

# Neuropeptiden en hun potentiële klinische betekenis

door *W. M. A. Verhoeven en J. M. van Ree*

## Inleiding

Hormonen uit de voor- en achterkwab van de hypofyse zijn essentieel voor de regulatie van perifere endocriene organen, de waterhuishouding en andere processen welke van belang zijn voor het handhaven van de homeostasis van het lichaam. De afgifte van de hypofyse voorkwab hormonen wordt gereguleerd door releasing and release-inhibiting factors, die geproduceerd worden in de hypothalamus en vandaar via het bloed (portaal vaatstelsel tussen hypothalamus en hypofyse) getransporteerd worden naar de hypofyse. De neurohypofysaire hormonen worden gevormd in de hypothalamus en worden vandaar via neuronen getransporteerd naar de hypofyse achterkwab, waar ze worden opgeslagen.

Verschillende hypofysaire en hypothalamische hormonen hebben naast hun invloed in de periferie een effect op het centrale zenuwstelsel, hetgeen onder meer tot uiting komt in hun invloed op bepaalde gedragingen. Voor de gedragsinvloeden van deze hormonen is, in tegenstelling tot hun perifere effecten, echter niet het gehele molecuul noodzakelijk. De beïnvloeding van het gedrag door deze hormonen kan derhalve tot stand komen, onafhankelijk van hun klassieke endocriene effecten. Deze hormonen kunnen als precursor dienen, waaruit door enzymatische afsplitsing gedragsactieve fragmenten ontstaan. Deze fragmenten van hormonen met effecten op het centrale zenuwstelsel worden aangeduid als neuropeptiden (De Wied, 1977c).

In het onderstaande zal een overzicht worden gegeven van de drageseffecten van de verschillende neuropeptiden bij zowel het proefdier als de mens. Tevens zal de mogelijke klinische betekenis van de neuropeptiden worden aangeduid. Achtereenvolgens zullen aan de orde komen: ACTH, vasopressine, releasing- en release-inhibiting factors en endorfinen.

---

De schrijvers zijn respectievelijk werkzaam op de afdeling Klinische Neurofysiologie van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht (daarvoor als arts-assistent en daarna als zenuwarts op de Kliniek voor Psychiatrie van dit Ziekenhuis; hoofd: prof. dr. H. M. van Praag), en als farmacoloog verbonden aan het Rudolf Magnus Instituut voor Farmacologie te Utrecht (hoofd: prof. dr. D. de Wied).

### **ACTH en ACTH fragmenten**

(a) Het adrenocorticotroop hormoon (ACTH), gevormd in de hypofyse voorkwab, is opgebouwd uit 39 aminozuren. Het regelt de functie van de bijnierschors. Naast deze perifere werking heeft ACTH bij de rat duidelijke invloeden op het gedrag. Deze gedrags-effecten komen ook tot stand door fragmenten van ACTH, waarbij dissociatie tussen perifere en centrale effecten van dit hormoon optreedt. Het fragment ACTH 4-7 (Met<sup>4</sup>-Glu-His-Phe<sup>7</sup>) induceert dezelfde gedragseffecten als het gehele ACTH-molecuul, maar dit fragment is echter niet in staat de bijnier te stimuleren (De Wied, e.a., 1975a). Het aminozuur fenylalanine op positie 7 blijkt essentieel te zijn voor de gedragsinvloeden van van ACTH afgeleide neuropeptiden. Door vervanging van dit aminozuur door het rechtsdraaiende fenylalanine wordt peptide verkregen dat juist een tegengestelde werking heeft (Bohus en De Wied, 1966; De Wied, 1977a). Het fragment ACTH 4-10 komt niet alleen voor in de aminozuurketen van ACTH, doch ook in die van  $\alpha$ - en  $\beta$ -MSH (melanocyten stimulerende hormonen) en  $\beta$ -LPH (lipotrope, vetmobiliserende hormoon). Door modificatie in de chemische structuur in dit fragment zijn peptiden ontwikkeld, die vele malen sterker werkzaam zijn wat betreft hun invloed op gedrag (De Wied, e.a., 1975a). Gebleken is dat ratten, waarbij de hypofyse is verwijderd, een ernstige deficiëntie vertonen in het aanleren van geconditioneerd gedrag. Deze deficiëntie kan door ACTH en het neuropeptide ACTH 4-10 worden opgeheven. Ook bij intacte ratten beïnvloeden ACTH en daarvan afgeleide neuropeptiden het geconditioneerd gedrag. Vooral de uitblussing van dit gedrag is gevoelig voor de invloed van neuropeptiden. Bij intacte ratten, behandeld hetzij systemisch, hetzij intracerebroventriculair, met ACTH 4-10 is de uitblussing van actief vermijdingsgedrag vertraagd. Dit effect is gedurende enkele uren na de injectie aanwezig (De Wied, e.a., 1975a; De Wied, 1977b, 1977c). Ook de uitblussing van seksueel en met voedsel beloond gedrag wordt door ACTH fragmenten vertraagd (Garrud, e.a., 1974; Bohus, e.a., 1975; Bohus, 1977). Verder wordt het passieve vermijdingsgedrag door ACTH 4-10 beïnvloed, indien het

Actief vermijdingsgedrag kan bestudeerd worden in een situatie waarbij het proefdier zich bevindt op een rooster in een kooi met in het midden een paal. Het dier wordt een geconditioneerde stimulus (brandende lamp) aangeboden; 5 seconden later krijgt het dier een ongeconditioneerde stimulus in de vorm van een milde schok via het rooster. Het dier leert om reeds gedurende de geconditioneerde stimulus in de paal te springen.

Het passieve vermijdingsgedrag is gebaseerd op de natuurlijke voorkeur van ratten om in het donker te vertoeven. Het proefdier wordt hierbij in het licht geplaatst op een platform met daarachter een donker compartiment. In dat compartiment ervaart het dier een onaangename prikkel (leertrial); 24 uur later (testtrial) wordt de tijd bepaald die het proefdier buiten het compartiment blijft. Afhankelijk van de duur en de intensiteit van de onaangename stimulus zal het dier korter of langer het donkere compartiment vermijden.

neuropeptide juist voor de testtrial wordt toegediend (Van Wimersma Greidanus, 1977). Elektrofysiologisch onderzoek en cardiovasculaire metingen tijdens het uitvoeren van de gedragshandelingen doen vermoeden dat ACTH 4-10 de transmissie in limbische structuren beïnvloedt (Bohus, 1977; Urban, 1977).

Verondersteld wordt, dat fragmenten van ACTH door een interactie met structuren in het limbische systeem een toename veroorzaken van de motivatie en selectieve attentie.

(b) De laatste jaren zijn een aantal studies verricht, bij gezonde vrijwilligers en bij oudere mensen met geheugenfunctiestoornissen, waarin het effect van ACTH 4-10 - subcutaan toegediend in doseringen van 15 tot 60 mg - op motivatie, activiteitsniveau en herinnering werd nagegaan. Hierbij werd gebruik gemaakt van uitgebreide neuropsychologische testen. Uit deze onderzoeken is gebleken dat ACTH 4-10 en daarvan afgeleide peptiden een positief effect hebben op het aandachtsniveau, de reactiesnelheid en de selectieve visuele attentie (Gaillard en Sanders, 1975; Dornbush en Volavka, 1976; Sannita, e.a., 1976; Rapoport, e.a., 1976; Sandman, e.a., 1977; Miller, e.a., 1977; Van Riezen, e.a., 1977; Will, e.a. 1978). In een studie bij 18 mensen - ouder dan 60 jaar - met geheugenfunctiestoornissen werden aanwijzingen gevonden, dat ACTH 4-10 de 'retrieval' (= het oproepen van informatie uit het geheugen) gunstig beïnvloedt (Branconnier, e.a., 1978). In een gecontroleerde studie werd geen effect van ACTH 4-10 gevonden op geheugenstoornissen als gevolg van elektroshock therapie (Small, e.a., 1977).

Uit het dierexperimentele en humane onderzoek kan geconcludeerd worden dat ACTH 4-10, of een nauw verwant neuropeptide, wellicht een fysiologische rol speelt bij motivationele processen en de selectieve attentie. ACTH fragmenten zouden therapeutisch zinvol kunnen zijn bij stoornissen van de motivatie en attentie, zoals bij oudere mensen met geheugenfunctiestoornissen en bij patiënten, lijdende aan organisch cerebrale ziekten (Fink, 1977).

### Vasopressine

(a) De oktapeptiden vasopressine (antidiuretisch hormoon, ADH) en oxytocine worden gesynthetiseerd in de cellen van de nucleus supra-opticus en nucleus paraventricularis van de hypothalamus. Vandaar worden deze neuropeptiden via axonen naar de hypofyse achterkwab getransporteerd en opgeslagen in neurosecret granula. De perifere werking van oxytocine is beïnvloeding van de lactatie en uteruscontracties en die van vasopressine is remming van de uitscheiding van water in de nieren in hogere dosering een stijging van de bloeddruk. Deze hormonen worden niet alleen afgegeven aan de perifere circulatie doch tevens aan het portale hypothalamische-hypofysaire bloedvatsysteem, hetgeen erop wijst dat vasopressine de functie van de hypofyse voorkwab kan beïnvloeden.

Ook wordt vasopressine afgegeven aan de liquor cerebrosplanialis,

waardoor het allerlei hersenstructuren kan bereiken. Tevens bestaan er directe nerveuze verbindingen tussen de nuclei supra-opticus en paraventricularis enerzijds en verschillende onderdelen van het limbische systeem anderzijds, waarlangs vasopressine en oxytocine getransporteerd worden.

