

BRIEVEN AAN DE REDACTIE

Zijn stoornissen in de centrale dopamine-stofwisseling specifiek voor het syndroom van Parkinson?

De volgende gegevens wettigen het vermoeden, dat een centraal tekort aan dopamine (DA) een rol speelt in de pathogenese van het syndroom van Parkinson:

1. Bij lijders aan idiopathisch en postencefalitisch parkinsonisme is het DA-gehalte in de basale ganglia verlaagd (overzicht bij VAN PRAAG 1967), evenals de liquorconcentratie van homovanillinezuur (HVZ), het voornaamste afbraakprodukt van DA (o.m. JOHANSSON en ROOS 1967). Ik teken hierbij aan dat er sterke aanwijzingen bestaan, dat HVZ in de liquor afkomstig is van DA uit de hersenen en dat de liquorconcentratie van deze metaboliet een index is voor de omzet van de moederamine (o.m. GULDBERG 1969).

2. De stijging van de HVZ-concentratie in de liquor onder invloed van probenecid is bij deze patiënten kleiner dan normaal (OLSSON en ROOS 1969). Probenecid is een verbinding die het actieve transport van HVZ van hersenen en liquor naar bloedbaan remt (NEFF e.a. 1967). De accumulatiesnelheid van zure-aminenmetabolieten in de liquor onder invloed van robenecid, is vermoedelijk een indicator voor de snelheid waarmee de moederaminen in de hersenen worden afgebroken. Een gering effect van probenecid op de HVZ-concentratie in de liquor zou derhalve wijzen op een kleine omzet van DA in de hersenen (VAN PRAAG e.a. 1970; VAN PRAAG en KORF 1970; KORF e.a. 1971a).

3. L-DOPA, een precursor van DA die gemakkelijk in de hersenen doordringt en aldaar hoofdzakelijk in DA wordt omgezet (EVERETT en BORCHERDING 1970), heeft bij Parkinson-patiënten een therapeutisch effect, in het bijzonder ten aanzien van de symptomen hypokinesie en rigiditeit (o.m. COTZIAS e.a. 1967).

4. Bij patiënten met hypokinetisch-rigide en dyskinetische verschijnselen uitgelokt door neuroleptica, is de HVZ-concentratie in de liquor lager dan bij patiënten die overeenkomstige pharmaca gebruiken maar geen extrapiramidale verschijnselen vertonen (CHASE e.a. 1970). Merkwaardigerwijs schijnt L-DOPA bij deze patiënten geen gunstig effect te sorteren (YARYURA-TOBIAS e.a. 1970).

Recente gegevens van VAN PRAAG en KORF (1971a) maken het twijfelachtig of stoornissen in de DA-stofwisseling specifiek zijn voor het Parkinson-syndroom. Zij onderzochten de DA-stofwisseling bij lijders aan depressies en dit om drie redenen. In de eerste plaats kan hypokinesie bij depressies, met name bij vitale depressies een op de voorgrond tredend symptoom zijn. Voorts bestaat er een reeks (indirecte) aanwijzingen, dat bij het ontstaan van vitale depressies een functioneel tekort aan catecholaminen (DA en nor-adrenaline) een rol kan spelen (overzicht bij VAN PRAAG 1969). Tenslotte zijn er met L-DOPA ook bij depressies therapeutische resultaten geboekt, in het

bijzonder wanneer motorische remming op de voorgrond stond (GOODWIN e.a. 1970).

De cerebrale DA-stofwisseling werd beoordeeld naar twee criteria: HVZ-concentratie in de liquor en toename hiervan onder invloed van i.v. toegediend probenecid (KORF en VAN PRAAG 1970; VAN PRAAG en KORF 1971b). De HVZ-concentratie werd gemeten volgens een zeer gevoelige en specifieke door KORF e.a. (1971b) ontwikkelde bepalingmethode. Het onderzoek strekte zich uit over 20 depressieve patiënten en 12 niet-depressieve controles. De motorische status werd beoordeeld aan de hand van een 3-punts schaal en wel door drie onafhankelijke beoordelaars: verplegende, behandelend arts en een niet bij de behandeling betrokken arts. De beoordelaars waren onbekend met de uitslagen van de probenecidproef.

