

*Katholieke Universiteit Nijmegen*

## SCHIZOFRENIE TUSSEN PSYCHODYNAMISCHE EN BIOLOGISCHE PSYCHIATRIE

[SCHIZOPHRENIA BETWEEN PSYCHODYNAMIC AND BIOLOGIC PSYCHIATRY]

HERMY P.M. VAN HELDEN<sup>1</sup>

If psychological factors were the major influence in pathologic development of schizophrenia, than psychotherapy would be a totally adequate treatment of this disorder. Biologic psychiatry holds that a series of functional cerebral disorders forms the basis of all disturbed behaviour. It is an incontestable fact that the brain is the carrier of the central regulation mechanisms of behaviour and that it is possible to influence behaviour and eventually to normalise it via direct pharmacological and even surgical treatment. The basis of biologic psychiatry is that the conception of disease is of an organic nature, even in a psychiatric sense, and is in the last resort neurological. If psychogenic factors have already induced irreversible neurologic or neuro-endocrine changes, one can expect that with psychotherapy alone, a lasting satisfactory effect will not be obtained. The question whether schizophrenia is a disease of biochemical or psycho-social nature is similar to the controversy over whether some cancers are conditions caused by a virus or are the result of a defective defence-mechanism or growth-mechanism. The discovery that LSD can cause mental changes similar to psychoses, suggests that the biosynthesis of hallucinogenic compounds in the brain could be the cause of some schizophrenic symptoms. There are many reports of appearing schizophrenic-like psychoses after the use of amphetamines. The individual roles of braindopamine, -serotonine, and -noradrenaline and their relationships to one another, are considered a primary requirement to obtain normal behaviour. Therefore one can assume that it is also important in psychologic disorders. Attention is also called to the neuroleptica, compounds with an antipsychotic effect. If one is successful in analyzing the biochemical background of schizophrenia, this mental disorder may be treated as many other somatic disorders. Thus, psychotherapy, involving prolonged treatment and unreliable results, would be completely unnecessary.

“Indien de psychopathologie van schizofrenie duidelijk kon worden beïnvloed door psychotherapie, zou de veronderstelling eerder geoorloofd zijn dat psychologische factoren overwegend van invloed zijn bij de pathogenese” (Benedetti, 1975). Maar, kan met behulp van alleen psychotherapie de ontwikkeling van deze psychose beïnvloed worden? Sommige statistieken tonen zelfs aan dat patiënten die alleen psychotherapeutisch behandeld zijn, er soms slechter aan toe zijn dan degenen die farmacologisch behandeld zijn. Beter resultaten worden momenteel bereikt door een combinatie van goed ingestelde medicamenteuze behandeling met activering van de patiënt door sociotherapie

<sup>1</sup> Biochemisch wetenschappelijk medewerker.

en met een gespreksbehandeling van minder intensieve en tijdrovende aard (Verbeek, 1975).

De mogelijkheden van medicamenteuze behandeling worden onderzocht door de biologische psychiatrie. Het biologisch psychiatrisch denken werd in de vijftiger jaren gestimuleerd doordat nieuwe groepen psychofarmaca werden ontdekt: neuroleptica, antidepressiva, lithiumzouten, LSD en verwante verbindingen.

Biologische psychiatrie gaat ervan uit, dat aan alle gestoord gedrag een in principe analyseerbare reeks cerebrale functiestoornissen ten grondslag ligt. Iedere gedragsstoornis wordt geacht zijn fysisch, dat is materieel, correlaat te hebben in een samenstel van gestoorde hersenfuncties. Men kan zich voorstellen dat 'ziekmakende' invloeden het gedrag niet rechtstreeks beïnvloeden, doch via wijzigingen in de functie van het centrale zenuwstelsel. De hersenen vervullen in deze zienswijze de rol van intermediair. Volgens Van Praag (1974) zijn ze intermediair tussen het totaal aan invloeden dat, recentelijk of in het verleden, storend op de cerebrale machinerie heeft ingewerkt en de gedragsveranderingen zoals deze zich aan de psychiater openbaren.

