

ONTREGELING VAN MOLECULAIR GEDRAG

RECENTE ONTWIKKELINGEN BINNEN DE
NEUROPSYCHOFARMACOLOGIE

DR.J.BRUIVELS

ONTREGELING VAN MOLECULAIR GEDRAG
Recente ontwikkelingen binnen de
neuropsychofarmacologie

REDE

uitgesproken bij de aanvaarding van het bijzondere
lectoraat in de moleculaire farmacologie van
biogene aminen, vanwege de Stichting Fonds
Medische Faculteit Rotterdam gevestigd bij
de Erasmus Universiteit te Rotterdam

op woensdag 2 oktober 1974

door

Dr. J. Bruinvels

Dames en Heren,

Bij het bezoek van Telemachus aan Menelaus, beschreven in Homerus' *Odyssee*, voegde Helena een farmacon toe aan de wijn die zij hen opdiende. Dit farmacon bezat de eigenschap om "smart en toorn te ontkrachten en alle pijnlijke herinneringen uit te bannen. Niemand die dit, opgelost in wijn, dronk vergoot die dag een enkele traan, zelfs niet voor de dood van zijn moeder en vader of wanneer men zijn broer of eigen zoon voor zijn ogen met het zwaard zou doorsteken". Helena had dit farmacon gekregen van Polydamna, de vrouw van Thon die regeerde in Thebe in Egypte.

Velen hebben getracht na te gaan wat dit farmacon geweest kon zijn. In 1803 opperde Virey in een artikel in het *Bulletin of Pharmacy* dat Homerus' farmacon "nepenthes" (= zonder leed) *Cannabis indica* zou zijn. Daarentegen stelde Lewin in 1924 dat de eigenschappen van dit "nepenthes" overeenstemmen met die van morfine. Het is echter niet waarschijnlijk dat het *Cannabis* geweest zou zijn, daar dit pas in de 10e eeuw in Egypte bekendheid kreeg onder de naam Hashish.

Voordien was het vooral in India in gebruik. Rond het jaar 2000 voor onze jaartelling werd *Cannabis* reeds vermeld onder de naam "banghū" als heilig gras in de Atharva Veda. Vanuit India verspreidde het zich via Perzië en Assyrië naar het Midden Oosten.

De verhalen over het gebruik van hashish bereikten Europa na terugkomst van de geleerden welke Napoleon op zijn tocht naar Egypte in 1798 hadden vergezeld. De Arabische legenden droegen het hunne bij tot de fantastische reputatië van hashish. Zo ook het verhaal van de Oude man in de bergen: Hassan, een Libanese prins, zocht de sterkste jonge mannen uit zijn gebied uit om op barbaarse wijze zijn tegenstanders uit de weg te ruimen. Indien zij blindelings zijn orders opvolgden, zouden zij zich verzekeren van een plaats in het paradijs. Een voorschot op dit paradijselijk leven kregen zij, nadat zij hun opdrachten hadden uitgevoerd. Zij kregen dan een drank te drinken waardoor zij in slaap vielen. Vervolgens werden zij naar het door Hassan aangelegde aardse paradijs gebracht, waar schone jonge vrouwen op

hen wachtten om met hen de liefde te bedrijven. Deze drank zou uit hashish bereid zijn. In deze napoleontische tijd was de psychiater Esquirol hoofd van een psychiatrisch instituut in Parijs. Esquirol voerde in die tijd een nieuwe therapie voor zijn welgestelde patienten, nl. het maken van reizen onder toezicht van één van zijn assistenten op kosten van de patient. Jacques-Joseph Moreau maakte op deze wijze een reis van drie jaar naar het Midden Oosten met één van de patienten van Esquirol. Op deze reis kwam Moreau, ook wel bekend onder de naam Moreau de Tours, in aanraking met het gebruik van hashish. Na zijn terugkomst in Parijs begon hij een onderzoek naar de effecten van hashish om op deze wijze meer inzicht te verkrijgen in psychotisch gedrag. Hiertoe werden de ervaringen van diegene die hashish had gebruikt nauwkeurig opgeschreven, alsmede die van een waarnemer die de hashish-gebruiker observeerde. Behalve Moreau zelf, gebruikten anderen eveneens hashish onder zijn toezicht. Hieronder bevonden zich naast een aantal collegae, ook een aantal bekende schrijvers uit die tijd zoals Honoré de Balzac, Alexandre Dumas, Charles Baudelaire en Théophile Gautier. De laatste twee hebben hun ervaringen beschreven in respectievelijk "Les Paradis Artificiels" en "Le Club des Hachichins". In 1845 verscheen van de hand van Moreau het boek "Du Hachisch et de l'Aliénation Mentale, Etudes Psychologiques" of wel Hashish en Geestesziekten, Psychologische Studies. Het belangrijkste doel van dit onderzoek was parallellen te vinden tussen de effecten van hashish-intoxicatie en symptomen bij geestesstoornissen. Moreau gebruikte hashish-intoxicatie als model voor psychotisch gedrag. Zijn werk is later in de vergetelheid geraakt, doch in de afgelopen jaren is het weer in de belangstelling gekomen door de uitgebreidheid van zijn onderzoek en de nog steeds juiste weergave van de door hashish veroorzaakte effecten.

