

Blok 8 – BMW en kliniek

Week 1: Longziekten

Overeenkomsten astma en COPD:

- chronisch - bronchoconstrictie
- inflammatoir
- vernauwing luchtwegen
- slijmproductie (mucos) *de luchtwegen bij blokkeren.*
- gen-omgevingsinteracties
- Snellere verzuring bij sporten, omdat patiënten niet respiratoir kunnen compenseren. Daarnaast is de ademarbeid heel groot. 40% van de totale inspanning die je kunt leveren wordt bij COPD patiënten gebruikt om adem te halen. Bij normale mensen is dat maar 5%.

Verschillen astma en COPD:

- verschillende oorzaken (astma: allergie, COPD: 95% door roken)
- verschillende ontstekingscellen en mediators (astma: eosinofielen, COPD: neutrofielen)
- verschillende therapieën (astma: anti-inflammatoir (steroïde therapie), COPD: luchtwegverwijding)
- reversibiliteit: astma wel, COPD niet
- hyperreactiviteit: bij astma altijd, bij COPD soms.

Astma:

- *Diagnose COPD varieert niet echt, astma variabiliteit > 20%*
- *astma meest op kinderleeftijd*
- *astma vaak geschiedenis van atopisch stoornissen (familie)*
- *astma heeft uitspraak van normale, COPD niet (omgeving)*
- *mannen vaker dan vrouwen*
- vergelijkbaar met uitademmen door een netje, later ook bij inademen. (vooral na ochtend en avond)
- vaak familiegeschiedenis
- begint meestal op kinderleeftijd
- variabele luchtwegobstructie
- meestal reversibel
- ontsteking in de luchtweg
- atopie: familiegeschiedenis, huidreacties op normale omgevingsallergenen en te hoge activiteit van IgE-allergenen
- hyperreactief, vaak allergie
- precipiterende factoren: aspecifiek (koude/droge lucht, emoties, inspanning, virale infecties) of allergenen (aanmaak van IgE na sensibilisatie, bijv. bij irriterende stof, geuren en dampen, graspollen, huisdieren, atmosferische vervuiling, medicijnen, beroepsmatige blootstelling)

Diagnose:

- eerste uitgebreide anamnese, vervolg afhankelijk van klachtenpatroon *allergietest*
- longfunctietesten FEV₁
- inspanningstesten (*inspanningsastma*)
- histamine/metacholine provocatietest (je meet bronchiale hyperreactiviteit) *→ storingen veroorzaken obstructie*
- corticosteroidtrial (trial and error: slaat de behandeling aan, dan heb je de ziekte)
- bloed/sputum
- huidtesten (Om allergenen te bepalen, evt. ook allergenprovocatietest doen. Je kunt zo het verschil tussen intrinsieke en extrinsieke astma vaststellen.)

Behandeling:

- contact met extrinsieke veroorzakende factoren vermijden

- bronchodilatoren (β 2-adreerge agonisten (bij milde astma) of anti-muscarinerg (bij exacerbaties)), ze zijn er voor kortwerkend of langwerkend (onderhoudsdosis)
- inhalatie van anti-inflammatoire medicijnen. Deze werken door blokkade van de chloridekanalen waardoor calcium de cel niet meer in kan en dus geen activatie van de ontstekingscel plaatsvindt. Voorbeelden: cromones of eventueel corticosteroiden (prednison). *(harkloppingen, tremor)* *Voor late bronchusreactie*
- orale inname van anti-inflammatoire medicijnen indien inhalatie onvoldoende effect heeft. *Ook inhalatie boosters \rightarrow zo lagere dosis oraal*
- LTRA's als inhalatie niet goed werkt *LTRA's = Leukotrieenreceptorantagonisten* *ontstekingsremme*
- nieuwste ontwikkeling: monoklonale antilichamen
- als er in de loop van de jaren met dezelfde medicatie minder aanvallen lijken te zijn, kun je proberen de medicatie af te bouwen
- bij een bronchusverwijder merk je meteen effect, bij ontstekingsremmers niet, dus dat vermindert de therapietrouw

COPD:

- leeftijd 40+ , *kan op elke leeftijd ontstaan*
- voortdurende klachten (dyspnoe en/of hoesten al dan niet met slijm)
- blijvende luchtwegobstructie (irreversibel)
- geen normale longfunctie (ook niet na behandeling met steroïden)
- risicofactoren: roken, beroepn (kleine deeltjes), laag geboortegewicht/vroeggeboorte, enzymtekort α 1-antitrypsine
- uitlokken exacerbatie door virale of bacteriële infectie
- hyperinflatie, residuele longinhoud (buffer) neemt toe maar je kunt er niet over beschikken.
- Meer last bij temperatuursovergangen, bak/braad-geuren, uitlaatgassen.
- Pink puffer: ernstige dyspnoe, ademhalen met samengeknepen lippen, gewichtsverlies, verminderde diffusiecapaciteit, emfyseemtype, normaal of laag PaCO₂, kleine daling in PaO₂.
- Blue bloater: flink hoesten en sputum, vocht vasthouden, verhoogd PaCO₂, verlaagd PaO₂, bronchitistype. *+ meer RBC*

Diagnose:

- Anamnese (leeftijd, inspanningsproblematiek, rookgedrag, voorgeschiedenis, langzame verergering klachten?, familiegeschiedenis, medicijngebruik)
- Let op zaken als hoesten, rochelen, sputum (groen meestal bronchitis, blank eerder COPD)
- lichamenlijk onderzoek (snelheid van ademhalen, zithouding (voorovergebogen wijst op COPD), hijgen bij binnenkomen of aan-/uitkleden, blauw gekleurde lippen (cyanose: zuurstoftekort bij inspanning), samengeknepen lippen?, stethoscoop: langgerekt ademgeruis, ademgeruis wisselend.
- laboratoriumonderzoek (allergologisch, α 1-antitrypsine, Hbgehalte en arterieel bloedgas)
- functieonderzoek (FEV1 met spirometer is verlaagd, VC ook beetje, totale capaciteit (meten met body box of heliumtest) neemt toe want meer ruimte in longen door emfyseem en diepe thorax (relatief grote voor/achter lengte thorax)).
- reversibiliteitstest geeft geen verbetering, herhalen na 2 weken 30 mg prednison: nog steeds geen verbetering? Dan is het irreversibel.
- röntgenonderzoek (om andere oorzaken uit te sluiten)

Behandeling:

- stoppen met roken
- luchtwegverwijder (bijvoorbeeld het anticholinergicum spiriva dat 24 uur werkt) levert maar kleine verwijding op, maar effect is r^4 . Een β_2 agonist kan hartkloppingen geven op oudere leeftijd, dus dan een anticholinergicum gebruiken.
- anti-oxidant
- slijmverdunner (acetylcysteïne)
- indien er sprake is van hyperreactiviteit/infecties ook ontstekingsremmers
- jaarlijks griepvaccinatie
- bij infectie: antibiotica en prednison
- revalidatie om conditie op te bouwen en spieren te versterken (fysiotherapie)
- daalt de PO_2 tijdens inspanning (diffusieprobleem), dan mogelijk ook extra zuurstof geven

Mate van dyspnoe:

1. Geen beperking: kan alles.
2. Geringe beperking: dyspnoe bij normale fysieke activiteit.
3. Matige beperking: dyspnoe bij minder dan normale activiteit.
4. Ernstige beperking: dyspnoe reeds bij ADL activiteit.

Mechanisme: obstructie en/of hyperreactiviteit.

Factoren die hierbij een rol spelen door uitlokken zijn conditie, mate van hyperreactiviteit, aanwezigheid van allergenen, leeftijd, infecties en rookstatus.

