

Endorfinen en schizofrenie: een overzicht

door E. Brouwer, A. de Bruyn, M. van der Graaf
en I. Kervel

Verantwoording

Na het DNA- en RNA-onderzoek behoren de artikelen over de in de hersenen voorkomende opiaten (endorfinen en encefalines) tot de meest geciteerde onderzoeken van de laatste jaren (Garfield, 1980). In dit onderzoek zijn groepen wetenschappers die zich sterk maken voor een band tussen het ontstaan en verloop van schizofrenie en endorfinen. Het is niet de eerste chemische verbinding die verantwoordelijk wordt gesteld voor deze geestelijke stoornis. Vele stoffen hebben in het verleden een successtory gekend (zie Brouwer e.a. 1981), hetgeen twijfels rechtvaardigt ten aanzien van elke nieuwe ontdekking op dit terrein. Het lijkt daarom zinvol het belang en de status van deze nieuwe ontwikkeling in het neurobiologische onderzoek te evalueren. De evaluatie is geschied door alle wetenschappelijke gegevens over endorfinen en schizofrenie op een rij te zetten en deze te toetsen aan de veronderstellingen die onderzoekers hebben geuit.

Gebruik is gemaakt van de informatie-opslag Scisearch, Excerpta Medica en Biosis, aangevuld met de laatste jaargangen van het tijdschrift Endorphines.

Inleiding

Rond 1973/1974 werd het bestaan van opiaat-receptoren in de hersenen door verschillende onderzoeksgroepen vrijwel gelijktijdig aangetoond (Garfield, 1979). Na deze opzienbarende ontdekking leek de veronderstelling gerechtvaardigd dat er dan ook lichaams-eigen opiaten zouden bestaan, welke inderdaad in 1975 en 1976 gevonden werden (Snyder, 1978). Het bleken peptiden te zijn, waarvan de aminozuur-volgorde overeenkwam met stukken β -lipotropine. Deze aminozuurketens werden endorfinen (endogene

Schrijvers zijn respectievelijk als bioloog, wetenschappelijk medewerker, en als studenten werkzaam bij de afdeling biologie en samenleving van de vakgroep i.o. maatschappelijke biologie en verrichtten dit onderzoek in het kader van een doctoraalonderwerp biologie; adres: Oude Gracht 320, 3511 PL Utrecht.

morfine) genoemd. Andere, kortere aminozuurketens werden encefalinen gedoopt.

Terenius e.a. (1976) waren de eersten, die deze endorfinen met schizofrenie in verband brachten. Hun argumenten hiervoor waren 1) dat pijn (geremd door opiaten als morfine) en psychotische toestand vaak geassocieerd zijn en 2) dat de verdeling van de opiaatreceptoren in de hersenen wijd verspreid bleek, en niet beperkt tot de pijn-centra (Terenius, 1978). Zij onderzochten het endorfine-niveau in de cerebro-spinale vloeistof van vier schizofrene patiënten en vonden een verhoogd niveau van de zogenaamde endorfine-fractie 2, dat na neurolepticabehandeling daalde. Hieruit leidden zij af dat schizofrenen een teveel aan endorfinen zouden hebben, voortaan met de 'teveel'-theorie aangeduid (zie fig. 1 voor een overzicht van de ontwikkeling van het onderzoek naar endorfinen en schizofrenie).

Om genoemde hypothese te testen deed dezelfde onderzoeksgroep een studie naar het therapeutisch effect van een endorfine-remmer, de opiaat-antagonist naloxon, bij schizofrene patiënten (Gunne e.a. 1977). De uitkomst van deze studie was positief en dus in overeenstemming met hun 'teveel'-theorie.

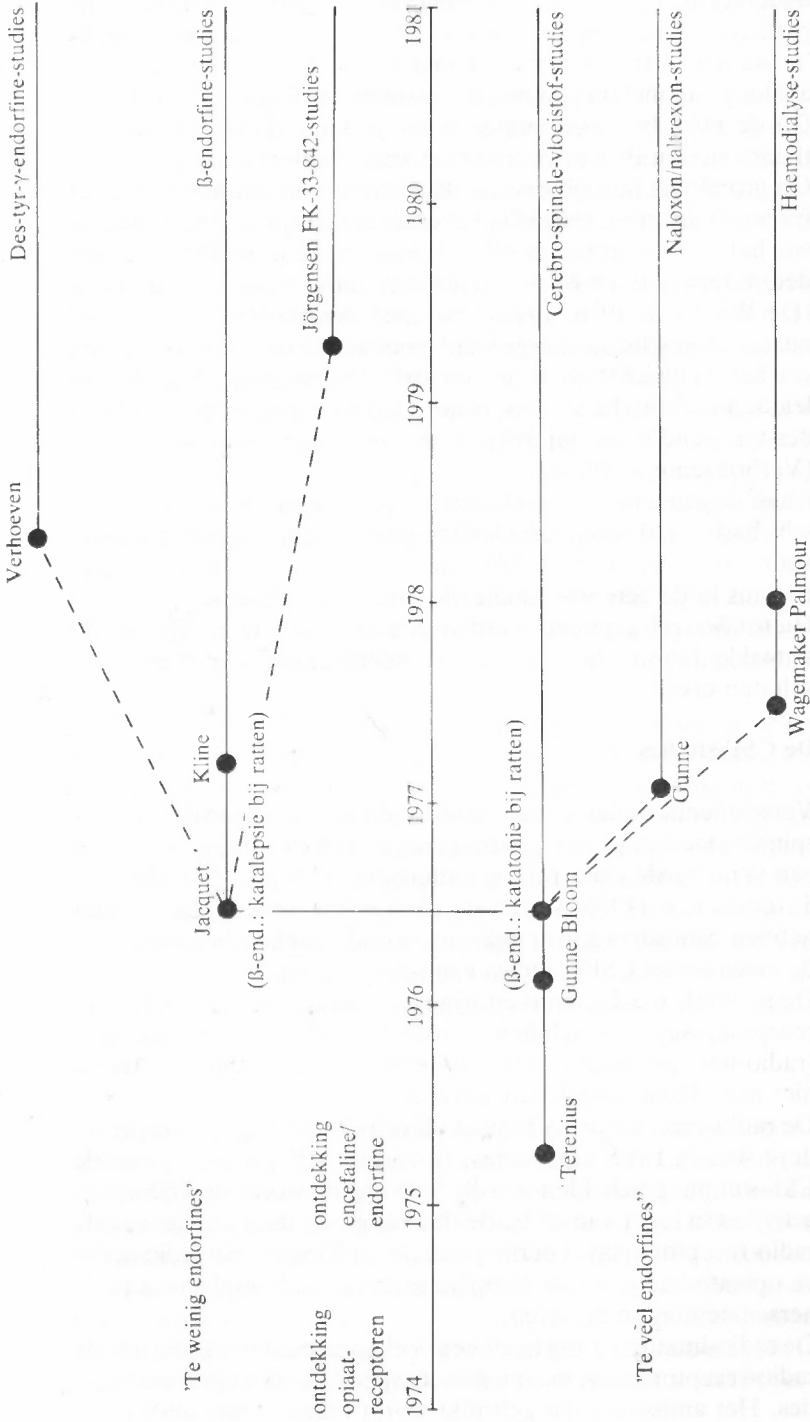
In november 1976 verschenen gelijktijdig twee artikelen in Science, welke een nieuwe ontwikkeling in gang zouden zetten. Bloom e.a. en Jacquet en Marks rapporteerden beiden een studie naar het effect van β -endorfine op ratten. Bloom e.a. vonden een verstijving bij deze ratten na intraventriculaire toediening, welke door hen met katatonie* werd aangeduid. Deze verstijving werd vergelijkbaar geacht met de katatone toestand, welke soms bij schizofrenen wordt waargenomen. Bloom e.m. veronderstelden dan ook dat schizofrenen een 'teveel' aan endorfinen zouden hebben, evenals Terenius c.s.

