

Tranquillizers II

DOOR DR. E. G. VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, FARMACOLOGE TE AMSTERDAM

Diverse tranquillizers

Ook onder de parasymphaticolytica komen tranquillizers voor. Zo wordt van Zweedse zijde nogal de aandacht gevestigd op het benactyzine⁹ voor de behandeling van bepaalde spanningstoestanden.

Benactyzine is een anticholinergisch werkende stof met dezelfde effecten als atropine, maar met slechts 1/5 van de sterkte van deze verbinding. Het werd voor het eerst in 1936 beschreven als een spasmolyticum. Uit dierexperimenten welke in de laatste jaren door *Jacobsen* en medewerkers (1955) werden uitgevoerd, bleek, dat benactyzine een sterke affiniteit tot het centrale zenuwstelsel bezit. Het zou de verschijnselen van experimentele neurosen opgewekt bij katten en bij psychisch abnormaal belaste ratten geheel of gedeeltelijk kunnen opheffen. De agressiviteit van apen wordt echter na toediening van deze stof niet beïnvloed.

Het mechanisme van deze centrale werking is nog gedeeltelijk onbekend, maar waarnemingen in het experiment gaven aanleiding tot de veronderstelling dat deze stof ter hoogte van de hypothalamus werkt, mogelijkwijs bepaalde banen blokkeert of de drempelwaarde voor de emotionele reactie op uitwendige prikkels verhoogt. In het dierexperiment is benactyzine evenals atropine in staat het wekpatroon in het elektroëncefalogram op te heffen. Proefpersonen beschreven na een therapeutische dosering subjectieve effecten zoals verlangzaming van de geestelijke activiteit, blokkade van de gedachten en een gevoel van spierontspanning. Erg overtuigend doen deze mededelingen overigens niet aan.

Een andere stof, welke in dit verband ook genoemd wordt is het hydroxyzine¹⁰. Deze verbinding gelijkt in chemische structuur en farmacologische werking op sommige antihistaminica. Daarnaast is het in staat verschillende adrenaline-effecten in het dierexperiment op te heffen. Als mogelijke achtergrond voor het kalmerend effect wordt een centrale adrenergische werking genoemd ter hoogte van het diencefalon. In verschillende opzichten schijnt het hydroxyzine dan ook overeenkomst te vertonen met chloorpromazine. Deze werkingen zijn echter nog niet scherp genoeg gedefinieerd om het hydroxyzine farmacologisch te classificeren als een chloorpromazineachtige stof.

Meprobamaat¹¹ is de vertegenwoordiger van weer een andere groep van verbindingen welke, in tegenstelling tot de besproken stoffen, op het centrale zenuwstelsel zouden werken zonder de autonome functies duidelijk te beïnvloeden. Deze stof is verwant aan het mephenesine, een glycerylester, welke laatste in 1946 geïntroduceerd werd ter behandeling van spierspasmen van verschillende aard. Uit experimenten bleek dat deze glycerylestere geen curarewerking bezitten en dus de neuromusculaire prikkeloverdracht niet beïnvloeden. Volgens *Berger* is er sprake van een centrale werking, namelijk van een blokkade van schakelneuronen in het ruggeemerg, waardoor de vicieuze cirkel pijn-spasme-pijn verbroken wordt. De monosynaptische reflexen blijven bewaard, de polysynaptische reflexen zouden daarentegen opgeheven worden.

Een van de nadelen aan het gebruik van mephenesine verbonden was zijn kortdurende werking. Meprobamaat werkt echter veel langer. Evenals mephenesine heft het de spasmen van de willekeurige spieren op. Dat dit effect op dezelfde wijze ontstaat als in het geval van mephenesine blijkt wel uit de volgende proeven. De kniepeesreflex, die tot stand komt zonder tussenkomst van schakelneuronen blijft na meprobamaattoediening ongewijzigd; de buigreflex en de gekruiste strekreflex, waarbij een of meer neuron tussengeschiedeld zijn, worden verminderd of opgeheven. Het diafragma bleek relatief ongevoelig te zijn voor deze spierverslappende werking, zodat de ademhaling ook na hoge doseringen vrijwel onbeïnvloed bleef. De werking van het autonome zenuwstelsel zou volgens de meeste onderzoekers onveranderd blijven. Dit laatste wordt echter ook tegengesproken.

Tegen convulsies, welke door strychnine en cardiazol veroorzaakt worden, biedt deze stof echter bescherming. De spontane gedragingen van sommige dieren worden eveneens beïnvloed. Apen verliezen hun vrees, vijandschap en agressiviteit en worden tam en meegaand. Volgens *Berger* (1954) verschillen deze dieren duidelijk van de met chloorpromazine of reserpine behandelde dieren doordat zij niet kataleptisch zijn en geen lusteloze indruk maken. Meprobamaat doet het wekpatroon verdwijnen in tegenstelling tot mephenesine, dat in dit opzicht onwerkzaam is.

Alleen het onderdrukken van polysynaptische re-

⁹ Suavitil
Parasan
Cevanol
Lucidil
Nutinal
Fobex
Ibiotyl
¹⁰ Atarax

¹¹ Holbamaat
Miltown
Equanil
Mepavlon
Cyrpon
Miltan
Restinil
Aneuril
Pertranquil
Procalmadiol
Quanane
Artolon

flexen is dus geen voldoende voorwaarde voor het beïnvloeden van het reticulair systeem. Volgens *Berger* zou echter de belangrijkste eigenschap van meprobamaat liggen in een selectieve werking op de thalamus. In elektroëncefalogrammen daarvan afgeleid zag hij na meprobamaattoediening een vermindering van de frequentie en een vermeerdering van de amplitudo. Het elektroëncefalogram van andere subcorticale structuren en van de schors zou niet beïnvloed worden. Verhoging van de dosis zou echter het voltage in de eersten doen toenemen. *Berger* meent dat bij neurosen mogelijk een soort terugkaatsing van ontladingen in het gecompliceerde interneuronale systeem van de thalamus zou plaats vinden. Wellicht zouden bepaalde schakelneuronen in dit gebied dan speciaal gevoelig zijn voor het blokkerende effect van meprobamaat, waardoor een normaliserend effect op de elektrische ontladingen in deze structuur wordt verkregen.

