

# Juist en onjuist gebruik van psychofarmaca \*

DOOR DR. S. J. NIJDAM, ZENUWARTS TE UTRECHT

De nu bijna vijftien jaar oude periode der moderne psychofarmacologie heeft naast de vele aspecten van vooruitgang ook een zekere bezinning opgeroepen. De aanvankelijke overschatting van de mogelijkheden van chlorpromazine (Largactil) en reserpine vertoont een sterke analogie met de situatie tijdens de beginperiode van de antibiotische behandeling. Met de verschijning van een toenemend aantal psychofarmaca vermeerderen zich ook de problemen. De medicus wordt niet alleen gesteld tegenover reeksen verwarrende specialiténamen (bijvoorbeeld Trilafon en het anagram Tofranil) en onuitsprekbare „generic names”, maar hij wordt bovendien geconfronteerd met een warwinkel van indicaties, waarvoor evenzovele preparaten worden aangeprezen. Een scala van bijwerkingen van bijvoorbeeld neurologische of endocrinologische aard, wisselend in intensiteit naar het type verbinding maakt, dat de medicus practicus het gebruik van sommige dezer verbindingen is gaan schuwen. Andere medicamenten, die later tot ontwikkeling kwamen en een veiliger aspect wat de bijwerkingen betrof leken te bieden, zijn daarentegen wel in toepassing geraakt en worden soms te rijkelijk voorgeschreven.

In 1966 is de algemene stand van zaken, dat er eerder teveel dan te weinig psychofarmaca worden verstrekt. Dit teveel slaat op een te grote variabiliteit van middelen bij een te ruime of onjuiste indicatie en vooral ook op de te hoge doseringen. Aan de hand van een eenvoudige classificatie der verbindingen worden in hetgeen thans volgt enkele indicatieproblemen behandeld, terwijl daarbij aspecten van het juiste en het onjuiste gebruik (misbruik) worden belicht.

*Classificatie.* De ervaring met de moderne psychofarmaca heeft tot een indeling in drie groepen geleid. Vooropgesteld moge worden dat de klassieke sedativa (bijvoorbeeld broom-, barbituurverbindingen, paraldehyde enzovoort), de wekaminen en de psycholytica (lyserginezuurdiethylamide (L.S.D.) en dergelijke) door ons niet tot moderne psychofarmaca in de eigenlijke zin worden gerekend. De drie groepen behelzen: neuroleptica, tranquillizers en antidepressiva.

*Neuroleptica.* Van deze groepering zijn in Ne-

derland ruim dertig verschillende typen in de handel. Het merendeel zijn fenothiazinederivaten, waarvan de eerste vertegenwoordiger chlorpromazine (Largactil) zich tot op heden heeft gehandhaafd. Op den duur is deze groep in tweeën gesplitst. De ene groep bevat de neuroleptica verwant aan chlorpromazine, de andere groep de van chlorperazine (Stemetil, Tementil) afgeleide vormen. Tot de eerste typen behoren onder meer: promazine (Prazine), triflupromazine (Siquil) en levomepromazine (Nozinan). De tweede groep behelst onder andere: perazine (Taxilan); trifluperazine (Terfluzine); thioperazine (Majeptil); butyrylperazine (Randolectil); perfenazine (Trilafon) en flufenazine (Sevinol, Moditen). Daarnaast heeft thioridazine (Melleril), een verbinding met een iets andere chemische structuur, ook een belangrijke plaats verkregen. Geen eigenlijke fenothiazinen zijn voorts chlorprothixeen (Taractan, Truxal), clopenthixol (Sordinol) en enkele andere verbindingen.

Naast de fenothiazinederivaten zijn enkele butyrofenonderivaten in gebruik gekomen, waarvan vooral haloperidol (Serenase) een belangrijke plaats inneemt. Het rauwolfia-alkaloïd reserpine heeft als neurolepticum wegens zijn toxiciteit veel terrein verloren. Hierbij dient men in het oog te houden, dat de doseringen van reserpine als neurolepticum aanzienlijk hoger liggen dan wanneer het als anti-hypertensivum wordt gebruikt.