Longfunctie (zie Sil 563):

- FEV1: hoeveelheid lucht die je maximaal kan uitblazen in 1 seconde, afhankelijk van lichaamslengte, geslacht, leeftijd (best bij 20 jaar) en ras (blanke ras heeft hogere normaalwaarden dan bijvoorbeeld het negroïde ras). Varieert normaal tussen 3 en 5 liter. Dit is een goede graadmeter voor de doorgankelijkheid van de luchtwegen. Bepaal ook FEV1/VC (normaal ongeveer 68%).
- PD20 FEV1: dosis provocatiemiddel die nodig is om 20% daling van de FEV1 te veroorzaken en zegt dus iets over de hyperreactiviteit.
- Vt: tidale volume: volume lucht dat in enkele inspiratie/expiratie beweegt.
- IRV: inspiratory reserve volume: bij diepe inademing hoeveelheid boven het tidale volume.
- ERV: expiratory reserve volume: bij maximaal uitademing het extra volume onder einde normale expiratie.
- RV: residual volume: overgebleven volume na maximale uitademing (dit gebruik je nooit)
- VC: vitale capaciteit: $IRV + ERV + V_t \rightarrow$ maximale volume in/uit het respiratoire systeem in een ademhaling.
- TLC: totale long capaciteit: $VC + RV$
- IC: inspiratory capacity: $V_t + IRV$
- FRC: functionele residuele capaciteit: $ERV + RV$

Overige:

- Restrictieve longfunctiestoornis: te 'kleine' longen.
- Obstructieve longfunctiestoornis: astma, COPD.

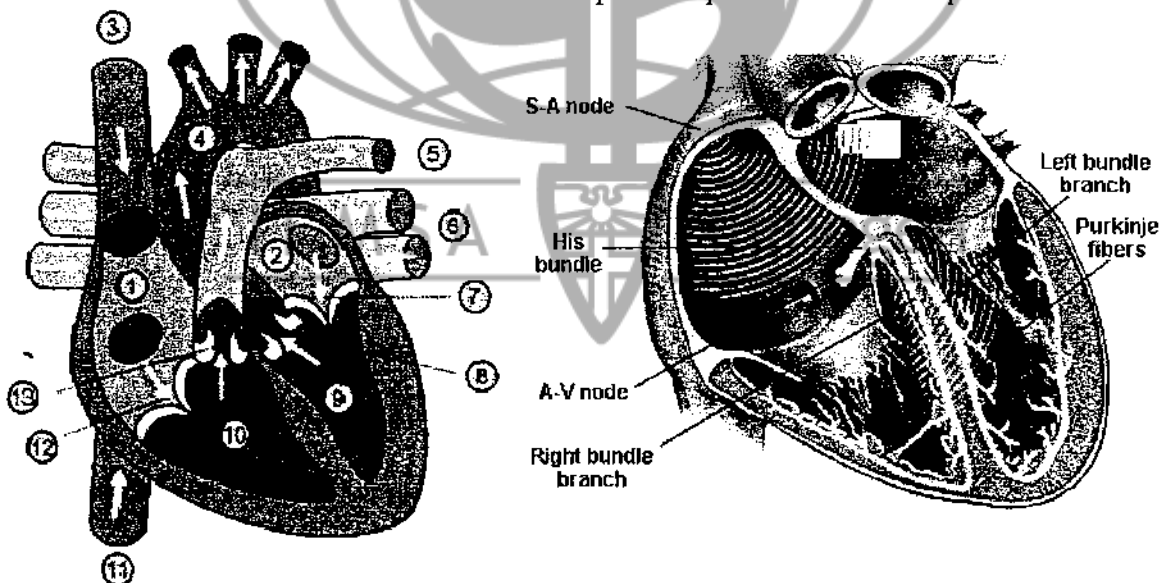
- Reversibiliteitsbepaling met behulp van luchtwegverwijder (β2-sympathicomimeticum of anticholinergicum): verbetering FEV1 van meer dan 9% of verbetering piekstroom van meer dan 15%.
- Provocatietest met behulp van histamine, metacholine, mist of inspanning.
- Bullae: grote blazen doordat longweefsel kapotgaat, bijv. bij COPD.
- Bij een ventilatoire beperking: berust op ernstige obstructie of ademmechanisme problematiek. Stijging arteriële PCO2 tijdens ergometrie. Mogelijk reversibel dus herkeuring nodig.
- Bij zuurstofopname problematiek: diffusiestoornis, shuntprobleem, verlaging arteriële PO2. Verbetering zelden mogelijk, dus herkeuring zelden zinvol.
- Contact met allergenen houdt de hyperreactiviteit in stand. Vermijden van allergenen verlaagt de hyperreactiviteit.
- Ergometrie: - verzuring (CO2 stijgt) door problemen met adempomp.
- diffusieprobleem (PO2 daalt)

Week 2: Cardiologie

Herhaling:

De sinusknoop zorgt voor pulsen. Hartslag kindje in rust 120, volwassene 70. Hangt af van de status van het zenuwstelsel. De maximale hartslag is ongeveer 200-220 en daalt met ouder worden (max. 170 etc.). Een heel hoge hartslag leidt tot verzuring.

1. Rechter atrium
2. Linker atrium
3. Vena cava superior
4. Aorta
5. Arteria pulmonalis
6. Vena pulmonalis
7. Mitralisklep
8. Aortaklep
9. Linker ventrikel
10. Rechter ventrikel
11. Vena cava inferior
12. Tricuspidaalklep
13. Pulmonalisklep



Sinusknoop → rechter atrium → atrioventriculaire knoop (AV) → bundel van His → Purkinjevezels → hartspier → samentrekken kamers.

Verkorting van de spier doordat actine en myosine langs elkaar heen bewegen. Hiervoor is intracellulair calcium nodig. Energie voor spieren uit vrije vetzuren, glucose en lactaat.

Druk in linker ventrikel loopt van 120 (systolisch) naar ongeveer 5 (diastolisch). Bij een vernauwde klep (stenose) is de druk in het linker ventrikel hoger dan aan het begin van de aorta.

Druk in rechter ventrikel loopt van 30 (systolisch) naar ongeveer 5 (diastolisch).

Systolische bloeddruk: op het moment dat de aortaklep net open is.

Diastolische bloeddruk: op het moment dat de aortaklep gesloten is.

Bij lekkende kleppen daalt de diastolische bloeddruk en stijgt de systolische bloeddruk.

Het normale hartminuutvolume is ongeveer 5 liter, bij inspanning 20-25 liter (met name door verhoogde hartfrequentie).

Systole:

- isometrische fase: hart begint samen te knijpen
- uitdrijvingsfase: druk is zo hoog dat de klep opent en bloed uitdrijft

Diastole:

- snelle vullingsfase
- langzame vullingsfase
- atriumcontractie

Sluiting van de mitralisklep geeft de eerste harttoon. Sluiten van de aortaklep de tweede.

De zuurstofvraag van het hart wordt bepaald door de tension time index:

- wall stress (wet van Laplace) = $\text{systolische druk} \times \text{straal} / 2 \times \text{wanddikte}$.
- duur uitdrijvingsperiode
- aantal systoles per minuut

Bij normalen treedt er bij het begin van de inspanning een kortdurend zuurstoftekort in de hartspier op, waarop de arteriolen onmiddellijk dilateren. Dit leidt tot een toename van de bloedstroom in de conduit-arteriën en tot een grotere shear stress. Deze stimuleert de afgifte van NO uit gezonde endotheelcellen, waardoor de diameter van de conduit-arteriën zodanig toeneemt dat aan de grotere zuurstofvraag voldaan kan worden.

