

Tranquillizers I*

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

Tranquillizers kan men in eerste benadering definiëren als stoffen, die de mens, zich bedreigd voelend door reële of vermeende gevaren, in staat stellen zijn gemoedsrust te bewaren, zonder dat hij het vermogen verliest doelmatig te handelen.

Deze definitie plaatst dus dergelijke stoffen in de groep van farmaca die hun invloed uitoefenen op het centrale zenuwstelsel. Er zijn talloze verbindingen die dit integrerend deel van ons organisme op min of meer specifieke wijze beïnvloeden. Men kan ze in twee hoofdcategorieën indelen: de stimulerende en de deprimerende stoffen. Bovendien kan men trachten min of meer de plaats in het centrale zenuwstelsel te bepalen, waarop deze farmaca hun meest in het oog lopende werking uitoefenen. Zo prikkelt strychnine in eerste instantie het ruggemerg, terwijl coffeïne en de amfetamines hoger gelegen hersencentra stimuleren. Ook de deprimerende stoffen kunnen op min of meer specifieke wijze op bepaalde functies, dus op bepaalde hersendeeltes, hun invloed uitoefenen. Wij zijn in het bezit van verbindingen die de hoest remmen, het syndroom van Parkinson beïnvloeden, convulsies opheffen of een antibraakwerking ontplooiën. Daarnaast staan de stoffen die de bewustzijnsgraad in meer of minder sterke mate verminderen. De algemene anesthetica, zoals lachgas en ether, doen het bewustzijn tenslotte zo volkomen verloren gaan, dat alle vormen van zintuiglijke gewaarwording zijn opgeheven en ingrijpende chirurgische handelingen kunnen worden verricht. Op een sneller reversibele wijze wordt het bewustzijn gedeprimeerd door de hypnotica, die een toestand van slaap veroorzaken. Na toediening van sedativa blijft de patiënt weliswaar wakker, maar hij wordt rustig en emotioneel. Analgetica behoren specifiek de pijnsensatie op te heffen zonder het bewustzijn te beïnvloeden; aan deze laatste eis voldoen echter zeker niet alle pijnstillende middelen. Tot de groep van deprimerende stoffen kunnen wij tenslotte ook de tranquillizers rekenen. Zij zouden het bewustzijn volkomen intact laten en speciaal het affectleven beïnvloeden, zodat de patiënt in een onaangename situatie geplaatst niet in paniek geraakt, maar zijn gemoedsrust weet te handhaven.

In zekere mate voldoet een aantal reeds lang be-

kende stoffen aan deze voorwaarde. Behalve door bepaalde medicamenten, zoals broomverbindingen en barbituraten, kan een rustige gemoedstoestand zeker bevorderd worden door bijvoorbeeld tabaks- of alcoholgebruik. In het zo vaak aangehaalde, maar waarschijnlijk weinig gelezen boek van *De Quincy* noemde deze auteur het opium „a tranquillizer for nervous and anomalous sensations”. Wanneer wij het verkrijgen van een rustige gemoedstoestand in nog bredere zin willen opvatten, dan kan men deze ook opwekken door aan gedeprimeerde patiënten stimulantia te geven, of door allerlei hinderlijke klinische symptomen gunstig te beïnvloeden. Het opheffen van de onaangename verschijnselen van een astma-aanval door adrenaline, het doen verdwijnen van decompensatieverschijnselen door digitalis, of het tegengaan van angina pectoris door een coronair-verwijder herstellen de verstoorde gemoedsrust. In de huidige situatie heeft men de benaming tranquillizer echter voor een bepaalde groep stoffen gereserveerd. Oorspronkelijk werden deze verbindingen alleen in de psychiatrische klinieken gebruikt bij psychosen en ernstige neurotische stoornissen. Thans zijn zij door uitbreiding van de indicatiestelling en door een alles overtreffende reclame-campagne ook in het gezichtsveld van de leek gekomen. Een enkel voorbeeld diene ter illustratie.

In 1955 vormden de tranquillizers in Amerika twee van de tien meest voorgeschreven geneesmiddelen; in 1957 steeg dit aantal al tot vier. Alvorens echter verder in te gaan op de oorzaken en de gevolgen van dit excessieve gebruik is het van belang na te gaan welke stoffen bedoeld worden en hoe zij werken.

In 1953 verscheen een uitvoerige publikatie van *Courvoisier* en medewerkers over het chloorpromazine¹. Deze verbinding behoort tot de fenothiazine-derivaten, welke oorspronkelijk onderzocht werden op antimalaria- en antihistamine-activiteit. Uit deze groep verbindingen waren al bekend het antihistaminicum en sedativum promethazine² en de antispasmodica diethazine³ en ethopropazine⁴. Tijdens de farmacologische onderzoeken bleek het

¹ Thorazine Largactil Megaphen	² Phénergan Atosil Avomine Proazamine Thiergan Vallergine	³ Diparcol Casantine Eazaminum Latibon	⁴ Profenamine- HCl Lysivane
---	---	--	--

* De term „tranquillizer” heeft burgerrecht verkregen in het internationale spraakgebruik. Daar een adequate Nederlandse vertaling moeilijk te geven is, wordt hij ook, zij het dan met enige aarzeling, in dit artikel gebruikt.

