

ACHTERGROND

Een belangrijke indeling van de oorzakelijke factoren van psychiatrische stoornissen is die in genetische en omgevingsfactoren. Het is van belang te snappen dat in dit verband (wanneer we omgeving naast of tegenover genetica zetten) met “omgeving” wordt bedoeld “alle invloeden die niet genetisch zijn”. Omgevingsinvloeden omvatten dus zowel biologische omgevingsinvloeden (zoals bijvoorbeeld straling, voeding, complicaties tijdens de zwangerschap en bevalling, verworven lichamelijke aandoeningen), als psychologische omgevingsinvloeden (zoals stress door alledaagse gebeurtenissen – zogenaamde “daily hassles”; ervaringen door ingrijpende levensgebeurtenissen; reacties van de directe omgeving als kritiek, vijandigheid, gebrek aan steun, gebrek aan intimiteit; conflicten; levensfaseproblematiek; armoede; discriminatie).

Het is al eeuwen bekend dat psychiatrische stoornissen opvallend vaak voorkomen in sommige families, en in andere familie juist niet. Dit wordt familiale clustering of aggregatie genoemd. Op zich kan deze clustering zowel door genetische factoren als door gemeenschappelijke omgevingsfactoren worden veroorzaakt. Om hiertussen een nader onderscheid te maken, is onderzoek nodig met behulp van tweelingen of adoptiefkinderen. Dit heeft duidelijk gemaakt dat genetische factoren een groot deel van de variantie in psychiatrische symptomen verklaren op bevolkingsniveau. Deze verklaarde variantie door genetische factoren wordt ook wel “heritability” genoemd en bedraagt bij autisme, ADHD, bipolaire stoornissen en schizofrenie zelfs 80-90%. Het blijkt verder dat je psychiatrische stoornissen kunt zien als de meer extreme of ernstige vorm van een complex kenmerk dat in de populatie een normale verdeling kent. De genetische factoren die een rol spelen bij dit complexe kenmerk zijn voor een groot deel betrokken bij de psychiatrische stoornis. Ook het omgekeerde geldt, de genen die betrokken zijn bij de psychiatrische stoornis, oefenen ook invloed uit op de variaties van het kenmerk op lagere niveaus van ernst in de bevolking.

Ondanks het bovengenoemde theoretische onderscheid tussen gen en omgeving, is het heel lastig, en misschien wel onmogelijk gebleken om genetische en omgevingsinvloeden scherp uit elkaar te trekken. Genetische en omgevingsinvloeden hangen sterk samen. Dit komt naar voren in de begrippen gen-omgevingscorrelatie, en gen-omgevingsinteractie.

Gen-omgevingscorrelatie Met gen-omgevingscorrelatie (wel kort aangeduid als GER) wordt bedoeld dat de blootstelling aan omgevingsinvloeden niet willekeurig verdeeld is, maar ten dele afhankelijk is van de genetische “make-up” van een individu. Er is sprake van genetische sturing op de blootstelling aan omgevingsrisico’s, en individuen met een hogere genetische kwetsbaarheid worden dus juist blootgesteld aan een hogere mate van omgevingsrisico’s. “Bad genes” en “bad environment” gaan vaak samen. Je zou ook kunnen zeggen dat sommige genetische factoren geen direct, maar een indirect effect hebben op een psychiatrische stoornis, namelijk door een blootstelling aan risicovolle omgevingsfactoren te verhogen. Hoe moet je dit concreet voorstellen?

Er worden drie vormen van gen-omgevingscorrelatie onderscheiden, de passieve vorm, de reactieve vorm, en de actieve vorm.

1. Bij de passieve vorm moet je bijvoorbeeld denken aan kinderen met ADHD. Hun ouders zullen meer dan gemiddelde ouders uit de bevolking genetische risicofactoren voor ADHD hebben, en deze aan hun kinderen overdragen. Deze ADHD ouders zijn ook vaak chaotisch, rommelig, impulsief en inconsequent in hun opvoedingsstijl. Kinderen met ADHD worden dus tegelijk aan een rommelige risicovolle gezinsomgeving blootgesteld, en krijgen risicogenen overgedragen.
2. Bij de reactieve vorm roept het individu door zijn/haar gedragsstijl juist reacties van de omgeving op, zoals kritiek, afwijzing, uitsluiting, die het risico in zich dragen om de gedragsstijl verder om te buigen in de richting van een psychiatrische stoornis.
3. Bij de actieve vorm gaat het om het opzoeken en creëren van een risicovolle omgeving op basis van de gedragsstijl van het individu. Kinderen met ADHD bijvoorbeeld zoeken vaak spannende

situaties op en gaan om met oudere leeftijdsgenoten, maar hierin ligt tegelijk de blootstelling aan risicovolle omgevingsfactoren besloten.

Gen-omgevingsinteractie Er zijn ook verschillende vormen van gen-omgevingsinteractie:

1. Het is ook al lang bekend dat er een enorme variatie is tussen individuen in de reactie op ingrijpende gebeurtenissen. Na een ernstige ramp meegemaakt te hebben bijvoorbeeld slapen sommigen enkele nachten wat minder goed, en hebben anderen jarenlang nachtmerries en angstklachten. Hierbij is sprake van gen-omgevingsinteractie in de zin dat de gevoeligheid voor bepaalde omgevingsrisico's genetisch bepaald is. Dus, blootstelling aan een specifiek omgevingsrisico leidt bij individuen met een specifiek hoog genetisch risico al snel tot ernstige symptoomvorming, terwijl er bij individuen met een laag genetisch risico weinig aan de hand is. Het onderzoek naar dergelijke interacties tussen specifieke risico-allelen en specifieke omgevingsfactoren is zeer actueel in de psychiatrie.
2. Een tweede vorm van gen-omgevingsinteractie is die waarbij de variantie van een kenmerk die verklaard wordt door genetische factoren, afhankelijk is van de omgeving. Een voorbeeld is dat de verklaarde variantie van ADHD kenmerken op basis van erfelijke factoren kleiner is bij tweelingen met een laag geboortegewicht dan bij tweelingen met een normaal geboortegewicht. Dit duidt er dan op dat bij een laag geboortegewicht de constellatie van etiologische, genetische factoren anders is dan bij een normaal geboortegewicht.
3. De derde vorm worden epigenetische invloeden genoemd. Het gaat hier om omgevingsinvloeden die een directe invloed uitoefenen op de expressie van bepaalde genen via effecten op de methyleringsstatus van het DNA. Vooral in dierexperimenteel onderzoek is de sterke invloed aangetoond van bijvoorbeeld dieet of stress van de zwangere moeder op de kenmerken van de nakomelingen. Ook het fenomeen van de imprinting valt onder de epigenetische invloeden. Hierbij komen bepaalde genen juist wel of juist niet tot expressie, afhankelijk van of ze liggen op het chromosoom dat van de moeder of de vader afkomstig is.

Bij het spreken van omgevingsinvloeden is een belangrijk onderscheid dat tussen de gedeelde (gemeenschappelijke, "shared") omgeving en de ongedeelde (unieke, "non-shared") omgeving. De gemeenschappelijke omgeving zijn die factoren die kinderen in een gezin met elkaar delen en die ze meer op elkaar doen lijken in allerlei kenmerken. De ongedeelde omgeving zijn daarentegen die factoren die ze van elkaar doen verschillen in allerlei kenmerken. Bij de ongedeelde omgevingsfactoren wordt concreet vooral gedacht aan vroege pre- en perinatale invloeden, en invloeden in de contacten met leeftijdsgenoten en op school, buiten de directe sfeer van het gezin.

DOEL

Na afloop van deze ZSO bent u goed bekend met de begrippen gen-omgevingscorrelatie en gen-omgevingsinteractie bij psychoproblematiek, kunt u deze begrippen toepassen bij verschillende psychiatrische stoornissen, en bent u op de hoogte van de klinische en wetenschappelijke implicaties ervan.

OPDRACHT

Voor een bepaald complex kenmerk is de correlatie bij monozygote tweelingen (rMZ) .65 en bij dizygote tweelingen (rDZ) .40. Bij tweelingonderzoek kun je met complexe statistische technieken op basis van dit soort gegevens berekening hoe sterk de invloed is van erfelijke en van omgevingsfactoren. Daarbij is het uitgangspunt dat MZ tweelingen 100% van het erfelijk materiaal identiek hebben, en DZ tweelingen gemiddeld 50%. Verder dat zowel MZ als DZ tweelingen een 100% identieke ongedeelde omgeving hebben.

- 1.1. Op basis van deze gegevens kun je echter ook een "quick and dirty" schatting maken van het percentage variantie verklaard door genetische factoren, zonder ingewikkeld gerekend. Hoe hoog is dit percentage?