Zoals bekend zijn in de thalamus opticus de kernen gelegen waarop de sensibele impulsen worden overgeschakeld op hun weg naar de schors van de grote hersenen. Waarschijnlijk vervult de thalamus hier een taak bij het overbrengen en distribueren van de gevoelsimpulsen en bij het bewust worden van bepaalde gevoelsgevoelens. Omgekeerd gaan er ook vezels van de hersenschors naar de thalamus. Bij bepaalde aandoeningen van de thalamus, zoals bijvoorbeeld een bloeding, kunnen abnormaal heftige reacties op tast-, pijn-, temperatuur- en ook op geluids- en lichtprikkel ontstaan. Vaak veroorzaken prikkels van geringe intensiteit zeer onaangename, onbestemde pijnlijke gevoelens, welke gepaard gaan met angstgevoelens. Daarnaast worden aangename sensaties ook versterkt in intensiteit.

Een verbinding, welke in farmacologisch opzicht met meprobamaat vergeleken kan worden is het phenaglycodol¹². Deze stof oefent namelijk ook een selectief deprimerende invloed uit op de polysynaptische reflexen. Ook wat de overige werkingen betreft bestaat er een grote overeenkomst tussen beide verbindingen.

De belangrijkste werking van het azacyclonol¹³ berust op een antagonisme ten opzichte van LSD effecten. Na toediening van azacyclonol wordt het abnormale elektroëncefalogram van konijnen, behandeld met LSD of mescaline, tot een normaal patroon teruggebracht. Ook in experimenten bij de mens bleek het de gezichts- en gehoorshallucinaties en de verwarring welke optreden na LSD toediening op te heffen. Op welke wijze deze stof precies werkt is onbekend. Waarschijnlijk ligt het voornaamste aangrijpingspunt in het opstijgende gedeelte van het reticulair systeem.

Tenslotte nog een enkel woord over de meer conventionele verbindingen, die naast hun sedatieve werking over het algemeen uitgesproken anticonvulsieve eigenschappen bezitten. Er wordt wel een onderscheid gemaakt tussen tranquillo-sedativa en hypno-sedativa. Onder de eerste groep worden dan stoffen als meprobamaat en phenaglycodol gerangschikt, die behalve bovengenoemde effecten bovendien een specifieke remming uitoefenen op de poly-

synaptische reflexen. Onder de tweede groep vallen dan recent ontwikkelde stoffen als methylparafynol¹⁴, methyprylon¹⁵, glutetimide¹⁶ en de barbituraten. Farmacologisch gezien onderscheiden beide groepen zich van de andere tranquillizers doordat zij niet specifiek op de besproken structuren in mes- en diencefalon werken en omdat zij uitgesproken anticonvulsieve eigenschappen bezitten. De grens is echter onscherp, aangezien meprobamaat ook enigszins anticonvulsief werkt.

Tenslotte moeten nog worden vermeld de bromiden, morfine en de vervangmiddelen daarvan. Over het algemeen is hun werking nog niet op dezelfde intensieve wijze onderzocht als van de bovengenoemde verbindingen. Wel kan opgemerkt worden dat de morfineachtige verbindingen zich in bepaalde proefopstellingen als ideale tranquillizers gedragen.

Het blijkt dus, dat onder de benaming tranquillizer een aantal stoffen valt, die farmacologisch zeer heterogeen zijn. Farmacologisch gezien is het dan ook zeker juist om — zoals in de *J. Amer. med. Ass.* van 1 maart 1958 werd voorgesteld — deze benaming te laten vallen. In een rapport van de Council on Drugs worden namelijk de verschillende verbindingen gegroepeerd volgens hun specifieke werking op het centrale zenuwstelsel overeenkomstig hun oorspronkelijke farmacologische classificatie. De fenothiazinederivaten en de *Rauwolfia* alkaloiden vallen dan onder de rubriek van de centraal deprimerende stoffen van het sympathische stelsel, benactyzine onder die van het parasymphatische systeem. Meprobamaat wordt beschouwd als een centraal werkende spierverlappende verbinding met sedatieve werking evenals phenaglycodol. Hydroxyzine krijgt een plaats onder de psychotherapeutische antihistaminica. De barbituraten en verbindingen met een overeenkomstig werkingstype behoren tot de stoffen die zonder voorkeur het gehele cerebrospinale zenuwstelsel deprimeren. Azacyclonol wordt voorlopig onder „diverse stoffen” gerangschikt. Aan de geïnteresseerde arts biedt een dergelijke indeling zeker voordelen. Op deze wijze zal hij zijn keuze uit het hem aangeboden assortiment beter kunnen rechtvaardigen, terwijl hij over het algemeen voorbereid zal zijn op de aard der bijverschijnselen, welke kunnen optreden.

Experimenteel-farmacologische aspecten

De huidige ontwikkeling van stoffen met tranquillizerende en hallucinogene eigenschappen heeft de farmacoloog uitgedaagd om ook op het terrein der psychofarmacologie nieuwe experimentele metho-

¹² Acalo
Ultran

¹³ Frenquel
Psychosan

¹⁴ Methylpentynol
Dormison
Oblivon
Perlopal
Somnesin

Atempol
Dormalest
Meparfynol
Pentydorm

¹⁵ Noludar
¹⁶ Doriden

den te ontwikkelen. Deze moeten dan inlichtingen kunnen verschaffen over selectieve werkingen op het centrale zenuwstelsel. Het aantal proefopstellingen is legio. Hoewel het verband tussen de waargenomen effecten en de functie van het centrale zenuwstelsel niet alleen voor de geïnteresseerde toeschouwer, maar ook voor de ingewijde niet altijd volkomen duidelijk is, kan men wel zeggen dat de laatste jaren op het gebied der experimentele neuro- en psychofarmacologie zeer veel gepresteerd is. Bij de proefopstellingen wordt niet alleen gebruik gemaakt van zuiver farmacologische technieken, maar ook van werkmethode, welke liggen op het gebied der biochemie, fysiologie — waarbij vooral neurofysiologie —, experimentele psychologie en toxicologie. Het is onmogelijk om een opsomming te geven van alle proefnemingen, welke men op de verschillende terreinen zou kunnen uitvoeren. Enkele hoofdgroepen zullen echter aan een nadere beschouwing worden onderworpen.

Uitgaande van de verschillende bovengenoemde hypothesen kan men trachten de stoffen te onderzoeken op een mogelijke antagonistische werking ten opzichte van substanties welke normaliter in het centrale zenuwstelsel voorkomen en waarvan men mag aannemen, dat zij, in een bepaald evenwicht op elkander ingesteld, zorgen voor een normale functionering van het centrale zenuwstelsel. Onder de laatste vallen dus adrenaline, noradrenaline, acetylcholine en serotonine. Men kan voor deze proeven in eerste instantie een geïsoleerd orgaan gebruiken, zoals een stukje darm of uterus. Daarnaast worden proefnemingen aan het intacte dier verricht om na te gaan of de te onderzoeken stoffen de prikkelende of remmende werkingen van de neurohormonen opheffen.