Jacquet en Marks vonden ook een verstijving bij ratten, na toediening van β -endorfine in een ander hersengedeelte (peri-aqueductal gray), maar noemden dit katalepsie*. Bij toediening van neuroleptica treedt er eveneens een dergelijke katalepsie op, en op grond van deze overeenkomst veronderstelden Jacquet en Marks dat β -endorfine een endogeen neurolepticum zou zijn, waar schizofrenen 'te weinig' van zouden hebben (de 'te weinig'-theorie).

Deze twee diametraal tegenover elkaar staande conclusies hebben tot twee verschillende onderzoeksrichtingen geleid. In het kader van de 'teveel'-theorie zijn er vele studies gedaan naar het effect van endorfine remmers (*naloxon* en *naltrexon*). Later zijn daarbij de *haemodialyse*-studies gekomen. Wagemaker en Cade (1977) rapporteerden namelijk positieve resultaten van haemodialyse bij schizofrenen en Palmour e.a. (1979, een verslag van een congres gehouden in 1977) brachten dit in verband met de endorfine 'teveel'-theorie, daar zij in het dialysaat van gedialyseerde schizofrene patiënten een endorfine hadden aangetroffen. Kline e.a. (1977)

* In andere publikaties worden termen katatonie en katalepsie veelal door elkaar gebruikt.

Figuur 1: Chronologisch overzicht onderzoeksonwikkeling met betrekking tot endorfinen en schizofrenie



onderzochten als eersten het effect van β -endorfine op schizofrene patiënten. Later werden ook klinische studies in het kader van de 'te weinig' - theorie verricht met FK-33-824, een synthetische analoog van metencefaline (de eerste maal Jörgensen e.a. 1979). Op de twee bovengenoemde moeilijk met elkaar te verenigen theorieën is in 1978 een variant van vaderlandse bodem gekomen. Op grond van hun observatie dat γ -endorfine (en met name het fragment *des-tyr- γ -endorfine*) evenals neuroleptica de uitblussing van het actief voorwaardelijk vermijdingsgedrag bij ratten bevorderen, terwijl α - en β -endorfinen deze uitblussing juist afremden (De Wied e.a. 1978, 1978a) postuleerden de Wied c.s. dat de oorzaak van schizofrenie gezocht moet worden in een verschuiving van het evenwicht tussen deze endorfinefragmenten. Deze theorie leidde tot klinische studies, waarin het therapeutische effect van *des-tyr- γ -endorfine* bij schizofrene patiënten werd onderzocht (Verhoeven e.a. 1978).

Naast de genoemde klinische studies is ook geprobeerd de biologische basis van de diverse endorfine-theorieën op te helderen. Dit is vooral gebeurd door middel van onderzoek aan de endorfine-niveaus in de cerebro-spinale vloeistof van de mens.

Hieronder zal gepoogd worden een overzicht te geven van de ontwikkeling van de voornoemde onderzoeksrichtingen en de resultaten ervan.

De CSF-studies

Verschillende onderzoekers hebben, door analyse van de cerebro-spinale vloeistof (CSF), geprobeerd aan te tonen dat schizofrenen een veranderde concentratie endorfinen in hun CSF hebben.

Terenius e.a. (1976) waren de eersten die zo'n studie opgezet hebben. Sindsdien zijn er ook andere onderzoekers begonnen met de analyse van CSF-samples van schizofrenen.

De methode die Terenius en zijn medewerkers gebruiken (radio-receptor assay) is verschillend van die van de overige onderzoekers (radio-immuno assay) en de gevonden waarden kunnen dan ook niet met elkaar vergeleken worden.

De radio-receptor assay bestaat uit een chromatografische procedure waarin twee substanties, fractie I en II genoemd, van de CSF-sample gescheiden wordt. Vervolgens wordt de endorfine-activiteit in ieder van de beide fracties getest door middel van de radio-receptor assay. Hierin wordt de verdringing van radio-actieve opiaatbindingen van de opiaatreceptorbindingsplaatsen in de hersenmembraan gemeten.

De radio-immuno assay heeft een veel hogere gevoeligheid dan de radio-receptor assay, maar is minder specifiek voor opiaatsubstanties. Het antiserum dat gebruikt wordt reageert niet alleen met β -endorfine maar ook met β -lipotropine (β -LPH). De reactie met α - en γ -endorfine is zeer laag.

Bij de interpretatie van de resultaten is de relatie tussen de actieve concentratie in de hersenen en de gevonden concentratie in de CSF

de onbekende factor. Deze zou zelfs verschillend kunnen zijn voor verschillende endorfinen.

De resultaten van Terenius en zijn medewerkers

Terenius komt in 1976 tot de conclusie dat chronische schizofrenen verhoogde endorfinen-niveaus in fractie II hebben. Geen van de latere onderzoekers bevestigen dit. Lindström e.a. (1978) vonden daarentegen verhoogde niveaus bij schizofrenen in fractie I, wat ook door Gunne e.a. (1979) werd aangetoond.

In een recente studie van dezelfde groep, Rimon e.a. (1980), wordt ook dit gegeven niet meer bevestigd met name voor wat betreft de chronische vorm van schizofrenie. Het lijkt erop, zeggen zij, dat de verhoging van endorfine-achtige stoffen in de CSF meer te maken heeft met de acute vorm van schizofrenie. Een conclusie die niet onderbouwd wordt door het werk van Pickar e.a. (1981), die met chronische schizofrenen werkten. Zij vinden bij vrouwelijke patiënten endorfine-gehalten die overeenkomen met gezonde vrouwen, daarentegen tonen zij bij mannelijke schizofrenen een verlaagd gehalte in de CSF aan.

Er kan geconcludeerd worden dat er geen zekerheid bestaat over verhoogde niveaus in de CSF bij chronische schizofrenen. Daarnaast bestaat er onduidelijkheid over wat er nu eigenlijk gemeten wordt.

In 1979 publiceert Terenius de resultaten van een studie naar de aard van de endorfine-achtige stoffen in de CSF. Hierin komt hij tot de conclusie dat fractie I in ieder geval geen β -endorfine of met-enkefaline bevat. Fractie II gedraagt zich chemisch identiek aan met-enkefaline, maar kon niet als zodanig geïdentificeerd worden. Udenfriend et al. (1979) en Dupont et al. (1978) hebben maar één piek van opiaatachtige stoffen waargenomen, die door Udenfriend e.a. geïdentificeerd is als non-peptide. Volgens hen is het erg onwaarschijnlijk dat met-enkefaline in de CSF aangetroffen kan worden, omdat dit pentapeptide snel afgebroken wordt door peptidase in de CSF.*

De overige CSF-studies

Domschke et al. (1979) vinden een significant verschil tussen schizofrenen en de controle-groep. Een resultaat dat bevestigd lijkt te worden door Ignatov et al. (1980). Zij tonen een verband aan tussen afname van β -endorfine in de CSF en intensivering van schizofrene symptomen. Het verschil dat door Dupont e.a. (1978) gevonden wordt is niet significant. Höllt e.a. (1978) vinden in het geheel geen verschillen tussen endorfine-waarden in de CSF van schizofrene patiënten en de controle-groep. De waarde die Matsukura (1981) aantoonst, ligt binnen het bereik welke door Höllt e.a. wordt vermeld.

