

# Biologische determinanten van schizofrene psychosen

door *W. M. A. Verhoeven, H. G. M. Westenberg en J. M. van Ree*

## Inleiding

Onderzoek naar de biologische determinanten van schizofrene psychosen wordt belemmerd door het — tot nu toe — te kort schieten van de diagnostische instrumenten. De diagnostische onzekerheid begint al bij Kraepelin, die de nosologische eenheid der *dementia praecox* definieerde als een ziekte met een karakteristiek symptomencomplex, een over het algemeen slechte prognose en een — ofschoon onbekend — organisch cerebrale etiologie. Sedert Kraepelin hebben velen getracht 'de schizofrenie' nader te preciseren of af te grenzen van andere ziektebeelden op grond van factoren ontleend aan symptomatologie, etiologie of verloop. Met de ontwikkeling van gestandaardiseerde interviewtechnieken en classificatiesystemen zoals de Present State Examination (PSE; Wing e.a., 1975) en de DSM-III (APA, 1980) is het de laatste jaren mogelijk geworden de symptomatologie en het verloop van 'de schizofrene psychosen' op een dusdanige wijze vast te leggen dat meer duidelijkheid verkregen kan worden over wat men verstaat onder 'schizofrenie'. Toch blijft het onderzoek naar biologische determinanten van schizofrenie bemoeilijkt door het ontbreken van een operationele definitie van dit heterogene ziektebeeld. Over de diagnostische voetangels en klemmen van de schizofrene psychosen zal niet verder worden uitgeweid in dit artikel. Men moet zich echter terdege realiseren dat het van essentieel belang is om bij het onderzoek naar biologische determinanten c.q. de pathogenese van schizofrenie allereerst een nauwkeurige definitie te geven van wat men verstaat onder dit ziektebeeld voordat de eventueel gevonden biologische 'markers' gerelateerd kunnen worden aan een bepaald, gedetailleerd omschreven ziektebeeld.

Schrijvers zijn respectievelijk als zenuwarts (1) en biochemicus (2) verbonden aan de afdeling Biologische Psychiatrie van de Psychiatrische Universiteitskliniek, Nicolaas Beetsstraat 24 te Utrecht, en als farmacoloog (3) aan het Rudolf Magnus Instituut voor Farmacologie, Vondellaan 6 te Utrecht.

In dit overzichtsartikel zal een aantal neuropathologische en neurochemische strategieën worden besproken welke de afgelopen 20 jaar zijn ontwikkeld teneinde meer inzicht te krijgen in de ontstaanswijze van 'de schizofrenie'. Achtereenvolgens zal worden ingegaan op de structurele respectievelijk functionele cerebrale afwijkingen bij dit ziektebeeld, type I- en type II-schizofrenie, en een drietal neurochemische hypothesen, te wetende transmethylerings-, dopamine- en endorfinhypothesen.

### **Structurele cerebrale afwijkingen**

Het onderzoek naar structurele cerebrale afwijkingen heeft zich ontwikkeld via vier strategieën: histopathologie, pneumencephalografie, computer-tomografie en regionale bloedflow-metingen. Recent is hier een vijfde strategie aan toegevoegd, namelijk de positron-emissie-tomografie.

*Histopathologic* — De gegevens verkregen uit studies van vóór 1960 zullen niet worden vermeld wegens de problemen samenhangend met de gebruikte methodieken en de interpretatie van de bevindingen. Sedert het begin van de zestiger jaren is een twaalfstal goed gedocumenteerde post mortem studies verricht, waarbij gebruik is gemaakt van een controlegroep (zie: Weinberger e.a., 1983). Uit deze studies kan worden geconcludeerd dat regelmatig neuropathologische afwijkingen worden gevonden in de hersenen van schizofrene patiënten. De gevonden afwijkingen zoals corticaal celverlies en diencephale gliosis zijn echter niet specifiek en variëren van studie tot studie. Bovendien is het onmogelijk vast te stellen in hoeverre deze bevindingen oorzaak respectievelijk gevolg zijn van de ziekte of mogelijk beschouwd kunnen worden als degeneratieve verschijnselen. In het kader van de vigerende opvattingen dat limbische structuren, in het bijzonder de n. accumbens een kritische functie hebben met betrekking tot het ontstaan van psychosen (zie ook hieronder) is een aantal neuropathologische bevindingen wellicht van bijzonder belang. Zo vonden Weinberger e.a. (1980) atrofie van de vermis cerebelli, Scheibel en Kovelman (1980) afwijkingen aan de dendrietboom van pyramide cellen in de hippocampus en Dom e.a. (1981) een vermindering van de diameter van type II Golgi neuronen in de n. accumbens. Deze neuropathologische bevindingen dienen echter met de nodige scepsis te worden gezien omdat het niet voor de hand ligt dat een zo heteroog ziektebeeld als schizofrenie veroorzaakt zou kunnen worden door een specifieke neuropathologische afwijking in een bepaald gebied behorend tot het limbische systeem.

*Pneumencephalografie*—In 1927 rapporteerden Jacobi en Winkler voor het eerst een onmiskenbare ventrikelvergroting bij chronische schi-

zofrene patiënten. Sedertdien is een groot aantal pneumencephalografie (PEG) studies verricht. De studie van Haug (1962) is het eerste onderzoek waarbij een groot aantal schizofrene patiënten werd vergeleken met controles via eenzelfde onderzoeksprotocol met inbegrip van een gestandaardiseerde psychopathologische diagnostiek. Haug vond in de schizofreniegroep een significante vergroting van de zijventrikels, welke geassocieerd bleek te zijn met een slechte prognose, en meer gevallen van corticale atrofie hetgeen gecorreleerd kon worden aan de mate van klinische deterioratie. Identieke resultaten werden verkregen door Nagy (1963) en Asano (1967).

Ondanks de beperkingen van het PEG-onderzoek, zoals het optreden van artefacten en de moeilijk te standaardiseren procedure, is toch een aantal bevindingen consistent: (1) bij veel schizofrene patiënten wordt een verwijding van de ventrikels gevonden; (2) cerebrale atrofie is geassocieerd met een slechte prognose c.q. een ongunstig verloop en (3) corticale atrofie komt in een kleiner aantal van de gevallen voor en meestal niet tesamen met een vergroting van het ventrikelsysteem. Een relatie tussen deze bevindingen en eventuele voorgaande farmacotherapie met neuroleptica is nimmer aangetoond.

*Computertomografie* — De afgelopen tien jaar heeft de computertomografie (CT) het PEG grotendeels overbodig gemaakt en is deze techniek ook toegepast bij schizofrene patiënten waarbij op eenvoudige wijze grotere groepen patiënten konden worden onderzocht en vergeleken met controlepersonen. In 1976 rapporteerden Johnstone e.a. voor het eerst een significante verwijding van de zijventrikels in een groep van 17 chronisch schizofrene manlijke patiënten. Voorts bleek er bij deze patiënten een correlatie te bestaan tussen de mate van ventrikelverwijding en de ernst van hun cognitieve functiestoornissen. Identieke bevindingen werden gedaan door anderen in een grotere groep schizofrenen waarbij géén relatie werd gevonden tussen de mate van ventrikelverwijding en de duur van de ziekte respectievelijk de duur van de opnameperiode (Weinberger e.a., 1979a; Donnelly e.a., 1980; Famuyina e.a., 1979; Golden e.a., 1980). In een andere patiëntenpopulatie vonden Weinberger e.a. (1979b) in een aantal gevallen ook corticale atrofie. Voorts kon een relatie worden aangetoond tussen enerzijds ventriculaire verwijding en anderzijds matig premorbide sociaal functioneren, lichte neurologische afwijkingen en slechte therapeutische reactie respons) op neuroleptica (Golden e.a., 1980; Weinberger e.a., 1980a, b; Jeste e.a., 1982; Weinberger en Wyatt, 1982; Schulz e.a., 1983; Smith e.a., 1983). Anderen konden deze bevindingen echter niet bevestigen (Jernigan e.a., 1982). De slechte respons op neuroleptica heeft wellicht te maken met de aanwezigheid van negatieve psychotische symptomen bij deze patiënten, gezien de bevindingen van Johnstone e.a. (1978) en Andreasen e.a. (1982a) dat bij dergelijke patiënten negatieve symptomen frequenter en in sterkere mate

aanwezig waren. Bovendien is gebleken dat de respons op neuroleptica negatief wordt beïnvloed door de mate van vóórkomen van negatieve symptomen bij schizofrene patiënten (Crow e.a., 1978 ; Angrist e.a., 1980a).

