

## FARMACOLOGIE VAN BEWUSTZIJSVERANDERENDE MIDDELEN ('DRUGS')

door Dr. F. A. NELEMANS

(Hoofd Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO)

Het is niet eenvoudig om bewustzijsveranderende middelen, eenvoudigheidshalve verder met het woord 'drugs' aangegeven, nader te definiëren. Het is nl. niet de stof en zelfs niet de eigenschappen van een stof, die bepalen of iets een 'drug' is. Alleen het gebruik van een stof in een bepaalde situatie en met een bepaald oogmerk bepaalt of deze stof op dat moment aan het begrip 'drug' voldoet of niet. Bij het opstellen van een definitie blijkt dat er ook hier, zoals in zovele andere gevallen, glooiende overgangen bestaan. Een verdeling in zwart-wit is niet mogelijk; er blijft altijd een gebied dat discutabel blijft.

Een definitie, die hier alleen maar wordt gegeven tot een algemene begripsbepaling en niet om medisch, juridisch, psychologisch, economisch of sociologisch feilloos te kunnen worden gebruikt, zou als het volgt kunnen luiden:

'Drugs' zijn stoffen, die zonder dat daarvoor een medische indicatie bestaat, worden gebruikt om psychische veranderingen teweeg te brengen, die als aangenaam worden ondervonden en waarbij de opname en verwerking van de natuurlijke prikkels verandert.

Onder deze definitie vallen ook stoffen als koffie en tabak. Er bestaat geen enkele twijfel over, dat deze stoffen bewustzijsveranderingen geven en op grond daarvan ook problemen kunnen geven. Ze zullen hier echter niet verder worden besproken.

Uit praktische overwegingen is het doelmatig hier alleen maar op te sommen, welke stoffen aan een nadere beschouwing zullen worden onderworpen. De volgende stoffen komen dan op de opgesomde lijst voor: alcohol, barbituraten, ether, lachgas, trichloorethyleen en andere oplosmiddelen, marihuana, LSD, cocaïne, amfetamine (wekamines), opium-alkaloïden.

Vanuit het standpunt van de farmacoloog gezien zijn het zeer heterogene verbindingen, die weinig gemeenschappelijks hebben. De meeste kunnen in de zin van de Wereldgezondheidsorganisatie 'dependence' (afhankelijkheid) geven; ze zijn alle in staat psychische veranderingen te geven, veranderingen, die echter van stof tot stof een heel verschillend karakter hebben.

Aan te wijzen waar het gebruik als 'drug' ophoudt en de 'dependence' begint is niet eenvoudig. Ook hier is weer geen abrupte overgang, maar een zeer geleidelijke.

Voor de praktijk is het waarschijnlijk het eenvoudigste om aan te nemen, dat zolang als de stof wordt gebruikt om een positieve belevenis te krijgen er (nog) 'drug'-gebruik bestaat, maar dat als de stof wordt

genomen om een negatieve belevens weg te werken er 'dependence' is ontstaan. Bij sommige is het verschijnsel gewenning heel duidelijk voorhanden, andere vertonen dit helemaal niet.

Alle 'drugs' hebben met elkaar gemeen, dat zij functies in het centrale zenuwstelsel remmen, voor het grootste gedeelte direct; in een aantal gevallen ook indirect, doordat zij centra die andere centra reguleren, beïnvloeden.

Voor de praktijk komt het bovenstaande onder meer erop neer, dat de harmonisatie en de balans van het centrale zenuwstelsel, zoals deze normaal aanwezig zijn, worden aangetast en in een aantal gevallen zelfs grotendeels zoekraken. Het betekent eveneens een verandering in het kritisch staan tegenover allerlei dingen.

