

DE KLINISCHE ERVARINGEN MET DE NIEUWERE PSYCHOPHARMAKA

door M. J. H. M. WERTENBROEK, arts

Het laatste decennium is in de psychiatrie gekarakteriseerd door de ontwikkeling van de psychopharmaka, welke zich van de voordien in de psychiatrie gebruikelijke medicamenten onderscheidden door hun grotere elektiviteit zoals Gaarenstroom in een Klinische les opmerkt. Deze ontwikkeling is echter in een dusdanig versneld tempo gegaan dat het moeilijk valt om uit de steeds grotere keur een verantwoorde keuze te doen. Vandaar dat getracht zal worden hier een overzicht te geven aan de hand van de literatuur en eigen ervaring omtrent de klinische aspecten van de belangrijkste aanwinsten. Hierbij zullen wij vooral onze aandacht schenken aan de phenothiazine derivaten. Het chloorpromazine, door Specia als het largactil in de handel gebracht, was in december 1950 door Charpentier gesynthetiseerd en nog voor het eind van dat jaar begonnen de pharmacodynamische proeven. De klinische onderzoeken die half '51 aanvingen, leidden ertoe dat het begin 1953 commercieel ter beschikking kwam en hiermee het nieuwe tijdvak van de ataractica inluidde. Ik zal over het chloorpromazine dat U allen uit jarenlange, dagelijkse ervaring genoegzaam bekend is niet te veel uitwijden, maar het als frame of reference gebruiken waaraan de andere phenothiazine derivaten getoetst zullen worden.

Voor alles geloof ik dat we, wanneer we over de werking van psychopharmaka spreken, ons de opmerking van Sarwer-Foner moeten realiseren dat de reactie van een patiënt op een medicament bestaat uit de directe pharmacologische werking van dit medicament plus de psychologische reactie van de patiënt op deze pharmacologische reactie. Daarnaast staat nog het therapeutisch effect van de situatie wat men kan trachten te elimineren door de dubbelblinde methode, waarbij naast de groep die het werkzame medicament krijgt een controle groep staat die een placebo krijgt op een dusdanige wijze dat noch aan de patiënt noch aan de beoordelende arts bekend is wie het medicament en wie het placebo krijgt. Het verschil in effect tussen beide groepen is dan de werking van het medicament in de dubbele zin van Sarwer-Foner: pharmacologisch plus de psychologische reflectie hierop. De invloed van de situatie, die men bij de dubbelblinde proeven tracht te elimineren, omdat die niet specifiek voor het medicament in quaestie is, maar aan het toedienen van ieder medicament, zelfs het placebo, inhaerent is, blijkt volgens de onderzoeken van Hawkins en Tibbets belangrijk te zijn. En in de therapeutische praktijk zal men, verre van het te elimineren, als een belangrijke therapeutische

factor zien, die met de eigen, specifieke werking van het preparaat vermenigvuldigd deze kan vergroten of verkleinen. Zoals blijkt uit een uitvoerig experiment van Feldman omtrent de klinische resultaten van chloorpromazine, waarbij het opviel dat de 37 deelnemende artsen, onder overigens gestandaardiseerde omstandigheden, geheel andere uitkomsten kregen, waarbij de resultaten van de artsen die het middel enthousiast verwelkomden veel beter waren dan van degene die er sceptisch of afwijzend tegenover stonden (4). Deze therapeutische situatie is zelfs niet beperkt tot medicamenteus behandelen, Rashkiss en Smarr wezen er op dat de sociologische invloed, the therapeutic community dus, soms al van voldoende invloed was om een verbetering te bewerken (5).

Dit alles vooraf om ons nog weer even te realiseren dat het therapeutische resultaat van het toedienen van medicamenten van meer factoren afhangt dan van de specifiek farmacologische werking alleen en dat we deze andere factoren, waarover ik nu verder zal zwijgen, wel degelijk in onze therapeutische bemoeienis mede moeten hanteren.

Wat het specifieke effect betreft van de onderscheidene pharmaka die in de psychiatrie gebruikt worden komen hierbij twee groepen naar voren en wel die een dempend effect hebben op een pathologisch gehypertrofieerd gedrag en gevoelsleven en die welke een opwekkend effect hebben op een pathologisch geatrofieerd gedrag en gevoelsleven. De eerste groep van de ataractica, neuroplegica, of tranquilizers is het belangrijkste, enerzijds omdat onrust, opwindingsstoestanden en angst ook sociaal de meeste repercussies hebben, anderzijds om dat deze groep medicamenten in zijn soort het effectiefste is. Het gelukt ons momenteel beter medicamenteus een overactiviteit tot de norm te dempen dan een onderactiviteit tot de norm te stimuleren. Toch meen ik dat men, als men de ataractica onder één noemer wil brengen, niet alleen op hun dempende werking moet wijzen. We zien wel degelijk ook dat zij de stuporeuze inactieve patiënt tot een normalere werkzaamheid en initiatief kunnen brengen. Wellicht geeft de stoïcijnse deugd der a-taraxeia, de onaandoenlijkheid, de werking nog wel het beste weer. Immers in de beleving van de wereld en de dingen wordt deze eerst werkelijk in zijn zinvolheid die we als gewoon ervaren, zo gewoon dat we deze werkelijkheid pas bemerken als er iets in deze zinvolle betrokkenheid verandert waardoor we het onweersaanbare gevoel krijgen van iets vreemds in een situatie, die niet gelegen is in de dingen zelf, maar in hun onderlinge betrekking, de sfeer, omdat het niet gewoon en vertrouwd is en daardoor ook iets angstigs en dreigends heeft. Deze verandering in het werkelijkheidsbeleven kan pathologisch in twee

