

DE BETEKENIS VAN 4560 R.P. (LARGACTIL) IN DE PSYCHIATRIE

DOOR DR. F. J. TOLSMA, G. C. JEDELOO EN J. J. W. VAN KEMENADE

Uit de psychiatrische inrichting „Maasoord” der gemeente Rotterdam te Poortugaal

In de buitenlandse literatuur heeft men een aantal publicaties kunnen aantreffen over de gunstige werking welke het 4560 R.P. (= largactil, afgeleid van „large action”) zou hebben bij een aantal psychiatrische ziektebeelden.

De belangrijkste eigenschappen welke largactil (= chloro-3-(dimethyl-amino-3'-propyl)-10-phenothiazine-hydrochloride) bij toediening aan de mens toont, zijn: het heeft een verlamrende invloed op de parasympathische ganglia; het is een sympathico- en adrenolyticum; het remt de vegetatieve centra, zowel de centrale als de periphere. Wat het centrale zenuwstelsel betreft, heeft het zowel een slaapverwekkende, een sedatieve, als ook een spasmolytische en anticonvulsieve invloed (het beschermt proefdieren tegen convulsies); het werkt hypothermisch en antipyretisch; het verlaagt het basale metabolisme. Verder is het een anti-emeticum.

Largactil kan intraveneus per infuus worden gegeven, maar ook intramusculair (waarbij de ampullen van 1 cm³ met physiologische zoutoplossing tot 10 cm³ moeten worden verdund om prikkeling van het weefsel te voorkomen) en per os (tabletform) worden toegediend.

Largactil kan gecombineerd met phenergan, diparcol en dolosal worden toegediend voor een zogenaamde kunstmatige winterslaapkuur („hibernation artificielle”, LABORIT en HUGUENARD*) waarbij de patiënt tevens met behulp van ijsblazen sterk wordt afgekoeld. De bedoeling is, de vegetatieve functies zoveel mogelijk te remmen, respectievelijk te blokkeren.

Men kan het middel combineren met phenergan en barbituurzuurderivaten ten einde een geprolongeerde slaapkuur te geven. Het potentialiseert narcotica in hoge mate, het verdubbelt de werking daarvan.

De werking van largactil kan als volgt worden beschreven:

de patiënten zien er de eerste dagen bleek uit; hun polsfrequentie wisselt sterk; hun temperatuur daalt (aanvankelijk soms een kortdurende hyperthermie; bij langer gebruik ontstaan soms koortstoppen); de grondstofwisseling daalt in een aantal gevallen met 10-30 pCt; in het bloedbeeld daalt het aantal leucocyten korte tijd na de injectie tot 2000, doch stijgt vervolgens weer geleidelijk.

De psychische werking manifesteert zich in: initiële somnolentie van wisselende duur (soms enkele dagen) gevolgd door een periode van apathie, gebrek aan initiatief en belangstelling voor de omgeving, een syndroom, door LASNER terecht vergeleken met hetgeen zich na lobotomie kan voordoen. Hij spreekt van een farmacologische lobotomie.

Indicatie-gebied.

Volgens J. DELAY en P. DENIKER worden goede resultaten verkregen bij opwindingstoestanden; bij angstige depressies; bij bepaalde vormen van schizofrenie (volgens STAEHELIN en KIELHOLZ vooral bij catatonie, in het bijzonder bij de subacute vormen), voorts bij delirante toestanden, hallucinosen en obsessie-toestanden.

Een volledige winterslaapkuur** zou volgens RISSER aangewezen zijn bij

*PAUL ABELY verkiest het begrip „déconnection neuro-végétative”.

**0.100 g largactil, 1,5 à 2 g novocaïne, 0,20 g phenergan, als intraveneus infuus of intramusculair met hyaluronidase, en een serie ijsblazen totdat de temperatuur even beneden de 37° is gedaald.

het „acute delirium” (vrijwel steeds gepaard met hyperthermie), terwijl zij ook bij gevallen van delirium tremens goede diensten bewijst.

