

CARDIOLOGIE

Pathofysiologie van het hart

1. Elektrische activatie

- Systolische bloeddruk wordt gegenereerd door de linker kamer
- In de rechter kamer wordt met een relatief kleine druk een groot volume weggepompt
- Sinusknoop = pacemaker (komt het hart binnen bij vena cava superior/ rechterkamer) → AV- knoop (langzame activatie boezems) → Bundel van His → Purkinje weefsel (goede gesynchroniseerde contractie: druk genereren in linker kamer)
- 70 slagen per minuut = 100.000 slagen per dag voor jong volwassenen. Neonaat heeft hogere hartslag = 120 slagen/ minuut
- Hartslag bij maximale inspanning = 220 – leeftijd

2. Beïnvloeding zenuwstelsel → evenwicht tussen parasympaticus en sympaticus

Sympaticus

- Fight or flight
- Versnelling
- Contractie verbetering

Parasympaticus

- Vertraging
- Herstel na inspanning

Conditie = snelheid terugkomen hartslag na inspanning

- Duursport = HMV gaat omhoog, parasympaticus gaat omhoog, volumebelasting, groter verschil tussen maximaal en rusthartslag, goed doorbloedde hartspier
- Krachtsport = drukbelasting, hypertrofie van het hart

3. Mechanische activatie

Calcium –mediator

- Calcium kanalen
- Sacroplasmatisch reticulum → verkorting hartspiercel door inschuiving actine- en myosinefilamenten
- Cardiomyopathie = defect in structuur door verstoring in fibrillen
- Re-uptake verstoord/ lekkage calcium = contractie verstoord of ritmestoornissen

4. Contractie hart

Diastole

- Snelle vullingsfase
- Langzame vullingsfase
- Atriumcontractie

Systole (120 – 80)

- Isometrische fase
- Uitdrijvingsfase

Hypertensie = drukbelasting hartspier

Ejectiefractie = 50% of meer (rest blijft achter in de kamer)

Wallstres = wet van Laplace = $SBP * r / 2 * \text{wanddikte}$

Katheter → druk meten in de linkerboezem en daarmee een eventueel lek tussen de boezems aantonen

5. Coronaire circulatie

- 2 coronaire hoofdslagaderen: Links = LAD (50 – 60%) en RCX (25 – 30%), rechts = RCA (10 – 25%)
- Bloedstroom in het hart wordt geperkt tot ontspanningsfase
- Zuurstofvraag en zuurstof aanbod → efficiënte onttrekking zuurstof door de hartspier
- Zuurstof verbranding tot ongeveer 80% van maximale inspanning, daarna zuurstofschuld

6. Zuurstofregulatie

- Zuurstof extractie
- Weerstand arteriolen
- Sturing door pO₂
- Shear-stress
- Coronaire flow reserve
- Zuurstofvraag hangt af van: gemiddelde wall-stress tijdens systole, duur uitdrijvingsperiode en aantal systoles per minuut

7. ECG: wat kun je zien?

- Welk ritme (normale sinus of stoornis): meest voorkomende stoornis = 1 x overslaan, meest voorkomende stoornis bij ouderen = atriumfibrillen (wisselende vulling)
- Acut hartinfarct (ST- elevatie)
- Oud hartinfarct
- Syndromen

Angina pectoris = Pijn op de borst ontstaat doordat de zuurstofvraag van het hart groter is dan het zuurstofaanbod.

Coronaire insufficiëntie = zuurstof schiet tekort en de diameter neemt **meer dan 70%** af

- Atherosclerotische vernauwing
- Endotheelfunctie in aangetaste vaten
- Anaerobe verbranding (in stand houden membranen) en verminderde relaxatie
- Daling van flow → lactaat kan niet worden afgevoerd → verzuring en pijn

Coronaire atherosclerose (vanaf ongeveer 20 jaar)

1. Accumulatie van gemodificeerd vet
2. Activatie van het endotheel
3. Migratie van inflammatoire cellen
4. Activatie van inflammatoire cellen
5. Werving gladde spiercellen
6. Proliferatie en matrix synthese
7. Vorming van fibreuze kap
8. Erosie/ ruptuur van de plaque
9. Aantrekken bloedplaatjes
10. Thrombose

1 – 6: Initiële laesie = fatty streak en vergroting van intima

- Atheroma = inflammatoire cellen, gladde spiercellen, vetten en bindweefsel accumuleren in de intima van grote en middelmatige elastische en musculieuze arteriën. Het komt alleen voor in arteriën omdat er een hoge bloeddruk vereist is.
- Fatty streak = Macrofagen gevuld met vetdruppeltjes (=foam cell) accumuleren tot lesies in de intima. Deze lesies bevatten ook gladde spiercellen, necrotische cellen en extracellulair vet.

7: Atherosclerotische plaque = atheroma + fibreuze kap + necrotische kern. De fibreuze kap bevat gladde spiercellen, macrofagen, lymfocyten, foamcellen en bindweefselcomponenten

8 – 10: gecompliceerde laesie = ulceratie, thrombose, calcificatie, erosie, necrose, neovascularisatie, scheuring, necrose, foam cellen, inflammatie, dunne fibreuze kap, matrix turnover

4 celtypen betrokken bij atherosclerose:

- Endotheelcellen → regulatie vaatwandtonus, regulatie bloedplaatjes aggregatie
- Gladde spiercellen → vaatwandtonus, bijdrage aan reparatie, metabolisme van bloedcomponenten, secretie van groeifactoren/ cytokinen
- Macrofagen → opname LDL-partikels(foam cell), secretie cytokines
- Lymfocyten → auto-immuunreactie + ontstekingscomponent

Risicofactoren voor angina = roken (zorgt voor endotheeldysfunctie → officieel geen risicofactor meer na 1 jaar gestopt), hoge bloeddruk, genetische factoren, diabetes, hoog cholesterol, infectie/ ontsteking, genetische factoren, leeftijd, geslacht
Indelen in 4 klassen: hoe sneller de klachten optreden, hoe erger de stenose. Klasse 4 betekend instabiele angina met een dreigend hartinfarct

Reversibiliteit (na inname nitroglycerine verdwijnt de aanval)

Inspanning: kortdurend zuurstoftekort → dilatatie arteriolen → grotere shear-stress → NO uit endotheel → dilatatie coronair arteriën

Anamnese angina pectoris

→ Typische angineuze pijn = 3 symptomen

→ Atypische angineuze pijn = 2 van 3 symptomen

→ niet angineuze pijn = 0/ 1 van 3 symptomen

- Pijn (zweeten, angst, ademnood)
- Na inspanning
- Pijn trekt snel weg tijdens rust
- (Versterkt na eten, kou, boosheid, opwinding)

Therapie angina pectoris

→ bestaande uit: verandering in lifestyle, bestrijding risicofactoren, medicatie ter bestrijding aanvallen, medicatie ter voorkoming aanvallen, PTCA of CABG

→ Beleid: beta-blokkers, plaatjesremmers, vaatverwijders, cholesterolverlaging (bij elke uitgangswaarde geven).

1. Prognostische therapie

- Aspirine
- Vetverlaging (cholesterol > 4,8 mmol/ L)

2. Bestrijding symptomen

- Glyceryl trinitraat = onmiddellijke verbetering (20 – 30 minuten) → kan preventief gebruikt worden

- Beta- blokkers = verlagen hartslag en verlagen sterkte ventriculaire contractie → zuurstofbehoefte hartspier wordt verlaagd. (Voordeel = verlaagd kans op 2^e MI, Nadeel = kan spasmen in CA veroorzaken)
 - Nitraten = verminderen veneuze return, behoudt intracardiale diastolische druk, verminderde afhankelijkheid van het legen van linker ventrikel en relaxatie van tonus van CA
 - Calciumkanaal blokkers = blokkeren influx calcium in de cel → relaxatie CA → perifere vasoconstrictie, verminderen contractiekracht linker kamer → afname zuurstofvraag van hartspier
 - Nicorandil = Natriumkanaal activator met nitraat component → arteriële en veneuze dilatatie
3. Coronaire angioplasty = dilateren coronaire atherosclerotische obstructies door inbrengen van ballon in obstructie: hoge druk door kalk → draagde om stolsel te lokaliseren → plaatsing stent → ijzer in wand → plaatjes remmers → endotheel groeit over ijzer heen
4. Chirurgische ingreep = CABG (bypass) zorgt voor controle over symptomen en verbeterd de overlevingskans. Gebruikte vaten: LIMA (LCA) en RIMA(RC) of beenvenen (eerder slijtage)
- CABG en PTCA zijn ongeveer even effectief. De ballon geeft een 30% grotere reductie. De bypas gaat 8 – 12 jaar mee en wordt vrijwel alleen gebruikt bij 3vatsproblemen of ernstige stenoses.