chloorpromazine het autonome en animale zenuwstelsel op een zeer speciale wijze te remmen. Het sympathicolytische effect kwam namelijk gedeeltelijk via de hogere centra tot stand. Ook werden allerlei stoffen die een deprimerende werking op het centrale zenuwstelsel uitoefenden in hun effecten door chloorpromazine in hoge mate versterkt. Bovendien werd het organisme in een dusdanige toestand gebracht, dat de verschillende mechanismen, die anders in werking kwamen wanneer een „stress”-situatie ontstond, verstek lieten gaan. Deze stof was dan ook een van de belangrijkste verbindingen uit de zogenaamde „cocktail lytique” welke door *Laborit* werd toegepast bij operaties waarbij de patiënt in een kunstmatige „winterslaap” werd gebracht. In dezelfde tijd verscheen een publikatie van *Bein* en medewerkers over de farmacologische effecten van reserpine⁵. Dit is een van de alkaloiden uit de *Rauwolfia serpentina* Benth. Vroeger was al beschreven dat rauwolfia extracten behalve een bloed-drukverlagende ook een sedatieve werking uitoefenen. Reserpine bezit deze werkingen in belangrijke mate en heeft dus een duidelijke affiniteit tot het centrale zenuwstelsel. Tijdens uitvoerige farmacologische onderzoeken bleken beide stoffen op een eigenaardige wijze de gedragsvorm van bepaalde diersoorten te kunnen beïnvloeden: rhesusapen, die van nature agressief zijn, werden hanteerbaar en rustig, Siamese vechtvissen verloren hun vechtlust en trokken zich in een hoek van het aquarium terug. Men kan wel zeggen, dat de ontdekking van deze stoffen het onderzoek naar de wijze, waarop de verschillende vegetatieve effecten tot stand komen, ten sterkste heeft beïnvloed. Terwijl vroeger de interesse zich vooral beperkte tot de periferie van het autonome zenuwstelsel, houden de moderne onderzoekers zich steeds meer bezig met de fysiologie en de farmacologie van de centra in mes- en diencefalon.

Neurofysiologische achtergrond van de bewustzijnsgraad en het gedrag

Het stond al geruime tijd vast dat zich in het diencefalon en wel speciaal in de hypothalamus, een aantal boven elkander geschakelde sympathische en parasympathische centra bevindt, die reflectoir en door impulsen uit de hersenschors in werking gezet kunnen worden. Zo onderscheidde men centra voor de regeling van de pupilwijdte, bloedvatwijdte, hartwerking, zweetsecretie, lichaamstemperatuur, ademhaling, koolhydraatstofwisseling, water- en zouthuishouding, en wat in dit verband het belangrijk-

ste is, centra die de afwisseling van het slapen en ontwaken regelen.

Minder duidelijk was de anatomie en de fysiologische betekenis van de substantia reticularis. Onder deze naam worden bepaalde gebieden in de hersenstam samengevat, welke structureel gekarakteriseerd zijn door diffuse ophopingen van cellen van verschillende vormen en typen, van elkander gescheiden door een menigte van vezels die zich in allerlei richtingen verbreiden. Goed gedefinieerde celgroepen, zoals bijvoorbeeld de rode kern, vallen hier niet onder. Deze reticulaire substantie breidt zich vanuit het ruggemerg door het verlengde merg en de brug van *Varol* tot in het mes- en diencefalon uit, volgens sommigen zelfs tot in het corpus striatum.

Wanneer men de snel groeiende literatuur over de reticulaire substantie nagaat, blijkt dat de waardering van de fysiologische betekenis van dit onderdeel van het centrale zenuwstelsel sterk is toegenomen. Bovendien heeft de oude opvatting van aparte centra, ieder met eigen specifieke functie, plaats moeten maken voor een leer, waarin sprake is van een integratie van eenheden, die op een veelvoud van wijzen tot activiteit kunnen worden gebracht. Er zijn echter nog te veel tegengestelde opvattingen, welke voor een groot deel het gevolg zijn van verschillende uitgangspunten en onderzoekingsmethoden, om te kunnen vaststellen wat nu precies de functie van deze reticulaire substantie is. Wel staat vast dat dit systeem van betekenis is voor de activiteit van de hersenen als een geheel, speciaal met betrekking tot het bewustzijn.

Daarnaast wordt ook het gemoedsleven, zoals dat zich uit in de gedragsvorm, mede door dit systeem bepaald. De regulatie van deze laatste functies zou dus min of meer gelokaliseerd zijn.

Met behulp van elektroëncefalografische registratie was reeds aangetoond dat de spontane elektrische activiteit van de schors van het normale dier verschilt naar gelang het dier zich in wakende of slapende toestand bevindt. Tijdens het waken bestaan er hoogfrequente ontladingen van een lager voltage, welke overgaan in langzame grote golven en „spindle bursts” gedurende de slaap. Het omgekeerde vindt plaats wanneer het dier uit de slaap ontwaakt. Wordt het slapende dier plotseling gewekt, bijvoorbeeld door een geluidsprikkel, dan ontstaat dit activeringspatroon gelijktijdig met de terugkeer van de waakzaamheid. Deze verandering in het elektroëncefalogram wordt de „electrocortical arousal reaction” genoemd. Wij zullen in deze gevallen verder van het „wekpatroon” spreken. Het wekpatroon is dus een objectieve weergave van de rol welke de zintuiglijke prikkels spelen bij het wakker worden. Ook wanneer de prikkels hebben opgehouden te bestaan, kan dit wekpatroon in het elektroëncefalogram aanwezig blijven. Een en ander komt dus overeen met de klassieke opvatting, dat het wakker zijn onderhouden wordt door de van de zintuigen afkomstige prikkels, die langs de bekende

⁵ Rauloydin
Raurine
Reserpoid
Roxinoid
Serpasil
Serpiloid
Sedaraupine
Crystoserpine
Eskaserp