Behalve vergroting van de zijventrikels en corticale atrofie wordt wisselend melding gemaakt van een cerebellaire atrofie, met name van de vermis cerebelli (Weinberger e.a., 1979c ; Weinberger en Wyatt, 1981 ; Nasrallah e.a., 1981 ; Lippman e.a., 1982) en een cerebrale asymmetrie betreffende de frontale en occipitale kwabben (Luchins e.a., 1979, 1982; Nyback e.a., 1982; Andreasen e.a., 1982b; Largent e.a., 1983). Deze beide bevindingen zijn echter moeilijk te interpreteren en kunnen evenmin worden gerelateerd aan andere factoren samenhangend met de schizofrene psychosen.

Concluderend kan worden gesteld dat vooral bij chronische schizofrene patiënten regelmatig CT-scan-afwijkingen werden waargenomen, met name een toegenomen ventrikelgrootte en in mindere mate corticale atrofie. Op basis van deze gegevens en het feit dat chronische patiënten minder goed op neuroleptica reageren is door Crow (1980a, b) het bestaan van twee typen schizofrenie gepostuleerd (zie onder).

*Regionaal cerebraal metabolisme — Regionale cerebrale bloeddorstroming.* De cerebrale bloeddorstroming wordt geregeld door de metabole activiteit van de neuronen en weerspiegelt derhalve op indirecte wijze de functionele activiteit van de hersenen (Ingvar, 1979, 1982). Bij gezonde proefpersonen, gemeten in rusttoestand, bestaat er een typische verdeling van de regionale cerebrale bloeddorstroming (R-CBF): namelijk het hoogst in de frontale en premotorische gebieden en het laagst in de temporale en parietale gebieden, hetgeen suggereert dat vooral de frontale structuren een hoge activiteit bezitten ('hyperfrontale' verdeling). Met de R-CBF-technieken is de laatste jaren een aantal interessante bevindingen gedaan bij schizofrene patiënten, welke gerelateerd zijn aan psychotische symptomatologie (Ingvar en Franzén, 1974, Franzén en Ingvar, 1975). In rusttoestand werd een 'hypofrontale' verdeling gevonden, dat wil zeggen de doorstroming in de frontale gebieden is lager dan bij normalen, hetgeen gerelateerd kon worden aan de mate van inactiviteit, autisme en catatone symptomen van de patiënten. Daarnaast bleek de tempero-occipitale doorstroming juist verhoogd te zijn en bovendien gerelateerd aan de intensiteit van cognitieve functiestoornissen. Gebruik en dosering van neuroleptica bleken van geen invloed hierop te zijn. De R-CBF is dus bij schizofrene patiënten min of meer omgekeerd aan die bij normale personen.

*Cerebrale glucografie* — Deze recente techniek is gebaseerd op het principe van Sokoloff e.a. (1977). Er wordt gebruik gemaakt van met <sup>14</sup>C gelabeld 2-deoxyglucose, waardoor het regionale cerebrale glucoseverbruik kan worden gemeten met behulp van positron-emissie-

tomografie (PET). De afgelopen twee jaar is een klein aantal onderzoeken gedaan met PET bij schizofrene patiënten. In 1981 werden de eerste resultaten gerapporteerd door Farkas e.a., Widen e.a. en Buchsbaum e.a. Alle drie de onderzoeksgroepen vonden een duidelijke verlaging van de glucose-utilisatie in de frontale gebieden hetgeen overeenkomt met de resultaten van de R-CBF-metingen. Identieke resultaten werden verkregen door Buchsbaum e.a. (1982) bij 8 neuroleptica-vrije schizofrene patiënten. Zij konden deze relatief lage frontale activiteit relateren aan een verminderde motorische output en een gebrek aan intentioneel gedrag hetgeen frequent wordt waargenomen bij schizofrene patiënten. Daarnaast vonden Buchsbaum e.a. (1982) een verminderde activiteit in vooral de linker n. caudatus. Aangezien zowel de frontale cortex als den. caudatus catecholaminerge systemen bevatten zouden deze preliminaire gegevens kunnen worden geïnterpreteerd als een uiting van corticosubcorticale dopaminerge dysfunctie. Verder onderzoek met bijvoorbeeld  $^{18}\text{F}$  gelabeld L-dopa zal moeten uitwijzen in hoeverre functionele afwijkingen, gemeten met de PET-techniek, meer inzicht kunnen verschaffen in specifieke pathofysiologische processen bij schizofrenie.

### **Type I- en type-II schizofrenie**

Uit het voorgaande is duidelijk naar voren gekomen dat bij een aantal, met name chronische, schizofrene patiënten structurele cerebrale afwijkingen kunnen worden gevonden die vaak geassocieerd voorkomen met cognitieve functiestoornissen, een hoge intensiteit van negatieve psychotische symptomen en een slechte respons op neuroleptica. Deze bevindingen, gecombineerd met het gegeven dat het therapeutische effect van neuroleptica vermoedelijk berust op het blokkeren van de dopaminerge transmissie (zie onder) en over het algemeen beperkt blijft tot de positieve psychotische symptomen (Johnstone e.a., 1978), hebben geleid tot de hypothese dat er binnen de groep der schizofrenieën twee syndromen voorkomen welke beide geassocieerd kunnen zijn met een specifiek pathologisch proces (Crow, 1980a, b). De klinische differentiatie van beide syndromen berust onder meer op de intensiteit van de positieve en negatieve psychotische symptomen. Het type I-syndroom komt overeen met 'acute schizofrenie' en wordt gekarakteriseerd door relatief meer positieve symptomen (wanen, hallucinaties en formele denkstoornissen). De pathogenese zou samenhangen met een hyperactiviteit van dopaminerge systemen (Crow e.a., 1976, 1977). Het type II-syndroom wordt gekarakteriseerd door relatief meer negatieve symptomen (emotionele vervlakking, vertraagde (psycho-)motoriek en teruggetrokkenheid) en komt overeen met 'chronische c.q. defect-schizofrenie'. De pathogenese zou niet zozeer samenhangen met stoornissen in de dopaminerge transmissie maar veeleer met structurele cerebrale veranderingen. Volgens de hypothese van

Crow (1980a, b; 1982a, b) zijn symptomen behorend bij het type I-syndroom reversibel en voorspellen een goede respons op neuroleptica, terwijl symptomen behorend tot het type II-syndroom niet of nauwelijks op neuroleptica reageren en een slechte prognose hebben. Voorts kan het type I-syndroom aanwezig zijn tegelijkertijd met het type II-syndroom en kan het type I-syndroom overgaan in het type II-syndroom. Volgens Crow dient een zuiver type I-syndroom beschouwd te worden als een acute schizofrene psychose of als een schizo-affectieve psychose, terwijl het type II-syndroom kan worden vergeleken met het zogenaamde *simplex-type* van schizofrenie of met de 'defect'-schizofrenie.

Tot nu toe is een aantal aanwijzingen verkregen die het bestaan van twee typen schizofrenie zouden kunnen rechtvaardigen: (1) negatieve symptomen (type II-syndroom) en vermindering van intellectuele functies komen regelmatig voor samen met structurele cerebrale veranderingen (bijv. vergroting van zijventrikels), welke een slechte respons op neuroleptica voorspellen (zie II-3); (2) positieve symptomen (type I-syndroom) worden geïntensiveerd door amfetamine en verminderen met neuroleptica, terwijl negatieve symptomen door beide stoffen niet of nauwelijks worden beïnvloed (Nasrallah e.a., 1980; Angrist e.a., 1980a, b; Angrist en Rotrosen, 1981; Johnstone e.a., 1983); (3) alleen negatieve en niet positieve symptomen zijn significant gecorreleerd met verminderde intellectuele functies en de aanwezigheid van neurologische afwijkingen (Owen en Johnstone, 1980; Johnstone e.a., 1976; Bishop e.a., 1983); (4) bij patiënten met vooral positieve symptomen is een verhoogd aantal dopamine-receptoren gevonden in post mortem hersenweefsel, een dergelijke verhoging was niet aanwezig bij patiënten met voornamelijk negatieve symptomen (Crow e.a., 1979, 1981) en (5) bij patiënten met negatieve symptomen is een vermindering van CCK-achtige immuno-reactiviteit in de hippocampus gevonden (Crow, 1982b), ofschoon dit door anderen niet kon worden bevestigd (Kleinman e.a., 1983).

Concluderend kan worden gesteld dat er een aantal aanwijzingen is dat een verdeling van schizofrenie in twee syndromen op basis van het relatief meer voorkomen van positieve of negatieve symptomen rechtvaardigt. In dat geval zouden neurochemische c.q. dopaminerge stoornissen een rol spelen bij de pathogenese van het type I-syndroom en structurele cerebrale veranderingen ten grondslag liggen aan het type II-syndroom. Laatstgenoemde veranderingen zouden wellicht het gevolg kunnen zijn van een slow-virus-infectie van het centrale zenuwstelsel (Crow, 1978; Crow e.a., 1979; Tyrell e.a., 1979; Albrecht e.a., 1980).