De aantasting van verschillende functies van het centrale zenuwstelsel vindt haar weerslag in verstoring in de periferie van door het vegetatieve zenuwstelsel gereguleerde processen. Veranderingen in de doorbloeding van de huid, de zweetsecretie, de speekselsecretie, de wijidte van de pupillen van het oog en het accommodatievermogen, de wijidte van de bronchi en de secretie van het epitheel daarvan, zijn bij het gebruik van 'drugs' dan ook bijna altijd waar te nemen. Ondanks de talrijke onderzoeken die zijn gedaan, is over het werkingsmechanisme van al deze stoffen die hier zijn genoemd, nog praktisch niets bekend. Voor de verschillende stoffen zijn zeer verschillende theorieën opgesteld, maar buiten de sfeer van de theorie zijn deze gedachten nog niet gekomen.

De enige mogelijkheid is daarom, de stoffen maar in een min of meer willekeurige volgorde te behandelen, waarbij stoffen die op grond van hun manier van toedienen en/of chemische structuur nauwe verwantschap vertonen, bij elkaar zullen worden geplaatst.

De 'indicaties' van het gebruik zullen buiten beschouwing blijven.

Wanneer over 'drugs' wordt gesproken, hoort de *alkohol* wel op de eerste plaats te worden genoemd.

Over de werking van alcohol is veel algemeen bekend. Slechts enkele punten zullen daarom hier maar worden aangestipt. De verschillende gedeelten van het centrale zenuwstelsel zijn verschillend gevoelig voor alcohol. De cortex is minder gevoelig dan de substantia reticulata van de hersenstam. Wanneer dit gedeelte wordt uitgeschakeld, wordt de hersenschors minder in toom gehouden.

Evenals bij alle mogelijke andere 'stemmingsbeïnvloedende' stoffen, hangt het effect af van de uitgangstoestand van de gebruiker en van zijn verwachtingen, casu quo van zijn stemming.

De therapeutische breedte in het gebied waarom het hier gaat, is relatief groot en bovendien is de dosering vrij gemakkelijk aan de wensen van de gebruiker en de omstandigheden waarin hij verkeert, aan te passen.

Hoewel bij gebruik als 'drug' de dood door een acute vergiftiging

voorkomt, is dit uitermate zeldzaam. Er is — indien alcohol de enige stof is die gebruikt is — een bloedalkoholpromillage van 5—6 voor nodig. Bij geleidelijk aan drinken wordt dit nooit bereikt, omdat de intredende bewusteloosheid verhindert dat verder wordt gedronken. Alcohol verbetert psychische noch fysieke prestaties direct. Indirect kunnen bepaalde prestaties door het gebruik van kleine hoeveelheden alcohol beter worden, wanneer namelijk mentale remmingen de prestaties niet optimaal doen zijn.

Het gevaar van de alcohol ligt bij het acute gebruik in het feit, dat psychische en fysieke prestaties verminderen en dat de huidige samenleving vele situaties kent, waarin dit niet kan worden aanvaard. (Overigens geldt dit voor het gebruik van alle 'drugs!'). Bij het chronische gebruik bestaat het gevaar voor 'dependence'. Levercirrhose en delirium tremens worden waarschijnlijk veel eerder veroorzaakt door het feit dat de alcoholist zich niet normaal en voldoende gevarieerd voedt en daarmee onvoldoende (essentiële) aminozuren, vitamines en mineralen tot zich neemt, dan door de alcohol als zodanig.

Gewenning aan alcohol komt — farmacologisch gezien — niet voor. Wel kan men zich door opvoeding beheerster leren gedragen.

De *barbituraten* zijn wat hun werking betreft in verschillende opzichten verwant aan alcohol. Zij worden gebruikt als 'drug', voor zover zij een kort werkingspatroon (korte halfwaarde-tijd) hebben. Hexobarbital, pentobarbital, secobarbital en thiopental zijn hier voorbeelden van. Hoewel momenteel in Nederland het gebruik van barbituraten als 'drug' heel weinig voorkomt, heeft de ervaring (o.a. in Amerika opgedaan) geleerd, dat grote waakzaamheid hier toch is geboden. Bij farmacologisch onderzoek is gebleken, dat zij (evenals vele andere hypno-sedativa) een grote variatie van celsoorten in hun functie remmen. Wat het werkingsmechanisme betreft, weet men dat hoge concentraties de processen, waarbij energie wordt opgenomen en opgeslagen in de cel, aantasten (dit zijn echter concentraties die bij de mens in vivo niet worden bereikt) en dat bij kleinere hoeveelheden de processen, waarbij opgeslagen energie wordt gebruikt, worden beïnvloed. Deze laatste moeten voor de therapeutische werking verantwoordelijk zijn.