In het begin van de 20e eeuw werden een aantal hallucinogenen uit planten geïsoleerd, waaronder het mescaline uit de cactus *Anhalonium Lewinii*. De benaming van deze cactus was een eerbetoon aan één van de meest interessante psychofarmacologen uit het eind van de negentiende en het begin van de twintigste eeuw, Louis Lewin. Evenals Moreau hield deze zich bezig met het bestuderen van de werking van hallucinogenen, door Lewin *fantastica* genoemd, en de mogelijke relatie met endogene psychosen. Voor zover bekend was hij de eerste die veronderstelde dat een endogene psychose veroorzaakt kan worden door de productie van een hallucinogene substantie in het lichaam van

de patient. Het zal dan ook geen verwondering wekken dat hij weinig enthousiast was over de theoriën van zijn tijdgenoot Sigmund Freud die hij "Joseph der Traumdeutner", Jozef de droomuitlegger, noemde.

Pas na de ontdekking van Hoffmann, in 1943, dat zeer kleine hoeveelheden van het LSD psychotisch gedrag konden opwekken, kwam de mogelijke relatie tussen de door psychotomimetica geïnduceerde psychose en de endogene psychose in schizofrene patienten weer in de belangstelling. De verwantschap tussen de moleculstructuur van LSD en die van serotonine, ook wel 5-hydroxytryptamine of 5-HT genoemd, en de antiserotonergische eigenschappen van LSD deden *Woolley* en *Shaw* in 1954 veronderstellen dat het ontbreken van serotonine in de hersenen van belang zou zijn in schizofrenie.

Enige jaren geleden zijn een aantal hallucinogene substanties uit planten geïsoleerd en geïdentificeerd. Van deze planten was bekend dat zij door bepaalde Indianenstammen in Mexico en Zuid-Amerika gebruikt werden om extatisch gedrag op te wekken. Deze planten bleken derivaten van tryptamine te bevatten zoals N,N-dimethyltryptamine en 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine welke een sterk hallucinogene werking bezitten. De structurele verwantschap van deze gemethyleerde verbindingen van tryptamine met serotonine is opvallend. Daarom werd de mogelijkheid van een foutief metabolisme van serotonine, waarbij dergelijke gemethyleerde producten kunnen ontstaan, opnieuw in overweging genomen. Dat een foutieve methylering van neurotransmitters zou kunnen leiden tot de vorming van hallucinogenen, was reeds in 1952 door *Harley-Mason*, *Osmond* en *Smythies* gepostuleerd naar aanleiding van de structurele overeenkomst tussen mescaline en adrenaline, een hormoon dat door het bijniemerg wordt geproduceerd. Deze hypothese heeft zijn bekendheid gekregen als "transmethyleringshypothese". Hierbij werd gesteld dat bij schizofrenie een transmethyleringsfout optreedt, zodat monoaminergische neurotransmitters gemethyleerd worden tot psychotomimetische producten. Klinische indicaties voor een foutieve transmethylering van monoaminergische neurotransmitters in schizofrenie zijn voortgekomen uit onderzoeken waarbij aan schizofrene patienten methionine in combinatie met een remmer van het enzym monoamino-oxydase werd gegeven. Toediening van deze combinatie bleek een acute psychose in schizofrene patienten te induceren. Daar één van de belangrijke eigenschappen van methionine is: het overdragen van een methylgroep aan andere in het lichaam voorkomende substanties, waren deze onderzoeken een duidelijke aanwijzing voor de transmethyleringshypothese. Het feit dat methionine in combinatie met een

remmer van monoamino-oxydase gegeven moest worden om een acute psychose te induceren, maakt een rol van monoaminergische neurotransmitters in deze aannemelijk. Dus zowel transmethylering als monoaminen zijn mogelijk betrokken bij schizofrenie. Hierbij moet echter worden aangetekend, dat resultaten van een dergelijk onderzoek bij gezonde proefpersonen niet bekend zijn.

Het naarstig zoeken naar specifieke enzymen in hersenweefsel, die serotonine of tryptamine kunnen methyleren, is momenteel in volle gang. Uit zeer recente mededelingen in de literatuur, blijken gemethyleerde tryptamine-derivaten inderdaad gevormd te worden indien tryptamine met hersenweefsel geïncubeerd wordt in aanwezigheid van een methyl donor. De zeer geringe hoeveelheden welke van dergelijke stoffen nodig zijn om een psychotomimetische werking uit te oefenen, voor LSD is dat 0.0001 g p.o., kunnen het aantonen van eventueel endogeen gevormde psychotomimetica in lichaamsvloeistoffen bijzonder bemoeilijken. Mogelijk is dit één van de redenen dat er men tot nog toe in geslaagd is de aanwezigheid van een dergelijke substantie op betrouwbare wijze aan te tonen. Wel heeft men geconstateerd dat tijdens psychosen de uitscheiding van tryptamine sterk verhoogd is. Het lijkt derhalve aannemelijk dat gemethyleerde tryptamine-derivaten gevormd kunnen worden.