Quiescine
Ran-Sed
Reserpex
Rivasin
Sandril
Serfin
Serpine
Serpyrit

sensibele banen geleid worden naar de schors. De rol die het opstijgende gedeelte van de reticulair formatie — het ARS, ascending reticular system — in deze bewustzijnsprocessen speelt, werd ontdekt door *Magoun* en medewerkers (1949). Een en ander vloeide voort uit hun voorafgaande onderzoeken over het afdalende deel van het reticulair systeem, waarvan in 1948 aangetoond werd dat het de spinale reflexen en de spiertonus beïnvloedt. Tijdens de experimenten namen zij waar dat elektrische prikkeling van de reticulair substantie veranderingen in het elektroëncefalogram veroorzaakte welke volkomen identiek waren met die welke ontstaan wanneer het dier uit de slaap ontwaakt, zoals boven werd beschreven. Dit wekpatroon breidde zich over de hele cortex uit en bleef eveneens geruime tijd bestaan na het beëindigen van de prikkeling. De plaatsen waar vandaan het elektroëncefalogram op deze wijze kon worden beïnvloed, omvatten de gehele reticulair formatie, ook die welke gevonden wordt in het diencefalon.

Van groot belang is nu de volgende waarneming: bij onderbreking van alle sensibele banen ter hoogte van het mesencefalon blijft het dier even wakker als een normaal dier en zijn elektroëncefalogram vertoont het typische activeringspatroon. Bovendien blijft de normale waak- en slaapcyclus bestaan. Wanneer men daarentegen op deze hoogte het ARS onderbreekt, met instandhouding van de afferente sensibele banen, dan komt het dier in een toestand die nauwelijks te onderscheiden is van een diepe slaap, gekenmerkt door de overeenkomstige veranderingen in het elektroëncefalogram. Toch kan men via gehoor- of pijnprikkels het dier doen ontwaken, terwijl dan in het elektroëncefalogram het wekpatroon wordt waargenomen. Het dier kan dus wakker gemaakt worden door prikkels welke hij noch kan horen noch kan voelen, omdat de daarvoor noodzakelijke banen onderbroken zijn. Dit experiment laat zien dat de afferente prikkels het ontwaken kunnen veroorzaken of daartoe kunnen bijdragen zonder dat sensibele ontladingen de schors bereiken. Ter hoogte van het mesencefalon kan dus de reticulair formatie worden geactiveerd door sensibele en sensorische impulsen, welke deze substantie bereiken via collateralen die de grote sensibiliteitsbanen op verschillende hoogten van het centrale zenuwstelsel verlaten.

Ook in het gebied van de thalamus wordt een reticulair formatie aangetroffen welke door *Morrison* en *Dempsey* (1942) „recruiting system” werd genoemd. Prikkeling van dit gebied veroorzaakt een reactie die vergelijkbaar is met het weksyndroom. Hieraan werd de naam „recruiting response” gegeven. Bovendien bleek aan *Jasper* en medewerkers (1947) dat men door elektrische prikkeling dezelfde veranderingen in het elektroëncefalogram kon verkrijgen, welke gezien worden bij aanvallen van petit mal, terwijl zelfs petit mal-achtige aanvallen bij dieren op deze wijze konden worden veroorzaakt. De functie van dit gedeelte van de hersen-

stam is dus ook ten nauwste verbonden met de bewustzijnsgraad. Men spreekt hier van een onspecifiek thalamocorticaal projectiesysteem, een systeem dus, dat apart staat van de verschillende zintuiglijke projecties. Ook zouden bepaalde gedeeltes van de schors ten nauwste bij emotionele en viscerale reflexen betrokken zijn. Vooral het rhinencefalon wordt in dit verband genoemd. Daarnaast zou prikkeling van bepaalde gebieden van de hersenschors omgekeerd de activiteit binnen het reticulair systeem van de hersenstam kunnen beïnvloeden. Dit laatste staat dus onder controle van sensibele prikkels van buitenaf en van de hersenschors. Het is zeker nog van belang om hierbij op te merken, dat niet alle sensibele prikkels op gelijke wijze in staat zijn om het organisme tot activiteit te brengen en dat de betekenis van de prikkel uiteindelijk het meeste gewicht in de schaal legt. Men behoeft slechts te denken aan het feit dat een moeder rustig kan slapen door al het lawaai van het verkeer heen, maar wakker schrikt bij het minste geluid van haar baby. Via het corticofugale systeem zou deze specialisering tot stand kunnen komen.

Samenvattend kan men voorlopig tot de volgende conclusie komen. In de hersenstam zijn twee functionele systemen te onderscheiden: de klassieke afferente banen, welke de zintuiglijke prikkels geleiden naar de schors, waar zij een wekpatroon kunnen veroorzaken, en daarnaast een tweede systeem, het reticulair systeem, dat mediaal gelegen is van de sensibele banen. Deze reticulair formatie is een polysynaptisch netwerk van neuronen en vezels welke prikkels zowel naar boven als naar beneden geleiden. Langs het afdalende gedeelte van de reticulair substantie gaan de impulsen van de hersenstam naar de voorhoornen. Zij beïnvloeden de motorische activiteit van het lichaam en maken deel uit van het extrapyramidale systeem in de moderne betekenis van deze term.

Langs het opstijgende gedeelte gaan impulsen door medulla en hersenstam heen tot in het diencefale niveau. Van hier schakelen zij over op een diffuus projectiesysteem, dat op zijn beurt de impulsen verspreidt over de gehele cortex. De reticulair formatie tezamen met het projectiesysteem in de thalamus kunnen dus als een geheel de schors prikkelen. Wanneer het opstijgende gedeelte van de reticulair substantie elektrisch wordt geprikkeld, ontwaakt het dier uit zijn slaap. Wordt de prikkel versterkt, dan wordt het dier zeer waakzaam. Langdurige prikkeling veroorzaakt agressiviteit.