Voor zover het gaat om barbituraten die in de lever worden omgezet, ziet men dat in korte tijd het 'drug metabolizing enzym systeem' in zijn activiteit sterk toeneemt wanneer barbituraten regelmatig worden ingenomen.

Dit heeft onder meer tot gevolg, dat hogere doseringen moeten worden gegeven om bepaalde weefselspiegels te handhaven en dat bij een gegeven dosering de grootte van het effect en de tijd dat het duurt snel kleiner worden. Daarnaast blijkt er ook nog een bepaalde aanpassing van het C.Z.S. te zijn, zodat bepaalde effecten niet meer optreden. Maar de dodelijke dosis voor een éénmalige toediening wordt door dit

alles niet verschoven.

De kort werkende barbituraten kunnen 'dependence' geven. De prognose van deze 'dependence' wordt overal in de literatuur als zeer slecht beoordeeld. Of dit komt omdat alleen bepaalde patiënten 'dependent' worden of omdat barbituraten (en andere slaapmiddelen) zo gemakkelijk zijn te verkrijgen, is onbekend. Vermoedelijk zal het wel een combinatie van beide factoren zijn.

Het gevaar der barbituraten ligt bij de éénmalige toediening in de mogelijkheid, dat het barbituraat wordt genomen nadat alcohol is gebruikt. De combinatie van beide is namelijk berucht om haar gevaarlijkheid.

Het is voor degene die 'dependent' is heel wat moeilijker de juiste dosis te bepalen dan dit bij vele andere stoffen die 'dependence' geven het geval is.

De 'therapeutische breedte' is (zie hetgeen hierboven is vermeld) namelijk zeer gering; voor een belangrijk gedeelte zal dit wel worden veroorzaakt door de gesignaleerde aanpassingen van het lichaam. Bovendien leert de ervaring, dat degene die 'dependent' is, vaak niet meer weet of hij een dosis barbituraat wel of niet heeft ingenomen en dan 'voor alle zekerheid' nog maar een aantal tabletten neemt. De kans, dat deze patiënten door een barbituraatvergiftiging vroeger of later om het leven komen, was daarmee tot voor kort erg groot. Tegenwoordig zijn er goede mogelijkheden om deze patiënten uit hun vergiftiging te redden.

Het is bekend, dat ook andere slaapmiddelen (glutethimide, metaqualon) als 'drug' worden gebruikt. Ze zijn nog niet lang genoeg in gebruik om een volledig inzicht te hebben in hun positie ten opzichte van de kort werkende barbituraten. Op grond van hetgeen tot heden toe is gepubliceerd, mag men verwachten, dat zij, zowel wat betreft het gevaar in de combinatie met alcohol als het gevaar van 'dependence' en de prognose hiervan, zich niet veel zullen onderscheiden van de kort werkende barbituraten.

De *ether*, het *lachsas* en andere *gasvormige anestetica* zijn al lang bekend als 'drug'. Aangenomen moet worden, dat zij in principe volgens hetzelfde, maar nog niet met zekerheid vastgestelde werkingsmechanisme hun invloed uitoefenen. Ook zij verminderen een aantal hersenfuncties. Wanneer wordt afgezien van het risico dat wordt gelopen wanneer het waarnemingsvermogen, de oordeelsvorming en de handelingsbekwaamheid zijn gestoord, zijn de gasvormige anestetica over het algemeen niet gevaarlijk. Hoe vluchtiger ze zijn, hoe gemakkelijker ze ook weer uit het lichaam worden verwijderd en hoe kleiner de kans op ernstige ongevallen is, ondanks de geringe 'therapeutische breedte'.