Men kan ook zonder enig vooropgezet denkbeeld nagaan of de te onderzoeken stoffen enige werking hebben op het gedrag van het dier in het algemeen. Hierbij worden dan nauwkeurig bepaalde aspecten van het gedrag bestudeerd, waarbij men deze in zo objectief mogelijke termen tracht te beschrijven. Het spreekt vanzelf dat men hierbij zeer strenge criteria moet aanleggen. Vervolgens kan men nagaan op welke wijze en in welke mate deze aspecten beïnvloed worden door farmaca. Men kan dan gebruik maken van verschillende beschrijvende termen zoals agressiviteit, vermeerderde of verminderde activiteit, geringe of sterke ataxie, rugligging, slaap, waaruit het dier gemakkelijk, bijna niet, of helemaal niet wakker te maken valt. Het spreekt vanzelf dat er veel oefening voor nodig is om tot enigszins objectieve conclusies te komen. Deze glo-

bale beoordeling van het gedrag van het dier blijft echter steeds een min of meer persoonlijk karakter houden.

Meer objectieve resultaten kan men verkrijgen wanneer men een of meer activiteiten van het dier gaat registreren. Men heeft dan een blijvend document van een bepaalde gedragsvorm van het dier. Over het algemeen zijn dergelijke opstellingen ontleend aan de experimentele psychologie. Beïnvloeding van het centrale zenuwstelsel kan zich bijvoorbeeld manifesteren in een veranderde beweeglijkheid. Registratie van de motiliteit is op verschillende manieren mogelijk. Zo kan men dieren op beroet papier laten lopen en na bepaalde tijdsintervallen de zwart-wit-verdeling analyseren. Ook kan men de dieren met een lichtende stof bestrijken en hen in een donkere ruimte onder een openstaande camera laten lopen. Daarnaast bestaan looptrommels en trilkoöien in diverse uitvoeringen, waarbij registratie geschiedt op beroete trommels, door middel van tellers of via fotocelinstallaties. De stoffen laten zich volgens deze maatstaf in het algemeen in drie groepen indelen: de spontane motiliteit wordt geremd, bevorderd of niet beïnvloed. Men kan dan verder onderzoeken door welke verbindingen het effect van dergelijke stoffen geantagoniseerd of versterkt wordt om zodoende tot een beter inzicht in het werkingsmechanisme te komen. Behalve de beweeglijkheid zonder meer kan men ook verschillende instincthandelingen bestuderen, welke aan de species eigen zijn. Zo wordt het maken van webben door spinnen uitvoerig bestudeerd. Onder invloed van bepaalde farmaca kan men allerlei vreemde weefsels verkrijgen. Ook het gedrag van Siamese vechtvissen kan worden beïnvloed. Na toediening van LSD krijgt men veranderingen in de vegetatieve en motorische sfeer en in het gedrag. Men heeft liefst negen criteria opgesteld welke het effect van LSD op dit dier bepalen.

Men kan dieren ook iets leren en vervolgens nagaan op welke wijze de uitvoering van het geleerde door bepaalde farmaca wordt beïnvloed. Het motief waarbij dergelijke opstellingen trachten aan te haken is meestal het bevredigen van onlustgevoelens zoals honger of dorst. Het dier wordt geleerd op een bepaalde plaats zijn voedsel te halen. Vervolgens worden hem dan verschillende hindernissen in de weg gelegd die hij moet leren overwinnen. Daarna worden hem de te onderzoeken stoffen toegediend en dan gaat men bijvoorbeeld na of de tijd nodig om de voedingsplaats te bereiken verlengd of verkort wordt. Een verdere uitbreiding van deze

H. D. VOOREN

Van Merlenlaan 1, HEEMSTEDE
Telefoon 02500-34825

Adviesbureau voor de medische beroepen

praktijkovername, associatie, vestiging, fiscale en financiële aangelegenheden

soort proefopstellingen is het doolhofexperiment („maze test”). Deze methode wordt uitvoerig gebruikt bij psychologische vraagstellingen en is thans ook toegevoegd aan het farmacologische arsenaal. Het feit dat de drijfveer in deze proefopstelling honger of dorst is, kan een groot bezwaar vormen. Men is in de eerste plaats van de honger- of dorsttoestand van het dier afhankelijk, welke mogelijkwijs specifiek door een stof beïnvloed kan worden, terwijl dit dan naar buiten als een directe werking in de psychomotorische sfeer zou kunnen worden geïnterpreteerd.

Veel wordt tot nu toe gebruik gemaakt van de beïnvloeding van de voorwaardelijke reactie van het dier. Verschillende situaties zijn hierbij te onderscheiden: de meest eenvoudige vorm is wel die, waarbij het dier geleerd wordt een elektrische schok te ontvluchten door in een touw of paal te klimmen. Een korte leertijd is voldoende om het reeds vóór de elektrische schok te doen vluchten, het dier vertoont dan een voorwaardelijke vluchtreactie. Beïnvloedt nu een stof de voorwaardelijke vluchtreactie zonder de onvoorwaardelijke aan te tasten, dan kan men zeggen dat de paniecreactie is onderdrukt zonder dat de doelmatigheid van het gedrag is beïnvloed.

Er is een groot aantal min of meer geslaagde systemen ontwikkeld welke alle als grondthema hebben het belonen van goed uitgevoerde en het bestraffen van verkeerd uitgevoerde handelingen. Met een dergelijk systeem kan men de intellectuele prestaties van het dier meten.

Een van de modernste methoden is die welke door *Skinner* wordt aangegeven. Het dier bevindt zich hierbij in een geluiddichte ruimte, volkomen afgesloten van de buitenwereld. Door het neerdrukken van een toets kan het een voedselballetje in een daarvoor bestemde plaats te voorschijn doen komen. Men kan nu de voorwaarden regelen waaronder het voedsel verschijnt, bijvoorbeeld met een bepaald tijdsinterval of na een bepaald aantal drukken op de toets. Bovendien is het ook mogelijk om optische, akoestische en elektrische signalen in werking te stellen, zodat inplaats van voedsel een elektrische schok toegediend kan worden. Aangezien alles automatisch verloopt, kan men een bepaald programma in het toestel stoppen. Het behoeft geen nadere vermelding dat het gedrag van het dier zorgvuldig geregistreerd wordt. Er kan nu nagegaan worden welke invloed farmaca hebben op het vermogen van het dier om de verschillende situaties te onderscheiden en welke veranderingen er in de reacties op affectbeladen signalen optreden. Ratten, duiven en apen worden in dergelijke proefopstellingen gebruikt.