ANTWOORD:

Je kunt een snelle berekening maken van de mate van erfelijkheid door te kijken naar het verschil tussen de correlatie bij MZ en DZ tweelingen. In ons voorbeeld is dit $.65 - .40 = .25$. Dit verschil berust namelijk in principe alleen op het verschil in genetische verwantschap tussen MZ en DZ

tweelingen. Dit verschil in genetische verwantschap is 50%. Voor de schatting van de erfelijkheid komen we dus uit op 2 maal .25 = 50%.

In formule: Heritability = 2(rMZ-rDZ).

1.2. Welk gegeven geeft je een snelle aanwijzing van de invloed van de ongedeelde omgeving?

ANTWOORD:

De sterkte van de ongedeelde omgeving blijkt vooral uit de correlatie van de MZ tweelingen. Op basis van erfelijke en gedeelde omgeving samen zou die correlatie perfect (dus 1.0) moeten zijn. Dat de correlatie lager is dan 1.0 kan alleen komen door ongedeelde omgevingsinvloeden. De mate waarin de correlatie bij MZ tweelingen dus lager is dan 1.0 is een goede aanwijzing voor de sterkte van ongedeelde omgevingsinvloeden. Dat zijn dus invloeden die wel op de een tweeling en niet op de andere inwerken. In ons voorbeeld wijkt de rMZ (.65) behoorlijk af van 1.0, dus er zijn veel ongedeelde omgevingsinvloeden.

1.3. Welke gegevens wijzen je op de invloed van de gedeelde omgeving?

ANTWOORD:

De sterkte van gedeelde omgevingsinvloeden blijkt vooral uit de hoogte van de correlatie bij DZ tweelingen. Een zeer hoge correlatie bij DZ tweelingen kan niet alleen op erfelijke invloeden berusten (want DZ tweelingen hebben gemiddeld slechts 50% van de genetische factoren gemeen), maar ook op gemeenschappelijke omgevingsfactoren.

2. Lees pagina 227 van het leerboek Psychiatrie. Ouders hebben een 18 jarige zoon met schizofrenie. De verdere familie-anamnese is blanco ten aanzien van schizofrenie. Hoe groot is de kans dat hun jongste zoon van 14 jaar ook schizofrenie zal krijgen?

ANTWOORD:

Uit de tabel blijkt dat de kans op schizofrenie bij een broer/zus van een patient met schizofrenie gemiddeld 9% is. Het sibling-verhoogde risico (de λ_s) is dan $9,0 / 0,8 = 11,2$.

3. Lees het Leerboek Psychiatrie pagina's 82 t/m 87, en 113 t/m 116. Op pagina 82 worden 5 hypothesen genoemd over cannabisgebruik en het latere ontstaan van schizofrenie. Ga bij elke hypothese na of deze een voorbeeld is van gen-omgevingscorrelatie of van genomgevingsinteractie.

ANTWOORD:

1. *Niet de cannabis, maar andere, gelijktijdig gebruikte middelen spelen een oorzakelijke rol. Dit is geen voorbeeld van gen-omgevingsinteractie, en ook geen voorbeeld van gen-omgevingscorrelatie.*
2. *Cannabisgebruik en schizofrenie worden beide veroorzaakt door gemeenschappelijke etiologische factoren. Dit is geen voorbeeld van gen-omgevingsinteractie, maar wel een voorbeeld van gen-omgevingscorrelatie.*
3. *Cannabis wordt gebruikt als zelf-medicatie bij mensen die al wel last hebben van prodromale verschijnselen van schizofrenie. Dit is geen voorbeeld van gen-omgevingsinteractie, maar wel een voorbeeld van gen-omgevingscorrelatie.*
4. *Cannabisgebruik leidt alleen tot symptomen van schizofrenie bij mensen die al kwetsbaar zijn voor een schizofrene ontwikkeling. Dit is een voorbeeld van gen-omgevingsinteractie, maar geen voorbeeld van gen-omgevingscorrelatie.*
5. *Cannabisgebruik levert een eigen, unieke bijdrage aan de etiologie. Dit is geen voorbeeld van gen-omgevingsinteractie, en ook geen voorbeeld van gen-omgevingscorrelatie.*

4. Recent is gevonden dat een functioneel polymorfisme van het catechol-O-methyltransferase (COMT-)gen de lange termijn effecten van cannabisgebruik tijdens de adolescentie op het ontstaan van psychose beïnvloedt (Caspi et al. Biological Psychiatry, 2005, 57, 1117-27). Lees de pagina's 100-108 en 225-228 van het leerboek Psychiatrie.

4.1. Leg uit welke rol dit polymorfisme speelt in de stofwisseling van welke neurotransmitters.

ANTWOORD:

Het catechol-O-methyltransferase (COMT-)gen (chromosoom 22q11) codeert voor het betreffende enzym dat extracellulair zorgt voor de afbraak van de neurotransmitters dopamine en noradrenaline. Door de afbraak van uit de synaptische blaasjes vrijgekomen dopamine en noradrenaline wordt de activiteit van deze neurotransmitters beëindigd. Het COMT is verantwoordelijk voor circa 60% van de afbraak van dopamine in de prefrontale cortex, en heeft daarmee een duidelijke invloed op het functioneren van de prefrontale cortex. Een veelvoorkomende variatie van het COMT gen is die waarbij adenine is vervangen door guanine. Het gevolg is dat in het enzym op een plek het aminozuur valine is vervangen door methionine in codon 158 (Val¹⁵⁸Met polymorfisme). Het Met allel leidt tot een COMT enzym dat voor een 25% tragere dopamineafbraak zorgt. Daardoor is meer dopamine beschikbaar in de prefrontale cortex.

4.2. Leg uit hoe dit past in de neurobiologische hypothesen over psychosen / schizofrenie.

ANTWOORD:

Een oude maar nog steeds actuele biochemische theorie over het ontstaan van psychosen en schizofrenie in het bijzonder is de dopamine-hypothese. Kort geformuleerd luidt deze hypothese dat hypoactiviteit van de dopaminerge neurotransmissie in de prefrontale cortex ten grondslag ligt aan de negatieve symptomen van schizofrenie (traagheid, affectieve verflakking, passiviteit, etc); frontale hypodopaminerge transmissie leidt tot hyperdopaminerge transmissie in het limbisch systeem, en dit leidt tot positieve symptomen als wanen en hallucinaties (zie pg 228 leerboek Psychiatrie).

5. Een speciale onderzoeksstrategie is het zogenaamde “discordant twin design”
Zoek in de literatuur (leerboek genetica of PubMed) op wat hiermee wordt bedoeld

ANTWOORD:

Met het discordant twin design wordt bedoeld dat speciaal geselecteerd wordt op tweelingen (meestal MZ) die discordant zijn voor het betreffende kenmerken. Dus, de ene helft van de MZ tweeling heeft schizofrenie, terwijl de andere tweelinghelft volstrekt geen schizofrenie heeft.

5.1. Welk type omgevingsinvloed wordt hiermee vooral onderzocht?

ANTWOORD:

Hiermee worden ongedeelde of unieke omgevingsinvloeden onderzocht.

5.2. Wat zijn de voordelen en nadelen van deze onderzoeksstrategie?

ANTWOORD:

Voordelen: dit onderzoeksdesign biedt een zeer goede bijna perfecte controle voor zowel genetische als voor gemeenschappelijke omgevingsfactoren, omdat de discordante status alleen ontstaan kan zijn ten gevolge van verschil in blootstelling aan ongedeelde omgevingsfactoren.

Nadelen: Bij sterke genetisch bepaalde kenmerken zijn sterk discordante tweelingen vrij zeldzaam, en daarmee weinig representatief voor de “gemiddelde” patient met bijvoorbeeld schizofrenie.

5.3. Noem 3 voorbeelden uit de literatuur.

ANTWOORD:

Enkele voorbeelden uit PubMed

- Matigian N, Windus L, Smith H, Filippich C, Pantelis C, McGrath J, Mowry B, Hayward N. Expression profiling in monozygotic twins discordant for bipolar disorder reveals dysregulation of the WNT signalling pathway. *Mol Psychiatry*. 2007 Sep;12(9):815-25.
- Ettinger U, Picchioni M, Landau S, Matsumoto K, van Haren NE, Marshall N, Hall MH, Schulze K, Touloupoulou T, Davies N, Ribchester T, McGuire PK, Murray RM. Magnetic resonance imaging of the thalamus and adhesio interthalamica in twins with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Apr;64(4):401-9.
- Gurd JM, Schulz J, Cherkas L, Ebers GC. Hand preference and performance in 20 pairs of monozygotic twins with discordant handedness. *Cortex*. 2006 Aug;42(6):934-45.
- Kilic M, Aygun C, Kaynar-Tunçel E, Küçüködük S. Does birth weight discordance in preterm twins affect neonatal outcome? *J Perinatol*. 2006 May;26(5):268-72.

