for an endogenous Ligand for the opiate receptor. *Acta Psychiat. Scand.* 94, 74-81.
- Terenius, L., A. Wahlström, L. Lindström, E. Widerlöv (1976), Increased CSF levels of endorphins in chronic psychosis. *Neuroscience Letters* 3, 157-162.
- Terenius, L., A. Wahlström, H. Agren (1977), Naloxone (Narcon^R) treatment in depression: clinical observations and effects on CSF endorphins and monoamine metabolites. *Psychopharmacology* 54, 31-33.
- Verhoeven, W. M. A., H. M. van Praag, P. A. Botter, A. Sunier, J. M. van Ree, D. de Wied (1978), (Des-Tyr¹)- γ -Endorphin in schizophrenia. *Lancet* I, 1046-1047.
- Verhoeven, W. M. A., H. M. van Praag, J. M. van Ree, D. de Wied (1979), Improvement of schizophrenia patients by treatment with (des-tyr¹)- γ -endorphin (DT γ E). *Arch. Gen. Psychiat.* 36, 294-298.
- Verhoeven, W. M. A., J. M. van Ree (1979), Neuropeptiden en hun potentiële klinische betekenis. *T. v. Psychiat.* 21, 560-582.
- Verhoeven, W. M. A., H. M. van Praag, J. T. V. M. de Jong (1980), De toepassing van naloxon bij schizofrene psychosen en manische syndromen. *Ned. T. v. Geneesk.* ter perse.
- Versteeg, D. H. G., E. R. de Kloet, D. de Wied (1979), Effects of α -endorphin, β -endorphin and (des-tyr¹)- γ -endorphin on α -MT-induced catecholamine disappearance in discrete regions of the rat brain. *Brain Res.* 179, 85-92.
- Wagemaker, H., R. Cade (1977), The use of haemodialysis in chronic schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* 134, 684-689.
- Watson, S., H. Akil, Ph. A. Berger, J. D. Barchas (1979), Some observations on the opiate peptides and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiat.* 36, 35-41.

Wied, D. de (1978), Psychopathology as a neuropeptide dysfunction. In: J. M. van Ree, L. Terenius (eds.), *Characteristics and Function of Opioids*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 4, p. 113-123.

Wied, D. de, G. L. Kovács, B. Bohus, J. M. van Ree, H. M. Greven (1978), Neuroleptic activity of the neuropeptide β -LPH 62-77 (Des-Tyr¹)- γ -endorphin; DT γ E. *Eur. J. Pharmacol.* 49, 427-436.

Wied, D. de, P. A. van Keep (1980), Peptides and adaptive behaviour. In: D. de Wied, P. A. van Keep (eds.), *The brain as an endocrine target organ in health and disease*, ter perse.