## **De transmethyleringshypothesen**

*Inleiding tot de 'transmethyleringshypothese'* — In 1952 suggereerde

Harley-Mason voor het eerst dat door stoornissen in het transmethyleringsproces van catecholaminen psychotogene substanties konden ontstaan. Zijn hypothese beruiste op het gegeven dat de hallucinogene stof mescaline structurele verwantschap vertoont met noradrenaline en met 3,4-dimethoxyphenylethylamine (DMPEA), een produkt dat ontstaat bij een abnormale 0-methylering van catecholaminen en dat bij het proefdier een catatoon beeld opwekt. Op basis hiervan werd door Osmond en Smythies (1952) gepostuleerd dat schizofrenie kan worden veroorzaakt door een foutieve methylering van excessieve, onder stress afgegeven, catecholaminen met als gevolg het ontstaan van mescaline-achtige stoffen zoals DMPEA. Enkele jaren later, na de ontdekking van het indolamine serotonine, werden ook gemethyleerde indolaminen-derivaten aangetoond met een sterk hallucinogeen effect zoals N,N-dimethyltryptamine (DMT), psilocybine en LSD (Szara, 1956; Szara e.a., 1966). De originele hypothese van Osmond en Smythies werd toen uitgebreid tot de transmethyleringshypothese, welke postuleert dat schizofrenie kan ontstaan door een abnormale accumulatie van N- of 0-gemethyleerde catechol- of indolaminen met een psychotoogeen effect (Andreoli e.a., 1978). De transmethyleringshypothese is via een drietal strategieën bestudeerd: (1) het opsporen van gemethyleerde aminen in lichaamsvloeistoffen; (2) farmacologische beïnvloeding van de produktie van psychotogene aminen en (3) het aantonen van enzymen betrokken bij de synthese van dergelijke stoffen.

*Onderzoek naar gemethyleerde aminen.* In 1962 isoleerden Friedhof en Van Winkle uit de urine van schizofrene patiënten een stof die zich op het papierchromatogram met bepaalde kleurmethodeken manifesteerde als een rose vlek. Deze zogenaamde 'pink-spot' bleek DMPEA te zijn. Een groot aantal studies werd daarna verricht doch het is nimmer aangetoond dat DMPEA een rol speelt bij het ontstaan van schizofrenie noch is duidelijk geworden in hoeverre de aanwezigheid van deze stof in de urine als abnormaal kan worden beschouwd (Van Tilburg, 1970). Verschillende gemethyleerde indolaminen zijn in de zestiger jaren gevonden in plasma en urine van zowel schizofrene patiënten als normale personen, zonder dat consistente verschillen konden worden aangetoond (Wyatt e.a., 1971). Gezien het ontbreken van enige evidentie dat het ontstaan van schizofrenie geassocieerd is met de produktie van één of meerdere gemethyleerde catechol- of indolaminen, zal op deze strategie hier niet verder worden ingegaan.

*Farmacologische beïnvloeding.* Deze strategie werd gestimuleerd door de bevindingen van Pollin e.a. (1961) dat psychotische symptomen bij schizofrene patiënten verergerden door het oraal in hoge doseringen toedienen van de methyl donor methionine in combinatie met een MAO-remmer. Anderen hebben dit kunnen bevestigen (Cohen e.a., 1974; Wyatt e.a., 1971), doch de betekenis hiervan is onduidelijk omdat geen goed onderscheid kan worden gemaakt tussen toename

van specifieke psychotische symptomen en het induceren van een toxisch psychotisch toestandsbeeld.

*Methyleringsenzymen.* In 1961 beschreef Axelrod een enzym waarmee gemethyleerde indolamines konden worden gevormd met psychotogene eigenschappen. Dit zogenaamde SAM-enzym is sedertdien in allerlei organen en structuren bij de mens aangetoond doch nimmer zijn consistente verschillen gevonden tussen schizofrene patiënten en normale personen (Andreoli e.a., 1978). Tot nu toe is nog geen duidelijkheid verkregen omtrent de betekenis van N-methyleringsenzymen bij schizofrenie.

*Stoornissen in het serine-glycinemetabolisme* — In 1980 beschreven Peplinkhuizen e.a. een viertal patiënten, die ervan verdacht werden te lijden aan porphyrie, met een acute psychose die vooral gekenmerkt was door vervormingen in de perceptuele sfeer en die sterk overeenkwam met die geïnduceerd door mescaline. Naar analogie van de transmethyleringshypothese postuleerden zij dat de psychose het gevolg was van een stoornis in het serine-glycinemetabolisme — i.e. een versnelde omzetting van serine in glycine —, met als gevolg een productie van psychotogene aminen zoals (3-carbolines en isoquinolines (Bruinvels e.a., 1980). Uitvoerig biochemisch en klinisch onderzoek heeft vervolgens aangetoond dat onder de diagnostische groep van schizo-affectieve psychosen een categorie patiënten voorkomt die aan het begin van hun psychose de karakteristieke stoornissen in de zintuiglijke waarneming vertonen en bij wie belasting met serine of glycine psychodelische en soms psychotische symptomen doet opwekken (Peplinkhuizen, 1983). Het lijkt dus aannemelijk dat een stoornis in het serine-glycinemetabolisme verantwoordelijk kan zijn voor het ontstaan van dergelijke psychosen.

Ondanks het feit dat het exacte biochemische mechanisme respectievelijk de verantwoordelijke psychotogene stof nog niet precies is opgehelderd, is het nu mogelijk geworden een subgroep van patiënten met acute psychosen biochemisch te determineren en kunnen recidieven met relatief eenvoudige dieetmaatregelen worden voorkomen.

## **De dopaminehypothese**

*Inleiding tot de dopaminehypothese* — De meest dominerende en tot nu toe de best onderzochte hypothese omtrent het biologisch substraat van schizofrenie is de dopaminehypothese. Deze hypothese legt een verband tussen schizofrenie en een relatieve hyperactiviteit van bepaalde dopamine(DA)-bevattende neuronale systemen in cerebro (Snyder, 1972; Matthijse, 1974). De DA-hypothese is gebaseerd op een tweetal complementaire farmacologische bevindingen: (1) geneesmiddelen welke de DA-activiteit stimuleren (bijv. amfetamine) kunnen een psychose uitlokken, die in het geval van amfetamine nauwe-



lijks te onderscheiden is van een paranoïde vorm van schizofrenie (Bell, 1965; Angrist e.a., 1974; Janowsky en Davis, 1974; AngristenGershon, 1977) en (2) klinisch werkzame antipsychotica (bijv. neuroleptica) remmende centrale DA-transmissie (Matthijse, 1973; Niemegeers en Janssen, 1979).

*Centrale DA-systemen.* Teneinde de DA-hypothese verder te kunnen toetsen is het noodzakelijk kort in te gaan op de anatomische verdeling en functionele c.q. farmacologische betekenis van de verschillende DA-systemen in de hersenen.

(1) Anatomie en functionele betekenis. De belangrijkste neuronale DA-systemen zijn het nigrostriatale, het tubero-infundibulaire en het mesolimbische/mesocorticale (zie: Meltzer en Stahl, 1976). Het nigrostriatale systeem is betrokken bij de regulatie van de motoriek en degeneratie ervan of blokkade van de DA-receptoren erin leidt tot het Parkinson-syndroom respectievelijk de extrapyramidale verschijnselen. Het tubero-infundibulaire systeem regelt de afgifte van hormonen door de hypofyse-voorkwab, met name prolactine en wellicht ook groeihormoon (Hókfelt en Fuxe, 1972; Martin, 1973). Van het mesolimbische/mesocorticale systeem is gepostuleerd dat het verschillende cognitieve, affectieve en gedragsfuncties reguleert en dat de antipsychotische werking van neuroleptica gerelateerd is aan hun invloed op het mesolimbische DA-erge systeem (Arden, 1972; Crow e.a., 1977; Orzi e.a., 1983).

(2) Farmacologische betekenis. De biosynthese van DA is één van de best gekarakteriseerde routes van alle neurotransmitters. Uitgangspunt van de biosynthese van DA is het aminozuur L-tyrosine, dat vanuit de bloedbaan via een actief proces wordt opgenomen in dopaminerge neuronen. Door het enzym tyrosine-hydroxylase (TOH), dat uitsluitend voorkomt in catecholamine producerend weefsel, wordt L-tyrosine omgezet in L-dopa, en vervolgens door middel van decarboxylering in DA. In noradrenaline (NA)-bevattende neuronen wordt DA door middel van DA-(3-hydroxylase (DBH) tenslotte omgezet in NA. In de biosynthese van catecholaminen is de omzetting door TOH vermoedelijk de 'snelheids-bepalende-stap'. De afbraak van DA geschiedt via twee routes, welke beide tot eenzelfde eindproduct leiden, te weten homovanillinezuur (HVA). De twee voornaamste enzymen die betrokken zijn bij de afbraak van DA zijn het monoamine-oxydase (MAO), dat alleen intracellulair voorkomt, en het catechol-O-methyltransferase (COMT), dat voornamelijk extraneuronaal is gelokaliseerd. Meting van de HVA-concentratie in de liquor verschaft informatie over de DA-turnover in het striatum. De regulatie van de biosynthese van DA geschiedt via een tweetal regelmechanismen: (1) een direct remmend effect van DA op het TOH (zgn. produkt-remming) en (2) remming van de biosynthese via presynaptische DA-receptoren (auto-receptoren of 'self-inhibiting' receptoren). Daarnaast kan de DA-activiteit worden gereguleerd via postsynaptische DA-receptoren en een neuronale feed-

back naar de DA-cellichamen. Tenslotte kunnen veranderingen in gevoeligheid van zowel pre- als postsynaptische DA-receptoren de functionele activiteit van DA-erge systemen beïnvloeden (zie: Meltzer en Stahl, 1976).