Wanneer het dier eenmaal een voorwaardelijke reactie heeft aangeleerd, dan kan men het in een conflictsituatie brengen door bijvoorbeeld de prikkels, welke met een tegengesteld affect beladen zijn, tegelijkertijd toe te dienen, ofwel de prikkels zodanig te veranderen dat zij voor het dier niet meer te onderscheiden zijn, zodat het niet meer

weet wat hem wacht. Zo liet *Pavlov* reeds zien dat honden wat hij noemde een experimentele neurose konden krijgen, wanneer hij de ellips die een beloning aankondigde zodanig ging vervormen, dat hij op de cirkel ging lijken, welke het signaal vertegenwoordigde voor straf. Het is mogelijk om in de Skinnerbox en aanverwante opstellingen talloze conflictsituaties te ontwerpen en vervolgens na te gaan in hoeverre farmaca het gedrag beïnvloeden.

Naast de experimentele psychologie neemt ook de neurofysiologie in de farmacologische onderzoekingen van de psychofarmaca een grote plaats in. Aan de elektroëncefalografische registreermethode heeft men een dusdanige verdieping van het inzicht in fysiologische en farmacologische processen, welke zich in de hersenen afspeelen, te danken, dat men zich nauwelijks kan voorstellen hoe men zonder deze methode ooit tot een dergelijk inzicht had kunnen komen. Van zeer groot belang werd de invoering van de stereotactische methode. Elektroden worden op geleide van zeer gedetailleerde anatomische tekeningen met behulp van een stereotactische apparatuur in bepaalde gedeelten van de hersenen aangebracht. Deze inbrenging moet uiterst nauwkeurig geschieden, aangezien men anders onbetrouwbare uitkomsten krijgt. Wanneer een experiment dan ook beëindigd is, wordt door een uitvoerig microscopisch onderzoek van de hersenen van het proefdier nagegaan of de elektroden zich op de juiste plaats hebben bevonden. Zijn de elektroden eenmaal ingebracht, dan worden deze op de elektroëncefalograaf aangesloten en de actiestromen van dat bepaalde gedeelte van de hersenen worden geregistreerd. Vervolgens gaat men na welke veranderingen in het elektroëncefalogram optreden onder invloed van prikkels of na het toedienen van farmaca.

Als nieuwste bijzonderheid op dit gebied moeten de „self stimulating” experimenten genoemd worden. Hierbij worden dus de elektroden op nauwkeurig gedefinieerde plaatsen in de hersenen aangebracht. Als experimentele ruimte dient een enigszins gemodificeerde Skinnerbox. Door neerdrukken van de toets — wat in eerste instantie dus toevallig gebeurt — veroorzaakt het dier bij zichzelf een elektrische prikkeling van dat deel der hersenen, waar de elektrode is geplaatst. De frequentie van de handeling blijkt in hoge mate afhankelijk te zijn van de lokalisatie van de elektroden. Bij implantatie in bepaalde gedeelten van rhinencefalon en hypothalamus wordt het dier ertoe gebracht de toets vrijwel onafgebroken te hanteren. De sensatie die hierbij ondervonden wordt blijkt zodanig te zijn, dat slechts volkomen uitputting de rat ervan kan weerhouden ertoe door te gaan. Deze aandrang tot zelfprikkeling kan het dier bovendien allerlei hindernissen doen overwinnen, ja zelfs pijnprikkels doen incasseren. Soms geeft het zelfs de voorkeur aan deze vorm van „zelfbevrediging” boven het stillen van hongergevoelens. Toediening van bepaalde stoffen kan dit gedragspatroon duidelijk beïnvloeden. Wellicht is het mogelijk met behulp van

deze methode tot een juiste lokalisatie van de emotionele systemen bij het dier te komen.

Door middel van de aangebrachte elektroden kunnen ook bepaalde centra gecoaguleerd worden, waarna vast te stellen valt welke veranderingen hierdoor in het elektroëncefalogram en in het gedrag van het dier optreden. Dank zij deze uiterst ingewikkelde technieken heeft men de laatste jaren een onderzoek als over de formatio reticularis en andere delen van het centrale zenuwstelsel weten uit te voeren.

Behalve door deze laatste ingewikkelde techniek, die een zeer kostbare uitrusting nodig maakt, kunnen de werkingen van de stoffen nog op andere wijzen geanalyseerd worden. Zo kan men een onderzoek instellen naar een versterking van barbituraateffecten, naar anticonvulsieve eigenschappen ten opzichte van convulsies veroorzaakt door stoffen als cardiazol, picrotoxine, nicotine en door elektrische- of gehoorprikkels. Daarnaast kan men de door exciterende stoffen verhoogde motiliteit trachten te remmen, men kan reflexen van verschillende aard beïnvloeden, LSD of mescalineverschijnselen onderdrukken enz. Ook bij de mens heeft men getracht methoden te ontwikkelen welke inlichtingen zouden kunnen verschaffen over beïnvloeding van voorwaardelijke en onvoorwaardelijke reacties.

Hoeveel onderzoeksmethoden men echter ook toepast en aan welke proeven men een stof ook onderwerpt, uiteindelijk kan pas in de kliniek vastgesteld worden of een stof bruikbaar is of niet. De grote moeilijkheid in de experimentele psychofarmacologie blijft immers het speciesverschil. Over het algemeen bestaan er vrij adequate onderzoeksmethoden voor stoffen met bijvoorbeeld analgetische, anticonvulsieve of stollingwerende eigenschappen, alhoewel ook hier het speciesverschil een grote rol kan spelen. Maar als men een stof eenmaal van een etiket heeft voorzien, is het vrij onwaarschijnlijk — alhoewel er natuurlijk altijd uitzonderingen zijn — dat bij de mens de bedoelde werking volkomen ontbreekt; meestal wordt het een kwestie van verschil in sterkte of van werkingsduur. Er bestaan echter nog geen algemeen aanvaarde screeningsmethoden voor tranquillizers. Zelfs de experimentele neurose bij het dier, die, menselijkerwijs gesproken, het dichtst het gestelde doel zou benaderen, vertegenwoordigt waarschijnlijk geen bevredigend proefobject. Het is wel zeker dat de menselijke geest veel ingewikkelder is dan het equivalent hiervan bij het dier. Wel is gebleken dat bepaalde resultaten in verschillende proefopstellingen verkregen, een klinisch onderzoek van een stof alleszins kunnen wettigen.

Het spreekt echter vanzelf dat men niet alle genoemde onderzoeksmethoden tot zijn beschikking kan hebben, maar dat men een keuze moet doen. Men moet zich daarbij goed voor ogen houden dat ook in deze tak van de wetenschap geldt, dat een kostbare en uitgebreide apparatuur het gemis aan voldoende kritisch inzicht niet kan vervangen.