Wat zijn nu de belangrijkste eigenschappen van neuroleptica? Wanneer men de uiterst complexe psychofarmacologische eigenschappen van deze stoffen als totale groep — dus ongeacht de chemische verschillen — tot enkele kernaspecten herleidt, kan het volgende worden vastgesteld. Neuroleptica hebben een zeer krachtig sederend vermogen, zonder in algemene zin het psychische functioneren en de handelingsbekwaamheid in belangrijke mate te verstoren, althans wanneer men de effecten vergelijkt met die van de oorspronkelijke sedativa, zoals bijvoorbeeld morfine-scopolamine of barbituraten in hoge doses. Ten tweede — en dit is een zeer essentieel novum — zijn neuroleptica stoffen met antipsychotische eigenschappen. Dat wil zeggen dat zij werkzaam zijn tegen psychotische verschijnselen als hallucinaties en wanen, soms ook tegen katatone en autistische verschijnselen. In het algemeen overheersen bij de „chlorpromazineachtige” neuroleptica de neuroleptisch-sedatieve eigenschappen en bij de „chlorperazineachtige” fenothiazinen en het haloperidol de antipsychotische

\* Voordracht, gehouden op de Studiedag Geneesmiddelen, Commissie voor de Artsencursus Rotterdam, 5 november 1966.

eigenschappen. Thioridazine en reserpine nemen een tussenpositie in.

*Bijwerkingen.* Algemeen is bekend, dat de meeste neuroleptica aanleiding kunnen geven tot icterus, agranulocytose en dermatologische afwijkingen. Daar men in het algemeen bij elke vorm van farmacotherapie wel met één dezer stoornissen dient rekening te houden, wordt de hiermede samenhangende contra-indicatieproblematiek buiten beschouwing gelaten. Meer specifiek zijn de stoornissen in het vegetatieve, motorische en psychische vlak, waarover in het kort het volgende.

*Vegetatief systeem.* Voor de praktijk wellicht het belangrijkste is de orthostatische hypotensie. Vooral bij de labiele tensiestructuur van de hypertensiepatiënt moet men op zijn hoede zijn. Voorts kunnen met name bij levomepromazine, poikilotherme verschijnselen optreden, die tot een zeer onregelmatig temperatuurverloop met koortstoppen kunnen aanleiding geven. In het algemeen geven de vooral sederende neuroleptica meer vegetatieve stoornissen dan de vooral antipsychotische, ofschoon men deze scheiding niet te scherp mag stellen.

*Motoriek.* Neuroleptica kunnen een scala van extrapyramidale stoornissen teweegbrengen. De belangrijkste daarvan is een parkinsonachtig beeld van het akinetisch-hypertone type. Dit beeld reageert gunstig op antiparkinsonmedicatie en is waarschijnlijk meestal reversibel. De discussie over de relatie tussen dit syndroom en de therapeutische werkzaamheden wordt hier buiten beschouwing gelaten. Er is een duidelijke positieve relatie met hoge doseringen. De perazinetypen en haloperidol veroorzaken eerder en intensiever dit zogenaamde parkinsonoïd (Stahelin) dan de chlorpromazineachtige verbindingen. De eerstgenoemde stoffen geven eveneens vaker aanleiding tot de meer zeldzame acute dyskinetisch-hypertone en dystone toestanden, die alarmerend van beeld zijn en die bij niet-herkennen tot diverse diagnostische vergissingen kunnen aanleiding geven. Subacut kunnen onder andere orale dyskinesieën — die gemakkelijk worden miskend — optreden. De acute syndromen zijn reversibel. Over de reversibiliteit van de subacute vormen is de laatste tijd verontrusting ontstaan.

Haddenbrock en andere auteurs hebben in verschillende publikaties gewezen op het bestaan van hyperkinetische verschijnselen van choreiform-athetoïd karakter vooral aan de mond, handen en benen. Extrapyramidale stoornissen van groter uitgebreidheid worden daarnaast als zeer zeldzaam vermeld. Deze stoornissen zijn in sommige gevallen enkele jaren na staking van de neuroleptica nog aanwezig. Als belangrijkste factoren voor het ontstaan ervan gelden: het gebruik van neuroleptica, vooral van het chlorperazineachtige type en van de butyrofenonderivaten, gedurende lange tijd, ten-

minste drie maanden tot verscheidene jaren, in hoge doseringen. Provocerend blijkt bovendien het onverhoeds staken na langdurige medicatie respectievelijk het frequent wisselen van sterk werkzame neuroleptica. Merkwaardigerwijze ontbreekt tot op heden vrijwel elk pathologisch-anatomisch gegeven omtrent de achtergrond van deze verschijnselen. Het zou buiten het bestek van dit artikel vallen alle consequenties te beschouwen, maar het bovengenoemde is als jongste ontwikkeling van te veel belang om er geheel aan voorbij te gaan.