verschillende richtingen gaan. Namelijk in de zin van een vershraling van de zinvolheid waardoor de dingen los, als zichzelf, niet meer ingebed in hun vertrouwde sfeer, komen te staan in een koele, haast vijandige onpartijdigheid. Zij gedragen zich als goede bekenden die wij ontmoeten maar die veinzen ons niet te kennen. Hierdoor ontstaat het gevoel van de derealisatie. De vertrouwde wereld is vreemd en koel geworden. De dingen zijn zichzelf en niet meer „onze” dingen. Daartegenover staat de hypertrofie waarin de dingen zwaar worden van betekenis, zoals in de magische wereld. Deze hyperaesthesie voor de zin en betekenis der dingen leidt tot betrekkingsideeën en wanen. Het is de Wahnstimmung. Wellicht zou men kunnen zeggen dat de ataractica een reductie van deze hyperaesthesie bewerken, waarmee hun indicatie en contra-indicatie gegeven is. Geïndiceerd zijn zij bij manieën, paranoidie, hallucinaties, angst en wanen. Gecontraïndiceerd bij melancholie, en tot derealisatie neigende toestanden met name de psychasthenie. Hiermee komen we dicht bij de opvatting van Lit, die in de psychasthenie de voorwaarde ziet voor het parkinsonoïde syndroom wat ons als bijwerking van de phenothiazine derivaten bekend is (6). Een aantrekkelijke opvatting omtrent de werking van de phenothiazine-derivaten gaven Constance en Helmut Selbach op grond van het regelkring principe (7). De werking zou bestaan door een demping van de vegetatieve regelcentra, zowel de ergotrope als de trofotrope deelsystemen, de ergotrope echter het meest. Hierdoor vermindert de labiliteit terwijl de balans meer naar de trofotrope zijde wordt verschoven. Deze verschuiving naar de trofotrope zijde uit zich psychisch als verminderde aandrift die, van bemoeilijkt initiatiefnemen via intentionele verarming naar besluitonlust gaat. Met een stemmings onverschilligheid en emotionele neutraliteit als diencephale hypofrenie. Ook de vegetatieve bijwerkingen zijn in dit schema begrijpelijk. Wij zullen echter het werkingsmechanisme hier verder buiten beschouwing laten en tot de kliniek van de phenothiazine derivaten overgaan. Het blijkt dat slechts die derivaten werkzaam zijn die niet meer of minder dan 3 C-atomen in de zijketen hebben (8).

Hippius en Kanig wijzen er in een voortreffelijk, kort, kritisch overzicht van alle in de therapie gebruikelijke phenoteriazine-derivaten op dat men deze zinvol kan indelen naar de veranderingen die er in de chemische structuur van de zijketen aangebracht worden tot groepen waarvan de leden onderling door verschillende substitutie in het phenothiazine deel alleen quantitatief verschillen, terwijl de groepen, waarvan er drie zijn, respectievelijk met een alifatische zijketen, een piperidine-ring en een piperazine-ring, onderling kwalitatief verschillen. Van de pre-

paraten die ik met U wilde bespreken behoren promazine en chloorpromazine tot de eerste groep met onvertakte propyl-zijketen. Levomepromazine heeft een vertakte zijketen. Mepazine behoort tot de zijketen met piperidine groep en prochlorperazine en perphenazine behoren tot de derde groep met een piperazine kern in de zijketen.

Het zijn alle phenothiazine derivaten die we met het chloorpromazine zullen vergelijken wat de therapeutische werking betreft maar ook wat betreft de ongewenste bijwerkingen. Het chloorpromazine handhaaft zich immers als een van de beste middelen bij angst, opwindingstoestanden, onrust, hallucinaties en verwardheid, maar geeft een matheid, vermoeibaarheid, vermindering van motorisch initiatief, als keerzijde, met soms een extrapyramidaal syndroom dat min of meer uitgesproken kan zijn. De icterus maar vooral de agranulocytose, ofschoon niet zo vaak voorkomend, zijn toch gevreesde complicaties. De verlaging van de convulsiedrempel brengt bij daartoe gedisponeerden de mogelijkheid van epileptische manifestaties. De injecties zijn pijnlijk en geven soms aseptische spiernecrosen met temperatuurstijging. Een hinderlijke bijwerking is de fotosensibilisering vooral bij patiënten die buiten hun arbeidstherapie hebben. Terwijl de percutane sensibilisatie van het verplegend personeel speciaal het vrouwelijk een bijzonder hinderlijke omstandigheid betekent. Van de overige phenothiazine derivaten zouden wij op de eerste plaats het perphenazine willen noemen dat eigenlijk juist chloorperphenazine zou moeten genoemd worden en door Schering Corp. als Trilafon in de handel wordt gebracht. De indicaties zijn het zelfde als voor chloorpromazine, maar de dosering is veel lager. Men kan zo ongeveer zeggen dat 100 mg chloorpromazine overeenkomt met 8 mg perphenazine. Onzes inziens is dit het enige phenothiazine derivaat dat evengoed is als het chloorpromazine en onder bepaalde aspecten beter, terwijl de bijwerkingen geringer zijn.

Om het te kunnen vergelijken met chloorpromazine hebben wij zoveel mogelijk patiënten die voor een behandeling in aanmerking kwamen om de ander met largactil en trilafon behandeld. Om de resultaten vast te leggen werd voor het begin van de kuur en respectievelijk 1, 3, 10 en 17 weken na het begin van de kuur de toestand van de patiënt genoteerd. Hierbij werd gebruik gemaakt van een quantificeerbare observatiemethode door het verplegend personeel, welke door Dijkhuis en Beek beschreven werd. Hierbij wordt het dagelijks gedrag in verschillende categorieën verdeeld waarbij in iedere categorie cijfers van 1 tot en met 8 gegeven kunnen worden volgens een omschreven code. Hierbij zijn 4 en 5 de norm waarvan in twee richtingen afgeweken kan worden namelijk in de zin van een te veel of