Experimenteel onderzoek bij de rat heeft aangetoond, dat vasopressine een rol speelt bij geheugenprocessen. Bij intacte ratten heeft vasopressine een invloed zowel op het aanleren als op het handhaven van voorwaardelijk gedrag. Vasopressine remt de uitblussing van actief vermijdingsgedrag gedurende enkele dagen tot weken, afhankelijk van de dosis (De Wied, 1971). Fragmenten van vasopressine - zoals het des-glycinamide-vasopressine (DG-AVP) - beïnvloeden voorwaardelijk gedrag net als vasopressine, maar de klassieke endocriene effecten van het hormoon op de waterhuishouding en de bloeddruk zijn nauwelijks aanwezig bij deze fragmenten (De Wied, e.a., 1972, 1976a, 1976b). Dat vasopressine een invloed heeft op geheugenprocessen wordt ondersteund door de invloed van dit hormoon op passief vermijdingsgedrag (Van Wimersma Greidanus, e.a., 1977). Zowel de consolidatie als de retrieval van aangeleerde informatie wordt bevorderd door vasopressine en fragmenten ervan. De behandeling met vasopressine-fragmenten is nl. effectief, niet alleen indien deze plaatsvindt onmiddellijk na de leertrial, maar ook wanneer dit geschiedt juist voor de testtrial (24 uur na de leertrial) (Bohus, e.a., 1972). Ook de door CO<sub>2</sub>, door de eiwitsyntheseremmer puromycine of door elektroconvulsie experimenteel opgewekte amnesie kan door vasopressine en fragmenten ervan geantagoneerd worden (Lande, e.a., 1972; Rigter, e.a., 1974).

Dat vasopressine fysiologisch betrokken is bij geheugenprocessen is aangetoond door onderzoek bij ratten met een genetische stoornis in de synthese van vasopressine, resulterend in diabetes insipidus en bij ratten die specifieke antilichamen tegen vasopressine intraventriculair kregen toegediend. In beide gevallen zijn er duidelijke stoornissen in het vastleggen van informatie (De Wied, e.a., 1975b; Van Wimersma Greidanus, e.a., 1975; Van Wimersma Greidanus en De Wied, 1976). Behandeling van diabetes insipidus ratten met vasopressine of fragmenten ervan, herstelt hun gedragsstoornissen. Gebleken is, dat oxytocine op het vermijdingsgedrag een tegengesteld effect heeft aan dat van vasopressine (Bonus, e.a., 1978). Behandeling met oxytocine leidt tot een verminderde consolidatie en retrieval. De dieren worden als het ware amnestisch voor de opgedane ervaringen.

De voornaamste conclusie van dit dierexperimenteel onderzoek is dat vasopressine en fragmenten ervan, zowel de consolidatie als het terugroepen van informatie (retrieval) versterkt en dat oxytocine juist het tegenovergestelde bewerkstelligt (De Wied, 1977d; Van Ree, e.a., 1978a). Het biologisch substraat voor deze processen wordt vermoedelijk gevormd door het limbische systeem (Van Wimersma Greidanus en De Wied, 1977).

(b) Vasopressine en verwante neuropeptiden interfereren met de werking van morfine-achtige stoffen. De ontwikkeling van tolerantie voor morfine is wel vergeleken met een 'leerproces'. Interessant is, dat vasopressine en verwante peptiden deze tolerantie-ontwikkeling bevorderen (Krivoy, e.a., 1974; Van Ree en De Wied, 1976). Ook is vastgesteld dat bij afwezigheid van vasopressine (bijv. bij diabetes insipidus) de tolerantie-ontwikkeling vertraagd is (De Wied en Giepen, 1976). Daarnaast heeft vasopressine een vrij specifieke invloed op het zelfinjectiegedrag van heroïne bij de rat. Dit gedrag, dat een experimenteel model is voor verslaving bij de mens, meet de belonende oftewel euforiserende werking van verslavende stoffen. Dagelijkse behandeling met DG-AVP vermindert dit zelfinjectiegedrag beduidend (Van Ree en De Wied, 1977a). Toediening van antilichamen tegen vasopressine deed dit zelfinjectiegedrag toenemen, hetgeen kan betekenen dat vasopressine een fysiologische rol speelt bij het aanleren van verslavingsgedrag (Van Ree en De Wied, 1977b).

(c) Recent zijn een gering aantal studies bij de mens verricht, waarin het effect van vasopressine (ca. 14 IU/dag) op leer- en geheugenprocessen werd nagegaan met behulp van psychometrische testen. Legros, e.a. (1978) kwamen op basis van een gecontroleerde studie bij 23 vrijwilligers - in leeftijd variërend van 60-65 jaar - tot de conclusie dat vasopressine (als neusspray toegediend), de attentie, de concentratie, het aanleren en de herinnering verbeterde. Oliveros, e.a. (1978), Blake, e.a. (1978) en La Boeuf, e.a. (1978) beschrijven het effect van vasopressine bij in totaal 8 patiënten met een amnestisch syndroom. Door Oliveros werd een gunstig effect van vasopressine op de geheugenfuncties bij patiënten met een posttraumatische amnesie beschreven. Bij patiënten met geheugenfunctiestoornissen ten gevolge van alcoholisme, vond Blake geen effect van vasopressine. De geheugenfuncties van twee patiënten met een Korsakoff syndroom verbeterden sterk (La Boeuf, e.a., 1978). Verder onderzoek zal uit moeten wijzen of een behandeling met vasopressine bij amnestische en andere geheugenfunctiestoornissen met intact cerebraal substraat klinische betekenis heeft (Gold, e.a., 1978). Het bovenvermelde gunstig effect van vasopressine op het verslavingsgedrag van heroïne bij proefdieren kan wellicht in de toekomst van klinische betekenis worden bij de behandeling van heroïne-verslaafden.

### **Releasing and Release Inhibiting Factors**

Peptiden, die de secretie van de hormonen van de hypofyse voor- kwab controleren, worden releasing of release-inhibiting factors genoemd. Er bestaat tenminste één hypothalamische peptide voor de regulatie van de secretie van elk bekend hypofyse voorkwab hormoon. De laatste jaren zijn er sterke aanwijzingen verkregen, dat deze peptiden naast hun invloed op de hypofyse voorkwab eveneens centrale effecten hebben en van betekenis kunnen zijn

voor de regulatie van het gedrag (Prange, e.a., 1978a).

*(a) Thyrotropin-Releasing Factor (TRH)*

Het TRH is een tripeptide (pGlu-His-Pro) en is niet alleen een releasing factor voor het schildklier stimulerend hormoon (TSH) maar ook voor prolactine (PRL). Hoge concentraties aan TRH zijn aanwezig in diverse gebieden van de hypothalamus en in de periventriculaire regio. Mogelijk is de ventriculaire liquor betrokken bij het intracerebrale transport van deze releasing factor.

Van TRH zijn een aantal effecten op het centrale zenuwstelsel waargenomen. Het antagoniseert, na perifere of centrale toediening, de effecten van barbituraten (hypothermie en sedatie). Na intraventriculaire injectie van TRH bij de rat ontstaat een intermitterende sedatie en hyperactiviteit, en bij dieren, die vooraf behandeld zijn met een dopamine agonist zoals apomorfine, ontstaat een ronddraaiende beweging. Deze effecten zijn te blokkeren met de dopamine antagonist haloperidol, hetgeen erop wijst dat TRH een activerende invloed zou kunnen hebben op het nigrostriatale dopaminerge systeem (Prange, e.a., 1978a).

In 1969 werd reeds een relatie aangetoond tussen de schildklierhormonen en depressieve symptomen. Vastgesteld werd dat trijoodthyronine ( $T_3$ ) en TSH het antidepressief effect van imipramine potentieerden en wellicht zelf ook een lichte antidepressieve werking hadden (Prange, e.a., 1969, 1970). In een goed gecontroleerde studie werden aanwijzingen gevonden dat de releasing factor TRH een kortdurende antidepressieve werking had (Prange, e.a., 1972). Een intraveneuze injectie met 500-600  $\mu$ gr resulteerde na ongeveer twee uur in een lichte verbetering van de depressieve symptomen, waarna het effect geleidelijk weer afnam. Dit kortdurend en gering antidepressief effect van TRH is daarna in diverse andere gecontroleerde klinische studies bevestigd (Kastin, e.a., 1972; Van der Vis Melsen en Wiener, 1972; Van den Burg, e.a., 1975, 1976).

*(b) MSH-Release-Inhibiting Factor*

Het tripeptide Pro-Leu-Gly (PLG) remt de afgifte van het melanocyten (pigmentcellen) stimulerende hormoon (MSH) uit de hypofyse. Naast LPG is er uit de hypothalamus een tetrapeptide (Pro-His-Arg-Gly) geïsoleerd, dat ongeveer 20% van de werking bezit van PLG, wat betreft de invloed op de afgifte van het MSH. PLG wordt dan ook aangeduid met MIF-I en het genoemde tetrapeptide met MIF-II. PLG zou in de hypothalamus enzymatisch afgesplitst kunnen worden van oxytocine. Uit de bevindingen van Cotzias, e.a. (1967) dat MSH de symptomen van de M. Parkinson versterkt, en van Friedman, e.a. (1973) en Versteeg en Wurtman (1976) dat PLG een toename van de dopamine-activiteit in het corpus striatum induceert, zou men kunnen concluderen dat PLG een directe invloed heeft op de activiteit van het nigrostriatale dopaminerge systeem.

In experimenten bij de rat is vastgesteld, dat PLG - net als vaso-

pressine en oxytocine – het ontstaan van tolerantie en lichamelijke afhankelijkheid aan morfine en  $\beta$ -endorfine versnelt (Van Ree en De Wied, 1976; Van Ree, e.a., 1976). Verder antagoniseert PLG de experimentele amnesie, opgewekt door CO<sub>2</sub> of puromycine (Van Ree, e.a., 1978a). Hieruit kan geconcludeerd worden dat PLG van betekenis is voor geheugenprocessen (Van Ree, e.a., 1978a). In experimenten waarbij het zelfinjectiegedrag van heroïne bij de rat werd bestudeerd, is gebleken dat PLG – en in mindere mate oxytocine – een toename van dit gedrag veroorzaakte (Van Ree en De Wied, 1977a). Bij patiënten zijn aanwijzingen verkregen dat PLG een – zij het gering – therapeutisch effect heeft bij de ziekte van Parkinson en depressie (Kastin, e.a., 1977).