Myocardinfarct = zuurstofvraag > zuurstofaanvoer als gevolg van: atherosclerose, thrombose, spasme, embolie, coronaire ostiale stenose of coronaire artritis.

- Afname flow: anemie, hypotensie, carboxyhaemoglobulinemie
- Toename zuurstofvraag: toename CO, myocardiale hypertrofie

Afname doodsoorzaak: snelle behandeling en betere behandeling

Markers voor MI: stijging troponine en CPK → specifiek wat uit de hartspier komt, na ongeveer 6 uur te meten

- STEMI
- NonSTEMI

Risicofactoren: verhoogde bloeddruk, genetische factoren (voorkomen HVZ, overlijden CVZ, operatie bloedvaten/kransslagaders, dotteren), roken, overgewicht (sporten, voeding), diabetes, menopauze (eigen productie oestrogenen geven kleinere kans op MI)

Risico's MI: ventrikel fibrilleren (soort epilepsie van het hart) → patiënt overlijdt na 5 minuten

Gevolgen MI: knijpkracht van hart gaat achteruit (vermindering van conditie) en grotere kans op hartfalen

12 - 18 uur	Eosinofilie, leukocyteninfiltratie, verlies dwarsstreping
1 dag	Gezwollen mitochondria, schade aan kern en sarcolemma, coagulatieneecrose
2 - 3 dagen	Maximale concentratie leukocyten, eventueel oedeem en bloeding <i>het weefsel is het slapst(1^{ste} tot 4^e dag)</i>
5 – 7 dagen	Fagocytose van dode spiercellen door macrofagen, proliferatie fibroblasten, initiatie van littekenweefsel vorming,
1 – 3 weken	Collageenafzet gaat door, het inflammatoire infiltraat neemt af
3 weken	Collageen afzet, granulatiweefsel
3 maanden	Geinfarceerde regio is vervangen voor littekenweefsel

Definitie myocardinfarct

- Stijging en daling van markers typisch voor myocardschade met minimaal 1 van de volgende kenmerken:
 - o Klachten passend bij ischemie
 - o Ontwikkeling pathologische Q's
 - o STEMI: ECG veranderingen passend bij ischemie (ST elevatie/ depressie) / nonSTEMI
 - o Beeldvorming die nieuw verlies myocard laat zien dan wel nieuwe wandbewegingsstoornissen
- Pathologie passend bij AMI

Anamnese myocardinfarct

- Druk midsternaal (uitstralen naar kaak en linkerarm)
- Druk op de borst (**Gevoel** dat iemand niet kan ademen)
- Het kan inspanningsgerelateerd zijn
- Duur van klachten: Pijn/ schade treedt op na 20 minuten
- Vegetatieve verschijnselen (zweet, braken)
- Ouderen/ patiënten met diabetes hoeven niet perse pijn te voelen

Specifieke vragen:

- Wanneer begonnen?
- Continu aanwezig? Zo niet → Preconditioning = “open-dicht-open-dicht” (hart neemt beschermmaatregelen tegen de ischemie)
- Verandering in de tijd?
- Ooit eerder gehad?
- Vermindering?

Therapie myocardinfarct

Acute behandeling: pijnbestrijding, aspirine, plaatjesremmers, (thrombolysse), dotteren

Vervolg behandeling: Beta- blokker, aspirine, simvastatine, ACE-remmers (tegen hartfalen)

Onderzoek bij verdenking AP/ MI:

- Anamnese
- ECG in rust
- Inspannings-ECG
- Stress echo
- Test met radioactieve stoffen → stoffen gaan naar levende, doorbloedde hartspiercellen
- SPECT
- MRI
- Coronair angiografie = in beeld brengen kransslagaders en beoordelen van functie linker kamer

Preventie en cholesterol verlaging

1. Primaire preventie = maatregelen voor gehele gezonde bevolking ter voorkoming/ uitstel/ vermindering ernst ziekte
2. Secundaire preventie = afremmen progressie en voorkomen complicaties
3. Tertiaire preventie

Vetmetabolisme:

	Bloedstroom	Perifere weefsels
Darm	Chylomicron Chylomicron remnant VLDL	LPL- enzym LPL- enzym
Lever LDL	IDL LDL HDL	LDL- receptor

Epidemiologie

1. HDL- cholesterol: beschermt tegen CVZ, effect op functie bloedplaatjes
2. VLDL- partikels: relatief zwak verband met CVZ
3. Chylomicronen: verhogen TAG- plasma concentratie (geen associatie met CVZ)

Hyperlipidemie

1. VLDL en chylomicronen (hypertriglyceridie): LPL deficiëntie, ApoCII deficiëntie
2. LDL (hypercholesterolemie): heterozygoot/ homozygoot familiale hypercholesterolemie, mutatie in ApoB100 gen
3. HDL (normale TAG en cholesterol): ziekte van Tangier
4. gecombineerde hyperlipidimie: familiair, remnant

Therapie

1. Vet verlagingsdieet
2. Medicatie
 - Statine
 - o Simvastatin, pravastatin, fluvastatin
 - o Inhibitie HMGCoA reductase (= snelheidsbepalende stap bij cholesterol synthese)
 - o Niet bij: leverziekten, zwangerschap
 - o Bijwerkingen: verstoren biochemie lever, diarree
 - o Effect: 30 – 60 % afname LDL-cholesterol (TAG en HDL gaan ook omlaag)
 - Inhibitoren cholesterolopname: inhibitie darm om cholesterol op te nemen (ezetimibe)
 - Cholesterol binding resins: binden gal in darm om enterohepatische kringloop te voorkomen (colestyramine, colestipol)
 - Fibric acid derivaat: beïnvloed beschikbaarheid substraten voor Tag productie/ beïnvloeden interactie LDL- ligand/ stimuleren werking LPL/ stimuleren cholesteroltransport (gemfibozil, bezafibrate, fenofibrate)
 - Nicotinezuur en derivaten: mechanisme onduidelijk (nicotinezuur, acipimox)
 - Omega-3 marine TAGS: reduceren secretie VLDL door lever

LONGZIEKTEN

Astma & COPD: overeenkomsten (overlap = 10%)

- Chronische aandoening
- Ontstekingsproces
- Luchtwegvernaauwing
- Betrokkenheid kleine luchtwegen
- Slijm
- Bronchoconstrictie
- Gen – omgevingsinteractie

Verschillen in oorzaak, ontstekingscellen, mediators en respons op behandeling

Oorzaken dyspnoe: neuromechanische ontkoppeling (=ademspieren moet meer moeite doen om een bepaalde hoeveelheid lucht de longen in te krijgen) → Hypercapnie, hypoxie, receptoren luchtwegen, receptoren long, receptoren borstkaswand

Astma = chronische (allergische) ontsteking van slijmvlies in luchtwegen)

- Aangeboren aspecten van atopie, allergie en bronchiale hyperreactiviteit
- Uitlokkende factoren uit omgeving

Luchtweg astma: mucosa ontstoken → ontstekingsmediators → glad spierweefsel trekt samen → vernauwde luchtwegen

Ventilatie is wel aangedaan, diffusie en gastransport zijn niet aangedaan.