Voorlopige algemene consequenties voortvloeiend uit hetgeen tot dusver werd vermeld zijn: het vermijden van te hoge doseringen en het zo mogelijk vermijden van sterk werkende neuroleptica in de continue behandeling. Dit laatste is voor degenen die met deze stoffen in de psychiatrische kliniek werken, niet eenvoudig. Verder moet worden afgezien van abrupt staken of snel wisselen van de medicatie. Zowel het vermijden van hoge doseringen, het geleidelijke staken van de medicatie, alsmede het beperken van het aantal middelen is door mij al jarenlang voorgestaan, ook op andere gronden dan de hierboven genoemde. Wanneer de medicatie volgens bovenstaande richtlijnen wordt ingesteld, zijn behalve de extrapyramidale stoornissen, de soms zeer onaangename vegetatieve stoornissen en vooral ook de „farmacogene” invloeden op de psysche te vermijden.

*Psychische verschijnselen.* In sterk wisselende mate kunnen neuroleptica bij de individuele patiënt aanleiding geven tot initiatiefverlies, desinteresse, apathie, loomheid, concentratiestoornissen en een soms als zeer onaangenaam ervaren distantie beleven. Evenals dit bij de extrapyramidale verschijnselen werd vermeld, zullen theoretische achtergronden in relatie met de therapeutische werkzaamheid buiten beschouwing blijven. Het is mijn ervaring, dat deze stoornissen intensiever optreden naarmate de psychopathologische verschijnselen verminderen. Vanzelfsprekend zal het in vele gevallen niet eenvoudig zijn farmacogene verschijnselen te differentiëren van ziekteverschijnselen, anders uitgedrukt: de eigenlijke psychopathologische stoornissen te differentiëren van de „chemische” psychopathologie, welke deze stoffen teweeg brengen.

*Indicatie.* Het voorschrijven van neuroleptica is primair geïndiceerd bij aandoeningen van psychotische aard. Hierbij staan de endogene psychosen op de voorgrond. Met name de behandeling van schizofrenie heeft hierdoor een belangrijke vooruitgang geboekt. Neuroleptica zijn dus vooral middelen voor klinisch gebruik, door de aard der betreffende ziekten en wegens hun bijwerkingen.

In de ambulante praktijk worden neuroleptica gebruikt door patiënten die met een onderhoudsdosering uit een psychiatrische kliniek of ziekenhuis zijn ontslagen. Het is van groot belang, dat deze onderhoudsdosering wordt gecontinueerd. Staken

van de medicatie kan een recidief der psychose tengevolge hebben. Zoals reeds eerder werd medegedeeld, zijn de laatste tijd chronische hyperkinetische stoornissen geconstateerd na plotseling staken van een langdurig bestaande neuroleptische medicatie. In een huisartspraktijk kan men voor een dergelijk probleem worden geplaatst. In de eerste plaats zijn er de psychologische factoren: de psychiatrische patiënt heeft vaak een weerzin tegen zijn medicatie daar deze, mede door de regelmatige controle in nazorgdiensten, hem herinnert aan zijn status van psychiatrische patiënt. Dit leidt nogal eens tot eigenmachtig staken der medicatie. Bij plotseling recidiveren moet men dus op deze mogelijkheid zijn bedacht.

Een tweede probleem werd reeds genoemd. Bij toenemende psychiatrische verbetering kunnen de door de medicamenten veroorzaakte stoornissen zich in sterkere mate beginnen te manifesteren. De patiënten klagen over activiteitsverlies, loomheid, vermoeidheid en dergelijke verschijnselen. In deze gevallen kan soms een zeer geleidelijke (over weken verlopende) vermindering der medicatie een gunstig effect hebben. Soms is het zinvol met de geleidelijke daling van het ene neurolepticum tegelijkertijd een ander (minder depend type) in te leiden. Soms kan deze problematiek aanleiding geven tot een moeilijke inpassing in de behandeling. In de ambulante praktijk kunnen bij noodgevallen — acute psychosen, opwindingsstoelstanden en dergelijke — neuroleptica in hoge dosering noodzakelijk zijn. Men zij dan altijd op zijn hoede voor acute tensiedalingen. Aangezien de individuele gevoeligheid van het centrale zenuwstelsel meer bepalend is dan het lichaamsgewicht, kan men voor verrassingen komen te staan.