De resultaten verkregen in het dierexperiment hebben geleid tot verschillende theorieën over de fysiologie van het waken en slapen. *Hess* (1949) meent de aanwezigheid van een slaapcentrum in het diencefalon wel degelijk aan te kunnen tonen naar aanleiding van zijn proeven op katten. *Bremer* (1953) wijst echter het bestaan van een dergelijk centrum van de hand. Hij ziet de waaktoestand als een bepaalde graad van activiteit van de in netwerken gerangschikte zenuwcellen van de hersenschors.

Deze activiteit wordt bepaald door twee antagonistische invloeden: de elkander voortdurend opvolgende impulsen veroorzaken een excitatietoestand, die als tegeneffect een voortschrijdende vermoeidheidstoestand oproept. Het wakker zijn is dus een gevolg van een op een bepaald niveau ingesteld dynamisch evenwicht tussen beide processen. Volgens *Bremer* bestaat er een nauwe samenwerking tussen de reticulaire formatie en de hersenschors bij het onderhouden van het wakker zijn, doordat zij elkander wederzijds tot activiteit kunnen aanzetten. Het inslapen zou tot stand komen door een progressief verminderde activiteit van de hersencellen tengevolge van een steeds meer vermoeid raken van de synapsen. Dit proces wordt bovendien begunstigd door een verminderde aanvoer van extero- en propioceptieve prikkels. Ook bij het tot stand komen van deze inactivering wordt aan de reticulaire substantie een essentieel aandeel toegeschreven.

Verschil van mening bestaat niet alleen over de anatomie en de fysiologie van de reticulaire substantie, maar ook over de humorale prikkeloverdracht in dit systeem. Volgens *Rinaldi* en *Himwich* (1955) zou deze van cholinergische aard zijn. Zij vonden namelijk dat acetylcholine het wekpatroon kon veroorzaken, terwijl atropine deze reactie blokkeerde, zonder evenwel de bewustzijnsgraad te beïnvloeden. Volgens anderen is er echter een adrenergische transmissie in het spel. Adrenaline en andere sympathicomimetische verbindingen zoals de wekamines waren namelijk ook in staat een wekpatroon te veroorzaken. Deze stoffen veroorzaakten daarbij grote opwindings- en rusteloosheid. De mogelijkheid bestaat dus dat beide vormen van chemische overdracht hier van belang zijn. In de dierexperimenten is gebleken dat ook talloze andere stoffen het reticulaire systeem kunnen beïnvloeden. De meeste excitantia veroorzaken het wekpatroon, terwijl deprimerende stoffen dezelfde effecten kunnen veroorzaken die tijdens de slaap worden gevonden. Zo wordt een remming van het wekpatroon gezien na de toediening van anesthetica, barbituraten en andere hypnotica. De mate van remming nu, staat in nauw verband met de graad van het bewustzijnsverlies.

Farmacologische beïnvloeding door chloorpromazine en reserpine.

Zeer belangwekkend is natuurlijk de werking van de verschillende tranquillizers op het reticulaire systeem, omdat het nu wel als vaststaand aangenomen kan worden dat dit gedeelte van het centrale zenuwstelsel een bepalende factor vormt voor het affectleven en het bewustzijn. Chloorpromazine en andere nauw verwante verbindingen verlagen de prikkelbaarheid van de reticulaire substantie, wanneer de doseringen niet te hoog zijn. Verhoging van de dosis geeft echter prikkeling. De werking van reserpine is paradoxaal: bij intraveneuze toediening ontstaat na een latente periode in het elektroënce-

falogram een duidelijk wekpatroon, hoewel de dieren dan behoorlijk suf zijn.

In de kliniek is gebleken dat langdurige behandeling met deze beide stoffen aanleiding kan geven tot het optreden van een Parkinsonachtig syndroom, in het geval van chloorpromazine vooral gekarakteriseerd door stijfheid, bij reserpine door tremoren en rusteloosheid. Dergelijke extrapyramidale symptomen kan men ook bij dieren opwekken, vooral bij apen. Het ziektebeeld verdwijnt wanneer de toediening wordt gestaakt. Tijdens experimenten is gebleken dat ook sterke elektrische prikkeling van de reticulaire formatie kan leiden tot een toestand welke veel overeenkomst vertoont met het syndroom van Parkinson. Het is dus wel waarschijnlijk dat deze klinische verschijnselen een gevolg zijn van een overactiviteit van de reticulaire formatie. Deze kan in het dierexperiment geremd worden door acetylcholine-antagonisten welke een centrale component bezitten, zoals atropine. Het bewustzijn wordt dan echter niet verlaagd, zoals door barbituraten en anesthetica. Volgens sommige onderzoekers zou er hier een verband bestaan tussen het opheffen van het wekpatroon en een antiparkinsonwerking.

Hoewel er over de werking van chloorpromazine in farmacologisch-biochemisch opzicht zeker nog geen eenstemmigheid bestaat, kan men wel aannemen dat de beïnvloeding van het reticulaire systeem een bepalende factor is voor zijn werkingspatroon. Deze invloed zou zich voornamelijk richten op mes- en diencefalon, alhoewel ook hogere gedeelten van het centrale zenuwstelsel niet onbeïnvloed zouden blijven. Mogelijkerwijs is ook de uitgesproken adrenergische werking van chloorpromazine binnen het centrale zenuwstelsel van belang. Chloorpromazine bleek namelijk de activerende werking van intraveneus toegediend adrenaline op de centra te onderdrukken. Bovendien kon in het dierexperiment worden aangetoond dat chloorpromazine allerlei mechanismen remt, die aanleiding kunnen geven tot een activering van de reticulaire formatie, onder andere door zintuiglijke en pijnprikkels. De overeenkomst tussen chloorpromazine en reserpine, wat de uiteindelijke invloed op het gedrag en bewustzijn aangaat, geldt echter niet voor de neurofysiologische achtergrond. Zoals reeds werd vermeld, kan reserpine bij een niet genarcotiseerd konijn zelfs een wekpatroon oproepen. Ook in andere opzichten zijn de elektroëncefalografische resultaten na reserpine veelal verschillend van die na chloorpromazine.