- *Watson NF, Jacobsen C, Goldberg J, Kapur V, Buchwald D. Subjective and objective sleepiness in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome. Sleep. 2004 Aug 1;27(5):973-7.*
- *Castellanos FX, Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Giedd JN, Rapoport JL. Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry. 2003 Sep;160(9):1693-6.*
- *Gourovitch ML, Torrey EF, Gold JM, Randolph C, Weinberger DR, Goldberg TE. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. Biol Psychiatry. 1999 Mar 1;45(5):639-46.*
- *Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Ragland RD, Taylor E, Weinberger DR. Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. Schizophr Res. 1995 Sep;17(1):77-84.*

6. In de inleidende tekst hierboven zijn het principe en de 3 vormen van gen-omgevingscorrelatie besproken. Bestudeer pagina 245 over de psychologische factoren die een rol spelen bij depressie.

Geef op basis van deze tekst en uw gezond verstand een voorbeeld van de passieve, reactieve en actieve vorm van gen-omgevingscorrelatie bij depressie.

ANTWOORD:

Mogelijke voorbeelden zijn de volgende:

Passieve vorm

- *Mensen met een depressieve aanleg groeien vaak op in een omgeving met andere familieleden die een negatieve kijk op gebeurtenissen en de omgeving hebben. "Het glas is altijd eerder halfleeg dan halfvol". Deze negatieve kijk induceert een negatieve kijk bij de persoon zelf, en dit is een verder risico voor depressie.*

Reactieve vorm

- *Mensen met een depressieve aanleg zijn vaak onzeker en afhankelijk van en aanklampend bij anderen. Daarmee is de kans vergroot dat ze negatieve reacties bij de ander uitlokken, en dus "weggeduwd" of afgestoten worden. Dit op zich vergroot de kans op een depressie.*

Actieve vorm

- *Mensen met een depressieve aanleg hebben vaak een hoog streef-niveau, leggen de lat hoog. Ze zoeken dus situaties op of creëren die waarbij de kans op mislukking groter is dan die op succes, Daarmee wordt de kans groter dat ze ontevreden zullen zijn over hetgeen ze bereikt of gepresteerd hebben. Deze ontevredenheid, of een gevoel van gefaald te hebben, is weer een risico voor depressie.*
- *Mensen met een depressieve aanleg zijn vaak perfectionistisch. Dan geldt een soortgelijke redenering als boven voor het hoge streefniveau. Deze mensen brengen zich sneller in situaties waarin ze hun doelen niet halen, ontevreden zijn of zich mislukt voelen, etc*

7. Een bekend begrip in de literatuur is "resilience" (veerkracht). Hiermee wordt bedoeld dat sommige individuen zelfs bij blootstelling aan ernstige traumatische gebeurtenissen of omstandigheden overeind blijven, veerkracht tonen, en een min of meer normale ontwikkeling laten zien.

7.1. Van welke vorm van gen-omgevingsamenhang is resilience een voorbeeld?

ANTWOORD:

Dit is een voorbeeld van gen-omgevingsinteractie.

7.2. Noem op basis van de literatuur (Pubmed) 3 voorbeelden van resilience.

ANTWOORD:

Het gaat om voorbeelden waarbij sommige kinderen na blootstelling aan significante en ingrijpende traumata, zoals ernstige mishandeling / sexueel misbruik, vroege affectieve deprivatie, zoals voorkomend bij adoptiefkinderen, of rampen zoals ontvoeringen of gijzelingen, opvallend weinig na-

effecten en problemen laten zien, terwijl andere kinderen aan dezelfde traumata blootgesteld ernstige klachten en problemen hebben.

8. Het onderzoek naar resiliënce heeft geleid tot het identificeren van protectieve factoren, dat wil zeggen kenmerken van het individu of van diens omgeving die een bijdrage leveren aan resiliënce.

Noem op basis van de literatuur 5 protectieve factoren.

ANTWOORD:

Voorbeelden zijn:

- *Goede of bovengemiddelde intelligentie*
- *Goede taalvaardigheid*
- *Bijzondere vaardigheid, ergens heel erg goed in zijn (sport, hobby, etc)*
- *Intern locus of control*
- *Warme beschermende relatie met iemand (sociale steun)*
- *Zelf-vertrouwen*

9. Een mechanisme dat een rol kan spelen bij resiliënce is “inoculation” (inenting), dat wil zeggen ervaringen die plaats vinden voor de blootstelling aan het trauma, en de psychische weerstand van het individu tegen het trauma versterken.

Bedenk zelf 3 voorbeelden van “inoculation”.

ANTWOORD:

Voorbeelden zijn:

- *Leren omgaan met milde plagerijen in gezin (broers/ zussen) maakt weerbaar tegen later gepest buiten gezin*
- *Leren omgaan met competitie als kind (bijvoorbeeld in sport) leert omgaan met wedstrijd of examenspanning later*
- *Leren omgaan met heftige conflicten (en ervaring opdoen dat die kunnen worden bijgelegd) leert vaardigheden aan om later conflicten niet uit de weg te gaan, maar deze op te lossen*

PRODUCT

Antwoorden op de vragen uit deze ZSO.

NABESPREKING

Deze ZSO wordt besproken in het RC. Ga voor u zelf na of u het doel bereikt heeft. Zo niet, ga dan terug naar de desbetreffende instructie. Noteer wat u onduidelijk vindt en welke vragen u heeft.

4.4. FYSIOPATHOGENESE EN PSYCHOFARMACOTHERAPIE

ACHTERGROND

Alvorens farmacotherapie op een verantwoorde wijze te kunnen inzetten bij psychiatrische aandoeningen is een goed begrip van de fysiopathogenese en de algemene principes van de aangrijpingspunten van psychofarmaca van essentieel belang. Deze ZSO bouwt voort op de stof die behandeld is in HC 3. Deze ZSO zal aandacht besteed worden aan een aantal neurotransmitter systemen die van belang zijn voor de psychiatrie. Vervolgens richten we ons op farmaca die voorgeschreven worden voor psychische stoornissen. De ZSO wordt afgesloten met twee casusbeschrijvingen waarin het de bedoeling is informatie uit verschillende bronnen te combineren.

DOEL

Na deze ZSO heeft u kennis gemaakt met disfuncties in neurotransmitter systemen in relatie tot psychiatrische aandoeningen en weet u iets van de aangrijpingspunten van psychofarmaca in het algemeen. Verder komt u tot overzicht van de soorten middelen die bij psychische stoornissen gebruikt worden, de indicaties, farmacologische werking en bijwerkingen.

INSTRUCTIE

Lees voor u de opdrachten maakt telkens de betreffende paragraaf door van Hoofdstuk 6.2 Fysiopathogenese uit het Leerboek Psychiatrie. Verder wordt gebruik gemaakt van het Farmacotherapeutisch Kompas, Deel 2, hoofdstuk 1, "Centraal zenuwstelsel (psychische aandoeningen)".

A. FYSIOPATHOGENESE

Neurotransmitters en receptoren

Bestudeer paragraaf 2 blz. 91-97

1. Leg uit waarom farmaca die aangrijpen op een receptorafhankelijk ionkanaal sneller effect geven dan farmaca die aangrijpen op een G-eiwitgekoppelde receptor.

ANTWOORD:

Bij een receptorafh ionkanaal geeft binding van de neurotransmitter direct effect op de exiteerbaarheid van het neuron. Bij een GPCR als aangrijpingspunt zal het effect langer duren afhankelijk van het second messenger systeem

2. Als men met een farmacon de neurotransmissie wil stimuleren door verhoging van de hoeveelheid in de synaps beschikbare neurotransmitter staan in principe meerdere aangrijpingspunten ter beschikking. Zo zou men de synthese van de neurotransmitter kunnen verhogen d.m.v. het stimuleren van een enzym dat essentieel en rate-limiting is bij de synthese. Noem drie andere mogelijke aangrijpingspunten een probeer daarbij telkens een voorbeeld te geven van een farmacon dat via dat aangrijpingspunt werkt.