Alvorens nu verder te gaan met het bespreken van recente ontwikkelingen welke opheldering zouden kunnen geven over het foutief functioneren van bepaalde hersengebieden in schizofrenie, is het van belang eerst iets te weten over de wijze waarop informatie-overdracht in het centraal zenuwstelsel plaats vindt. Hoe de informatie uit onze omgeving, die ons via de zintuigen bereikt verwerkt wordt, zodat wij die werkelijkheid waarnemen en er adequaat op reageren, is niet bekend. Wel is bekend, dat in het C.Z.S. informatie overdracht slechts op één wijze kan plaatsvinden, n.l. via prikkelgeleiding in zenuwbanen. Iedere zenuwbaan bestaat uit een reeks van zenuwcellen met korte uitlopers, dendrieten genoemd, die de prikkels naar de cel toe geleiden en lange uitlopers, axonen, die de prikkel van de cel af leiden. De overdracht van de prikkel van de ene zenuwcel op de andere vindt plaats aan het uiteinde van het axon. Dit zenuwuiteinde ligt

in de directe nabijheid van een dendriet van een andere zenuwcel of in de nabijheid van deze zenuwcel zelf. De structuur waar het zenuwuiteinde de prikkeloverdracht verzorgt op de volgende zenuwcel noemt men synaps. Iedere prikkel die een zenuwcel bereikt wordt naar het uiteinde van het axon geleid waar een substantie, neurotransmitter genaamd, wordt afgegeven in de ruimte tussen axonuiteinde en de te prikkelen zenuwcel, de synaptische spleet. De afgegeven neurotransmitter veroorzaakt dan een prikkel op de volgende zenuwcel door een interactie met een bepaalde structuur van het membraan die men receptor noemt. Indien een zenuwbaan foutief functioneert zou men dit dus moeten kunnen vaststellen door een verhoogde of verminderde afgifte van de neurotransmitter. Neurotransmitters welke momenteel bekend zijn in de hersenen zijn acetylcholine, noradrenaline, dopamine, serotonine en GABA. De loop van de verschillende zenuwbanen in de hersenen kan men voor die welke noradrenaline, dopamine of serotonine als neurotransmitter bevatten zichtbaar maken met behulp van histofluorescentie. Hierbij wordt een schijfje hersenweefsel behandeld met formaldehyde, waardoor de drie genoemde monoaminen worden omgezet in fluorescerende verbindingen. Daar deze drie monoaminen op verschillende wijze fluoresceren is men in staat de bijbehorende zenuwbanen neuroanatomisch te localiseren. Het in kaart brengen van deze banen in rattenhersenen is te danken aan een groep Zweedse onderzoekers, waaronder *Dahlström, Fuxe en Ungerstedt*. Hierdoor heeft men thans de mogelijkheid deze banen selectief electrisch te stimuleren, te ledereen of met behulp van een micro-injectie techniek neurotransmitters, ter plaatse waar de axonen eindigen, toe te dienen. Op deze wijze kan men de relatie tussen bepaalde structuren in de hersenen en de hierbij behorende transmitter enerzijds en gedragseffecten of via de hersenen gereguleerde perifere effecten, zoals die op hart en bloedvaten, anderzijds bestuderen.

Na deze korte uiteenzetting zou ik thans de draad met betrekking tot de schizofrenie weer willen opvatten. Naast de door hashish en LSD geïnduceerde psychosen en hun mogelijke relatie tot schizofrenie, heeft gedurende de laatste tien jaren een nieuwe psychose zijn intrede gedaan nl. die veroorzaakt door toediening van amfetamine. Uit klinische rapporten bleek dat de door amfetamine geïnduceerde psychose zoveel overeenkomst

vertoonde met een bepaalde vorm van schizofrenie, de paranoïede schizofrenie, dat foutieve diagnoses werden gesteld. Zowel het amfetamine misbruik alsmede het verkrijgen van inzicht in de mogelijke oorzaken van schizofrenie, had vele wetenschappelijke publicaties tot gevolg. Toediening van amfetamine aan ratten bleek een stereotiep gedrag tot gevolg te hebben. Dit stereotiep gedrag bestond uit snuffelen, likken of knagen op nagenoeg dezelfde plaats in de kooi gedurende enige uren. Een soortgelijk gedrag werd eveneens waargenomen na toediening van amfetamine bij andere diersoorten zoals katten en apen. Bij de mens komt dit stereotiep gedrag eveneens voor door het telkens herhalen van dezelfde handelingen zoals: op voorwerpen bijten, haren kammen, nagels vijlen, het herhaaldelijk uit elkaar en in elkaar zetten van klokken, baden en het urenlang herhalen van dezelfde woorden of zinnen. Uit dierexperimenteel onderzoek bleek dat de werking van amfetamine berust op het vrijmaken van dopamine en noradrenaline uit zenuwuiteinden. Toediening van diethylthiocarbamaat, het werkzame bestanddeel van antabus dat wel gebruikt wordt als "therapie" bij chronisch alcoholisme, voorkomt de vorming van noradrenaline doordat het enzym dopamine- β -hydroxylase geremd wordt. Het dopaminergisch systeem blijft echter intact. Daar eveneens stereotiep gedrag onveranderd is na de toediening van diethylthiocarbamaat, lijkt een rol van dopamine in dit abnormale gedrag zeer waarschijnlijk. Dit is in overeenstemming met experimenten waarbij stereotiep gedrag voorkomen wordt, na toediening van farmaca die de plaats van dopamine op de receptor kunnen innemen en op deze wijze de prikkeloverdracht remmen. Farmaca die deze eigenschap bezitten worden dopamine antagonisten genoemd. Hiertoe rekent men de neuroleptica met als meest bekende vertegenwoordigers chloorpromazine en haloperidol. Daar deze neuroleptica eveneens met succes worden toegepast bij de behandeling van schizofrenie, heeft dit geleid tot de veronderstelling dat schizofrenie veroorzaakt wordt door een gestimuleerd, dus overactief, dopaminergisch systeem in de hersenen. Volgens de reeds eerder genoemde Zweedse onderzoekers blijken in de hersenen drie belangrijke dopaminergische banen aanwezig te zijn: 1) het nigra-striatale systeem 2) het mesolimbisch systeem en 3) het tubero-infundibulaire systeem. Het eerstgenoemde is vooral betrokken bij de motoriek en het laatstgenoemde bij de afgifte van substanties uit de hypothalamus die op hun beurt de afgifte van hypofysehormonen regelen, de zo genaamde "releasing factors". De rol van het mesolimbisch systeem is momenteel nog vaag. Uit resultaten van dierexperimenteel onderzoek blijkt dat dit systeem betrokken is bij het ontstaan van stereotiep gedrag. Uitschakeling van het tuberculum olfactorium,