Naast de in gebruik zijnde gasvormige anestetica, is er een aantal

stoffen met min of meer overeenkomstige eigenschappen, die echter voor de medische professie te giftig waren, te langzaam werden opgenomen en uitgescheiden of een te kleine therapeutische breedte hadden. Een aantal van deze stoffen is als oplosmiddel en/of reinigingsmiddel in de handel, Naast *aceton* en *benzol* valt hieronder ook een aantal *gechloreerde koolwaterstoffen*.

Bij het éénmalige gebruik wordt het risico gelopen (met name door de geringe 'therapeutische breedte') dat niet op tijd met de toediening (het insnuiven) wordt opgehouden. Meer dan eens heeft dit de dood ten gevolge gehad. Dit risico is des te groter naarmate de vluchtigheid der gebruikte stoffen geringer is. Immers, om voldoende naar binnen te krijgen wordt de ruimte waarin de stof kan verdampen, zo klein mogelijk gemaakt; het is de gebruiker soms niet mogelijk zijn hoofd op tijd uit de met damp gevulde ruimte te verwijderen.

Een regelmatig gebruik van deze stoffen levert onder meer kans op leverfunctiestoornissen (gechloreerde koolwaterstoffen) en beenmergbeschadigingen (benzol). Ook nierbeschadigingen zijn waargenomen. Dat zuurstofgebrek tot (irreversibele) beschadigingen van het C.Z.S. aanleiding kan geven, is algemeen bekend en behoeft geen verdere toelichting. Gezien het aantal beschreven doden ten gevolge van het gebruik van deze stoffen in relatie tot het aantal gebruikers, moet worden aangenomen, dat deze groep de gevaarlijkste is van alle 'drugs'.

*Marihuana* is één van de vele namen waaronder de *cannabis sativa* of produkten daarvan in het verkeer worden gebracht. Het is de enige in de reeks, die geen medische toepassing (meer) heeft en die ook technologisch geen toepassing vindt.

Hoewel hierover geen zekerheid bestaat, wordt over het algemeen aangenomen, dat tetrahydrocannabinol het voornaamste werkzame produkt is. De farmacologie van de marihuana vertoont nog vele hiaten; over het eigenlijke werkingsmechanisme is niets bekend. Wel ziet men ook hier weer voornamelijk een werking op het C.Z.S., waarbij perceptie, oordeelsvorming en 'algemeen gevoel' worden beïnvloed. Tijd en ruimte zijn vaak sterk vertekend; bij hoge doseringen komen vaak zeer sterke (en als plezierig ondervonden) hallucinaties voor. Het effect wordt bepaald door de individuele gesteldheid, de individuele stemming op een bepaald moment en de dosering. Gezien de recente uitlating van de Staatssecretaris Kruisinga dat in marihuana LSD-stereo-isomeren zijn gevonden, is de volgende aanhaling uit Goodman en Gilman (*The pharmacological basis of therapeutics*, 3e druk, 1965, blz. 300) niet van belang ontbloomt:

'It is difficult not to be struck with the remarkable similarity between the descriptions of the behavioral and subjective effects of large doses of cannabis and similar descriptions of the psychogenics such as LSD, mescaline and psilocybin. This is especially true when the more potent

synthetics are used rather than marihuana itself'.

In verband met het bovenstaande is het nog van belang op te merken, dat de werking van preparaten van verschillende herkomst niet alleen kwantitatief, maar ook kwalitatief verschillen te zien kan geven. 'Kenners op dit gebied' zijn in staat na gebruik zeer nauwkeurig aan te geven waar het desbetreffende preparaat vandaan komt.