Klinische aspecten

Bij afwijkingen op geestelijk gebied is een adequate proefopstelling veel moeilijker te verwezenlijken dan bijvoorbeeld bij infectieziekten. De aanwezigheid van placebo-effecten kan in het eerste geval immers een integrerend deel van de therapie vormen. Dit effect dat zelfs in de oudheid al herkend is en door iedere arts dankbaar wordt geaccepteerd, heeft in de laatste jaren ook wetenschappelijke belangstelling getrokken, en wel voornamelijk als gevolg van de invoering van statistische methoden. Om tot een onweerlegbare conclusie te komen wordt bij het onderzoek naar de werking van geneesmiddelen een controlegroep ingeschakeld, waaraan men op dezelfde tijden ook tabletten casu quo injecties verstrekt, welke dan een inerte stof bevatten. Men zag toen onverwachte resultaten bij hooikoorts, hoesten, claudicatio intermittens, verkoudheid, verschillende pijntoestanden, waaronder vooral hoofdpijn enz. Zelfs meetbare veranderingen in lichaamsfuncties zoals verschillen in de pupilwijdte, daling van de maagzuurwaarde en veranderingen in de bijnierschors konden worden waargenomen. Het spreekt vanzelf dat een en ander afhangt van de aard van de ziekte, die een grote of kleinere psychische component kan bevatten en van de persoonlijkheidsstructuur van de proefpersoon. Men spreekt dan ook wel van placebo „reactors” en „nonreactors”. *Lasagna* (1958) heeft kunnen aantonen dat er bij placebo-effecten zelfs een tijd-werkingsrelatie kan bestaan en een voortduren van gunstige effecten na het afbreken van de kuur. Het is niet onwaarschijnlijk dat hierbij van een soort welwillendheid sprake is van de patiënt tegenover zijn arts om hem niet teleur te stellen bij zijn therapie en zo zijn aandacht vast te houden. *Lasagna* legt er de nadruk op dat zijn resultaten natuurlijk geen bewijs vormen, dat de gunstige uitkomsten een gevolg zijn van de placebotoediening en dat deze niet zouden zijn voorgekomen wanneer de patiënten niets zouden hebben gekregen.

Het behoeft dus nauwelijks nadere toelichting dat bij ziekten die zich afspelen in de geestelijke sfeer een gunstige placeboreactie een grote component kan vormen bij de therapeutisch behaalde resultaten. Het valt te betreuren dat in verschillende proefopstellingen met dit feit nog steeds onvoldoende rekening wordt gehouden. Daarnaast is het natuurlijk zeer moeilijk bij de proefneming homogene groepen te krijgen, omdat nauwelijks twee ziektegevalen identiek zijn. Daar komt nog bij dat de terminologie welke in de verschillende psychiatrische klinieken gebruikt wordt, nu niet bepaald door uniformiteit uitblinkt. Deze discordantie treft men niet alleen aan in de klinieken van de verschillende landen, maar soms zelfs in de verschillende psychiatrische inrichtingen van hetzelfde land. Dit heeft ook betrekking op minder ernstig geestesgestoorden, de niet manifest psychotische en neurotische patiënten, waarschijnlijk ook al omdat hun ziektebeeld zich moeilijker laat omschrijven. De hoedanigheid van de ziektegeschiedenis is dan soms afhankelijk

van de meer of minder lyrisch getinte ontboezeningen van de onderzoekers. Dit is vaak in nog sterkere mate het geval wanneer therapeutische resultaten worden besproken. Sommige auteurs trachten dan de eventuele tekorten van het onderzochte geneesmiddel te bedekken onder een linguïstisch teveel. Gelukkig staan er zoveel sober gehouden rapporten tegenover, dat men zich toch een enigszins betrouwbaar oordeel kan vormen over de werking van de verschillende geneesmiddelen.

Tot de meest werkzame stoffen in dit kader behoren ongetwijfeld reserpine en chloorpromazine. Hoewel hun farmacologische achtergrond essentieel verschillend is, worden zij in grote lijnen voor dezelfde geestesziekten gebruikt. De behandeling blijft echter hoogstwaarschijnlijk symptomatisch. De voornaamste indicatie voor beide verbindingen vormen angst, spanning, agitatie, psychomotorische hyperactiviteit en dwangmatig-agressief gedrag. Het gaat hier dus veelal om neurosen en acute en chronische psychosen, zoals schizofrenie, manie, seniele en toxische psychosen, bijvoorbeeld veroorzaakt door alcohol. Reserpine wordt bovendien vaak gegeven bij hypertensie wanneer emotionele factoren, zoals angst, sterk naar voren treden. Andere Rauwolfia alkaloiden, die eenzelfde maar zwakkere werking uitoefenen, zijn het rescinnamine en het desmethoxyreserpine.

Reserpine heeft een betrekkelijk geringe toxiciteit, maar hoge doseringen kunnen ongewenste werkingen hebben. Zij omvatten een verstopte neus, toeneming van het gewicht, diarree, soms droogheid van de mond, slapeloosheid, zenuwachtigheid, verhoogde activiteit van het maagdarmlkanaal — zelden een *ulcus ventriculi* — chronische vermoeidheid of een gevoel van slapte in de extremiteiten, spierpijn, nachtmerries, gejaagdheid of een paranoïde depressie. Huiduitslag wordt bij uitzondering waargenomen. Een syndroom dat lijkt op *paralytic agitans* is waarschijnlijk het resultaat van een te hoge dosering en verdwijnt na stopzetting. Een enkele maal kan een orthostatische hypotensie optreden.

Chloorpromazine is een representant van een grote groep fenothiazinederivaten, welke alle in meer of minder sterke mate dezelfde werking uitoefenen. Promethazine is al een oude bekende in de psychiatrische kliniek en werd vooral voorgeschreven om rusteloosheid en gejaagdheid tegen te gaan. Bovendien worden psychosomatische stoornissen gunstig beïnvloed, vooral psychogene urticaria en huidirritaties. Het chloorpromazine heeft echter een sterker, meer uitgesproken effect. Behalve bij de reeds vermelde ziektebeelden wordt het veelvuldig toegepast bij verschillende ziekte toestanden waarbij misselijkheid en braken een belangrijk symptoom vormen.

Chloorpromazine heeft een groot aantal bijwerkingen, waarvan sommige ernstig zijn. Er zijn gevallen beschreven van zware, zelfs fatale bloeddyscrasieën, zoals agranulocytose, terwijl ook lichtere gevallen

van hypoplastische anemie en leucopenie voorkomen.

