

INLEIDING TOT DE BIOCHEMISCHE PROBLEMATIEK VAN HET SCHIZOFRENIEVRAAGSTUK

door Prof. Dr. F. C. STAM *

De biochemische onderzoeken op het terrein van de schizofrenie hebben tot op heden een nogal verwarrend schouwspel opgeleverd.

HEATH meende dat er sprake zou kunnen zijn van een immunologische stoornis, die in eerste instantie in de regio septalis aangrijpt. Schizofrenen zouden een abnormaal immunoglobuline vormen, dat in het cytoplasma van de oligodendroglia-cellen kan doordringen. Hierdoor zou de neurotransmissie in de regio septalis verstoord worden. Deze verstoring wordt als de basis van de psychotische ontwikkeling beschouwd. Een argument voor deze proteïne-theorie vormt het feit dat Gamma G immunoglobulinen afkomstig van schizofrene patiënten een psychotogeen effect toonden bij apen, terwijl controle fracties van gezonde studenten geen effect hadden. Dit psychotogene Gamma G immunoglobuline wordt *taraxeine* genoemd. De grote onbekende in deze hypothese is het antigeen.

Andere theorieën zijn gebaseerd op de veronderstelling dat er in de stofwisseling van catecholaminen en indolaminen deviaties kunnen optreden die leiden tot de vorming van hallucinoge metaboliëten. FRIEDHOFF en VAN WINKLE veronderstelden dat een dimethoxy-produkt van dopamine (DMPE) de oorzaak van de schizofrene psychose zou kunnen zijn. Dit DMPE zou normaliter in dimethoxyphenylazijnzuur (DMPAA) worden omgezet. De genoemde onderzoekers meenden in de urine van schizofrenen inderdaad het DMPE te hebben aangetoond. De door deze auteurs gevonden vlek in het chromatogram is in de literatuur bekend geworden als de 'pink spot'.

Verschillende onderzoekers hebben het bestaan van deze pink spot bevestigd. In 1966 hebben BELL en SOMMERVILLE echter overtuigend aangetoond dat deze 'pink spot' niet identiek is met DMPE. BOULTON (1967) en HESLINGA, VAN TILBURG en STAM (1970) kwamen tot de conclusie dat de 'pink spot' identiek is met p-tyramine.

Hiermede is de basis van de theorie van Friedhoff en Van Winkle vervallen. Schizofrenen scheiden geen methoxy-produkten van dopamine of noradrenaline uit, maar zij kenmerken zich door hypertyraminurie.

Intussen hadden FISCHER c.s. (1961) de mening naar voren gebracht dat een abnormale N-methylatie van 5-hydroxytryptofaan de schizofrene symptomatologie zou veroorzaken. Schizofrenen zouden naar hun mening het N-dimethyl serotonine (bufotenine) uitscheiden.

* Afdeling Psychiatrie, Valeriuskliniek, van de Vrije Universiteit, Amsterdam.

Andere onderzoekers (BRUNE c.s.; PERRY c.s.; FRANZEN en GROSS; FAURBEY en PIND) bestreden deze veronderstelling. Zij vonden het bufotenine ook bij normale proefpersonen. Bovendien vonden zij geen significante verschillen tussen de uitgescheiden hoeveelheden van dit metaboliet bij schizofrenen en normale proefpersonen.

TANIMUKAI c.s. wezen op het feit dat de normale uitscheiding van bufotenine minder dan 1 gamma per 24 uur zou bedragen. Na toediening van een MAO-remmer al dan niet in combinatie met cysteïne, zou de uitscheiding stijgen tot 4-10 gamma per 24 uur. Naar de mening van deze onderzoekers wordt het bufotenine in vrije en geconjugeerde vorm uitgescheiden. De vrije vorm zou misschien het psychotomimetische effect geven. De onderzoekers hebben echter slechts vier schizofrenen onderzocht en geen normale proefpersonen, zodat de genoemde resultaten voorlopig nog irrelevant zijn voor het schizofrenie-vraagstuk.

Uit deze gegevens moge blijken dat er tot nu toe geen overtuigende aanwijzingen zijn voor de theorieën, die het schizofrene proces willen verklaren vanuit een stofwisselingsstoornis, waarbij hallicunogene metabolieten worden gevormd in de vorm van methoxy-produkten van catecholaminen of dimethoxyprodukten van indolaminen. Daar staat tegenover dat er duidelijke aanwijzingen zijn voor de veronderstelling dat de stofwisseling van de cerebrale mono-aminen ten nauwste betrokken is bij de pathogenese van de schizofrenie.