Wanneer men de belangrijkste effecten na reserpine-toediening nagaat, blijken deze te bestaan uit een bloeddrukdaling, welke gepaard gaat met een bradycardie en uit een typische sederende werking. Daarnaast vindt men een versterkte darmbeweging en een vernauwing van de pupil. Een en ander zou dus verklaard kunnen worden als een verschuiving in het evenwicht tussen het sympathische en het parasymphatische systeem, en wel met name door een gedeeltelijke onderdrukking van de sympathische overheersing op hypothalamisch niveau.

De rol van serotonine

Tijdens de experimenten bleek dat reserpine op welke wijze dan ook toegediend — intraveneus, intraarterieel of intraventriculair — steeds gekenmerkt wordt door een latente periode. Dit wekte het vermoeden dat de stof niet als zodanig werkt, maar via bepaalde omzettingsprodukten of via het vrijmaken van fysiologische stoffen. Van groot belang is in dit verband de vondst van *Brodie* en *Shore* (1955), dat reserpinetoediening een verhoogde uitscheiding van serotoninemetabolieten in de urine veroorzaakt.

Het onderzoek naar de fysiologische betekenis van serotonine, houdt heden ten dage vele onderzoekers bezig. Dit blijkt wel uit het feit dat de 153 publikaties van 1953 over dit onderwerp zijn uitgegroeid tot een totaal van meer dan 500 in 1957. Serotonine bevindt zich in het maagdarmsgebied, in de milt, in de bloedplaatjes en in het gehele centrale zenuwstelsel en wel voornamelijk in de hypothalamus, in het mesencefalon en in de grijze stof van het ruggemerg. Verscheidene onderzoekers nemen aan dat deze stof de chemische prikkeloverdracht in de hersenen verzorgt. Het overtuigende bewijs dat serotonine een fysiologische functie heeft, zoals (nor)adrenaline of acetylcholine is echter nog niet geleverd.

Al in vorige decennia was aangetoond dat bij de bloedstolling een stof ontstaat met vaatvernauwende eigenschappen. Men nam aan dat deze vrijkwam bij het uiteenvallen van de bloedplaatjes. De oorspronkelijke onderzoekers konden dit „vasotonine” niet identificeren, maar toonden wel aan dat de stof niet identiek was met adrenaline. Ongeveer in 1930 werd door *Erspamer* een farmacologisch zeer actieve stof geïsoleerd uit extracten van het darmslijmvlies van konijnen welke hij enteramine noemde. Later werd door anderen uit het serum een vaatvernauwende stof geïsoleerd waaraan de naam serotonine werd gegeven. Hiervan bleek de structuur 5-hydroxytryptamine te zijn. Over deze stof, welke dus onder verschillende namen bekend werd, zijn uitstekende overzichten geschreven door *Erspamer* (1954) en door *Page* (1958). In het algemeen kan men zeggen dat serotonine een stimulerende werking bezit zowel op de vaten als op het hart en op de gladde spieren van de bronchi, het maagdarmskanaal, de blaas en de uterus. Het effect op de bloeddruk wordt echter beïnvloed door allerlei andere factoren waarop wij hier niet nader zullen ingaan. De centraal deprimerende invloed welke aan serotonine wordt toegeschreven, is op de volgende wijze gedemonstreerd: na injectie in de ventrikels bij de ongenarcotiseerde kat treedt een verlies van de spiertonus op, zodat men de ledematen der dieren zonder dat zij weerstand bieden in abnormale houdingen kan brengen. Daarnaast ziet men versnelde ademhaling, heftige likbewegingen, overvloedige speekselafscheiding, tremoren in hoofd- en nekspieren en trillingen van de snorharen en oogleden. Intraveneuze toediening bij de mens veroorzaakt onaangename sensaties. Deze gelijken op die na adrenaline of aanverwante verbindingen, maar zij zijn intensiever. Men ondergaat een gewaarwording van desintegratie van de persoonlijkheid, een beklemmend gevoel in de borst, tintelingen en prikkelingen over het gehele lichaam, een algemeen gevoel van verdoofdheid, een jeukend gevoel aan de neus, neiging tot niezen, bemoeilijkte ademhaling, een aandrang om blaas en darm te ledigen, een gevoel van slaphed en misselijkheid enz.

Volgens *Woolley* en medewerkers (1955) zou serotonine betrokken zijn bij de regulering van de pulsaties van de oligodendroglia-cellen. Deze hypothese is gebaseerd op in vitro

proeven met hersenweefselcultures. In vergelijking met organen zoals de nieren zijn de hersenen namelijk slecht van bloedvaten voorzien. De oligodendroglia zouden als het ware kleine pompjes zijn, bestemd om de circulatie van de extravasculaire vloeistof te vergemakkelijken. Op deze wijze wordt de passage van zuurstof en van voedsel en — in omgekeerde richting — van de afbraakprodukten, versneld. De ritmische pulsatie van deze cellen zou een gevolg zijn van opbouw en afbraak van serotonine. Een tekort aan deze stof, door welke oorzaak dan ook, veroorzaakt een vermindering van deze activiteit, waardoor een geringere toevoer van voedingsstoffen en een verhoogde ophoping van afbraakprodukten ontstaat. Het is bekend dat hallucinaties en andere centrale effecten, zoals convulsies, veroorzaakt kunnen worden door een tekort aan voedsel in de hersencellen.