te weinig. De categorieën zijn: Uiterlijke verzorging, nachtactiviteit, motorische activiteit, eetbehoefte, prikkelbaarheid, zorg voor de dingen, opvolgen van aanwijzingen, werkactiviteit, hinderlijkheid, sociale activiteit, weekendactiviteit, behulpzaamheid tegenover de verpleger, vrijetijdsbesteding, familie-contact, behulpzaamheid tegenover de medepatiënt. Daarnaast werd de patiënt geklassificeerd in een aantal psychopathologische categorieën: angst, hallucinaties, waan, gespannenheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, apathie, motorische onrust, geremdheid, stupor, loquaciteit, zwijgzaamheid, autisme, paranoidie, manie, depressie, ontstemdheid, waarbij O het ontbreken van het symptoom aangaf en 1, 2, 3, 4, respectievelijk dat het symptoom licht, matig, aanzienlijk of maximaal aanwezig was. Ook de motoriek werd geanalyseerd op een wijze als door van Roozendaal werd beschreven. Er werden bovendien enkele psychologische tests gedaan. De lichamelijke toestand werd gecontroleerd met gewicht, bloeddruk, bloedbeeld en urine, terwijl voor de leverfunctie de broomsulfaleinetest gebruikt werd. Alle genoemde categorieën werden genummerd, zodat voor iedere patiënt een kaart met numerieke gegevens omtrent zijn kuur verloop ontstond welke dan later voor statistische bewerking toegankelijk was.

De klinische indruk van perphenazine was dat het zeker even goede resultaten gaf als chloorpromazine, maar er viel toch een verschil tussen beide op. Met name zag men bij perphenazine niet de remmende werking op de patiënt, waardoor hij onder chloorpromazide eerst doezelig is en later toch een verminderd motorisch initiatief toont. Integendeel deze doezeligheid ontbrak en we zagen juist een zekere motorische levendigheid die zover kon gaan dat men van een akathisie kon spreken. De patiënten hadden vaak een onweerstaanbare behoefte om hun benen te bewegen, bijvoorbeeld door even rond te lopen, wat te gaan verzitten, met de benen te wippen. Deze bewegingsdrang is het duidelijkst in de tweede week van de behandeling. Men ziet dan ook vaak een zekere ontremming en een groter gemak in het sociaal contact. Volgens de literatuur ziet men de beste verbeteringen bij angst, gespannenheid, onrust en agitatie. Depressie verbetert niet. Analyseert men de werking van chloorpromazine en perphenazine naar hun effect op de diverse psychopathologische categorieën dan ziet men dat motorische onrust en loquaciteit beter op largactil dan op trilafon reageren evenals hallucinaties, gespannenheid, ontstemdheid en manische stemming. Voor angst en agressiviteit bestaat dezelfde tendens, zij het dan dat het verschil niet significant is. Omgekeerd is bij geremdheid de werking van trilafon beter dan van largactil maar ook dit verschil is niet significant. Speciaal op het syndroom apathie, geremdheid, stupor, zwijgzaamheid en autisme

ziet men van de largactil weinig verbetering terwijl de resultaten van trilafon hier gunstiger zijn. Daar het minder dempend werkt als largactil gaven wij het later bij voorkeur bij die patiënten waarbij deze demping ongewenst is, terwijl daar waar demping juist wel gewenst is, zoals bijvoorbeeld bij de manie, het largactil de voorkeur verdient. Trilafon werkt peroraal goed en vlot, zodat hier geen behoefte is aan een parenterale toediening, die aanvankelijk ook niet en later slechts in beperkte hoeveelheid verkrijgbaar was. Echter voor die gevallen van acute opwindings toestanden waar onvoldoende coöperatie van de zijde van de patiënt bestond en dus parenterale toediening van ataractica aangewezen was, moesten wij largactil gebruiken waar ons geen injecteerbaar trilafon ter beschikking stond, wat de chloorpromazine resultaten flatteert daar deze acute opwindings toestanden vaak een gunstige prognose hebben. Patiënten bij wie largactil weinig resultaat had reageerden soms beter op trilafon, maar het omgekeerde zagen wij niet. Met name zagen wij enkele bijzonder treffende verbeteringen bij katatone en paranoïde schizofrenen bij het gebruik van trilafon waar largactil slechts een zeer matig resultaat had. Opvallend was echter dat men na de hogere begin-doseringen — wij gingen met trilafon meestal tot maximaal 48 mg dd — niet beneden een voor iedere weer anders liggende onderhoudsdosis, die soms zeer gering was, bv. 4 of 8 mg dd, mocht dalen daar anders de symptomen weer terugkeerden. Steeds wanneer we een kuur na 17 weken door geleidelijk te dalen wilden beëindigen vertoonde zich, meestal na twee weken, een recidief. Bij anderen ontstond dit al bij het dalen beneden een bepaalde drempel. Echter kon men door het herstellen der therapie of verhogen der dosis deze recidief verschijnselen weer geheel tot verdwijning brengen. We zijn daarom van mening dat de werking geheel symptomatisch is en men evenals bij een diabetes de individuele onderhoudsdosering moet bepalen waarbij de patiënt in optimale conditie is. Wat de bijwerkingen betreft vertoont trilafon minder invloed op de bloeddruk dan largactil. Er werd geen icterus of veranderingen in het bloedbeeld gezien. Een voordeel is zeker dat het geen fotosensibiliteit geeft. Daartegenover staat een veel sterker parkinsonoid beeld met salicatie, zelfgelaat, tremor, bibberen, rigiditeit, typische houding, soms zelfs blikkrampen en bovendien, vooral in een enkele keer eigenaardige krampen in het gebied gelaat, mondbodem en tong musculatuur waardoor een dwangmatig tonguitsteken optrad, torticollis soms tot opisthotonus toe. Kulenkampff en Tarnow hadden dit reeds voor chloorpromazine gesignaleerd, Delay en Deniker in St. Anne beschreven dergelijke verschijnselen bij reserpine chloorpromazine en proclorperazine dat veel op perphenazine lijkt in zijn werking. De verschijn-

selen waren passagère en het viel ons op dat het vooral bij jeugdige patiënten voorkwam. Dat perphenazine vooral op kinderen een werking heeft waar men mee op moet passen bleek uit een publicatie van Berry die twee gevallen aanhaalde van jongens respectievelijk van 8 en 10 jaar die na een kleine dosis, de een van 3 maal 4 mg de ander na 2 x 2 mg per dag een toestand van katalepsie kregen waarin zij niet aanspreekbaar meer waren.