Zowel Jeffcoate e.a. (1979) als Loeber e.a. (1979) hebben β -endor-

* Dit laatste wordt overigens tegengesproken door het experiment van Burbach e.a. (1979).

fine in de CSF aangetoond.

Resumerend kan gezegd worden dat de aanwijzingen voor een verhoging of verlaging van de hoeveelheid endorfinen in de CSF van schizofrenen te onduidelijk zijn om conclusies uit te trekken. Deze conclusie wordt gedeeld door Van Praag en Verhoeven (1980b).

Een mogelijke verklaring voor de resultaten met het radio-immuno assay zou, volgens Emrich et al. (1979), kunnen zijn dat het β -endorfine gehalte in de CSF toeneemt onder gelijktijdige afname van β -LPH.

Haemo-dialyse-studies

Na de bevindingen van Wagemaker en Cade (1977) dat haemodialyse een geweldig therapeutisch effect had op enkele chronische schizofrenen, brachten Palmour e.a. (1979) dit gegeven in verband met de endorfine-'teveel'-theorie, met hun waarneming van β -leu-5-endorfine in het dialysaat van schizofrene patiënten. Verder onderzoek concentreerde zich op de volgende punten:

- verificatie van het therapeutisch effect van haemodialyse bij schizofrene patiënten;
- bepaling van het gehalte aan endorfine in het dialysaat;
- de doorlaatbaarheid van het dialyse-membraan voor endorfines;
- bepaling van het endorfine-gehalte in het bloed van schizofrenen en gezonde mensen.

Na de onderzoeken van Wagemaker en Palmour hebben, behoudens Cade e.a. (1980) en Splendiani (1981), geen van de overige onderzoekers dergelijke positieve resultaten met haemodialyse verkregen (zie tabel 1). De resultaten van Palmour e.a. (1979) en Cade e.a. (1980) met betrekking tot β -leu-5-endorfine in het dialysaat van gedialyseerde schizofrene patiënten konden door andere onderzoekers evenmin gereproduceerd worden (Hölldt e.a., 1979; Stephen e.a., 1979; Lewis e.a., 1979; Rorsman e.a., 1981; Sichel e.a., 1981).

Hiermee samenhangend zijn er twijfels over de doorlaatbaarheid van dialyse-membranen voor endorfines. Port e.a. (1978) commentariëren gedocumenteerd, dat de verwijdering van polypeptiden met een molecuulgewicht van 300-500 dalton (zoals β -endorfine) slechter verwijderd worden door de kunstnier dan door de normale nier. Stephen (1979) meet de clearance (% verwijdering) van β -endorfine na haemodialyse en komt uit op slechts 8%. Hölldt e.a. (1979) vinden dat β -endorfine zelfs in het geheel niet door het dialyse-membraan in het dialysaat terechtkomt.

Sichle e.a. (1981) vinden wel endorfines in het dialysaat, maar geen verschillen in gehalten bij schizofrenen en chronische nierpatiënten. Een therapeutisch effect van haemodialyse zou een verhoogd endorfine-gehalte in het bloed van schizofrene patiënten impliceren. Ross e.a. (1979) kan bij vergelijking van 98 schizofrenen en 42 normalen geen significante verschillen vinden, hoewel een deel van de 98 patiënten wel een hoger gehalte dan normaal had. Emrich et

al. (1979b) vonden in het geheel geen verschillen tussen 16 schizofrenen en 17 patiënten met andere psychische storingen, evenmin als Sichel et al. (1981) in een latere studie. Voordien hadden Höllt e.a. (1978) al geen verschillen tussen 3 schizofrenen en 8 normalen kunnen vinden, waarbij wel of geen gebruik van neuroleptica niets uitmaakt.

Wel vinden Höllt e.a. (1979) na haemoperfusie een verhoogd gehalte aan endorfines in het bloed van schizofrenen. Volgens hen bestaat de mogelijkheid dat verbetering van schizofrene symptomen het gevolg is van stress (door haemodialyse) welke de afscheiding van endorfines veroorzaakt. In dat geval zou niet teveel maar te weinig endorfines schizofrenie doen ontstaan. Dit placebo-effect wordt bevestigd door de studie van Linkowski e.a. (1979), zie tabel 2.

Actieve dialyse blijkt een even groot positief effect op symptoomverbetering te hebben als schijn-dialyse, althans wat betreft de schizofrene gedragskenmerken. Dit resultaat wordt bevestigd in een andere studie (Vanherweghem, 1980). In 1981 vonden Diaz-Buxo e.a. geen effect van haemodialyse bij schizofrenen in een dubbel-blinde studie. In een vergelijkbaar onderzoek van Schulz e.a. (1981) verslechtert de toestand van vier patiënten zelfs, terwijl de resterende vier er niet op vooruitgingen. Samenvattend kan

Tabel 1: Therapeutische effecten van haemodialyse in open studies bij schizofrenen

auteur	aantal patiënten		aantal responders
Wagemaker	1977	11	9
Ferris	1977	1	0
Weddington	1977	1	0
Levy	1977	3	0
Palmour	1977	14	9
Kroll	1978	2	0
Port	1978	(50)*	(8)
Stephen	1979	2	0
Kissling	1980	3	0
"		(70)	(11)
James	1980	4	0
Nedopil	1980	7	2
Bourgeois	1980	1	0
Cade	1980	21	16
Rorsman	1981	13	0
Scheiber	1981	11	3**
Hariprasad	1981	2	0
Sichel	1981	3	1
Splendiani	1981	16	9

* De getallen tussen haakjes verwijzen naar cijfers die verzameld zijn d.m.v. enquêtes in haemodialyse-centra.

** Drie patiënten verbeterden enigszins. Uit de discussie van het artikel blijkt dat de verbetering van de symptomen voornamelijk beperkt blijft tot angst en depressie.

Tabel 2: Therapeutische effecten van haemodialyse in dubbel-blinde studies bij schizofrenen

auteur		dialyse	aantal patienten	aantal responders
Linkowski	1979	AD*	7	6
		SD	5	3
Vanherweghem	1980	AD	8	6
		SD	7	4
Schulz	1981	AD	8	0
		SD	8	0
Díaz-Buxo	1981	AD	4	0
		SD	4	0

* AD = actieve dialyse; SD = schijn-dialyse

gesteld worden dat het therapeutisch effect van haemodialyse twijfelachtig is, en dat voor een relatie hiervan met een teveel aan endorfines bij schizofrenen geen aanwijzingen bestaan. Een conclusie die gedeeld wordt door Fogelson e.a. (1980).