Biologische psychiatrie omvat meer dan alleen maar de studie van de beïnvloeding door psychofarmaca van enerzijds metabole processen, anderzijds menselijke gedragingen. Het terrein van de gedragsfysiologie o.m. vertegenwoordigd door het electro-encefalografische slaaponderzoek en van de psychochirurgie behoren ertoe. Het uitgangspunt van deze tak van psychiatrie is dus, dat het begrip ziekte ook in de psychiatrische ziekteleer van stoffelijke aard is. In deze gedachtengang is dus iedere geestesziekte in laatste instantie 'neurologisch' bepaald. De mogelijkheid van ziekte in hoofdzaak uitgelokt door factoren van psychische aard, is met dit uitgangspunt allerminst in tegenspraak. De psychosomatiek leert immers dat velerlei orgaansystemen door psychische factoren ernstig in hun functie kunnen worden geschaad. Er is geen reden om aan te nemen dat de hersenen in deze een uitzondering zouden vormen (Van Praag & Leijnse, 1963, 1965).

Het doel van de psychotherapie kan worden omschreven als het verzwakken, zo mogelijk elimineren van etiologische factoren van psychogene aard. Als de psychogene factoren in een gegeven geval reeds aanleiding hebben gegeven tot irreversibele veranderingen in de cerebrale machinerie, moet worden verwacht dat met psychotherapie alleen geen duurzaam effect zal kunnen worden bereikt. In dat geval zijn therapeutisch twee mogelijkheden: psychofarmaca, in een poging het dysfunctionerende substraat rechtstreeks te reguleren (of in de toekomst misschien voor altijd ten goede te veranderen) en leertheoretisch gefundeerde therapie die herprogrammering beoogt. Beide methodes verhouden zich complementair, hetgeen inhoudt dat ze gelijktijdig bij een patiënt kunnen worden toegepast. In het voorafgaande is hier al op gewezen. De vraag of schizofrenie een ziekte is van biochemische of psychosociale aard, is hetzelfde als de vraag of een bepaald soort kanker een conditie is die veroorzaakt wordt door een

virus of t.g.v. een defect afweermecanisme of groeimecanisme tot stand komt.

Sinds de ontdekking dat zeer lage doses LSD mentale veranderingen te weeg kunnen brengen die lijken op psychosen, heeft men zich gerealiseerd dat biosynthese van hallucinogene stoffen in schizofrene patiënten een mogelijke oorzaak zou kunnen zijn van de symptomen of een deel daarvan (Bruinvels, 1975). De structurele relatie tussen LSD en serotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT) en de antiserotonerge eigenschappen van LSD, vestigde de aandacht op de mogelijke rol van serotonine als het gaat om psychotomimetics (Aghajanian et al., 1968; Snyder et al., 1970). Andere hallucinogenen zijn geïsoleerd en geïdentificeerd als tryptaminederivaten: N,N-dimethyl-tryptamine en 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (Holmstedt & Lindgren, 1967). Niet alleen gemethyleerde tryptamine derivaten zijn hallucinogeen, maar ook gemethyleerde phenylethylamines zoals mescaline of 3, 4, 5-methoxyamfetamine. Van al deze verbindingen is niet bekend of ze door het organisme gesynthetiseerd worden. Recentelijk is wél gebleken dat 5-methoxytryptamine aanwezig is in normaal hersenweefsel en dat de hoogste concentratie van deze verbinding voorkomt in de hypothalamus (Green et al., 1973). Er is toen gesuggereerd dat deze verbinding weleens zou kunnen fungeren als precursor bij de vorming van 5-methoxy-N,N-dimethyl-tryptamine (Snyder et al., 1974), een stof met een potentieel zeer sterke hallucinogene werking. Als inderdaad zulke gemethyleerde monoamines gesynthetiseerd worden in schizofrene patiënten, zou schizofrenie veroorzaakt kunnen worden door een abnormale transfer van methylgroepen, hetgeen dan zou resulteren in een endogene vorming van hallucinogenen die lijken op of gelijk zijn aan amines zoals 5-methoxy-N,N-dimethyl-tryptamine of mescaline.

Door andere onderzoekers wordt het zgn. amphetaminemodel voor schizofrenie gebruikt (Munkvad & Randrup, 1975). In de literatuur is herhaaldelijk melding gemaakt van optredende schizofreenachtige psychosen bij mensen na amphetaminemisbruik. Ook van het feit dat normale (niet psychotische) mensen tijdelijk een psychose doormaakten na gebruik van hogere doses amfetamine zoals d-amfetamine, methamfetamine en phen-metrazine.