Delay heeft dit syndrome excito-moteur vergeleken met dat wat door Pierre Marie bij de encephalitis lethargica werd gevonden. Zowel de hyperkinesie als het hypokinetisch-rigide Parkinson-syndroom zijn karakteristiek voor de pathologie van het midden v. h. diencephalon waarbij de activering en de remming v. h. reticulair systeem een rol speelt.

De extrapyramidale bijverschijnselen die sterker zijn bij perphenazine dan bij enig ander phenothiazine derivaat, soms zo sterk dat men de patiënten per sonde moet voeden, kunnen echter volledig bestreden worden door antiparkinson middelen, zonder dat het therapeutisch effect hier onder lijdt. Een combinatie van orfenarine (Dissipal) 50 mg en trihexyphenidyl (Artane, Paralest) 2 mg voldeed ons het beste.

Ondanks het feit dat men minder doezeligheid en remming van initiatief zag dan bij Chloorpromazine hoorde men wel de klacht van een snelle vermoeibaarheid.

Wij menen dat perphenazine naast chloorpromazine een evenwaardige plaats inneemt. Dat chloorpromazine te prefereren is waar men de nadruk op de remming wil leggen, maar dat perphenazine bij lethargie en onverschilligheid de voorkeur verdient waarbij komt dat het overigens minder bijverschijnselen heeft afgezien van de sterkere parkinson verschijnselen die echter te couperen zijn. Mepazine, een phenothiazine derivaat dat door Promonta te Hamburg onder de naam Pacatal in de handel wordt gebracht, zou, in tegenstelling tot chloorpromazine, meer de trofotrope component remmen dan de ergotrope wat blijkt uit zijn bijwerkingen: remming van de secretie, zich klinisch uitend in een droge mond, remming van de peristaltiek, zich uitend in obstipatie, mydriatische en accommodatie verlammeende werking, zich uitend in visus klachten. De opvatting van Bowes dat derhalve chloorpromazine als sympathicolyticum vnl. bij de asthenici die tot angst op adrenergisch niveau en mepazine bij de pyknici die neigen tot een angst op cholinergisch niveau, die tot het mnemotechnisch zo eenvoudig voorschrift: Pacatal voor pyknici en largactil voor leptosomen leidde is waarschijnlijk toch wel te simplistisch. Ondanks de vaak enthousiaste publicaties over pacatal (Worenberg) krijgt men over het geheel toch de indruk dat pacatal over het algemeen alleen toch niet dezelfde goede

resultaten geeft als largactil. Ofschoon het in bepaalde gevallen dat wel doet. Daarentegen is men het wel eens dat een combinatie van largactil en pacatal vaak gunstiger werkt dan de afzonderlijke componenten. Al was het alleen al omdat men minder last van de bijwerkingen heeft. En men krijgt wel de indruk dat als men zich de moeite geeft tot nauwkeurige observatie er voor iedere patiënt een optimale combinatie van beide medicamenten mogelijk is, die men door een verandering in de verhouding moet zien te vinden. Doordat pacatal een enigermate complementaire werking heeft, lijkt het een goede richtsnoer om die gevallen die het op largactil niet zo goed doen, met pacatal of een combinatie te proberen. Hiob en Hippus beweren dat pacatal zelfs bij depressies zou helpen. Wij zouden dat niet durven beweren, maar kregen wel de indruk dat het de depressie niet verergert, wat largactil vaak wel doet, en menen dat het daarom bij geagiteerde depressies te verkiezen is. Van parkinson verschijnselen bij Pacatal hoort men niet. Maar icterus, neutropenieën en letale agranulocytosen zijn beschreven. Mitchel meent dat pacatal wel effectief maar toxischer is dan largactil. Feldman vermeldt dat onbehandelde oogcomplicaties tot ulcerering kunnen leiden. Neostigmine zou de bijwerkingen zoals wazig zien en obstipatie tegen gaan. (Feldman). Wij krijgen de indruk dat dit toch maar ten dele het geval is.

Promazine is met chloorpromazine verwant. Het mist alleen het chlooratoom. Aanvankelijk wegens de grotere effectiviteit van het chloorpromazine ter zijde gelegd, geniet het wegens zijn lagere toxiciteit een nieuwe belangstelling. De claim dat het ondanks de lagere toxiciteit toch even krachtig als chloorpromazine zou werken (Azima, archer) komt niet met onze ervaring overeen. Promazine zou in ongeveer de dubbele dosering van Largactil gegeven moeten worden en zou wat langzamer werken. Het geeft minder doezeligheid, minder parkinson. Agranulocytosen zijn beschreven waaronder met dodelijke afloop. Hankof zag bij hogedoseringen in het begin epileptische insulten waar largactil dit niet gaf. Kurtzke die ze in 6 van 21 patiënten zag schrijft ze toe aan de hoge dosering. Beneden de 900 mg. dd zag hij de niet. Een voordeel is dat promazine geen fotosensibiliteit veroorzaakt. Zodat Blackley patiënten die op chloorpromazine last hielden van hadden met dezelfde therapeutische effecten op promazine over kon zetten. Voor de minder zware psychotische en voor neurotische gevallen biedt promazine zeker voordelen boven chloorpromazine omdat men niet tot te hoge doses behoeft te stijgen om effect te hebben. Bovendien is het een bijzonder voordeel dat promazine intraveneus gegeven kan worden waardoor het bij uitstek geschikt is voor acute opwindingsstoestanden (Fazekas). In Amerika wordt het vooral bij de acute alcoholpsychosen ge-