dat deel uitmaakt van het mesolimbisch systeem, heeft tot gevolg dat het door farmaca geïnduceerde stereotiep gedrag niet optreedt. De overeenkomst tussen de door amfetamine geïnduceerde psychose en paranoïede schizofrenie, de rol van dopamine in amfetamine-geïnduceerd stereotiep gedrag en de effecten van neuroleptica, lijken een duidelijke aanwijzing voor een ontregeld dopaminergisch systeem als neuropathologische basis van schizofrenie. Klinische aanwijzingen voor een overproductie van dopamine in hersenweefsel kunnen gevonden worden door het aantonen van een verhoogde concentratie van homovanilinezuur, het belangrijkste metabole product van dopamine, in de liquor van schizofrene patienten. Slechts in één onderzoek werd een verhoogde concentratie van homovanilinezuur geconstateerd, terwijl in andere onderzoeken normale waarden voor dit product werden gevonden. Hierdoor lijkt het onwaarschijnlijk dat een overproductie van dopamine verantwoordelijk gesteld kan worden voor schizofrenie. De concentratie van het homovanilinezuur wordt echter in hoofdzaak bepaald door het striataal dopaminergisch systeem, daar deze structuur grenst aan het liquor bevattende ventriculaire systeem. Een overproductie van dopamine in het mesolimbisch systeem, dat op grotere afstand van de liquorstroom gelegen is, heeft slechts een geringe of in het geheel geen invloed op de concentratie van homovanilinezuur in de liquor. Daarbij komt dat een overactief dopaminergisch systeem niet noodzakelijkerwijs het gevolg behoeft te zijn van een verhoogde afgifte van dopamine, maar kan eveneens ontstaan ten gevolge van b.v. een overgevoeligheid van dopamine-receptoren.

In een recent onderzoek wordt door *Wise* en *Stein* aangetoond dat postmortaal in de hersenen van schizofrene patienten de activiteit van het enzym dopamine- β -hydroxylase sterk verlaagd is. Dientengevolge zal er in noradrenergische zenuwbanen weinig of geen noradrenaline gevormd kunnen worden, maar zal het dopamine, het uitgangspunt voor de vorming van noradrenaline, zich ophopen. Het feit dat er een sterkere verlaging van de activiteit van dit enzym optrad in die gebieden waar noradrenergische axonen eindigen, dan in die gebieden waar de cellichamen gelegen zijn, wijst op een mogelijke beschadiging van noradrenergische zenuwuiteinden. Naar aanleiding hiervan veronderstellen *Wise* en *Stein* dat deze overmaat van dopamine in noradrenergische zenuwvezels, welke door prikkels kunnen worden afgegeven, in de synaptische spleet worden geoxydeerd tot 6-hydroxydopamine en dat dit product weer wordt opgenomen in de zenuwuiteinden. Het is bekend dat het 6-hydroxydopamine vooral noradrenergische zenuwuiteinden kan vernietigen.

De antipsychotisch werkende neuroleptica kunnen de opname van 6-hydroxy-dopamine door noradrenergische zenuwuiteinden remmen, waardoor destructie van het noradrenergische axonuiteinde wordt voorkomen. Dit werkingsmechanisme van neuroleptica zou verantwoordelijk zijn voor de therapie. Andere farmaca, zoals de tricyclische antidepressiva, bezitten eveneens deze eigenschap. Voor zover bekend hebben deze echter geen antipsychotische werking, waardoor deze 6-hydroxydopamine hypothese niet erg aannemelijk is. Indien de waarneming van *Wise* en *Stein*, dat in de hersenen van schizofrene patienten de dopamine- β -hydroxylase activiteit verlaagd is, bevestigd wordt, dan zou deze biochemische lesie als mogelijke oorzaak kunnen dienen voor een verhoogde lokale dopamine productie.