Klinische kenmerken

- Kind of volwassene
- Niet- ex- of roker (roken is geen oorzaak)
- Allergie
- Familie anamnese: longproblemen, allergie, eczeem

Werking: **eosinofiel** is gevoelig voor inhalatiesteroiden

Symptomen: piepende ademhaling, kortademig, hoesten, symptomen 's nachts ernstig

Longfunctie

- Tussen aanvallen door normaal
- **Reversibele** obstructie luchtweg (mensen worden weer 100%)
 - o Kan optreden direct na toediening luchtwegverwijder
 - o Criteria: verbeteren FEV1 met 12% en 200 mL en verbeteren piekstroom met 15%
- **Karakteristieke peakflow**
- Hyperreactiviteit is altijd aanwezig (rook, uitlaatgassen, vochtig weer, mist, temperatuurswisselingen)
- Normale diffusiecapaciteit

Progressie: Normaal verloop longfunctie bij goede behandeling en variërend verloop van ziekte –

Precipiterende factoren = factoren die aanval kunnen induceren

- Koude lucht/ temperatuurswisselingen
- Sterke geuren
- Allergieën → verontreinigde lucht/ stof/ damp
- Inspanning, werkgerelateerd, voeding, emotie, medicatie (NSAID/ beta-blokker)

Betrokken ontstekingscellen: eosinofiele granulocyt, mestcel, epitheliale cel

Therapeutische behandeling

1. Beta2- adrenerge antagonist = (selectief voor luchtwegen) relaxatie glad spierweefsel
2. Antimuscarine bronchodilator = non- selectieve muscarine receptor antagonist (in luchtweg voornamelijk M3) → relaxatie glad spierweefsel
3. Anti- ontstekingsmedicatie = voorkomen activatie ontstekingscellen door remmen chloorkanaal wat calciumopname stimuleert
4. Inhalatiecorticosteroiden = remmen ontstekingscellen (vooral eo)
5. Orale corticosteroiden
6. Cysteinyl leukotriëne receptor antagonist = remt cysteinyl LT1 receptor
7. Monoklonale antilichamen = gaat interactie aan met IgE en blokt IgE – mestcel/ baso interactie
8. Antibiotica

COPD = chronische vernauwing van luchtwegen

- Ontsteking
- Genetische factoren
- Factoren uit omgeving
- Ontstekingsprocessen veroorzaken progressieve, deels reversibele obstructie met gevolgen op gebied van: luchtwegobstructie, (adem)spierdysfunctie, afname alveolair membraanoppervlak, cardiocirculatoire limitaties en dyspnoe

Long COPD: emfyseem en bullae (blaasjes zonder gaswisseling)

Ventilatie, diffusie en gastransport zijn aangedaan

Klinische kenmerken

- Ontstaan op elke leeftijd
- Vaak (ex-) roker → 10 pakjaren verhoogd de kans op COPD met 50%
- Geen sprake van allergie of familie anamnese

Werking: neutrofiel is niet gevoelig voor steroïden.

Risicogroepen: rokers, mensen met luchtweginfecties en mensen met α 1- antitrypsine deficiëntie

Symptomen: hoest met sputumproductie, piepende ademhaling, kortademigheid

→ slechte borstexpansie, tachypneu, hyperinflatie van longen, verlies hart- en leverfuncties

Longfunctie:

- Chronisch afgenomen
- Beperkte/ geen reversibiliteit
- Peak stroom niet bruikbaar (geen variabiliteit)
- Hyperreactiviteit, minder aanwezig
- Abnormale diffusiecapaciteit bij emfyseem → toename van residu in longen zorgt voor “hoger ademen” (luchtopstapeling = hyperinflatie). Bij insmalling neemt residu toe.

Verminderen luchttoevoer door 3 mechanismen:

- Verlies elasticiteit van alveolaire aanhechting van luchtwegen door emfyseem (= dilatatie en destructie van longweefsel distaal van terminale bronchiolen)
- Inflammatie en verlittekening
- Mucussecretie

Prognose: Karakteristieke afname longfunctie en verloop van ziekte

Complicaties: falen van luchtwegen, cor pulmonale

1. Type A = pink puffer

- ernstige dyspnoe
- Uitblazen met getuite mond
- Normaal of laag pCO_2
- Kleine afname PaO_2
- Gewichtsverlies
- Verlaagde diffusiecapaciteit
- Emfyseem

2. Type B = blue bloater

- Ernstige hoest en sputum
- Vasthouden vocht
- Polycytemie
- Verhoogde $PaCO_2$
- Verlaagde PaO_2
- Bronchitis
- Periodiek cor pulmonale

Klassificatie: GOLD = 1. mild, 2. gemiddeld, 3. ernstig, 4. zeer ernstig

Precipiterende factoren: kou, mistig weer, luchtverontreinigende stoffen, sterke geuren

Therapeutische behandeling:

1. Stoppen met roken
2. Medicatie
 - o Bronchodilatatoren
 - o Corticosteroïden
 - o Antibiotica
 - o Diuretica
 - o α 1- antitrypsine vervanger
 - o Vaccinatie (vooral tegen luchtwegaandoeningen)
3. Andere maatregelen: behandelen hartfalen, medisch advies bij reizen

4. Behandelen longfalen met zuurstoftherapie
5. Optionele behandelingen
 - Verwijderen achtergebleven secret
 - Ademhalingssteun
 - Stimulatie luchtwegen

Diagnostiek

1. Anamnese
2. Lichamelijk onderzoek: inspectie, palpatie, percussie en auscultatie
3. Aanvullend onderzoek: laboratorium, functioneel, beeldvormend
 - Vaststellen diagnose
 - Ernst aandoening
 - Stabiele/ chronische fase
 - Exacerbatie (= acute verslechtering)
 - Verloop aandoening volgen
 - Effecten therapie vervolgen
 - Welke beperkingen optreden door aandoening

Anamnese hoesten, kortademig, piepende ademhaling (verdenking astma/ COPD)

- Aard en ernst klachten
- Hyperreactiviteit
- Inspanningsgebonden klachten
- Aanwijzingen allergie
- Roken
- Voorgeschiedenis van andere longziekten
- Familie
- Beroep

Lichamelijk onderzoek (verdenking astma/ COPD)

- Inspectie patiënt: mate dyspnoe (1 t/m 4 dmv subjectieve maten), ademfrequentie, gebruik hulpademhalingspierspieren
- Onderzoek longen: piepende ademhaling

Aanvullend onderzoek (verdenking astma/ COPD)

- Spirometrie = meten longvolume
 - Statische volumina: Vt, IRV, ERV, VC, RV, TLC
 - Dynamische volumina: FEV1, FIV1, PEF
- Flow- volume curve = vorm van de curve geeft de aandoening aan
 - Obstructieve longfunctiestoornissen: FEV1↓, FEV1/VC↓ (Tiffeneau waarde), later RV↑ en TLC↑ → klink in expiratoire deel (altijd bij COPD, niet altijd bij astma)
 - Bepalen residueel volume met heliumverdunningsmethode/ bodybox
- Provocatie testen = voor en na test meten van doorgankelijkheid luchtwegen (FEV1 en PEF)
 - Specifieke prikkel: precipiterende factoren
 - Aspecifieke prikkel: histamine
 - Afname van 20% bevestigd aandoening maar sens en spec zijn niet heel hoog!
- Diffusiemeting → optreden diffusiestoornis door verdikking membraan, verminderd oppervlak, toegenomen diffusieafstand of verminderde contacttijd
- Inspanningsonderzoek (inspanningsastma of inspanningsbeperking bij COPD vaststellen)

Referentiewaarden longfunctieonderzoek

Normaalwaarden zijn afhankelijk van: leeftijd, etnische afkomst, lengte en geslacht

Spreiding = 1,64 *sd

Intra-individuele spreiding = 10% → nooit eenmalig meten

Nadelen longfunctieonderzoek

- Afhankelijk van inzet patiënt
- Normaalwaarden
- Variabiliteit
- Sensitiviteit en specificiteit laten te wensen over

Astma

1. Anamnese
 - Periodiek optreden dyspnoe
 - Piepen op borst
 - Langdurig hoesten
 - Klachtenvrije intervallen
 - Aanwijzingen allergie/ constitutioneel eczeem

- Astma in voorgeschiedenis
- 2. Aanvullend onderzoek
 - Laboratorium: allergologische onderzoeken (RAS, huid, bloed)
 - Beeldvorming: eventueel X-thorax om andere afwijkingen uit te sluiten
 - Longfunctie onderzoek
 - o FEV1 en tiffeneau zijn verlaagd of normaal → periodiek of persistent
 - o Variabiliteit binnen 1 dag (piekstroom)
 - o Hyperreactiviteit
 - o Effect bronchusverwijders
 - o Steroïdtest