In de gebieden welke geperfundeed worden via een stenose is de flowtoename beperkt. Naast de feitelijke stenose dient men zich te realiseren dat een deel van de endotheelcellen dysfunctioneren; zij produceren onvoldoende NO. De nog gezonde endotheelcellen produceren reeds maximaal en kunnen zich niet meer aanpassen aan de toegenomen vraag.

In het myocard, stroomafwaarts van de stenose en het aangetaste endotheel, ontstaat een zuurstoftekort in relatie tot de vraag. Hierdoor moet de hartspier (deels) overgaan op anaërobe verbranding, hetgeen o.a. leidt tot lactaatproductie. Bij anaërobe verbranding komt slechts een fractie van de energie beschikbaar in verhouding tot bij aërobe verbranding. De weinige energie wordt gebruikt voor het in stand houden van de membranen. Er ontstaan een verminderde relaxatie van het betreffende gedeelte van de hartspier (de relaxatie is immers het proces, dat de meeste energie consumeert). Door de relaxatiestoornis ontstaan hoge drukken in het coronaire capillaire bed, welke een outflowbelemmering vormen. De flow kan hierdoor beneden de rustwaarde dalen en zelfs geheel tot stilstand komen. Het geproduceerde lactaat wordt dan ook niet meer afgevoerd, hetgeen aanleiding geeft tot verzuring en pijn.

ACS = acuut coronaire syndroom

De linker kransslagader heeft na de hoofdstam een splitsing in de LAD (left anterior descending) en de RCx (Ramus circumflex), de rechter kransslagader wordt de RCA (right coronair artery) genoemd.

De LAD is het belangrijkste (60%), gevuld door de RCA (30%).

Vervetting (fatty streaks) begint vanaf je 20^e levensjaar.

Je hart heeft als reserve ook een anaërobe verbranding.

De normale zuurstofsaturatie is 98-99%. In het rechter atrium komt het bloed uit de coronairen met 70% verzadiging. De O₂-extractie is bijna maximaal. Alleen meer bloed geeft meer O₂. Coronaire flow reserve: je meet maximale flow bij maximale dilatatie.

ECG:

- P-top: depolarisatie boezems.
- QRS-complex: depolarisatie kamers door purkinjevezels
- T-top: repolarisatie kamer.

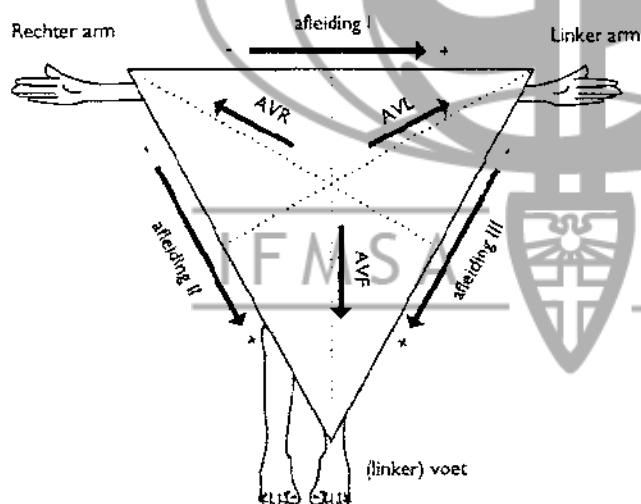
ST depressie : meestal ischemie, soms infarct.

ST elevatie: meestal infarct, soms coronairspasmen (tijdelijk).

Er zijn zes standaardafleidingen (AVR, AVL, AVF en I, II en III) (zie afb.).

Tevens zijn er zes precordiale afleidingen (V1 t/m V6).

ECG-afleidingen volgens de driehoek van Einthoven:



Hartinfarct : necrose van de hartspier, niet-reversibele schade, ST elevatie.

Angina pectoris: ischemie, zuurstoftekort zonder schade, reversibel, ST depressie.

De kransslagader heeft een interne diameter van 3-4 mm. Pas bij 70% vernauwing ontstaat angina pectoris.

Hypertrofie hartspier: verdikking hartspier waardoor meer kracht, bijv. bij stenose.

De normale ejectiefraction (hoeveelheid die je per slag uitpompt) is meer dan 50%.

Atherosclerose:

- vroege atherosclerose: vetophoping in intimal space (onder endotheliale cellen)
- vorming fatty streak: monocyt en lymfocyt komen erbij

- ontstaan fibreuze kap van gladde spiercellen met lymfocyten en macrofagen
- plaque wordt instabiel, bloedplaatjes hechten zich aan
- vorming trombus in lumen → vat wordt afgesloten

Coronaire insufficiëntie: aanbod schiet tekort → angina pectoris.

De hersenen gaan dood na 6 minuten zonder zuurstof, het hart na 10 min.
Dood bij een hartinfarct komt meestal niet door necrose, maar door ritmestoornissen.

CAD: coronary artery disease

CVD: cardiovasculair disease

CABG: coronary artery bypass grafting, openhart operatie met 2-3 maanden

hersteltijd. Beter een arteriële graft dan een veneuze. *meer verlichting symptomen als*

PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty (dotteren), nauwelijks

belastend, kans op stenose over stent, best vaak herinterventies nodig. *Abnormale plaque laag, want opgedrukt door ballen*

Bij eenvatslijden altijd PTCA, bij drievatslijden CABG.

Pericarditis: ontsteking tussen hart en hartzakje, veroorzaakt schurende pijn, geluid met stethoscoop als over sneeuw lopen, aspirine tegen ontsteking en bedrust, voorovergebogen houding omdat het liggend meer schuurt.

Iemand die benauwd is kan wel doorademen, iemand die kortademig is niet. Als de hartpompfunctie slecht wordt, neemt de drukt toe → ophoping vocht in longen → kortademigheid.

Vetstofwisseling:

Lipiden zijn niet wateroplosbaar dus worden als complexen door het bloed vervoerd.

De lipiden worden omhuld door een fosfolipidencoat met daarin apoproteïnen die zorgen voor stabilisatie en herkenning door receptoren in de lever en weefsels.

Er zijn 5 soorten lipoproteïnen:

- chylomicronen: *synthese in dunne darm, naar bloed* brengt triglyceride en beetje cholesterol van de ingewanden naar de lever en perifere weefsels *(transport van verteerde producten)*
- VLDL: productie in lever, bevat endogeen triglyceride en beetje cholesterol *(weefsel)*
- IDL: gaat naar lever waar triglyceride wordt verwijderd *dat te hoog, dat te laag*
- LDL: belangrijkste cholesterol drager naar lever en weefsels, aanhechting apoproteïen (α) → Lp(α) → risico cardiovasculaire ziekte *voemen lipiden afzetten*
- HDL: vorming in lever en ingewanden, mature HDL neemt cholesterol op uit weefselcellen → LCAT esteriseert het *beschermen tegen HDL ziekte*

Met aantal LDL receptoren reguleert het circulerende LDL [C] wordt ook beïnvloed door de rol van lipinegenolym HMG-CoA reductase of cholesterol synthese

Hoog totaal en LDL cholesterol en laag HDL geven verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte. Het serumcholesterol kan op elk moment gemeten worden.

Bij te hoog totaal, moeten HDL, LDL en triglyceride gemeten worden na vasten.

Totaal < 5 mmol/L LDL < 3 mmol/L

Effecten roken:

- verhoogde kans op longkanker
- vernauwt de bloedvaten
- zorgt dat bloedplaatjes makkelijker blijven plakken
- stoppen met roken zorgt dat mensen 2 tot 3 kilo aankomen, meer dan 3 komt door veranderd eetgedrag

Angina pectoris:

Diagnose:

LDL hypocholesterolemie → onderproductie of niet kunnen produceren van LDL opname receptoren in de lever.