*(c) Gonadotropin Releasing Factor (GnRH)*

Het GnRH is een decapeptide dat in de hypothalamus en periventriculaire gebieden gelokaliseerd is, en heeft als functie het stimuleren van de afgifte van de hypofyse voorkwab hormonen: luteïniserend hormoon (LH) en follikel stimulerend hormoon (FSH). In dierexperimenten zijn van deze releasing factor een drietal gedrags-effecten waargenomen: activatie van het seksuele gedrag (door een directe interactie van het neuropeptide met hersenfuncties) (Moss, e.a., 1975), antagonering van effecten van barbituraten zoals bijv. sedatie en hypothermie (Bisette, e.a., 1976), en remming van de uitblussing van actief vermijdingsgedrag (dit effect komt tot stand na beduidend hogere doseringen van GnRH dan van ACTH 4-10) (De Wied, e.a., 1975a). Weinig is nog bekend omtrent de fysiologische betekenis van deze gedragseffecten bij de rat.

In een recente gecontroleerde studie bij de mens (McAdoo, e.a., 1978) werd aan 12 gezonde mannelijke vrijwilligers 500  $\mu$ gr GnRH per infuus toegediend. Door middel van psychologische testen werden aanwijzingen verkregen dat enkele uren na de toediening een geringe toename van de reactiesnelheid en het aandachtsniveau optrad. Tevens werd een afname van de vermoeidheid waargenomen. Doering, e.a. (1977) vonden echter in een studie bij vrijwilligers geen effect van GnRH op stemming en gedrag. GnRH had geen therapeutisch effect bij patiënten met potentiëstoornissen (Benkert, 1975).

*(d) Groeihormoon-Release-Inhibiting Factor (GHIH=somatostatine)*

Het tetradecapeptide somatostatine remt de afgifte van groeihormoon en de door TRH geïnduceerde afgifte van TSH. Daarnaast remt het somatostatine de secretie van insuline, glucagon en gastrine. In de hersenen wordt de hoogste concentratie gevonden in de hypothalamus.

In een recente studie (Gordin, e.a., 1978) werd somatostatine intraveneus en intraventriculair toegediend aan geiten. Er werden geen gedragsveranderingen waargenomen. Bij de rat werd na intraventriculaire toediening van somatostatine een sedatie en hypothermie gevonden (Prange, e.a., 1978b). Naar de invloed van somatostatine op het gedrag van de mens is nog geen onderzoek gedaan.

## **Endorfinen**

(a) Enkele jaren geleden is ontdekt dat morfine-achtige stoffen (morfinomimetica) zich op een specifieke wijze binden aan hersenhomogaten (Snyder en Simantov, 1977; Snyder, 1977, 1978; Simon, 1977; Simon en Hiller, 1978). Aannemelijk is gemaakt dat althans een deel van deze bindingsplaatsen receptoren voor opiaten zijn. Deze receptoren komen in hoge concentraties voor in die baansystemen, welke betrokken zijn bij de pijngevoelingsreactie en in gedeelten van het limbische systeem, dat een belangrijke functie heeft bij de regulatie van emotioneel gedrag. Men neemt aan dat deze structuren betrokken zijn bij de biologische effecten van morfine-achtige stoffen zoals euforie, analgesie, ademhalingsdepressie en het ontstaan van tolerantie en verslaving. Morfine antagonist, zoals naloxon, binden zich ook aan de genoemde bindingsplaatsen voor morfine, maar zijn niet in staat het receptrocomplex te activeren. Zij verdringen morfine van de receptor, waardoor zij de effecten van morfinomimetica **verminderen**.

De aanwezigheid van opiatereceptoren in de hersenen en ander weefsel heeft de vraag doen rijzen of deze receptoren niet geactiveerd zouden kunnen worden door in het lichaam aanwezige stoffen; met andere woorden, zou het mogelijk zijn dat in de hersenen morfinomimetische stoffen voorkomen. Getracht is deze endogene morfine-achtige stoffen uit de hersenen te isoleren door gebruik te maken van de eigenschap dat deze stoffen morfine van zijn specifieke bindingsplaatsen verdringen en op geleide van hun biologische effecten op morfine-gevoelige geïsoleerde organen.

(b) In 1975 zijn door Hughes en Kosterlitz twee stoffen met morfinomimetische eigenschappen uit hersenextracten geïsoleerd. Het bleken beide pentapeptiden te zijn, namelijk Met-enkefaline en Leu-enkefaline (Hughes, e.a., 1975). Met behulp van fluorescentie-antilichaam technieken is gebleken, dat de distributie van de enkefaline-bevattende hersenstructuren overeenkomsten vertoont met die van de opiatereceptoren (Snyder, 1977; Snyder en Simantov, 1977).

Al spoedig bleek, dat de structuur van het Met-enkefaline ook aanwezig is in het reeds bekende hypofysaire hormoon  $\beta$ -lipotropine ( $\beta$ -LPH) dat bestaat uit 91 aminozuren. Dit hormoon was in 1964 door Li e.a. geïsoleerd uit de hypofyse voorkwab en heeft een vetmobiliserende functie. Het Met-enkefaline blijkt overeen te komen met de moleculaire structuur van het  $\beta$ -LPH 61-65.

Naast de morfinomimetische pentapeptiden Met- en Leu-enkefaline zijn uit hypothalamus-hypofyse extracten andere stoffen met morfinomimetische eigenschappen geïsoleerd, welke ook verwant zijn aan  $\beta$ -lipotropine en vermoedelijk uit dit hormoon kunnen worden gevormd. Endogene stoffen met een morfine-achtige werking worden aangeduid met endorfinen (*endogeen morfine*).

Het fragment 61-91 van  $\beta$ -LPH (het zgn. C-fragment) is het eerst geïsoleerd (Bradbury, ea., 1976). Dit C-fragment wordt  $\beta$ -endor-



Tabel 1: De structuur van het hypofysaire hormoon lipotropine, waarin o.a. de volgende structuren voorkomen:  $\gamma$ -LPH (1-58),  $\beta$ -MSH (41-58), ACTH<sub>4-10</sub> (47-53), met-enkefaline (61-65),  $\alpha$ -endorfine (61-76),  $\gamma$ -endorfine (61-77)  $\beta$ -endorfine of C-fragment (61-91) en DT $\gamma$ E (62-77).

1	H - Glu - Leu - Thr - Gly - Gln - Arg - Leu - Arg - Gln - Gly - Asp - Gly - Pro - Asn - Ala - Gly - Ala - Asn - Asp - Gly -	20
21	Glu - Gly - Pro - Asn - Ala - Leu - Glu - His - Ser - Leu - Leu - Ala - Asp - Leu - Val - Ala - Ala - Glu - Lys - Lys -	40
41	Asp - Glu - Gly - Pro - Tyr - Arg - Met - Glu - His - Phe - Arg - Trp - Gly - Ser - Pro - Lys - Asp - Lys - Arg -	60
61	Tyr - Gly - Gly - Phe - Met - Thr - Ser - Glu - Lys - Ser - Gln - Thr - Pro - Leu - Val - Thr - Leu - Phe - Lys - Asn -	80
81	Ala - Ile - Ile - Lys - Asn - Ala - Tyr - Lys - Lys - Gly - Glu - OH	91

fine genoemd en komt niet alleen endogeen voor in de hersenen en hypofyse, maar is ook aangetoond in de liquor (Jeffcoate, e.a., 1978). Daarnaast zijn nog twee andere endorfinen geïsoleerd, namelijk het  $\gamma$ -endorfine ( $\beta$ -LPH 61-77) en het  $\alpha$ -endorfine ( $\beta$ -LPH 61-76) (Tabel 1), (Guillemin, 1977a; 1977b; 1978).

(c) Recente studies hebben een opmerkelijke relatie aangetoond tussen de endorfinen en ACTH. In de hypofyse is een gemeenschappelijke precursor-peptide voor ACTH én  $\beta$ -LPH aangetoond met een moleculair gewicht van 31.000 dalton (31K-precursor). Hieruit ontstaan door splitsing de precursor voor ACTH met een moleculair gewicht van 23.000 dalton en het  $\beta$ -LPH met een moleculair gewicht van 11.700 dalton (Eipper en Mains, 1978; Roberts en Herbert, 1977; Mains, e.a., 1977). Steun voor deze gemeenschappelijke precursor voor ACTH en  $\beta$ -LPH werd verkregen uit het feit dat met immunocytochemische technieken hypofyse cellen zijn gevonden, die niet alleen  $\beta$ -endorfine, maar ook ACTH en  $\beta$ -LPH bevatten. Deze cellen zijn voornamelijk gelokaliseerd in de hypofyse voorkwab (Akil, e.a., 1978a). Verder is waargenomen dat de hypofyse van ratten als reactie op stress tegelijkertijd ACTH en  $\beta$ -endorfine secerneert (Guillemin, e.a., 1977).

Systematische toediening van Met-enkephaline of  $\beta$ -endorfine beïnvloedt de concentratie aan prolactine en groeihormoon in het serum (Lien, e.a., 1976; 1978; Bruni, e.a., 1977; Meltzer, e.a., 1978). Deze en andere bevindingen hebben het aannemelijk gemaakt, dat er een relatie bestaat tussen de endorfinen en andere hormonale systemen.