COPD

1. Anamnese
 - Vrijwel continue dyspnoe
 - Piepen op borst/ langdurig hoesten

En een van de volgende kenmerken:

 - Leeftijd boven de 40
 - Voorgeschiedenis met roken
 - Verzwakt tot opgeheven ademgeruis over beide longen
2. Longfunctieonderzoek
 - FEV1 en tiffeneau zijn verlaagd
 - Bij toenemende ernst zijn RV en TLC verhoogd en de diffusie verlaagd (hyperinflatie)
 - Geen effect bronchusverwijders
 - Geen verbetering na steroïden



ONCOLOGIE

Kanker = ongeremde deling van lichaamscellen

- Goedaardig
- Kwaadaardig → houdt zich niet aan anatomische grenzen
- Ontstaat door: toeval, levensstijl (ook beroep en milieu) en erfelijkheid
- Epidemiologie:
 - 44 % van de mannen en 38 % van de vrouwen in Nederland krijgt kanker
 - 1 op de 4 zal overlijden
 - 1^e doodsoorzaak
 - Meest voorkomende vormen: mannen = prostaat, long, colorectaal, vrouwen = borst, colorectaal, long
- Behandeling: chirurgie, radiotherapie, systemische behandeling
- Aard behandeling
 - Curatief = doel is genezen
 - Adjuvant = onderdeel curatief → preventief uitschakelen van micrometastasen die worden verwacht aanwezig te zijn op grond van ongunstige tumorkarakteristieken (chemotherapie of bestraling)
Keuze is gebaseerd op: leeftijd, comorbiditeit, tumor (grootte, gradering, hormoonreceptoren, aantal positieve okselklieren, Her2Neu).
 - Neoadjuvant
 - Palliatief = beogen verlichting van klachten en verleggen van het leven

→ Multidisciplinaire tumorwerkgroep voor elke tumor apart

- 8 Waarschuwingstekens voor kanker
 1. Blijvende heesheid/ hoest (vooral bij rokers)
 2. Wondje dat niet snel geneest
 3. Ontstaan wrachtig knobbeltje/ moedervlek en verandering moedervlek (plotselinge groei, bloeding, zweervorming, verandering kleur, aanhoudende jeuk)
 4. Slikklachten
 5. Verdikking (knobbel) in de borst of elders
 6. Ongewoon bloedverlies/ abnormale afscheiding
 7. Blijvende verandering stoelgang
 8. Gewichtsverlies zonder duidelijke aanleiding
- Symptomen primaire tumor ontstaan door: verdringing normaal weefsel in aangedane organen, obstructie tubulaire structuren en ingroei in bloedvaten

Diagnostiek

- Anamnese
 - Lokale symptomen
 - Metastasering
 - Algemene/ metabole symptomen die te maken hebben met oa het ontstekingsproces (anorexie, koorts, moeheid).
 - Lichamelijk onderzoek
 - Inspectie en palpatie → vooral bij laesies die makkelijk te bereiken zijn (mond/ keel/ rectum)
 - Onderzoeken van lymfeklieren
 - Aanvullend onderzoek
 - Bloedonderzoek
 - Biopsie
 - Beeldvorming: röntgen (GI obstructie, perforatie), radiografie, CT, echo, MRI, MRS, scintigrafie
 - Tumormerkstoffen: screening en vroege detectie, differentiële diagnostiek, bepalen prognose, voorspellen recidief en beoordelen respons bij therapie
 - Oncofoetale eiwitten (CEA, AFP)
 - Hormonen: placentair (HCG, HPL), ectopisch geproduceerd (ACTH, ADH), parat (catecholamiden)
 - Enzymen (LDH, NSE)
 - Immunoglobulinen
 - Tumor geassocieerde antigenen (PSA, CA125, CA19-9)
- *Klinisch belangrijkste tumormarkers*

CEA = glycoproteïne	Colorectaal(prognose, recidief), borst(prognose, respons), ovarium(recidief), pancreas, long, maag
CA125 = glycoproteïne	Ovarium(residu, recidief), pancreas, long, borst, colorectal
Ca19-9 = bloedgroepantigen	Pancreas(diagnose, respons, recidief), colorectal
AFP = alfa1-globuline	Lever(vroege detectie, diagnose), galweg, niet-seminomateuze testis(diagnose, respons, recidief)
HCG = glycoproteïne	Ns- testis(diagnose, prognose, respons, recidief), seminoma, chorion(diagnose, prognose, respons, recidief)
PSA = eiwit	Prostaat(diagnose, respons, recidief)

Meting receptoren voor steroidhormonen:

- Ligand binding assay: tumorweefsel incuberen met ligand (radioactief gekenmerkt doelwithormoon). De binding van het hormoon aan de receptor is een maat voor de receptorstatus
- Enzymimmuno bepaling: monoklonale antilichamen gericht tegen epitoom van receptoreiwit waarbij een enzymatische omzetting plaats vindt (kleurreactie wordt gemeten)
- Immunocytochemische bepaling: tumorweefsel wordt geïncubeerd met monoklonale antilichamen → ook inzicht in lokalisatie tumor

Stadiëring

Algemene diagnostische beschrijving tumor:

1. Orgaan van origine
2. Histopathologische diagnose
3. Lokale uitbreiding (T → T1 – T4)
4. Regionale lymfogene uitbreiding (N → N0 – N3)
5. Metastasering op afstand (M → M0 – M1)

Stadiëring

- Bepalen fase waarin biologisch/ pathologisch proces zich bevindt
- Classificatie tumoren en daarmee de behandeling en prognose vaststellen

4 methoden van stadiëren: klinisch, radiologisch, chirurgisch en pathologisch

Chirurgische oncologie

Definitie = deel van chirurgie dat zich voornamelijk bezighoudt met primaire behandeling van solide tumoren en is ziekte georiënteerd → weke delen, TD, urologie, thoraxchirurgie

Resectie = enige curatieve behandeling van solide tumoren

Slokdarmcarcinoom

- Incidentie: neemt duidelijk toe
- Biologie: zeer snelle uitzaaiing (weinig overlevingskans) en vaak delay door huisarts
 - 50 % heeft al uitzaaiingen (long, lever) bij aankomst chirurg
 - 5 jaarsoverleving is 20 – 30 %
 - Overlijden aan complicaties van operatie is 3 – 5%
- Ontstaan: voornamelijk roken of maagzuur reflux maar ook hete dranken, scherpe smaken, alcohol, adenocarcinoom
 - Plaveiselcarcinoom: maagzuur reflux (roken, eetgewoonten)
 - Adenocarcinoom: verandering cellen en celtgroei in slokdarm door slijmvlieschade
- Lokalisatie: 50% distaal
- Oesofagusresectie: weghalen slokdarm → stuk maag als buisje vastmaken (niet prettig: bepaalde manier van eten, slijmvliesontstekingen, geen peristaltiek)

Coloncarcinoom

- Risicofactoren: combinatie omgevingsfactoren en aanleg(FAP) → overgewicht, weinig lichamelijke activiteit, hoog vetgehalte in dieet, lage inname granen, fruit en groente, alcohol
- Vrijwel alle tumoren adenocarcinoom, enkele keer plaveiselcarcinoom of carcinoïd
- Symptomen: rechterhelft: buikpijn, bloedarmoede, linkerhelft: verandering defecatiepatroon, endeldarm: bloedverlies
- Principe behandeling
 - Verwijderen tumoren
 - Verwijderen lymfeklieren → rekening houden met vascularisatie
 - Herstel darmassage
 - Genezing naden
- Complicaties operatie: doorgroei tumor, peritumorale ontsteking, stoma

Rectumcarcinoom

- Geen peritoneale bedekking → tumoren kunnen zich makkelijker lokaal uitbreiden
- Recidief zaait niet uit → veel klachten!!
- Totale mesorectale excisie (circumferentiële resectie marge → slechtere marge betekend slechtere prognose)
- Complicaties operatie: seksuele stoornis, blaasstoornis, stoma, naadlekkage, verminderde sfincter- en reservoirfunctie, incontinentie, evacuatieproblemen