bruikt, delirium tremens, hallucinose. (Block, Mitchell, Fazekas) Het *levomepromazine* dat door Specia als het Nozinan in de handel wordt gebracht heeft een zelfde werking als chloorpromazine bij een geringere dosering, twee-derde van die van largactil, maar ontleent zijn bijzondere waarde aan de pretentie dat het tegen depressies werkzaam zou zijn. Men moet op zijn hoede zijn met dit preparaat voor de orthostatische collaps, vooral bij kinderen, oude mensen en bij tensie afwijkingen. Reden waarom men het ook liever per os geeft. Bij kinderen zag men zelfs collaps als zij te bed lagen. Bovendien ontstaat vooral in het begin een sterke somnolentie. De berichten dat het gunstig zou werken op depressies konden wij uit eigen ervaring wel bevestigen, maar de verbetering was slechts een partiële waarbij het ons opviel, dat de verbetering objectief beter bemerkbaar was, terwijl de patiënt zelf deze verbetering als zodanig niet beleefde. Volgens Lambert zou het speciaal op de cyclotheme psychosen normaliserend werken, maar Deschamps zag bij 3 maniakale gevallen geen verbetering. Hij doseerde echter wel laag. Wij zagen bij een matige maar zeer hardnekkige tegen alle behandelingen refractaire manische toestand een frappante verbetering, maar anderzijds zagen wij een depressie in een manie omslaan onder een behandeling met nozinan die hierdoor niet te dempen was. Baruk heeft ook goede resultaten bij dwangneurosen. De ervaring is echter nog te gering.

Prochlorperazine in Amerika als compazine en door Specia onder de naam Stemetil uitgebracht is bekend als antiemeticum, maar heeft ook gunstige psychiatrische werking. De dosering zou één-vijfde van die van largactil zijn, de toxiciteit iets geringer volgens de council on drugs. Brousolle vindt het effectiever dan andere phenothiazine derivaten, speciaal bij acute manieën. Het effectiefste was het echter bij chronische waantoestanden. Met *Perazine* waar Hippus en Kanig in Berlijn zo tevreden over zijn dat ze hiervoor de largactil laten varen en trilafoon, behoren deze phenothiazine derivaten tot de groep die de piperazine ring in de zijketen hebben en zich klinisch uiten door een evengoede zo niet betere werking dan largactil, zonder doozeligheid of tensiedaling, met sterkere extrapyramidale verschijnselen die echter niet alleen hypokinetisch rigide zijn zoals bij het parkinson syndroom maar die vooral in het begin een bijwerking hebben van een hyperkinetisch-dystoon symptomencomplex, dat Delay excitomotorisch noemt en waaraan hij een speciale therapeutische betekenis toekent. Deze groep krijgt dan wellicht een wat andere indicatie dan de groep der phenothiazine derivaten met alifatische zijketen zoals promazine, chloorpromazine en levomepromazine die meer dempend werken terwijl van deze groep ook een stimulerende werking uitgaat. Zo zijn zij varianten op een zelfde wer-

king waardoor zij elkaar aanvullen en het nodig zal worden nauwkeuriger de groepen af te bakenen die met het ene medicament en die met het andere medicament beter geholpen zullen kunnen worden.

Van de andere ataractica die niet van phenothiazine afgeleid zijn willen we Meprobaat, azacyclonol, Hydroxine, benactyzine, pipradrol en methylphenidaat, bespreken.

Azacyclonol kreeg als Frenquel een zekere faam als specifiek antihallucinegen. Het zou geïndiceerd zijn bij hallucinaties en wanen speciaal van acuut karakter. Dit werd gesteund doordat het bij de hallucinogenen zoals LSD de in het EEG teweeggebrachte veranderingen ophief. Tegenover verscheidene gunstige berichten waaruit echter wel bleek dat het meer bij acute dan bij chronische toestanden van nut was stonden ook kritische beschouwingen die weinig of geen effect zagen. Men zag de gunstige resultaten eerst na 2—4 weken en na het staken van de therapie kwamen de verschijnselen in enkele dagen weer terug. Cohen meent dat het niet zozeer een antihallucinegen is als wel dat het werkzaam is tegen de psychotische angst die in de hallucinatoire belevingen geprojecteerd wordt. Vandaar dat het bij rustige chronische hallucinerenden weinig effectief is maar bij de acute angstige verwardheidstoestanden wel. De council on drugs zegt ook dat de klinische beoordeling uiteen loopt even als de dosering namelijk van 20 tot 300 mg. per dag. Maar Cohen vermeldt dat doses van 1200 mg. per dag gedurende drie weken goed verdragen werd. De toxiciteit is inderdaad gering en het heeft weinig nevenwerkingen. De verklaring van de uiteenlopende resultaten ligt misschien ook wel in de uiteenlopende doseringen. Travis had in de behandeling van acute complicaties van chronische alcoholisten met hallucinaties en verwardheid die bovendien nog lichamelijk in slechte conditie waren met neuritis, vette leverdegeneratie, levercirrhose, maagzweer en gastritis aanvankelijk weinig succes tot hij 4 x daags 100 mg. gaf. Toen zag hij 80 procent van de hallucinerenden herstellen en nog 11 procent verbeteren.