Het gebruik van neuroleptica door schizofrene patienten blijkt eveneens een ziektebeeld te induceren dat veel overeenkomst vertoont met de ziekte van Parkinson. Dit verschijnsel noemt men wel iatrogeen Parkinsonisme, hetgeen betekent dat de ziekte van Parkinson is ontstaan door een foutieve medische behandeling. De ziekte van Parkinson treedt voornamelijk op na het 35^{ste} levensjaar en wordt gekenmerkt door o.a. spierstijfheid en beven. De naam van deze ziekte is die van de Engelse arts James Parkinson, die dit ziektebeeld in 1817 voor het eerst heeft beschreven.

Dat neuroleptica in staat zijn dit ziektebeeld te induceren is in overeenstemming met de vele gegevens welke momenteel bekend zijn over de oorzaak van de ziekte van Parkinson. In het begin van de jaren '60 toonden *Hornykiewicz* en medewerkers aan dat in het striatum van overleden patienten, die leden aan de ziekte van Parkinson, de concentratie van dopamine en homovanilinezuur verlaagd was. De oorzaak van dit ziektebeeld is waarschijnlijk het gevolg van een depigmentatie en verlies aan cellen in de zona compacta van de substantia nigra, waardoor de dopaminergische nigra-striatale banen slechts gedeeltelijk of in het geheel niet functioneren, afhankelijk van het aantal nog intacte zenuwbanen. Dit heeft tot gevolg dat er weinig of geen dopamine door de zenuwuiteinden in het striatum kan worden afgegeven. Het zal nu duidelijk zijn waarom toediening van neuroleptica de ziekte van Parkinson kan induceren. Immers, de neuroleptica zijn dopamine antagonist en zullen een interactie van dopamine met de receptor voorkomen, waardoor in feite eenzelfde situatie ontstaat. Een ander belangrijk gegeven dat hierbij naar voren komt is dat de neuroleptica, en farmaca in het algemeen, geen selectiviteit betrachten wat betreft de plaats van hun

werking, maar dat alleen hun farmacologisch aangrijpingspunt bepalend is voor de effecten.

Een van de oudere therapiën bij de ziekte van Parkinson is de behandeling met anticholinergica. Dit zijn farmaca welke de prikkeloverdracht door de neurotransmitter acetylcholine remmen. Alhoewel acetylcholine met twee verschillende receptoren een interactie kan geven, de muscarine- en de nicotine receptor, blijken alleen antagonistische welke op de muscarine receptor werken, zoals b.v. atropine, therapeutisch werkzaam te zijn. Het zal dan ook duidelijk zijn dat niet alleen het ontbreken van dopamine in het striatum verantwoordelijk gesteld kan worden voor de ziekte van Parkinson, maar dat tevens acetylcholine hierin een rol vervult. Na toediening van neuroleptica blijkt het acetylcholinegehalte in het striatum verhoogd te zijn. Men zou zich dus kunnen voorstellen dat er een functioneel evenwicht bestaat tussen het dopaminergisch- en het cholinergisch systeem in het striatum. Hierdoor zal zowel een remming van het dopaminergisch systeem als een activering van het cholinergisch systeem Parkinsonisme kunnen veroorzaken. De therapie van deze ziekte kan dan ook op twee verschillende wijzen geschieden, nl. door substitutie therapie met l-dopa, waaruit dopamine gevormd wordt, of door het toedienen van acetylcholine antagonistische. Bij de behandeling van Parkinson patiënten met l-dopa blijken een aantal van de behandelde patiënten, afhankelijk van de toegediende dosis, psychiatrische neveneffecten te ontwikkelen waaronder psychosen. Dit zal u, naar ik hoop, niet vreemd voorkomen in verband met de reeds besproken mogelijke rol van dopamine in schizofrenie. Het gebruik van acetylcholine antagonistische wordt weinig toegepast vanwege de hierbij optredende neveneffecten, die ik hier niet nader zal bespreken.

Het door neuroleptica geïnduceerd Parkinsonisme is een zeer hinderlijke nevenwerking van deze groep van farmaca. De mate van het geïnduceerde effect is echter afhankelijk van de chemische structuur van het neurolepticum. Een recent in de handel gebracht neurolepticum, het clozapine, blijkt geen Parkinsonachtige verschijnselen te veroorzaken. Door *Snyder* is verondersteld dat dit mogelijk het gevolg is van een anticholinergische nevenwerking, daar hij kon aantonen dat dit neurolepticum zich met de receptor van acetylcholine in striataal weefsel bleek te binden. Daar het clozapine dan zowel een dopamine- als een acetylcholine antagonist zou zijn, wordt het functionele evenwicht van het dopaminergisch- en het cholinergisch systeem niet aangetast en zal er geen iatrogeen Parkinsonisme worden geïnduceerd.