ANTWOORD:

- a. vermindering van de afbraak; bijv. MAO remmer, COMT remmer
- b. remming heropname: SSRI (5-HT), TCA (5-HY, NA), (cocaine, met name DA)
- c. blokkeren preynaptische / somatodendritische receptoren, waardoor de negatieve feedback geremd wordt: mirtazapine via NA alfa2

3. Zoek in tabel 6.2.1 naar receptoren die betrokken zijn bij eetlust en gewichtstoename. Kijk in het Farmacotherapeutisch Kompas naar de receptoren die het atypische antipsychoticum olanzapine blokkeert. Leg uit waarom men door het antagonistische profiel van olanzapine gewichtstoename als bijwerking kan verwachten.

ANTWOORD:

Tabel 6.2.1:

5-HT1A, 5-HT2C, 5-HT3, H1, H3 receptor hebben iets met eetlust en gewicht.

FK:

Olanzapine: heeft wat deze receptoren betreft een antagonistische werking op 5-HT_{2C}, 5-HT₃, en H₁ receptor.



Neurotransmitters en fysiopathogenese

Bestudeer paragraaf 3 blz. 97-108

4. Glutamaat speelt een rol bij long term synaptic potentiation (LTP). Welk effect zou je verwachten van een NMDA receptor antagonist bij op geheugen? Hoe kan het dat de NMDA receptor antagonist memantine een gunstig effect heeft op het cognitief functioneren bij patienten met de ziekte van Alzheimer

ANTWOORD:

P98 Een NMDA receptor antagonist gaat in principe LTP tegen en vermindert dus het leren= geheugen. Echter langdurig verhoogde glutamaat spiegels leidt tot degeneratie van neuronen. Dit leidt tot een gestoorde signaal-ruis verhouding bij de NMDA receptoren en tot stoornissen in LTP. Memantine zou deze "excitotoxiciteit" tegengaan.

5. Een antagonist heeft per definitie geen intrinsieke werking op de receptor. De „benzodiazepine antagonist“ flumazenil geeft bij sommige mensen een toename van angst. Bedenk ter verklaring hiervan een mechanisme als flumazenil inderdaad een echte antagonist is. Het zou ook zo kunnen zijn dat flumazenil voor sommige GABA_A receptoren een antagonist is en voor andere GABA_A receptoren een "inverse agonist" (d.w.z. een stof die intrinsiek een negatief effect heeft op de receptor). Leg uit hoe dat zou kunnen.

ANTWOORD:

P100

- a. *Stel dat er een lichaamseigen / endogene benzodiazepine achtige stof zou bestaan. Als je dan flumazenil geeft heeft deze endogene anxiolytische stof minder effect en wordt je dus angstiger.*
- b. *Het GABA_A receptor complex is samengesteld uit 5 subunits. Deze 5 subunits kunnen in verschillende combinaties een GABA_A kanaal vormen, maar het meest voorkomende type is een pentameer bestaande uit twee α's, twee β's, en een γ (α₂β₂γ). Er zijn 6 verschillende typen α subunits, 3 β's, and 3 γ's. Er zijn dus vele verschillende GABA_A receptoren mogelijk. Het hangt van de exacte samenstelling van de GABA_A receptor af of flumazenil een antagonist is of een inverse agonist.*
6. Het klassieke antipsychoticum haloperidol is een dopamine D₂ receptor antagonist. Het antipsychotisch effect wordt in verband gebracht met blokkade van D₂ receptoren in het limbisch systeem. Verklaar op grond van D₂ receptor antagonisme het optreden van:-
cognitieve bijwerkingen.

ANTWOORD:

P101

Blokkade in van receptoren in de prefrontale cortex (en de gyrus cinguli)

- Parkinsonisme

Blokkade in van receptoren in het striatum

- galactoroe en sexuele bijwerkingen

[Blokkade in van receptoren in de zgn. tuberoinfundibulaire pathway, dat zijn dopamine neuronen die lopen van nucleus arcuatus van de mediobasale hypothalamus ('tuberale regio') naar de 'infundibulaire regio'.] De dopamine die hier vrijkomt remt de secretie van prolactine uit de hypofyse. Dus blokkade van DA receptoren daar leidt tot verhoging van prolactine spiegels wat galactoroe en sexuele bijwerkingen kan geven.

7. Welke aanwijzingen zijn er voor een disfunctioneren van serotonerge en noradrenerge neurotransmissie bij patienten met een depressie?

ANTWOORD:

P106

- a. *Verminderde neuroendocrine respons in challenge studies met de 5-HT agonist fenfluramine en de alfa2 receptor agonist clonidine wijzen op een suboptimaal functioneren van 5-HT en NA receptoren.*

- b. Tijdens een depressie meer 5-HT_{2A} en alfa₂ receptoren op bloedplaatjes. Bij een effectieve behandeling normaliseert dit grotendeels. Functie van transportereiwit voor 5-HT op bloedplaatjes in minder tijdens een depressie.
- c. Tryptofaan depletie geeft kortdurende depressieve relaps bij patienten die uit hun depressie opgeknapt zijn met een SSRI
- d. Het verlagen van NA spiegels in het brein (door remming van synthese) geeft kortdurende depressieve relaps bij patienten die uit hun depressie opgeknapt zijn met een noradrenerg antidepressivum
- e. [genomgevings interactie tussen genetische polymorfismen voor het gen voor de 5-HT transpooter en stress-volle levensgebeurtenissen leidend tot een hogere kans op het ontstaan van een depressie] .
8. Het risico van het optreden van bepaalde psychiatrische symptomen kan samenhangen met zogenaamde gen-omgevings interactie. Noem voor elk van onderstaande problemen een eiwit waarvan een polymorfisme van het coderend gen betrokken lijkt te zijn bij zo'n gen-omgevings interactie.

- suïcidaal gedrag

ANTWOORD:

p107 Combinatie tussen genetische polymorfismen voor het gen voor de 5-HT transpooter en stress-volle levensgebeurtenissen leidend tot een hogere kans op suïcidaal gedrag.

- antisociaal gedrag

ANTWOORD:

p107 Polymorfisme dat leidt tot hoge aanmaak van MAO_A werkt beschermend bij mishandeling in de jeugd voor het ontstaan van antisociaal gedrag later in het leven

- verslaving

ANTWOORD:

p102/103 Polymorfismen voor gen coderend voor D2 receptor en traumatische ervaringen vroeg in de jeugd verhogen kwetsbaarheid op ontwikkelen verslaving.

9. Een aantal antidepressiva en antipsychotica hebben een uitgesproken antagonistische werking op acetylcholine muscarine receptoren. Zoek in het Farmacotherapeutisch Kompas op om welke middelen het gaat. Wat zijn effecten die men kan verwachten bij blokkade van acetylcholine muscarine receptoren?

ANTWOORD:

TCA's hebben matig ernstige tot frequent/ sterke anticholinerge effecten: [amitriptyline](#) +++, [clomipramine](#) ++, [dosulepine](#) +++, [doxepine](#) ++, [imipramine](#) ++, [nortriptyline](#) +/+++;

[De SSRI paroxetine + bezit enige anticholinerge eigenschappen]

Van de antipsychotica hebben Chloorpromazine +++, Chloorprotixeen +++, [haloperidol +], clozapine ++, olanzapine ++, [sertindol +] de meest uitgesproken anticholinerge effecten.

*Het anticholinerg effect (blokkade van de acetylcholine muscarine receptor, parasympatholytische effecten) geven de volgende symptomen: **droge mond, obstipatie, mictiestoornissen, warmte-intollerantie, sterke transpiratie bij de geringste inspanning, duizeligheid, tachycardie, accommodatiestoornissen, pupilverwijding die kan leiden tot verhoging van de oogbldruk en een aanval van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Er zijn aanwijzingen dat bij langdurig gebruik van TCA's door verminderde speekselsecretie de cariësfrequentie kan toenemen. Ernstige urineretentie of ileus-achtige symptomen komen zelden voor. Met name bij ouderen kunnen centrale bijwerkingen als **cognitief disfunctioneren**, agitatie en verwardheid optreden en bij een (te) hoge dosis toxisch anticholinerg delier met desoriëntatie, visuele hallucinaties, insulpen en coma. Waarschijnlijk: **verergering van seksuele functiestoornissen**, m.n. retrograde ejaculatie en erectiestoornissen***

Hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsas

Bestudeer paragraaf 5 blz. 109-111

10. Noem aanwijzingen dat een verhoogd risico op het ontstaan van een depressieve stoornis primair samenhangt met een stoornis in de functie van de HPA-as. Noem aanwijzingen dat tricyclische antidepressiva (deels) zouden kunnen werken via normalisering van de HPA-as.

ANTWOORD:

Aanwijzingen voor het primair zijn van afwijkingen HPA-as, zie gele kader op p 110.

Aanwijzingen voor werking TCAs via normalisering HPA-as, zie gele kader op p 111.

