

BIOCHEMISCHE ASPECTEN VAN DE WERKING VAN ENIGE PSYCHOFARMACA

Waarom zijn zij vaak zo weinig specifiek?

door Dr. D. H. DEUL

(uit de Psychiatrische Universiteitskliniek te Groningen. Directeur: Prof. Dr. W. K. van Dijk)

Inleiding en samenvatting

Door de verscheidenheid van psychofarmaca die de psychiater ter toepassing wordt aangeboden, is deze genoodzaakt zich in zijn keuze van deze middelen te beperken. Door deze zelfde verscheidenheid dien ook ik mij in het volgende betoog in te tomen. Ik stel mij voor een uiteenzetting te geven van de vaak hypothetische grondslagen die de reden van hun aanwezigheid zou kunnen verklaren, zowel als van het biochemische lot, dat deze stoffen in een dierlijk organisme ten deel zou kunnen vallen. Aan de hand van voorbeelden met enige favoriete psychofarmaca zal worden getracht een aantal 'vuistregels' op te stellen. Vanwege de vaak nog onvolledige kennis beschouwe men deze regels inderdaad als 'vuistregels'. Men bedenke, dat ook hier eventuele uitzonderingen de regel juist bevestigen.

I. De invloed van psychofarmaca op enzymen of receptoren

Woolley's ideeën over 'antimetabolieten' berusten op het volgende: indien een stof een biologische functie uitoefent of een biochemische verandering ondergaat, gebeurt dit in de levende natuur via een 'receptor' of een enzyme.

Men stelt zich hierbij voor, dat er een binding ontstaat tussen de stof en de receptor of het enzyme. Om energetische redenen is dit zelfs noodzakelijk en in enkele gevallen heeft men het bestaan van zo'n binding, bijvoorbeeld zo'n enzyme — substraat complex, aangetoond. Eerst na deze complexvorming kan de biologische functie worden uitgeoefend of de biochemische reactie plaats vinden.

De belangrijkste veronderstelling is nu, dat de stof en de receptor of het enzyme een zodanige ruimtelijke structuur hebben, dat zij bij elkaar passen, ongeveer als een sleutel en een slot. Dit is noodzakelijk om de groepen in de moleculen die met elkaar dienen te reageren, een zo groot mogelijke ontmoetingskans te geven.

Hoewel men met deze 'sleutel-slot' theorie niet alles kan verklaren, wordt daarmee toch inzicht verstrekt. Dit laatste is juist in

dit betoog zo van belang, om duidelijk te kunnen maken waarom zo vele psychofarmaca een overeenkomende chemische structuur bezitten; zelfs zodanig, dat men van klassen van verbindingen kan spreken: 'de' phenothiazinen, 'de' benzodiazepinen. Zij een 'sleutel' en een 'slot' a.v. voorgesteld:

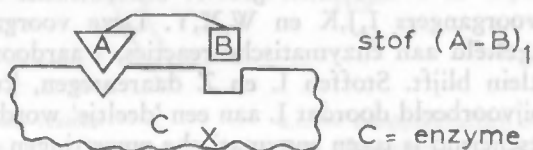


Fig. 1

C = enzyme

Een enzyme bevat een zgn. 'actief centrum' van zodanige ruimtelijke structuur, dat de stof $[A-B]_1$ daarmede een chemische verbinding kan vormen. Indien nu $[A-B]_2$ een structuur heeft, die daarmede verwant is, zouden sleutel en slot zowel beter als slechter kunnen passen. Kan men nu de reactiesnelheid van de vorming van het complex en de ontleding daarvan tot enzyme + produkt(en) meten, dan zou men, bijvoorbeeld, kunnen stellen dat $[A-B]_2$ een antimetabool is van $[A-B]_1$. Immers, de eerstgenoemde geeft blijkbaar aanleiding tot remming van het proces en de laatstgenoemde is een stof, die in een levend organisme voorkomt, en daarin geacht kan worden een functie te hebben.

Veelal bemerkt men dan via mathematische benaderingen dat zulke verwante stoffen elkaar de bezetting van zo'n actief centrum bestrijden, dat zij elkaar beconcurreren (competitive inhibition). Het verloop van zo'n strijd kan beïnvloed worden door gebruik te maken van hun verschillende affiniteit voor het actieve centrum, stof 1 kan door een overmaat aan stof 2 worden verdrongen.