De opvatting dat reserpine via serotonine-activering of -bevrijding werkt is afkomstig van *Brodie* en *Shore* (1955). Hun werkhypothese is de volgende. De parasymphatische centra in de hypothalamus worden geactiveerd door serotonergische — serotonine bevrijdende — zenuwen; de symphatische centra door adrenergische — noradrenaline bevrijdende — zenuwen. Overheersing van de parasymphatische centra geeft aanleiding tot rust en „tranquillizing”. Overheersing van de symphatische centra geeft een verhoging van de waakzaamheid. Men zou volgens deze onderzoekers de rol van serotonine in de centra van het parasymphatische zenuwstelsel kunnen vergelijken met die van acetylcholine in de perifere synapsen. Normaliter zou het bevrijd worden in een actieve, vrije vorm, niet continu, maar incidenteel. Afbraak zou geschieden door monoaminoxidase. Reserpine tast nu de plaatsen aan, waar serotonine in gebonden vorm is opgestapeld, waarbij het in een onstabiele vorm vrij komt. De synthese van serotonine wordt door reserpine echter niet beïnvloed. Serotonine blijft in een lage concentratie aanwezig, welke de resultante vormt van de snelheid waarmede serotonine gesynthetiseerd wordt en weer afgebroken. Het effect van reserpine blijft bestaan totdat de opstapelingsplaatsen hun bindende capaciteit herkegen hebben, of totdat nieuwe bindingsplaatsen gevormd zijn. Het is nu de vraag waaraan de farmacologische effecten van reserpine moeten worden toegeschreven: aan de vermindering van het gebonden serotonine in de hersenen of aan de aanwezigheid van een constante lage concentratie van vrij serotonine. Volgens *Brodie* en *Shore* zou het vrije serotonine aansprakelijk gesteld kunnen worden voor de aan reserpine toegeschreven effecten. Hiervoor pleit dat de serotoninebevrijding uit de hersenen beperkt is tot die *Rauwolfia* alkaloiden die tranquillizeren, zoals reserpine, desmethoxyreserpine⁶ en rescinnamine⁷. Door deze groep van onderzoekers wordt dan ook een causaal verband tussen de werkzaamheid van reserpine als tranquillizer en het vermogen om serotonine te bevrijden aannemelijk gemaakt.

⁶ Deserpidine
Harmonyl
Canescine
Recanescine

⁷ Moderil
Rescamin

Het vrijgekomen serotonine wordt weer snel afgebroken, waarschijnlijk dus door het monoamineoxydase. Dit enzym blijkt zijn grootste werkzaamheid te ontplooiën in die gedeelten van de hersenen waar de serotonineconcentratie het hoogst is. Er bestaan tal van stoffen, die in staat zijn om de monoamineoxydaseactiviteit te remmen. Een daarvan is het iproniazide⁸, dat in 1951 in de laboratoria van *Hoffman-Laroche* tijdens onderzoeken naar tuberculostatica werd ontwikkeld. Behalve het isonicotinezure hydrazide (INH) werd namelijk ook het isopropylderivaat — het iproniazide — op zijn tuberculostatische werkzaamheid onderzocht. Het bleek al spoedig dat vooral de met iproniazide behandelde patiënten eufor werden, terwijl zij tevens een grotere eetlust kregen en daardoor in gewicht toenamen. De nadelen aan het gebruik van iproniazide verbonden bleken groter te zijn dan de voordelen, zodat deze stof als tuberculostaticum nauwelijks meer gebruikt wordt. Gezien de gunstige effecten op de reactieve depressietoestanden gingen men zich echter in de psychiatrische klinieken voor deze verbinding interesseren. Bovendien stelde men van biochemische zijde een onderzoek in naar de achtergrond van deze werking. Al spoedig ontdekten men dat door iproniazide de monoamineoxydase in hersenen en lever wordt geremd. Bovendien bleek dat na iproniazidebehandeling de serotonine- en noradrenalinestpiegel in de hersenen stijgt. Dit in tegenstelling tot reserpine, dat een daling van beide stoffen in de hersenen veroorzaakt.

Brodie en zijn groep vonden bij konijnen behandeld met iproniazide en reserpine een verhoogde activiteit, die gepaard ging met pupilverwijding. Ook bij andere diersoorten werden analoge verschijnselen waargenomen. Iproniazidevoorbepaling kan dus de reserpineverschijnselen in tegengestelde richting doen veranderen.

Wanneer men de thans beschikbare gegevens overziet, kan men tot de volgende conclusie komen. Reserpine bevrijdt gebonden serotonine in de hersenen. Dit vrije serotonine wordt dan snel vernietigd door het monoamineoxydase, met als gevolg een vermindering van de serotonineconcentratie in de hersenen. Aangezien iproniazide het monoamineoxydase remt, lijkt het het meest waarschijnlijk dat het serotonine, bevrijd door het reserpine, dan langzamer geïnactiveerd wordt. Dat deze omstandigheden tot een verhoogde activiteit aanleiding zouden geven, vormt de basis voor de hypothese dat serotonine, in tegenstelling tot de vorige veronderstelling, een centraal activerende stof is. Dit zou weer in overeenstemming zijn met de uitkomsten van de proefnemingen van *Marazzi* en medewerkers (1957), die meenden te kunnen aantonen dat serotonine de prikkeloverdracht in de centrale synapsen remt, een effect dat deze stof gemeen zou hebben met adrenaline en amfetamine, beide stoffen waarvan de centraal prikkelende werking vaststaat. De sederende werking van reserpine zou dan verklaard moeten worden op basis van de verminderde concentratie van serotonine in de hersenen door uitputting van de depots. Dat er niettegenstaande de verhoogde serotoninebevrijding geen excitatiestadium gezien zou worden, zou zijn verklaring vinden in de grote snelheid waarmee het monoamineoxydase in staat is het serotonine te vernietigen. Men heeft in dierproeven kunnen aantonen dat na reserpinebehandeling een kortdurende excitatieperiode vooraf kan gaan aan het sedatieve effect. Dit opwindingsstadium zou een gevolg zijn van de uitstorting van een uitzonderlijke

⁸ Marsilid

Nieuwe Leden N.H.G.