Eén van de aanwijzingen vormen de amfetamine-psychosen, die naar de vorm geheel op schizofrene psychosen kunnen gelijken. Amfetamine en vooral het methamfetamine werken echter alleen bij een intact dopaminergisch systeem. Wanneer de catecholamine-depots zijn uitgeput door reserpine en alpha-methyl-p-tyrosine heeft amfetamine geen effect. (VAN ROSSUM). Amfetamine veroorzaakt bij knaagdieren bepaalde stereotypieën, katatoniforme verschijnselen dus, die niet door reserpine worden beïnvloed.

Het amfetamine werkt daarom volgens RANDRUP op de kleine reserpine-depots van dopamine. Volgens Van Rossum werkt het dexamfetamine via liberalisatie van dopamine uit de zenuweindigingen. Dit betekent activering van de dopamine-receptoren. KARLSSON heeft de hypothese opgesteld dat een bepaald dominant gen een metabole blokkering in de tyrosinestofwisseling zou bewerken, die resulteert in een deviatie van de catecholaminestofwisseling, waarbij een amfetamine-achtige stof zou worden gevormd. Een tweede gen zou naar zijn mening de afbraak van dit analeptisch neurohormon blokkeren, zodat er een intoxicatie ontstaat. De auteur houdt de mogelijkheid open dat dit analeptische neurohormon aan een eiwitcomponent in het serum gebonden wordt. Deze laatste veronderstelling geeft een aanknopingspunt voor de taraxeïne-theorie.

Volgens Karlsson zou het antipsychotische effect van fenothiazinen verklaard kunnen worden door aan te nemen dat deze stoffen de om-

zetting van dopa in dopamine remmen en daardoor de produktie van het analeptische neurohormon remmen.

In de moderne farmacologische literatuur vinden wij echter een geheel andere verklaring voor de werking van fenothiazinen. Het lijkt thans het meest waarschijnlijk dat neuroleptica op het niveau van de receptoren concurreren met dopamine. Als gevolg van het feed-back mechanisme treedt juist een toename van de synthese van catecholaminen op, die tot uiting komt in een stijging van het homovanilinezuur, het voornaamste afbraakprodukt van dopamine. Neuroleptica blokkeren derhalve de receptoren en leiden via een feed-back mechanisme tot een stijging van de aminen in catecholaminergische cellen.

In verband met het propranolol onderzoek is het van belang dat DE ROBERTIS en JANSSEN erop wijzen dat ook het propranolol aangrijpt op de postsynaptische receptoren. De moderne inzichten over het werkingsmechanisme van neuroleptica weerspreken derhalve het laatste gedeelte van de hypothese van Karlsson. Overigens heeft hij het analeptische neurohormon nooit geïdentificeerd, zodat zijn hypothese eigenlijk niet meer is dan een vergelijking met vele onbekenden. Amfetamine intoxicatie kan schizofrene psychosen veroorzaken. Er is echter nog geen enkel bewijs voor de aanname van een amfetamine-achtige stof bij de schizofrenie in engere zin.

Aan de andere kant weten wij dat langdurige behandeling met monoamine-oxydaseremmers schizoforme psychosen kan oproepen bij niet schizofrenen. Levo-dopa, dat een stijging van de cerebrale catecholaminen veroorzaakt, heeft een ongunstige invloed op schizofrene patiënten. Deze feiten wijzen weer op de mogelijke pathogenetische betekenis van een teveel aan mono-aminen, waaronder misschien pathologische aminen voorkomen. MATOK (1967) c.s. veronderstelden dat het dopamine bij schizofrenen normaal gesynthetiseerd wordt, maar abnormale hoeveelheden noradrenaline en adrenaline oplevert. Deze hypothese is nog niet door anderen bevestigd.

Volgens BUNNEY en DAVIS zou het amfetamine-gedrag bij proefdieren versterkt worden door imipramine, terwijl EVERETT c.s. een potentiëring waarnamen van excitatietoestanden na Dopa-behandeling in combinatie met MAO-remmers. Deze gegevens wijzen op een versterking van de activiteit van catecholaminen. Volgens Bunney en Davis zou het imipramine de re-uptake van noradrenaline remmen. Uit de kliniek weten wij dat imipramine bij defect-schizofrenen een reactivering van de psychose kan oproepen. Imipramine zou derhalve de noradrenergische stimulatie van de receptoren versterken. Deze opvatting steunt de zienswijze van Mattok c.s.

MØLLER NIELSEN (1970) gaf echter een geheel andere verklaring van de werkwijze van imipramine. Hij meende dat deze stof een sterk blokkerend effect heeft op de 5-hydroxytryptaminepomp. Het voornaamste effect van imipramine is naar zijn mening een verhoogde activiteit van

5-hydroxytryptamine op het niveau van de receptoren met als gevolg een daling van de turnover van 5 HT door een feed-back mechanisme. KOELLE (1970) daarentegen noemt als voornaamste werking van imipramine weer de ophoping van extracellulaire noradrenaline.