(d) Alle endorfinen beschikken over morfinomimetische eigenschappen, welke geblokkeerd kunnen worden met specifieke opiaat-antagonisten zoals naloxon en zijn in staat morfine-achtige stoffen te verdringen van hun specifieke receptoren. Het  $\beta$ -endorfine is het sterkst werkzaam in dit opzicht. De endorfinen verliezen hun karakteristieke opiaat-achtige werking door afsplitsing van het eindstandige aminozuur tyrosine (Frederickson, 1977).

$\beta$ -Endorfine veroorzaakt bij de rat - intraventriculair in opklimmende dosering toegediend - gedragseffecten zoals overmatig poetsgedrag (Gispén, e.a., 1977), verslavingsgedrag (Van Ree, e.a., 1978b), analgesie (Van Ree, e.a., 1976), cataleptische toestandsbeelden en schudbewegingen alsof het dier nat is (Segal, e.a., 1977). Wanneer  $\beta$ -endorfine in de grijze stof rond de aquaduct bij ratten wordt toegediend, is een diepe sedatie en catalepsie waarneembaar (Jacquet en Marks, 1976; Jacquet, 1978; Bloom, e.a., 1976). In mindere mate worden de meeste van deze gedragseffecten waargenomen met fragmenten van het  $\beta$ -endorfine, zoals  $\gamma$ -endorfine,  $\alpha$ -endorfine en Met-enkephaline (Gispén, e.a., 1977; Bloom, e.a., 1976). Bovenstaande gedragseffecten van endorfine kunnen worden gecoupeerd met de morfine-antagonist naloxon.

Daarnaast hebben de endorfinen een invloed op het gedrag van de rat dat *niet* kan worden geblokkeerd met naloxon en derhalve niet gemedieerd wordt door opiaat-receptoren in de hersenen (De Wied,

e.a., 1978a). In vergelijking met de morfinomimetische werking komen deze gedragseffecten tot stand met relatief zeer lage doseringen. Subcutane toediening van  $\beta$ -endorfine vertraagde de uitblussing van actief vermijdingsgedrag van de rat. Dit effect werd in nog sterkere mate waargenomen met fragmenten van het  $\beta$ -endorfine zoals  $\alpha$ -endorfine en  $\beta$ -LPH 61-69. Het  $\gamma$ -endorfine echter bleek een tegengesteld effect te hebben. Dit peptide bevorderde de uitblussing van actief vermijdingsgedrag (De Wied, e.a., 1978a, 1978b.) Eenzelfde tegengestelde werking tussen  $\alpha$ -endorfine enerzijds en  $\gamma$ -endorfine anderzijds werd waargenomen in het passief vermijdingsgedrag.  $\alpha$ -Endorfine bleek het passieve vermijdingsgedrag te versterken, terwijl  $\gamma$ -endorfine dit gedrag juist verminderde. Zoals reeds opgemerkt, verdwijnen de morfinomimetische eigenschappen van de endorfinen na afsplitsing van het eindstandige aminozuur tyrosine. Door De Wied, e.a. (1978a) werd gevonden dat (des-tyrosine<sup>1</sup>)- $\gamma$ -endorfine (=DT $\gamma$ E) inderdaad geen morfinomimetische werking had, maar het actieve en passieve vermijdingsgedrag sterker beïnvloedde dan  $\gamma$ -endorfine. Het gedragspectrum van  $\gamma$ -endorfine en meer uitgesproken van DT $\gamma$ E vertoont sterke overeenkomst met dat van bekende neuroleptica zoals haloperidol (Haldol<sup>R</sup>). Deze peptiden veroorzaken echter geen sedatie en vermindering van de locomotoriek, zoals na haloperidol wordt gezien (De Wied, e.a., 1978a).

*(e) Klinisch onderzoek met endorfinen en opiaat-antagonisten*

Op grond van de bevindingen bij proefdieren is verondersteld, dat endorfinen betrokken zouden kunnen zijn bij de perceptie van normale en pathologische pijn en de regulatie en stabilisatie van neuropsychofysiologische functies bij de mens (Guillemin, 1977b; Von Knorring, e.a., 1978; Barchas, e.a., 1978). Daar opiaat-antagonisten de morfine-achtige effecten van de endorfinen blokkeren, is klinisch onderzoek gedaan met deze antagonisten. Hierbij werd uitgegaan van de veronderstelling, dat door het blokkeren van de werking van de endorfinen, hun fysiologische en pathofysiologische betekenis voor hersenfuncties aan het licht zou komen. Een overzicht zal gegeven worden van het humane onderzoek met respectievelijk opiaat-antagonisten, endorfinen en DT $\gamma$ E.

1. Naloxon en naltrexon. Bij vrijwilligers werd gevonden dat de experimenteel opgewekte ischaemische pijn door intraveneus toegediende naloxon versterkt werd (Buchsbaum, e.a., 1977). Deze bevinding kon echter door anderen niet bevestigd worden (El-Sobky, e.a., 1976; Grevert en Goldstein, 1977; 1978).

In drie dubbel-blind cross-over onderzoeken (Emrich, e.a., 1977; Watson, e.a., 1978; Akil, e.a., 1978b) werd, respectievelijk bij 20, 11 en 8 patiënten lijdende aan psychosen van het schizofrene type, naloxon intraveneus gegeven. In deze studies werd vastgesteld, dat bij 26 patiënten gemiddeld 2-7 uur na de injectie de psychotische verschijnselen, in casu de acustische hallucinaties, tijdelijk verminderden. In een enkel-blind onderzoek (Gunné, e.a., 1977) werd bij 4 van de 6 patiënten eenzelfde effect waargenomen.

In twee niet gecontroleerde studies bij respectievelijk 5 en 3 schizofrene patiënten (Mielke en Gallant, 1977; Gitlin en Rosenblatt, 1978) werd geen effect waargenomen van orale toediening van naltrexon (een andere opiaat antagonist) in een dosering van 250 mg c.q. 50-100 mg per dag. In vier gecontroleerde studies (Davis, e.a., 1977; Volavka, e.a., 1977; Janowsky, e.a., 1977; Hertz, e.a., 1978) met respectievelijk 14, 7, 8 en 20 patiënten lijdende aan schizofrene psychosen, werd geen klinisch waarneembaar effect gevonden. Een afname van manische symptomen werd in een dubbelblind gecontroleerde studie (Janowsky, e.a., 1978) aangetoond bij 12 patiënten, waarbij 20 mg naloxon per infuus in 20 minuten werd toegediend. Het maximale effect trad op 30 minuten na de infuus en duurde 70 minuten. In een pilot-studie bij 5 vitaal depressieve patiënten (Terenius, e.a., 1977) werd geen effect van naloxon op de depressieve symptomen gevonden.

Concluderend werd slechts in drie gecontroleerde klinische studies (Emrich, e.a., 1977; Watson, e.a., 1978; Akil, e.a., 1978) een gunstig effect van naloxon aangetoond, hetgeen bestond uit een tijdelijke vermindering tot verdwijnen van acustische hallucinaties. Ongeveer 30% van de tot nu toe met naloxon behandelde patiënten reageerden op de behandeling (Tabel 2).

2. Endorfinen. Door Terenius en Wahlström (1975) zijn bij de mens in de liquor twee endorfinefracties (fractie I en fractie II) gevonden, welke chemisch niet geheel identiek zijn aan de tot nu toe bekende endorfinen. Patiënten met chronische pijn hadden een verlaagd gehalte aan fractie I endorfine in vergelijking met dat van gezonde vrijwilligers (Terenius, 1978). Deze verlaging was vooral aanwezig bij patiënten lijdende aan organisch-neurologische pijn (Terenius, 1978; Almay, e.a., 1978). Subnormale gehalten aan fractie I endorfine zijn gerapporteerd bij patiënten met hoofdpijn (Terenius, 1978). Akil, e.a. (1978c; 1978d) toonden aan dat bij 8 patiënten lijdende aan chronische pijn, het gehalte aan Met-enkefaline in de ventriculaire liquor was verlaagd. Elektrische stereotactische stimulatie van de grijze stof rond de 4e ventrikel veroorzaakte een stijging van de Met-enkefaline liquorspiegel en een aanzienlijke reductie van de pijn. De op deze wijze veroorzaakte analgesie kon bij de meeste patiënten gedeeltelijk door naloxon worden geblokkeerd.

De gehalten aan endorfine-achtig materiaal in de liquor zijn eveneens bepaald bij 13 patiënten lijdende aan schizofrenie en lijdende aan manisch depressieve psychosen (Terenius, e.a., 1976, 1977; Lindström, e.a., 1978). Bij de schizofrene patiënten werd een verhoging aan fractie I endorfine in de liquor gevonden. Deze verhoging normaliseerde door behandeling met neuroleptica, wat resulteerde in een afname van psychotische symptomen. Bij de manische patiënten werd eveneens een verhoogde fractie I endorfine vastgesteld tijdens de manische fase. Een correlatie tussen fractie II endorfine en klinische symptomen kon niet worden aangetoond.