Naloxon- en naltrexon-studies

Gunne e.a. (1977) vonden in hun enkel-blinde studie bij 4 van de 6 onderzochte patiënten dat, na intraveneuze injectie van 0,4 mg naloxon, de audiotore hallucinaties sterk verminderden of zelfs verdwenen. Dit positieve effect trad vrijwel direct na de injectie op en duurde 6 tot 7 uur. Na deze studie volgde een golf van dergelijke studies in 1977. Volavka e.a., Davis e.a., Janowsky e.a. en Kurland e.a. konden in hun onderzoeken met dergelijke doses naloxon de positieve resultaten van Gunne e.a. niet reproduceren. In 1981 lukte dit Freeman evenmin.

Emrich e.a. (1977) en Watson e.a. (1978) gebruikten in hun studies veel hogere doses naloxon (resp. 4,0 en 10,0 mg) en bovendien was een groot deel van hun patiënten medicatie-vrij, in tegenstelling tot de meeste bovengenoemde analyses (zie tabel 3).

Zij vonden bij tweederde van hun patiënten een positieve respons, welke 1 – 2 uur na de injectie waarneembaar werd en 5 – 6 uur aanhield. Dit in tegenstelling tot Gunne e.a. wier positief effect direct waarneembaar was na de injectie. Janowsky e.a. en Davis e.a. zouden deze effecten gemist kunnen hebben, aangezien hun testperiode slechts 1 uur na de injectie omvatte.

Hierna zijn voornamelijk studies met hogere doses naloxon verricht (zie tabel 3). Interessant zijn vooral de onderzoeken van Gunne e.a. (1979) en Emrich e.a. (1979a). Gunne c.s. kunnen namelijk in een dubbelblinde opzet hun eerdere positieve resultaten niet reproduceren. Emrich e.a. doen hun studie uit 1977 over met een zeer hoge dosis (24,8 mg) in de verwachting daarmee meer effect te sorteren. Aangezien zij met deze hoge doses minder positieve effecten vinden dan in 1977 met 4,0 mg, beoordelen zij de werking van naloxon negatief, hoewel een gering anti-psychotisch

effect niet geheel wordt uitgesloten.

Van de acht studies nadien zijn er vijf negatief (Verhoeven e.a. 1979b, 1981; Lipinsky e.a., 1979; Lal e.a., 1980; Sethi en Prakash, 1981), en zijn er drie positief (Lehman e.a., 1980; Lideman e.a., 1980. Barchas e.a., 1981). Tot slot verdienen de naloxon-studies

Tabel 3: Therapeutische effecten van naloxon bij schizofrenen*

auteur		dia- gnose	aantal patiënten	aantal medicijn- vrije pat.	test- periode in dagen	opzet	dosis (mg)	aantal responders
Gunne	1977	S	6	0	8	EB	0,4	4
Volavka	1977	S	7	0	24	DB	0,4	0
Davis	1977	S	14	9	1	DB	0,4	0
Janowsky	1977	S	8	0	1	DB	1,2	0
Kurland	1977	S	12	0	24	DB	1,6	0
Emrich	1977	S	20	18	7	DB	4,0	12
Watson	1978	S	2	2	2	EB	10	2
		S	9	4	2	DB	10	6
Abrams	1978	C	1	1	1	EB	1,2	0
Orr	1978	S	1	?	3,3	EB	0,4	1
Dysken	1978	C	1	1	10 min.	EB	20	0
Schenk	1978	C	9	9	0,5-21	OP	3-380	5
Lehman	1979	S	6	?	24	EB	10	3
		S	5	?	24	DB	10	5
Gunne	1979	S	10	0	4	DB	0,8	1
Emrich	1979	S	12	?	7	DB	24,8	8**
Lipinsky	1979	S	9	3	75 min.	DB	1,6	7**
Verhoeven	1979	S	5	0	?	DB	20	0
Emrich	1979	C	1	1	5	OP	10	0
		C	1	1	?	DB	0,4	1
		C	1	1	?	OP	2,0	1
		C	1	1	?	OP	4,0	1
		C	1	1	?	DB	24,8	1
		C	1	1	?	OP	10	0
Lideman	1980	S	7	?	5	DB	±20	4
Lal	1980	C	1	?	?	?	?	0
Matsukura	1981	S	1	1	5	OP	10	0
Freeman	1981	S	13	0	1	DB	1,6	0
Verhoeven	1981	S	5	0	0,22	DB	20	0
Sethi	1981	S	11	11	6	DB	±20***	0
Barchas	1981	S	14	14	3	DB	10	7
Berger	1980							
Watson	1978							

* Verklaring van de symbolen:

OP= open, EB= enkel blind, DB= dubbel blind,

S= schizofrenie, C= catatonie,

? betekent: auteurs doen hierover geen mededelingen.

** Verschillende scorelijsten werden gebruikt, slechts op één ervan werd positief gereageerd.

*** Er werd 0,3 mg/kg lichaamsgewicht geïnjecteerd. De gewichten van de proefpersonen worden niet gegeven.

Tabel 4: Therapeutische effecten van naltrexon bij schizofrenen

auteur		dia- gnose	aantal patiënten	aantal medicijn- vrije pat.	test- periode in weken	opzet	dosis (mg/ dag)	aantal responders
Mielke	1977	S	5	5	6	OP	50-250	0
Simpson	1977	S	6	6	8	EB	100-800	0
Gitlin	1978	S	3	1	2	EB	50-100	0
Gunne	1979	S	10	0	2	DB	100	1
Davis	1979	S	2	?	2-3,5	OP	200-300	1
Watson	1979	S	2	?	2	OP	250	2
		S	3	?	2	DB	250	3
		S	1	?	2	DB	800	0
Ragheb	1980	S	5	5	3	OP	100-300	2
Gitlin	1980	S	8	2	1	DB	200	0

met katatonen vermelding. Schenk e.a. (1978) rapporteren in hun open studie na herhaalde toediening van naloxon (1-21 dagen lang) bij 5 van de 9 patiënten met katatone symptomen aanzienlijke verbeteringen. Abrams e.a. (1978) en Dysken en Davis (1978) vinden na een eenmalige toediening geen verbeteringen en Emrich e.a. (1979a) tonen in hun verkennende studies ook geen overtuigend positieve effecten aan.

Aangezien naloxon een kort-werkend middel is en de klinische resultaten daardoor moeilijk meetbaar, zijn er ook studies met het lang-werkende naltrexon verricht, waaraan verder dezelfde eigenschappen als naloxon worden toegeschreven.

De studies van Mielke en Gallant (1977), Simpson e.a. (1977), Gitlin en Rosenblatt (1978), Gunne e.a. (1979) en Gitlin e.a. (1981) leverden alle negatieve resultaten op (zie tabel 4). In drie andere onderzoeken werden wel patiënten waargenomen die positief reageerden op naltrexon. (Davis e.a. 1979; Watson e.a., 1979; Ragheb e.a., 1980).

In aanmerking genomen dat de resultaten van open studies, wetenschappelijk gezien, nauwelijks serieus te nemen zijn, kunnen de naltrexon-studies als negatief geïnterpreteerd worden.

Uit de veelheid van gegevens, voortgekomen uit de naloxon- en naltrexonstudies, lijkt geen eenduidige conclusie te trekken. Sommige auteurs, zoals Terenius (1978), Verhoeven en Van Praag (1980a en b), Verhoeven en Van Ree (1979) en Van Praag en Verhoeven (1980a en b)* overwegen de mogelijkheid van het bestaan van een subgroep van schizofrene patiënten, welke wel respondeert op een naloxon-/naltrexon-behandeling. Vooral omdat schizofrene psychoses niet als een syndromale eenheid, schizofrenie, beschouwd kunnen worden (Verhoeven e.a., 1981).