Mammacarcinoom

- Principe behandeling:
 - Borstsparende operatie/ borstamputatie, deze mogelijkheid door lobulair karakter. De keuze wordt gebaseerd op: tumorgrootte, microcalcificaties, cosmetisch resultaat en de wens van de patiënt. Borstsparende operaties kunnen alleen uitgevoerd worden op tumoren < 5cm, geen multicentriciteit en bij een kans op lokaal recidief van maximaal 1% per jaar
 - Schildwachtklierprocedure → eventueel verwijderen lymfeklieren (30 – 40% lymfeklier uitzaaiing)
 - Aantal uren voor operatie inspuiten van technetiumnanocolloïd en een blauwe kleurstof
 - Tijdens operatie wordt de klier met meeste radioactiviteit opgespoord → schildwachtklier

- Deze klier wordt verwijderd en door de patholoog onderzocht op kankercellen
- Voorkomt bijwerkingen als lymfoedeem en het onderzoek richt zich specifiek op deze ene klier
- Gemodificeerde borstamputatie = borst + okselklier wordt weggehaald (wand en spier blijft zitten)
- Borstcontour herstel door plastisch chirurg

Melanoom

- Geheel chirurgische ziekte → geen chemotherapie en bestraling
- Overleving afhankelijk van Breslow-dikte
 - <1mm → 95 – 100 % kans op 5 jaarsoverleving
 - >4mm → 50 % kans op 5 jaarsoverleving
- Diagnostiek: verandering in Asymmetrie, Border, Color, Diameter, Elevatie
- Principe behandeling
 - Ruime resectie
 - Klierdissectie + schildwachtersklier biopsie (lies)
 - Metastatectomie
 - Geïsoleerde ledemaat perfusie = lokaal zeer toxische chemo (canuleren bloedvaten)

Radiotherapie

Radiotherapie richt zich op behandeling van de primaire tumor en regionale lymfeklier metastasen. De keuze van radiotherapie of chirurgie is gebaseerd op: soort tumor, uitgebreidheid tumor, lokalisatie, verwachte resultaat en kans op bijwerkingen
50 % van de patiënten met kanker komt in aanraking met radiotherapie (25% curatief, 25% palliatief)

Werking

Transportmiddel van energie: fotonen → absorptie door lichaam → elektron wordt uit baan rond kern geschoten → elektron beschadigd genetisch materiaal direct of zorgt voor productie radicaal (random proces) → schadeherstel door cellulair herstel (kan mutatie ontstaan) of apoptose. De straling werkt in op normale en kankercellen

Dosis

- Cellen vertonen verschil in gevoeligheid voor straling (intrinsieke eigenschap)
- Milieu waarin de cel zich bevindt → cellen in O₂-arm milieu zijn resistenter voor straling (in tumor zijn er altijd gebieden zonder O₂ → necrose)

Vroege effecten

- Eerste maanden
- Sneldelede weefsels: huid, slijmvliezen
- Bestralen heeft vooral effect op aanmaak basale laag → tekort aan cellen (kinetiek weefsel bepaald wanneer dit wordt waargenomen) → in rust zal de deling versnellen (genezingsproces) = **repopulatie** → na aantal dagen is een hogere dosis nodig voor hetzelfde effect (gebeurt ook in tumoren dus behandeling kan niet gestopt worden → accelereren therapie om dit te voorkomen)

Late effecten

- Langer dan 6 maanden
- Traag delend weefsel: organen
 - Beschadiging haarvaten → dosis- afhankelijk en gaat jaren door
 - Huid en vasculaire problemen: fibrose, spataderen, oedeem
- Schade herstelt niet!

Verskil in herstel tussen gezond weefsel en tumorweefsel kan uitgebuit worden door de bestraling in kleine delen te geven
Consequential late damage = meer acute schade leidt tot ernstigere late schade (komt niet vaak voor)

- Curatieve behandeling: primaire, kleine tumor en bij orgaanbesparende behandelingen
 - Maximale dosis intensiteit, grote fractiedosis, accepteren acute effecten en geen late effecten
 - Colonicarcinoom: gebeurt bijna niet omdat de positie en vulling zeer wisselend zijn
 - Rectum: gebeurt heel vaak omdat het recidief in de plexus ingroeit (veel pijn!) en je gaat er niet dood aan
- Palliatieve behandeling: Duur van behandeling moet kort zijn, er moeten hogere fractiedoses gegeven worden, de kans op bijwerkingen moet laag zijn, geen acute effecten accepteren en komt niet aan late schade toe
 - verlichten pijn bij botmetastasen
 - Neurologische verschijnselen ten gevolge hersenmetastasen behandelen
 - Opheffen obstructies in tractus digestivus en tractus respiratorius
 - Verlichten pijn bij tumoringroei in zenuwplexus
 - Verbeteren symptomen bij druk op holle structuren (bijvoorbeeld vena cava)
 - Dreigende dwarslaesie
 - Bloedingen uit baarmoeder

Chemotherapie en andere systeembehandelingen

Middelen bij maligne aandoeningen

1. Cytostatica (grijpt in op celcyclus)
 - Alkylerende verbindingen = zijn reactief en gaan verbindingen aan met eiwitten en nucleïnezuren → deze dwarsverbindingen verstoren proces van DNA- verdubbeling.

Nadelen: klinische resistentie die niet verholpen kan worden door dosisverhoging, secundaire kanker

Voordeel: kleine dosis nodig

- Antimetabolieten = stofwisselingsproducten die biosynthese/ functie van nucleïnezuren verstoren → structurele gelijkenis met kernbasen of structurele gelijkenis met foliumzuur
Voordeel: relatief mild toxiciteitsprofiel, zekere tumorspecificiteit
- Antimitotische cytostatica = effect op mitose en nucleïnezuur-eiwit synthese of effect op aanmaak microtubuli
Nadelen: specifiek neurotoxisch, neuropathie
- Antitumor antibiotica = stoffen geproduceerd door mo binden aan DNA en remmen de synthese
- Topo-isomeraseremmers = remmen topo-isomerase I en II (enzymen die rol spelen bij regulatie ruimtelijke vorm DNA)

Nadeel: bijwerkingen → congestief hartfalen, laat optreden diarree

Voordeel: breed spectrum

2. Hormonen en antihormonen = blokkade gestimuleerde proliferatie en ongehinderde apoptose → behandeling hangt af van de status van ER/ PgR receptoren. Bij meerder behandeling kan er sprake zijn van ongevoeligheid door adaptie, tumorheterogeniteit of dedifferentiatie.

• Uitschakelen gonadale functie

- Ovariectomie/ orchidectomie
- Uitschakelen ovariële functies door bestraling of chemotherapie
- LHRH- analogen = desensibilisatie van hypofysaire receptor door overmaakt LHRH → daling gonadale geslachtshormoonproductie
- LHRH-antagonisten = competitieve binding die vooral LH remt

→ Gevolgen: onvruchtbaarheid, opvliegers, atrofie vaginale slijmvlies en bekkenbodemp, libidoverlies, osteoporose, ongunstig lipiden patroon bij vrouwen

• Aromataseremmers = remmen aromatisering androgenen tot oestrogenen (post- menopauzale vrouwen) → bij intacte eierstokken zal er een reactieve stijging van FSH en oestrogeenproductie optreden

• Antihormonen = wijzigen samenstelling van receptortcomplex (blokkade DNA op groeistimulerende interacties)

- SERM = oestrogeen is zowel antagonist als agonist
- Anti-androgenen
- Anti-progestativa = competitie met progesteron in mamma en binding aan corticosteroïdenreceptor → onderzoek

• Totale ligand depletie

• Additieve hormoonbehandeling

3. Immunomodulantia

- Aldesleukine (IL-2) → stimuleren immuunsysteem
- Alemtuzudab → T-cel lymfocytopenie
- BCG-vaccin → stimuleren immuunsysteem
- Bevacizumab → binden VEGF
- Cetuximab → binden EGFR
- Immunocyanine → stimuleren immuunsysteem
- IFN-a → stimuleren immuunsysteem en beschermen cel
- IFN-g → stimuleren immuunsysteem
- Rituximab → B-cel lymfocytopenie
- Trastuzumab → binden Her2