Een ander middel dat nogal populair is, is het meprobaat dat onder de naam Miltown en vele andere bekend is. Het is een echte tranquiliser die tegen angst en gespannenheid zou werken. Bovendien heeft een effect op de spieren waar het door blokkering der interneuronale synapsen een relaxatie zou bewerken, zonder de myoneurale verbinding te beïnvloeden. Over de gunstige werking bij de lichtere vormen van angst, slapeloosheid en gespannenheid is men het wel eens. Maar voor de zwaardere vormen van psychotisch karakter wordt het, ofschoon door sommigen verdedigd, door de meesten toch als onvoldoende beoordeeld. Het zou een geringe toxiciteit hebben wat onder meer

bleek uit niet geslaagde suicide pogingen met 35 en 90 tabletten welke echter wel in coma geraakten maar na behandeling zonder restverschijnselen herstelden. Maar dat het daardoor een onschuldig middel is, zoals uit het enorme verbruik in Amerika met een omzet van 50 miljoen dollar zou kunnen worden geconcludeerd is iets waar verscheidene publicaties tegen waarschuwen. Friedman zag voorbijgaande paralyzen, dermatosen, hyperperistaltiek met rijstwater diarrhoe, oogspierverlammingen en paradoxe werking met opwinding ipv. sedering. Men ziet bij stoppen vaak abstinentie verschijnselen in de vorm van nervositeit, slapeloosheid, misselijkheid, braken, tremoren, angst, anorexie en ataxie, van verscheidene zijden worden epileptische insulten bij staken beschreven. Hallucinoses met angst en tremoren die op delirium tremens lijkt. Reden waarom het raadzaam is langzaam te dalen. Alcoholisten vertoonden soms een verslaving. Volgens Ayd heeft het niet voldaan aan de hooggespannen verwachtingen. Het kan echter toch wel gezien worden als een hulpmiddel bij de psychotherapie van neurotische spanningstoestanden. Maar oppassen bij autorijden, vermindering van verantwoordelijkheidsbesef.

Een nog lichter werkend middel is hydroxine hydrochloride wat bekend staat onder de veelbelovende naam atarax. Bij psychosomatische aandoeningen, bij kinderen, in de dermatologische praktijk speciaal bij jeuk zou het een onschuldig middel zijn. Voor psychotische toestanden komt het niet in aanmerking. Het geeft een geringe sufheid in het begin. De dosering is enkele malen 25 mg. per dag.

Benactyzine hydrochloride onder de namen Suavitil, Fobex, Cevanol in de handel wordt aanbevolen tegen angsten en spanningen vooral van neurotische aard. Het heeft een anticholinergische werking en was als mydriaticum al langer in gebruik. Als bijwerkingen geeft het dan ook een droge mond, palpaties en eventueel een lichte duizeligheid. Het zou een blokkering van de associaties verwekken en daardoor de spontane gedachtenstroom onderbreken, waardoor tobben en piekeren afneemt en een verstrooidheid ontstaat. Vooral psychosomatische toestanden reageren gunstig (Davies). Garde deelt mede dat het speciaal bij angsten van neurotische aard het beter deed dan largactil. De verbeteringen traden meestal op de tiende dag op. Op psychosen hadden zij echter geen merkbaar effect. Niet alle rapporten zijn echter zo tevreden. Ayd zag de angst soms verminderen maar soms ook erger worden. Een aanvankelijk succes verdween weer. Zelfs als de angst verdween bleven dwanggedachten vaak bestaan. Hij zag veel bijwerkingen, gedachten blokkering, depersonalisatie, concentratiezwakte, duizeligheid, moeheid en een gevoel van spierzwakte. Seager en Leitch zagen geen verschil tussen

Benactyzine en placebos. En McLean met een dubbelblinde methode evenmin. Hij zag op de placebos goede verbeteringen soms. Volgens de Council on Drugs werkt het op de hypothalamus in dien zin dat het de drempelwaarde van emotionele racties op uitwendige prikkels verhoogt wat subjectief als een vertraging van de geestelijke aktiviteit wordt ervaren. Glaucoom is een contraindicatie. Men geve de doseringen na de maaltijd en niet hoger dan 10 mg dd. Van de middelen die stimulerend werken op de psyche wil ik eerst *pipradrol* noemen dat onder de namen Meratran en Alertol bekend is. Het is een isomeer van azacyclonol maar heeft een andere werking. Lichte depressies, vooral van reactieve aard zouden de indicatie zijn. Het werkt anders dan de wekaminen. Zou geen verslaving of gewenning geven en geen invloed hebben op de slaap, eetlust of andere vegetatieve functies. Bij narcolepsie en als adjuvans voor reserpine zou het speciaal geschikt zijn. Men geve het niet bij geagiteerde toestanden. Andren geeft een eenvoudige test aan om te zien of het bij een bepaalde persoon effect zal hebben. Men geve 2 cc intraveneus. Indien er in het volgende uur een duidelijke verbetering optreedt kan men van een orale toediening ook succes verwachten. Verscheidene publicaties maakten gewag van verbeteringen bij lichte depressies maar waar angst was kon deze wel verergeren. Zelfs psychotische toestanden kunnen na gebruik van meratran optreden.

Een ander stimulerend middel is *methylphenidaat* dat als Ritaline bekend is en vaak in combinatie met reserpine of chloorpromazine gebruikt wordt om de initiële doezeligheid bij het gebruik van deze preparaten tegen te gaan. In het dier experiment blijkt het een specifieke antagonist van reserpine te zijn. Fergusson vermeldde frappante verbeteringen na intraveneuze toediening bij chronische inactieve patiënten en wij zelf konden dit bevestigen bij katatone stuporeuze patiënten die onmiddellijk na de injectie een spontane aktiviteit aan de dag legden en het initiatief tot een sociaal contact namen. De werking was echter maar begrensd van duur en bij volgende injecties leek er een zekere tolerantie op te treden waardoor een steeds minder resultaat gezien werd. Toch zijn er gunstige berichten bij lichtere vormen van inaktiviteit, zoals chronische vermoeidheid, lethargie, lusteloosheid, waarbij een gevoel van alertheid en algemeen welzijn optreedt. Vooral ook tegen narcolepsie is het effectief. Carter gebruikte het intraveneus met zeer gunstige gevolgen bij overdoseringen van chloorpromazine en reserpine, barbituurzuur-intoxicaties en herstel van parenteraal narcoticum. Het geeft een centrale stimulering van het ademhalingscentrum en een opwekking van het bewustzijn terwijl het een brede veiligheids marge heeft. Fergusson beschreef succes bij chronische schizofrenen bij

wie depressies en negativismen op de voorgrond stonden. Wat echter door Salisbury en Hare niet bevestigd kon worden. Wel bleek uit dubbelblinde studies dat ritaline een gunstig effect heeft op de bijwerkingen van chloorpromazine en reserpine, en Wodraska kon ook aantonen dat een combinatie van reserpine en ritaline betere resultaten geeft dan een der componenten alleen. Zodat het zeker een goede gewoonte genoemd mag worden om reserpine met ritaline te combineren.