* Deze auteurs, met uitzondering van Terenius, noemen per abuis twee studies dubbel: Akil e.a. (1978) is nl. een voorlopig verslag van Watson e.a. (1978) volgens Watson e.a. (1979), en Hertz e.a. (1978) is een uittreksel uit het artikel van Emrich e.a. (1977).

Deze subgroep zou dan ongeveer 30% van het aantal onderzochte patiënten beslaan.

Zo'n subgroep zou echter pas betekenisvol worden indien deze gekenmerkt werd door gemeenschappelijke symptomen, welke vooralsnog niet gevonden zijn.

β -endorfine-studies

In een open studie meldden Kline en Lehman (1977) een therapeutisch effect van β -endorfine. Drie door hen onderzochte schizofrene patiënten toonden een vermindering of verdwijning van hun schizofrene symptomen in de drie weken na een β -endorfine-injectie. In een latere presentatie van deze studie (Kline et al. 1979) is er nog één patiënt meer onderzocht, maar nu wordt bij slechts twee patiënten een positief effect gemeld. Kline et al. (1978, 1979) vatten hun resultaten als volgt samen:

- 1 de eerste fase, vlak na de injectie, tot 2 of 3 uur durend: disinhberend, anti-depressief, anti-dysforisch, activerend,
- 2 de tweede fase, van 2 tot 4 uur na de injectie: inhiberend, slaap opwekkend, 'unpleasant action',
- 3 de derde, zogenaamde therapeutische, fase: gekenmerkt door vermindering of geheel verdwijnen van de depressieve of schizofrene symptomen. Een en ander wordt waargenomen vanaf 12 uur na de injectie van β -endorfine en kan van één tot tien dagen, soms zelfs tot drie weken duren.

Deze derde 'therapeutische' fase lijkt het essentiële resultaat van Kline's studie te zijn en heeft aanleiding gegeven tot nader onderzoek. In vier dubbelblinde studies is het effect van β -endorfine op schizofrene patiënten verder bestudeerd. Gerner e.a. (1980), Berger e.a. (1980), Pethö e.a. (1981) en Pickar e.a. (1981) vonden in geen van hun patiënten de therapeutische derde fase van Kline c.s. terug. Wel werden kleinere effecten gevonden, veelal enkele uren durend, soms positief, soms negatief.

Een vergelijkbare studie met methadone in plaats van β -endorfine leverde bij zes patiënten evenmin een positief resultaat op (Judd et al. 1981).

De resultaten van het onderzoek met β -endorfine vertonen geen consistente trends. Wel lijkt duidelijk dat β -endorfine geen belangrijke therapeutische effecten heeft bij schizofrene patiënten. Een reden voor deze geringe effecten zou kunnen zijn dat β -endorfine, intraveneus toegediend, de hersenen door de bloed-hersen-barrière niet of nauwelijks kan bereiken (Jacquet, 1980).

FK-33-824 studies

FK-33-824 is een synthetisch analogon van met-enkefaline, ontwikkeld door Sandoz Ltd., een farmaceutische industrie in Basel. Het wordt verondersteld dezelfde eigenschappen te hebben als met-enkefaline (Extein e.a., 1979a). Het voordeel van FK-33-824 zou zijn dat het ook zijn werking behoudt bij orale of intraveneuze

toediening in tegenstelling tot de endorfines en encefalines van endogene oorsprong (Extein e.a., 1979b). In het kader van de 'te weinig'-theorie is het therapeutisch effect onderzocht bij schizofrene patiënten in twee open studies. Jørgensen e.a. (1979) melden dat na toediening van 1, 2 en 3 mg FK-33-824 op drie opeenvolgende dagen bij drie van de negen niet-medicatievrije patiënten therapeutische effecten (minder hallucinaties) te zien waren. Nedopil en Rùther (1979) onderzochten het effect van 0,5 en 1 mg FK-33-824, op twee opeenvolgende dagen, in zes medicatie-vrije patiënten. Allen scoorden na injectie beter op de BPRS-schaal. De therapeutische effecten hielden bij beiden studies tot enkele dagen na de injectie aan. Beide studies meldden eveneens bijwerkingen van FK-33-824, welke een ruime toepassing van dit middel in de weg lijken te staan. Vanwege het open karakter van deze studies (Jørgensen e.a. geven op de vijfde dag van hun onderzoek weliswaar een placebo-injectie, maar gezien de bijwerkingen van FK-33-824 lijkt deze enkelblinde opzet doorbroken) kunnen deze therapeutische effecten ook het placebo-effect weergeven.

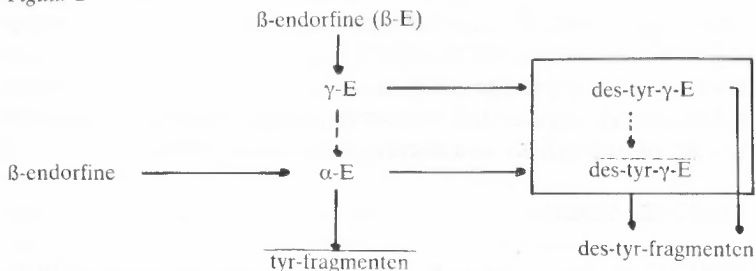
Des-tyrosine- γ -endorfine studies

De bevindingen van de Wied e.a. (1978a) dat α - en β -endorfine de uitblussing van voorwaardelijk vermijdingsgedrag remden, terwijl γ -endorfine dit, evenals haloperidol, juist stimuleerden, gaven aanleiding tot verder onderzoek aan γ -endorfinefragmenten.

Des-tyr- γ -endorfine (DT γ E) bleek nog sterker dan γ -endorfine in de vermijdingsgedragstest te werken, maar geen morfinomimetische eigenschappen te bezitten (de Wied e.a., 1978b).

Uit deze gegevens werd een hypothese opgesteld over schizofrenie (zie fig. 2), waarin DT γ E een neuroleptische werking, met een meer specifiek profiel dan de klassieke neuroleptica, werd toegeschreven (de Wied e.a., 1978c; van Ree en de Wied, 1979). Deze opvatting wordt ondersteund door het werk van Metz et al. (1981), die vinden dat DT γ E een gelijkwaardig effect heeft op de H-reflex als neuroleptica.

Figuur 2



Sterk vereenvoudigde weergave van de gepostuleerde afbraak van β -endorfine in de hersenen. Er is sprake van produkt-inhibitie, dat wil zeggen het gevormde produkt (in dit geval DT γ E) reguleert door een terugkoppelingsmechanisme de biotransformatiesnelheid van de precursor (in dit geval β -endorfine). Een te kort aan DT γ E zal dan een ophoping van β -endorfine tot gevolg hebben (uit van Ree en de Wied, 1979).

Genoemd postulaat hebben de Wied c.s. getoetst door het effect van DTyE te onderzoeken bij schizofrene patiënten.

Na hun eerste studie met zes patiënten (Verhoeven e.a. 1978) werd dit onderzoek in dubbelblinde opzet voortgezet (Verhoeven e.a. 1979; van Ree e.a. 1980; Verhoeven e.a. 1981).