4. Overige middelen: amifostine, anagrelide, dasatinib, erlotinib, ibritumomab, imatinib, palifermine, sorafenib, tetinoïne

Belangrijkste bijwerkingen chemotherapie

- Misselijkheid en overgeven (antiemetica, neurokinine receptorantagonist)
- Haaruitval
- Beenmergsuppressie en suppressie immuunsysteem (transfusie, erythropoëtin, ab, perifere bloedstamcellen)
- Mucositis (mondwas, vocht, antibiotica)

→ minder vaak voorkomende: cardiotoxiciteit, neurotoxiciteit, nefrotoxiciteit, sterilisatie, secundaire kanker

Monoklonale antilichamen:

- Epidermale groeifactor receptor → proliferatie
- Vasculair endotheliale groeifactor → angiogenese
- Small molecules → remmen tyrosine kinase

Genezen met chemotherapie: leukemie, lymfomen, testiscarcinoom

Onderzoek

Fase I	Fase II	Fase III
Dosis, bijwerkingen en farmacologie	Gunstig therapeutisch effect	Vergelijken met standaard therapie → overleving en symptoomvermindering
Uitbehandelde patiënten → geen ernstig verzwakte patiënten	Patiënten met hetzelfde type tumor	Grote aantallen patiënten

Mammacarcinoom

Diagnostiek

- Anamnese: duur/ aard klachten, pijn of tepel uitvloed, gebruik medicamenten, gynaecologische voorgeschiedenis, familiebelasting en symptomen die wijzen op metastasen
- Lichamelijk onderzoek: knobbel, intrekkingen huid/ tepel, verandering borstcontour, schilfering, eczeem, roodheid
- Beeldonderzoek: echo, röntgen, MRI

Benigne mamma-afwijkingen:

- Fibrocysteuze afwijkingen vinden vooral plaats in fertile periode
 - Epitheliose → licht verhoogd risico
 - Atypische hyperplasie → matig verhoogd risico
- Fibro-adenoom (20 – 30 jaar)
- Cytosarcoma phylloides → veelal benign
- Mastopathie = niet proliferatieve aandoening waarbij zwellingen een pijn en gespannen gevoel geven (35 – 50 jaar)

Maligne afwijkingen:

- Ontwikkelen uit ductuli (afvoergangen) of lobuli (klierbuisjes)
- Carcinome in situ = intraluminale groei zonder infiltratie
- Lage groeifractie → verdubbelingstijd is 200 dagen
- Vooral afwijkingen in laterale bovenkwadrant maar er worden ook veel niet-infiltrerende onafhankelijke carcinomen gevonden
- Prognose is gebaseerd op lymfeklierstatus, metastasering en lymfoedeem

Gestegen incidentie:

- Vervroegde menstruatie
- Verlate menopauze
- Eerder doorgemaakt mammacarcinoom
- Erfelijke aanleg (5%): BRCA1 op chromosoom 17 en BRCA2 op chromosoom 13
- Overgewicht → oestrogeengerelateerde tumoren

Moleculaire basis van coloncarcinoom ontwikkeling

- Oncogenen (mutaties in proto-oncogenen zijn dominant)
 - Genamplificatie = bepaalde oncogenen komen in kankercellen sterk verhoogd voor
 - Chromosomale translocatie → GIST, Philadelphia syndroom (9→22) veroorzaakt leukemie
 - Puntmutatie
 - Virale infectie
- Tumorsuppressorgenen
 - Retinoblastoom (deletie chromosoom 13)
 - Polyposis coli
 - Mammacarcinoom
- Genen betrokken bij herstelprocessen (instabiliteit in genoom en begeleidende verhoogde mutatiefrequentie)
 - Falconie-anemie → leukemie
 - Ataxie teleangiectasia → maligne lymfomen
 - Syndroom van bloom → leukemie
 - Xeroderma pigmentosum → plaveisel basiolomen, melanoom
- Telomerase = sneddelende weefsels hebben enzymssystemen die telomeren op lengte houden → telomerase gevonden in bijna alle carcinoomcellen en een deel in sarcomen
- Grote chromosomale veranderingen

PSYCHIATRIE

Gedrag:

- Overt – uiterlijk waarneembaar
- Covert – emotie
- Covert – cognitie

Zelfwaarneming = belangrijkste psychische functie

Psychiatrische ziekte = stoornis in psychische functies, die gepaard gaan met lijden/ sociaal disfunctioneren

→ Sociaal disfunctioneren = aantasting vermogen om goed oordeel te kunnen vormen over werkelijkheid en eigen gedrag

Pijn en angst vervullen biologische functies door het lichaam te laten beleven dat er op lichamelijk/ sociaal gebied onheil dreigt.

Psychiatrische stoornis

- Aantal bij elkaar horende klachten en verschijnselen (symptomen)
- Afwijkend van normen voor leeftijd, geslacht en subcultuur
- Met een zekere duur van tijd
- Die leiden tot dysfunctioneren en subjectief lijden

Hersenen zijn het centrale orgaan: geen pathofysiologisch ziekteproces en het accent ligt op subjectieve ziektebeleving, sociaal disfunctioneren en behoefte aan behandeling.

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

Methodisch dualisme = hanteren 2 methoden van denken over oorzaak en behandeling

- Psychische ervaring
- Lichamelijke factoren

Epidemiologie

Incidentie in algemene bevolking

- Psychotisch- achtige klachten = 17,5 %
- Hallucinaties/ wanen = 4,2 %
- Psychose (werkelijkheid niet zien zoals deze is) = 1,5 %

Prevalentie

- Lifetime prevalentie psychiatrische stoornissen in de bevolking = 40 %
- 12- maands prevalentie > 20 %
- 30 – 50 % van alle volwassenen heeft tenminste eenmaal tijdens leven een depressie
- 1/3 van consulten bij huisarts in verband met psychische klachten
- Vaker wel dan niet een chronisch/ terugkerend beloop

Diagnostiek

Doelen:

- Vaststellen psychiatrische symptomen en beloop
- Etiologische factoren opsporen
- Vaststellen ernst en gevolgen: beperkingen en handicaps

Morbus → ziekte (vaak afwezig bij psychiatrie)

- Aard symptomen
- Syndroom = onderling verband symptomen
- Pathogenese
- Etiologie

Psychiatrische ziekten die voldoen aan morbus (vaak door somatische aandoening): epilepsie, dementie, ziekte van huntington

Ziekte

- Ziekteproces (disease)
- Ziektebeleving (illness) → psychiatrie
- Maximaal doorschouwen van patiënt:
 - Toestandsbeeld
 - Persoonlijkheid
 - Oorzaken
 - Onderhoudende factoren
- Meest accurate individuele beschrijving

→ Herkennen en ordenen van symptomen

→ kort nagaan psychiatrische aandoening: angst, depressiviteit, paniekaanvallen, fobieën, hypochondrie, alcoholmisbruik)

Doel psychiatrische diagnose = verklaren en begrijpen van toestand en inzetten van doeltreffende behandeling

- Structuurdiagnostiek = etiopathogenese op zowel sociaal, neuropsychologisch als biologisch vlak
 - Predisponerende factoren (kwetsbaar maken)
 - Luxerende factoren (uitlokkende factoren)
 - Onderhoudende factoren
- Syndroomdiagnostiek (= beschrijvend)
 - Classificatiesystemen
 - Niet over redenen van ontstaan

Anamnese

- Specieel → hoofdklacht: kwaliteit, lokalisatie, chronologie, kwantiteit, setting, factoren van invloed, begeleidend symptomen
- Algemene psychiatrische anamnese (hoofdklassen, stoornissen)
 - Cognitief: bewustzijnsdaling, stoornis in geheugen
 - Psychotisch: hallucinaties, wanen
 - Somatoform/ dissociatief: onverklaarde lichamelijke klachten, hypochondrie, derealisatie
 - Conatief: middelen, eetbuien
 - Stoornis met oorsprong in jeugd: hyperactiviteit, aandachtsstoornis, sociale problemen
- Psychiatrische voorgeschiedenis en familie anamnese
- Tractus: somatische anamnese en lichamenlijk onderzoek
- Sociale anamnese
 - Milieu 1 = thuis (leefsituatie, partner, kinderen, sociale steun, zelfverzorging)
 - Milieu 2 = opleiding/ werk (huidig, oorzaak werkeloos?)
 - Milieu 3 = vrije tijd (familierol, burgerrol, sociale rol)
- Biografische anamnese: predisponerende/ beschermende factoren, betekenisgevende factoren, biografische context (stoornisontwikkeling/ behandeling), ontwikkeling persoonskenmerken, zelfbeeld persoonlijkheid
- Hetero-anamnese