Vaak ziet men geelzucht, gewoonlijk gedurende de eerste twee weken van de behandeling. Na parenterale toediening wordt herhaaldelijk een orthostatische hypotensie waargenomen. Ook ziet men tachycardie, hypothermie, droogheid van de mond, dermatitis, licht-overgevoeligheid, misselijkheid en braken en een Parkinsonachtig syndroom. Gezien het potentiërend effect ten opzichte van andere stoffen is voorzichtigheid geboden, wanneer men chloorpromazine gebruikt tezamen met slaapmiddelen, narcotica en algemene anesthetica.

Naast het chloorpromazine wordt tegenwoordig ook het chloorloze derivaat, bekend onder de naam promazine¹⁷, in de kliniek gebruikt. De algemene farmacologische eigenschappen van deze twee fenothiazinederivaten zijn ongeveer dezelfde.

Het promazine wordt evenals de chloorhoudende verbinding gegeven bij acute opwindingstoestanden. Het vermindert de vrees en angst, welke de verschillende soorten van acute psychosen begeleiden. Ook zou het de syndromen welke door overmatig alcoholgebruik veroorzaakt worden, zoals delirium tremens, acute hallucinose en tremorachtige toestanden, gunstig beïnvloeden. Op basis van de momenteel beschikbare gegevens lijkt promazine in de psychiatrie praktisch equivalent te zijn aan chloorpromazine. Wat het optreden van toxische verschijnselen betreft: geelzucht en hypoplastische anemie zouden niet of in slechts geringe mate optreden. Wel wordt er melding gemaakt van voorbijgaande leucopenie, agranulocytose en convulsie-achtige toestanden. Ook orthostatische hypotensie en niet gewenste sufheid komen met dezelfde frequentie voor als bij chloorpromazine. Andere recent ontwikkelde fenothiazinederivaten die in de kliniek worden toegepast zijn mepazine¹⁸, perfenazine¹⁹, prochlorperazine²⁰ en triflupromazine²¹. Over het algemeen bezitten zij dezelfde werkingen als chloorpromazine. Uitvoerige klinische onderzoeken zullen echter nodig zijn om te kunnen aantonen welk preparaat in bepaalde ziektegevallen beter is. Hierbij is het al of niet optreden van toxische bijeffecten natuurlijk van doorslaggevend belang.

Volgend op reserpine en chloorpromazine, die dus zowel farmacologisch als klinisch vrij duidelijk omschreven effecten vertonen, komen enkele stoffen ter sprake, die klinisch gezien in dezelfde richting werken, maar wier effecten minder uitgesproken zijn. Hieronder vallen dus het hydroxyzine en het benactyzine. Hydroxyzine wordt voorgeschreven bij de symptomatische behandeling van een grote variëteit van emotionele of geestelijke stoornissen welke gekarakteriseerd worden door angst, span-

¹⁷ Sparine
Prazine
Verophen
²⁰ Compazine
Stémétil

¹⁸ Pecazine
Pacatal
Covatin
²¹ Vesprin
Siquil

¹⁹ Decentan
Trilafon

ning en opwinding. De resultaten bij patiënten met duidelijk gedefinieerde psychosen zijn niet overweldigend; mogelijk zelfs zou hydroxyzine gunstiger werken bij neurosen dan bij psychosen. Weinig resultaat wordt gezien bij de behandeling van depressieve toestanden, tenzij er een sterke opwinding en angst bestaan. De toxiciteit is gering. Er kan een zekere graad van sufheid voorkomen, kort nadat de stof is ingenomen, maar deze is van voorbijgaande aard. Men heeft echter nog niet voldoende ervaring met deze stof om zijn uiteindelijke nut als psychotherapeuticum te kunnen bepalen.

Benactyzine wordt klinisch gebruikt bij de behandeling van neurotische stoornissen met angstreacties, dwangreacties of lichte depressies. Psychotische ziektebeelden worden weinig of niet beïnvloed. De indruk bestaat dat optimale effecten eerder verkregen worden wanneer de patiënt meewerkt, terwijl patiënten met een afwerende instelling achteruit gaan tijdens de behandeling. De uitkomsten van de klinische proeven zijn vaak tegenstrijdig. Sommige waarnemers vinden deze stof minder effectief dan de andere psychotherapeutica, maar werkzaamere dan de barbituraten. Ongeveer de helft van de behandelde patiënten zou verbetering vertonen, maar er zijn zeker meer klinische waarnemingen nodig om het uiteindelijke nut van deze stof vast te stellen.

Doordat het een atropinevervangmiddel is, kan benactyzine dezelfde bijeffecten geven als deze stof: droogheid van de mond, metaalsmaak, onscherp zien, remming van de accommodatie, duizeligheid, ataxie, zenuwachtigheid en hartkloppingen. De belangrijkste subjectieve nevenwerkingen zouden een verminderde mogelijkheid tot concentratie en een gevoel van depersonalisatie zijn. Anderen klagen over een zwaar gevoel en paresthesiën van de ledematen. Benactyzine zou niet gegeven mogen worden aan patiënten die elektroshock zullen krijgen. Soms kunnen onverwachte effecten optreden en de patiënten moeten dan ook zorgvuldig in het oog gehouden worden. Het geheel maakt een vrij vage indruk, indien men zich realiseert dat een en ander zich afspeelt bij neurotici en psychotici.

Meprobamaat bezit, zoals boven uitvoerig werd vermeld, farmacologisch gezien geheel andere eigenschappen dan de reeds besproken stoffen. De werking is meer sederend, terwijl het daarnaast in het dierexperiment duidelijk anticonvulsieve eigenschappen bezit. De klinische ervaringen met deze stof zijn verrassend wat hun tegenstrijdigheid betreft. Terwijl sommige onderzoekers enthousiast zijn over de behaalde resultaten, beschouwen anderen de meprobamaatwerking als een bijna 100% placebo-effect. De werkingen welke aan de meprobamaatbehandeling worden toegeschreven bij neurotische patiënten bestaan uit een vermindering van spanning, rusteloosheid, angst en vrees. Ook bij psychotische patiënten zouden angst en spannings-toestanden gunstig beïnvloed worden. Bovendien werkt het gunstig bij de bestrijding van slapeloosheid. Voorlopige rapporten spreken van positieve

resultaten bij de behandeling van alcoholisten. Ook zou het gebruikt kunnen worden bij de elektroshocktherapie om de angst voor de behandeling te verminderen, evenals de verwarring en de hoofdpijn erna.

Zoals reeds vermeld zijn de therapeutische resultaten zeker niet eensluidend. Het schijnt echter wel vast te staan dat meprobamaat veel minder werkzaam is dan de reserpine- en chloorpromazineachtige verbindingen. Alhoewel meprobamaat in de dierproeven duidelijk anticonvulsief werkt, is dit effect veel minder uitgesproken bij de mens. Het kan echter aanvallen van petit mal, vooral van idiopathische oorsprong, gunstig beïnvloeden. Daarnaast worden bepaalde gevallen van athetose en dyskinesie beïnvloed. Soms ziet men ook een gunstig effect op de reflectoire spiercontracties bij fibrositis. Bij behandeling van de reumatoïde artritis zijn de resultaten gering.