Psychiatrische aspecten van deze beschouwing vindt men in Woolley & Shaw's hypothese omtrent de belangrijkheid van serotonine in de 'schizofrenie' (ref. 1).

Toen nl. van enkele bekende psychomimetica zoals harmine, yohimbine, reserpine, lysergzuur-derivaten, de chemische structuur bekend raakte, vestigden zij de aandacht op het feit, dat onderdelen van hun structuur een zgn. indoolkern zijn, die ook in serotonine voorkomt, dat zich o.m. in de hersenen bevindt. Overeenkomstige beschouwingen gelden voor mescaline en (nor)adrenaline: het koolstofskelet van catechol. Door de concurrentie-mogelijkheden die hiermede verondersteld konden worden, kwamen zij dus tot de bedoelde hypothese.

Enkele konsekwenties van deze sleutel-slot theorie mogen geïllustreerd worden met het volgende:

Uitgaande van stof A, bijvoorbeeld een voedselbestanddeel, kan

men zich voorstellen, dat via reactieproducten C,H,K, een belangrijke stof L ontstaat, die kennelijk een biologische functie heeft. Na uitoefening van die functie wordt L, via M,P,Q, omgezet tot stof Z, die bijvoorbeeld door de nieren wordt uitgescheiden. Waarom noemt men nu L een eindprodukt van een synthese en Z van een katabolisme? De reden hiervoor vindt men vaak in het feit, dat L en Z in relatief grotere concentraties voorkomen dan hun voorgangers I,J,K en W,X,Y. Deze voorgangers zijn vaak blootgesteld aan enzymatische reacties, waardoor hun concentratie klein blijft. Stoffen L en Z daarentegen, kunnen zich ophopen, bijvoorbeeld doordat L aan een 'deeltje' wordt gebonden en aldus beschermd is tegen enzymatische omzettingen (serotonine aan bloedplaatjes of 'synaptic vesicles' (ref. 2)), Z, omdat het zodanig polair is geworden, dat het niet meer in de lichaamslipiden wil oplossen, doch alleen nog maar in water, in casu urine.

Gaan we nu van dit lettervoorbeeld over naar enkele praktijkvoorbeelden:

Indien steroiden eenmaal het karakteristieke koolstofskelet bezitten, treden er nog slechts secundaire veranderingen aan het molecuul op (een hydroxylering, een oxydatie, vorming van stereoisomeren, etc.). Vele van deze varianten vertonen een biologische werking, enkele komen op discrete plaatsen in het lichaam voor, een relatief grote verscheidenheid treft men in urine aan.

Indien phenylalanine en tryptofaan via hydroxylering en decarboxylering worden omgezet tot de aminen adrenaline en serotonine, blijken de tussenprodukten in geringe concentratie voor te komen, blijken beide aan 'deeltjes' te worden gebonden (synaptic vesicles, bloedplaatjes), blijken methoxy-amandelzuur en 5-hydroxy-indolazijnzuur te worden uitgescheiden. Een van de redenen waarom dit gebeurt is, dat zij een biologische functie moeten uitoefenen, welke die dan ook is.

Men kan dan echter het volgende verwachten:

1. dopamine en noradrenaline, die qua structuur slechts een OH-groep van elkaar verschillen, zullen, afgezien van het feit of dit in de praktijk werkelijk gebeurt, meer of minder gemakkelijk aan een deeltje worden gebonden, op overeenkomstige wijze een invloed uitoefenen op een receptor (de functie), door dezelfde enzymen meer of minder snel worden afgebroken.
2. lichaams-vreemde stoffen, die qua structuur lijken op de hier ten voorbeeld gestelde adrenaline, serotonine, 'precursors' en metabolieten, zullen door concurrentie de actieve centra kunnen bezetten van de opbouwende en afbrekende enzymen, zowel als de deeltjes en receptoren (α -methyldopa, reserpine, LSD). Dit impliceert derhalve een te verwachten relatief geringe specificiteit van sommige psychofarmaca.