In de hiervoor besproken ziektebeelden werd de synaptische transmissie alleen afhankelijk gesteld van de hoeveelheid afgegeven neurotransmitter. De werkelijke situatie is, zoals u misschien al had vermoed, ingewikkelder. Het optimaal functioneren van de synaptische transmissie wordt bepaald door een aantal processen, die mogelijk van belang zijn in de neuropsychopathologie. Voor het optimaal functioneren van de synaptische transmissie moet productie van de neurotransmitter aangepast worden aan de afgifte van de neurotransmitter. Zo zal een toename in de activiteit van zenuwbanen een verhoogde synthese van de hierbij behorende neurotransmitter tot gevolg hebben. Indien de synthese, door wat voor oorzaak ook, achter blijft bij de afgifte dan zal er op een bepaald moment te weinig neurotransmitter beschikbaar zijn om de synaptische transmissie optimaal te kunnen laten functioneren. In een dergelijke situatie zal men dan ook een verminderde hoeveelheid van zowel de neurotransmitter als van de hierbij behorende metabolieten kunnen verwachten. Indien wij ons beperken tot de neurotransmitter dopamine, dan blijkt slechts één van de twee enzymen welke betrokken zijn bij de biosynthese van dopamine de productie te bepalen, nl. het tyrosine-hydroxylase. Het dopamine blijkt nu in staat te zijn zijn eigen synthese te reguleren doordat een verhoogde concentratie van dopamine in het zenuwuiteinde het enzym tyrosine-hydroxylase remt waardoor de productie van dopamine gestopt wordt. Het zal nu begrijpelijk zijn dat een prikkel die via het axon het zenuwuiteinde bereikt en een afgifte van dopamine veroorzaakt, tegelijkertijd de remming van het enzym tyrosine-hydroxylase opheft met als gevolg een toename van de productie van dopamine. Hieruit zou men kunnen concluderen dat een verminderde afgifte van dopamine via twee oorzaken tot stand kan komen: een remming van het enzym tyrosine-hydroxylase, met als gevolg een remming van de biosynthese van dopamine, en een remming van de prikkelgeleiding waardoor de prikkel het zenuwuiteinde niet bereikt en geen neurotransmitter wordt afgegeven. In dit laatste geval zal de biosynthese normaal functioneren, echter de verminderde productie van dopamine is nu het gevolg van het ontbreken van binnenkomende prikkels.

De remming van de afgifte van neurotransmitter induceert eveneens veranderingen in de receptor activiteit. Het ontbreken van een interactie van de neurotransmitter met de receptor induceert een uitbreiding of een overgevoeligheid van het receptoroppervlak. Hierbij tracht de receptor het deficiënte mechanisme te compenseren, door de kans voor een interactie met kleine

hoeveelheden neurotransmitter, die onder normale omstandigheden geen prikkel kunnen induceren, te vergroten. Een voorbeeld van een dergelijk overgevoelig receptorgebied kan men vinden bij de ziekte van Parkinson. Zoals reeds vermeld heeft men hier te maken met een slecht functioneren van het nigra-striataal systeem. Dit heeft tot gevolg dat er geen dopamine kan worden afgegeven waardoor overgevoelige receptoren in het striatum ontstaan. Door deze patiënten met l-dopa te behandelen wordt de dopamine deficiëntie tegengegaan en krijgt men een interactie van deze neurotransmitter met de overgevoelige receptoren. Deze overgevoelige receptoren krijgen nu een valse informatie wat betreft het functioneren van het presynaptisch dopaminergisch systeem en de overgevoeligheid verdwijnt. De hoeveelheid toegediend dopa, welke in het begin van de therapie voldoende was, blijkt nu onvoldoende te zijn en zal moeten worden verhoogd t.g.v. het verdwijnen van de overgevoeligheid van de dopamine receptoren. Tot slot een derde mechanisme met betrekking tot beïnvloeding van synaptische transmissie. Indien een interactie van een neurotransmitter met de receptor niet tot stand kan komen zal behalve door het ontstaan van overgevoelige receptoren deze deficiëntie worden gecompenseerd door een verhoogde afgifte van de neurotransmitter. In het geval van de ziekte van Parkinson kan een dergelijk mechanisme niet optreden door het niet functioneren van de nigra-striatale baan. Echter in het geval van iatrogeen Parkinsonisme, dat ontstaat door toediening van neuroleptica, die zoals reeds vermeld de dopamine receptor blokkeren, is deze nigra-striatale baan wel intact. Hierbij heeft men dan ook kunnen aantonen dat onder deze omstandigheden de omzetting van tyrosine in dopamine versneld is hetgeen o.a. kan worden waargenomen doordat meer homovanilinezuur gevormd wordt. Men kan dus stellen dat de symptomen bij het door neuroleptica geïnduceerd Parkinsonisme identiek zijn aan die bij de ziekte van Parkinson, echter de oorzaken en de gevolgen op synaptisch niveau zijn verschillend. Naast deze positieve terugkoppeling, welke ontstaat bij het ontbreken van een interactie van neurotransmitter met receptoren, bestaan er momenteel ook aanwijzingen voor een negatief terugkoppelingssysteem welke optreedt bij een verhoogde afgifte van neurotransmitter, waardoor via de interactie met receptoren de presynaptische afgifte van de neurotransmitter geremd wordt.

Resumerend heeft men dus de volgende synaptische mechanismen:

1. koppeling tussen afgifte en synthese van neurotransmitters

2. remming van neurotransmitterafgifte induceert "overgevoelige" receptoren
3. indien geen interactie tussen neurotransmitter en receptor optreedt, wordt de afgifte van neurotransmitter verhoogd.
4. indien een verhoogde interactie van neurotransmitter met receptor optreedt, wordt de afgifte van neurotransmitter verminderd.