In een klinisch onderzoek zonder duidelijk omschreven protocol, werd  $\beta$ -endorfine in een totale dosering van 9 mg - verdeeld over

Tabel 2: Overzicht van de klinische onderzoeken met Naloxon

onderzoek	diagnose	aantal patiënten	neuroleptica medicatie	design	dosering Naloxon	resultaat duur	symptoom vermindering
Emrich 1977	schizo-frenie	20	— : 2 + : 18	dubbel-blind cross-over	4,0 mg i.v.	+ 12 2-7 uur	acustische hallucinaties
Watson 1978	schizo-frenie	11	— : 6 + : 5	9 dubbel-blind cross-over	10 mg i.v.	+ 6 4: 3-6 uur 2: tot 48 uur	acustische hallucinaties
Akil 1978	schizo-frenie	8	— : 4 + : 4	2 single-blind dubbel-blind	10 mg i.v.	+ 8 75-90 min.	acustische hallucinaties
Gunne 1976	schizo-frenie	6	+ : 6	cross-over single-blind	0,4 mg i.v.	+ 4 1-6 uur	acustische hallucinaties
Mielke 1977	schizo-frenie	5	— : 5	open	naltrexon 250 mg 9 dagen	—	—
Gitlin 1978	schizo-frenie	3	— : 1 + : 2	single-blind	naltrexon 50-100 mg 14 dagen	—	—
Davis 1977	schizo-frenie	14	— : 9 + : 5	dubbel-blind	0,4-10 mg i.v.	—	—
Volavka 1977	schizo-frenie	7	+ : 7	dubbel-blind	0,4 mg i.v.	—	—
Janowsky 1977	schizo-frenie	8	+ : 8	dubbel-blind cross-over	1,2 mg i.v.	—	—
Hertz 1978	schizo-frenie	20	— : 20	cross-over dubbel-blind	4,0 mg i.v.	—	—
Janowsky 1978	manisch syndroom	12	— : 3 + : 9	dubbel-blind cross-over	20 mg i.v. (per infuus)	+ 12 30-90 min.	manische symptomen
totaal	schizo-frenie	102				+ 30 ± 2-7 uur	acustische hallucinaties
	manisch syndroom	12				+ 12 ½-1½ uur	manische symptomen

vier dagen – intraveneus toegediend aan 5 patiënten lijdende aan schizofrene psychosen en aan 2 lijdende aan respectievelijk unipolaire en bipolaire depressies (Kline, e.a., 1977; Kline en Lehmann, 1978). De volgende psychotrope effecten werden waargenomen: enkele minuten na de injectie ontstond een activerend, anxiolytisch en antidepressief effect, dat 2 à 3 uur aanhield; 2 à 4 uur na de injectie trad een zekere mate van sufheid op; tenslotte was ongeveer 12 uur na de injectie met  $\beta$ -endorfine een therapeutisch effect waarneembaar, gekenmerkt door een vermindering van de depressieve c.q. psychotische verschijnselen en in duur variërend van 1 tot 10 dagen. De lange duur van het therapeutisch effect zou volgens Kline e.a. een gevolg kunnen zijn van het ontstaan van fragmenten van het  $\beta$ -endorfine.

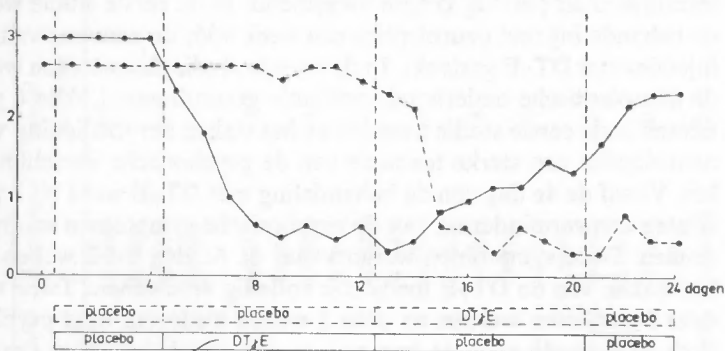
3. (Des-tyrosine<sup>1</sup>)- $\gamma$ -endorfine (DT $\gamma$ E). Gebaseerd op de waarneming dat de invloed van DT $\gamma$ E op het gedrag van ratten overeenkomsten vertoont met dat van neuroleptica zoals haloperidol, is verondersteld dat bij de mens een stoornis in de vorming van DT $\gamma$ E of een nauw verwant neuropeptide een pathogenetische factor is bij die psychopathologische verschijnselen, waarbij conventionele neuroleptica een gunstig effect hebben. Stoornissen in de fijne regulatie van het  $\beta$ -lipotropine-endorfine evenwicht zouden dan een belangrijke rol spelen in de pathogenese van de schizofrene psychosen (De Wied, e.a., 1978c; Van Ree en De Wied, 1979). Op grond van deze overwegingen werden in twee studies 14 patiënten, lijdende aan chronisch recidiverende schizofrene psychosen en geheel of gedeeltelijk resistent tegen behandeling met conventionele neuroleptica, behandeld met DT $\gamma$ E (Verhoeven, e.a., 1978, 1979; Van Ree, e.a., 1978c). Voordat met deze studies begonnen werd, is vastgesteld dat subchronische toediening van relatief hoge doseringen DT $\gamma$ E bij de rat geen aanleiding gaf tot toxische verschijnselen. In de eerste open pilot-studie werden 6 patiënten gedurende 7 dagen behandeld met DT $\gamma$ E, in een eenmalige dosering van 1 mg intramusculair per dag. In de tweede studie werd een dubbel-blind cross-over schema aangehouden waarin 6 patiënten gedurende 8 dagen 1 mg DT $\gamma$ E intramusculair per dag kregen toegediend. In de eerste studie werd de behandeling met neuroleptica een week vóór de aanvang van de injecties met DT $\gamma$ E gestaakt. In de tweede studie daarentegen werd de neuroleptische onderhoudsmedicatie gecontinueerd. Alle 6 patiënten in de eerste studie toonden na het staken der toediening van neuroleptica een sterke toename van de psychotische verschijnselen. Vanaf de 4e dag van de behandeling met DT $\gamma$ E werd bij 3 patiënten een vermindering van de psychotische symptomen waargenomen. Deze symptomen waren vanaf de 6e dag tot 3 weken na het staken van de DT $\gamma$ E medicatie volledig verdwenen. Twee van deze 3 patiënten werden na deze 3 weken wederom licht psychotisch. (De derde patiënte kon niet verder gevolgd worden omdat zij overgeplaatst was naar een ander psychiatrisch ziekenhuis). Tijdens de tweede behandeling van 4 dagen met DT $\gamma$ E verdwenen de lichte psychotische symptomen op de derde dag van de behandeling. Na het staken van deze behandeling bleven de symptomen ge-

durende 4 weken afwezig. De andere 3 patiënten vertoonden een duidelijke afname van de psychotische verschijnselen op dag 3 en 4 van de behandeling, maar daarna werden zij weer psychotisch, waarbij zich agitatie en agressiviteit voordeden. In de tweede studie werd vanaf de eerste dag van de behandeling met DT $\gamma$ E een progressieve vermindering van de psychotische verschijnselen waargenomen (Figuur 1). Vier van de zes patiënten werden 4-10 dagen na het staken van de medicatie wederom psychotisch, hoewel met beduidend minder ernstige symptomen als voor de behandeling met DT $\gamma$ E. De andere twee patiënten bleven zonder psychotische verschijnselen. Daarnaast werden volgens hetzelfde dubbel-blind cross-over schema nog twee patiënten met DT $\gamma$ E behandeld, die bij opname niet met neuroleptica werden behandeld. Bij beide patiënten was vanaf de derde dag van de behandeling een vermindering van de psychotische symptomen aanwezig. Vanaf de zesde dag waren en bleven zij gedurende langere tijd (enkele maanden) psychose-vrij. Bij alle patiënten werd een opmerkelijke verbetering van de emotionele responsiviteit geconstateerd. Bijwerkingen van extrapyramidale, cardiovasculaire of gastrointestinale aard werden niet waargenomen.

Deze resultaten maken de potentiële antipsychotische werking van DT $\gamma$ E waarschijnlijk. Bij alle patiënten verminderden of verdwenen de psychotische verschijnselen, hetzij voor korte tijd (2 à 3 dagen), hetzij voor langere tijd tot enkele weken na het staken van de behandeling met DT $\gamma$ E. Uit deze eerste gegevens bij de mens zou de conclusie kunnen worden getrokken dat aan de pathogenese van bepaalde types schizofrene psychosen een stoornis in het endorfine-evenwicht ten grondslag ligt.

*Figuur 1:* Het effect van DT $\gamma$ E op psychotische symptomen (wanen en hallucinaties) bij 6 schizofrene patiënten (dubbel-blind cross-over schema); de therapie met conventionele neuroleptica werd gehandhaafd; beide symptomen werden vastgelegd op een drie-punt scoringstabel

gemiddelde score



### Slotbeschouwingen

Tot voor kort ging men ervan uit dat hormonen uit de hypofyse al-

leen een perifere endocriene functie hadden. Gebleken is echter, dat verschillende hypofysaire hormonen en fragmenten ervan tevens een direct effect hebben op het centrale zenuwstelsel, hetgeen tot uiting komt in hun invloed op bepaalde gedragingen.

Neuropeptiden, afgeleid van ACTH, vasopressine en oxytocine, blijken een invloed te hebben op motivatie, leer- en geheugenstoornissen. ACTH fragmenten hebben een kortdurend effect en spelen waarschijnlijk een rol bij de attentie en motivatie, terwijl vasopressine fragmenten een langdurig effect hebben, met name op geheugenprocessen, hetgeen tot uiting komt in een bevordering van de consolidatie en de 'retrieval'. Oxytocine heeft juist een tegengestelde werking en kan dus beschouwd worden als een amnestische peptide. Daarnaast blijken vasopressine fragmenten het experimentele verslavingsgedrag bij de rat te verminderen. De klinische betekenis van deze neuropeptiden, afgeleid van ACTH en vasopressine, zou kunnen liggen enerzijds in de behandeling van die cerebrale stoornissen welke gepaard gaan met geheugenfunctiestoornissen, die mede het gevolg kunnen zijn van een afname van de functie van deze hormonale systemen, anderzijds in de bestrijding van verslaving aan heroïne en andere morfine-achtige stoffen.

Van de releasing en release-inhibiting factors is tot nu toe uitsluitend een therapeutisch effect waargenomen van TRH en PLG. TRH veroorzaakt een kortdurend, gering antidepressief effect. PLG vermindert enigszins de symptomen van patiënten met de ziekte van Parkinson en met depressie.