Neuro-imaging

Bestudeer paragraaf 6 blz. 111-113

11. In het hoofdstuk staan verschillende aanwijzingen dat schizofrenie gepaard gaat met een gestoorde activiteit van prefrontale corticale gebieden. Zet deze op een rij.

ANTWOORD:

P98 verminderde spiegels glutamaat in frontale corticale gebieden. Stimulering van glutamaat receptoren geeft gunstig effect op negatieve en cognitieve symptomen.

P112 structurele imaging: afgenomen volume van aantal corticale gebieden (wel m.n. in temporaal kwab, maar ook prefrontaal).

P112 spontane activiteit relatief minder in frontale gebieden gassocieerd met duur va ziekte en met ernst neg. Symptomen.

P112 Doorbloeding (met PET en fMRI) minder bij taken waarbij prefrontale cortex een rol speelt dan bij normale controles.

P112 Activiteit in voorste deel gyrus cinguli minder tijdens bepaalde taken (ERN-activiteit)

12. Uit neuroimaging onderzoek blijkt dat depressie en ook PTSS gepaard gaat met een kleiner volume van de hippocampus. Met verhoogde spiegels van welk hormoon wordt dit in verband gebracht?

ANTWOORD:

Cortisol

B. PSYCHOFARMACOTHERAPIE

In het FK, deel 2, hoofdstuk 1, “Centraal zenuwstelsel (psychische aandoeningen)” worden de groepen middelen naar indicatiegebied in 7 groepen ingedeeld (A t/m G).

We willen even stilstaan bij de naamgeving van de groepen, die met name historisch bepaald is.

“Antidepressiva” bijvoorbeeld slaat op een groep middelen die in eerste instantie geïndiceerd zijn bij depressie. Echter stoffen uit deze groep bleken later ook effectief bij verschillende angststoornissen.

Daarmee is de naam van deze groep tegenwoordig wat minder gelukkig. In paragraaf C

“angststoornissen” worden uiteindelijk vooral de benzodiazepinen besproken, terwijl die bij de meeste angststoornissen juist geen eerste keus zijn. “Benzodiazepinen” slaat op de chemische structuur. Om het nog wat ingewikkelder te maken: niet alle stoffen die chemisch tot de benzodiazepinen gerekend worden hebben een sedatief of anxiolytisch effect. Er zijn zelf inverse agonisten onder, die dus een tegengesteld effect hebben. Men zou stoffen ook in kunnen delen naar farmacologisch profiel. Dan zouden we bijvoorbeeld de “klassieke antipsychotica” kunnen aanduiden als D₂ receptor antagonist en een deel van de “atypische antipsychotica” als gecombineerde D₂ receptor/5-HT_{2A} antagonist. Op zich zou dit wel logisch zijn, maar zo is het historisch niet gegaan. Er zijn overigens ook “atypische middelen” die juist zeer selectieve D₂ receptor antagonist zijn (amisulpiride). Een eenduidig, geheel bevredigend, indelingsprincipe waarbij je op een handige wijze alle middelen dekt is er eigenlijk niet.

Laten we uitgaan van de volgende groepen:

A. Benzodiazepinen

B. Antipsychotica

C. Lithium

D. Antidepressiva

E. Stimulantia

We gaan nu aan de hand van de bovengenoemd groepen de karakteristieken van de middelen verder in kaart brengen.

A. Benzodiazepinen

13. Geef de belangrijkste indicaties voor het gebruik van benzodiazepinen

ANTWOORD:

[Kortwerkend:]

a. *slapeloosheid, waarbij ook het functioneren overdag gestoord is*

[Langerwerkend:]

b. *Angststoornissen*

c. *Epilepsie*

d. *Alcohol onthoudingsverschijnselen*

14. Welke receptor is het aangrijpingspunt voor benzodiazepinen?

ANTWOORD:

GABA_A receptor complex

Een belangrijk onderscheid tussen de verschillend benzodiazepinen is de werkingsduur die weer vooral verband houdt met de eliminatiehalfwaarde tijd (en de verdeling) van de moederstof, maar ook van de metabolieten.

15. Laten we wat dit betreft eens kijken naar temazepam. Zoek de eliminatiehalfwaarde tijd op en ga of er werkzame metabolieten zijn en wat daarvoor de eliminatiehalfwaarde tijd is.

ANTWOORD:

T_{1/2el} = 7-11 uur, geen metaboliet

16. Doe hetzelfde voor diazepam.

ANTWOORD:

T_{1/2el} = 20-40 uur, metabolieten 42-100 uur

17. Wat is het beste slaapmiddel, leg uit.

ANTWOORD:

Temazepam, geen invloed op prestaties de volgende morgen.

18. Wat zijn de belangrijkste bijwerkingen van benzodiazepinen toegepast als anxiolytica?

ANTWOORD:

1. *Negatieve invloed op alertheid, concentratie vermogen*
2. *Negatieve invloed op motorische vaardigheid, activiteiten niveau*
3. *Het risico op afhankelijkheid, rebound- en andere onttrekkings symptomen*
4. *Geheugen problemen (evt. anterograde amnesie)*

B. Antipsychotica

19. Geef de belangrijkste indicaties voor het gebruik van de middelen die in ieder geval beschouwd worden als antipsychotica.

ANTWOORD:

Psychosen, Schizofrenie, Manie, Hevige agitatie, Delier, Psychotische aandoeningen bij de ziekte van Parkinson (clozapine), Tics en chorea, Ernstig braken (haloperidol), Persisterende hik, Veritgo (sulpiride)

20. Welke receptoren zijn aangrijpingspunten voor de therapeutische effecten van antipsychotica? Zijn het antogonisten of agonisten?

Noteer dat voor:

Halperidol

ANTWOORD: *D₂ receptor antagonist*

Risperidon

ANTWOORD: *D₂ /5-HT_{2A} receptor antagonist*

Aripiprazol

ANTWOORD: *Partiele D₂ /5-HT_{1A} receptor agonist en 5-HT_{2A} receptor antagonist*

Zoals we al eerder in deze ZSO hebben gezien geeft de blokkade van D₂ receptoren ook ongewenste bijwerkingen. We hebben ook al aandacht besteed aan het feit dat sommige antipsychotica een uitgesproken antagonistische werking hebben op acetylcholine muscarine receptoren met ongewenste effecten.

In de volgende tabel staan die nogmaals op een rijtje.

Tabel 1. De rol van neurotransmitter receptoren bij de nevenwerkingen van antipsychotica. (mACh: acetylcholine muscarine receptor)

Receptor	Nevenwerking
D ₂ receptor	EPS, verhoogde prolactine afgifte, seksuele dysfunctie (?)
α ₁ receptor	Orthostatische hypotensie, reflex tachycardie
H ₁ receptor	Sedatie, slaperigheid, gewichtstoename
mACh	Droge mond, obstipatie, tachycardie, accommodatiestoornissen van het oog, geheugenstoornissen
5-HT _{2A} receptor	Sexuele dysfunctie (?)
5-HT _{2C} receptor	Gewichtstoename, seksuele dysfunctie (?)

21. Bespreek de bijwerkingen van clozapine aan de hand van deze tabel. Maak een lijstje van bijwerkingen plus bijhorende receptor.

ANTWOORD:

De volgende bijwerkingen van clozapine worden verklaard door (sterk) antagonisme betreffende receptoren:

- | | |
|--|---|
| 1. Orthostatische hypotensie | α ₁ receptor |
| 2. Sedatie, slaperigheid | H ₁ receptor |
| 3. gewichtstoename | H ₁ receptor / 5-HT _{2C} receptor |
| 4. Droge mond, obstipatie, tachycardie, accommodatiestoornissen, geheugenstoornissen | mACh |
| 5. Sexuele dysfunctie | 5-HT _{1A} / 5-HT _{2C} receptor |

C. Lithium

22. Geef de belangrijkste indicaties voor het gebruik Lithium.

ANTWOORD:

Acute manie, Bipolaire stoornis (onderhoudsbehandeling), Schizoaffectieve stoornis, Additie bij therapie resistente depressieve stoornis

Lithium wordt ingesteld op geleide van de bloed spiegel (met gaat hierbij uit van de spiegel die in bloed 12 uur na de laatste inname).

23. Waarom wordt lithium ingesteld op geleide van de bloedspiegel?

ANTWOORD:

Geringe therapeutische breedte: te laag onvoldoende effect, te hoog kans op ernstige bijwerkingen.

24. Noem tenminste 6 bijwerkingen die op kunnen treden bij het gebruik van lithium, zelfs bij therapeutisch adequate bloedspiegels.