Over *Iproniacid* dat als marsilid in de handel gebracht wordt lijkt het nog voorbarig om iets mede te delen. Het remt de mono-amino-oxidase die de serotonine en de noradrenaline in de hersenen afbreekt en zou effectief zijn in het bestrijden van depressieve symptomen. Ongevaarlijk is dit echter zeker niet. Toxische levernecrose met letale afloop werd beschreven. Samenvattend zou ik willen zeggen dat de nieuwere aanwinsten ons een grotere keuze in de medicamenten met een lichtere ataractische werking hebben gebracht maar dat voor de zwaardere psychotische toestanden alleen de phenothiazine derivaten en wel speciaal die groep der perazine produkten die een piperazine ring in de zijketen hebben, Perazine, prochloorperazine en perphenazine, het nog steeds succesvolle chloorpromazine hebben kunnen evenaren en in zekere punten overtreffen en aanvullen. Het is vooral in deze richting dat men voor de verdere ontwikkeling moet kijken.

Gaarenstroom: Nederl. Tijdschrift v. Geneeskunde 100/ 1070. 1956.

L. Revol. La therapeutique par la chlorpromazine en pratique psychiatrique. (1956) Ed. Masson & Cie.

Sarwer-Foner, G. J. (1957) Psychiat. Res. Rep. 8, 153.

Feldman, P. E. (1956) Am. J. Psychiat. 113, 52.

Hawkins, J. R. en R. W. Tibbets (1956) Journal for mental Science. Jan.

Rashkis, H. A. en E. R. Smarr (1957) A. M. A. Arch. of Neurol. & Psych. 77/202.

Lit, A. C. (1957) Dissipal Symposium, Amersfoort 2-11-'57. p. 41.

Selbach, C. en H. Selbach (1956) Nervenarzt. 27, 145.

Himwich, H. E. c.a. (1956) J. Nerv. & Ment. Dis. 124, 53.

Hippius, H. en K. Kanig (1958) Fortschr. d. Neurol. u. Psych. 26, 10-11.

PERPHENAZINE.

Ayd, J. F. (1957) J. Am. Geriatr. Soc. 5, 1.

Cahn, C. H. en H. E. Lehmann (1957) Canad. Psychiat. A. J. 2, 104.

Mason-Browne, N. L. c.a. (1957) Dis. Nerv. Syst. 18, 300.

Ayd, F. J. (1957) Dis. Nerv. Syst. 18, 394.

O'Reilly, P. O. c.a. (1957) Canad. M. J. 77, 952.

Council on Drugs (1957) J. A. M. A. 166, 1326.

Gouldman, D. (1958) Am. J. M. Sc. 235, 67.

Settel, E. (1957) J. Am. Geriatr. Soc. 5, 1003.

Kulemkampff, C. en G. Tarnow (1956) Nervenarzt 27, 180.

Delay, J., P. Deniker, A. Green en M. Mordret (1957) Presse Med. 65, 1771.

MEPAZINE.

Nieschulz, Popendiker, Sack en Hoffman, Arzneimittel-Forschung: (1954) 4-232; (1955) 5-680.

Mitchell, P. H. c.a. Brit. M. J. 1-204 (1957).
 Rudy, L. H. (1957) Am. J. Psychiat. 113-979.
 Gillie, A. K. (1957) J. Ment. Sc. 103-402.
 Feldman, P. E. (1957) Am. J. Psychiat. 114-143.
 Feldman, P. E. (1958) J. Clin. & Exp. Psychopath. 19-32.

PROMAZINE.

Fazekas, J. F., J. D. Schylz, P. D. Sullivan & J. G. Shea (1956) J. A. M. A. 161-46.
 Woodward & Solomon (1956) J.A.M.A. 162-1308.
 Mangun, C. W. & W. W. Webb (1956) J. Nerv. & Ment. Dis. 123-553.
 Azima, H. (1957) Canad. M. J. 76-442.
 Usdin, G. L. (1956) J. Louisiana State Med. Soc. 108-251.
 Fazekas, J., Sullivan & Schultz (1956) Med. An. Distr. Columb. 25-2.
 Blackley, R. J. (1957) Am. Pract. & Dig. Treatm. 8-46.
 Archer, R. H. (1957) Pensylvan. Med. J. 60-1343.
 Lmerre, F. (1956) Northwest Med. 55-790.
 Kershaw Frain, M. (1957) J. Ment & Nerv. Dis. 123-4.
 Hankof, L. D. c.a. (1957) New York J. Med. 57-2967.
 Azima, H. & H. Durost (1957) Canad. M. A. J. 77-671.
 Kurtzke, J. F. (1957) J. Nerv. & Ment. Dis. 125-119.
 Kline, N. S. Progress in Neurology and Psychiatry. Vol. XIII, 1958.

LEVOMEPROMAZINE.

Faure, H., M. L. Faure, M. Fournier & J. P. Eppe (1957) Ann. Med. Psychol. 115-500.
 Achaintre, A. c.a. (1957) Mededelingen op Congres te Zürich.
 Lambert, P. A. (1957) Ann. Med. Psycholog. 2 Juli. 1957.
 Deschamps, A. & J. Madre (1957) La Presse Med. 65-1071.
 Deschamps, A. & J. Madre (1958) Presse Med. 66-196.