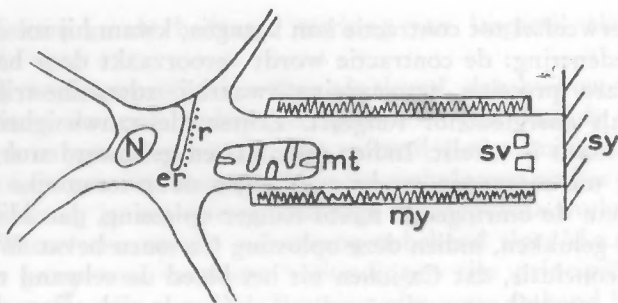


Fig. 2

s v = synaptic vesicle

s y = synaps

e.r. + r = "microsomen"

N = kern

e.r. = endoplasmatisch reticulum

r = ribosomen

mt = mitochondrion

my = myelineschede

In de veronderstelling, dat het een en ander in bovengeschetste schematische zenuwcel op analoge wijze gebeurt als in de bijnier³ komen we tot de volgende beschouwing: Dopa (dihydroxyphenylalanine) treedt op onbekende wijze de cel binnen en wordt in het cytoplasma gedecarboxyleerd tot dopamine.

Het zou mogelijk kunnen zijn, dat dit in een synaptic vesicle door dopamine- β -oxydase wordt gehydroxyleerd tot noradrenaline. Noradrenaline wordt dan weer in het cytoplasma aan het stikstofatoom gemethyleerd tot adrenaline, waarna dit laatste wordt opgeslagen in een synaptic vesicle. Hieruit zou het door een commando (zenuw-impuls, enzyme-werking?) of door een 'concurrent' als reserpine kunnen worden vrijgemaakt.

Vervolgens dient het op de synaps-receptoren een functie uit te oefenen, waarna het weer in het cytoplasma terugkeert. Een vermoedelijk-cytoplasmatisch enzyme, catechol-O-methyltransferase, zet circa 80 % van het adrenaline om tot methoxy-verbindingen (methylering van phenolische OH-groepen). Circa 20 % van het adrenaline ontmoet een mitochondrion, waarvan het monoamine-oxydase oxydatieve desaminering bewerkstelligt.

Het gevormde aldehyde wordt dan nog geoxydeerd tot zuur. Het zal de lezer uit de opsomming duidelijk zijn, dat bovenstaande processen vele mogelijkheden bieden voor een biochemisch ingrijpen.

Psycho-chemisch, -farmacologisch^{4, 5}, is de aandacht in de laatste 10 jaren voornamelijk gericht op de opeenhoping en het weer los laten d.m.v. de synaptic vesicles (reserpine) en op de enzymatische vernietiging d.m.v. catechol-O-methyltransferase (pyrogallol-remming) en monoamine oxydase (remming door marsilid).

Een andere zaak is echter, hoe men de functie van deze stoffen in biochemische termen beschrijft. Het is weer Woolley¹ geweest, die hiervoor een hypothese opstelde.

Uitgaande van de ervaring, dat men met een stof als serotonine

glad spierweefsel tot contractie kan brengen, kwam hij tot de volgende redenering: de contractie wordt veroorzaakt door het contraheerbare proteïne actomyosine, waarbij adenosine-trifosfaat (ATP) als energiedonor fungeert. Echter, de aanwezigheid van calcium-ionen is vereist. Indien men nu een geïsoleerd stukje rattendarm tot contractie tracht te brengen door serotonine toe te voegen aan de omringende Krebs-Ringer oplossing, dan blijkt dit alleen te gelukken, indien deze oplossing Ca-ionen bevat. Woolley trok de conclusie, dat Ca-ionen uit het bloed de celwand moeten passeren, waarbij serotonine nodig is. Hij stelt zich voor, dat het serotonine door de lipiden van de cel-membraan wordt gebonden. Hierdoor zou deze membraan zodanige polaire structuur verkrijgen (atoomgroeperingen met vrije elektronenparen, elektrische ladingen, ioniseerbaarheid), dat het Ca-ion zich met dit lipide-serotonine complex kan verbinden. M.a.w. het water-oplosbare Ca-ion wordt vet-oplosbaar. Zo'n complex zou zich van de buitenkant van de celmembraan naar de binnenkant moeten bewegen. Daar aangekomen dient dit complex in zijn bestanddelen uiteen te vallen. (Men vraagt zich af, of dit een enzymatische reactie is.) De vrijgekomen Ca-ionen kunnen medewerken aan het contractieproces, het serotonine kan onwerkzaam worden gemaakt door het enzyme monoamineoxydase.