ANTWOORD:

Polydypsie/polyurie, Droge mond, Tremor, spierzwakte, (Subklinische) hypothyroidie, Slaperigheid, vermoeidheid, Huidproblemen: allergische reacties; (verergering van) acne vulgaris, psoriasis, alopecia

Gewichtstoename, Metalige smaak, misselijkheid/ diarree

D. Antidepressiva

25. Geef de belangrijkste indicaties voor het gebruik antidepressiva.

ANTWOORD:

Depressieve stoornis, Diverse angststoornissen, Diabetische perifere neuropatische pijn (duloxetine), Enuresis nocturna, Boulimia nervosa (fluoxetine)

Het basisprincipe van alle antidepressiva is het stimuleren van de serotoninerge en/of noradrenerge neurotransmissie. Er zijn momenteel in Nederland ruim 20 middelen geregistreerd voor de behandeling van een depressieve stoornis. Zij verschillen vooral wat betreft bijwerking profiel.

26. In vraag 2 van deze ZSO hebben we gekeken naar mogelijke aangrijpingspunten om de neurotransmissie te stimuleren. Ga voor de volgende antidepressiva na hoe de serotoninerge en/of noradrenerge neurotransmissie wordt gestimuleerd (zie ook tabel 3 uit hoofdstuk Farmacotherapeutisch Kompas):

Imipramine (TCA)

ANTWOORD:

TCAs binden zich zodanig aan het transportereiwit voor 5-HT en NA binden dat de heropname van deze neurotransmitters in de presynaptische neuronen geremd wordt en er dus meer beschikbaar blijft in de synapsen.

Paroxetine (SSRI)

ANTWOORD:

Idem, maar specifiek heropname remming 5-HT

Mirtazapine

ANTWOORD:

Mirtazapine is een antidepressivum met een α_2 antagonistische werking. Op het noradrenerge neuron bevinden zich presynaptisch NA α_2 receptoren. Wanneer NA zich hieraan bindt zal dit een remming geven van het vrijkomen van noradrenaline. Deze NA α_2 receptoren maken dus deel uit van een feedback mechanisme om een overmaat van adrenaline tegen te gaan. NA α_2 receptoren worden bovendien presynaptisch gevonden op serotonerge neuronen, waar stimulatie een vermindering geeft van de 5-HT release. Blokkade van deze receptor met een α_2 receptor antagonist geeft dus in de synaps zowel hogere NA als 5-HT spiegels.

Moclobemide

ANTWOORD:

Dit is een reversibele MAO-A remmer. Het enzym mono-amine oxidase (MAO) speelt een sleutel rol in dit metabolisme van 5-HT en NA. Remming van dit enzym verhoogd dus de beschikbare 5-HT en NA.

Hoe het komt het dat een verhoging van 5-HT en NA in de synaps een antidepressief effect heeft is nog niet geheel opgehelderd. Een huidige opvatting is dat antidepressiva wel eens zouden kunnen werken via een herstel van de balans van neuronale uitgroei aan de ene kant en apoptosis aan de andere. Dit geldt voor bepaalde hersengebieden, met name de hippocampus. Herstel van dendriet- en synapsvorming is dan de voorwaarde scheppen voor een werkelijk herstel van de depressieve symptomatologie. Vanuit dit werkingsmechanis is begrijpelijk waarom het op zijn minst enkele weken duurt voor het effect klinisch duidelijk wordt.

In tabel 5 van het hoofdstuk van het FK vindt men een overzicht van bijwerkingen als additionele keuzefactor van antidepressiva. Duidelijk is te zien dat TCA's en SSRI's een verschillend bijwerking profiel hebben.

27. Welke bijwerkingen ziet men vaker bij TCA's dan bij SSRI's?

ANTWOORD:

1. *Verminderde hartwerking*
2. *Orthostatische hypotensie*
3. *Anticholinerge bijwerkingen*

28. Welke bijwerkingen ziet men vaker bij TCA's dan bij SSRI's?

ANTWOORD:

1. *Diaree (alleen eerste dagen)*
2. *Misselijkheid (alleen eerste dagen)*
3. *Hoofdpijn*
4. *Seksuele stoornissen*

E. Stimulantia

29. Geef de belangrijkste indicaties voor het gebruik stimulantia.

ANTWOORD:

- a. *ADHD*
- b. *Narcolepsie*

30. In Nederland wordt voor ADHD vooral methylfenidaat voorgeschreven. Het verhoogt de noradrenerge en dopaminerge neurotransmissie. Op welke wijze gebeurt dit?

ANTWOORD:

Stimulering van afgifte en remming van heropname.

31. Wat zijn de meest frequente bijwerkingen van methylfenidaat bij kinderen?

ANTWOORD:

1. *Maagpijn, maag-darmklachten, eetlustverlies*
2. *Inslaapklachten, slapeloosheid*

[Minder vaak: Hoofdpijn, Droge mond, Tics, Hypertensie, hartkloppingen, Duizeligheid, Spreekdrang, Depressie]

32. Atomoxetine is een ander middel dat is geregistreerd voor ADHD. Wat is de farmacologische werking?

ANTWOORD: *Remming van heropname noradrenaline*

33. Wat zijn de meest frequente bijwerkingen van atomoxitine bij kinderen?

ANTWOORD:

Afgenomen eetlust, buikpijn, braken, Duizeligheid, Slaperigheid, Vroeg ontwaken, [toename hartfrequentie]

Casus 1

Een 85-jarige vrouw werd ingestuurd naar het ziekenhuis met een beeld verdacht voor een cerebrovasculair accident. De klinische symptomen bestonden uit somnolentie, faciale paralyse en een abnormale gang. Neuroimaging met behulp van computed tomography toonde geen significante afwijkingen. Uit laboratorium bloed onderzoek bleek serum natrium van 116 mM.

Is hier sprake van hyponatremia?

ANTWOORD:

Ja, daarvan is sprake bij een Na^+ lager dan 135 mM.

Kan dit het beeld verklaren?

ANTWOORD:

Ja, men ziet symptomen bij een Na^+ lager dan 120 mM. Het beeld van een acuut ontstane hyponatremie is voornamelijk neurologisch door water opname in de hersencellen als gevolg van de verlaging van de extracellulaire osmolaliteit. De klinische symptomen zijn niet specifiek en kunnen bestaan uit: hoofdpijn, verwardheid, somnolentie, spiertrekkingen, convulsies en uiteindelijk coma. (Kumar & Clark, 5th Ed, p 680).

De patiënt had een voorgeschiedenis van depressie en was pas gestart met het antidepressivum citalopram.

Zou er een verband kunnen zijn met het gebruik van citalopram?

ANTWOORD:

Het optreden van hyponatremie/ syndroom van inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) is gerapporteerd voor SSRIs, venlafaxine, mirtazapine (niet genoemd in FK) en TCAs als imipramine en clomipramine en staat ook vermeld bij citalopram. Het betreft meestal oudere patiënten.

De citalopram werd gestaakt. De serum natrium concentratie werd hersteld en de de neurologische symptomen verdwenen. De patiënt bleef depressieve kenmerken houden en het werd noodzakelijk geacht te opnieuw te starten met antidepressieve medicatie. In het Farmacotherapeutisch Kompas staat dat op grond van bijwerkingenprofiel binnen de TCAs de voorkeur uitgaat naar nortriptyline.

Zou dit middel ook een goede keuze kunnen zij bij deze patiënt?

ANTWOORD:

Hyponatremie wordt niet genoemd als bijwerkingen bij nortriptyline. Verder is hyponatremie / SIADH ook nooit gerapporteerd bij nortriptyline. In de casus bleek patiënt ook hyponatremie te ontwikkelen op duloxetine. Na staken van dit middel normaliseerde de serum natrium. Er werd toen gestart met nortriptyline 2 dd 10 mg. Dit had geen effect op serum natrium.

Naar: Dirks AC, van Hyfte DMH. Recurrent hyponatremia after substitution of citalopram with duloxetine. J Clin Psychopharmacol. 2007, 27: 313.

Casus 2

Een 29-jarige man met een sinds 9 jaar bestaande bipolaire stoornis en recidiverende manisch episodien met psychotische kenmerken ontving al meerdere jaren valproïnezuur, nadat lithium teveel bijwerkingen gaf. Sinds een jaar wordt hij tevens behandeld met met het antipsychoticum haloperidoldecanoaat 150 mg i.m. eenmaal per maand. Daarop ontwikkelde hij klachten van gynaecomastie. Deze klachten werden iets minder nadat de haloperidoldecanoaat verlaagd werd naar 100 mg i.m. eenmaal per maand.

Wat is de indicatie bij deze patiënt voor het anti-epilepticum valproïnezuur?