SIGWALD en BOUTTIER behandelden 48 psychiatrische gevallen en bereikten gunstige resultaten bij angst-toestanden, obsessie-toestanden, bij nerveuze prikkelbaarheid en eveneens bij chronische psychosen met hallucinaties. Er zou geen werkelijke genezing worden teweeggebracht, maar de werking houdt aan zolang het largactil wordt gegeven. Ook bij manie zou het middel gunstig werken. De behandeling met largactil kan zonder bezwaar met een korte electroshockkuur worden gecombineerd.

DESCHAMPS en CADORET behandelden patiënten die niet in aanmerking kwamen voor electroshock-therapie, dan wel resistent waren gebleken tegen elke vorm van therapie. Zij zijn over de resultaten zeer tevreden, zagen genezingen of verbeteringen bij enkele lijdens aan chronische manie, chronische depressie en bij een patiënt met dwangneurose. Het middel werd onder andere toegepast bij hartpatiënten en oudere mensen, die het goed konden verdragen.

DELAY en DENIKER aarzelen het middel te geven bij lijdens aan tuberculose, daar het wellicht de resistentie tegen de tuberkelbacil vermindert. Door de antipyretische invloed van het middel is het gevaar denkbaar, dat infecties ongemerkt verergeren.

Volgens STAEHELIN en KIELHOLZ is largactil geïndiceerd bij alle ernstige psychische aandoeningen waarbij duidelijk vegetatieve verschijnselen voorkomen: diëncephalosen, emotionele psychosen, verder gedurende ontweningskuren bij toxicomane patiënten, bij ernstige neurosen, vooral angst- en dwangneurosen, bij symptomatische psychosen, bij sommige schizofrenen en bij manisch-depressieve psychosen.

Onder de indruk van deze mededelingen zijn wij een half jaar geleden begonnen met de toepassing van largactil bij lijdens aan verschillende psychiatrische ziekten. De vier afdelingen van „Maasoord” pasten het middel op ruime schaal toe.

TABEL I

Diagnose	Aantal gevallen	Resultaat
Reactieve manie	3	Genezen.
Endogene manie	6	Rustig geworden 3; verbeterd 2; niet verbeterd 1.
Manie-achtig beeld bij multipale sclerose	1	Rustig geworden.
Endogene depressie	5	Veel verbeterd 3; niet verbeterd 2.
Involutie-depressie (chronisch)	6	Veel verbeterd.
Psychopathie: 2 depressieve 3 agressieve met perio- den van hevige onrust	5	Veel verbeterd.
Arteriosclerosis cerebri	6	Niet verbeterd.
Dementia senilis	5	Enige vermindering der onrust.
Paraphrenie	3	Verbeterd 1; niet verbeterd 2.
Schizofrenie (defect-toestanden)	16	Veel rustiger 12, waarvan in 4 gevallen beter contact; niet duidelijk verbeterd 4.
Chronische epilepsie met perioden v. agressiviteit	3	Verbeterd.
Eretische idiotie	4	Belangrijk rustiger.
Vegetatieve neurose	2	Goed resultaat.
Degeneratie-psychose (chronische vormen)	3	Geen duidelijke verandering.
Chorea van Huntington	1	Veel verbeterd.
Psychasthene depressie m. depersonalisatie-syndr.	1	Duidelijk verbeterd.

Begonnen wordt met driemaal daags 1 cm³ (1 cm³ = 25 mg) largactil. Bij onvoldoende resultaat wordt deze dosis verhoogd tot driemaal daags 2 cm³; hiermede wordt doorgedaan tot duidelijk een verbetering te zien is (deze periode varieert van enkele dagen tot een week). Daarna wordt overgegaan op largactil per os en wel driemaal daags 2 tabletten. Houdt de verbetering aan, dan wordt volstaan met het geven van een onderhoudsdosis (3-4 tabletten per dag). De patiënten worden de eerste dagen te bed verpleegd, echter zo kort mogelijk, in verband met de inschakeling in de actieve therapie.

Het totale aantal behandelde patiënten bedraagt 70 (11 mannen en 59 vrouwen). Voor de resultaten zie men tabel I.

Wij hebben de indruk, dat werkelijke genezingen alleen bij de reactieve manie voorkomen. Bij alle andere toestanden zijn onderhoudsdoses noodzakelijk gebleken.