Bij bejaarde patiënten worden neuroleptica nogal eens voorgeschreven bij nachtelijke onrust. Dit dient evenwel gezien de hypotensieve werkingen, met grote voorzichtigheid te geschieden. Van alimemazine (Nedeltran) en van propericiazine (Neuleptil) — die beide in druppelvorm kunnen worden toegediend — werden door mij nogal eens goede resultaten gezien. Bij psychopathische opwindingsstoelstanden is de werkzaamheid vaak minder betrouwbaar.

Hoewel zulks regelmatig gebeurt, moet mijns inziens het gebruik van neuroleptica bij patiënten met psychogene en neurotische beelden worden afgeraden. Ofschoon angstverschijnselen en dergelijke door deze medicamenten kunnen worden gedempt heeft een overheersen der farmacogene psychische invloeden vaak een averechts effect. Vooral het distantiebeleven wordt door de patiënten als zeer onaangenaam ervaren. Secundair kan dit, gevoegd bij de desinteresse en het initiatiefverlies tot verergering der klachten voeren. Zo kunnen onrust en agitatie ontstaan, die ten onrechte tot verhogen der dosering leiden. Anderzijds kan een domineren der neuroleptische apathie — bijvoorbeeld zeer pregnant bij levomepromazine (Nozinan) — een pseudodepressief beeld veroorzaken,

hetgeen tot het ongerechtvaardigd toevoegen van antidepressiva kan aanleiding geven. Juist bij de lichte psychische stoornissen die sedatie behoeven, wordt onder invloed der psychofarmologische „hausse” de betekenis der barbituraten, met name van het fenobarbital, onzes inziens verwaarloosd.

Concluderend kan worden gesteld dat neuroleptica vooral psychofarmaca zijn voor de zogenaamde grote psychiatrie.

*Tranquillizers.* Sinds 1956 zijn verschillende medicamenten van uiteenlopende chemische en farmacologische aard als tranquillizers op de markt gekomen. In de loop der jaren hebben zich hiervan slechts enkele gehandhaafd op de Nederlandse markt. Hydroxyzine (Atarax) heeft nooit een grote plaats veroverd. Het gebruik van meprobamaat is de laatste jaren overvleugeld door dat van chlordiazepoxide (Librium) en van diazepam (Valium).

Tranquillizers zijn qua werkingswijze moeilijker van de oorspronkelijke sedativa af te grenzen dan de neuroleptica. In normale dosering ontbreekt elke antipsychotische werking. Zij kunnen het fenomeen angst op indrukwekkende wijze beïnvloeden zonder dat daarbij een zekere mate van sufheid optreedt, zoals bij barbituraten het geval is. Het is niet juist te poneren dat tranquillizers geen sufheid veroorzaken. Individueel kan de bewustzijnsbeïnvloeding echter duidelijk verschillend zijn. Hetgeen zij echter meer uitgesproken dan barbituraten teweegbrengen is, wat ik zou willen noemen, een affectieve nonchalance. Wegens de vele discussies en „rumor” rondom het chlordiazeperoxide (Librium) wordt de bespreking tot dit middel beperkt. Chlordiazeperoxide is naar mijn mening een der zeer waardevolle psychofarmaca. Dat dit medicament nogal eens in een kwade reuk staat ligt eerder aan het misbruik dan aan het juiste gebruik ervan.

*Bijwerkingen.* Alvorens enkele praktische aspecten nader toe te lichten moge een en ander over de bijwerkingen worden vermeld. De hierboven genoemde specifieke neurologische en vegetatieve neveneffecten der neuroleptica worden niet gezien. Wel kan hypotonie der spieren ontstaan, veroorzaakt door blokkering van polysynaptische spinale reflexen. Dit is vooral van belang bij geïnvalideerde motoriek (bijvoorbeeld resttoelstanden na poliomyelitis). Bij hoge doses (en bij normale doses bij kinderen en bejaarden) kan ataxie worden gezien. Zoals reeds werd vermeld, kunnen bepaalde patiënten over sufheid klagen. In het psychische vlak ziet men nogal eens een, aan een wekamineneffect herinnerende euforie en logorroë. Het is niet duidelijk of hier een primair farmacogeen effect in het spel is of dat er sprake is van een secundaire ontremming door het verdwijnen van de angst en de daarmee samenhangende symptomen. Voor een primair farmacogeen effect pleit, dat de patiënten deze logorroë als een op zichzelf vreemd verschijn-

sel ervaren. Volkomen tegengesteld hieraan reageren sommige patiënten met een pseudodepressieve reactie, die doet denken aan de reactie door neuroleptica veroorzaakt.