*Studies naar de DA-transmissie*—De onderzoeken naar de betekenis van de DA-activiteit in de pathogenese van schizofrenie kunnen in een viertal groepen worden verdeeld, te weten onderzoek op biochemisch, receptor-, functioneel en farmacologisch niveau.

*Onderzoek op biochemisch niveau.* (1) DA en HVA: De afgelopen jaren is een aantal studies verricht waarbij in postmortem verkregen hersenweefsel van schizofrene patiënten de concentraties van DA en HVA zijn gemeten, en vergeleken met controles. De metingen worden vrijwel uitsluitend verricht in de n. caudatus, het putamen en de n. accumbens. Ofschoon Crow e.a. tweemaal een significante verhoging van DA in de n. caudatus konden aantonen (Crow e.a., 1978; 1979), leverden de meeste onderzoeken geen consistente resultaten op (Haracz, 1983). De interpretatie van de gegevens wordt bovendien bemoeilijkt door veranderingen in de DA-stofwisseling post mortem en door het feit dat de meeste onderzochte patiënten tot kort voor hun dood neuroleptica gebruikt hadden. Metingen van de HVA-concentratie in de liquor van schizofrene patiënten hebben evenmin consistente bevindingen opgeleverd (zie: Haracz, 1983), en geven bovendien slechts informatie over de DA-erge activiteit in het striatum.

(2) Enzymactiviteit: Metingen van de activiteit van de enzymen DBH, MAO en COMT, welke verantwoordelijk zijn voor de afbraak van DA, kunnen van belang zijn omdat hiermede een relatie zou kunnen worden gelegd met de DA-hypothese en met de hypothese van Stein en Wise (1971), welke inhoudt dat NA-erge systemen beschadigd zouden zijn bij schizofrenie. Wat betreft de DBH-activiteit in verschillende hersengebieden, plasma en liquor van schizofrene patiënten, geven de meeste studies geen vermindering aan (zie: Haracz, 1983). In een aantal studies werd een verlaging van de MAO-activiteit in trombocyten gevonden (Wyatt e.a., 1980). De betekenis hiervan is echter onduidelijk omdat neuroleptica de MAO-activiteit kunnen verlagen en een lage MAO-activiteit ook veelvuldig bij normalen voorkomt. De activiteit van TOH bleek evenmin veranderd te zijn bij schizofrene patiënten (zie Haracz, 1983).

*Onderzoek op receptorniveau.* Nadat geen consistente bevindingen konden worden verkregen voor het bestaan van een toegenomen DA-activiteit bij schizofrene patiënten (Bowers, 1974; Snyder, 1976), is de laatste jaren de aandacht gericht op het aantonen van veranderingen in het aantal receptoren in post mortem verkregen hersenmateriaal van schizofrene patiënten. Inderdaad werd een verhoogde binding van <sup>3</sup>H-neuroleptica aan hersenweefsel (i.c. nucleus caudatus, putamen en nucleus accumbens)—met name aan de niet aan adenyl-cyclase gekop-

pelde D<sub>2</sub>-receptor (Seeman, 1980) — gevonden door een aantal onderzoeksgroepen, doch het is niet bekend of deze bevinding het gevolg is van neurolepticagebruik of gerelateerd is aan de ziekte zelf (Cross e.a., 1981; Reynolds e.a., 1981; Mackay e.a., 1980a, b; Crow, 1982c).

*Onderzoek op functioneel (endocrien) niveau.* Via de neuro-endocriene strategie kan de DA-erge output in het tubero-infundibulaire gebied worden onderzocht. Zoals eerder vermeld is DA in dit systeem fysiologisch betrokken bij de regulatie van de afgifte van prolactine en groeihormoon. In een groot aantal studies werden over het algemeen geen afwijkende concentraties gevonden van de basale plasma prolactine en groeihormoon bij schizofrene patiënten. De resultaten verkregen na stimulatie van het DA-systeem met onder meer apomorfine, L-dopa en amfetamine zijn niet eensluidend; consistente verschillen tussen schizofrene patiënten en controlepersonen zijn nimmer aangetoond (zie: Haracz, 1983). Bovendien is het zeer de vraag of eventuele functionele stoornissen in de DA-erge activiteit van het tubero-infundibulaire systeem kunnen worden gegeneraliseerd naar andere centrale DA-erge systemen, met name het mesolimbische.

*Onderzoek op farmacologisch niveau.* Teneinde de DA-hypothese klinisch te testen zijn schizofrene patiënten behandeld met diverse stoffen welke de DA-erge activiteit vermeerderen of verminderen.

(1) Interferentie met enzymen: Indien schizofrenie gerelateerd is aan een DA-erge hyperactiviteit ligt het voor de hand patiënten te behandelen met stoffen welke de DA-synthese remmen. Alfa-methyl-paratyrosine (AMPT) remt het TOH-enzym dat de 'rate-limiting-step' vormt in de synthese van DA (en NA). In twee studies met neuroleptica-vrije patiënten werd geen duidelijke vermindering van psychotische symptomen vastgesteld (Gershon e.a., 1967; Charalampous en Brown, 1967). Daarentegen konden Carlsson e.a. (1972, 1973) aantonen dat AMPT het antipsychotisch effect van neuroleptica potentieert, hetgeen door Magelund e.a. (1979) werd bevestigd. Ook met de TOH-remmer Metyrosine zijn dergelijke resultaten verkregen (Walinder e.a., 1976; Nasrallah e.a., 1977). Dit zou kunnen worden verklaard uit een remmend effect van AMPT op de door de neuroleptica geïnduceerde toegenomen DA-synthese. Wegens het toxisch effect van AMPT is er slechts een beperkt aantal klinische gegevens beschikbaar. Ook na toediening van  $\alpha$ -methyl-dopa (AMD), waardoor een 'valse' neurotransmitter ( $\alpha$ -methyl-DA) wordt gevormd, is een potentiëring van het antipsychotisch effect van neuroleptica gerapporteerd (Chouinard e.a., 1973). Een psychotogeen effect zou theoretisch verwacht kunnen worden van MAO-remmers. Uit verschillende klinische onderzoeken is gebleken dat dit niet het geval is (Brenner en Shopsin, 1980), hetgeen waarschijnlijk samenhangt met een te geringe remming van de MAO-activiteit.

(2) DA-agonisten: Apomorfine, een DA-agonist, vertoont een 'paradoxe' dosis-effectrelatie (Carlsson, 1975): lage doses apomorfine ver-

minderen de DA-activiteit in de n. accumbens, terwijl hoge doses apomorfine een tegenovergesteld effect sorteren. De verminderde DA-activiteit bij lage doses apomorfine komt vermoedelijk tot stand via activatie van de presynaptische (auto-)receptoren, terwijl hoge doses apomorfine voornamelijk postsynaptisch aangrijpen. In een aantal klinische studies is vastgesteld dat door toediening van *lage* doseringen apomorfine een vermindering van psychotische symptomen bij schizofrene en manische patiënten kan worden verkregen (Corsini e.a., 1977; Smith e.a., 1977; Tamminga e.a., 1978). Hollister e.a. (1980) toonden bij 2 schizofrene patiënten aan dat apomorfine in *hoge* doseringen (tot 120 mg per dag) hun psychotische symptomen sterk deed toenemen. Van de (indirect werkende) DA-agonisten L-dopa en amfetamine zijn tegenstrijdige resultaten gerapporteerd. In de meerderheid van de studies werd een duidelijk psychotogeen effect gevonden zich uitend in een verergering van pre-existente positieve psychotische symptomen (Snyder, 1972; Angrist e.a., 1973; Janowsky en Davis, 1976). Bovendien is waargenomen dat een onderhoudsbehandeling van Parkinson-patiënten met L-dopa in sommige gevallen een paranoïde psychose kan veroorzaken (Murphy, 1973). Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de 'DA-hypothese'. Daarentegen zijn ook gunstige effecten van deze stoffen gerapporteerd bij chronische patiënten met voornamelijk negatieve psychotische symptomen, zich uitend in een vermindering van de teruggetrokkenheid en retardatie (zie: Haracz, 1983). Deze differentiële respons op DA-agonisten zou verklaard kunnen worden vanuit de type I — type II-dichotomie (zie boven). Daarnaast is het mogelijk dat deze stoffen een vermindering van de sensitiviteit van de postsynaptische DA-receptoren induceren, waardoor de DA-erge activiteit vermindert (Alpert e.a., 1978; Haracz en Tseng, 1980).