Er is aangetoond dat bij een geregelde meprobamaattoediening verslaving kan optreden. Plotse linge onthouding geeft aanleiding tot abstinentiesymptomen, zoals angst, slapeloosheid, braken, tremoren, hoofdpijn, hallucinaties en convulsies. Chronische toediening kan ook aanleiding geven tot het ontstaan van gewenning. Oorspronkelijk meende men dat hoge doseringen gegeven konden worden zonder gevaar voor schadelijke bijeffecten. Alhoewel tot nu toe geen gevallen met dodelijke afloop bekend zijn, kunnen overgevoeligheidsreacties van vrij ernstige aard optreden, zoals uitgebreide huidafwijkingen van verschillende aard, vaak gepaard gaand met koorts en heftige maagdarmsverschijnselen. Ook werd een acute niet trombocytopenische purpura waargenomen.

Het is vooral deze verbinding die onder de aandacht van het Amerikaanse publiek is gekomen. Meprobamaat stond dan ook in 1956 aan de top als meest voorgeschreven medicament. De voornaamste indicatie is de angstige depressie, die veelal schuil gaat achter het beeld van psychomotorische spanning en onrust, met klachten als hoofdpijn, rugpijn, rusteloosheid, moeheid, zenuwachtigheid, bemoeilijkt contact met anderen, verminderd concentratievermogen, slapeloosheid etc. Na toediening zou er een zekere gemoedsrust ontstaan, welke gepaard gaat met een normale helderheid van geest, lichamelijke en geestelijke ontspanning en vergemakkelijking van het inslapen. Het is zeer moeilijk zich een helder oordeel te vormen over de merites van deze verbinding.

Men heeft in enkele double blind proefopstellingen meprobamaat vergeleken met amobarbital²² bij de behandeling van zenuwpatiënten. Er kwam over het algemeen geen duidelijke superioriteit van meprobamaat naar voren. Het spreekt vanzelf dat nog een aantal goed opgezette double blind experimenten nodig zal zijn om uit te kunnen maken of meprobamaat inderdaad beter is dan de barbituraat- of bromideverbindingen, die men in de huispraktijk gebruikt. Sommige auteurs menen dat het enige

voordeel hierin bestaat, dat de pogingen om hiermede suicide te plegen tot nu toe op een mislukking zijn uitgelopen. Als dit werkelijk praktisch onmogelijk zou zijn, kan dit inderdaad een belangrijke winst betekenen.

Op de bekende sedativa zoals barbituraten en broomverbindingen wordt hier niet nader ingegaan, omdat het indicatiegebied en de nadelen aan een chronisch gebruik van deze stoffen verbonden sinds lang genoegzaam bekend zijn.

Het is nog niet mogelijk een definitieve uitspraak te doen over de merites van de recent ontwikkelde sedativa als methylparafynol, glutetimide, methypylon, ethinamaat²³ en methapyrilene²⁴, dat tevens een antihistaminicum is. Deze verbindingen vertonen qua chemische structuur over het algemeen weinig overeenkomst met de barbituraten; qua werkingspatroon staan zij echter zeer dicht bij de bekende sedativa: in lage doseringen werken zij kalmerend, in hoge doseringen slaapverwekkend. Toxische bijverschijnselen van methylparafynol doen sterk denken aan de effecten na alcoholconsumptie. Na overmatig gebruik van methapyrilene zijn toxische reacties, zelfs met dodelijke afloop, beschreven. Het spreekt vanzelf dat deze stoffen, zolang hun werkingen nog niet genoegzaam bekend zijn, met de nodige voorzichtigheid gehanteerd moeten worden.

Azacyclonol neemt een aparte plaats in onder de recent ontwikkelde verbindingen, omdat van een sederend effect, in de zin van een remming van het centrale zenuwstelsel, eigenlijk niet gesproken kan worden. De experimentele basis, welke ten grondslag lag aan de toepassing van deze stof in de kliniek, was een antagonistische werking ten opzichte van de gehoor- en gezichtshallucinaties, welke opgewekt werden bij proefpersonen door toediening van mescaline en LSD.

Volgens sommige auteurs worden inderdaad zeer gunstige effecten verkregen bij chronisch schizofrene patiënten. De hallucinaties worden minder of verdwijnen zelfs geheel, evenals waanideeën, agressiviteit, onrust en autisme. Deze verbetering van de toestand zou toegeschreven moeten worden aan een gunstige beïnvloeding van denk- en waarnemingsstoornissen, dus niet aan een sederende werking. Daarnaast zijn publikaties verschenen, waarin verbetering van slechts enkele gevallen of van geen enkel geval wordt vermeld. Deze negatieve resultaten moeten volgens recente waarnemingen toegeschreven worden aan een te korte duur van de behandeling en aan een te lage dosering van de stof. Ook acute schizofrenie en sommige acute toxische psychosen, welke gepaard gaan met hallucinaties, zouden gunstig beïnvloed kunnen worden.

Volgens de resultaten in het dierexperiment verkregen en klinische waarnemingen is de toxiciteit van azacyclonol zeer gering. Een enkele maal werd een

geringe huiduitslag waargenomen. Ook werden stijgingen van de reststikstof in het bloed vastgesteld, welke echter niet van ernstige aard waren.

Zoals uit het voorafgaande wel blijkt heeft de psychofarmacotherapie een grote vlucht genomen bij de behandeling van ziekten van de geest, zowel in de kliniek als daarbuiten. Wanneer men de gehele werkings sfeer van de besproken stoffen tracht te overzien, dan omvat deze dus aan de ene kant de zwaar gestoorde patiënten die in de kliniek moeten worden verpleegd, en aan de andere kant de ogenschijnlijk normalen, die zich, alhoewel soms slechts door een abnormale krachtsinspanning, in de samenleving weten te handhaven.

Het lijdt geen twijfel, dat de ontwikkeling van bovengenoemde verbindingen voor de psychiatrische kliniek van groot belang is. De belangrijkste indicatie vormt hier wel de angsttoestand in de ruimste betekenis van dit woord, bijvoorbeeld ook wanneer deze zich uit in heftige opwinding of agressie. Door het geven van tranquillizers tracht men deze spanningen te onderdrukken en de patiënt in een toestand van zo groot mogelijke gemoedsrust te brengen.