*Indicatie.* De indicatie bij uitstrek voor toediening van chlordiazepoxyde zijn angsttoestanden van psychogene of neurotische oorsprong. Daarnaast reageren soms zeer imponerend met angst gekleurde orgaanneurotische toestanden. Veel minder fraai reageert de angst bij endogene psychosen. Het resultaat bij de behandeling van fobieën is uiteenlopend. Bij de therapie van de dwangsyndromen stelt het chlordiazepoxyde teleur. Hiermede zijn eigenlijk de belangrijkste indicaties voor dit medicament en in het algemeen ook voor diazepam (Valium) gegeven.

Het is van belang te vermelden, dat de zojuist genoemde symptomen in duidelijke mate het dagelijks leven van de patiënt moeten hinderen. Hier ligt namelijk een kernpunt voor een mogelijk misbruik. Janz heeft gezegd, dat de hedendaagse farmacotrope psyche om steeds meer psychotrope farmaça vraagt. Derhalve bestaat er geen indicatie voor chlordiazepoxyde bij de fysiologische angst en spanning die deel uitmaken van het dagelijkse leven. Veeleer behoort degene, die dan om het middel vraagt te worden geconfronteerd met het probleem, waarom hij het middel wenst. Te gemakkelijk miskent men buitendien de farmacogene invloeden welke het middel uitoefent. De genoemde affectieve nonchalance en de soms optredende logorroë of euforie kunnen tot verschillende interactiestoornissen in de relatie met de medemens aanleiding geven, die bepaald niet worden beoogd: misplaatste opmerkingen, tactloos optreden, onverwachte nonchalance in het werk, te lichtvaardige besluiten enzovoort. Ten overvloede mogen wij nog eens wijzen op de consequenties hiervan bij het snelverkeer. Bij de neurotische patiënt is een uitsluitende toediening van het middel zonder verdere psychotherapeutische zorg evenmin op zijn plaats.

Indien men het farmacon voorschrijft, doseren men nauwkeurig en regelmatig. Daarbij moet de voorgeschreven hoeveelheid ook per periode worden gecontroleerd. Het heeft geen zin chlordiazepoxyde voor te schrijven met de mededeling het in te nemen wanneer de spanning of angst zich dreigt voor te doen. Dit leidt tot ongecontroleerd misbruik. Het is onzes inziens niet bezwaarlijk het middel gedurende lange tijd voor te schrijven mits men de behandeling door zeer geleidelijke daling beëindigt. Plotseling staken geeft vaak recidief. De ongewenste combinatie van tranquillizers met alcohol moet voldoende bekend worden geacht.

Samenvattend kan worden gesteld dat chlordiazepoxyde een uiterst waardevol adjuvans bij de behandeling der besproken stoornissen is. Iedere medicus kent ongetwijfeld de verbluffende werking van deze verbinding bij sommige patiënten.

Houdt men zich niet aan de indicatie, doseert men niet regelmatig door en beschouwt men de stof niet als adjuvans, dan is dit als onjuist gebruik (misbruik) te beschouwen. Buiten het kader van deze publikatie valt de problematiek van de toepassing van tranquillizers bij de intensieve psychotherapie.

*Antidepressiva.* Hoewel aanvankelijk gescheiden in twee groepen, namelijk tricyclische verbindingen en hydrazinederivaten, heeft de ontwikkeling der laatste jaren er toe geleid dat de eerste groep, althans in vele landen, de tweede groep heeft overvleugeld. De tweede groep, de hydrazinederivaten en andere derivaten, is die der zogenaamde monoaminoxidaseremmers (M.A.O.-remmers). Door hun toxiciteit en incompatibiliteit met andere stoffen zijn zij, tenzij in ervaren handen, moeilijk te hanteren. Derhalve is de toepassing van deze verbindingen in belangrijke mate of geheel verlaten.