Ten behoeve van het centrale zenuwstelsel substitueer men:

contractie door prikkeloeverdracht (functie), celmembraan door zenuwcel-membraan of synaps, Ca-ionen door Na-, K- en/of andere ionen, serotonine eventueel door (nor) adrenaline, tyramine, polypeptiden zoals 'substance P', acetylcholine.

Hoewel deze hypothese aantrekkelijke kanten heeft, is er in feite nog slechts aangetoond, dat het water-oplosbare serotonine alleen dan met organische oplosmiddelen extraheerbaar is ('vetoplosbaar' is) indien tevens bepaalde lipiden aanwezig zijn. De hypothese vertoont grote overeenkomst met die over het actieve transport van Na-ionen^{6, 7}. Men denkt hierbij zowel aan gangliosiden (benodigd lipide-bestanddeel van de cel-membraan) als bepaalde fosfoproteïnen.

Men denkt tevens aan een door Na-ionen stimuleerbaar ATP-splitsend enzyme (ATPase), dat mogelijk zowel de energievoorziening van het proces onderhoudt, als wel, als 'voering' van een membraan-porie, voor het daadwerkelijke transport zorg draagt. Uit het werk van McIlwain (zie ref. 7, p. 180 e.v.) is gebleken, dat het aannemelijk is, dat chloorpromazine (largactil) een remmende invloed uitoefent op het actieve transport van Na-ionen in zenuwweefsel. Speculerend, zou men kunnen denken aan de functie-uitoefening van b.v. biologisch werkzame aminen en via Woolley's hypothesen een verklaring kunnen vinden voor enkele

geestesziekten en de heilzame werking van largactil als 'tranquilizer'.

Zien wij nu chloorpromazine weer als sleutel, dan kunnen we dus verwachten, dat ook andere vertegenwoordigers van de phenothiazinen en voorts een stof zoals tofranil (imipramine), waarin het zwavelatoom vervangen is door een aethylgroep en het chlooratoom afwezig is, een overeenkomstige biochemische invloed zou kunnen uitoefenen op een vooralsnog onbekend slot. M.a.w. binnen een groep van verwante verbindingen zijn principiële verschillen in effect in eerste beschouwing niet voor de hand liggend. Het is derhalve te verwachten dat beide op hetzij 'competitive', hetzij 'non-competitive' wijze werken (zie verder). Echter, daar wij het 'slot' niet kennen, moeten wij rekening houden met een mogelijke aanwezigheid van verschillende sloten; misschien in de zin van 'cholinergisch' en 'adrenergisch', beide echter met eenzelfde resultaat: de prikkeloverdracht. Anderzijds moeten wij voor ogen houden, dat men met de sleutel-slot theorie twee kanten op kan: een remming en een activering van een 'natuurlijk' gebeuren geschiedt op principiële dezelfde wijze, de verdringing. Het verschil is slechts gradueel, zij het met tegengesteld resultaat. Het komt mij waarschijnlijk voor, dat deze gedachtengang een oplossing kan leveren voor de vermoedelijk schijnbare tegenstelling: de chemische verwantschap tussen largactil en tofranil en hun verschillend psychiatrisch toepassingsgebied, respectievelijk 'opwindingsstoestanden' en depressies.

Naast een beïnvloeding van biochemische reacties volgens het concurrentie-principe, dat niet steeds tot een remming aanleiding behoeft te geven, kent men echter nog het principe van de 'niet-competitieve' remming. Men kan zich voorstellen, dat een bepaalde stof een chemische binding aangaat met een atoomgroepering van een receptor- of enzyme-molecuul, anders dan het actieve centrum. In de voorgaande tekening ter verklaring van de sleutel-slot theorie zij dit op de met een kruisje aangeduide plaats. De gevormde verbinding vertone dan in principe geen biologische activiteit meer.

In plaats van een zodanige beïnvloeding van alle enzyme-moleculen, dat b.v. een vijftig procent van de totale activiteit overblijft, heeft men hier te maken met een volledige inactivering van zo'n zelfde percentage moleculen, met een 'weg-titreren' van het enzyme. Speciaal wanneer zo'n inactivering irreversibel blijkt te zijn, heeft men dus te maken met cumulatieve effecten. Na beëindiging van de medicatie zal men eerst nieuwe enzyme-moleculen moeten synthetiseren om het betrokken biochemische proces weer voortgang te doen vinden.