- overleg met chirurg (conditie patiënt, nier- en leverstatus, diabeet, perifeer vaatlijden, carotisvernauwing)
- hartkatheterisatie (dotter)

Preventie:

- Primaire preventie: maatregelen voor de gehele gezonde bevolking ter voorkoming, uitstel of vermindering van de ernst van de ziekte. *bv nier-rol*
- Secundaire preventie: maatregelen voor personen die de ziekte hebben om progressie af te remmen en complicaties te voorkomen.
- Tertiaire preventie: preventie nadat al een hartinfarct is opgetreden, bijv. revalidatie.

Hartinfarct: *myocardaal infarct*

Diagnose:

- anamnese (benauwdheid, pijn op de borst die niet overgaat (tussen schouderbladen duidt meer op aortadissectie) en mogelijk uitstraalt naar nek/kaak/linkerarm, bleekheid (door angst of verminderde bloedtoevoer), zweten) (atypisch: indigestie, dyspnoea, pleuritic chest pain, vermoeidheid, syncope (flauwvallen), ziek/overgeven)
- de pijnsensatie van het hart ligt aan de buitenkant (pericard), O₂ tekort prikkelt de gevoelssensoren, uitstraling van pijn naar arm/schouder.
- Ouderen en diabetici hebben neuropathie = verminderde pijnsensatie.
- retrograde amnesie: geheugenverlies doordat de circulatie langere tijd niet adequaat is geweest. Het korte termijngeheugen is even van slag.

Onderzoek:

- ! - ECG indien hemodynamisch stabiel, ST elevatie duidt op infarct
- Bij een infarct (zuurstoftekort) komen troponines en creatinine fosfokinase vrij in het bloed. Deze zijn dus een maat voor opgetreden schade.
- Echo: restfunctie linker kamer bekijken.

Behandeling:

- acuut toedienen van aspirine (200-250 mg, trombocytenaggregatieremmer),
- * heparine (5000 mg, voorkomt stolselvorming) en pijnstilling (morphine).
- trombolyse werkt na 45-90 min, dus in die tijd is het vat afgesloten en is bestgevaarlijk, helpt alleen bij ST elevatie
- alternatief: acuut dotteren via liesslagader, eventueel ook een stent plaatsen
- de stent is van ijzer dus zou zorgen voor stolling, daarom aspirine en clopidogrel (thrombocytenaggregatieremmer) geven. Dit moet gebruikt worden tot het endotheel over de stent heen is gegroeid.
- (Bloedverdunners ~~aspirine~~)
- Nitraten: dilateren venen, dilateren arteriën in mindere mate, zorgen voor
- * tolerantie, kunnen migraine-achtige klachten geven.
- β -blokkers (deze moeten bij stoppen altijd langzaam afgebouwd worden, want
- * bij acuut stoppen zal de hartfrequentie snel toenemen)
- ACE-remmers (remmen de werking van angiotensine convertend enzym dat angiotensine I omzet in II dat zorgt voor bloedvatvernauwing. ACE-remmers zorgen dus voor vasodilatatie, bloeddrukverlaging en lagere zuurstofvraag.
- Calcium-kanaalblokkers: spiertjes in bloedvaten ontspannen dus vasodilatatie.
- Cholesterolverlagers (HMG-Coa reductase inhibitors (statines) remmen de *+ fibraten* rate-limiting step in de cholesterol synthese, verlagen LDL en verhogen HDL een beetje, bijwerkingen: leverfunctiestoornissen, spierpijn door myositis, raptomyoloyse (spierafbraak), beïnvloed de afbraak van andere medicijnen.

De grootste cholesterolproducent is je lever. Daarom helpt een dieet ook zo weinig. Er zijn ook stoffen die de opname van cholesterol uit de darm remmen.

- aanpassen leefstijl: lichaamsbeweging, gezond eten en stoppen met roken

Basic Life Support (BLS):

CPR: cardiopulmonary resuscitation

Reanimeren: re (terug) animus (geest)

Verhouding 30:2 (30x hartmassage : 2x mond-op-mond beademing).

A (airway): is de luchtweg vrij?

B (breathing): is er ademhaling? (horen, voelen, zien)

C (circulation): te voelen in lies (arteria femoralis) of hals (arteria carotis) of eventueel in pols (arteria radialis)

Controleren of persoon reageert op aanspreken. Zo niet, dan de luchtweg vrijmaken (inclusief controleren mond). Controleren van de ademen. Geen tijd verspillen aan controleren van circulatie. Meteen beginnen met 112 bellen, reanimeren en eventueel defibrilleren.

Epidemiologie bij diagnostisch onderzoek:

Sensitiviteit: proportie zieke patiënten met een positieve test = $a/(a+c)$

Specificiteit: proportie niet-zieke patiënten met een negatieve test = $d/(b+d)$

Test:	Ziekte aanwezig	Ziekte afwezig
Positief	a	b
Negatief	c	d

Test:	Ziekte	Naam
Positief	Aanwezig	Terecht-positief (a)
Positief	Afwezig	Fout-positief (b)
Negatief	Aanwezig	Fout-negatief (c)
Negatief	Afwezig	Terecht-negatief (d)

Positief voorspellende waarde (PVW): personen met een positieve (abnormale) uitslag die de ziekte ~~niet~~ hebben (dus correct gediagnosticeerd) = $a/(a+b)$.

Negatief voorspellende waarde (NVW): personen met een negatieve (normale) uitslag die niet ziek zijn = $d/(c+d)$.

In een specialistenpopulatie hebben relatief meer personen de ziekte en in een ernstiger stadium dan in de huisarts populatie. Hierdoor neemt de PVW toe en de NVW af. Naarmate de ziekte in een verder stadium is en dus meestal beter detecteerbaar is, neemt de sensitiviteit toe en de specificiteit af.

Priorkans: de kans op de aanwezigheid van een bepaalde ziekte in de onderzochte populatie (prevalentie), rekening houdend met leeftijd, geslacht en gegevens uit anamnese en lichamelijk onderzoek van de patiënt. Indien de priorkans tussen 20-80% ligt is aanvullend diagnostisch onderzoek informatief.

Als men de aandoening nooit wil missen (bijv. vanwege ernst/progressie) is de specificiteit van ondergeschikt belang. Als de belasting van het onterecht

diagnostiseren groot is ten opzichte van het gevaar van de aandoening, dan is de sensitiviteit van ondergeschikt belang.

Week 3: Oncologie

Naamgeving kankers:

- van epitheel: carcinomen (komen het meest voor)
- van endotheel/mesotheel: sarcomen
- van bloed: leukemie
- van pigment: melanoom
- van klierweefsel: adenocarcinoom

Kenmerken kwaadaardigheid: expansief (ongecontroleerde proliferatie), infiltratief (invasief), dedifferentiatie en functieverlies en metastaserend.

Etiologie van kanker:

- toenemende leeftijd
- erfelijkheid
- omgeving: roken, dieet, bestraling, zon, hormonale invloeden

Genetische factoren:

- oncogenen (groei)
- tumorsuppressorgenen
- DNA reparatiegenen
- Apoptosegenen

Klachten:

* Acht waarschuwingstekens om naar de dokter te gaan:

1. Blijvende heesheid of hoest (min. 3 weken, mogelijk stembanden (larynx))
2. Wondje dat niet snel geneest (huidkanker, basaalcelcarcinoom is meest voorkomend)
3. Het ontstaan van een wratachtig knobbeltje of van een moedervlek en elke verandering aan een moedervlek
4. Slikklachten
5. Een verdikking (knobbel) in de borst of elders → vaak niet pijnlijk
6. Ongewoon bloedverlies of abnormale afscheiding
7. Blijvende verandering in de stoelgang
8. Gewichtsverlies zonder duidelijke aanleiding

* Algemene / metabole symptomen (paraneoplastisch):

- productie stoffen of in gang zetten mechanismen die functie van andere organen / systemen verandert
- moeheid, anorexie, gewichtsverlies, koorts, algemene malaise etc.