Emrich e.a. (1980a en b) hebben deze onderzoeksresultaten trachten te verifiëren. Recent zijn er nieuwe gegevens gekomen van de hand van Bourgeois e.a. (1980), Machanda en Hirsch (1981), Tamminga e.a. (1981) en Casey e.a. (1981). Deze resultaten zijn samengevat in de volgende tabel.

Tabel 5: Therapeutisch effect van DTyE bij schizofrenen

auteur		aantal patiënten	test- periode in dagen	opzet	dosis (mg/ dag)	aantal responders	
						acuut	chronisch
Verhoeven	1978	6	8-14	OP	0,5-1	3 vd 6	
Verhoeven	1979	8	8	DB	1	6v/d 6	2v/d2
Ree, van	1980	23	8-10	OP	1	7v/d20*	0v/d3
Emrich	1980	13	4	DB	2	4v/d 5	2v/d7
Bourgeois	1980	4	5	EB	0,5		0v/d4
		3	5	EB	2		0v/d3
		2	9	OP	100-1500		0v/d2
		2	9	OP	10-2500		0v/d2
		4	3-10	OP	1	0v/d1	0v/d3
Tamminga	1981	5	8	DB	0,5-2		0v/d5
Machanda	1981	11	13	OP	1	0v/d 11	
Casey	1981	10	16	EB	0,5-16		0v/d10
Verhoeven	1981	10	20	DB	1	4v/d6	0v/d4

* Volgens een mondelinge mededeling van Verhoeven worden als responders aangemerkt, zij met een verbetering van $\pm$ meer dan 80% op de BPRS-schaal.

Van Ree e.a. (1980) vinden dat het effect van DTyE negatief gecorreleerd is met de duur en dosis van de neuroleptica-behandeling van de patiënten, evenals de duur van de laatste psychotische periode, de duur van de ziekte en de leeftijd van de patiënt. Zij concluderen daaruit dat een heilzaam effect van γ -endorfinefragmenten vooral verwacht mag worden bij patiënten, wier recente psychotische periode kort was en door hen weinig of geen neuroleptica werden gebruikt.

Emrich e.a. (1980b) vinden dat hun resultaten niet in de richting wijzen van een heilzaam anti-psychotisch effect van DTyE voor chronische schizofrenen, maar misschien wel voor acute gevallen. De eerste conclusie van Emrich e.a. wordt bevestigd door het werk van Tamminga (1981). De aanvankelijk hooggestemde verwachtingen dat DTyE, een in de hersenen aanwezig 'neurolepticum' met specifiek profiel, een centrale factor zou zijn bij het ontstaan en verloop van schizofrenie lijken misplaatst. Enig verband tussen DTyE en de chronische vorm van schizofrenie kon niet worden

aangehouden. De biologische basis van deze ziekte is derhalve evenmin dichterbij een oplossing gebracht. Verschillende vormen van acute schizofrenie vinden in meer of mindere mate baat bij toepassing van DTyE of verwante stoffen (DEyE, van Ree e.a. 1980). Het is onduidelijk of het hier werkelijk therapeutische effecten betreft, dan wel gedragseffecten (zoals euforie, Machanda en Hirsch, 1981). Dat neemt niet weg dat het voor iedere patiënt die kan overstappen van neuroleptica, met alle nevenwerkingen vanden, naar DTyE – waarvan nog geen neveneffecten bekend zijn – een vooruitgang is, tot het tegendeel is bewezen.

Algemene conclusie

Schizofrenie is een ernstige ziekte. Al sinds jaar en dag proberen onderzoekers en artsen een oplossing te vinden voor deze kwaal. Sinds 1976 bestaat de veronderstelling dat endorfines (met name β -endorfine) het ontstaan en verloop van schizofrenie bepalen en/of beïnvloeden.

Nu de gegevens op een rij staan kan geconcludeerd worden dat er weinig aanwijzingen zijn gevonden die de hypothese ondersteunen. Na de aanvankelijk positieve resultaten voor het idee dat er 'teveel' endorfine in het bloed (haemodialyse-studies) en in de hersenen (CSF-studies) van schizofrenen zouden zitten, konden deze gegevens niet gereproduceerd worden. Alleen de remming van de opiaatreceptoren met naloxon vermocht in $\pm 30\%$ van de gevallen enig effect te sorteren. Voor een, nog niet geïdentificeerde, subpopulatie van schizofrenen kan de hypothese voorlopig nog staande gehouden worden.

De 'te weinig' theorie was eenzelfde lot beschoren.

De β -endorfinen vertonen geen noemenswaardig therapeutisch effect. FK-33-824 valt positiever uit, maar zal nader getoetst moeten worden in dubbelblinde studies. Gezien de bijwerkingen van deze stof lijkt dit echter niet aanbevelenswaardig.

Verdere klinische studies met betrekking tot β -endorfinen zijn uit wetenschappelijk oogpunt onnodig. Dierexperimenteel onderzoek naar het werkingsmechanisme van endorfines is van belang, omdat het om stoffen gaat die in de hersenen en de liquor zijn aangetroffen, morfinomimetische eigenschappen bezitten en invloed uitoefenen op gedrag.

Hetzelfde kan geconcludeerd worden ten aanzien van DTyE.

Een voortzetting van de klinische experimenten bij chronische schizofrenen hiermee is onnodig, omdat DTyE geen positief effect blijkt te hebben op deze vorm van schizofrenie.

Nader onderzoek naar de responders onder de acute vorm van schizofrenie lijkt zinvol, omdat van deze stof nog geen neveneffecten bekend zijn, die de klassieke neuroleptica zo onaantrekkelijk maken.

Tenslotte een opmerking van geheel andere aard.

De schrijvers van dit overzichtsartikel hebben zich tijdens hun

studie verbaasd over het voortgaan van het endorfine-onderzoek. Het kenmerk van wetenschappelijk onderzoek is immers door middel van experimenten te komen tot een beslissing over afwijzen of aanvaarden van een hypothese. De eis daarbij is dat resultaten gevonden door de ene onderzoeker (of onderzoeksteam) reproduceerbaar zijn door andere onderzoekers. In het endorfine-onderzoek is al vrij snel duidelijk dat de aanvankelijk positieve resultaten niet te reproduceren waren.

De achtergronden van dit verschijnsel zijn nader bestudeerd aan de hand van de haemodialyse-studies (Brouwer, 1982). In dat artikel wordt de conclusie getrokken dat de voortgang van het haemodialyse-onderzoek in belangrijke mate beïnvloed wordt door subjectieve elementen. Een conclusie die wellicht niet specifiek opgaat voor het haemodialyse-onderzoek.