De depressiegroep als geheel verschilde niet significant van de controlegroep op de beide onderzochte parameters. Tussen de groep van de geremde depressies enerzijds, de groep van de niet-geremde depressies en de controlegroep anderzijds werd wél een verschil vastgesteld. De stijging van de HVZ-concentratie in de liquor onder invloed van probenecid was in de eerste groep geringer dan in de beide laatste en bleek van dezelfde orde van grootte te zijn als de toename die door OLSSON en ROOS (1968) in een groep Parkinson-patiënten was vastgesteld. Deze bevindingen vormen een aanwijzing voor een verlaagd verbruik van DA in de hersenen van depressieve patiënten die motorisch geremd zijn.

Lage HVZ-concentraties in de liquor zijn, tenslotte, ook gevonden bij patiënten lijdende aan ernstige vormen van seniele en preseniele dementie (GOTTFRIES e.a. 1969a, 1969b). De probenecidproef werd hier niet verricht. Demente patiënten vertonen dikwijls weinig en een armelijke motoriek. Het zou interessant zijn te weten of de „hoeveelheid” motoriek en de hoeveelheid HVZ in de liquor positief gecorreleerd zijn.

Op grond van de gegevens die wij vermeld hebben, achten wij de veronderstelling geoorloofd, dat stoornissen in de cerebrale DA-stofwisseling niet zozeer gekoppeld zijn aan één specifiek extrapiramidaal syndroom, doch veeleer aan een bepaalde motorische status, wellicht die van de hypokinesie.

In deze constatering ligt mogelijk een aanwijzing van meer algemeen belang besloten. Van onderzoek, gericht op het cerebrale substraat van neurologische en psychiatrische stoornissen, is het uitgangspunt veelal: een bepaalde klinische entiteit (bv. de vitale depressie of de ziekte van Parkinson), zijnde een groep van heterogene functiestoornissen die onder één noemer zijn gebracht omdat ze in de kliniek gewoonlijk te zamen worden waargenomen. De dysfunctie of groep van nauw samenhangende dysfuncties (bv. hy-

pokinesie of rigiditeit) wordt veel minder vaak tot uitgangspunt van onderzoek gemaakt. Het zou echter best eens kunnen zijn, dat voor biologisch psychiatrisch en experimenteel neurologisch onderzoek het functioneel pathologische gezichtspunt gunstiger perspectieven biedt dan het nosologische. Dit is de aanwijzing waarop wij hierboven doelden.

Literatuur: CHASE, T. N., J. A. SCHNUR en E. K. GORDON (1970) Cerebrospinal fluid monoamine catabolites in drug-induced extrapyramidal disorders. *Neuropharmacol.* **9**, 265. — COTZIAS, G. C., M. H. VAN WOERT en L. SCHIFFER (1967) Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *New Engl. J. Med.* **276**, 374. — EVERETT, G. M. en J. W. BORCHERDING (1970) L-Dopa: Effect on concentrations of dopamine, norepinephrine, and serotonin in brains of mice. *Science* **168**, 849. — GOODWIN, F. K., H. K. H. BRODIE, D. L. MURPHY en W. E. BUNNEY (1970) Administration of a peripheral decarboxylase inhibitor with L-Dopa to depressed patients. *Lancet* **I**, 908. — GOTTFRIES, C. G., I. GOTTFRIES en B. E. ROOS (1969a) The investigation homovanillic acid in the human brain and its correlation to senile dementia. *Brit. J. Psychiat.* **115**, 563; (1969b) Homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid of patients with senile dementia, presenile dementia and Parkinson's syndrome. *J. Neurochem.* **16**, 1341. — GULDBERG, H. C. (1969) *Metabolism of amines in the brain. Changes in amine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid as an index of turnover.* Onder redactie van G. HOOPER. MacMillan, Londen. — JOHANSSON, B. en B. -E. ROOS (1967) 5-Hydroxyindoleacetic and homovanillic acid levels in the cerebrospinal fluid of healthy volunteers and patients with Parkinson's syndrome. *Life Sci.* **6**, 1449. — KORF, J. en H. M. VAN PRAAG (1970) The intravenous probenecid test: a possible aid in evaluation of the serotonin hypothesis on the pathogenesis of depression. *Psychopharmacologia* **18**, 129. — KORF, J., H. M. VAN PRAAG en J. B. SEBENS (1971a). The effect of intravenously administered probenecid in