* Metastasen:

- veroorzaken klachten in andere weefsels
pijn, kortademigheid, hoest, vochtophoping etc.

Diagnose:

- Anamnese, lichamelijk onderzoek, foto (röntgen, MRI, CT-scan (werkt met röntgenstraling), PET-scan (je kijkt naar de wijze van stofwisseling in het lichaam met

behulp van gelabeld glucose), echografie), endoscopie/bronchusscopie met biopsie, laboratoriumonderzoek, tumormerkstoffen.

- Tumormarkers (van tumor afkomstige producten)

Marker	Tumor:	Toepassing:
CEA <i>oncofocaal zwit</i>	Borst, colorectaal	Mamma: prognose, respons Colorectaal: prognose, recidief
CA125	Ovarium	Residu, recidief
CA19-9	Pancreas	Diagnose, respons, recidief
* AFP <i>oncofocaal zwit</i>	Lever, testis	Lever: vroege detectie, diagnose Testis: diagnose, respons, recidief
* HCG <i>placentaal</i>	Testis, chorion	Diagnose, prognose, respons, recidief
* PSA <i>tumorfocaal</i>	Prostaat	Diagnose, respons, recidief

- Cytokeratinen kun je aankleuren om het weefseltype van oorsprong te bepalen.

Doelen behandeling:

- curatief: genezend
- neoadjuvant: systemische behandeling gaat vooraf aan de lokale behandeling.
- adjuvant: behandeling die de lokale behandeling (verwijdering macroscopische tumor) aanvult met als doel om regionaal recidief en uitzaaiingen (uitgroeit micrometastasen) te voorkomen.
- palliatief: genezen niet meer mogelijk, verbeteren / behouden kwaliteit van leven en eventueel verlengen levensduur

Soorten behandeling:

- **Chirurgie:** de enige manier om een solide tumor te laten verdwijnen (door histopathologisch onderzoek van de tumor en lymfeklieren wordt het stadium bepaald)

- **Bestraling:** radioactieve stoffen zenden ^{ioniserende} straling (= energie, fotonen) uit die in het lichaam zorgen voor vorming van radicalen en het uit hun baan halen van elektronen. Hierdoor raakt het DNA beschadigd. Niet alle tumoren zijn even stralingsgevoelig en tumoren zijn gevoeliger in een zuurstofrijk milieu. De huid is een hiërarchisch weefsel. Bestraling remt de aanmaak van cellen (basale laag), maar het schilferen gaat verder. Acute gevolgen: huid schilfert, slijmvliezen gaan kapot. Late reactie: littekenvorming (fibrose), orgaanaantasting.

Weefsels kunnen zich tussen bestralingsfracties door herstellen (repopulatie: aanmaak van nieuwe cellen, alleen bij huid, slijmvliezen en tumor). Door spreiding van bestralingsfracties heb je dus een hogere totale dosis nodig. Ook vindt cellulair herstel plaats. De tumor heeft een minder goed vermogen tot cellulair herstel dan normaal weefsel.

Palliatieve bestraling om obstructies op te heffen (tractus respiratorius en digestivus), pijnbestrijding bij botmetastasen en tumoringroei in zenuwplexus, terugdringen neurologische verschijnselen bij hersenmetastasen, dreigende dwarslaesie en ernstige bloedingen.

Bestraling:	Curatief	Palliatief
Totale dosis	Hoog	Laag
Fractiegrootte	Klein 2Gy	Groot (snelwerkklaar) 8Gy
Duur behandeling	Lang (weken)	Kort (dag(en))
Bijwerkingen	Acute effecten acceptabel	Weinig

- **Chemotherapie:** de meeste cytotoxische medicijnen pakken alleen de delende cellen aan. Rustende cellen kunnen dus weer verder gaan met delen na de behandeling. Voor cellen die niet meer kunnen delen hoeft geen angst te zijn. Veel tumoren ontwikkelen snel resistentie als maar één middel gegeven wordt. Daarom wordt gekozen voor combinatietherapie (meerdere medicijnen met verschillende werkingsmechanismen) met rustperiodes waarin de normale cellen kunnen herstellen. Bijwerkingen algemeen:

- misselijkheid en overgeven (antimimetica)
- haaruitval (=alopecia) (hoofdhuid koelen, haar komt sowieso terug na chemo)
- myelosuppressie (=beenmergtoxiciteit) met verminderde leukocytoproductie en verlaagde resistentie tegen infecties (erythrocyt of trombocyt transfusie, antibiotica direct bij vermoeden van infectie)
- mucositis (veroorzaakt pijn en slikproblemen) (antiseptische en anticandidale mondspoeling, evt. ook vloeistof en antibiotica)
- vermoeidheid
- verminderde wondheling

Medicijnspecifieke bijwerkingen: cardiotoxiciteit, neurotoxiciteit, nefrotoxiciteit, steriliteit, secundaire maligniteiten, pulmonaire toxiciteit.

Verder ook schade aan gastro-intestinaal epitheel, groeidepressie in kinderen en teratogeniciteit.

Genezen met chemo: ziekte van Hodgkin (lymfeklierkanker), testis, acute leukemie, kiemcel van eierstokken, bepaalde sarcomen.

Klassen chemotherapeutica: *cytotoxiciteit*

* alkylerende middelen – DNA beschadigend, ze gaan verbindingen aan met DNA waardoor het star wordt en breuken ontstaan bij celding – celdood (cisplatin, cyclofosfamide) *mubageen + carochageen*

Braad

* Antimetaboliëten – blokkeren nucleïnezuursynthese (bijv. competitieve blokkering van foliumzuur waardoor allerlei reacties niet meer kunnen werken) (methotrexaat, 5-fluorouracil) *zijn 50% wisselingsproducten met kleine verandering in structuur*

S-pak

* Taxanen en vincaalcaloïden – beïnvloeden microtubuli (taxanen: remmen afbraak van microtubuli bij de mitose, vincaalcaloïden remmen aanmaak microtubuli) → *remming cel daling*

braad

* Tumor antibiotica: afkomstig van bacteriën en schimmels *gaan verbinding aan met DNA en remmen zo synthese*

S-pak

* Topo-isomeraseremmers – knipenzymremmers, DNA gaat breken (topo-isomerasen knippen DNA) *remmen kop 1 enz (hartfalen)*

- **Endocriene therapie:** bij tumoren die hormoongevoelig zijn (receptoren voor oestrogenen (ER) / progesteron (PgR) bevatten) stimuleren oestrogeen en progesteron de tumorgroei.

* Uitschakelen gonadale functie (ovariëctomie, chemo, bestraling, LHRH-analogen). Uitval door chemo bij premenopauzale vrouwen is afhankelijk van de leeftijd. Oudere vrouwen hebben minder follikelcellen (de cellen die hormonen produceren en gevoelig zijn voor chemo) dus deze zullen sneller allemaal uitvallen dan bij jongere vrouwen die er meer hebben. Nadelen uitval gonadale functie: onvruchtbaarheid, opvliegers, atrofie vaginale slijmvliezen/bekkenbodemp, libidoverlies, osteoporose, ongunstig lipidenpatroon en mogelijk ook cognitieve achteruitgang.

* LHRH-analogen stimuleren normaal LH en FSH, maar bij heel veel ontstaat juist een daling waardoor de gonadale functie minder gestimuleerd wordt. Dit proces is reversibel.

