

Boekbespreking

Sandra de Graaf
Apotheek Haagse Ziekenhuizen
Postbus 43100
2504 AC Den Haag

Geestesziekten en moleculen

Samuel H. Barondes
Deel 47 van de wetenschappelijke
bibliotheek van Natuur en Techniek.
ISBN 907303549x

Het overkomt mij de laatste jaren regelmatig dat ik bij het horen van het apothekersjargon omtrent anti-depressiva denk: 'waar gaat het eigenlijk over???' In de hoop iets wijzer te worden heb ik het boek 'Geestesziekten en moleculen' aangeschaft uit de – over het algemeen zeer lezenswaardige – wetenschappelijke bibliotheek van N&T. Het eerste hoofdstuk, *De ontwikkeling van de psychiatrie*, geeft een opeenvolging van cruciale gebeurtenissen in de psychiatrie weer, waarbij met name de denkwijze van Sigmund Freud ruimschoots belicht wordt. Zijn interesse verschoof in de loop der jaren van de biologische psychiatrie naar de psychoanalyse. Zijn biomedische collega's maakten een grote sprong voorwaarts toen zij aan konden tonen dat een aantal geestesziekten wordt veroorzaakt door externe factoren. Een voorbeeld hiervan is dementia paralytica, verlamningsverschijnselen bij krankzinnigen, waaraan zo'n 10-15% van de psychiatrische patiënten aan leed. Dit bleek een late manifestatie van syfilis te zijn, veroorzaakt door infectie met *Treponema pallidum*. De Duitse microbioloog Ehrlich vond na lang zoeken een geneesmiddel: arsfenamine, ook wel de wonderkogel van Ehrlich genoemd. Dit middel werkte echter alleen in een vroeg stadium van de infectie, de werkelijke doorbraak kwam pas met de ontdekking van penicilline door Alexander Fleming. Toen dit middel na de tweede wereldoorlog ruim voorhanden kwam werd een

van de meest voorkomende psychiatrische aandoeningen van de vorige eeuw vrijwel uitgeschakeld. In het tweede hoofdstuk, *De genetica van het gedrag*, wordt de ontwikkeling van de erfelijkheidsleer beschreven en worden de basisprincipes van genetica uitgelegd. Ter illustratie wordt een aantal overerfbare stoornissen bij de mens behandeld, zoals de ziekte van Huntington en fenyketonurie. De oude bekende kreten van de biologieles op de middelbare school komen hier in rap tempo voorbij: Mendel, genen, chromosomen, hetero- en homozygoot, gameten, dominante en recessieve erfelijkheid. Het geheel wordt door zeer duidelijke illustraties omlijst, zodat de oude kennis weer snel is opgefrist. Bij bovenstaande afwijkingen is het niet moeilijk aan te tonen dat de afwijking wordt veroorzaakt door 1 gen, bij gedragsafwijkingen is dit veel moeilijker aangezien gedrag voor een groot deel beïnvloed wordt door ervaring en omgeving. Het is echter gelukt aan te tonen dat gedrag genetisch bepaald is door onderzoek naar het overbekende fruitvliegje: het interval van de vleugeltrillingen tijdens de paring blijkt overerfelijk te zijn. De meeste menselijke gedragseigenschappen worden door meerdere genen gestuurd. De meeste kennis over polygene erfelijkheid is afkomstig van de dierfokkerij, daarnaast zijn er veel gedragsonderzoeken uitgevoerd met muizen. Bij mensen is dit onderzoek veel lastiger, al is wel aangetoond dat één-eiige tweelingen veel meer gedragsovereenkomsten vertonen dan twee-eiige tweelingen. Voordat er gekeken kan worden naar de rol van erfelijkheid bij psychiatrische stoornissen, is er meer kennis over de chemische aard van de genen vereist. Dit wordt in het derde hoofdstuk, *De werking van genen* gegeven. Dit hoofdstuk is wat zwaardere kost dan de voorgaande.