Deze vier mechanismen kan men beschouwen als adaptieve mechanismen, die in werking treden bij een te hoge of een te lage activiteit van het systeem. Op deze wijze wordt een optimale synaptische transmissie tijdens extreme omstandigheden gewaarborgd. Het lijkt waarschijnlijk dat deze adaptieve mechanismen essentieel zijn voor het normaal functioneren van een organisme. Zo kunnen tijdens extreme omstandigheden b.v. in stress situaties, deze adaptaties van direct belang zijn voor een normaal functioneren van de synaptische transmissie. Het uitvallen van één of meerdere adaptatie mechanismen heeft tijdens extreme omstandigheden, een ontregeling van de synaptische transmissie tot gevolg. Een dergelijke situatie kan een mogelijke oorzaak zijn voor een aantal psychiatrische ziektebeelden. Zo zou het overactieve dopaminergische systeem bij schizofrene patienten veroorzaakt kunnen worden door het ontbreken van één van deze adaptatie mechanismen. Het zal duidelijk zijn dat dergelijke functionele lesies, in tegenstelling tot de morfologische lesies, noch met behulp van lichtmicroscopie, noch met behulp van electronenmicroscopie zichtbaar gemaakt kunnen worden. Het bewijs voor bovengenoemde veronderstellingen zal derhalve voort moeten komen uit zowel dierexperimenteel onderzoek als uit klinische research.

Dames en Heren,

De titel van deze voordracht is ontregeling van moleculair gedrag; niet te verwarren met moleculaire regulering van het gedrag. Alhoewel de term moleculair gedrag geen gebruikelijke is, meen ik dat deze op juiste wijze de gecompliceerde rol van een neurotransmittermolecuul in de hiervoor besproken processen weergeeft.

Moleculaire farmacologie is het bestuderen van werkingsmechanismen van farmaca op cellulair en subcellulair niveau. Het heeft echter niet alleen tot doel het aangrijpingspunt van het farmacon te vinden, maar tevens een bijdrage te leveren

tot de opheldering van de hiermee samenhangende regelmechanismen. Daar de farmacoloog een overzicht dient te hebben van de effecten van farmaca variërend van die verkregen in levende organismen tot en met die in subcellulaire structuren, is voor hem een multidisciplinaire denk-en-werkwijze onmisbaar. Wat de multidisciplinaire werkwijze betreft, deze kan gerealiseerd worden door medewerkers uit de verschillende disciplines in te schakelen. De thans geldende beperking in het aanstellen van medewerkers binnen de nieuwe structuur van de Universiteit, treft in het bijzonder de multidisciplinaire vakgebieden.

Via Extra-Universitaire Fondsen zijn de mogelijkheden voor Medisch-Biologisch onderzoek zeer beperkt. De subsidieverdeling door ZWO bedraagt 21 miljoen gulden per jaar voor in hoofdzaak kernfysische projecten, terwijl slechts 5-6 miljoen gulden aan medisch-biologisch onderzoek ten goede komt. Alhoewel er geen recente landelijke gegevens beschikbaar zijn over het aantal mensen in Nederland, welke onder psychiatrische behandeling zijn, blijkt uit een onderzoek van Giel en Le Nobel uit Groningen, dat, binnen de bevolking van een niet genoemd dorp in Nederland, 14% psychiatrische stoornissen had. Indien een dergelijk hoog percentage ook landelijk voorkomt, lijkt dit op zijn minst alarmerend. Het zou dan ook in het belang van de volksgezondheid zijn het subsidiebeleid inzake medisch-biologisch onderzoek te herzien.

Graag wil ik van deze gelegenheid gebruik maken om enige woorden te wijden aan mijn eerste leermeester in de farmacologie, wijlen Professor *Bruno Mendel*. Zijn stimulerend enthousiasme, alsmede zijn heldere kritische benadering van de farmacologische problematiek waren voor mijn toekomst beslissend.

Hooggeleerde *De Wied*. De jaren die ik in Uw Instituut heb doorgebracht waren bepalend voor mijn keuze tot een wetenschappelijke loopbaan. Dat ik mij ben gaan bezig houden met biogene aminen in het centraal zenuwstelsel, is dan ook aan Uw brein ontsproten. Dat ik aan U veel te danken heb is nogal wiesdes.

Hooggeleerde *Bonta, Dames en Heren van de afdeling Farmacologie*. Gedurende de vijf jaren dat de afdeling bestaat, is de multidisciplinaire aanpak van de farmacologische problematiek op voortvarende wijze ter hand genomen. Het is begrijpelijk dat in een dergelijke situatie de meningen van de diverse