* Aromataseremmers remmen de omzetting van androgenen (testosteron) naar oestrogenen door aromatase. Ze werken alleen als de gonadale functie uitgeschakeld is.

* Antihormonen, zoals de SERMs (selective estrogen receptor modulator): anti-oestrogenen, competitieve antagonist (maar deels ook agonist) met een hoge bindingsaffiniteit voor de oestrogeenreceptor. Tamoxifen is bijvoorbeeld antagonistisch voor borstklier/kanker, maar agonistisch voor het endometrium (slijmvlies van de baarmoeder).

* Remissies door hormonale therapie zijn zelden compleet en altijd eindig en worden in het verdere verloop van de ziekte steeds moeilijker te bereiken. Dit komt door tumorheterogeniteit (uit te drukken als de verhouding hormoongevoelige en -ongevoelige cellen) en dedifferentiatie met de vordering van de ziekte.

* Bij mannen: anti-androgenen en verwijderen testikels (orchidectomie) of LHRH-analogen.

- **Bisfosfonaten**: vermindering hechting van tumorcel aan bot, remmen activering van osteoclasten en bevorderen inductie van apoptose ^{voor} osteoclasten. De rest van het skelet wordt niet aangetast. Alles bij elkaar wordt de kans op pathologische fracturen (fractuur in verzwakt deel skelet) kleiner. Beschermend effect ten aanzien van het ontstaan en de morbiditeit van botmetastasen.

- **Moleculaire doelgerichte behandeling**: gericht op mutante eiwitten, niet-mutante eiwitten, doelwitten in ondersteunende cellen of niet-specifieke doelwitten.

Interferonen: bij hematologische maligniteiten, niercelcarcinoom en melanoom.

Interleukine-2: bij gemetastaseerd niercelcarcinoom (en gemetastaseerd melanoom).

- **Immunotherapie** (met cytokinen)

- **Monoklonale antilichamen** tegen:

* epidermale groeifactor receptor (EGFR) - proliferatie

* vasculair endothelial growth factor (VEGF) - angiogenese

* small molecules – remmen tyrosine kinase

Als EGFR wordt geactiveerd, ontstaat de tyrosine-kinase activiteit.

Prognose:

* **Stadiëring**:

Methoden: klinisch, radiologisch, chirurgisch en pathologisch.

- TNM-systeem

T : lokale tumoruitbreiding (Tis = in situ, T1-T4)

N: regionale metastasering in de lymfeklieren (n = lymfenodus, N0-N3)

M: metastasering op afstand (M0=niet, M1=wel)

p: postoperatief door patholoog.

Ook om te zetten in stadium I tot IV.

Doel: - keuze behandeling

- indicatie prognose

- vergelijkbaarheid behandelingsresultaten verkrijgen

- FIGO-classificatie: voor gynaecologische tumoren.

* **Patientgebonden prognostische factoren**:

1. leeftijd

2. performance status

- Karnotsky schaal (max. 100%, dood bij 0%)

- ECOG-, Zubrod-, WHO-schaal (max. 0, min. 4 is bij 20-30%)

3. voedingstoestand

4. immunologische afweer

5. co-morbiditeit

* Genetisch profiel tumor, reactie op groeifactoren

Veel aanwezigheid van HER-2 (humane epidermale groeifactor receptor-2) geeft een slechtere prognose, omdat de tumor dan gevoelig is voor groeifactoren. Je kunt wel behandelen met herceptin.

Preventie:

- vermijd risicofactoren (niet roken, geen hormonale substitutie therapie (HST))
- bij kiemcelmutaties verwijdering van orgaan at risk (colonresectie bij polyposis coli, borstklier/ovaria bij BRCA1/2 mutaties)
- secundaire preventie: screening

Experimenteel klinisch onderzoek:

Argumenten:

- Noodzaak resultaten van behandeling te verbeteren (overleving, bijwerkingen etc.)
- Bepaalde voorspellende waarde in-vitro of dierexperiment

Fasen van onderzoek:

- I: dosis, bijwerkingen, toedieningsschema, farmacologie bepalen *patiënt-oriëntatieday*
- II: oriëntatie op therapeutisch effect, *toetsbaarheid* *toetsbaarheid* *F. klaring* *pak. of vrijwilliger* *by combi randomisati* *naoef*
- III: gerandomiseerde vergelijking tussen de standaard en de nieuwe therapie *bioprospectief*

Voordelen patiënt:

- meervoudige specialistische consulten
- zorgvuldige / kritische evaluatie therapie
- vervolgonderzoeken
- versterken arts-patiënt relatie
- gevoel van geborgenheid
- ziektekennis vergroten dus anderen in de toekomst helpen

Voordelen arts:

- gegevens voor uitvoering rationeel therapeutisch beleid
- verbetering voor patiënt bevorderen

Mammacarcinoom:

palpabel; > 2cm

prim. behandeling is chirurgie

* Types:

- lobulair: uitgaande van de klier *kwabjes* *bu'sjes*
- ductaal: in de melkafvoergangen (50%)

* Screening: bij positieve mammografie wordt meestal een biopsie gedaan.

Voordelen screening: vroege opsporing geeft grotere kans op genezing en op borstsparende ingrepen.

Nadelen screening: psychologisch effect van soms onnodige onderzoeken, extra controles en polikliniekbezoeken, niet altijd levensverlenging, onzekerheid en angst.

* Anamnese: duur en aard klachten, pijn of tepeluitvloed, gebruik medicamenten (waaronder de pil), gynaecologische voorgeschiedenis, familiebelasting, symptomen die wijzen op metastasen elders.

* Lichamelijk onderzoek: knobbel, intrekkingen huid of tepel, verandering borstcontour, schilfering, eczeem en roodheid tepel(hof).

* Aantonen receptoren voor steroïdhormonen:

Ligand binding essay (LBA): radioactief gemerkt doelwithormoon bindt aan vrije receptoren. De hoeveelheid specifiek gebonden ligand wordt uitgedrukt in fmol/mg eiwit.

Enzymimmunobepaling (EIA): monoklonale antilichamen binden aan een ander epitop van het receptoreiwit, dus zowel vrije als bezette receptoren worden geteld. Immunocytochemische bepaling (ICA): zelfde als EIA maar dan met weefselcoupes waardoor ook lokalisatie bepaald kan worden.

* Oestrogenen stimuleren de proliferatie van borstklier en endometrium. Het hebben van een vroege menarche (<12 jaar), vooral in combinatie met een laat climacterium (>55 jaar) en een late eerste voldragen zwangerschap, verhogen de kans op borstkanker door langdurige hormonale stimulatie. Het ontwikkelende lobweefsel in de borst is heel gevoelig voor hormonen die proliferatie stimuleren. Pas na de eerste zwangerschap zijn al deze lobjes helemaal ontwikkeld.

* De keuze tussen mammasparende operatie of radicale mastectomie hangt af van de tumorgrootte, microcalcificaties, te verwachten cosmetisch resultaat en wens van de patiënt. Borstsparend indien tumor <5 cm, geen multiceentriciteit, kans op lokaal recidief van max. 1% per jaar. Patiënten met een verhoogd risico op lokaal recidief, zoals patiënten met 4 of meer okselkliermetastasen of een T2-T3N+ komen in aanmerking voor post-operatieve radiotherapie.

Coloncarcinoom:

* Bestralen van de darm is lastig, omdat deze constant beweegt. Daarnaast is de darm heel gevoelig, want mucosa (slijmvlies) wordt makkelijk aangetast. Resectie is lastig, dus wordt vaak voorafgaand aan de operatie bestraald.