AANVULLENDE LIJST NR. 16

H. Bakema, Hoofdstraat 2, Leiderdorp
 J. Bergman, Valkenburgseweg 1 b, Katwijk aan den Rijn
 W. Ester, Johan de Wittstraat 38, Hilversum
 Mevrouw M. Ester-van Oosterom, Johan de Wittstraat 38, Hilversum.
 H. R. Hefting, Herkingenstraat 76a-78a, Rotterdam
 H. M. Hueting, Rijnstraat 33, Katwijk aan Zee
 G. J. Vos, Arendsweg 124, Beverwijk
 L. H. Veder, Catharijnesingel 106, Utrecht
 J. J. Kok, Kelnarijstraat 32, Putten

Buitengewone leden:

V. Winkler Prins, Dassenboslaan 1, Wageningen (post Bennekom) (afdeling Wageningen)
 M. Hartman, Hartveldseweg 48, Diemen (afdeling Amsterdam)
 Dr. H. Th. van Wimersma Greidanus, Catharijnesingel 54, Utrecht (afdeling Utrecht)
 Dr. H. Verekamp, Geversstraat 45, Oegstgeest (afdeling Leiden)
 J. H. Wagenaar, Borssenburg 6, Amstelveen (afdeling Amsterdam)

MUTATIES

G. F. Elzenga, Delft, verhuisd naar Van Reenenpark 2, Bergen N.H.; C. T. Lens, Raalte, verhuisd naar: Monumentstraat 53, Raalte; J. H. A. M. v. d. Maas, Brunssum, verhuisd naar: Prins Hendriklaan 49, Brunssum; J. Weinberg, Amsterdam, verhuisd naar: Joh. Huizingalaan 170, Amsterdam (Slotervaart); J. Witzand, Zeist, verhuisd naar Hoogkanje 5, Zeist.

hoeveelheid serotonine, die niet onmiddellijk omgezet kan worden door het monoamineoxydase. Bovengenoemde opvatting wordt weer gesteund door het feit dat chloorpromazine, waarvan de serotonineblokkerende werking vaststaat, in staat is om de door reserpine veroorzaakte hyperactiviteit bij met iproniazide voorbehandelde ratten te antagoneren.

Iproniazide versterkt echter niet alleen de serotonine-effecten, maar ook die van noradrenaline en andere aminen, doordat ook deze stoffen door het wegvallen van de monoamineoxydasewerking minder snel worden afgebroken. Sommige onderzoekers menen dat in bovengenoemd geval ook sprake zou kunnen zijn van een versterkte noradrenalinewerking.

Uit bovenstaande gegevens en veronderstellingen blijkt wel dat het nog allerminst duidelijk is hoe reserpine nu eigenlijk werkt en welke rol hierbij de endogene aminen spelen. De toekomst zal moeten uitmaken welke hypothesen juist zijn en welke verworpen moeten worden.

Wanneer men de hypothese van *Brodie* en *Shore* toepast op de chloorpromazinewerking, dan komt men tot het volgende schema. Chloorpromazine veroorzaakt door zijn antagonistische effect ten opzichte van noradrenaline een blokkade van de adrenergische impulsen naar de sympathische en de wekcentra. De parasymphatische activiteit krijgt dus de overhand, zodat men een overeenkomstig resultaat krijgt als na reserpinetoediening.

Hallucinogene farmaca

Het bovenstaande beschrijft slechts ten dele de betekenis die men aan de functie van serotonine in het centrale zenuwstelsel toekent. Een antagonisme ten opzichte van deze stof zou ook de verklaring vormen van de werking van het LSD-25 ofwel het lyserginezuur diaethylamide. De ontdekking van deze stof is zo interessant, dat wij hierbij een ogenblik zullen stilstaan. Een Zwitserse chemicus, A. Hofmann, die bezig was met de synthese van een aantal derivaten van het moederkoren, kreeg plotseling allerlei vreemde sensaties. De voorwerpen in zijn omgeving namen andere vormen aan, hij was

niet meer in staat zich te concentreren en kwam tenslotte in een soort droomtoestand. Wanneer hij zijn ogen sloot kreeg hij visioenen, die gekenmerkt werden door een buitengewone plasticiteit en kleurenrijkdom. Hij veronderstelde dat een en ander in verband stond met een stof die hij bezig was te synthetiseren en om zekerheid te krijgen nam hij $\frac{1}{4}$ mg in, naar hij meende een zeer geringe dosis. Binnen een uur echter traden dezelfde gewaarwordingen op, maar nu in veel sterkere mate. Dit gebeurde in 1943. De psychiaters toonden al spoedig zeer veel belangstelling voor deze stof omdat er een duidelijke overeenkomst scheen te bestaan tussen het gedrag van normale personen die LSD hadden gekregen en patiënten die leden aan een schizofrene psychose. Het is weliswaar een feit dat vele stoffen psychotische gedragingen kunnen veroorzaken; men denke slechts aan narcotica, barbituraten, ACTH, maar er bestaat geen enkele stof die oraal toegediend in een dergelijke uiterst geringe hoeveelheid (0,01—0,1 mg) bijna uitsluitend psychische veranderingen oproept. Een overeenkomstig beeld geven de chemisch nauwelijks verwante, reeds lang bekende stoffen zoals mescaline, bulbo-capnine en bufotenine. Men noemt dergelijke bindingen dan ook wel psychometrische stoffen. LSD is echter wel 10.000 maal zo sterk als mescaline. Van groot belang is zeker ook het feit, dat de psychische effecten met dergelijke stoffen verkregen, sterk gelijken op de psychische begeleidingsverschijnselen bij koorts, uremie, sepsis, carcino-matose of arteriosclerose.