→ Verschil met medisch onderzoek: subjectief, anamnese en onderzoek tegelijkertijd, uitgebreider en testen voor uitsluitel

Rangschikking psychische functies: status mentalis

- Algemene indruk/ eerste indruk = uiterlijk, contact, oogcontact, houding, klachten presentatie, gevoelens/ reactie onderzoeker
- Cognitieve functies = bewustzijn, aandacht, oriëntatie, geheugen, oordeelsvermogen, ziekte-inzicht, abstractievermogen, executieve functies, geschatte intelligentie, voorstelling, waarneming, zelfwaarneming, denken (vorm/ inhoud)
- Affectieve functies = emoties, stemming, affect
- Conatieve functies = psychomotoriek, gericht gedrag, motivatie
- Persoonlijkheid

Werkwijze

- Observatie = gericht vragen naar subjectieve symptomen
- Exploratie = observeren objectieve psychopathologische verschijnselen
- Testen = stellen gerichte vragen teneinde objectieve psychische ziekteverschijnselen vast te stellen → functiestoornis

Aanvullend onderzoek is belangrijk om lichamelijke oorzaken van psychiatrische stoornissen op te zoeken of de behandelingskeuze te ondersteunen

Diagnose stellen

Factoren richtgevend voor hoofddiagnose:

- Samenhang symptomen
- Relatieve ernst symptomen
- Verloop
- Uitsluiting belangrijke stoornissen die symptomen kunnen veroorzaken = diagnostische hiërarchie

Classificatie

Waarom? → identificeren groepen patiënten met vergelijkbare klinische kenmerken ten behoeve van behandeling en voorspellen diagnose (internationaal gebied, bruikbaar voor onderzoek)

- Descriptief = gebaseerd op beschrijven symptomen
- Categorieel = kwalitatief (duidelijke, niet overlappende categorieën)
- Dimensionaal = kwantitatief (boven of onder bepaalde grenswaarde)

DSM-IV

- As I = klinische stoornissen/ andere aandoeningen of problemen (vb: autisme, ADHD, verslaving, schizofrenie)
- As II = persoonlijkheidsstoornissen, zwakzinnig
 - A = zonderling → schizoïde / paranoïde (afstandelijk gesloten/ achterdochtig, prikkelbaar)
 - B = dramatisch → borderline/ antisociale/ narcistische/ theatraal (onbeheest, zich leeg voelend/ onbetrouwbaar, agressief/ arrogant, hooghartig)

- C = angstig → ontwijkende/ dwangmatige/ afhankelijke (terughoudend, sociaal onhandig/ koppig, star/ onderdanig)
- As III = Somatische aandoeningen
- As IV = Psychosociale en omgevingsproblemen → gezinsproblemen, sociale problemen, werk, woon, financieel etc.
- As V = algehele beoordeling functioneren

Oorzakelijke factoren

- Biologische factoren → regulatie en integratie (hersenen), endocriene factoren
- Psychische factoren → ingrijpende gebeurtenissen en ervaringen, kleine gebeurtenissen van alledag, intra- psychische beleving/ verwerking
- Sociale factoren → gezin, school, werk, vrije tijd, hobby, cultuur, maatschappij, religie

Indeling

- Kwetsbaarheids- stressmodel (draagkracht- draaglast)
- Persoon (biologisch/ psychisch) – omgeving (sociale factoren)
 - Biologisch → stress- response, immunologie, neurotransmitters
- Genetica- omgeving → threehit model: genetische risico's, vroege oorzaken, late oorzaken
 - Genen zijn probabilistisch
 - Endofenotypen = genetische veranderingen die effect hebben op het brein of cognitieve functies

Depressie

Klinisch beeld → ten minste 5 van de 9 symptomen aanwezig en sowieso symptoom 1 of 2

- Depressieve stemming
- Duidelijke vermindering van interesse of plezier in (bijna) alle activiteiten
- Duidelijk gewichtsverlies of gewichtstoename zonder het volgen van een dieet
- Insomnia of hypersomnia (slaap)
- Psychomotorische agitatie of remming
- Vermoeidheid of verlies van energie
- Gevoelens van waardeloosheid of buitenporige/ ontrechte schuldgevoelens
- Verminderd vermogen tot nadenken of concentratie
- Terugkerende gedachten aan de dood/ specifieke plannen om suïcide te plegen

Subtypes

- Met begin post partum = begin episode binnen 4 weken post partum
- Seizoensgebonden patroon
- Melancholische kenmerken = verlies in plezier bij activiteiten, stemmingschommelingen etc
- Psychotische kenmerken
- Atypische kenmerken = reactiviteit, stemming gecombineerd met gewichtstoename, hypersomnia, dodelijke vermoeidheid

Somatische aandoeningen die depressiviteit kunnen veroorzaken:

- Zenuwstelsel: parkinson, CVA, trauma
- Stofwisseling: diabetes, voedingsdeficiënties, verstoringen schildklier/ bijnier
- Auto-immuunziekten: ruema, lupus erythematosus
- Infecties: influenza, hepatitis, HIV
- Oncologie: pancreascarcinoom

Middelen die depressiviteit kunnen veroorzaken: alcohol, cocaïne, anticholinergica, corticosteroïden, OAC, antipsychotica, zware metalen, nicotine (onttrekking)

Verwarring met depressieve stoornis → welk symptoom staat voorop en wat is het beloop in de tijd?

- Somatische ziekten (medicatie gebruik → beta blokker, prednison)
- Schizofrenie
- Dementie
- Persoonlijkheidsstoornis (gaat altijd door, depressie komt later en gaat weer weg)
- Rouwreactie

Epidemiologie

- Lifetimeprevalentie = 15,4 % (20 % vrouwen, 10 % mannen)
- 40 % episode tussen 15 en 35 jaar
- 25 % heeft maar gedeeltelijke remissie

Etiopathogenese

- Erfelijkheid
- Psychologische factoren (neuroticisme)
- Sociale factoren (persoonlijkheidsontwikkeling, psychotramata)
- Pathogenese (neuro-endocrien)

Risicofactoren voor geslaagde suicide:

- Anamnestic: eerdere pogingen, positieve familie anamnese, mannen, oudere leeftijd, zelfdestructieve dromen, misbruik alcohol/ drugs
- Specifieke symptomen: angst, hulpeloosheid, slapeloosheid, agressie, schuldgevoel
- Sociale factoren: gebrek sociale contacten, alleen leven

Neuronale circuits bij affectieve stoornissen

Perceptie van emotie

1. Identificatie van emotioneel belang van stimulus
2. Productie van affectieve status als reactie op stimulus
3. Autonome regulatie van emotionele respons
4. Regulatie van affectieve status

Ventraal systeem

- Proces 1, 2 en 3
- Orbitofrontale cortex, amygdala, insula, ventraal striatum, ventrale regio anterior singulate gyrus en prefrontale cortex
- Afwijkingen:
 - Oppikken signalen uit omgeving en omzetten tot een reactie
 - Onbewust
 - Depressie: negatieve bias en lage drempel voor negatieve gedachten
 - Anti-depressiva grijpt hierop aan

Dorsaal systeem

- Proces 4
- Hippocampus (geheugen), dorsale regio's van anterior singulate gyrus en prefrontale cortex
- Afwijkingen
 - Stopzetten van de reactie van het ventrale systeem
 - Bewust
 - Depressie: regulatie is verstoord en de reactie kan niet stop gezet worden
 - Anti-psychotica grijpt hierop in

Amygdala

- Detectie en verwerking emotionele stimulie
- Conditionering
- Verhoogde activiteit tijdens depressie → normaliseren door behandeling
- Vergroting bij eerste depressies → na langere tijd (5 episodes) is dit niet meer zichtbaar
- Gevoeligheid voor stressvolle gebeurtenissen: gen x en omgevingsinteractie (korte allel serotonine en kwetsbaarheid)

Hippocampus

- Belangrijke structuur voor vorming geheugen en regulatie emoties
- Verhoogd cortisol in de hersenen zorgt voor schadelijke effecten: verminderd volume → afhankelijk van duur en aantal episodes (vooral waarneembaar bij langere depressiviteit). Gevolg: geheugenstoornis, minder goede regulatie emoties
- Stress verlaagd de regeneratiemogelijkheden

Stress- systeem bij depressie: disregulatie HPA-as → verhoging cortisol → bijnier en hypofyse vergroot

Metten van ernst van depressies

HDRS = observationele vragenlijst die arts invult (met schaal) → als de diagnose gesteld is kan hiermee de ernst van de klachten vastgesteld worden

BDI = vragenlijst die patiënt zelf invult

Farmacotherapie bij depressies

Psychotrope stoffen = chemische stoffen die de functie van hersencellen kunnen beïnvloeden waarmee een verandering in het psychische functioneren bewerkstelligd wordt → medische context = psychofarmaca (psychiatrische symptomen op gebied van gedachte, gevoelens en gedrag corrigeren).