humans on the levels of 5-hydroxyindoleacetic acid, homovanillic acid and 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol in cerebrospinal fluid. *Biochem. Pharmacol.* (in druk). — KORF, J., S. OTTEMA en I. VAN DER VEEN (1971b) Fluorimetric determination of homovanillic acid in biological material after isolation on sephadex G10. *Anal. Biochem.* (in druk). — NEFF, N. H., T. N. TOZER en B. B. BRODIE (1967) Application of steady-state kinetics to studies of the transfer of 5-hydroxyindoleacetic acid from brain to plasma. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **158**, 214. — OLSSON, R. en B. E. ROOS (1968) Concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in the cerebrospinal fluid after treatment with probenecid in patients with Parkinson's disease. *Nature (Lond.)* **219**, 502. — PRAAG, H. M. VAN (1967) The possible significance of cerebral dopamine for neurology and psychiatry. *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)* **70**, 361; (1969) Monoamines and depression. Reverse of the medal. *Pharmacopsychiat.* **2**, 151. — PRAAG, H. M. VAN, J. KORF, F. VAN WOUDEBERG en T. P. KITS (1968) Influencing the human indoleamine metabolism by means of a chlorinated amphetamine derivative with antidepressive effect (p-chloro-N-methylamphetamine). *Psychopharmacologia* **13**, 145. — PRAAG, H. M. VAN, J. KORF en J. PUIE (1970) 5-Hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid. *Nature (Lond.)* **225**, 1259. — PRAAG, H. M. VAN en J. KORF (1970) A pilot study of of some kinetic aspects of the metabolism of 5-hydroxytryptamine in depressive patients. *Biol. Psychiat.* (in druk); (1971a) Retarded depressions and the dopamine metabolism. *Psychopharmacologia* **19**, 199; (1971b) Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification? *Psychopharmacologia* **19**, 148. — YARYURA-TOBIAS, J. A., A. WOLPERT, L. DANA en S. MERLIS (1970) Action of L-dopa in drug induced extrapyramidalism. *Dis. nerv. Syst.* **31**, 60.

Groningen, december 1970

H. M. VAN PRAAG
J. KORF

BOEKAANKONDIGINGEN

I. S. SINDRAM, *Gynaecologische tumoren.* (De Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde, deel 53.) 145 bl., 8 fig. Stafleu's Wetenschappelijke Uitgeversmaatschappij N.V., Leiden 1970. Prijs: ingen. f 22,50.

Het in kort bestek op didactisch en klinisch verantwoorde wijze bespreken van een belangwekkende en moeilijke materie is niet iedereen gegeven. Bij bestudering van dit werk blijkt bij voortduring dat het heldere betoog is gebouwd op één brede en langdurige ervaring, waarover slechts weinigen beschikken. Zonder veel moeite zullen velen de stem van „His Master's Voice” op de achtergrond beluisteren. Niet alleen student en huisarts kunnen zich verrijken door bestudering van deze leerzame verhandeling, ook de vrouwenarts in opleiding dient kennis te nemen van de behartenswaardige bijzonderheden in de algemene beschouwingen, gewijd aan de chirurgische en radiologische behandeling van kwaadaardige gezwellen. Het hoofdstuk: „De mens met kanker”, getuigt van de juiste instelling van een oncoloog. In vergelijkbare omstandigheden wordt een dergelijke bespreking helaas te vaak gemist. De schrijvers zijn wij dank verschuldigd voor de gelegenheid die zij hebben geboden, deelgenoot te worden in hun rijke ervaring. Een boek dat

zijn weg snel zal vinden en ongetwijfeld zal bijdragen tot verbetering van de gynaecologische carcinoompreventie en -behandeling.

J. L. MASTBOOM

H. -G. BOENNINGHAUS, *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.* Für Medizinstudenten. Im Anhang 200 Prüfungsfragen. 299 bl., 156 fig. Springer-Verlag, Berlijn, Heidelberg, New York 1970. Prijs: ingen. DM. 12,80.

Het boek *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde* van Prof. BOENNINGHAUS heeft als ondertitel „für Medizinstudenten”. In de inleiding zegt de schrijver dat de tekst gemakkelijk te begrijpen is en zo kort mogelijk werd gehouden, en dat op onopgehelderde vraagstukken en voor de studenten onbelangrijke problemen niet wordt ingegaan. Deze woorden beschrijven dit systematisch ingedeelde kleine boekje met een groot aantal duidelijke schematische illustraties en 200 examenvragen heel juist. Wel kan men met de schrijver van oordeel verschillen over belangrijkheid en opgehelderdheid van vraagstukken.

Het lijkt het meest op een zeer samengeperst, maar degelijk gecontroleerd dictaat van een groot aantal colleges, waarin alleen feiten zijn overgebleven.

L. B. W. JONGKEES