De keuze der patiënten die voor een dergelijke medicamenteuze therapie in aanmerking komen moet echter met zorgvuldigheid geschieden. Tijdens de behandeling moeten zij nauwkeurig geobserveerd worden, speciaal ook met het oog op toxische bijverschijnselen. Daarnaast moet gelet worden op symptomen van gewenning en verslaving. Plotse onthouden van het medicament kan een neurotische reactie te voorschijn roepen, wanneer er een verslavingselement in het spel is.

In de algemene praktijk liggen de verhoudingen echter anders dan in de kliniek. De ingewikkeldheid van de huidige gemeenschap en het hoge levensritme eisen aanpassingsmogelijkheden die niet iedereen bezit. De omstandigheden vragen om actie; wanneer hiertoe niet wordt overgegaan, ontstaat een situatie waarin men voelt dat men tekort geschoten is. Er ontwikkelt zich een disharmonie welke zich kan uiten in een angsttoestand, een reactieve depressie, een abnormaal functioneren van een bepaald orgaan, huidafwijkingen enz. Op deze wijze verklaart men veelal klachten over hoofdpijn, rugpijn, rusteloosheid, prikkelbaarheid, bemoeilijkt contact met anderen, gebrek aan concentratie, slapeloosheid: verschijnselen welke wijzen op psychomotorische spanningen. Door het toedienen van een tranquillizer kan men dan trachten deze spanningen weg te nemen en de patiënt weer in harmonie met zijn omgeving te brengen. Is deze handelwijze echter in alle gevallen juist?

Wel zeer leerzaam in dit verband is het onderzoek ingesteld door *Dickel* en *Dixon*, waarvan zij de resultaten in de volgende bewoordingen samenvatten-(1957) *J. Amer. med. Ass.* 163: 422:

„The effects of tranquillizing drugs have been studied in 8.200 patients in whom anxiety was

²² Amylobarbiton
Amytal
Dorminal

²³ Valdimaat
(Valmid)

²⁴ Dormin
Histadyl
Semikon
Thenylene

the chief finding. The group was limited to people of normal physical make-up and of at least average intellectual capacity who were capable of working steadily and were complaining of tension, worry, and associated physiological disturbances. Of these, 7.500 had taken some amount of the tranquillizing drugs before they came under observation. The danger to the patient's physical health is shown by the appearance of allergic phenomena in 96, general toxic effects in 78, habituation in 72, severe liver disturbances in 31, other severe symptoms in 97, and death in 4. Two of the deaths were suicides. The danger to the patient's emotional health is shown by the finding of about 1.700 instances, in which serious problems were created in essentially normal people and 827 instances in which emotional illness was aggravated. The danger to the physician results from the accumulating pressure on the medical profession from the people who produce and those who demand these drugs. There is, fourthly, a grave danger to society in the idea that tensions should be reduced by techniques of relaxation and administration of drugs rather than by the constructive effort required for satisfying needs and removing dangers. The physician must inform himself well about these drugs and reorient his own thinking about their indications and limitations."

Het oplossen van deze vraagstukken is dus niet meer een zuiver medische, maar in zekere zin een sociale aangelegenheid. Het is meer dan twijfelachtig of men louter met farmacologische middelen de harmonie tussen de mens en zijn omgeving kan herstellen. De insufficiëntiegevoelens welke voortvloeien uit angsten en abnormale spanningen moeten immers opgeheven worden en de dan vrijkomende energie moet vanuit pathologische in normale banen worden geleid. Het zelfrespect moet dusdanig vergroot worden, dat positieve en negatieve affecten elkander kunnen afwisselen zonder dat de verhouding tot de omgeving onherstelbaar verstoord wordt. Het is aan de arts om te beslissen of het primair noodzakelijke gesprek gevolgd of ondersteund mag worden door een medicament. In dat geval moet aan de patiënt duidelijk gemaakt worden dat dit alleen bedoeld is als middel om een bepaald doel te bereiken, namelijk een wapenstilstand met het eigen ik. Deze adempauze moet dan benut worden om de geestelijke wapenrusting te herstellen.

De verwachting van Freud (1941): „die Zukunft mag uns lehren mit besonderen chemischen Stoffen die Energiemengen und deren Verteilungen im seelischen Apparat direkt zu beeinflussen" is weliswaar nog niet vervuld, maar wordt al wel dicht benaderd. Laten wij hopen dat de macht, welke ons op deze wijze over de geest van de medemens gegeven wordt, gebruikt zal worden met de wijsheid en voorzichtigheid uitgedrukt in het klassieke adagium: „salus aegri suprema lex".

Voor de eerste jaargang van
„huisarts en wetenschap"
zijn naaldbanden verkrijgbaar
tegen de prijs van f 3,75.

★

In deze banden kan men zelf,
dus zonder verdere kosten
voor inbinding,
de tekstpagina's van de
eerste jaargang bijeenvoegen.

★

Banden kunnen worden aangevraagd
door middel van storting
van f 3,75 op postgiro no 2906
van Rotterdamse Bank, Kantoor Rapenburg te Leiden
met vermelding:
„huisarts en wetenschap"
naaldband
1e jaargang

Literatuur

- Hieronder volgen de titels van enkele samenvattende overzichten. Er werd afgezien van een uitgebreide literatuurlijst.
- Bein, H. J.: The Pharmacology of Rauwolfia (1956), Pharmacol. Rev. 8: 435.
- Brodal, A.: The Reticular Formation of the Brain Stem. Anatomical Aspects and Functional Correlations, Oliver & Boyd, Edinburgh and London, 1956.
- Grattini, S. & V. Ghetti: Psychotropic Drugs, Elsevier Publ. Comp., London, 1957.
- Himwich, H. E.: Tranquillizing Drugs, Publication Nr 46 of the American Association for the Advancement of Science, Washington, 1957.
- O'Leary, J. L. en L. A. Coben: The Reticular Core — 1957 (1958), Physiol. Rev. 38: 243.
- Page, I. H.: Serotonin (5-Hydroxytryptamine); the Last Four Years (1958), Physiol. Rev. 38: 277.
- Whitlock, O. V. St., F. N. Furness en S. S. Kety: The Pharmacology of Psychotomimetic and Psychotherapeutic Drugs (1957), Ann. N. Y. Ac. Sci. 66: 417.
- Wikler, A.: The Relation of Psychiatry tot Pharmacology, Waverly Press Inc., Baltimore, 1957.
- Neuropharmacology, Transactions of the 1st, 2nd and 3rd Conf., Princeton 1954, 1955, 1956. Editor H. A. Abramson. Josiah Macy Jr. Foundation, New York.
- Brain Mechanisms and Consciousness. A symposium organized by the Council for International Organizations of Medical Sciences, established under the joint auspices of UNESCO and WHO, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1956.