*Conclusies omtrent de DA-hypothese*— Overeenkomstig de opvattingen van Snyder (1976) kan worden gesteld dat er twee indirecte 'bewijzen' kunnen worden aangevoerd welke steun bieden aan de hypothese dat een hyperactiviteit van DA-erge systemen betrokken is bij de pathogenese van schizofrenie. Ten eerste blokkeren de meeste, zo niet alle neuroleptica DA-receptoren en is hun antipsychotisch effect gerefereerd aan de mate van affiniteit voor de DA-receptor (Ayd, 1980); ten tweede hebben stoffen welke de DA-erge transmissie en activiteit verhogen zoals amfetamine een psychotogeen effect. Verdere steun voor de DA-hypothese kan worden gevonden uit het gegeven dat AMPT en AMD het antipsychotisch effect van neuroleptica kunnen potentiëren en dat lage doseringen apomorfine — via activatie van de presynaptische DA-receptor — een antipsychotisch effect kunnen induceren. Directe bewijzen voor de DA-hypothese evenwel ontbreken tot nu toe. Toch is het aannemelijk te veronderstellen dat schizofrenie, wellicht alleen in een bepaalde fase van de ziekte, gepaard gaat met een

DA-erge hyperactiviteit. In hoeverre dit fenomeen primair of secundair aan het ziekteproces is gekoppeld, is volstrekt onduidelijk. Daarnaast kan echter niet worden uitgesloten dat andere mono-aminerge systemen, zoals NA-erge, betrokken zijn bij schizofrenie. Vele neuroleptica zijn immers niet alleen krachtige DA-erge doch tevens potente NA-erge antagonisten. Voor een betrokkenheid van NA-erge systemen kan steun worden gevonden in de bevindingen van Lake e.a. (1980) dat sommige schizofrene patiënten een verhoogde NA-concentratie in de liquor hebben, in de bevindingen van Mason (1983) dat de NA-concentratie in verschillende post mortem verkregen hersengedeelten is verhoogd en in de klinische gegevens dat anti-NA-erge stoffen zoals propranolol en clonidine over antipsychotische eigenschappen beschikken (Hanssen e.a., 1980; Freedman e.a., 1982).

### De endorfinenhypothese

*De endorfinensystemen* — De ontdekking in het begin van de zeventiger jaren van specifieke opiaatbindingsplaatsen in hersenweefsel (Terenius, 1973; Simon e.a., 1973; Pert en Snyder, 1973) leidde spoedig tot de isolatie van endogene stoffen met morfinomimetische werking uit hersenextracten en liquor (Terenius en Wahlström, 1975; Pasternak e.a., 1975; Hughes, 1975). De eerste endogene morfinomimetica, endorfinen, bleken pentapeptiden te zijn en werden enkefalinen genoemd (Hughes e.a., 1975). Sedertdien zijn meerdere endogene opiaten uit de hersenen geïsoleerd welke behoren tot drie separate systemen. Ten eerste het pro-enkefalinesysteem waaruit de enkefalinen stammen. De enkefalinen komen verspreid in de hersenen voor in korte neuronale banen en in verschillende perifere organen, met name het bijniermerg (Watson e.a., 1979; Noda e.a., 1982). Ten tweede het pro-opiomelanocortinesysteem (POMC), dat voornamelijk in de hypofyse is gelokaliseerd doch ook in de basale hypothalamus vanwaar het uitlopers heeft naar structuren in het limbische systeem en de hersenstam. POMC vormt de voorloper voor ACTH en  $\beta$ -lipotropine ( $\beta$ -LPH), en  $\beta$ -LPH is de voorloper van  $\beta$ -endorfine ( $\beta$ -E; ( $\beta$ -LPH 59-89) dat verder kan worden omgezet in  $\gamma$ -endorfine ( $\gamma$ -E 1-17) en in  $\alpha$ -endorfine ( $\alpha$ -E 1-16/ (Watson e.a., 1979; Nakanishi e.a., 1979; Burbach e.a., 1980). Ten derde het pro-dynorfinesysteem, waaruit de dynorfinen en  $\alpha$ - en  $\beta$ -neo-endorfine stammen en dat is gelokaliseerd in het hypothalamus-hypofysegebied doch ook in andere hersengebieden zoals de hippocampus (Goldstein e.a., 1979; Watson e.a., 1981, 1983; Kakidani e.a., 1982). Er is de laatste jaren een drietal opiaatreceptoren geïdentificeerd, te weten de S-,  $\mu$ - en  $\kappa$ -receptor. Wat betreft de receptorbinding van de uit de verschillende systemen afkomstige endorfinen lijkt er een bepaalde voorkeur te bestaan van de enkefalinen voor de  $\mu$ -receptor, van  $\beta$ -endorfine voor de  $\mu$ -receptor en van dynorfine voor de  $\kappa$ -receptor (Wood, 1982; Weber e.a., 1983).

*Endorfinen en psychopathologie*— Omdat de endorfinen in het dienerperiment over sterke gedragseffecten bleken te beschikken, is van deze peptiden verondersteld dat ze betrokken zijn bij psychopathologische stoornissen, in het bijzonder schizofrene psychosen. Teneinde deze hypothese te toetsen zijn drie onderzoeksstrategieën gevolgd uitgaande van een overmaat aan endorfinen, van een tekort aan endorfinen en van een verstoorde biotransformatie van 13-endorfine. In het onderstaande zal op de eerste twee strategieën kort (voor een overzicht en referenties zie: Van Ree en De Wied, 1981; Verhoeven, 1983; Van Ree e.a., 1983a) en op de laatste uitvoerig worden ingegaan.

*Overmaat aan endorfinen.* De hypothese dat een overmaat aan endorfinen betrokken is bij schizofrenie is gebaseerd op de bevinding van Terenius e.a. (1976) dat bij sommige schizofrene patiënten een verhoogde concentratie van een endorfinen-achtige stof in de liquor aanwezig is en op de initiële waarneming bij ratten dat (3-endorfine een katatone rigiditeit veroorzaakt, welke opgeheven kan worden met de opiaat-antagonist naloxon (Bloom e.a., 1976; Segal e.a., 1977). Een overmaat aan endorfinen kan worden onderzocht (a) direct, door de bepaling van de concentraties van endorfinen in bloed en liquor van schizofrene patiënten en (b) indirect, door patiënten lijdende aan dergelijke psychosen te behandelen met haemodialyse en opiaat-antagonisten. Uit onderzoek van de liquor bij patiënten met (acute) schizofrene psychosen zijn aanwijzingen verkregen voor een verhoogde concentratie van endorfinen-achtig materiaal. De rapporten over een verhoogde concentratie van 13-endorfine in liquor en bloed van schizofrene patiënten zijn echter tegenstrijdig. Na de aanvankelijke succesvolle behandelingen van schizofrene patiënten met haemodialyse (Wagemaker en Cade, 1977) en het aantonen van een abnormaal endorfine, (Leu<sup>5</sup>)-(3-endorfine, in het dialysaat van sommige schizofrene patiënten (Palmour e.a., 1978), zijn echter beide bevindingen niet bevestigd in een reeks klinische studies. Aan de waarde van haemodialyse bij de behandeling van schizofrene patiënten moet derhalve worden getwijfeld. In 1977 werd door Gunne e.a. voor het eerst aan een kleine groep schizofrene patiënten een eenmalige intraveneuze injectie met een lage dosis naloxon (een morfine-antagonist) toegediend. Bij 4 van de 6 patiënten werd een tijdelijke vermindering van psychotische symptomen, met name acustische hallucinaties, vastgesteld. Sedertdien zijn meerdere klinische studies verricht waarbij werd gevonden dat bij ongeveer 30% van de patiënten een eenmalige toediening van opiaat-antagonisten geassocieerd werd met een tijdelijke vermindering van psychotische symptomen, in het bijzonder formele denkstoornissen en wederom acustische hallucinaties (Verhoeven e.a., 1981a; Pickar e.a., 1982). Studies waarbij naloxon herhaald werd toegediend zijn slechts op beperkte schaal verricht en hebben tot dusverre geen overtuigende resultaten opgeleverd (Naber en Leibl, 1983; Verhoeven e.a., 1983a). Het zou dus kunnen zijn dat endorfinen betrokken zijn bij bepaalde

psychotische symptomen van een subgroep schizofrene patiënten (Mueser en Dysken, 1983).