Sedert 1975 heeft zich door de ontdekking van de endorfinen, die misschien beschouwd kunnen worden als neurotransmitters of neuromodulators, een geheel nieuwe ontwikkeling voorgedaan op het gebied van de psychoneuroendocrinologie. Uit dierexperimenten is gebleken dat de endorfinen, naast hun morfinomimetische werking, een duidelijke invloed hebben op het gedrag, die al dan niet door opiaat receptoren wordt gemedieerd. Recent is uit de reeks der endorfinen de stof (des-tyrosine<sup>1</sup>)- $\gamma$ -endorfine ontwikkeld, die gebaseerd op de gelijkenis met haloperidol bij het proefdier – wellicht beschouwd kan worden als een endogeen voorkomende stof met antipsychotische eigenschappen. Een stoornis in de vorming van de verschillende endorfinen uit het lipotrope hormoon resulterend in hetzij een gebrek, hetzij een overmaat van één van de endorfinen, zou kunnen leiden tot die psychopathologische verschijnselen, welke waargenomen worden bij de schizofrene psychosen waarvan bekend is dat deze tot uiting komen in vele verschillende gedragpatronen. Uit het dierexperimenteel onderzoek bij de rat en de klinische resultaten met (des-tyrosine<sup>1</sup>)- $\gamma$ -endorfine bij de mens, zou geconcludeerd kunnen worden dat aan de pathogenese van de schizofrene psychosen een stoornis in het endorfine-evenwicht ten grondslag ligt. Deze gestoorde endorfine-balans zou kunnen leiden tot een functioneel tekort aan (des-tyrosine<sup>1</sup>)- $\gamma$ -endorfine of een nauw verwant neuropeptide.

Verder klinisch onderzoek zal moeten uitwijzen of de pathogenese van de schizofrene psychosen inderdaad berust op stoornissen van



het endorfine-evenwicht. Indien deze hypothese juist is, dan kan de schizofrene psychose beschouwd worden als een neuroendocriene ziekte en derhalve behandeld worden zoals andere hormonale ziektes, namelijk door substitutie.

## Literatuur

- Akil, H., S. J. Watson, Ph. A. Berger en J. D. Barchas (1978 a + b), *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, E. Costa en M. Trabucchi (Eds.), Raven Press, New York, 18, 125-137.
- Akil, H., D. E. Richardson, J. Hughes en J. D. Barchas (1978c), Enkephalin-Like Material Elevated in Ventricular Cerebrospinal Fluid of Pain Patients After Analgetic Focal Stimulation, *Science*, 201, 463-465.
- Akil, H., S. J. Watson, S. Sullivan en J. D. Barchas (1978d), Enkephalin-Like Material in Normal Human CSF: Measurement and Levels, *Life Sciences*, 23, 121-126.
- Almay, B. G. L., F. Johansson, L. Von Knorring, L. Terenius en A. Wahlström (1978), Endorphins in chronic pain: I. Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndromes, *Pain*, 5, 153-162.
- Barchas, J. D., H. Akil, G. R. Elliott, R. B. Holman en S. J. Watson (1978), Behavioral Neurochemistry: Neuroregulators and Behavioral States, *Science*, 200, 964-973.
- Benkert, O. (1975), Effects of hypothalamic releasing hormones in depression and sexual impotence, *Excerpta Medica International Congress Series*, 359, 663-671.
- Bisette, G., C. B. Nemeroff, P. T. Loosen, A. J. Prange, Jr., G. R. Breese en M. A. Lipton (1975), Comparison of the potency of TRH, ACTH 4-10 and related peptides to reverse pentobarbital-induced narcosis and hypothermia, In: *Hypothalamus and Endocrine Function*, F. Labrie, J. Meites en G. Pelletier (Eds.), Proceedings of the International Symposium on Hypothalamus and Endocrine Functions, Quebec City, Canada (September 1975), Plenum Press, New York, 1976, 478-479.
- Blake, D. R., M. J. Dodd en J. Grimley Evans (1978), Vasopressin in amnesia, *The Lancet*, 608.
- Bloom, F., D. Segal, N. Ling en R. Guillemin (1976), Endorphins: Profound Behavioral Effects in Rats Suggest New Etiological Factors in Mental Illness, *Science*, 194, 630-632.
- Bohus, B. en D. de Wied (1966), Inhibitory and Facilitatory Effect of Two Related Peptides on Extinction of Avoidance Behavior, *Science*, 153, 318-320.
- Bohus, B., R. Ader en D. de Wied (1972), Effects of Vasopressin on Active and Passive Avoidance Behavior, *Hormones and Behavior*, 3, 191-197.
- Bohus, B., H. H. L. Hendrickx, A. A. van Kolfsooten en T. G. Krediet (1975), Effect of ACTH 4-10 on Copulatory and Sexually Motivated Approach Behavior in the Male Rat, *Sexual Behavior: Pharmacology and Biochemistry*, M. Sandler en G. L. Gessa (Eds.), Raven Press, New York, 269-275.
- Bohus, B. (1977), Pituitary Neuropeptides, Emotional Behavior and Cardiac Responses, In: *Hypertension and Brain Mechanisms, Progress in Brain Research*, W. de Jong et al. (Eds.), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 47, 277-288.
- Bohus, B., I. Urban, Tj. B. van Wimersma Greidanus en D. de Wied (1978), Opposite effects of oxytocin and vasopressin on avoidance behaviour and hippocampal theta rhythm in the rat, *Neuropharmacology*, 17, 239-247.

## Neuropeptiden en hun potentiële klinische betekenis

- Bradbury, A. F., D. G. Smyth, C. R. Snell, N. J. M. Birdsall en E. C. Hulme (1976), C fragment of lipotropin has a high affinity for brain opiate receptors, *Nature*, 260, 793-795.
- Branconnier, R. J., J. O. Cole en G. Gardos (1978), ACTH 4-10 in the Amelioration of Neuropsychological Symptomatology Associated with Senile Organic Brain Syndrome, *Psychopharmacology Bulletin*, 14, 27-30.
- Bruni, J. F., D. Van Vugt, S. Marshall en J. Meites (1977), Effects of naloxone, morphine and methionine enkephalin en serum prolactin luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, thyroid stimulating hormone and growth hormone, *Life Sciences*, 21, 461-466.
- Buchsbaum, M. S., G. C. Davis en W. E. Bunney, Jr. (1977), Naloxone alters pain perception and somatosensory evoked potentials in normal subjects, *Nature*, 270, 620-622.
- Burg, W. van den, H. M. van Praag, E. R. H. Bos, D. A. Piers, A. K. van Zanten en H. Doorenbos (1975), Thyrotropin releasing hormone (TRH) as a possible quick-acting but shortlasting antidepressant, *Psychological Medicine*, 5, 404-412.
- Burg, W. van den, H. M. van Praag, E. R. H. Bos, D. A. Piers, A. K. van Zanten en H. Doorenbos (1976), TRH by slow, continuous infusion: an antidepressant?, *Psychological Medicine*, 6, 393-397.
- Cotzias, G. C., M. H. Van Woert en L. M. Schiffer (1967), Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism, *The New England Journal of Medicine*, 276, 374-379.
- Davis, G. C., W. E. Bunney, Jr., E. G. DeFraitte, J. E. Kleinman, D. P. van Kammen, R. M. Post en R. J. Wyatt (1977), Intravenous Naloxone Administration in Schizophrenia and Affective Illness, *Science*, 197, 74-76.
- Doering, G. H., B. C. McAdoo, H. C. Kraemer, H. K. H. Brodie, N. J. Dessert en D. A. Hamburg (1977), Psychological effects of gonadotropin-releasing hormone in the adult male, In: *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*, E. Usdin et al. (Eds.), Oxford University Press, New York, 267-275.
- Dornbush, R. L. en J. Volavka (1976), ACTH 4-10: a Study of Toxicological and Behavioral Effects in an Aging Sample, *Neuropsychobiology*, 2, 350-360.
- Eipper, B. A. en R. E. Mains (1978), Analysis of the Common Precursor to Corticotropin and Endorphin, *The Journal of Biological Chemistry*, 253, 5732-5744.
- El-Sobky, A., J. O. Dostrovsky en P. D. Wall (1976), Lack of effect of naloxone on pain perception in humans, *Nature*, 263, 783-784.
- Elmich, H. M., C. Cording, S. Pirée, A. Kölling, D. v. Zerssen en A. Herz (1977), Indication of an Antipsychotic Action of the Opiate Antagonist Naloxone, *Pharmakopsychiat.*, 10, 265-270.
- Fink, M. (1977), Hypothalamic peptides and brain function, In: *Neuroregulators and Psychiatric Disorders*, E. Usdin et al. (Eds.), Oxford University Press, New York, 296-298.
- Frederickson, R. C. A. (1977), Enkephalin pentapeptides - a review of current evidency for a physiological role in vertebrate neurotransmission, *Life Sciences*, 21, 23-36.
- Friedman, E., J. Friedman en S. Gershon (1973), Dopamine Synthesis: Stimulation by a Hypothalamic Factor, *Science*, 182, 831-832.
- Gaillard, A. W. K. en A. F. Sanders (1975), Some Effects of ACTH 4-10 on Performance during a Serial Reaction Task, *Psychopharmacologia*, 42, 201-208.
- Garrud, P., J. A. Gray en D. de Wied (1974), Pituitary-Adrenal Hormones