ANTWOORD:

Valproaat kan gegeven worden bij patiënten met een acute manie en ook als onderhoudsbehandeling bij patiënten met een bipolaire stoornis, wanneer lithium onvoldoende werkzaam was of niet goed werd verdragen. Zie : Leerboek Psychiatrie blz 262 e.v.

Wat is gynaecomastie?

ANTWOORD:

Zwelling van de borstklieren bij de man. Dit is meestal te voelen als een elastische zwelling achter de tepel.

Hoe kan haloperidol in verband gebracht worden met het ontstaan van gynaecomastie?

ANTWOORD:

Via verhoging van de prolactine spiegels door blokkade van D_2 receptoren in neuronen die projecteren naar de hypofyse. Zie Leerboek Psychiatrie blz 101

De prolactine spiegel in bloed bleek verhoogd: 35,2 ng/mL (normaal waarde: 2,1 – 17,1 ng/mL).

Omdat de psychotische symptomen waren verergerd, zou men het liefst de haloperidol weer verhogen, maar in verband met de klachten van gynaecomastie was dit geen optie. In het verleden had behandeling met olanzapine en quetiapine geen effect gehad. Daarom werd gekozen het antipsychoticum aripiprazol toe te voegen in een dosering van 1 dd 15 mg. Daarop daalde de prolactine spiegel in bloed naar 2,1 ng/mL. De klachten van gynaecomastie verdwenen. De psychotische symptomen verbeterde verder zonder bijwerkingen.

Probeer een verklaring te geven waarom de hyperprolactinaemie normaliseert na toevoeging van aripiprazol.

ANTWOORD:

Aripiprazol heeft een partieel agonistische activiteit op D_2 receptoren in het neuron die projecteren naar de hypofyse, waardoor prolactine afgifte geremd wordt. Zie FK. Ook kan de serotonine 2A receptor antagonistische werking van aripiprazol een rol spelen. Dit geeft namelijk een verhoging van dopamine activiteit die in de verschillende dopaminerge pathways. Mogelijk in die mate dat dit in het limbische pathway niet leidt tot een gebrek aan antipsychotische effectiviteit, maar in het pathway naar de hypofyse juist voldoende verhoging van dopamine om de afgifte van prolactine te remmen. Zie Leerboek Psychiatrie de tekst onder Figuur 6.2.5.

Naar: Lorens RA, Weinstein B, Resolution of haloperidol-induced hyperprolactinemia with aripiprazol. J Clin Psychopharmacol. 2007, 27: 524-525.

PRODUCT

De antwoorden op de vragen

NABESPREKING

Deze ZSO wordt besproken in het RC.



ACHTERGROND

Nadat de arts en de patiënt in geval van psychoproblematiek samen hebben verkend en vastgesteld, waar en hoe de schoen wringt, moet er een actieplan worden gemaakt, per onderdeel worden uitgevoerd en tenslotte worden geëvalueerd. Deze benadering wijkt niet veel af van hoe men problemen van allerlei aard oplost: wat is er aan de hand is, hoe steekt e.e.a. in elkaar, doelen stellen, een actieplan maken, actie uitvoeren en evalueren. In het leven van alle dag staat men bij deze stappen nauwelijks stil. Het expliciet doorlopen van een of meer van deze stappen volstaat veelal voor de problemen waarmee de arts in de praktijk wordt geconfronteerd. Denk daarbij o.a. aan ondersteuning, begeleiding en het adviesgesprek waarbij een groot beroep gedaan wordt op communicatieve vaardigheden zoals het exploreren van de problemen vanuit het perspectief van de patiënt volgens het SCEGS-model. Communicatieve vaardigheden die tot de competentie van elke arts gerekend worden. In veel gevallen geeft een systematische exploratie van de bij de problemen betrokken cognities, emoties en gedrag de patiënt al voldoende overzicht en inzicht dat deze tot handelen kan overgegaan. Met name zal dit het geval zijn als de klachten/problemen van beperkte aard zijn, de doelen al helder zijn en de patiënt over voldoende vaardigheden en mogelijkheden beschikt.

Soms is het probleem van de patiënt zo complex of is er sprake van dermate lang bestaande en ernstige psychopathologie dat verwijzing naar een deskundig specialist wenselijk is. Er zijn diverse behandeltechnieken die op de bij de psychopathologie betrokken functies en processen kunnen ingrijpen. In ZSO "Psychofarmacologie" heeft u reeds kennis gemaakt met de verschillende psychofarmacologische behandelmethoden. In deze ZSO maakt u kennis met een aantal gangbare psychotherapievormen en behandelingsmethoden om het denken, beleven en gedrag van patiënten te beïnvloeden door middel van communicatie. Iedere psychotherapievorm heeft een eigen visie hoe patiënten met psychische problemen tegemoet te treden. Het is informatief om kennis te nemen van wat men met patiënten in psychotherapeutische zin kan doen. Bij de uitoefening van uw beroep zult u op gezette tijden geconfronteerd worden met patiënten die u op uw therapeutische kennis en communicatieve vaardigheden aanspreken. U komt in deze ZSO menig leerpunt tegen dat is toegesneden op situaties die zich in de spreekkamer van elke arts of specialist voordoen.

DOEL

U kunt de gangbare psychotherapievormen zowel naar inhoud als naar doelstelling benoemen. U neemt kennis van enkele behandelingsmethoden, hoe deze aangrijpen op de aan de klachten en problemen ten grondslag liggende mechanismen en hun indicatiegebied. U bent in staat behandelingsdoelen op te stellen, alsmede enkele basale cognitief gedragstherapeutische principes toe te passen bij relatief eenvoudige angststoornissen.

1. Communicatie en psychologische behandelingsmethoden.
Bestudeer uit het leerboek Psychiatrie, hfst 6.3. en hfst. 8.2 m.u.v. psychofarmaca. Herlees vervolgens uit de Reader „Communicatie in de medische praktijk“ (van Spaendonck & Kraaimaat) hoofdstuk 1.
Leg uit waarom communicatieve vaardigheden zo'n centrale rol spelen bij ondersteunen/begeleiden en psychotherapie

ANTWOORD

Middels communicatieve vaardigheden exploreert men het perspectief van de patiënt en krijgt men zicht op de biologische, psychologische en sociale dimensies van de klachten/problemen (biopsychosociale model, SCEGS). De basis reactieve communicatieve vaardigheden van de arts/therapeut bewerkstelligen exploratie en reflectie bij de patiënt.

De specifieke communicatieve vaardigheden bevorderen het inzicht van de patiënt in zijn/haar problemen.

Interactie is wederzijdse beïnvloeding: via communicatie stuurt de arts/therapeut de interactie met de patiënt. Gedragsbeïnvloeding overeenkomstig de doelen van de patiënt.

Hoe kan de arts bij zichzelf „tegenoverdracht“ herkennen?

ANTWOORD

Door te letten op de positieve en negatieve gevoelens die de patiënt bij hem/haar oproept. Zich vervolgens afvragen wat deze gevoelens met het gedrag van de patiënte te maken hebben en wat met de mogelijke betekenis en interpretatie van dat gedrag voorzover dat op anderen dan de patiënte gestoeld is (eigen voorafgaande ervaringen enz). Is dat laatste inderdaad dan heeft dit een negatieve invloed op het professionele gedrag van de arts ten aanzien van deze patiënt.

Geef de belangrijkste verschillen tussen ondersteunen/begeleiden, probleem- oplossen en psychotherapie i.c. cognitieve gedragstherapie

ANTWOORD

Ondersteunen/begeleiden: *doel verminderen van kortdurende distress/onwelvinden, patiënt over een klein obstakel helpen, emotionele en instrumentele steun bieden bij een belastende behandeling. Doet een beroep op basis communicatieve vaardigheden.*

Probleem-oplossen: *kent een duidelijke structuur en heeft onderscheiden en opeenvolgende 7 stappen. Bij afgebakend probleem, acute stress of als aanvullende aanpak naast bijv. psychiatrische behandeling (farmacotherapie, psychosociale begeleiding etc.). Actie gericht doet naast basisvaardigheden ook een beroep op specifieke communicatieve vaardigheden.*

Psychotherapie i.c. cognitieve gedragstherapie: *meer complexe en langdurige problematiek, specifiek daartoe opgeleide psychotherapeut, maakt gebruik van gedragsanalyse en kent evidence based behandelingsmethoden, actiegericht.*

2. Vormen van psychotherapie.

Psychotherapie is het op deskundige wijze doelbewust hanteren van communicatieve vaardigheden en toepassen van klinische methoden die gebaseerd zijn op algemeen aanvaarde psychologische principes met als doel mensen bij te staan in het veranderen van cognities, emoties en gedrag, in de richting die door betrokkene wenselijk wordt geacht". Gangbare in ons land toegepaste vormen van psychotherapie zijn: psychodynamische therapie, cognitieve gedragstherapie en relatie- en gezinstherapie. Bestudeer hoofdstuk 8.2 p. 171-180 uit het Leerboek Psychiatrie, „Psychotherapie“ en ga vervolgens naar de website van de Nederlandse Vereniging voor Psychotherapie (www.psychotherapie.nl), klik door naar vormen en lees de informatie bij psychodynamische therapie, de cognitieve gedragstherapie en de relatie- en gezinstherapie.