*Tekort aan endorfinen.* Het toedienen van 13-endorfine rond de aquaduct in de hersenstam van de rat veroorzaakt een rigiditeit die te vergelijken is met de katalepsie welke wordt gezien na toediening van neuroleptica (Jacquet en Marks, 1976). Op basis hiervan is gepostuleerd dat (3-endorfine een endogene antipsychotische stof zou zijn. Kline e.a. (1977) rapporteerden dat intraveneus toegediend (3-endorfine, na een aanvankelijke verslechtering, resulteerde in een langdurig antipsychotisch effect bij 4 schizofrene patiënten. In een viertal latere studies, welke dubbel-blind waren opgezet, kon slechts bij 4 van de 29 patiënten een lichte, doch klinisch niet relevante vermindering van psychotische symptomen worden aangetoond. Het synthetische met-enkefaline derivaat FK 33-824 is in drie niet gecontroleerde studies gebruikt waarin bij 9 van de in totaal 17 patiënten een antipsychotisch effect werd vastgesteld dat echter gepaard ging met morfine-achtige bijwerkingen. Zowel van (3-endorfine als van FK33-824 zijn stemmingsverbeterende effecten waargenomen bij patiënten met verschillende depressieve syndromen (Jungkunz e. a., 1983). De resultaten bij zowel schizofrene als depressieve patiënten zijn echter nog te gering om tot een definitieve conclusie te komen omtrent de therapeutische effectiviteit van deze twee stoffen.

*Gestoorde  $\beta$ -endorfinefragmentatie.* Naast de naloxon-blokkeerbare morfinomimetische effecten van de endorfinen afkomstig uit het POMC-systeem, induceren deze neuropeptiden ook gedragseffecten welke niet gemedieerd worden via opiaat-receptoren omdat deze effecten persisteren in aanwezigheid van de opiaat-antagonist naltrexone en na verwijdering van het N-terminale aminozuur tyrosine dat essentieel is voor de opiaat-activiteit (De Wied e.a., 1978a; Van Ree e.a., 1980). In 1978 toonden De Wied e.a. aan dat het spectrum van gedragseffecten van  $\gamma$ -endorfine en in sterkere mate dat van het niet-opiaat fragment des-Tyr'- $\gamma$ -endorfine (DTyE; (3E 2-17) in vele opzichten overeenkomt met dat van klassieke neuroleptica (De Wied e.a., 1978b). Verder onderzoek met verschillende fragmenten van  $\gamma$ -endorfine liet zien dat de sequentie PE 6-17 (des-enkefaline- $\gamma$ -endorfine, DEyE) het kortste fragment is met neurolepticum-achtige effecten zoals DTyE (De Wied e.a., 1980). In tegenstelling tot de neurolepticum-achtige effecten van de  $\gamma$ -type endorfinen DTyE en DEyE bleken  $\alpha$ -endorfine en daarvan afgeleide fragmenten gedragseffecten te induceren welke in vele opzichten lijken op die van psychostimulerende stoffen zoals amfetamine (De Wied, 1978; Van Ree e.a., 1980). De aan- of afwezigheid van het C-terminale aminozuur leucine ((3E-17) bepaalt blijkbaar het effect van (3-endorfinefragmenten op het gedrag van de rat. Gebaseerd op deze bevindingen werd door De Wied (1978, 1983) gepostuleerd dat het evenwicht tussen  $\gamma$ - en  $\alpha$ -endorfinen fysiologisch van belang is voor het functioneren van de hersenen en dat een verstoorde

balans tussen deze peptiden, met als gevolg een verminderde beschikbaarheid van  $\gamma$ -type endorfinen, betrokken is bij de pathogenese van schizofrenie.

*$\gamma$ -type endorfinen en centrale DA-erge systemen.* Zoals hierboven vermeld is de DA-hypothese van schizofrenie gebaseerd op de veronderstelling dat een hyperactiviteit van centrale DA-erge systemen, met name het mesolimbische/mesocorticale systeem, betrokken is bij de pathogenese van schizofrenie. Derhalve is uitvoerig dierexperimenteel onderzoek bij de rat gedaan naar de interactie tussen  $\gamma$ -type endorfinen en centrale DA-erge systemen. Dit onderzoek is onder meer verricht in het Rudolf Magnus Instituut voor Farmacologie te Utrecht en heeft aangetoond dat de  $\gamma$ -type endorfinen D $\gamma$ E en DE $\gamma$ E de DA-erge activiteit in met name de mesolimbische/mesocorticale systemen beïnvloeden. De uitkomsten van deze studies duiden op een interactie van deze neuropeptiden met de presynaptische DA-receptoren in de nucleus accumbens. Acute toediening van D $\gamma$ E en DE $\gamma$ E, zowel systematisch als lokaal, remde de door lage doseringen apomorfine opgewekte vermindering van de locomotoriek (Van Ree e.a., 1982a, b). Eenzelfde effect werd gevonden met lage doseringen klassieke en atypische neuroleptica (Van Ree e.a., 1982b; Serra e.a., 1983). Omdat, zoals we reeds zagen, apomorfine in lage doseringen alleen presynaptische DA-receptoren activeert met als gevolg een verminderde DA-output, zouden  $\gamma$ -type endorfinen dus kunnen leiden tot een blokkade van de presynaptische DA-receptoren.

Subchronische toediening van DE $\gamma$ E leidde daarentegen tot een potentiëring van de door apomorfine geïnduceerde hypolocomotoriek (Van Ree e.a., 1982a, b). Dit laatste wijst volgens de onderzoekers op een verandering van de receptor gevoeligheid (toename) als een gevolg van een langdurige blokkade van de receptoren. Evidentie hiervoor werd tevens verkregen uit studies met  $\gamma$ -endorfine antilichamen. Toediening hiervan leidt tot een tekort aan endogeen  $\gamma$ -endorfine, waardoor volgens bovenstaand concept zich een verlaging (down-regulering) van de presynaptische receptorsensitiviteit zou kunnen ontwikkelen. Chronische behandeling van ratten met  $\gamma$ -endorfine antiserum bleek, geheel volgens de verwachting, in tegenstelling tot chronische behandeling met  $\gamma$ -type endorfinen, de motorische activiteit van de ratten te verhogen, hetgeen duidt op een verhoogde DA-erge activiteit (Van Ree e. a., 1982d). Deze gegevens doen vermoeden dat  $\gamma$ -type endorfinen een fysiologische betekenis hebben bij de regulatie van DA-receptor systemen welke gevoelig zijn voor deze peptiden. Overeenkomstig de hypothese dat schizofrenie veroorzaakt zou kunnen worden door een fysiologisch tekort aan  $\gamma$ -type endorfinen, kan een chronisch tekort aan  $\gamma$ -type endorfinen, zoals experimenteel geïnduceerd met  $\gamma$ -endorfine antiserum, dus leiden tot een subsensitiviteit van DA-erge receptoren welke gevoelig zijn voor  $\gamma$ -type endorfinen. Dit laatste veroorzaakt dan een verhoogde afgifte van DA c.q. een DA-erge



hyperactiviteit in de betrokken gebieden. Op deze wijze zouden de DA-hypothese en de y-type endorfinen hypothese van schizofrenie aan elkaar gekoppeld kunnen worden (Van Ree en De Wied, 1982). Behandeling van patiënten met y-type endorfinen zou dan gestoorde terugkoppelingssystemen in het mesolimbische DA-erge systeem kunnen terugbrengen naar hun fysiologische niveau waardoor de gepostuleerde DA-erge hyperactiviteit wordt genormaliseerd en er een antipsychotisch effect optreedt.

*Klinische studies met y-type endorfinen.* (1) Opzet van de studies: Teneinde de hypothese te toetsen dat de neurolepticum-achtige y-type endorfinen beschikken over antipsychotische eigenschappen, hebben wij een aantal klinische studies verricht waarbij D'TyE of DEyE intramusculair werd toegediend aan in totaal 64 patiënten lijdende aan verschillende schizofrene of schizo-affectieve psychosen die deels onvoldoende op neuroleptica hadden gereageerd (Verhoeven e.a., 1979, 1981b, 1982, 1983b; Verhoeven, 1983). Bij 26 patiënten werd de neuroleptische onderhoudsbehandeling tijdens de therapie met y-type endorfinen gecontinueerd terwijl de overige 38 patiënten vrij waren van neuroleptica. Voor het stellen van de diagnose werd gebruik gemaakt van een viertal criteria: de Present State Examination (PSE; Wing e.a., 1975), met inbegrip van de CATEGO analyse, de Research Diagnostic Criteria (RDC; Spitzer e.a., 1978); de DSM-III (APA, 1980) en het verloop van de ziekte (Van Praag, 1976). Op basis van de DSM-III criteria en de RDC werden de patiënten vervolgens verdeeld in verschillende typen schizofrene of schizo-affectieve psychosen. De term residuale vorm van schizofrenie werd gebruikt indien de patiënt tenminste 5 jaar achtereen opgenomen was geweest en voornamelijk negatieve symptomen vertoonde. De kwalificatie chronisch werd toegepast indien de duur van de laatste psychotische fase tenminste 12 maanden bedroeg. Het effect van de behandeling werd vastgelegd met behulp van de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall en Gorham, 1962, 1976). Het maximale therapeutische resultaat werd uitgedrukt als het procentuele verschil tussen de uitgangswaarde op de BPRS en de laagste score aan het einde van de behandelingsperiode met peptide of in een tijdsduur van 2 weken daarna. Een maximale respons van ten minste 50% werd beschouwd als een klinisch relevante verbetering. Op basis van de respons op de BPRS werden de patiënten verdeeld in 4 groepen: (1) <20% respons: geen effect; (2) 20-50% respons: licht effect; (3) 50-80% respons: matige verbetering; (4) >80% respons: duidelijke verbetering.