Voor verstrekken medicatie bespreken: indicatie, eerste tekenen van werkzaamheid, bijwerkingen op korte en lange termijn, ernstige bijwerkingen en voorzorgsmaatregelen, tijdsduur inname medicatie, mogelijke ontweningsverschijnselen bij staken
Werkingsmechanisme = beïnvloeding monoaminerge neurotransmitter systemen in hersenen → Mono-aminerge neuronen synthetiseren deze monoaminen door specifieke aminozuren op te nemen uit de bloedbaan en om te zetten in het neuron. De mono-aminerge neuronen geven signalen door aan andere neuronen (autoregulatie):

- Heropname pompen
- Presynaptische autoreceptoren die de uitstoot remmen
- Beïnvloeden vuursnelheid van neuronen

Serotonine (antidepressief, anxiolytisch, anticompuisief, anti-obsessief, remmen stoornissen in impulsregulatie), dopamine, noradrenaline (antidepressief, activerend).

- SSRI = selectieve serotonine heropname remmers
- SNRI = selectieve noradrenaline heropname remmers

- Brupopriion = selectieve noradrenaline en dopamine heropname remmers
- Mirtasapine = transmissie serotonine stimuleren door blokkeren synaptische receptoren
- MAO- remmer = irreversibele blokkade enzym monoamine oxidase (afbraak monoaminen) → niet meer in Nederland geregistreerd door kans op ernstige bijwerkingen
- Benzodiazepine is niet evidence based medicine
- Lithium
 - o Tweede lijntherapie als antidepressiva niet werkt
 - o Werkingsmechanisme is onduidelijk: modificatie second messenger systemen (G-eiwit)
 - o Werking op serotone en noradrenerge systeem
 - o Bijwerkingen: Korte termijn = misselijk, braken, diarree, licht trillende handen. Lange termijn = polyurie, polydipsie (voorschrijven diuretica), gewichtstoename, opgeblazen gevoel, vergeetachtig, concentratieproblemen, trillen, vertraagd werkende schildklier, huiduitslag, haaruitval.

Bijwerkingen

- TCA's (oudere middelen)
 - Anticholinerg → verwardheid, obstipatie, droge mond, virusstoornissen, seksuele disfunctie, mictiestoornissen
 - Antihistaminerg → gewichtstoename, hypotentie, sufheid
 - Antinoradrenerg → sufheid, tachycardie, orthostatische hypotensie
 - Kinidineaching → intracardiale geleidingsstoornissen
- SSRI's (selectieve middelen)
 - Misselijk, maag-darmkrampen, diarree, anorexie, gewichtstoename, slapeloos, rusteloos, prikkelbaar, agitatie, tremor, hoofdpijn, seksuele disfunctie, bradycardie

In uitzonderingssituaties kunnen (gecombineerde) seroterge middelen leiden tot een levensbedreigend seroterg syndroom (veranderde gevoeligheid van receptoren) → hyperthermie, autonome functiestoornissen, bewustzijnsstoornissen.

Klinische toepassing bij unipolaire stoornissen

- Licht/ matig → antidepressiva/ psychotherapie (effect psychotherapie treedt later op)
- Ernstig → farmacotherapie
- Therapietrouw is heel belangrijk
- Omzetting antidepressiva in lever door CYP2C19 en CYP2D6 → genetische verschillen zorgen voor een verschil in bloedspiegel van 20 tot 40
- Enkele antidepressiva zijn sterke remmers van cytochroom P450 enzymen (comedicatie)
- Succesvolle behandeling tot een half jaar later doorzetten, bij een recidief tot een jaar

Onderzoek voor behandeling met antidepressiva: is de oorzaak een andere ziekte? Wordt de depressie door farmaca/ drugs veroorzaakt? Eerder depressies/ manieën? Suicidaal? Voldoende steun/ opvang thuis? Eerdere behandeling met antidepressiva? Lichamelijke aandoeningen die met behandeling kunnen interfereren? Gebruik farmaca die met behandeling kunnen interfereren?

Psychotherapie bij depressies

Interpersoonlijke psychotherapie

Rationale

- Symptoomniveau en niveau van copingmechanismen
- Optimaliseren interpersoonlijk functioneren
- Verandering persoonlijkheid wordt niet nagestreefd

Indicatie → ongecompliceerde depressie

Protocol (3 fasen, 12 – 16 sessies)

- Beginfase (1 – 3)
 - Diagnose depressie stellen
 - Goede werkrelatie creëren
 - Interpersoonlijke leefwereld inventariseren
 - Behandelrationale
 - Focus voor behandeling kiezen
 - Behandelcontract vaststellen
- Fase 2 (6 – 10)
 - Gekozen focus wordt geactualiseerd aan de hand van concrete ervaringen die de patiënt gedurende de week heeft opgedaan → hoe is het deze week met u gegaan?
 - Focusen: rouw, interpersoonlijk conflict, persoonlijke rolverandering, persoonlijke tekorten (sociaal netwerk/ relatie → minder grote kans van slagen)
Meest emotioneel beladen focus kiezen
- Fase 3 (11 – 12) = behandeling afsluiten (niet gericht op focus)

Cognitieve gedragstherapie

→ kortdurend, gestructureerd, samenwerkingsrelatie, gebaseerd op samenhangend cognitief model, probleem georiënteerd, wetenschappelijk, educatief model

Rationale

- Operant = depressieve stoornis kan gezien worden als gevolg van te laag niveau van responscontingentie (positieve bekrachtiging) → leergeschiedenis, huidige situatie, sociale vaardigheden
- Cognitief = depressie wordt gezien als resultaat van activering negatieve cognitieve schema's (negatieve gedachtegang houdt depressie in stand)

Protocol (16 sessies)

- Sessie 1 = inventarisatie en kennismaking → activiteit, functioneren, behandelplan en huiswerk
- Eerste gedeelte = uitleg rationale, activiteitenformulier toelichten, registratie en planning van activiteiten, graduele toewijzing van taken, sociale vaardigheden oefenen, voorbereiden 2^e gedeelte
- Tweede gedeelte = nadruk ligt op gedachten, patiënt blijft opdrachten uit eerste sessie uitvoeren
 - Activiteitenformulier → zelfobservatie maakt relatie tussen stemmin en activiteit duidelijk, zowel patiënt als therapeut worden geïnformeerd over de activiteiten (ik doe helemaal niets, het maakt niet uit wat ik doe want ik blijf me toch hetzelfde voelen)

Denkfouten

- Overgeneralisatie = iets wat waar is in situatie x, geldt voor alle situaties
- Selectieve abstractie = enige dat telt is falen, ik beoordeel mijzelf op mijn fouten
- Personalisatie = ik ben verantwoordelijk voor alle slechte dingen
- Voorspellingen doen over de toekomst zonder voldoende bewijs
- Alles op zichzelf betrekken
- Doemdenken
- Dichotoom denken = hem lukt alles, mij lukt niks

Automatische gedachten = psychologische klachten worden veroorzaakt door interpretaties van gebeurtenissen