Ter illustratie geven wij hier nog enkele voorbeelden:

Patiënte *A*, een vrouw van 60 jaar, opgenomen 9 April 1952 wegens chorea van Huntington. Patiënte was ernstig ziek, trachtte zich herhaaldelijk het leven te benemen. Na behandeling met largactil werd de psycho-motoriek rustig, de choreatische bewegingen werden veel zwakker. Over het geheel was zij psychisch veel rustiger en toegankelijker.

Patiënte *B*, een vrouw van 27 jaar, opgenomen 10 December 1952 wegens vegetatieve neurose. Zij toonde sterke onrust, hyperhydrosis van de handen, reageerde op geen enkele therapie (bellergal enzovoort). Wij lieten haar driemaal daags 1 tablet largactil gebruiken, waarna de hyperhydrosis verdween. Thans werkt zij geregeld zonder psychische klachten.

Patiënte *C*, een vrouw van 40 jaar, werd 24 November 1950 opgenomen. Zij was zeer onrustig en agressief, impulsief. Er was een sterk decorumverlies merkbaar. Slechts met moeite kon zij in de kruiwagenploeg worden gehandhaafd. Zij werd behandeld met driemaal daags een ampul largactil, daarna driemaal daags 2 tabletten. Thans is zij rustig. Er is beter contact met haar mogelijk. Zij werkt geregeld op de wasserij.

Patiënt *D*, een man van 57 jaar, werd 14 Juni 1951 in angstige en radeloze toestand opgenomen. Hij had hypochondere denkbeelden, was depressief, prikkelbaar, kreeg pseudo-hallucinaties. Hij weigerde te werken. Hij was resistent tegen shocktherapie. Wij dienden hem gedurende 8 dagen per dag een cm³ largactil toe, daarna gedurende 9 dagen 2 tabletten per dag. Zijn bloeddruk daalde van 170/110 tot 145/85 mm. Hij is zichtbaar verbeterd, werkt thans geregeld.

Patiënte *E*, een vrouw van 48 jaar, wordt thans sinds 1941 voor de elfde maal wegens periodieke manie verpleegd. Tijdens de maniacale phase was zij zeer agressief en druk. Zij toonde een psychotisch beeld. Dikwijls was het nodig haar af te zonderen. Na behandeling met largactil werd zij veel rustiger. Separatie was daarna niet meer noodzakelijk.

Patiënte *F*, een vrouw van 50 jaar, werd 21 Maart 1938 wegens dementia paranoides opgenomen. Zij werd behandeld met driemaal daags twee tabletten. Hoewel zij paranoïd bleef, verminderde haar agressiviteit sterk.

Patiënte *G*, een vrouw van 29 jaar, die aan hebephrenie leed, onderging in 1952 een leucotomie. Daarna werd zij steeds met electroshock behandeld wegens agressiviteit. Na behandeling met driemaal daags 2 tabletten largactil werd zij veel rustiger.

Patiënte *H*, een vrouw van 30 jaar, werd 10 Januari 1942 wegens psychopathie opgenomen. Zij was zeer druk en agressief, kreeg gilbuien, was „de schrik van de afdeling”. Zij was op de weefkamer tewerkgesteld.

Wij behandelden haar tweemaal daags met 1/2 ampul largactil, waarop zij rustig en onverschilliger werd. Haar activiteit op de weefkamer is echter niet verminderd.

Patiënte *I*, een vrouw van 54 jaar, werd 13 Augustus 1953 wegens sterke motorische onrust, abnormale gedachtenvlucht, het uitslaan van grove taal opgenomen. Haar behandeling bestond uit driemaal daags een cm³ largactil, hetgeen na drie dagen werd gewijzigd in driemaal daags twee tabletten. Tenslotte werd zij op een onderhoudsdosis van 5 tabletten per dag op