(2) Klinische resultaten: De behandeling met y-type endorfinen had geen effect in 13 patiënten. In 19 patiënten trad slechts een lichte verbetering op. Van de resterende 32 patiënten reageerden 16 patiënten matig en werd bij 16 patiënten een duidelijke verbetering waargenomen. Dit betekent dus een klinisch relevante verbetering (>50% respons) in de helft van de met y-type endorfinen behandelde patiënten. In

de 6 patiënten die uitsluitend met placebo werden behandeld (Verhoeven e.a., 1982) en bij hen wier behandelingsperiode begon met 4-10 dagen placebo, werd in geen enkel geval een effect van meer dan 20% waargenomen. Opmerkelijk is dat het antipsychotisch effect tot uiting kwam in :een evenredige reductie van zowel positieve als negatieve psychotische symptomen. Verschillen in het behandelingsresultaat tussen DTyE en DEyE konden niet worden aangetoond (Verhoeven, 1983). Bijwerkingen, met name extrapyramidale verschijnselen, van de behandeling met y-type endorfinen werden niet gezien. Bij 11 patiënten resulteerde de behandeling met y-type endorfinen (DTyE ; n = 8; DEyE: n = 3) in een psychose-vrije periode van tenminste 6 maanden in aansluiting op de peptide-behandelingsperiode. Gedurende deze periode van tenminste 6 maanden werd een verbetering waargenomen van het sociaal functioneren van deze patiënten (Van Ree e.a., 1982c; Verhoeven, 1983). Bij deze patiënten werd bovendien een verhoogde incidentie gevonden van het HLA<sub>B.15</sub> antigeen in vergelijking met de andere patiënten (De Jongh e.a., 1982). Dit laatste zou kunnen wijzen op een associatie tussen een bepaalde genetische predispositie en een goede en langdurige respons op een behandeling met y-type endorfinen.

In de twee studies met schizofrene patiënten die tijdens de experimentele behandeling geen neuroleptica kregen, werd vastgesteld dat DTyE het plasma prolactine gehalte significant verlaagde (Verhoeven e.a., 1981b; 1983b). Dit effect komt vermoedelijk tot stand via een stimulerend effect van DTyE op het tubero-infundibulaire DA-erge systeem en is onder bepaalde omstandigheden ook bij de rat waargenomen (Lamberts e.a., 1982). Een effect van DTyE op de plasma concentraties van cortisol en groeihormoon werd niet gevonden. Evenmin had DTyE een invloed op de liquor concentraties van de metaboliëten van dopamine, noradrenaline en serotonine i.c. homovanillinezuur (HVA), methoxy-hydroxy-phenyl-glycol (MHPG) en 5-hydroxy-indol-azijnzuur (5-HIAA) (Verhoeven e.a., 1983 b). Ook andere onderzoeksgroepen hebben het effect van DTyE bij schizofrene patiënten bestudeerd. In 9 studies werd DTyE aan in totaal 87 patiënten toegediend (tabel 1). De resultaten zijn over het algemeen minder gunstig dan bij onze patiënten doch dit kan zeer wel samenhangen met de aard en de ernst van de ziekte van de geselecteerde patiënten.

(3) Factoren welke de respons op y-type endorfinen beïnvloeden: Uit de klinische resultaten blijkt duidelijk dat er een groot verschil in therapeutisch effect kan optreden. Derhalve is gezocht naar factoren welke van invloed kunnen zijn op de gevoeligheid voor behandeling met y-type endorfinen (zie: Verhoeven, 1983).

*Syndromale verschillen* — Gebleken is dat patiënten lijdende aan de hebefrene of paranoïde vorm van schizofrenie het beste reageerden op de behandeling. Patiënten met een katatone of ongedifferentieerde vorm toonden een klinisch niet relevante verbetering, terwijl bij pa-

Tabel 1: Klinische studies met des-Tyr<sup>1</sup>-y-endorfine jDTyE; IE 2-17j

auteur	opzet	aantal patiënten	non-responders	responders*	opmerkingen <sup>1</sup>
Bourgeois e.a. 1980	open	14	12	2	chronische patiënten; respons bij patiënten met een korte laatste psychotische fase
Emrich e.a., 1980; 1981	dubbel-blind cross-over	13	7	6	meer effect bij acute dan bij chronische patiënten
Manchanda en Hirsch, 1981	open	11	9	2	respons bij patiënten met een laatste psychotische fase korter dan 6 maanden
Tamminga e.a., 1981	dubbel-blind	5	5	0	chronische patiënten
Casey e.a., 1981	open	9	9	0	chronische patiënten
Fink e.a., 1981	dubbel-blind	7	3	4	tijdelijke verbetering bij 3 en een langdurig effect bij 1 patiënt
Meltzer e.a., 1982a, b	open	15	6	9	duidelijker effect bij jonge patiënten
Korsgaard e.a., 1982	open	4	4	0	chronische patiënten met tardieve dyskinesie
Volavka e.a., 1983	dubbel-blind cross-over	9	8	1	ernstige symptomen en gebruik van tamelijk hoge doseringen neuroleptica
		87	63	24	

\* Uit de groep van responders verbeterden 10 patiënten licht tot matig (20-50% respons), terwijl bij de andere 14 patiënten een duidelijk effect werd waargenomen (respons >50%).

\*\* De verschillende auteurs geven geen duidelijke definitie van de termen acuut en chronisch.

Tabel 2: Het antipsychotisch effect van een behandeling met  $\gamma$ - type endorfinen bij schizofrene patiënten, uitgedrukt als maximale procentuele vermindering op de BPRS in relatie tot het subtype psychose

diagnose	aantal	respons To BPRS				gemiddelde $\pm$ SEM
		<20	20-50	50-80	>80	
hebefrene type	10	–	1	4	5	71,5 $\pm$ 8,5
paranoïde type	32	1	10	11	10	60,6 $\pm$ 4,3
katatone type	8	1	6	1	–	40,3 $\pm$ 4,0
ongedifferentieerde type	3	1	2	–	–	22,3 $\pm$ 9,7
residuale type	4	4	–	–	–	11,3 $\pm$ 4,5
schizo-affectief manisch type	1	–	–	–	1	94,0
schizo-affectief depressief type	6	5	1	–	–	17,3 $\pm$ 4,7
totaal	64	13	19	16	16	51,5 $\pm$ 3,6

tiënten met een residuale vorm van schizofrenie of het depressieve type van schizo-affectieve psychose nauwelijks een effect werd waargenomen. Eén patiënt met het manische type van een schizo-affectieve psychose reageerde goed op de behandeling (tabel 2).

*Diagnostische verschillen* — Volgens een CATEGO-analyse van de PSE behoorden vrijwel alle patiënten tot de klasse der schizofrene psychosen ( $S^+$ ) en de subklasse nucleaire schizofrenie (NS+). Bij zowel de DTyE- als DEy-E-behandelde patiënten bleken in de groep patiënten met een klinisch niet relevante verbetering (respons <50%) significant meer symptomen voor te komen behorend tot de PSE-syndromen 'Slowness', 'Catatonic Syndrome' en 'Residual Syndrome'. Hieruit blijkt dat vooral motorische en katatone symptomen het behandelingseffect negatief beïnvloeden.

*Positieve en negatieve symptomen* — Voor deze analyse werden voor iedere patiënt de positieve respectievelijk negatieve symptomen van de BPRS-uitgangsscore opgeteld. In de groep patiënten met een respons van minder dan 50% bleken de negatieve symptomen significant hoger in intensiteit te zijn dan in de groep met een klinisch relevante verbetering. Wat betreft de positieve symptomen werden geen verschillen gevonden.

*Andere karakteristieken* — Hierbij werd gekeken naar de leeftijd van

de patiënten, de duur van de ziekte, de duur van de laatste psychotische fase en de duur respectievelijk de dosering van de voorgaande behandeling met klassieke neuroleptica. De factoren duur van de laatste psychotische fase en dosering van de neuroleptica (gedurende een periode van 6 weken voorafgaande aan de peptide-behandeling) bleken negatief gecorreleerd te zijn met de respons op y-type endorfinen.