* Indicaties voor familiale vorm:

- coloncarcinoom op jonge leeftijd (40 jaar)
- lokatie in colon transversus
- meer dan 1 primair carcinoom in de darm
- dunne darmkanker
- kanker van urinewegen
- drie of meer aangedane familieleden in minimaal twee generaties
- voor het 50^e jaar begonnen bij minimaal 1 patiënt
- baarmoederkanker bij vrouwelijke familieleden

Overig:

- Metastasen in botten:
 - osteolytisch (botafbrekend)
 - osteoblastisch (botopbouwend)
- Op oudere leeftijd heeft 60% van de mannen prostaatcancer, maar de meeste hebben er geen last van.
- Schildwachtklier: klier die rechtstreeks verbonden is met de tumor. Als deze klier tumor bevat, verwijderd men ook de andere klieren.
- Bij de palliatieve behandeling van metastasen is het wegsnijden van multiple longmetastasen een te grote operatie. Bij één metastase in de long zou het nog kunnen. Longweefsel is heel gevoelig voor bestraling, het geeft snel fibrose waardoor ademtekort kan ontstaan.
- Oestrogenen: oestradiol, oestron en oestriol.
- Remissie: tumor neemt in grootte af (objectief = meetbaar).
- Gedifferentieerd = goed, lijkt op weefsel waaruit tumor is ontstaan. Gedifferentieerd is slecht, want de tumor lijkt en functioneert niet meer zoals het oorspronkelijke weefsel. In de tijd neemt de tumoromvang, de metastases en de dedifferentiatiegraad toe, terwijl de receptorstatus (aantal receptoren) afneemt.
- Mutaties in DNA herstelgenen, oncogenen, tumorsuppressorgenen en telomerase.

Week 4: Psychiatrie

Algemeen:

- Het 'psychische' van psychiatrische ziekten kan zowel slaan op de symptomen als op de oorzaken van de ziekte, of op één van beide.

Lichamelijk leidt tot psychisch:

* hypothyreoidie

* pheochromocytoom en carcinoïd syndroom: overmatige productie van bijvoorbeeld adrenaline, serotonine en dopamine.

Psychisch leidt tot lichamelijk:

* anorexia: ondervoeding en dehydratie

* paniekstoornis: verhoogde kans op plotselinge hartdood

Wederzijdse beïnvloeding:

* irritable bowel syndroom: buikklachten, activatie amandelkern in hersenen, verhoogde alertheid op buikklachten, verergering buikpijn etc.

* depressie en cardiovasculaire aandoeningen geven een verhoogd risico op elkaar

- Psychiatrie houdt zich bezig met gedrag.

- Bij de meeste psychiatrische aandoeningen is geen pathologisch-anatomisch of pathofysiologisch ziekteproces bekend.

- Psychiatrische stoornissen zijn vaak chronisch of terugkerend van beloop.

- Psychose: je neemt de omgeving niet goed waar, denkbeelden kloppen niet met de werkelijkheid. Je hoort of ziet dingen die er niet zijn.

- Unipolaire stoornis: alleen depressies.

Bipolaire stoornis: depressies afgewisseld met manie (ziekelijk opgewekte stemming).

Kenmerken psychiatrische stoornis:

- een aantal bij elkaar horende klachten en symptomen
- die afwijkend zijn t.a.v. normen voor leeftijd, geslacht en subcultuur
- die een zekere duur in de tijd hebben
- die leiden tot disfunctioneren en/of subjectief lijden

Let op dat het niet om normale variatie mag gaan.

Psychische functies:

- eerste indrukken: uiterlijk, contact en houding, klachtenpresentatie

- cognitieve functies (denken): bewustzijn, aandacht, oriëntatie, (zelf)waarneming, denken, geheugen, oordeelsvermogen, ziekte-inzicht

- affectieve functies (voelen): stemming (grondstemming: 'het klimaat'), affect (momentane toestand: 'het weer'), somatische symptomen van stemmings- en angststoornissen en overige somatische klachten

- conatieve functies (willen): psychomotoriek (algemeen, mimiek en spraak), motivatie en het gerichte gedrag (denk ook aan verslavingen)

- persoonlijkheid: persoonlijkheidstrekken

Status mentalis: systematische samenvatting van psychopathologische klachten en verschijnselen verkregen uit anamnese, exploratie, observatie en testen.

Diagnostiek depressie:

- geen objectieve diagnose mogelijk wegens ontbreken van extern criterium dat onafhankelijk is van de waargenomen symptomen, afhankelijk van

- Delier: verminderde aandacht, abnormaliteiten in perceptie en stemming, verwarring, onsamenhangende gedachte en spraak, verminderd geheugen en misperceptie, delusies met als gevolg angst en wantrouwen.

- Dementie: verminderd geheugen, daling intellect, verlies van emotionele controle, achteruitgang sociaal gedrag en verminderde motivatie.

Verschillen depressie en dipje:

	Dipje	Depressie
Categorie	Normale reactie op stress, tegenslag	Ziekte
Symptomen	Alleen stemming (somber, balen)	Vele: stemming, cognitie, lichamenlijk
Duur	Kort (uren, dagen)	Lang (weken, maanden, jaren)
Suicide	Zelden	15%
Behandeling	Geen (goed gesprek, luisterend oor)	Psychotherapie, medicatie

Verschillen depressie en schizofrenie:

	Depressie	Schizofrenie
Bewustzijn	Helder of vernauwd	Helder
Aandacht	Versneld moe	Verminderd door hallucinaties
Oriëntatie	Normaal	Normaal
Geheugen	Minder (vooral bij ouderen)	Normaal
Intellectuele functies	Normaal	Normaal
Waarnemingen	Normaal (tenzij psychose)	Hallucinaties
Zelfwaarneming	Negatief zelfbeeld	Normaal
Denktempo	Langzamer	Normaal
Denkinhoud	Zelfverwijt, schuldgevoel	Soms normaal, vaak wanen
Denkvorm	Normaal	Incoherent
Stemming	Somber	Wisselend, in principe normaal
Affect	Labieler	Onvolgbare veranderingen
Somatisch	Moeheid en andere onverklaarbare lichamenlijke klachten	Soms overdreven druk maken over lichaam, soms juist te weinig
Psychomotoriek	Vertraagd en verarmd	Veel grimassen, verder normaal
Motivatie	Verminderd	onverschilligheid

Kenmerken depressie:

1. depressieve stemming
2. verminderd interesse (anhedonie)
3. gewichtsafname (of soms juist toename)
4. insomnia (of hypersomnia)
5. psychomotorische agitatie of remming
6. moeheid / energieverlies
7. gevoelens van waardeloosheid
8. verminderd vermogen tot nadenken / concentratie
9. suïcidale ideaties

DSM-IV: minimaal 5 criteria waaronder iig nummer 1 of 2.

ICD-10: minimaal 3 criteria.

DSM-IV assen:

1. klinische stoornissen, andere aandoeningen en problemen
2. persoonlijkheidsstoornissen, zwakzinnigheid
3. somatische aandoeningen
4. psychosociale en omgevingsproblemen
5. algehele beoordeling functioneren (van 0 tot 100)

Antidepressiva:

- **Tricyclische antidepressiva**: drie benzeenringen, blokkeren de heropname van noradrenaline en serotonine en blokkeren de muscarine, acetylcholine en histamine-receptoren.

Bijwerkingen: droge mond, obstipatie, tachycardie, hypotensie, gewichtstoename, aanvallen, seksuele disfunctie, drowsiness.

Voorbeelden: imipramine, amitriptyline.

- **Selectieve serotonine-heropname-remmers** (SSRI: reuptake inhibitors): blokkeren vrijwel alleen de heropname van serotonine.