Literatuur

- Abrams, A., D. Braff, D. Janowsky et al. (1978), *Pharmakopsychiatry* II, 177-179.
- Akil, H., S. J. Watson, P. A. Berger, J. D. Barchas (1978), in: *Advances in Biochemical psychopharmacology*, E. Costa, M. Trabucchi (eds.), vol 18, 125-137.
- Barchas, J. D., P. A. Berger, S. J. Watson e.a. (1981), *Psychopharmacol. Bull.* 17 (3), 142-145.
- Berger, P. A., S. J. Watson, H. Akil et al. (1980), *Arch. Gen. Psychiat.* 37, 635-641.
- Berger, P. A., S. J. Watson, H. Akil et al. (1980) *Enzymes and neurotransmitters* E. Usdin e.a. (eds.) 45-65.
- Bloom, F., D. Segal, N. Ling, R. Guillemin (1976), *Science* 194, 630-632.
- Bourgeois, M., E. Laforge, J. Myard et al. (1980), *Ann. med. psychol.* 138, 1112-1118.
- Bourgeois, M., J. Tignol, J. F. Daubech, E. Laforge (1980), *Ann. Med. Psychol.* 138 (3), 353-359.
- Brouwer, E., A. de Bruyn, M. v. d. Graaf, I. Kervel (1981) *Intermediair*, nr. 36, 4 sept.
- Brouwer, E. (1982), *WenS*, 3, 28-35.
- Burbach, J. P. H., J. G. Loeber, J. Verhoef et al. (1979), *The Lancet* II, 480.
- Cade, J. R., H. Wagemaker, A. M. C. MacGregor (1980), *Int. J. Artif. Organs*, 3, (2), 70-75.
- Casey, D. E., S. Korsgaard, J. Gerlach et al. (1981), *Arch. Gen. Psychiat.* 38, 158-160.
- Davis, G. E., W. E. Bunney, E. G. de Fraites et al. (1977), *Science* 197, 74-76.
- Davis, G. C., M. S. Buchsbaum, W. E. Bunney (1979), *Schizophrenia Bulletin* 5, 244-250.
- Diaz-Buxo, J. A., J. A. Caudle, J. T. Chandler et al. (1981) *Am. J. Psychiat.* 137 (10), 1220-1222.
- Domschke, W., A. Dichschas, P. Mitznegg (1979), *The Lancet* I, 1024.
- Dupont, A., A. Villeneuve, J. P. Bouchard et al. (1978), *The Lancet* II, 1107.
- Dysken, M. W., J. M. Davis (1978), *Brit. J. Psychiat.* 133, 476-480.
- Emrich, H. M., M. Zaudig, W. Kissling et al. (1980a), *Pharmakopsychiatry* 13, 290-298.
- Emrich, H. M., M. Zaudig, D. v. Zerssen et al. (1980b), *The Lancet* 1364-1365.
- Emrich, H. M., C. Cordig, S. Piree et al. (1979a), in: *Endorphins and mental health research*, E. Usdin, W. E. Bunney, N. S. Kline (eds.), 452-461.
- Emrich, H. M., V. Höllt, W. Kissling et al. (1979b), *Pharmakopsychiatry* 12,

269-276.

- Extein, I., L. Lo, F. K. Goodwin, R. J. Schoenfeld (1979a), *Psychiat. Res.* 1, 333-339.
- Extein, I., F. K. Goodwin, A. J. Lewy et al. (1979b), in: *Endorphins in mental health research*, E. Usdin, W. E. Bunney, N. S. Kline (eds.) 279-292.
- Ferris, G. N. (1977), *Am. J. Psychiat.* 134, 130.
- Fogelson, D. L., S. R. Marder, T. v. Putten (1980), *Am. J. Psychiat.* 137, 5, 605-607.
- Freeman, C. P. L., C. G. Fairburn (1981), *Psychol. Med.* 11, 405-407.
- Garfield, E. (1979), *Current Contents* 20, 5-19.
- Garfield, E. (1980), *Current Contents* 29, 5-12.
- Gerner, R. H., D. H. Catlin, D. A. Gorelick et al. (1980), *Arch. Gen. Psychiat.* 37, 642-647.
- Gitlin, M., M. Rosenblatt (1978), *Am. J. Psychiat.* 135, 377-378.
- Gitlin, M. J., R. H. Gerner, M. Rosenblatt (1981), *Psychopharmacol.* 74, 51-53.
- Gunne, L. M., L. Lindström, L. Terenius (1977), *J. of Neural Transmission* 40, 13-19.
- Gunne, L. M., L. Lindström, E. Widerlöv (1979), in: *Endorphins in Mental Health Research*, E. Usdin, W. E. Bunney, N. S. Kline (eds.), 547-552.
- Hariprasad, M. K., I. M. Nadler, R. P. Feisinger (1981), *J. Clin. Psychiat.* 42, (5), 215-217.
- Herz, A., J. Bläsing, H. M. Emrich, et al. (1978), in: *Advances in biochemical psychopharmacology*, E. Costa, M. Trabucci (eds.), 18, 333-339.
- Höllt, V., H. M. Emrich, D. A. Müller, R. Fahlbusch (1978), in: *Characteristics and Function of Opioids*, J. M. v. Ree, L. Terenius (eds.), 279-281.
- Höllt, V., G. Hillebrand, B. Schmidt, H. J. Gurland (1979), *Pharmakopsychiatri* 12, 399-406.
- Ignatov, S. A., G. SH. Burbaeva, M. Ya. Tsutsul'kovskaya, et al. (1980), *ZH. Nevropatol Psikhiatr. Im. s.s. Korsakova.* 80, (9), 1331-1337.
- Jacquet, Y. F., N. Marks (1976), *Science* 194, 632-634.
- Jacquet, Y. F. (1980), *The Lancet*, 831.
- James, N., M. T. W. Hearn (1980), *Am. J. Psychiat.* 137, 4, 488-489.
- Janowsky, D. S., D. S. Segal, A. Abrams et al. (1977) *Psychopharmacology* 53, 295-297.
- Jeffcoate, W. J., L. McLoughlin, J. Hope et al. (1978) *The Lancet* 1, 119.
- Jørgensen, A., R. Fog, B. Veilis (1979), *The Lancet*, 935.
- Judd, L. L., D. S. Janowsky, D. S. Segal, et al. (1981), *Am. J. Psychiat.* 138, (2), 243-245.
- Kissling, W., H. M. Emrich, M. Fischler et al. (1980), *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 43, 393-400.
- Kline, N. S., C. H. Li, H. E. Lehman, et al. (1977) *Arch. Gen. Psychiat.* 34, 1111-1113.
- Kline, N. S., H. E. Lehman (1978), *Psychopharm. Bull.* 14 (3), 12-13.
- Kline, N. S., H. E. Lehman (1979), in: *Endorphins in mental health research*, E. Usdin, W. E. Bunney, N. S. Kline (eds), 500-518.
- Kline, N. S., C. H. Li, H. E. Lehman et al. (1979), *Arch. Gen. Psychiatry*, 40, 13-19.
- Kroll, P., F. K. Port, K. R. Slik (1978), *J. Nerv. Dis.* 166, 4, 291-293.
- Kurland, A. A., O. McCabe, T. E. Hanlom, D. Sullivan (1977), *Am. J. Psychiat.*, 134, 1408-1410.
- Lal, S., P. Cervantes, N. P. V. Nair (1980), *Psychiatr. J. Univ. Ottawa* 5, (3), 160-161.
- Lehman, H. E., V. Nair, N. S. Kline (1979), *Am. J. Psychiat.* 136, 6, 762-766.
- Levy, N. B. (1977), *Am. J. Psychiat.* 134, 1311.
- Lewis, R. V., L. D. Gerber, S. Stein, et al. (1979) *Arch. Gen. Psychiat.* 36, 237-239.
- Lideman, R. R., G. P. Panteleeva, M. Y. A. Tsutsul'kovskaya et al. (1980), *ZH Nevropatol Psikhiatr im ss korsakova* 80, (2), 231-237.