Uit bovenstaande gegevens kan geconcludeerd worden dat er wellicht een subgroep schizofrene patiënten bestaat die gevoelig is voor een behandeling met y-type endorfinen. De voornaamste eigenschappen van deze patiënten zijn een relatief lage intensiteit van negatieve psychotische symptomen, een relatief korte duur van de laatste psychotische fase en een voorafgaande behandeling met lage doseringen neuroleptica. Hieruit zouden de relatief minder gunstige resultaten die anderen hebben bereikt met een behandeling met DTyE, kunnen worden verklaard (zie tabel 1). De criteria als omschreven voor een y-type endorfinen gevoelige subgroep van schizofrene patiënten komen in vele opzichten overeen met die van het door Crow gepostuleerde type I-schizofrenie (zie boven). Volgens de hypothese van Crow zou er bij patiënten met het type I-schizofrenie sprake zijn van een hyperactiviteit van mesolimbische DA-erge systemen, met name in den. accumbens. De dierexperimentele gegevens zoals hierboven beschreven duiden eveneens op een betrokkenheid van y-type endorfinen bij de regulatie van DA-erge receptorsystemen in de n. accumbens. Gezien de klinische resultaten zou kunnen worden gepostuleerd dat een behandeling met y-type endorfinen vooral effectief is bij patiënten met een, vooralsnog hypothetische, stoornis in de activiteit van mesolimbische DA-erge systemen.

### Conclusies

In dit overzichtsartikel is een aantal pathogenetische principes van schizofrene psychosen uiteengezet. Als belangrijke strategieën voor de huidige wetenschap komen naar voren het onderscheid tussen type I- en type II-schizofrenie, stoornissen in het serine-glycinemetabolisme bij bepaalde vormen van schizo-affectieve psychosen en een mogelijk fysiologisch tekort aan y-type endorfinen bij schizofrenie. Wat het laatste betreft lijken er verbanden te bestaan met de DA-hypothese. Ofschoon een stoornis in de balans tussen y- en a-endorfinen bij de mens nog niet is aangetoond, heeft deze strategie ons zeker meer inzicht verschaft in de regulatie van cerebrale processen. Ook andere peptiderge systemen kunnen echter betrokken zijn bij psychopathologische stoornissen. Gevonden is dat cholecystokinine (CCK)-achtige peptiden voorkomen in mesolimbische DA-erge neuronen, onder andere in de nucleus accumbens, waar neuroleptica en y-type endorfinen mogelijk hun antipsychotisch effect bewerkstelligen. Recent dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat CCK-achtige peptiden

dezelfde neurolepticum-achtige effecten hebben als *y.* type endorfinen (Van Ree e.a., 1983a). Bovendien zijn antipsychotische effecten van deze peptiden waargenomen bij een aantal schizofrene patiënten (Morroji e.a., 1983; Nair e.a., 1983; Bloom e.a., 1983; Van Ree e.a., 1983b). Met de PET-techniek tenslotte kan wellicht het inzicht in functionele cerebrale processen worden vergroot.

### Literatuur\*

- Andreasen, N. C., M. R. Smith, C. G. Jacoby, J. W. Dennert en S. A. Olsen (1982a), Ventricular enlargement in schizophrenia: Definition and prevalence. *American Journal of Psychiatry*, 139, 292-296.
- Andreoli, V. M., A. Agnoli en C. Fazio (1978), *Transmethylations and the central nervous system*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Angrist, B., G. Sathananthan, S. Wilk en S. Gershon (1974), Amphetamine psychosis: Behavioral and biochemical aspects. *Journal of Psychiatric Research*, 11, 13-23.
- Bloom, D. M., N. P. V. Nair en G. Schwartz (1983), CCK-8 in the treatment of chronic schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin*, 19, 361-363.
- Buchsbaum, M. S., D. H. Ingvar, R. Kessler, R. N. Waters, J. Cappelletti, D. P. van Kammen, A. C. King, J. L. Johnson, R. G. Manning, A. W. Flynn, L. S. Mann, W. E. Bunney en L. Sokoloff (1982), Cerebral Glucography with positron tomography. *Archives of General Psychiatry*, 39, 251-259.
- Carlsson, A. (1975), Receptor-mediated control of dopamine metabolism. In: Usdin, E., en W. E. Bunney (eds.), *Pre- and postsynaptic receptors*. Marcel Dekker, New York, p. 49-66.
- Crow, T. J., J. F. W. Deakin, E. C. Johnstone en A. Longden (1976), Dopamine and Schizophrenia. *The Lancet*, II, 563-566.
- Crow, T. J. (1978), Viral causes of psychiatric disease. *Postgraduate Medical Journal*, 54, 763-767.
- Crow, T. J. (1982b), Two syndromes in Schizophrenia? *Trends in Neurosciences*, 5, 351-354.
- De Wied, D. (1978), Psychopathology as a neuropeptide dysfunction. In: Van Ree, J. M., en L. Terenius (eds.), *Characteristics and Function of Opioids*, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, p. 113-122.
- De Wied, D. (1983), Neuropeptides and adaptive behavior. In: Endriiczi, E., D. De Wied, L. Angelucci en U. Scapagnini (eds.), *Integrative Neurohumoral Mechanisms*, Elsevier Science Publishers, p. 3-22.
- Haracz, J. L. (1982), The dopamine hypothesis: An overview of studies with schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, 8, 438-469.
- Haug, J. O. (1962), Pneumoencephalographic studies in mental disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Suppl. 38, 1-114.
- Ingvar, D. H. (1982), Mental illness and regional brain metabolism. *Trends in Neurosciences*, 5, 199-203.
- Janowsky, D. S., en J. M. Davis (1974), Dopamine, psychomotor stimulants, and schizophrenia: Effects of methylphenidate and the stereoisomers of am-

\*Een compleet literatuuroverzicht is op aanvraag verkrijgbaar bij de auteurs.

- phetamine in schizofrenics. In: Usdin, E. (ed.), *Neuropsychopharmacology of Monoamines and Their Regulatory Enzymes*. Raven Press, New York, p. 317-323.
- Johnstone, E. C., T. J. Crow, C. D. Frith, M. Stevens, L. Kreef en J. Husband (1978), The dementia of dementia praecox. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 57, 305-324.
- Matthysse, S. (1974), Dopamine and the pharmacology of schizophrenia: The state of the evidence. *Journal of Psychiatry Research*, 11, 107-113.
- Meltzer, H. Y., en S. M. Stahl (1976), The dopamine hypothesis of schizophrenia: A review. *Schizophrenia Bulletin*, 2, 19-76.
- Niemegeers, C. J. E., en P. A. J. Janssen (1979), A systematic study of pharmacological activities of dopamine antagonists. *Life Sciences*, 24, 2201-2216.
- Osmond, H., en J. Smythies (1952), Schizophrenia: A new approach. *Journal of Mental Sciences*, 98, 309-315.
- Peplinkhuizen, L. (1983), Disturbances of serine and glycine metabolism as a cause of episodic acute polymorphous psychoses. *Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam*.
- Snyder, S. H. (1976), The dopamine hypothesis of schizophrenia: Focus on the dopamine receptor. *American Journal of Psychiatry*, 133, 197-202.
- Van Ree, J. M., en D. De Wied (1981), Endorphins in schizophrenia. *Neuropharmacology*, 20, 1271-1277.
- Van Ree, J. M., en D. De Wied (1982), Neuroleptic-like profile of y-type endorphins as related to schizophrenia. *Trends of Pharmacological Sciences*, 3, 358-361.
- Van Ree, J. M., W. M. A. Verhoeven, D. De Wied en H. M. van Praag (1982c), The use of the synthetic peptides y-type endorphins in mentally ill patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 398, 478-495.
- Van Tilburg, W. (1970), 'Pink Spot' en Schizofrenie. *Thesis*, VU Amsterdam.
- Verhoeven, W. M. A. (1983), Endogenous Opioids and y-Type Endorphins in Schizophrenia. *Thesis*, Utrecht.
- Watson, S. J., H. Akil, Ph. A. Berger en J. D. Barchas (1979), Some observations on the opiate peptides and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 36, 35-41.
- Weber, E., C. J. Evans en J. D. Barchas (1983), Multiple endogenous ligands for opiate receptors. *Trends in Neurosciences*, 4, 333-336.
- Weinberger, D. R., L. B. Bigelow, J. E. Kleinman, S. T. Klein, J. E. Rosenblatt en R. J. Wyatt (1980m), Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 37, 11-13.
- Weinberger, D. R., R. L. Wagner en R. J. Wyatt (1983), Neuropathological studies of schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Bulletin*, 9, 193-212.
- Wing, J. K., J. E. Cooper en N. Sartorius (1975), The measurement and classification of psychiatric symptoms. *Cambridge University Press*.