Een voorbeeld van zo'n non-competitive irreversibele remming wordt gevonden in de invloed van iproniazide (1-isonicotinyl-2 isopropylhydrazine) op monoamine-oxydase.

II. De invloed van enzymen op (psycho) farmaca *

Vormt de voorgaande bespreking, de invloed van psychofarmaca op enzymen, slechts één zijde van de medaille, de andere zijde, die van de invloed van enzymen of het organisme in zijn geheel op (psycho)farmaca, is minstens even belangrijk.

Daar de meeste levende wezens wel genoodzaakt zijn om lichaamsvreemde stoffen, die veelal in het voedsel aanwezig zijn en zich anders zouden ophopen, te kunnen omzetten tot uitscheidbare producten, blijken deze wezens hiervoor in de loop der tijden een enzyme-apparaat te hebben ontwikkeld. Voor zover zulke lichaamsvreemde stoffen antimetaboliëten zijn, kan ik hier verwijzen naar de hiervóór besproken sleutel-slot theorie. Echter, in meer algemene zin blijkt deze theorie, en met name voor geneesmiddelen, een 'vlag te zijn, die niet de gehele lading dekt'.

In het hieronderstaande moge de uitdrukking: 'enzymen voor de afbraak van lichaamsvreemde stoffen', worden vervangen door het beperkende: 'drug-enzymes'. Zulke drug-enzymes blijken vooral in de lever voor te komen en wel speciaal in de zgn. 'microsomen-fractie' van de cel. Daar deze microsomen zijn afgeleid van de celmembraan, zou men hierin een middel kunnen zien tot zelf-bescherming van de cel.

Het meest kenmerkende van drug-enzymes is hun verbazingwekkende gebrek aan discriminatie-mogelijkheden. Geneesmiddelen met een alkylamine-structuur behoeven voor de desalkylering door microsomen-enzymen slechts een N-alkyl groep en een grote mate van vet-oplosbaarheid. Juist deze vet-oplosbaarheid is zo belangrijk, omdat dit een onderscheid vormt met enzymen van het intermediaire metabolisme van lichaams-eigen stoffen. De microsomen blijken namelijk zoveel lipoide bestanddelen te bevatten, dat zij door normale, lichaams-eigen, stofwisselings-intermediëren in de praktijk niet worden benaderd.

Bernard Brodie (en medewerkers) kwam hierdoor langs experimentele weg tot de volgende gedachtengang:

De reden waarom de meeste geneesmiddelen een chemische verandering moeten ondergaan vóór zij kunnen worden uitgescheiden, ligt in het feit, dat de nier vet-oplosbare stoffen zal absorberen in de lipoide membranen van de tubulaire epitheelcellen. Daar de meeste geneesmiddelen zwakke organische electrolyten zijn, worden zij dus passief geabsorbeerd in de vet-oplosbare, niet-geïoniseerde vorm. Vet-oplosbare geneesmiddelen zouden zich dus in het lichaam ophopen en een toxische werking kunnen gaan uitoefenen, tenzij er enzymen bestaan, die deze stoffen een meer polair, een meer water-oplosbaar karakter geven.

Brodie veronderstelt nu, dat zulke enzymen tijdens het evolutieproces ongeveer ten tijde van het ontstaan van landdieren ontstaan zijn, om het lichaam in staat te stellen vet-oplosbare verontreinigingen in het voedsel (alkaloiden, terpenen, steroïden) te kun-

nen hanteren. Vanuit dit gezichtspunt kan men geneesmiddelen beschouwen als een klasse van lichaams-vreemde stoffen, waaraan het lichaam in de loop der tijden werd blootgesteld.

Steun voor deze hypothese werd gevonden in experimenten met *vissen* (bezitten bedoelde enzymen niet, doch kunnen lichaams-vreemde stoffen kwijt door lipoide membranen in de huid), *amfibieën* (geen enzymen, wel diffusie door de huid), *insecten* en *zoogdieren* (die beide wel over zulke enzymen beschikken en, in tegenstelling tot vissen, zuinig moeten zijn op hun lichaams-water).