Waarschijnlijk is dit hoofdstuk voor iemand zonder chemische kennis zeer moeilijk door te komen. De samenstelling van DNA, RNA, eiwitten, enzymen en aminozuren wordt hierin beschreven, en de functies die deze stoffen vervullen. Als laatste wordt in dit hoofdstuk DNA-technologie voor genetische diagnose beschreven, de Southern blotting, een veel gebruikte techniek bij het in kaart brengen van de genetische structuur. Het doel van dit onderzoek is doorgaans het opsporen van abnormale genen die aandoeningen veroorzaken. Naast kennis van de werking van de genen is kennis over de communicatie tussen cellen onontbeerlijk voor het volgen van de ontwikkelingen in de moderne psychiatrie, vandaar het volgende hoofdstuk: *Neuronen, circuits en neurotransmissie*. Met zeer duidelijke illustraties wordt de structuur van een neuron (=zenuwcel) weergegeven, waarbij alle onderdelen een toelichting krijgen. De zenuwuiteinden, de dendriten en axonen zorgen voor de aan- respectievelijk afvoer van signalen. De signaaloverdracht treedt op in contactplaatsen, de synapsen, opgebouwd uit het axon van de presynaptische cel en het oppervlaktemembraan op een dendriet van een postsynaptische cel. In de tussenruimte, de synaptische spleet, worden signalen overgedragen in de vorm van chemische verbindingen, de neurotransmitters. De werking van neurale circuits wordt beschreven aan de hand van de bekende kniepeesreflex. Het proces van elektrische signaaloverdracht wordt uitgebreid behandeld. Er bestaat een grote verscheidenheid aan neurotransmitters, die worden onderverdeeld in verschillende groepen: derivaten van aminozuren, zoals dopamine en adrenaline en de neuro-peptiden, die weer onderverdeeld zijn in verschillende groepen waarvan de endorfinen de belangrijkste

zijn. Sommige neurotransmitters zijn eenvoudige chemische verbindingen, zoals acetylcholine.

Kennis van de neurotransmitter-stofwisseling is van groot belang bij het gebruik van psychofarmaca. Er zijn veel biochemische stappen betrokken bij de synthese, de opslag, afgifte en inaktivering van alle verschillende neurotransmitters, en de psychofarmaca grijpen op deze processen aan.

In hoofdstuk 5, *Psychofarmaca en receptoren* worden klinisch voorgeschreven middelen en naar eigen inzicht gebruikte middelen tegelijkertijd beschouwd, omdat deze volgens dezelfde principes werkzaam zijn. Vanouds worden overal ter wereld plantaardige stoffen als psychoactieve drugs gebruikt: opium uit papavers, cafeïne uit thee, psilocybine uit paddestoelen en niet te vergeten alcohol uit diverse grondstoffen. Deze stoffen zijn allen min of meer toevallig ontdekt, het is dus niet onwaarschijnlijk dat er nog meer onverwachte werkingen van drugs ontdekt en geëxploiteerd zullen worden.

Bij het gebruik van farmaca is het belangrijk dat een voldoende hoeveelheid van het farmacon de beoogde plaats in de hersenen bereikt, daarom is de wijze van gebruik van belang (zoals slikken, roken of spuiten).

De omstandigheden en de geestelijke toestand van de gebruiker hebben echter ook invloed op het effect. Met verschillende voorbeelden van chemische verbindingen wordt uitgelegd hoe stoffen ingrijpen op de hersenen. Hierna worden vier middelen behandeld die in de jaren vijftig de psychiatrie danig veranderden: reserpine en chloorpromazine tegen schizofrenie, en iproniazide en imipramine tegen depressiviteit. Op zeer levendige wijze wordt beschreven hoe de middelen ontdekt en uitgetest zijn. De werkzaamheid van deze stoffen werd vastgesteld zonder dat men enige notie had van de werking ervan.