Wij zullen ons beperken tot de niet-M.A.O.-remmende tricyclische verbindingen. Centraal staan het iminodibenzyl derivaat imipramine (Tofranil) en het dibenzocycloheptadienderivaat amitriptyline (Tryptizol, Sarotex). Minder ervaring bestaat ten aanzien van de gedesmethyleerde metabolieten desipramine (Pertofran) en desitriptyline (Nortriptyline). Nieuwe chemische varianten met name dibenzepine (Noveril) en protriptyline (Concordin) worden volledigheidshalve vermeld. Voldoende ervaring over deze stoffen ontbreekt hier te lande nog.

Antidepressiva zijn stoffen die een gunstige invloed op de depressieve stemming kunnen uitoefenen, dat wil zeggen de stemming moet zijn gestoord in de zin van een depressie. De normale stemming wordt niet of negatief beïnvloed. Over het algemeen gaat van de — verder buiten beschouwing blijvende — M.A.O.-remmers de sterkst activerende, stimulerende en euforiserende werking uit. Van imipramine zou men kunnen zeggen, dat het de stemming normaliseert. Amitriptyline doet dit op vergelijkbare wijze, doch bezit tevens een sterkere neuroleptische component. Lijkt de werkingswijze der neuroleptica zich ten dele duidelijk in de motorische sfeer te uiten, de antidepressiva zijn sterker werkzaam in de vegetatieve sfeer. De extrapyramidale stoornissen, welke de neuroleptica kunnen veroorzaken, ontbreken in het algemeen.

*Bijwerkingen.* De tricyclische verbindingen geven orthostatische hypotensie van een somtijds bruusk karakter. Deze bijwerking is een der belangrijkste, vooral bij bejaarde patiënten. Andere atropineachtige effecten zoals xerostomie, accommodatiestoornissen, mydriase en dergelijke zijn over het algemeen wel tolerabel. Somtijds miskend als bijwerking zijn de urineretieklachten. Bij sommige jonge neurovegetatief labiele mensen kan imipramine een foudroyant toxisch beeld met my-

driase, heftig zweten, tachycardie en angstige agitatie veroorzaken. Soms kan het beeld een delirant karakter aannemen. Van de overige bijwerkingen moet vooral het probleem van de zogenaamde „sudden fall” bij oudere patiënten worden vermeld; hierop is in ons land door Booy gewezen. De achtergrond ervan geeft aanleiding tot verschillende speculaties.

Antidepressiva veroorzaken herhaaldelijk tremoren en soms paresthesiën. Tenslotte — en dit geldt eveneens voor neuroleptica en tranquillizers — kunnen potentiële stoornissen optreden, waarbij de impotentia erigendi het meest frequent voorkomt. Chlordiazepoxyde en de neuroleptica kunnen eveneens een volledig verdwijnen van de libido teweegbrengen. Het is van belang de seksuele anamnese niet te verwaarlozen daar, naar onze ervaring, de patiënten soms al een tijdlang tobben over hun potentiële stoornissen zonder deze in relatie met hun medicatie te brengen. Bij de depressie maken potentiële stoornissen uiteraard dikwijls deel uit van het ziektebeeld.

*Indicatie.* De endogene depressie is de fraaiste indicatie voor de behandeling met antidepressiva. Er bestaan talloze schakeringen: van de zuiverste vorm binnen de manisch-depressieve psychose tot de multi-conditioneel opgebouwde depressievormen. Naar onze ervaring vormt de aanwezigheid van typische stoornissen in de vitale sfeer de beste aanwijzing voor het bestaan van dit ziektebeeld. Van deze vitale stoornissen worden de dagschommelingen en de typische slaapprobleem (vroeg ontwaken en onvermogen weer in te slapen) de duidelijkste indicatoren geacht. Neurotische psychogene en exogene depressies eisen de primair daarvoor aangewezen therapievormen: respectievelijk psychotherapie en de op het somatisch grondlijden gerichte behandeling. Zijn er echter aanwijzingen voor vitale stoornissen, dan is een antidepressieve farmacotherapie onzes inziens gerechtvaardigd.