Dit onderscheid is analoog aan bevindingen met het metabolisme van stikstof: de meeste waterdieren diffunderen het toxische ammonia in het water door semipermeabele membranen. Naarmate een levend organisme zuiniger moet zijn op het lichaamswater, ziet men de mogelijkheid verschijnen om ammonia te binden in de vorm van ureum of urinezuur. Beide stoffen kunnen in een relatief klein volume water, zoals dat van urine, in voldoende mate worden uitgescheiden.

Dit werk van Brodie maakt de vroegere theorie van de 'Abwehrfermente', de spontane vorming van een enzyme na een plotseling aanbod van een lichaamsvreemde stof, enigszins onwaarschijnlijk. Tegenwoordig veronderstelt men (W. E. Knox, zie ref. 7, p. 245), dat men nog slechts de enzymen tryptophaan-pyrolase, tyrosine-transaminase en p-hydroxyphenylpyrodruivenzuur oxydase als adaptieve enzymen mag beschouwen.

Hoewel Brodie de verschillende 'drug-enzymes' voornamelijk bestudeerde voor zover zij in de lever voorkomen (als voornaamste chemische fabriek van het lichaam), mag men verwachten dat dezelfde of althans overeenkomende enzyme-systemen vrijwel overal elders in het lichaam voorkomen. Een van de problemen van o.a. de toepassing van geneesmiddelen is juist, dat de diverse organen of cel-typen in het lichaam zo bijzonder weinig van elkaar verschillen in het aantal en type van enzymen. Het is relatief moeilijk om enzymen aan te wijzen, die typisch zijn voor de lever, de hersenen, etc. Het is mede om deze reden, dat het zo moeilijk is om een geneesmiddel te vinden, dat geen bijwerkingen vertoont.

De hierna volgende voorbeelden van enzymatische reacties met lichaams-vreemde stoffen gelden weliswaar voor de lever, doch het is derhalve te verwachten, dat zij evenzeer zullen gelden voor (psycho)farmaca in de hersenen of bijvoorbeeld de bloed-hersen barrière.

Brodie komt aldus tot de volgende 'vuistregels':

Oxydatie : desaminering van alkylaminen

amphetamine $\rightarrow$ phenylaceton + ammonia



Men onderscheide dit microsomen-enzyme van het mitochondriale monoamine-oxydase.

N-desalkylering van alkylaminen

imipramine (tofranil) $\rightarrow$ desmethyl-imipramine + formaldehyde

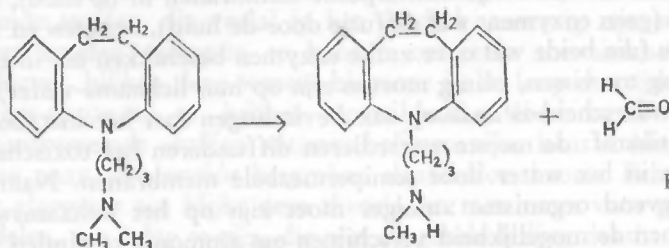


Fig. 3

Het is gebleken (ref. 5, Paton & Lindgren, p. 123), dat de gevormde desmethyl-verbinding de bekende psychofarmacologische werking uitoefent en niet het uitgangspunt. Het komt mij voor, dat we rekening moeten houden met de mogelijkheid, dat dit ook geldt voor largactil, dat immers dezelfde dimethylamine-alkylrest bezit.

O-desalkylering van aethers

p-Aethoxyacetanilide $\rightarrow$ p-OH-acetanilide + formaldehyde

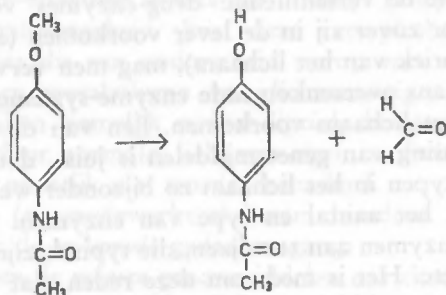


Fig. 4

Sulphoxydatie van thioaethers

Chloorpromazine (largactil) $\rightarrow$ chloorpromazine-sulphoxyde

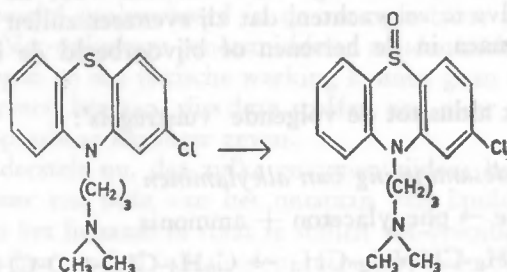


Fig. 5

Hydroxylering van een aromatische ring
 aceetanilide $\rightarrow$ p-OH-aceetanilide