Wat de acute en chronische toxiciteit betreft, kan worden medegedeeld, dat deze, voor zover men op dit moment weet, van weinig betekenis is. Dit wil natuurlijk niet zeggen, dat de gebruiker in de praktijk geen schade ondervindt.

Maar deze schade, die soms zeer groot kan zijn, wordt indirect veroorzaakt, b.v. omdat de gebruiker zóveel geld aan dit middel uitgeeft, dat een normale voeding er niet meer op over kan schieten. Dat het gebruik van marihuana kan voeren tot b.v. heroïnisme, mag voor de praktijk gelden, maar wordt niet veroorzaakt door de eigenschappen van de marihuana, maar is het gevolg van de 'eigenschappen' van de verbruiker resp. van de kanalen waarlangs het gedistribueerd wordt en de milieus waarin het wordt genoten.

*Opium*, een aantal hieruit bereide stoffen (morfine, codeïne) of zogenaamde halfsynthetische derivaten hiervan (heroïne, dihydrocodeinon) en stoffen met een zogenaamde morfinewerking, delen met vele andere 'drugs' en genotmiddelen, dat hun 'gebruik' moet worden geleerd. Wat deze stoffen betreft, staat het feit dat enerzijds zo snel gewenning eraan optreedt en anderzijds zo gemakkelijk 'dependence' voorkomt, het gebruik als 'drug' in de westerse wereld in de weg. In het Verre Oosten liggen deze zaken wat anders; daar is langdurig matig gebruik mogelijk. Als 'drug' worden ze dan ook niet gebruikt. Hun grote gevaar is de 'dependence', die zich gemakkelijk ontwikkelt, sterk is en waarvan het gevaar steeds weer wordt onderschat.

*Cocaïne* is een stof, die in de geneeskunde een steeds geringere plaats gaat innemen. Deels komt dit vanwege zijn toxiciteit, deels vanwege een aantal farmaceutische bezwaren, deels vanwege het gevaar van 'dependence'. Met de afname van het gebruik als geneesmiddel loopt parallel het verminderde gebruik als 'drug'. Farmacologisch is cocaïne gekarakteriseerd door zijn lokaal-anesthetische werking, zijn potentiëring van ortho-sympathicus prikkels en adrenaline, de van individu tot individu wisselende toxiciteit en het gevoel van euforie dat het gebruik geeft. In hoeverre hier een overeenkomstig mechanisme moet worden aangenomen met dat van wekamines is nog een open vraag.

Het gebruik van de stof behoeft geen 'dependence' te geven, maar bij mensen die ernstige psychische moeilijkheden hebben, zal dit wel vaak het geval zijn.

Cocaïne geeft euforie, neemt moeheids- en hongergevoel weg. Degenen

die 'dependent' zijn, weten de dosering nauwkeurig te bepalen; eventuele overdosering (die krampen geeft) kan met barbituraten effectief worden bestreden.

*Amfetamines* nemen het gevoel van moeheid weg, zonder de stofwisseling verder te corrigeren. Wat zij dus doen is een onveilig signaal op veilig zetten, zonder dat de weg verder is vrijgemaakt. Door een aantal mensen wordt ook een zekere euforie ondervonden; het associatievermogen neemt vaak toe, de kritiek neemt dikwijls sterk af. Merkwaardig is, dat de gebruiker van amfetamines retrograad vaak zo weinig inzicht heeft in wat hij heeft gedaan en gezegd.

Amfetamines kunnen naast de euforie die zij opwekken, een gevoel van nervositeit en gespannenheid geven. Ze worden daarom vaak niet alleen gebruikt, maar met sedativa (barbituraten) of alcohol gecombineerd.

Naast de psychische veranderingen, die van individu tot individu kunnen variëren, vindt men een aantal veranderingen in het sympathische zenuwstelsel, die een verhoogde sympathicus-activiteit (bloeddrukverhoging, polsversnelling, onderdrukking hongergevoel, enz.) aantonen. 'Dependence' komt voor. De acute toxiciteit is gering. Men kan éénmalig een zeer hoge dosis nemen, zonder dat er wat ernstigs gebeurt. Bij chronisch gebruik vindt een bepaalde aanpassing van het lichaam plaats; toch komt bij chronisch gebruik desondanks uitputting tot in extreme graad herhaalde malen voor.