In de jaren zestig werd een methode ontwikkeld om na te gaan of een farmacon binding aan gaat met een of

meerdere receptoren: de direct binding assay, wat zeer nuttig bleek bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Deze methode is alleen bruikbaar wanneer men onderzoek doet naar veel voorkomende receptoren. Het isoleren van schaarse receptoren uit de hersenen is zeer moeilijk gebleken, maar er is een techniek ontwikkeld om deze receptoren te kloneren. Er wordt een kort overzicht van de ontwikkeling van deze techniek gegeven.

Het zesde hoofdstuk, *Manie en depressie*, begint met een uitleg over de evolutionaire waarde van stemmingen en vervolgt met het beschrijven van normale en abnormale stemmingen, waarna begonnen kan worden met het definiëren van syndromen en geestesstoornissen. Een patroon van symptomen wordt een syndroom genoemd. Is een syndroom eenmaal goed omschreven, dan pas kan er gezocht worden naar de oorzaak. In de VS worden de syndromen officieel omschreven in het Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Beschreven wordt wat een bipolaire en cyclothyme stoornissen zijn. In overzichtelijke tabellen worden de diagnostische criteria voor manische en depressieve perioden weergegeven. De genetische invloed van stemmingsstoornissen wordt geïllustreerd aan de hand van twee families: die van Winston Churchill en die van Vincent van Gogh. In beide families kwamen ernstige vormen van manische en depressieve perioden voor. Het is echter moeilijk aan te tonen dat dit door genen veroorzaakt wordt en niet het gevolg is van een verblijf in een gemeenschappelijke omgeving. Het zoeken naar de verantwoordelijke genen voor bipolaire stoornissen wordt gecompliceerd door het verschijnsel genetische heterogeniteit, vandaar dat de onderzoekers vaak onderzoek doen naar families uit geïsoleerde gemeenschappen zoals de Amish. De schrijver doet de voorspelling dat binnen tien jaar de verantwoordelijke genen voor de bipolaire stoornis gevonden zullen zijn!!

In de volgende paragrafen wordt uitgelegd hoe de verschillende psychofarmaca werkzaam zijn op afzonderlijke plaatsen en stoffen in de synaps. De behandeling van depressie en manie wordt uitgebreid behandeld. Een veel gebruikt middel bij de behandeling van manie, lithiumcarbonaat, is feitelijk bij toeval ontdekt. Een Australische psychiater ging op zoek naar een toxisch bestanddeel in de urine van manische patiënten. Hij spoot cavia's in met deze urinemonsters en vervolgens met de normale bestanddelen van urine, waaronder een zout van urinezuur, lithiumureaat. Hij merkte dat de cavia's van het laatste bestanddeel rustiger werden. Aangezien lithiumcarbonaat hetzelfde effect had, moest lithium hier wel verantwoordelijk voor zijn. In 1948 werd de eerste manische patiënt succesvol met lithium behandeld. Het hoofdstuk Schizofrenie begint met een beschrijving van de symptomen van deze ziekte. De term betekend letterlijk: gespleten geest en werd in 1911 geïntroduceerd door de Zwitserse psychiater Bleuler. Patiënten hebben waanvoorstellingen en hallucinaties. Het is geen zeldzame aandoening; geschat wordt dat één op de honderd personen het specifieke patroon van symptomen aan de dag zal leggen wat nodig is voor de diagnose schizofrenie.

Er zijn er echter veel varianten van schizofrenie, de twee meest voorkomende zijn het paranoïde type en het gedesorganiseerde type. Het laatste type wordt gekenmerkt door verward gedrag en een totaal gebrek aan emotionele expressie. De vooruitzichten voor patiënten met schizofrenie van dit type zijn slecht: extreem sociaal isolement zonder perioden van herstel komen erg veel voor. Het is nog niet bekend of al deze typen van schizofrenie éénzelfde oorzaak hebben.

Wel is duidelijk aangetoond dat er een genetische basis is voor schizofrenie: familieleden van een schizofrenie patiënt hebben, wanneer ze familie in de tweede graad zijn zo'n



5% kans om de aandoening te ontwikkelen, terwijl bij eerstegraads familieleden de kans oploopt tot zo'n 10%. Bij eenzijdige tweelingen is dit zelfs 48%!