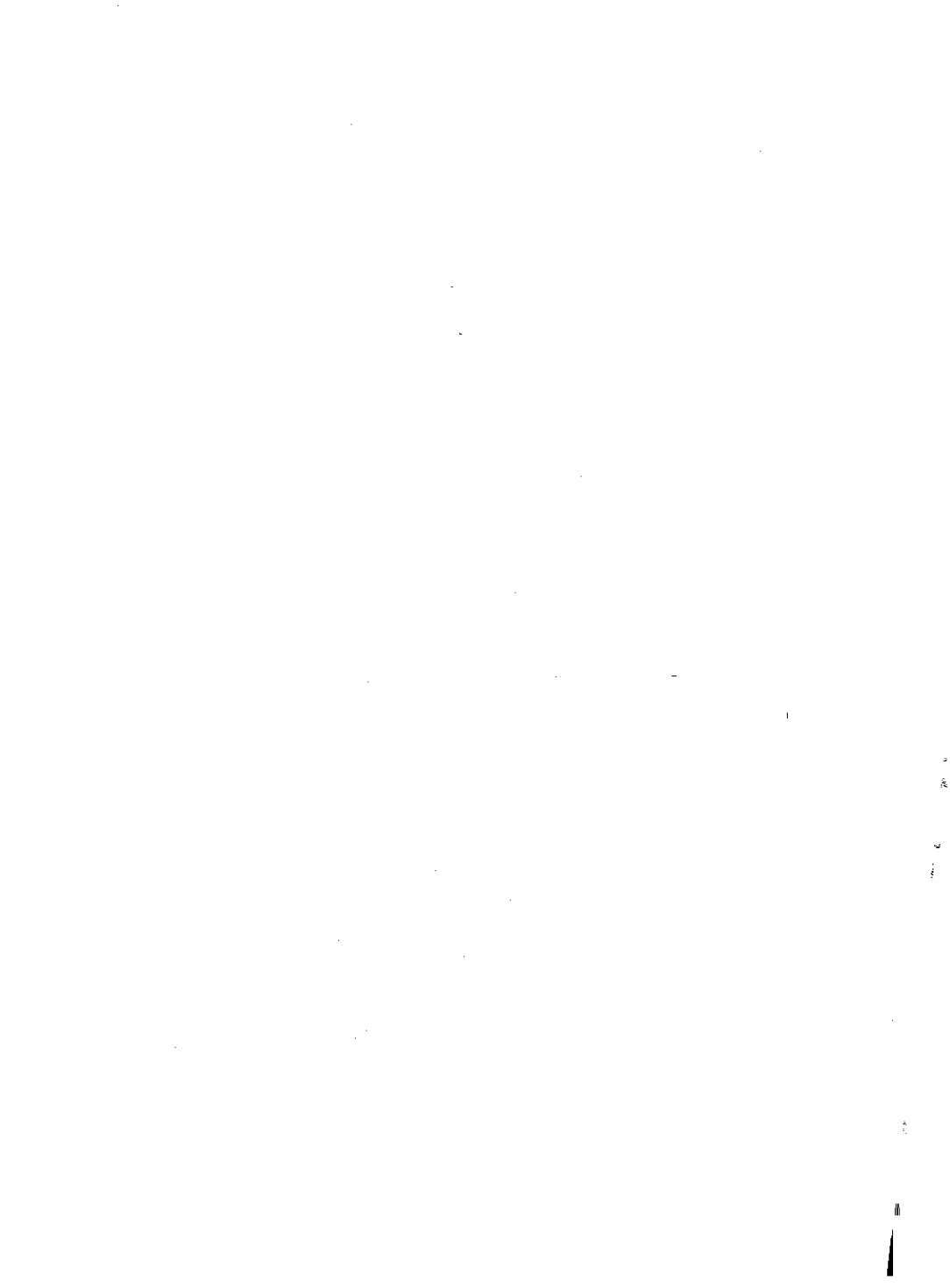
*) Gegevens over subsidiëring in 1974 van Fysisch- en Medisch-Biologisch onderzoek: Fysisch onderzoek 59 miljoen gulden, waarvan 35 miljoen voor Kernfysisch onderzoek. Medisch-Biologisch onderzoek 6 miljoen gulden.

disciplines wel eens plegen te verschillen. Dat dit niet behoeft te leiden tot een verminderde activiteit, moge blijken uit de zeer redelijke productiviteit van deze afdeling. Tenslotte komt een hechte binding pas tot stand na een botsing tussen aangeslagen moleculen.

ik heb gezegd

Literatuur

- Adams, R.N. Stein and Wise theory of schizophrenia: A possible mechanism for 6-hydroxydopamine formation. Behavioral Biology, 7, 661 (1972).
- Giel, R. en Le Nobel, C.P.J. Psychische stoornissen in een Nederlands dorp. Ned.T.Geneesk., 115, nr. 22, 949 (1971).
- Moreau, J.J. Hashish and mental illness. Eds. H.Peters and G.G. Nahas. Raven Press Books. (1973).
- Snyder, S.H. Amphetamine Psychosis: A "Model" schizophrenia mediated by catecholamines. Am.J.Psychiatry 130, 1, 61 (1973).
- Snyder, S.H., Banerjee, S.P., Yamamura, H.E., Greenberg, D. Drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. Science, 184, 1243 (1974).
- Snyder, S.H., Greenberg, D., Yamamura, H.I. Antischizophrenic drugs and brain cholinergic receptors. Arch.Gen.Psychiatric, 31, 58 (1974).
- Stein, L. and Wise, C.D. Possible etiology of schizophrenia: Progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. Science, 171, 1032 (1971).
- Stevens, J.R. An anatomy of schizophrenia? Arch.Gen.Psychiatry, 29, 177 (1973).
- Wise, C.D, Stein, L. Dopamine β -hydroxylase deficits in the brains of schizophrenic patients. Science, 181, 344 (1973).
- Woolley, D.W. and Shaw, E.N. Evidence for the participation of serotonin in mental processes. Ann. N.Y. Acad. Sci., 66, 649 (1957).



DRUK: Erasmus Universiteit Rotterdam
Reproductie „Hoboken,,