*Lyserginezuur diethylamide* (LSD) is een stof, die werd gesynthetiseerd toen de chemie der secale alkaloiden diepgaand werd onderzocht. In dierproeven vertoonde LSD ogenschijnlijk niet veel bijzonders; door een toeval werd zijn sterke psychische werking bij de mens ontdekt. Ondanks vele onderzoeken is ook hier nog geen algemeen aanvaarde verklaring voor het werkingsmechanisme gegeven. Het is een zeer sterke 5-hydroxytryptamine antagonist, maar niet de sterkste die we kennen. In de zeer geringe hoeveelheden waarin LSD bij de mens psychische veranderingen geeft, wordt verder farmacologisch niets waargenomen. Maar het is onbekend waar en in welke concentraties LSD in de hersenen aanwezig is wanneer het zijn werking uitoefent. De veranderingen die na LSD-gebruik in de vegetatieve functies worden gevonden, worden praktisch zeker door centrale inwerking teweeg gebracht. Chloorpromazine is een effectief antidotum. De werking van LSD wisselt niet alleen van persoon tot persoon, maar bij eenzelfde persoon kan deze werking van keer tot keer zeer sterk uiteenlopen.

Toxicologisch zal LSD niet gemakkelijk de dood van de gebruiker veroorzaken, wanneer wordt afgezien van 'ongelukken' die onder invloed van LSD kunnen voorkomen. Maar het wordt steeds duidelijker dat althans voor een aantal mensen de psychische reacties na het gebruik van LSD van dusdanig indringende aard zijn, dat bij hen

moelijk van een kortdurend effect kan worden gesproken. In sommige gevallen kan eigenlijk nauwelijks van een geheel voorbijgaand effect worden gesproken. In hoeverre LSD zal moeten worden gerangschikt onder de stoffen die teratogene afwijkingen kunnen geven, is nog een open vraag; uitgesloten is het zeker niet.

Samenvattend kan dus slechts worden geconstateerd dat 'drugs' farmacologisch gezien een zeer heterogene groep van stoffen vormen, met zeer verschillende eigenschappen en zeer verschillende gevaren.

Een objectieve evaluatie van deze stoffen is erg moeilijk. Immers de gebruikers van 'drugs' (met uitzondering van de alcohol) vormen slechts een zeer gering en speciaal gedeelte van de bevolking. Het feit, dat in vele gevallen 'drugs' slechts langs illegale kanalen te verkrijgen zijn en daarmee in de praktijk slechts in zeer speciale milieus worden gebruikt, beïnvloedt de werking ervan en de 'gevolgen'. Dat de gemeenschap in de westerse wereld als zodanig 'met alcohol heeft leren omgaan', terwijl dit met de andere 'drugs' niet het geval is, brengt met zich mee dat deze laatste in het gebruik gevaarlijker zijn dan wanneer men er wel 'mede had leren omgaan' en maakt het objectief afwegen van de verschillende 'drugs' tegenover de alcohol in deze maatschappij onmogelijk.

#### SUMMARY

*In this article is tried to come to a definition of the word 'drugs'. This has not been done for medical, juridical, psychological and sociological purposes but to define a general conception.*

*The following substances are subjected to closer inspection: alcohol, barbiturates, ether, laughing-gas, trichlorethylene, and other solvents, marihuanha, LSD, cocaine, amphetamine (weckamines) and opium-alkaloids.*

*From a pharmacological point of view drugs form a very heterogenous group of substances which have not much in common but have widely different properties. These aspects and the pharmacology of the above mentioned substances are discussed.*

*At the same time is indicated whether the use of a certain substance might lead to addiction or dependence.*