- Lindström, L. H., E. Widerlöv, L. M. Gunne et al (1978), *Acta Psych. Scand.* 57, 153-164.
- Linkowski, P., J. L. Vanherweghen, C. Jadot, J. Mendlewics (1979), *The Lancet*, II, 22-29.
- Lipinsky, J., R. Meyer, C. Kornetsky, B. M. Cohen (1979), *The Lancet* 1292.
- Loeber, J. G., J. Verhoef, J. P. H. Burbach, J. M. v. Ree (1979), *Acta Endocr. Congress*, Munich.
- Machanda, R., S. P. Hirsch, (1981), *Psychol. Medicine* 11, 401-404.
- Matsukura, S., H. Yoshima, S. Sueoka et al. (1981), *The Lancet* I, 162-163.
- Metz, J., D. A. Busch, H. Y. Meltzer (1981), *Life Sci.* 28, 2003-2008.
- Mielke, L. H., D. M. Gallant (1980), *Am. J. Psychiat.* 134, 1430-1431.
- Nedopil, N., E. Rüther (1979), *Pharmakopsychiat.* 12, 277-280.
- Nedopil, N., D. Dieterle, N. Matusser et al. (1980), *Nervenarzt* 51, 123-127.
- Orr, H., C. Oppenheimer (1978), *British Medical J.*, I, 481.
- Palmour, R. M., F. R. Ervin, H. Wagemaker, R. Cade (1979), in: *Endorphines in mental health research*, E. Usdin, W. E. Bunney, N. S. Kline (eds), 581-593.
- Pethö, B., L. Graf, I. Karcnac (1981), *The Lancet* 212-214.
- Pickar, D., Davis G. C., C. Schulz et al. (1981) *Am. J. Psychiat.* 138, 2, 160-166.
- Pickar, D., D. Naber, R. M. Post et al. (1981) *Psychopharmacol. Bull.* 17, 3, 76-78.
- Port, F. K., P. D. Kroll, R. D. Swartz (1978), *Am. J. Psychiat.* 135, 743-745.
- Praag, H. M. van, W. M. A. Verhoeven (1980a) *Progress in brain research* 53, 229-252.
- Praag, H. M. van, W. M. A. Verhoeven (1980b) *Tijdschrift v. Psychiatrie* 22, 10, 618-632.
- Ragheb, M., S. Berney, T. Ban (1980), *Int. Pharmacopsychiatry* 15, 1-5.
- Ree, J. M. van, D. de Wied (1979), *Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde* 9, 123.
- Ree, J. M. van, D. de Wied, W. M. A. Verhoeven, H. M. van Praag (1980), *The Lancet*, 2, 1363-1364.
- Rimon, R., L. Terenius, R. Kampman (1980), *Acta Psychiat. Scand.* 61, 395-403.
- Rorsman, B., G. Franzen, L. Sjöstedt et al. (1981), *Neuropsychobiol.* 7 127-136.
- Ross, M., P. A. Berger, A. Goldstein (1979), *Science* 205, 1163.
- Scheiber, S. C., Cohen I., H. Yamamura et al. (1981) *Am. J. Psychiat.* 138, 5, 662-665.
- Schenk, G. K. P., J. Enders, M. P. Endelmeier et al. (1978), *Arzneimittelforschung Drug. Res.* 28 (II), 8, 1274-1276.
- Schulz, S. C., D. P. van Kammen, J. E. Balow et al. (1981) *Sci.* 211, 1066-1068.
- Sethi, B. B., R. Prakash (1981), *Brit. J. Psychiat.* 138, 501-503.
- Sichel, J. P., A. Baldauf, M. Horber (1981), *Encephale* 7, (2), 129-142.
- Simpson, G. M., M. H. Branchey, J. H. Lee (1977), *Curr. Therap. Res.* 22, 6, 909-913.
- Snyder, S. (1978), *Am. J. Psychiat.* 135, 645-652.
- Splendiani, G. (1981), *Int. J. Artif. Organs* 4, (1), 49.
- Stephen, R. L., F. Velick, C. Kablitz, B. I. Grosser (1977), *Artif. Organs* 3, 31-37.
- Tamminga, C. A., P. J. Tighe, T. N. Chase et al. (1981). *Arch. Gen. Psychiat.* 38, 167-169.
- Terenius, L., A. Wahlström, L. Lindström, E. Widerlöv (1976), *Neurosci. Lett.* 3, 157.
- Terenius, L. (1978), in: *Characteristics and Function of Opioids*, J. M. van Ree, L. Terenius (eds.), 143-158.
- Terenius, L., A. Wahlström, L. Johansson (1979), in: *Endorphins in mental health research*, E. Usdin, W. E. Bunney, N. S. Kline (eds.), 553-560.
- Udenfriend, M., M. Rubinstein, S. Stein (1979), in: *Endorphins in mental health research*, E. Usdin, W. E. Bunney, N. S. Kline (eds.).
- Vanherweghem, J. L., P. Linkowski, C. Jadot, J. Mendlewicz (1980), *Eur. J. Clin. Invest.* 10 (2 part. 2), 38.

- Verhoeven, W. M. A., H. M. van Praag, P. A. Botter et al. (1978), *The Lancet*, 1, 1046-1047.
- Verhoeven, W. M. A., H. M. van Praag, J. M. van Ree, D. de Wied (1979a) *Arch. Gen. Psychiat.* 36, 294-298.
- Verhoeven, W. M. A., J. T. V. M. de Jong, H. M. van Praag (1979b), *Proceedings of the 20th Dutch Federation Meeting*, 435.
- Verhoeven, W. M. A., J. M. van Ree (1979), *Tijdschrift voor Psychiatrie* 21, 560-582.
- Verhoeven, W. M. A., H. M. van Praag (1980a) *Adv. Biol. Psychiat.* 5, 20-45.
- Verhoeven, W. M. A., H. M. van Praag (1980b), *L'Encephale* 6, 103-113.
- Verhoeven, W. M. A., H. M. van Praag, J. T. V. M. de Jong (1981), *Neuropsychobiol.* 7, 159-168.
- Verhoeven, W. M. A., H. G. M. Westenberg, T. W. Gerritsen et al. (1981), *Psychiat. Res.* 5, (3), 293-311.
- Volavka, J., A. Mallya, S. Baig, J. Pers-Cruet (1977), *Science* 196, 1227-1228.
- Wagemaker, H., R. Cade (1977), *Am. J. Psychiat.* 134, 684-685.
- Watson, S. J., P. A. Berger, H. Akil et al. (1978), *Science*, 201, 73-76.
- Watson, S. J., H. Akil, P. A. Berger, J. D. Barchas (1979), *Arch. Gen. Psychiat.*, 36, 35-41.
- Weddington, W. W. (1977), *Am. J. Psychiat.* 134, 1310.
- Wied, D. de, (1978), in: *Characteristics and Function of Opioids*, J. M. van Ree, L. Terenius (eds). 4, 113-123.
- Wied, D. de, B. Bohus, J. M. van Ree, I. Urban (1978a), *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 204, 570-580.
- Wied, D. de, G. L. Kovacks, B. Bohus et al. (1978b), *Europ. J. Pharmacol.* 49, 427-436.
- Wied, D. de, B. Bohus, J. M. van Ree et al. (1978c), *The Lancet*, 1, 1046.