- and Extinction of Rewarded Behaviour in the Rat, *Physiology and Behavior*, 12, 109-119.
- Gispén, W. H., J. M. van Ree en D. de Wied (1977), Lipotropin and the central nervous system, *Int. Rev. Neurobiol.*, 209-250.
- Gitlin, M. en M. Rosenblatt (1978), Possible Withdrawal from Endogenous Opiates in Schizophrenics, *Am. J. Psychiatry*, 135, 377-378.
- Gold, Ph. W., F. K. Goodwin en V. I. Reus (1978), Vasopressin in affective illness, *The Lancet*, 1233-1235.
- Gordin, A., L. Eriksson, A. K. Blom, M. R. Taskinen en F. Fyhrquist (1978), Lack of Behavioural Effects Following Intraventricular Infusion of Somatostatin in the Conscious Goat, *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 9, 255-257.
- Grevert, P. en A. Goldstein (1977), Effects of naloxone on experimentally induced ischemic pain and on mood in human subjects, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74, 1291-1294.
- Grevert, P. en A. Goldstein (1978), Endorphins: Naloxone Fails to Alter Experimental Pain or Mood in Humans, *Science*, 199, 1093-1095.
- Guillemin, R., T. Vargo, J. Rossier, S. Minick, N. Ling, C. Rivier, W. Vale F. Bloom (1977),  $\beta$ -Endorphin and Adrenocorticotropin Are Secreted Concomitantly by the Pituitary Gland, *Science*, 197, 1367-1368.
- Guillemin, R. (1977a), Endorphins, brain peptides that act like opiates, *The New England Journal of Medicine*, 296, 226-228.
- Guillemin, R. (1977b), The Expanding Significance of Hypothalamic Peptides, or, Is Endocrinology a Branche of Neuroendocrinology?, *Recent Progress in Hormone Research*, 33, 1-28.
- Guillemin, R. (1978), Peptides in the Brain: The New Endocrinology of the Neuron, *Science*, 202, 390-402.
- Gunne, L.-M., L. Lindström en L. Terenius (1977), Naloxone-Induced Reversal of Schizophrenic Hallucinations, *J. Neural Transmission*, 40, 13-19.
- Hertz, A., J. Bläsig, H. M. Emrich, C. Cording, S. Pirée, A. Kölling en D. von Zerssen (1978), *Advances in biochemical Psychopharmacology*, E. Costa en M. Trabucchi (Eds.), Raven Press, New York, 18, 333-339.
- Hughes, J., T. W. Smith, H. W. Kosterlitz, L. A. Fothergill, B. A. Morgan en H. R. Morris (1975), Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity, *Nature*, 258, 577-579.
- Jacquet, Y. F. en N. Marks (1976), The C-fragment of  $\beta$ -Lipotropin: An Endogenous Neuroleptic or Antipsychotogen?, *Science*, 194, 632-634.
- Jacquet, Y. F. (1978), Opiate Effects After Adrenocorticotropin or  $\beta$ -Endorphin Injection in the Periaqueductal Gray Matter of Rats, *Science*, 201, 1032-1034.
- Janowsky, D. S., D. S. Segal, F. Bloom, A. Abrams en R. Guillemin (1977), Lack of Effect of Naloxone on Schizophrenic Symptoms, *Am. J. Psychiatry*, 134, 926-927.
- Janowsky, D., L. Judd, L. Huey, N. Roitman, D. Parker en D. Segal (1978), Naloxone effects on manic symptoms and growth-hormone levels, *The Lancet*, 320.
- Jeffcoate, W. J., L. McLoughlin, J. Hope, L. H. Rees, S. J. Ratter en P. J. Lowry (1978),  $\beta$ -Endorphin in human cerebrospinal fluid, *The Lancet*, 119-121.
- Kastin, A. J., D. S. Schalch, R. H. Ehrensing en M. S. Anderson (1972), Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone, *The Lancet*, 740-742.
- Kastin, A. J., A. Barbeau, N. P. Plotnikoff, A. V. Schally en R. H. Ehrensing (1977), MIF-I: Actions in Man, In: *Clinical Neuroendocrinology*,

*Neuropeptiden en hun potentiële klinische betekenis*

- L. Martin en G. M. Besser (Eds.), Academic Press, New York, 393-399.
- Kline, N. S., C. H. Li, H. E. Lehmann, A. Lajtha, E. Laski en T. Cooper (1977),  $\beta$ -Endorphin-Induced Changes in Schizophrenic and Depressed Patients, *Arch. Gen. Psychiatry*, 34, 1111-1113.
- Kline, N. S. en H. E. Lehmann (1978), Clinical Observations with Beta-Endorphin Injections, *Psychopharmacology Bulletin*, 14, 12-13.
- Knorrning, L. von, B. G. L. Almay, F. Johansson en L. Terenius (1978), Pain perception and endorphin levels in cerebrospinal fluid, *Pain*, 5, 359-365.
- Krivoy, W. A., E. Zimmerman en S. Lande (1974), Facilitation of development of resistance to morphine analgesia by desglycinamide<sup>9</sup>-lysine vasopressin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 1852-1856.
- LaBoeuf, A., J. Lodge en P. G. Eames (1978), Vasopressin and Memory in Korsakoff Syndrome, *The Lancet*, 1370.
- Lande, S., J. B. Flexner en L. B. Flexner (1972), Effect of corticotropin and desglycinamide<sup>9</sup>-lysine vasopressin on suppression of memory by puromycin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 69, 558-560.
- Legros, J. J., P. Gilot, X. Seron, J. Claessens, A. Adam, J. W. Moeglen, A. Audibert en P. Berchier (1978), Influence of vasopressin on learning and memory, *The Lancet*, 41.
- Li, C. H. (1964), Lipotropin, a New Active Peptide from Pituitary Glands, *Nature*, 201, 924.
- Lien, E. L., R. L. Fenichel, V. Garsky, D. Sarantakis en N. H. Grant (1976), Enkephalin-stimulated prolactin release, *Life Sciences*, 19, 837-840.
- Lien, E. L., D. E. Clark en W. H. McGregor (1978), Stimulation of growth hormone and prolactin release by a potent enkephalin analog, *Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Febs Letters*, 88, 208-210.
- Lindström, L. H., E. Widerlöv, L.-M. Gunne, A. Wahlström en L. Terenius (1978), Endorphins in human cerebrospinal fluid: Clinical correlations to some psychotic states, *Acta psychiat. scand.*, 57, 153-164.
- Mains, R. E., B. A. Eipper en N. Ling (1977), Common precursor to corticotropin and endorphins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74, 3014-3018.
- McAdoo, B. C., C. H. Doering, H. C. Kraemer, N. Dessert, H. K. H. Brodie en D. A. Hamburg (1978), A Study of the Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone on Human Mood and Behavior, *Psychosomatic Medicine*, 40, 199-209.
- Meltzer, H. Y., R. J. Miller, R. G. Fessler, M. Simonovic en V. S. Fang (1978), Effects of enkephalin analogues on prolactin release in the rat, *Life Sciences*, 22, 1931-1938.
- Mielke, D. H. en D. M. Gallant (1977), An Oral Opiate Antagonist in Chronic Schizophrenia: A Pilot Study, *Am. J. Psychiatry*, 134, 1430-1431.
- Miller, L. H., S. C. Fisher, G. A. Groves, M. E. Rudrauff en A. J. Kastin (1977), MSH/ACTH 4-10 Influences on the CAR in Human Subjects: A Negative Finding, *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 7, 417-419.
- Moss, R. L., S. M. McCann en C. A. Dudley (1975), Releasing factors and sexual behavior, In: *Hormones, Homeostasis and the Brain*, W. N. Gispen, Tj. B. van Wimersma Greidanus, B. Bohus en D. de Wied (Eds.), *Progress in Brain Research*, Elsevier, Amsterdam, 42, 37-46.
- Oliveros, J. C., M. K. Jandali, M. Timsit-Berthier, R. Remy, A. Benghezal, A. Audibert en J. M. Moeglen (1978), Vasopressin in amnesia, *The Lancet*, 42.
- Prange, A. J., I. C. Wilson, A. M. Rabon en M. A. Lipton (1969), Enhancement of Imipramine Antidepressant Activity by Thyroid Hormone,

*Amer. J. Psychiat.* 126, 457-469.

- Prange, A. J., I. C. Wilson, A. Knox, T. K. McClane en M. A. Lipton (1970), Enhancement of Imipramine by Thyroid Stimulating Hormone: Clinical and Theoretical Implications, *Amer. J. Psychiat.* 127, 191-199.
- Prange, A. J., Jr., P. P. Lara, I. C. Wilson, L. B. Alltop en G. R. Breese (1972), Effects of thyrotropin-releasing hormone in depression, *The Lancet*, 999-1002.
- Prange, A. J., Jr., C. B. Nemeroff, M. A. Lipton, G. R. Breese en I. C. Wilson (1978a), Peptides and the central nervous system, In: *Handbook of Psychopharmacology*, L. Iversen, S. Iversen en S. Snyder (Eds.), Biology of Mood and Antianxiety Drugs, 13, 1-107.
- Prange, A. J., e.a., (1978b), Behavioral Effects of Hypothalamic Peptides, In: *Centrally Acting Peptides*, J. Hughes (Ed.), The MacMillan Press, LTD., 103.
- Rapoport, J. L., P. O. Quinn, A. P. Copeland en C. Burg (1976), ACTH 4-10: Cognitive and Behavioral Effects in Hyperactive Learning-Disabled Children, *Neuropsychobiology*, 2, 291-296.
- Ree, J. M. van, en D. de Wied (1976), Prolyl-Leucyl-Glycinamide (PLG) Facilitates Morphine Dependence, *Life Sciences*, 19, 1331-1340.
- Ree, J. M. van, D. de Wied, A. F. Bradbury, E. C. Hulme, D. G. Smyth en C. R. Snell (1976), Induction of tolerance to the analgetic action of lipotropin C-Fragment, *Nature*, 264, 792-794.
- Ree, J. M. van, en D. de Wied (1977a), Modulation of heroin self-administration by neurohypophyseal principles, *European J. Pharmacol.* 43, 199-202.
- Ree, J. M. van, en D. de Wied (1977b), Heroin self-administration is under control of vasopressin, *Life Sciences*, 21, 315-320.
- Ree, J. M. van, B. Bohus, D. H. G. Versteeg en D. de Wied (1978a), Neurohypophyseal principles and memory processes, *Biochem. Pharmacol.*, 27, 1793-1800.
- Ree, J. M. van, D. M. Dorsa en F. C. Colpaert (1978b), Neuropeptides and drug dependence, In: *Characteristics and Function of Opioids*, J. M. van Ree en L. Terenius (Eds.), Elsevier/Noord-Holland, Amsterdam, 1-13.
- Ree, J. M. van, W. M. A. Verhoeven, H. M. van Praag en D. de Wied (1978c), Antipsychotic Action of (Des-Tyr<sup>1</sup>)- $\gamma$ -Endorphin ( $\beta$ LPA<sub>62-77</sub>), In: *Characteristics and Function of Opioids*, J. M. van Ree en L. Terenius (Eds.), Elsevier/Noord-Holland, Amsterdam, 181-185.
- Ree, J. M. van, en D. de Wied (1979), Endorfinen en hun betekenis voor de psychopathologie, *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, in press.
- Riezen, H. van, H. Rigter en D. de Wied (1977), Possible Significance of ACTH Fragments for Human Mental Performance, *Behavioral Biology*, 20, 311-324.
- Rigter, H., H. van Riezen en D. de Wied (1974), The Effects of ACTH- and Vasopressin-Analogues on CO<sub>2</sub>-induced Retrograde Amnesia in Rats, *Physiology and Behavior*, 13, 381-388.
- Roberts, J. L. en E. Herbert (1977), Characterization of a common precursor to corticotropin: Cell-free synthesis of the precursor and identification of corticotropin peptides in the molecule, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74, 4826-4830.
- Sandman, C. A., J. George, T. R. McCanne, J. D. Nolan, J. Kaswan en A. J. Kastin (1977), MSH/ACTH 4-10 Influences Behavioral and Physiological Measures of Attention, *JCE & M*, 44, 884-891.
- Sannita, W. G., P. Irwin en M. Fink (1976), EEG and Task Performance after ACTH 4-10 in Man, *Neuropsychobiology*, 2, 283-290.
- Segal, D. S., R. G. Browne, F. Bloom, N. Ling en R. Guillemin (1977),