Veel vormen van schizofrenie gaan vergezeld van stereotypieën. Repetitieve trekken, zoals het steeds weer herhalen van een bepaald woord of zin, zijn typisch. Ook paranoïde ideeën hebben dikwijls stereotypisch karakter en patiënten uiten dan jaren lang dezelfde ideeën zonder veel variatie. Er zijn momenteel sterke aanwijzingen dat stereotypisch gedrag voorkomt uit een effect van amphetamines op dopamine of dopamine-receptoren in de hersenen (Munkvad & Randrup, 1975). Stereotypie, geïnduceerd door amfetamine kon voorkomen worden door pre-behandeling met  $\alpha$ -methyltyrosine en andere synthese-inhibitors van dopa, de precursor van catholamines in de hersenen (dopamine en noradrenaline). De stereotypie kon hersteld worden door toediening van dopa. Diëthylthiocarbamaat, synthese-

remmer van noradrenaline, kon de door amphetamine geïnduceerde stereotypie niet tegengaan. Het lijkt er dus op dat dopamine hier het enige verantwoordelijke amine is. In diverse dierexperimenten constateerden Munkvad en Randrup bovendien dat stereotypie samenging met sociale isolatie, agressie en andere veranderingen in sociaal gedrag! Er zijn indicaties dat de agressie van amphetaminebehandelde muizen tot stand komt op voorspraak van dopamine, tegelijkertijd met stereotypie.

Cools (1975) geeft een overzicht van het onderzoek naar de individuele rol van hersendopamine, serotonine en noradrenaline bij psychotische afwijkingen bij de mens en gedrag van dieren en van recente opvattingen over de onderlinge afhankelijkheidsrelatie tussen deze monoamines. Er zijn aanwijzingen dat een goed uitgebalanceerde relatie bestaat tussen bepaalde in serie geschakelde dopaminerge, serotonerge en noradrenerge banen in de hersenen en dat deze balans een eerste vereiste is voor het permanent verwerven van biologisch adaptief gedrag bij dieren. Onderzoek naar deze functie in verband met klinische gegevens over biochemische en functionele effecten van psychogene verbindingen bij de mens, heeft aan het licht gebracht dat symptomen die voorkomen bij acute en chronische schizofrenie verklaard kunnen worden op basis van structurele en functionele afwijkingen aan genoemde monoaminebalans. Er zijn interne en externe factoren mogelijk, die deze kwetsbare balans kunnen beïnvloeden.

In het kader van het biologisch psychiatrisch onderzoek van psychosen, vestigt Van Praag de aandacht op de neuroleptica, verbindingen met antipsychotische werking. Hij is van mening dat reeds voldoende aspecten m.b.t. de werking van deze stoffen bekend zijn om een bijdrage te kunnen leveren bij het geven van méér richting aan het biochemisch psychoonderzoek (Van Praag & Korf, 1975). Ondanks verschillen in chemische structuur, hebben neuroleptica bepaalde biochemische werkingen gemeen. Phenothiazines (b.v. chlorpromazine, Largactil), thioxanthenes (b.v. clopenthixol, Sordinol), butyrophenones (b.v. haloperidol, Serenase), en diphenylbutylamines (b.v. pinozide, Orap) vergroten allemaal de turnover van catecholamines: dopamine en noradrenaline (Andén et al., 1972). Een mogelijke verklaring is dat neuroleptica de postsynaptische catecholaminereceptoren blokkeren (Van Rossum, 1967; Andén et al., 1970). Via een feedback mechanisme zou dit leiden tot verhoogde flow van impulsen in het presynaptische element, hetgeen op zijn beurt zou leiden tot een activering van catecholaminesynthese. In dat geval zou een verhoogde catecholamine-turnover dienen als een soort compensatiemechanisme met als doel de receptorblokkade op te heffen. Er zijn nu indicaties dat neuroleptica de cerebrale catecholaminturnover bij de mens verhogen en dit suggereert dat inderdaad catecholreceptoren geblokkeerd worden.