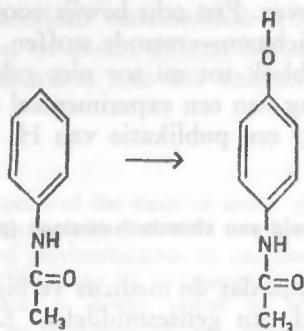


Fig. 6

Hydroxylering van alkyl-zijketens van aromatische ringsystemen
 TOLUEEN $\rightarrow$ benzylalcohol
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{OH}$

Vele barbituraten worden voornamelijk geïnactiveerd door oxydatie van een zijketen.

REDUCTIE

p-nitrobenzoezuur $\rightarrow$ p-aminobenzoezuur

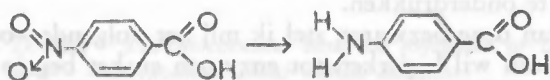


Fig. 7

azobenzeen $\rightarrow$ aniline



Fig. 8

$\text{C}_6\text{H}_5\text{-N}=\text{N-C}_6\text{H}_5 \rightarrow 2 \text{ C}_6\text{H}_5\text{-NH}_2$.

GLUCURONIDE—CONJUGATIE

Vele phenolen, alcoholen en carboxyl-zuren vormen glucuroniden, waarbij de hydroxyl-verbindingen aethers (glucosiden) en de zuren esters vormen. Het voor deze reacties benodigde glucuron-zuur (C_6 van glucose is tot COOH -groep geoxydeerd) dient hierbij in een geactiveerde vorm te zijn: uridine-difosfaat-glucuron-zuur.

$\text{UDP-glucuronzuur} + \text{R-OH} \rightarrow \text{R-O-glucuronide} + \text{UDP}$.

HYDROLYSE

Microsomen bevatten (een) esterase(n) dat/die verschilt of verschillen van pseudocholine-esterase in plasma. Procaïne wordt bijvoorbeeld door beide enzymen gehydrolyseerd, pethidine slechts door het lever-enzyme.

Een ander aspect, de *gewenning* van een levend wezen aan een geneesmiddel, vormt een probleem, waarop eigenlijk nog geen zinvol antwoord is te geven. Een echt bewijs voor de stelling, dat een organisme leert de lichaams-vreemde stoffen sneller te inactiveren, resp. oxyderen, bleek tot nu toe niet geleverd te kunnen worden. Voor een verslag van een experimenteel onderzoek zij de lezer hier verwezen naar een publikatie van H. Remmer (ref. 7, p. 276).

III. Enige opmerkingen over de veelheid van chemisch-analoge (psycho) farmaca

Het lijkt mij waarschijnlijk dat de medicus verbijsterd raakt door de hedendaagse veelheid van geneesmiddelen. Een veelheid van middelen, die in te delen zijn in een relatief klein aantal rubrieken qua chemische structuur. Een pharmacologische werking wordt meestal empirisch gevonden. Binnen een structuur-rubriek is het te verwachten, dat ze een overeenkomstige werking op bepaalde enzymen of receptoren zullen uitoefenen en dat ze bovendien onwerkzaam zullen worden gemaakt door een relatief klein aantal enzymen, die uitblinken door een bijzonder geringe specificiteit en dan ook nog in vrijwel ieder orgaan voor zouden kunnen komen. Men bedenke echter, dat de reden van bestaan van die middelen o.m. is voortgekomen uit de wens om ongewenste nevenwerkingen te onderdrukken.