Hoe het ook zij, deze divergerende opvattingen vestigen onze aandacht op de tryptofaan-stofwisseling, die bij de bespreking van de biochemische achtergronden van schizofrenie niet buiten beschouwing kan blijven.

Toediening van tryptofaan, al dan niet gecombineerd met MAO-remmers heeft een ongunstige invloed op het schizofrene toestandsbeeld. Onderzoekingen in onze kliniek hebben aangetoond dat tryptofaan belasting bij normale proefpersonen een sterke toename van tryptamine veroorzaakt, terwijl het serotonine-gehalte matig verhoogd wordt. Bij een vijftal schizofrene patiënten zagen wij na tryptofaan belasting een sterke toename van tryptamine en serotonine.

BRUNE en HIMWICH (1963) vonden een correlatie tussen de uitscheiding van tryptamine en 3-indolazijnzuur en de ernst van de psychotische verschijnselen. De brug tussen een verhoogde activiteit van 5 HT en van catecholaminen is wellicht het feit dat het 5 HT evenals het adrenaline en het noradrenaline het adenylcyclase in de celmembranen activeert, hetgeen leidt tot een verhoogde fosforylase activiteit.

Het adenylcyclase induceert de omzetting van ATP in adenosine 3-5 phosphate (cyclisch 3.5.A.M.P.). Er zijn verschillende aanwijzingen voor de veronderstelling dat een toename van de vorming van 3.5 AMP een belangrijke schakel is bij het tot stand komen van beta-stimulerende effecten (KOELLE 1970).

Deze moderne farmacologische gezichtspunten zijn bijzonder actueel geworden door de therapeutische resultaten met de betabloktering door inderal.

Collega Atsmon, die over dit onderwerp baanbrekend werk heeft verricht, zal nu zijn resultaten voor ons uiteenzetten.

SUMMARY

A brief survey of the current biochemical theories of schizophrenia is given as an introduction to the paper of Dr. Atsmon.

LITERATUURLIJST

- | | |
|---------------------|--|
| Bell, C. E. en | <i>Nature</i> (Lond.) 211, 1961, 1405. |
| Sommerville, A. R., | |
| Boulton, A., c.s. | <i>Nature</i> (Lond.) 215, 1967, 132-134. |
| Brune, G. G., en | <i>Recent Advances in Biol. Psych.</i> , 5, 14-17, 1963. |
| Himwich, H. E., | |
| Bunney, W. E. en | <i>Arch. Gen. Psych.</i> 13, 483, 1965. |
| Davis, J. M., | |
| Everett, G. M., en | <i>Proc. of the First Intern. Pharmacol. Meeting</i> , 8, 85-92, |
| Wiegand, R. G., | 1962. |

- Faubey, A., en
Pind, K.,
Fischer, E. c.s.
Franzen, F., en
Gross, H.,
Friedhoff, A. J. en,
van Winkle, E.,
Friedhoff, A. J.,
Nature, 220, 489, 1968.
J. of Nervous and Ment. Dis., 133, 441, 1961.
Nature 206, 1052, 1965.
Nature (Lond.), 194, 1962, 897.
in The origins of schizophrenia, Ed. J. Romano, Proc.
of the first Intern. Confer. of schizophrenia, Rochester,
N.Y. 29-31 march 1967 (Int. Congress Series, No. 151)
Excerpta Medica, Amsterdam, 1967.
Amer. J. Psych. 114, 917, 1958.
Psych. Neurol. Neurochir. 73, 157, 1970.
- Heath, R. G., c.s.,
Heslinga, F. J. M.,
van Tilburg, W. en
Stam, F. C.,
Karlsson, J. L.,
The biological basis of schizophrenia Charles C. Tho-
mas. Springfield, Illinois, 1966.
in *The pharmacological basis of therapeutics*, 4th edi-
tion, THE MACMILLAN COMPANY, London, 1970.
Nature, 213, 1189, 1967.
in *Modern Problems of pharmacopsychiatry, The neu-
roleptics*, 5, 68, S. Karger, Basel, 1970.
Pediatrics, 30, 576, 1962.
in *Modern Problems of Pharmacopsychiatry, The Neu-
roleptics*, 5, 68, S. Karger, Basel, 1970.
in *Modern Problems of Pharmacopsych. 5, The Neu-
roleptics*, S. Karger, Basel, 65, 1970.
in *Modern Problems of Pharmacopsych. 5, The Neu-
roleptics*, S. Karger, Basel, 65, 1970.
Brit. J. Psychiatry, 117, 421-430, 1970.
- Koelle, G. B.,
Mattok, G. L. c.s.,
Møller Nielsen,
Perry, Th. L., c.s.
Randrup, A.,
De Robertis, E., en
Janssen, P.,
van Rossum, J. M.,
Tanimukai, H., c.s.,