## Neuropeptiden en hun potentiële klinische betekenis

- $\beta$ -Endorphin: Endogenous Opiate or Neuroleptic?, *Science*, 198, 411-414.
- Simon, E. J. (1977), Opiate receptors in the central nervous system, In: *Current Developments in Psychopharmacology*, Spectrum Publications, Inc., 4, 34-69.
- Simon, E. J. en J. M. Hiller (1978), The opiate receptors, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 18, 371-394.
- Small, J. G., I. F. Small, V. Milstein en D. A. Dian (1977), Effects of ACTH 4-10 on ECT-induced memory dysfunctions, *Acta Psychiat. scand.*, 55, 241-250.
- Snyder, S. H. en R. Simantov (1977), The opiate receptor and opioid peptides, *J. Neurochem.*, 28, 13-20.
- Snyder, S. H. (1977), Opiate Receptors and Internal Opiates, *Scientific American*, 44-56.
- Snyder, S. H. (1978), The Opiate Receptor and Morphine-Like Peptides in the Brain, *Amer. J. Psychiat.* 135, 645-652.
- Terenius, L. en A. Wahlström (1975), Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF, *Life Sciences*, 16, 1759-1764.
- Terenius, L., A. Wahlström, L. Lindström en E. Widerlöv (1976), Increased CSF levels of endorphines in chronic psychosis, *Neuroscience Letters*, 3, 157-162.
- Terenius, L., A. Wahlström en H. Agren (1977), Naloxone (Narcan<sup>R</sup>) Treatment in Depression: Clinical Observations and Effects on CSF Endorphins and Monoamine Metabolites, *Psychopharmacology*, 54, 31-33.
- Terenius, L. (1978), The Implications of Endorphins in Pathological States, In: *Characteristics and Function of Opioids*, J. M. van Ree en L. Terenius (Eds.), Elsevier/Noord-Holland, Amsterdam, 153-159.
- Urban, I. (1977), Electrophysiological Correlates of Behaviorally Active Neuropeptides: Influence on Hippocampal Theta Rhythm and Paradoxical Sleep, *Proefschrift, Rijksuniversiteit Utrecht*.
- Verhoeven, W. M. A., H. M. van Praag, P. A. Botter, A. Sunier, J. M. van Ree en D. de Wied (1978), (Des-Tyr<sup>1</sup>)- $\gamma$ -Endorphin in Schizophrenia, *The Lancet*, 1046-1047.
- Verhoeven, W. M. A., H. M. van Praag, J. M. van Ree en D. de Wied (1979), Improvement of Schizophrenic Patients by Treatment with (Des-Tyr<sup>1</sup>)- $\gamma$ -Endorphin (DT $\gamma$ E), geaccepteerd voor publikatie in *Archives of General Psychiatry*.
- Versteeg, D. H. G. en R. J. Wurtman (1976), Synthesis and release of monoamine neurotransmitters: Regulatory mechanisms, In: *Molecular and Functional Neurobiology*, W. H. Gispen (Ed.), Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, 201-221.
- Vis-Melsen, M. J. E. van der, en J. D. Wiener (1972), Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone, *The Lancet*, 1415.
- Volavka, J., A. Mallya, S. Baig en J. Perez-Cruet (1977), Naloxone in Chronic Schizophrenia, *Science*, 196, 1227-1228.
- Watson, S. J., Ph. A. Berger, H. Akil, M. J. Mills en J. D. Barchas (1978), Effects of Naloxone on Schizophrenia: Reduction in Hallucinations in a Subpopulation of Subjects, *Science*, 201, 73-76.
- Wied, D. de (1971), Long term effect of vasopressin on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats, *Nature*, 232, 58-60.
- Wied, D. de, H. M. Greven, S. Lande en A. Witter (1972), Dissociation of the behavioural and endocrine effects of lysine vasopressin by tryptic digestion, *Brit. J. Pharmacol.*, 45, 118-122.
- Wied, D. de, A. Witter en H. M. Greven (1975a), Behaviourally Active ACTH Analogues, *Biochemical Pharmacology*, 24, 1463-1468.

- Wied, D. de, B. Bohus en Tj. B. van Wimersma Greidanus (1975b), Memory deficit in rats with hereditary diabetes insipidus, *Brain Research*, 85, 152-156.
- Wied, D. de, B. Bohus, W. H. Gispen, I. Urban en Tj. B. van Wimersma Greidanus (1976a), Hormonal Influences on Motivational, Learning, and Memory Processes, In: *Hormones, Behavior, and Psychopathology*, E. J. Sachar (Ed.), Raven Press, New York, 1-14.
- Wied, D. de, Tj. B. van Wimersma Greidanus, B. Bohus, I. Urban en W. H. Gispen (1976b), Vasopressin and Memory Consolidation, In: *Perspectives in Brain Research, Progress in Brain Research*, M. A. Corner en D. F. Swaab (Eds.), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 181-194.
- Wied, D. de en W. H. Gispen (1976c), Impaired development of tolerance morphine analgesia in rats with hereditary diabetes insipidus, *Psychopharmacologia*, 46, 27-29.
- Wied, D. de (1977a), Behavioral effects of neuropeptides related to ACTH, MSH, and  $\beta$ LPH, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 297, 263-274.
- Wied, D. de (1977b), Behavioral effects of pituitary peptides, *Acta Physiol. Pol.*, 28, 77-91.
- Wied, D. de (1977c), Peptides and behavior, *Life Sciences*, 20, 195-204.
- Wied, D. de (1977d), Neuropeptiden en geheugen, In: *Verslag van de gewone vergadering der Afd. Natuurkunde, Koninkl. Nederl. Akademie van Wetenschappen, Amsterdam*, 86, 54-59.
- Wied, D. de, B. Bohus, J. M. van Ree en I. Urban (1978a), Behavioral and electrophysiological effects of peptides related to lipotropin ( $\beta$ LPH), *J. Pharmacol. Exper. Therapeut.*, 204, 570-580.
- Wied, D. de, B. Bohus, J. M. van Ree, G. L. Kovács en H. M. Greven (1978b), Neuroleptic-like activity of (Des-Tyr<sup>1</sup>)- $\gamma$ -endorphin in rats, *The Lancet*, 1046.
- Wied, D. de, G. L. Kovács, B. Bohus, J. M. van Ree en H. M. Greven (1978c), Neuroleptic activity of the neuropeptide  $\beta$ -LPH 62-77 ((Des-Tyr<sup>1</sup>)- $\gamma$ -endorphin; DT $\gamma$ E), *European Journal of Pharmacology*, 49, 427-436.
- Will, J. C., F. S. Abuzzahab, Sr. en R. L. Zimmerman (1978), The Effects of ACTH 4-10 versus Placebo in the Memory of Symptomatic Geriatric Volunteers, *Psychopharmacology Bulletin*, 14, 25-26.
- Wimersma Greidanus, Tj. B. van, J. Dogterom en D. de Wied (1975), Intraventricular administration of anti-vasopressin serum inhibits memory consolidation in rats, *Life Sciences*, 16, 637-643.
- Wimersma Greidanus, Tj. B. van en D. de Wied (1976), Modulation of Passive-Avoidance Behavior of Rats by Intracerebroventricular Administration of Antivasopressin Serum, *Behavioral Biology*, 18, 325-333.
- Wimersma Greidanus, Tj. B. van (1977), Effects of MSH and Related Peptides on Avoidance Behavior in Rats, *Front. Hormone Res.*, 4, 129-139.
- Wimersma Greidanus, Tj. B. van, L. H. Rees, A. P. Scott, P. J. Lowry en D. de Wied (1977), ACTH Release during Passive Avoidance Behavior, *Brain Research Bulletin*, 2, 101-104.
- Wimersma Greidanus, Tj. B. van en D. de Wied (1977), The Physiology of the Neurohypophysial System and its Relation to Memory Processes, In: *Biochemical Correlates of Brain Structure and Function*, A. N. Davison (Ed.), Academic Press, London, 215-248.