Bij de keuze der verbindingen gaat mijn voorkeur uit naar imipramine. Amitriptyline wordt bij voorkeur bij depressies in het climacterium, tijdens de involutie en in het senium voorgeschreven. Daar antidepressiva nogal eens tot agitatie kunnen aanleiding geven, wordt het antidepressivum meestal met een laaggedoseerd neurolepticum (levomepromazine, chlorpromazine) of chlordiazepoxyde gecombineerd. Met deze combinatie is op den duur een juiste therapeutische balans te vinden. Over het algemeen worden insluipende doseringen, met de bedoeling met zo laag mogelijke doseringen uit te komen, voorgeschreven. De doseringsratio ligt zodoende tussen 20 tot 75 mg imipramine per dag. Bij voorkeur wordt het medicament 's ochtends en 's middags toegediend. Het is niet aan te raden snel van middel te wisselen, daar men dan spoedig in een — voor de depressiepatiënt fnuikend — therapeutisch niemandsland terechtkomt.

Daar antidepressiva vaak eerder de activiteit

dan de depressieve gestemdheid gunstig beïnvloeden, vormt de neiging tot het plegen van zelfmoord een speciaal probleem. Het toegenomen ambulante karakter van de depressiebehandeling betekent eveneens een verscherping van het suïcidevraagstuk. Niet alleen de toegenomen activiteit, ook de verergering van agitatie of angst kan in dit verband een bedreigende factor vormen. Na het wijken van de depressie verdient het aanbeveling de therapie gedurende soms maanden voort te zetten om deze dan zeer geleidelijk te beëindigen. Wanneer bij een geweken depressie de patiënt nog altijd vroeg ontwaakt, is extra zorg voor het instandhouden van de therapie geboden. Het plotse afbreken van een eenmaal ingestelde antidepressieve therapie kan tot een recidief leiden, dat niet opnieuw op de ingestelde combinatie behoeft te reageren.

Geeft men antidepressiva bij lichte neurotische depressietoestanden dan kan het neuroleptische aspect der werkingswijze een versterkt derealisatiebeleving teweegbrengen. Eventuele vegetatieve bijwerkingen completeren dan meestal het beeld van een zogenaamde paradoxale reactie. De term paradoxaal duidt dan vooral op onze onwetendheid over de conditie en de aard der substraten via welke de stoffen werkzaam zijn.

Over de werking van de nieuwe antidepressiva, die in het begin van dit artikel werden genoemd, bestaat nog te veel onzekerheid of ontbreekt de ervaring over hun positie in de groep. Het heeft derhalve onzes inziens geen zin nu al scherp gedifferentieerde indicaties naar de aard van het middel te geven. Eén aspect betreffende de antidepressieve farmacotherapie moet tenslotte nog worden vermeld. Wanneer men bij gecombineerde therapie het neurolepticum of de tranquillizer te hoog doseert, kan een pseudo-depressief farmacogeen effect het beeld vertroebelen. Fenomenologischervaart de patiënt een belemmering van zijn initiatief en activiteit, terwijl de depressieve grondstemming in wezen al kan zijn geweken. Men moet dan uiteraard de dosis van het neurolepticum respectievelijk van de tranquillizer verlagen en niet de dosering van het antidepressivum verhogen.

Soortgelijke pseudodepressieve effecten worden door zware slaadmiddelen teweeggebracht. Ook in dit opzicht behoeft de slaadmiddeltherapie correctie en niet die van het antidepressivum. Het ligt voor de hand dat bij een onjuist beleid diverse stapel-effecten ontstaan. Dat dit niet denkbeeldig is, blijkt uit de soms zinloos hoge doseringen en combinaties die worden gegeven. De volgende kettingreacties kunnen bijvoorbeeld aldus totstandkomen: pseudo-depressief neuroleptisch effect → verhoging dosis antidepressivum → agitatie → verhoging dosis neurolepticum → versterking pseudo-depressie → verhoging dosis antidepressivum → intensivering slaapprobleem → verhoging slaadmiddeldosering → versterking pseudo-depressief effect enzovoort. Evenals bij de neuroleptische therapie is een beperking van het therapeutische arsenaal een

essentiële voorwaarde om ervaring met deze waardevolle geneesmiddelen op te doen.

Uit het voorafgaande kan worden geconcludeerd dat de antidepressiva farmaca zijn ter behandeling van endogene depressies en depressies met endogene kenmerken. Het is van belang laag en lang te doseren.