25 September 1953 ontslagen. Het bloedbeeld van deze vrouw toonde een relatieve lymphocytose (35 pCt).

Een duidelijke genezing zagen wij bij drie lijdens aan reactieve manie. Bij endogene manie was er wel verbetering, doch het was noodzakelijk de behandeling met een onderhoudsdosis voort te zetten; van een werkelijke genezing kon niet worden gesproken. Bij acute endogene depressies worden de patiënten veel rustiger. Voor genezing is echter de gecombineerde behandeling met een electroshockkuur aangewezen. Bij chronische depressies, gepaard met angst (vooral bij involutie-depressies), ook die, welke resistent waren tegen electroshockbehandeling, werden goede resultaten bereikt. Chronisch schizophrene patiënten werden in vele gevallen rustiger en konden gemakkelijker worden ingeschakeld in de readaptieve-actieve therapie (arbeids- en bewegingstherapie). Vaak blijft het denken incoherent. Een enkele keer wordt het contact in het gesprek beter. De hoeveelheid rustig makende middelen, die voorheen op de afdelingen moest worden gegeven, daalde aanmerkelijk.

Het begrip „lobotomie pharmacologique” typeert inderdaad enigermate het veranderde gedragspatroon van vele chronisch schizophrene patiënten.

Van drie patiënten, die na zeer strenge selectie in aanmerking zouden komen voor leucotomie, verbeterde de sociale aanpassing door largactil zodanig dat, althans voorlopig, van deze ingreep kon worden afgezien.

Blijkt het middel bij langdurig gebruik aanleiding te geven tot gewenning (waarvoor in de literatuur een enkele aanwijzing te vinden is), dan is het denkbaar, dat een gunstige werking van largactil mede een aanwijzing zou kunnen vormen dat de patiënt voor leucotomie in aanmerking komt.

Een patiënte die aan chorea van Huntington leed, verbeterde aanzienlijk. Bij de vegetatieve neurose gaf het middel in twee gevallen gunstige resultaten, bij psychasthene depressie in één geval. Eveneens zagen wij succes bij vijf psychopaten onder wie 3 met epileptoïde opwindings-toestanden en agressiviteit; deze werden gedurende de behandeling veel rustiger.

Bij lichamelijk onderzoek vonden wij: in de urine geen afwijkingen, behalve in één geval urobilinurie. In twee gevallen zagen wij in het bloedbeeld een sterke stijging van de eosinophile cellen (tot 30 pCt). In 30 pCt der gevallen ontstond aanvankelijk een relatieve lymphocytose (33-46 pCt). Vermeerdering der staafkernige leucocyten kwam eveneens bij enkele patiënten voor, hetgeen evenwel niet aan largactil als zodanig kon worden toegeschreven. Dit verschijnsel maant steeds tot bijzondere voorzichtigheid (infectie + hypothermie?). De bloeddruk daalde in vrijwel alle gevallen met 10-30 mm kwik (vooral systolisch). Schommelingen bleven ook gedurende de behandeling bestaan. In één geval verscheen een roodvonkachtig exantheem*.

Wij willen op grond van onze eigen en de in de literatuur neergelegde ervaringen de nadruk leggen op het feit, dat largactil een zeer ingrijpend middel is, waaraan zonder twijfel gevaren zijn verbonden. Als zodanig noemen wij de soms voorkomende onregelmatige bloeddruk-dalingen met als gevolg een enkele maal een collaps, de bleekheid, de veranderingen in het bloedbeeld, exanthemen, enzovoort. Verder kan de temperatuurverlagende invloed een bestaande infectie maskeren. In verband met dit alles willen wij er op aandringen, dat men het middel alleen klinisch, onder geregelde en nauwgezette contrôle van bloeddruk, bloedbeeld, urine, grondstofwisseling en algemene toestand toepast, daar anders ongelukken niet zullen uitblijven.

*Noot bij de correctie: Onze ervaring strekt zich thans over 140 gevallen uit. De resultaten stemmen met de beschrevene overeen. In 1 geval zagen we nog een Quincke-oedeem aan het gelaat.

Teleurstellend was, dat bij weglating van het middel het oorspronkelijke psychiatrische symptomen-complex soms weer spoedig terugkeerde.

SAMENVATTING

Op grond van voorlopige resultaten beschouwen de schrijvers largactil als een therapeutische aanwinst voor de psychiatrie, hoewel de werking in theoretisch opzicht nog niet geheel duidelijk is. Het ligt voor de hand te denken aan een blokering van de vegetatieve centra in de hypothalamus.