Afgezien van deze bezwaren stel ik mij het volgende voor, waarbij ik mij even wil beperken tot enzymen en het begrip 'receptoren' buiten beschouwing wil laten:

Indien men bijvoorbeeld het monoamine-oxydase van de hersenen wenst te remmen door toediening via de bloedbaan van een geschikte remstof, die de bloed-hersen barrière kan passeren, zou men in het algemeen tevens een remming van het dito-lever-enzyme kunnen constateren. Door ophoping van serotonine zou men dan bijvoorbeeld een effect op de bloeddruk kunnen verwachten.

Het lijkt mij waarschijnlijk, dat er van monoamineoxydase zgn. 'iso-enzymen' zullen bestaan, d.w.z., proteïne-moleculen met de bedoelde biochemische werking, waarin echter verschillen voorkomen, zoals volgorde van aminozuren of peptide-ketens, of ruimtelijke rangschikking van zulke ketens.

Een grondige kennis van zulke structuren en hun verschillen in verschijningsvorm (erfelijke factoren?), zou een mogelijke selectieve beïnvloeding met activatoren of remstoffen kunnen betekenen. Een hieruit voortvloeiende onderdrukking van ongewenste nevenwerkingen zou des te gemakkelijker gaan, indien bijvoorbeeld de lever en de hersenen ieder uitsluitend over één van de mogelijke iso-enzymen beschikken. Een veelheid van geneesmiddelen zou hier voor onderzoek nuttig kunnen zijn.

Hoewel zo'n selectieve verdeling van iso-enzymen over verschillende organen in het algemeen blijkbaar niet voorkomt, hebben wij in ons laboratorium vermoedelijk een voorbeeld daarvan gevonden. Hersenen en skelet-spieren blijken ieder één electroforetisch-verschillende vorm van het enzyme creatine-fosfokinase te bezitten ⁹.

Summary

Some biochemical aspects of the mode of action of various psychopharmaca are discussed by the following ways:

(1.) The influence of psychopharmaca on enzymes or receptors. The action of psychopharmaca in the sense of antimetabolites is by way of competition with a substrate for an active centre on an enzyme or receptor, the result of which is an inhibition of the normal biological action or metabolism. However, apart from competition other mechanisms are possible of which the most important is a non-competitive inhibition. These mechanisms may be reversible or irreversible.

(2.) The influence of enzymes on psychopharmaca. By this reversal of 1 is meant the changes to which foreign compounds may be exposed in the animal body. Although these are generally seen as mechanisms of detoxication, a review is given of investigations which in fact do suggest that the enzymes concerned are gifted to the animal kingdom since they became landborne.

Because of the resulting multitude of possibilities, due to heredity and mutations, only vague rules of thumb can be postulated about the fate of psychopharmaca in the animal body.

Literatuur

1. Woolley, D. W.: *The biochemical bases of psychoses or the serotonin hypothesis about mental diseases*.
J. Wiley & Sons Inc., New York, 1962.
2. Robertis, E. de
et al.: *J. Neurochemistry* 10, 225 (1963).
Idem 9, 23 (1962).
Idem 9, 503 (1962).
Inouye, A., et al.: *Biochim. Biophys. Acta* 71, 491 (1963).
3. Axelrod, J.
in H. Varley and A. H. Gowenlock: *The clinical chemistry of monoamines*, Elsevier, Amsterdam 1963, p. 5.
4. Lewis, G. P.: *5-Hydroxy tryptamine*, Pergamon Press, London 1958.
5. Brodie, B. B. en
Erdös, E. G.: *Metabolic factors controlling duration of drug action*,
Vol. 6 of Proceedings of the first internat. pharmacol.
meeting. Pergamon Press, London 1962.
Paton W. D. M.
en Lindgren P.: *Pharmacological analysis of centralnervous action.*,
Vol. 8 of Proc.first internat. pharmacol.meeting, Perga-
mon Press, London, 1962.
6. McIlwain, H.
Chemical exploration of the brain, Elsevier, Amsterdam,
1963.
7. McIlwain, H.
in J. L. Mongar & A. V. S. de Reuck, *Enzymes and
drug action*, Churchill Ltd., London, 1962, p. 170.
8. Zie ref. 5:
Brodie & Erdös.
Zie ref. 7:
Mongar & de Reuck, Session 5: "Altered Drug Me-
tabolism"
Session 6: Drug Metabolism, subcellular aspects.
9. Deul, D. H. en
J. F. L. van
Breenen,
Clinica Chimica Acta, 1964, in druk.