Indien de aandoening alleen afhankelijk zou zijn van genetische factoren zou deze kans echter 100% zijn, externe factoren zijn dus ook van belang, wat het onderzoek gecompliceerd maakt.

Externe factoren kunnen hersenletsel of infectie zijn waardoor de aandoening tot ontwikkeling komt. Naast genetisch onderzoek is onderzoek naar de werking van verschillende drugs een mogelijke weg om de oorzaak van schizofrenie te achterhalen. Omdat een aantal drugs veranderingen in het denkpatroon opwekken die lijken op die van schizofrenen, hoopt men dat inzicht in de effecten hiervan kunnen leiden tot de oorzaken van schizofrene symptomen. Vooral de drugs LSD, amfetamine, methamfetamine en cocaïne zijn hierbij van belang. De ontwikkeling, werking en bijwerkingen van de middelen haldol, flufenazine en clozapine worden beschreven.

In hoofdstuk acht worden de stoornissen waarmee de psychiaters het meest mee in aanraking komen behandeld: *Angsten en dwanghandelingen*. Sommige angsten zijn door ervaringen aangeleerd, andere

zijn genetisch doorgegeven. Het is normaal dat mensen af en toe angstig zijn. Men spreekt van een angststoornis wanneer het gedrag niet is aangepast aan de omstandigheden. De meest voorkomende angststoornissen zijn de eenvoudige fobieën, eenvoudig omdat ze betrekking hebben op een duidelijk omschreven voorwerp, zoals slangen of spinnen, of situaties zoals hoogten of afgesloten ruimtes. De diagnose fobie wordt alleen gesteld indien de angst leidt tot totale vermijding van het voorwerp of de situatie, ondanks deze strenge criteria heeft tenminste één op de tien mensen een eenvoudige fobie. Daarnaast worden de gegeneraliseerde angststoornis, de paniekstoornis en dwanggedachten en dwanghandelingen beschreven. Jarenlang heeft men aangenomen dat angststoornissen veroorzaakt worden door psychologische factoren. De laatste tijd is daar verandering ingekomen, recent onderzoek heeft aangetoond dat familieleden van patiënten met paniekstoornissen een aanzienlijk grotere kans hebben om deze aandoening te krijgen dan de bevolking in zijn geheel. Ook bij dieren heeft men gemerkt dat angsten worden doorgegeven aan het nageslacht. Bij lichte angststoornissen, zoals plankenkoorts, kunnen bètablokkeerders gebruikt worden. Deze onderdrukken de perifere manifesta-

ties van angst, zoals hartkloppingen en kortademigheid, waardoor de angst afgeremd wordt. Bij zwaardere stoornissen is dit niet voldoende. De meeste gebruikte middelen bij het behandelen van angststoornissen zijn de benzodiazepinen. De werking van benzo's door binding aan regulerende elementen van receptoren voor gamma-aminoboterzuur (GABA) wordt gedetailleerd beschreven. Bij de behandeling van dwangstoornissen is vooral het antidepressivum clomipramine effectief gebleken, óók bij honden die automutilerend gedrag vertonen. Daarnaast hebben patiënten met angststoornissen ook meer baat bij psycho- en gedragstherapie dan bijvoorbeeld schizofrene of manische patiënten, omdat ze beter in staat zijn te erkennen wat er met ze aan de hand is.

De samenvatting van het boek in dichtvorm heb ik maar gelaten voor wat het is, omdat ik vermoedde dat deze niet veel meer informatie op zou leveren.

Ik vond het boek *'Geestesziekten en moleculen'* een mooie samensmelting van chemische, biologische, psychologische en geschiedkundige kennis. Bij sommige hoofdstukken moest ik me af en toe wel door de stof heen bijten, maar over het algemeen heb ik het met plezier gelezen.