Werkelijke genezingen zagen de schrijvers alleen bij drie lijdens aan reactieve manie.

Bij vele patiënten (met chronische depressies, schizofrenie, enzovoort) ontstaat een betere sociale aanpassing, waardoor zij meer toegankelijk worden voor psychotherapie en readaptieve behandeling (sport, arbeid, enzovoort), terwijl de verpleging aanmerkelijk wordt vereenvoudigd. Met nadruk wordt gewezen op de gevaren welke het middel aankleven, zodat alleen een klinische toepassing, onder nauwgezette contrôle van bloeddruk, bloedbeeld, enzovoort, mogelijk is.

SUMMARY

The use of 4560 R.P. (largactil) in psychiatry. — The authors' results so far indicate that largactil may be considered as a useful therapeutical asset to psychiatry, although its action is not yet quite clear theoretically. The obvious explanation would be that it blocks the vegetative centres of the hypothalamus.

Actual recovery was seen only in three patients suffering from reactive mania.

Many patients with chronic depression, schizophrenia, etc. show an improved degree of social adjustment, which renders them more responsive to methods of psychotherapy and readaptive treatment (occupational activities, sports, etc.) and considerably simplifies the care of the patients.

Emphasis is laid on the risks attaching to the drug, which should only be used clinically, with careful checking of the blood pressure, blood picture, etc.

Literatuur: ¹O. H. ARNOLD, ST. HIFT en W. SOLMS (1952) *Wien. med. Wschr.* **102**, No. 48. ²O. H. ARNOLD, ST. HIFT en W. SOLMS (1953) *Wien. med. Wschr.* **103**, 563. ³J. DELAY en P. DENIKER (1952) *Journées de psychiatres de langue française*. Luxemburg. ⁴J. DELAY, P. DENIKER en Y. TARDIEU (1953) *Ann. méd.-psychol.* No. 2. ⁵A. DESCHAMPS en M. CADORET (1953) *Pr. méd.* **61**, 878. ⁶H. EY en E. BERNARD (1952) *Evol. psychiat.* No. 4. ⁷J. RISSER en J. L. BOUCARIE (1953) *Ann. méd.-psychol.* No. 2. ⁸P. SIZARET en F. SALOMON (1952) *Soc. de Méd. Psychologie* **22**, 12. ⁹J. SIGWALD en D. BOUTTIER (1953) *Ann. Méd.* **54**, No. 2. ¹⁰J. H. STAEHELIN en P. KIELHOLZ (1953) *Schweiz. med. Wschr.* **83**, 581.

October 1953

EEN EPIDEMIE VAN HEPATITIS INFECTIOSA IN EEN INRICHTING

DOOR DR. G. D. HEMMES, GENEESKUNDIG INSPECTEUR VAN DE
VOLKSGEZONDHEID TE UTRECHT

De vorm waaronder hepatitis infectiosa zich in Nederland voordoet, is de laatste decennia gewijzigd. In de periode 1925–1940 werden enkele epidemieën beschreven welke zich in dorpen hadden voorgedaan, hetgeen er op wijst, dat deze als een uitzondering werden beschouwd; in den regel bleef het bij sporadische gevallen. Op 15 October 1945 werd in de provincies Utrecht en Overijssel aan artsen die reeds geruime tijd in hun toenmalige standplaats waren gevestigd, verzocht hun ervaring over het voorkomen van hepatitis mede te delen. Enkele collegae hadden reeds vóór de tweede wereldoorlog een of meer, meestal kleine epidemieën gezien, sommige hadden dergelijke waarnemingen in de eerste oorlogsjaren gedaan. Voorts bleek, dat in de herfst van 1944 in grote gebieden een epidemie was begonnen, die in het voorjaar van 1945 was afgenomen, doch dat na Juli het aantal hepatitis-patiënten weer was gestegen¹. Men mag aannemen, dat sedertdien hepatitis infectiosa in Nederland voortdurend heerst. Ons land vormt daarin geen uitzondering; in de