Bijwerkingen: misselijkheid, diarree, slapeloosheid, rusteloosheid, irriteerbaarheid, agitatie, tremors, hoofdpijn, anorgasmie.

Voorbeelden: fluoxetine (Prozac), paroxetine.

- **Monoamine-oxidaseremmers** (MAO-remmers): remt de afbraak van serotonine (MAO-A) noradrenaline en dopamine. *door blokkade enzym monoamineoxidase (irrevers)*

- Effecten treden pas op na 10-14 dagen (doordat via het DNA de productie van bepaalde stoffen moet toenemen), bijwerkingen meteen (bijv. misselijkheid bij serotonine, maar gaat binnen twee weken weg door gewenning).

- Behandeling 6 maanden voortzetten voorkomt terugval (relapse) en residuele symptomen verdwijnen dan.

- **Stappenplan:**

Stap 1: SSRI of MAO-remmer

Stap 2: tricyclisch antidepressivum

Stap 3: tricyclisch antidepressivum + lithium (bijwerkingen, toxisch: nieren en schildklier kunnen verwoest worden, te hoge spiegel door vochtverlies is gevaarlijk)

Stap 4: klassieke MAO-remmer

Stap 5: elektroconvulsieve therapie (veel bijwerkingen waaronder korte termijn geheugenverlies, erg duur en er is een lage capaciteit voor)

Psychotherapie:

- gesprekken om te motiveren medicatie te gebruiken, ook al denken veel patiënten vanwege hun somberheid dat dat toch niet zo zal zijn
- gesprekken gericht op psycho-sociale problematiek
- cognitieve gedragstherapie, evt. gedragstherapie of interpersoonlijke therapie

- Negatieve gedachten over verleden (schuld en verwijt), heden (alleen negatieve kant zien, mislukt voelen) en toekomst (denken dat men zal falen, alles mis zal gaan).

- Intrusive thoughts ('ik ben een mislukkeling'): distraction

- Logical errors (verkeerde interpretatie): herkenning en verandering

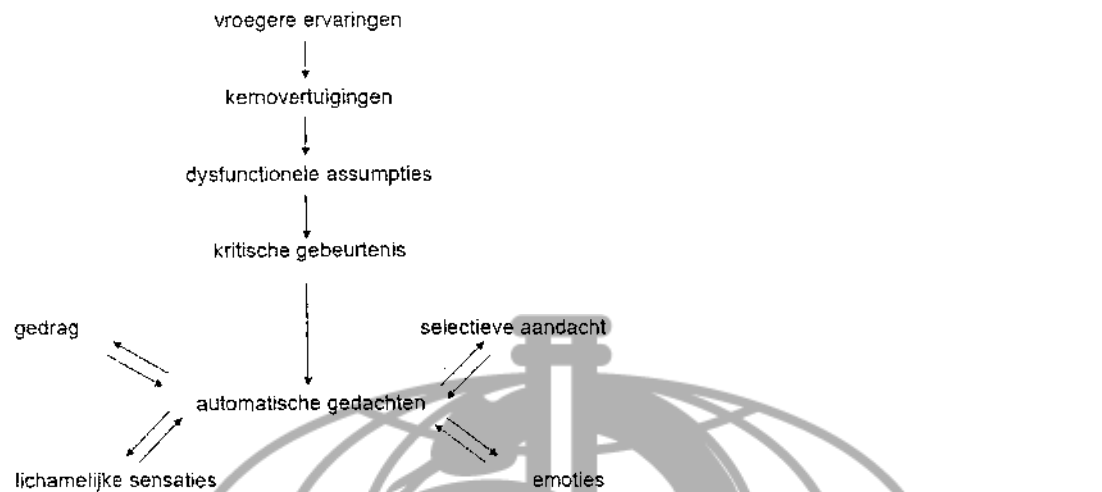
Bijvoorbeeld overdrijving, catastroferen, overgeneralisatie en negeren van het goede.

- Maladaptive assumptions (m.b.t. sociale acceptatie): analyse van gedachten

Cognitieve gedragstherapie (CGT):

- kortdurend (16 sessies)

- psychologische klachten worden niet veroorzaakt door gebeurtenissen, maar door de interpretatie daarvan. Een negatieve interpretatie leidt tot negatieve gevoelens.
- model maken met de problemen van de patiënt:



- klachtregistratie: activiteitenformulier, stemmingmeter, registreren plezier en problemen
- alternatieve, minder negatieve interpretatie van de situatie overwegen
- alternatieve interpretatie probeer je door gedragsexperimenten in de praktijk uit
- rationale: uitbreiden activiteiten doet kans op positieve ervaringen toenemen

Rumination-focused CGT:

- Alleen maar focussen op somberheid etc.
- Process-focused: hoe zijn gebeurd, leidt tot oplossingen dus zinvol.
- Evaluatie-mode: waarom gebeurd iets, is niet zinvol.
- Proberen process-focused te denken.

Mindfulness therapie:

- niet veroordelende bewustwording van het huidige moment
- focus van 'doing' omzetten naar 'being'
- gedachtes zijn geen feiten

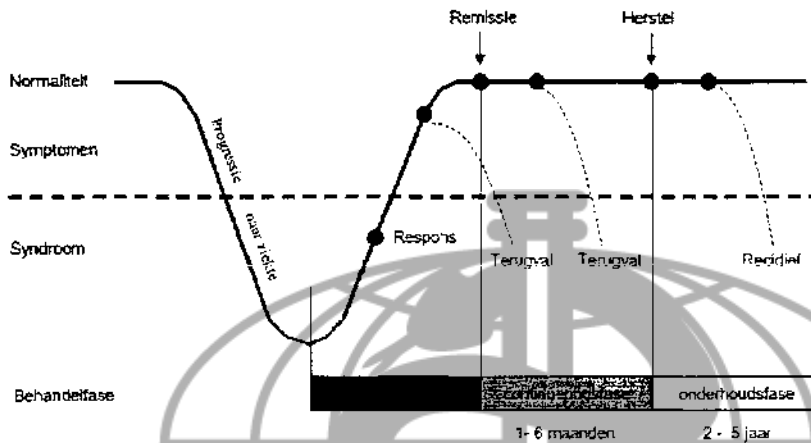
Behandeling:

- Bij lichte / matige depressie mag de patiënt in overleg zelf kiezen. Bij ernstige depressies wordt eigenlijk altijd een antidepressivum voorgeschreven, omdat psychotherapie niet goed werkt als mensen te somber zijn.
- Bij geen / onvoldoende respons op psychotherapie na 3 maanden toch (combineren met) antidepressivum.
- Bij 2 episodes: 2 jaar doorgaan met antidepressiva. Bij 3 episodes: 5 jaar of levenslang doorgaan met antidepressiva.
- Effectiviteit van cognitieve gedragstherapie is even groot als van antidepressiva. Op de langere termijn lijkt cognitieve gedragstherapie wel betere resultaten te boeken.
- Functionele neuro-imaging (hoogte hersenactiviteit): provocatie door autobiografische of visuele materialen, effect therapie bekijken.

Determinanten persisterende depressieve episode:

- ernst depressie
- comorbide dysthymie (chronisch verlaagde stemming), angststoornis of verslaving
- recidiverende episode
- duur (voorgaande) episode

Definities beloop depressie



Medicatie A.P.
 - metroglycande
 - B-blockers
 - aspirine

IFMSA

Nijmegen

Instabiele angina pectoris → hartinfarct

HMG-COA reductase → coronair

AES → ^{acuut} coronair syndroom → A.P. + myocardinfarct

aspirine: trombocyt aggregatie remmer

Vit K antagonist: synthese bloedstulpingfactoren in lever

Cognitief →
 affectieve →
 conatieve →