PROCLORPERAZINE.

Visscher, T. J. (1957) New Engl. J. Med. 256-26.
 McAfoos, L. G. (1957) Dis. Nerv. Syst. 18-430.
 Council on Drugs. J.A.M.A. 167-468.
 Benjamin, F. B. (1957) U. S. Arm. Forc. Med. J. 8-1433.
 Brousolle, P. c. a. (1957) Presse Med. 65-1628.

AZACYCLONOL.

Rinaldi, F., L. H. Rudy & H. E. Himwich. (1955) Am. J. Psychiat. Nov. 55.
 Fabing, H. D., J. R. Hawkins. (1955) Dis. Nerv. Syst. 16-329.
 Proctor, R. C. & T. Orland. Dis. Nerv. Syst. (1956) 17-25.
 Allin, Th. G. & R. C. Pogge (1956) Intern. Rec. Med. & G. P. Clin. 169-222.
 Sarwer Foner, G. W., E. K. Koyanyi (1956) Canad. Psychiat. A. J. 1-92.
 Cohen, S. & R. R. Parlour. J.A.M.A. 162-948.
 Clark, L. D. (1956) J. Nerv. & Ment. Dis. 123-557.
 Ayd, F. J. (1956) J. Nerv. & Ment. Dis. 124-507.
 Odland, T. M. (1957) J.A.M.A. 165-333.
 Travis, J. C. J.A.M.A. 167-156.
 Council on drugs. J.A.M.A. 167-466.

MEPROBAMAAT.

Selling. J.A.M.A. 1957-1594.
 Borrus. J.A.M.A. 157-1596.
 Selling. (1956) J. Clin. & Exper. Psychopath. 17-7.
 Thiman, J. & J. W. Gauthier. (1956) Quart. J. Stud. Alcohol. 17-19.
 Berger, F. M. Intern. Rec. Med. 169-184. (1956).
 Friedman, H. T. & W. L. Marmelzat. J.A.M.A. 162-628.
 Lemerre. A.M.A. Arch. Neurol. & Psychiat. 76-205.
 Collins-Dineen, M. (1956) Ohio M. J. 52-1304.
 Hiestand, E. C. (1956) Ohio M. J. 52-1306.

- Tucker, K. & H. Wilensky (1957) *Am. J. Psychiat.* 113-698.
 Pennington, V. M. (1957) *Am. J. Psychiat.* 114-257.
 Collomb, H. & G. Miletto. (1957) *Presse Med.* 65-1550.
 Laird, D. M. c.a. (1957) *Dis. Nerv. Syst.* 18-346.
 Graffagnino, P. N. c.a. (1957) *Connect. M. J.* 21-1047.
 Haizlip, Th. M. & J. A. Ewing. (1958) *N. Eng. J. Med.* 258-1181.

HYDROXINE HC 1.

- Farah, L. (1956) *Intern. Rec. Med.* 169-379.
 Robinson, H. M., R. C. V. Robinson & J. F. Strahan. *J.A.M.A.* 161-604.
 Council of Pharmacy and Chemistry. *J.A.M.A.* 161-205.
 Coirault. (1957) *Presse Med.* 64-2239.

BENACTYZINE HC 1.

- Jensen, O. (1955) *Danish Med. Bull.* 2-140.
 Davies, E. B. (1956) *Brit. Med. J.* 1-480.
 Seager & Leitch. *Brit. M. J.* 2-1407.
 McLean, R. E. G. (1957) *M. J. Australia.* 1-67.
 Gardes, M. A. & M. Laulon. (1957) *Presse Med.* 65-180.
 Ayd, F. J. (1957) *New England Med. J.* 257-669.
 Council on Drugs. *J.A.M.A.* 166-1326.

PIPRADROL.

- Andren, H. E. (1955) *Dis. Nerv. Syst.* 16-275.
 Oettinger, L. (1955) *Dis. Nerv. Syst.* 16-299.
 Kistner, R. W. & C. J. Duncan. (1956) *New England J. Med.* 254-507.
 Allin, T. G. & R. C. Pogge. (1956) *Intern. Rec. Med.* 169-222.
 Begg, W. G. A. 7 A. A. Reid. (1956) *Brit. M. J.* 1-946.
 Houston, F. (1956) *Brit. M. J.* 1-949.
 Gottschalk, c.a. *J.A.M.A.* 161-1054.
 Martin, Overley & Krone. (1957) *Intern. Rec. Med.* 170-33.

METHYLPHENIDAAT.

- Cole & Glees. (1956) *Lancet* 1-338.
 Fergusson c.a. *J.A.M.A.* 162-1303.
 Natenshon, A. L. (1956) *Dis. Nerv. Syst.* 17-392.
 Daly, D. D. & R. E. Yoss. (1956) *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 31-620.
 Carter, C. H. (1957) *Dis. Nerv. Syst.* 18-146
 Fergusson, J. T. (1956) *J. Pharm. Exp. Ther.* 116/20.
 Salisbury, B. J. & E. H. Hare. (1957) *J. Ment. Sc.* 103-830.
 Niswander, G. D., c.a. (1957) *J. Nerv. & Ment. Dis.* 125-51.
 Levy, J. M., c.a. (1957) *Am. J. Ment. Defic.* 62-284.
 Wodraska, T. W., c.a. (1958) *Dis. Nerv. Syst.* 19-122.
 Herbert, D., c.a. *J.A.M.A.* 166-1982

IPRONIACID.

- Verteuil, R. L. de & H. E. Lehman. (1958) *Canad. M. A. J.* 78-131.
 Robie, Th. R. (1958) *Am. J. Psychiat.* 115-402.
 Kohn, M. & V. Perez. (1958) *Am. J. Med.* 25-898.