Terwijl dus de biologisch psychiatrische benadering van het syndroom schizofrenie gerelateerd is aan een bepaald cerebraal substraat, en uit dien hoofde een pathogenetische basis heeft, is de psychodynamische

benadering veeleer gericht op de etiologie van de ziekte : ze biedt een verdiept inzicht in de wijze waarop een gestoorde ontwikkelingsgang van het individu zijn cerebrale constitutie kan schaden en langs deze weg kan bijdragen tot het latere ontstaan van schizofrenie. Maar, hoe belangrijk psychotherapie in veel gevallen ook moge zijn, het is niet betwistbaar dat de hersenen drager zijn van de centrale regulatiemechanismen van het gedrag en dat het mogelijk is gedrag te beïnvloeden, eventueel te normaliseren via directe materiële beïnvloeding van de hersenen. Het moet in de toekomst mogelijk zijn deze cerebrale regulatiemechanismen van het gedrag te begrijpen en bepaalde vormen van gestoord gedrag te reguleren via rechtstreekse beïnvloeding van de hersenen met chemische, fysische ofwel mechanische middelen. Een geestelijke gestoordheid als schizofrenie zal dan misschien behandeld kunnen worden zoals vele andere somatische ziekten, terwijl langdurige therapieën niet meer nodig zullen zijn. Want het grootste bezwaar van psychotherapie is de lange duur der behandeling, die eigenlijk niet pleit voor deze vorm van therapie. Naast de lange duur, die zowel voor medicus als voor patiënt een groot bezwaar is, brengt psychotherapie altijd een stuk psychoanalyse met zich mee, waardoor het bewust maken van onbewuste conflicten, die berusten op verdrongen herinneringen aan zeer pijnlijke situaties, voor sommige patiënten een psychisch trauma kan betekenen, waardoor de toestand kan verslechteren i.p.v. verbeteren.

Ik verwijs naar de titel, als ik concludeer dat de biochemische achtergrond van schizofrenie nóg niet is opgehelderd en niet in het minst door de onbekendheid met de etiologische achtergrond van de ziekte.

Es scheint uns keineswegs aussichtslos, das Problem der Krankheit Schizophrenie auf dem Wege physiopathologischer Forschung einer Lösung näher bringen zu wollen, wenn auch die bisherigen Versuche vorläufig zu keinem greifbaren Resultat geführt haben. Das Ergebnis unserer Analyse ermutigt aber, weiter nach dem physiopathologischen Substrat des Prozesses zu suchen (Conrad, 1958).

#### REFERENTIES

- AGHAJANIAN, G.K., FOOTE, W.E., & SHEARD, M.H. Lysergic acid diethylamide : sensitive neuronal units in the midbrain raphe. *Science*, 1968, 161, 706-708.
- ANDÉN, N.E., BUTCHER, S.G., CORRODI, H., FUXE, K., & UNGERSTEDT, U. Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. *European Journal of Pharmacology*, 1970, 11, 303-314.
- ANDÉN, N.E., CORRODI, H., & FUXE, K. Effects of neuroleptic drugs on central catecholamine turnover assessed using tyrosine- and dopamine-hydroxylase inhibitors. *Journal Pharm. Pharmacology*, 1972, 24, 177-182.
- BENEDETTI, G. Psychological factor in the aetiology of schizophrenia. In H.M. VAN PRAAG (Ed.), *On the origin of schizophrenic psychoses*, 1975.
- BRUINVELS, J. Dymethylation, a possible cause of schizophrenia? In H.M. VAN PRAAG (Ed.), *On the origin of schizophrenic psychoses*, 1975.
- CONRAD, K. *Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1958.

- COOLS, A.R. An integrated theory of the aetiology of schizophrenia: Impairment of the balance between certain, in series connected dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic pathways within the brain. In H.M. VAN PRAAG (Ed.), *On the origin of schizophrenic psychoses*. 1975.
- GREEN, A.R., KOSLOW, S.H., & COSTA, E. Identification and quantitation of a new indolalkylamine in rat hypothalamus. *Brain Research*, 1973, 51, 371-374.
- HOLMSTEDT, B., & LINDREN, C. Tryptamine derivatives in epená, an intoxicating snuff used by some south American indian tribes. *Archives int. Pharmacodynamics*, 1967, 156, 285-305.
- PRAAG, H.M. VAN, & LEIJNSE, B. Die Bedeutung der Psychopharmakologie für die klinische Psychiatrie. Systematik als notwendiger Ausgangspunkt. *Nervenarzt*, 1963, 34, 530.
- PRAAG, H.M. VAN, & LEIJNSE, B. Neubewertung des Syndroms. Skizze einer funktionellen Pathologie. *Psychiat. Neurol. Neurochir.*, 1965, 68, 50.

Katholieke Universiteit Nijmegen  
Afdeling Dierfysiologie  
Toernooiveld 200  
Nijmegen  
Nederland

Received October 1976