Alle psychofarmaca hebben, indien gecombineerd met alcohol, op enigerlei wijze een potentiërende werking. Een principieel alcoholverbod (waar in de praktijk nogal eens mee wordt gesmokkeld) wordt door mij opgelegd aan alle patiënten, die

met psychofarmaca worden behandeld. Barbituraten en andere sedativa worden in hun werking eveneens door psychofarmaca versterkt. In deze tijd van farmacotherapeutische polypragmasie leidt onvoldoende informatie over medicatie tussen de medici onderling, nogal eens tot het verstrekken van bijvoorbeeld gecombineerde poeders met barbituren aan patiënten die achteraf ook psychofarmaca blijken te gebruiken. Mede in verband met narcose bij onverwachte chirurgische „emergency” is het van belang dat de patiënt informatie omtrent de aard der door hem gebruikte farmaca bij zich draagt.

## Foetale nood tijdens de baring\*

DOOR A. C. DROGENDIJK, VROUWENARTS TE AMSTELVEEN

Sinds een eeuw wordt de toestand van het kind tijdens de baring beoordeeld door het beluisteren van de cortonen. Het bestaan van slechte cortonen betekent gevaar voor het kind en vormt een indicatie de baring te beëindigen. In 1893 werd door Von Winckel een vaste regel opgesteld wat onder „slechte cortonen” is te verstaan: een frequentie van meer dan 160 of minder dan 120 slagen per minuut. Later meende men dat een tachycardie minder gevaarlijk was dan een bradycardie. De regel werd toen beperkt: van slechte cortonen was slechts sprake indien de frequentie minder dan 100 per minuut was gedurende minstens drie opeenvolgende weeën-pauzen. Niettemin was het duidelijk, dat ook met het hanteren van deze verscherpte regel nog vaak een baring werd getermineerd zonder dat het kind bij de geboorte enig teken van asfyxie vertoonde. Anderzijds werd nogal eens een ernstig asfyctisch kind geboren zonder dat tijdens de baring duidelijk van slechte cortonen sprake was geweest.

Het probleem van een juiste beoordeling van de toestand van de foetus tijdens de baring aan de hand van klinische verschijnselen — waaronder vooral de cortonen — is heden eigenlijk niet anders dan een eeuw geleden. Toch zijn er twee belangrijke verschillen. In de eerste plaats beschikken wij over meer ervaring ten aanzien van de klinische verschijnselen van intra-uteriene asfyxie dan een eeuw geleden het geval was; ten tweede hebben onderzoeken van de laatste tien jaren over foetale asfyxie en foetale hartactie ons een begin van inzicht en — wat nog meer van belang is — meer mogelijkheden gegeven om tijdig een werkelijk bestaande intra-uteriene asfyxie als zodanig te

herkennen. De volgende onderzoeken zijn hiervoor van groot belang geweest en zijn dit trouwens nog.

Continue registratie van de foetale hartactie tijdens de baring, hetzij fonografisch, hetzij electrocardiografisch

Registratie van de weeënactiviteit van de uterus door middel van een in de amnionholte gevoerde open katheter voor drukmeting. De meeste informatie wordt verkregen door gelijktijdige registratie van foetale hartactie en weeënactiviteit

Onderzoek van foetaal bloed, tijdens de baring van de foetus afgenomen, op zuurstofgehalte en zuurgraad.

Als belangrijkste pioniers op het gebied van de genoemde methoden van onderzoek zijn vooral te noemen *Hon*, *Caldeyro-Barcia* en *Salng*. In de volgende paragrafen worden de verworvenheden van de laatste tien jaar op het gebied van de diagnostiek van foetale nood tijdens de baring kort weergegeven.

*Cortonen.* Onder cortonen worden, naar oud verloskundig gebruik, uitsluitend de kinderlijke harttonen verstaan. De normale frequentie van het foetale hart is 120 tot 150 slagen per minuut. Deze normale frequentie wordt ook wel aangeduid als de basale hartfrequentie (B.H.F.). Deze aangegeven variatiebreedte slaat op individuele verschillen in frequentie. Bij eenzelfde foetus is de hartactie in de laatste maanden van de graviditeit zeer constant: de schommeling in frequentie bedraagt niet meer dan ongeveer tien slagen per minuut. De frequentie van het foetale hart is ongeveer tweemaal zo hoog als die van het hart van de volwassene. Vermoedelijk is dit voornamelijk een gevolg van een verschil in vagale beïnvloeding van het hart. Het hart van de volwassene staat voortdurend onder een tamelijk sterke vagotonie, het

\* Uit de afdeling verloskunde en gynaecologie van het academisch-ziekenhuis der Vrije Universiteit te Amsterdam. Hoofd: Prof. Dr. J. Janssens.