Er zijn verschillende theorieën over de wijze waarop LSD zijn werking zou kunnen ontvouwen. Evenals de moederkorenalkaloïden bezit LSD een vaatvernauwende werking en het is mogelijk dat door een sterke vasoconstrictie van de hersenvaten bepaalde geestesstoornissen ontstaan. Ook zou LSD kunnen interfereren in de hersenstofwisseling en bijvoorbeeld ingrijpen in de oxydatieve processen of in de glycolyse. De meest intrigerende mogelijkheid is evenwel een competitieve remming van de „médiateurs” in het centrale zenuwstelsel. Op een of andere wijze zou het evenwicht van de stoffen waarvan men veronderstelt dat zij een rol in het centrale zenuwstelsel spelen, zoals acetylcholine, (nor)adrenaline of serotonine, verstoord kunnen worden door toediening van LSD. In dit verband kan nog opgemerkt worden, dat volgens sommige onderzoekers toediening van adrenochroom, een oxydatieproduct van adrenaline, psychische effecten zou veroorzaken, welke identiek zijn met die van mescaline en LSD. Zij gingen van de veronderstelling uit dat een abnormaal verhoogde productie of vernietiging van adrenochroom de oorzaak zou zijn van schizofrenie. Andere onderzoekers konden echter deze uitkomsten niet bevestigen, waarschijnlijk tengevolge van de instabiliteit van het adrenochroom. De hypothese dat de psychose een gevolg is van een verstoring van de omzetting van adrenaline berust op het ogenblik dan ook slechts op vermoedens. De veronderstelling dat serotonine be-

trokken is bij de hallucinogene werking van LSD vloeit voort uit het door *Gaddum* aangetoonde antagonisme ten opzichte van serotonine (1954). Het zou mogelijk kunnen zijn dat LSD zijn effecten sorteert door interferentie in de normale functie van serotonine in de hersenen, maar dit staat nog allerm minst vast.

De klinische effecten van LSD zouden door chloorpromazine duidelijk geantagoneerd worden, terwijl reserpine in dit opzicht geen effect heeft. Men moet echter wel in het oog houden dat er geen parallelisme behoeft te bestaan tussen de farmacologische beïnvloeding van de experimentele en van de natuurlijk voorkomende psychose. Het kan zijn dat endogene stoffen van etiologisch belang zijn in de ontwikkeling van spontane psychosen en dat het LSD effect hiermede op de beschreven wijze verband houdt. Het is evenwel ook mogelijk dat de effecten van LSD een uitermate specifieke toxische psychose voorstellen, welke slechts een oppervlakkige gelijkenis vertoont met de natuurlijk voorkomende psychotische toestanden. Echter, indien de laatste uitleg correct zou blijken te zijn, kan toch de bestudering van de effecten van LSD, mescaline en andere hallucinogenen onze kennis van abnormale geestestoestanden vermeerderen en daarbij mogelijk nieuwe wegen openstellen voor therapeutisch ingrijpen. (Slot volgt)

Boekbespreking

Praktische cytologie voor de huisarts door Dr. P. Lopes Cardozo. Uitgeverij L. Stafleu, Leiden. f 17,50.

Op een zeer persoonlijke wijze houdt schrijver een pleidooi voor de klinische cytologie en geeft richtlijnen aan in hoeverre de huisarts hieraan kan deelnemen.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen de exfoliatieve en de „naaldcytologie”. De exfoliatieve cytologie houdt in: sputum, maaginhoud, urine en vooral de vaginaaluitstrijk. De „naaldcytologie” die uitgevoerd wordt met een naald van 0,8 mm dikte, gezet op een speciale „klierspuit” verschaft materiaal uit lymfeklieren, schildklier, mamma, testis, bot, pleuravocht, ascites etcetera. Het laatste deel van het boek bevat een zeer uitvoerige en nuttige beschrijving omtrent verkrijging, verzending, fixatie en kleuring van het materiaal.

Het zwaartepunt ligt niet zo zeer bij de eigen activiteiten van de huisarts op dit gebied, hetgeen schrijver ook enkele malen aangeeft en wat nog versterkt wordt door het feit, dat geen enkele ziekenfonds faciliteit in deze bestaat (vergelijk histopathologisch onderzoek). Het belangrijkste is echter, dat de huisarts zo intensief mogelijk met deze nieuwe en zeer vruchtbare diagnostische methode, die bovendien voor de patiënt zeer weinig ingrijpend is, op de hoogte wordt gebracht. Inderdaad is dit een grote verdienste van het boek. Jammer is het, dat de histopatholoog het nog al eens moet ontgelden, evenals zijn „geschrompelde” en aan- of doorgesneden cellen. In een als leerboek bedoelde uitgave voor huisartsen lijkt mij deze afbrekende toon onjuist.

Zoals schrijver zelf weergeeft is de eerste vereiste, het verkrijgen van goed materiaal, dat naar behoren gefixeerd dient te zijn. De verdere verwerking is bij wijze van spreken secundair. Waar het tenslotte om gaat is, dat het materiaal in handen komt van een competent cytoloog, of deze nu een klinische of pathologisch-anatomische opleiding heeft gehad is naar ik meen van minder belang.

J. F. Saltet