2.1 Geef de belangrijkste verschillen in werkwijze en aangrijpingspunt van de psychodynamische therapie, de cognitieve gedragstherapie en de relatie- en gezinstherapie.

ANTWOORD

Psychodynamische therapie: *gericht op inzicht en bewustwording van problemen en de ontwikkeling daarvan (verleden), indicatie met name laag zelfbeeld en relationele problemen, stelt hoge eisen van uithoudings-, abstraherings- en verbaliseringsvermogen van patiënt, beperkt toepassingsgebied.*

Cognitieve gedragstherapie: *kent op gedragsanalyse gebaseerde behandelingsdoelen, maakt gebruik van specifieke behandelingsmethoden die aangrijpen op de mechanismen die aan de klachten/problemen ten grondslag liggen. Gericht op actualiteit. Gestructureerd en actie gericht, hoge zelfwerkzaamheid van patiënt. Hoog evidence based gehalte, relatief kortdurend en brede toepasbaarheid.*

Relatie- en gezinstherapie: *wordt met name toegepast bij relationele problemen tussen partners en andere gezinsleden (netwerk), focus op sociaal systeem en interactiepatronen i.p.v. op individuele patiënt, ook aanvullend naast andere vormen van psychotherapie toegepast als gezinsleden op het instandhouden of veranderen van klachten van invloed zijn en/of beïnvloeding via de omgeving aangewezen is (bijv. kinderen).*

2.2 Licht deze verschillen in zowel werkwijze als aangrijpingspunt toe aan de hand van de volgende casus (een schema of tabel is daarbij zeer handzaam):

ANTWOORD

Psychodynamische therapie:

Accent op exploratie en inzicht in ontwikkeling van angst, ontwikkeling van relatie met ouders-partner- dochter, exploratie van afhankelijkheidsrelaties en hechting. Deze behandeling is hier niet aangewezen wat aangrijpingspunt betreft (paniek/hyperventilatie, vermijdingsgedrag, mogelijk instandhoudend gedrag partner) en staat tevens ver van hulpvraag.

Cognitieve gedragstherapie: *aangrijpen op lichamelijke component paniek (hyperventilatie provocatie, ademhalingsregulatie), uitdoven van aan situaties gekoppelde angst (exposure), herkennen en uitproberen/toetsen van angstigopropende cognities dmv gedragsexperimenten. preventie van vermijdingsgedrag, verkennen en veranderen van bekrachtigend gedrag van echtgenoot, gedragsanalyse van ander klachtgebieden „dochter en bureu“.*

Relatie- en gezinstherapie: *focus op systeem „patiënt, echtgenoot en dochter“; verkennen van relationele problemen. Niet in eerste instantie aangewezen staat ver van hulpvraag. Aan eind van cognitieve gedragstherapie een mogelijke optie om indien partner en dochter nog invloed op de klachten/problemen uitoefenen.*

CASUS

Mevr. E., 45 jaar, gehuwd, huisvrouw, een 16 jarige schoolgaande dochter, meldt zich met de klacht dat zij aanvallen van paniek heeft en het laatste halfjaar de straat niet meer op durft. Patiënte is een jaar geleden uit de Randstad naar Nijmegen verhuisd en bij u bekend. Ongeveer 7 maanden geleden volgde patiënte op advies van een familielid fysiotherapie voor hyperventilatie. Sindsdien heeft u haar niet meer op het spreekuur gezien. De lichamelijke klachten tijdens de aanvallen zijn vooral benauwdheid, duizeligheid, hartkloppingen en transpireren. Haar grote angst tijdens een aanval is flauw te vallen of een hartaanval te hebben. De aanvallen komen soms voor als zij alleen thuis is maar treden vooral op in straatsituaties met name als zij alleen is, bij vermoeidheid (slecht slapen) en opwinding (problemen met de bureu en puberende dochter). Zij piekert veel hoe het nu verder moet en waarom haar dit nu moet overkomen. Zij probeert de klachten zoveel mogelijk te vermijden door boodschappen te laten bezorgen, uitsluitend met haar partner kennissen of familie te bezoeken, overdag als afleiding de radio of tv aan te zetten en zich zoveel mogelijk met de huishouding bezig te houden. Gevraagd naar de relatie met haar partner zegt zij dat deze uitstekend is en dat deze alles voor haar over heeft. Zo belt hij haar zeker 3 keer per dag om te vragen hoe het met haar gaat. Zij zegt fysiotherapie niet meer te zien zitten en nu alle hoop op u gevestigd te hebben.

3. U bent van mening dat de patiënt uit bovenstaande casus mogelijk in aanmerking komt voor een klachtgerichte cognitief gedragstherapeutische aanpak. Een hoeksteen van deze benadering is een taxatie (gedragsanalyse) van de klachten en problemen. Bij een gedragsanalyse geeft men per hoofdklacht of probleem de centrale cognitieve, emotionele en handelings- of gedragscomponenten weer en de daarbij betrokken antecedente en consequente stimuli of situaties. Op deze wijze verkrijgt men inzicht in de aan de klachten en problemen ten grondslag liggende psychologische mechanismen en mogelijke aangrijpingspunten voor behandeling

3.1 Inventariseer eerst de bij de problemen betrokken cognitieve, emotionele en gedrags- of handelingscomponenten.

ANTWOORD

Cognitie: *angst flauw te vallen (verwachting)
piekeren: hoe het verder moet, waarom ik
ziektecognities: straatsituaties van invloed (externe controle)
attributies: vermoeidheid, opwinding; hartaanval te hebben*

Emotie: *angst, hulpeloosheid (waarom ik)*

Gedrag: *uiteenlopend vermijdingsgedrag (boodschappen laten bezorgen, met andere bezoeken afleggen)*

3.2 Vervolgens gaat u na hoe deze componenten elkaar beïnvloeden (zie ook hoofdstuk 3, uit de Reader „Communicatie in de medische praktijk“).

ANTWOORD

*Cognities (angst flauw vallen, piekeren, attributie hartaanval) versterken angst en vice versa.
Vermijdingsgedrag houdt angst in stand en angst lokt vermijdingsgedrag en piekeren uit.*

3.3 Tenslotte onderzoekt u bij de componenten emotie en gedrag de antecedenten (voorafgaande stimuli of situaties die de component uitlokken) en de consequenten (positieve en/of negatieve gevolgen). Geef bij elke component aan welke informatie u precies van uw patiënt wilt hebben en welke vragen u wilt stellen.

ANTWOORD

Antecedenten bij angst: lichamelijke conditie, lichamelijke sensaties, straatsituaties, problemen dochten/buren

Consequenten van angst: vermijdingsgedrag, geruststelling door partner

Antecedenten bij vermijdingsgedrag: anticipatie van en ervaren angst

Consequenten van vermijdingsgedrag: reductie angst (korte termijn), verlies zelfstandigheid

4. Bedenk een tweetal aannemelijke dagboeknotities die uw patiënte van haar probleemgedrag gemaakt zou kunnen hebben in het kader van een zelfregistratie opdracht.

ANTWOORD

Paniek (1-10)

Dag tijdstip

lichamelijke sensaties

waar

wat deed ik

wat dacht ik

Straatsituaties

Dag/tijdstip

waar

duur

wat dacht ik

spanning begin

spanning eind

Oefenen hyperventilatie provocatie

Dag/tijdstip

duur

spanning voor

spanning na

al/niet plastic zak

Enz

Maak een concreet en gefaseerd behandelingsplan voor een gedragstherapeutische aanpak van het probleemgedrag van uw patiënte op geleide van de informatie die 3.1, 3.2 en 3.3 hebben opgeleverd.

ANTWOORD

Behandelingsplan:

exposure straatsituaties en doorbreken vermijdingsgedrag,

uitproberen/toetsen van angstige gedachten

exposure hyperventilatie en relabeling

aanpak problemen dochter (indien uit taxatie dat wenselijk blijkt)

aanpak problemen burens (indien uit taxatie dat wenselijk blijkt)

relatie partner (indien uit taxatie dat wenselijk blijkt).

6. Negatieve automatische gedachten zijn gedachten die niet bij de feiten passen en gepaard gaan met negatieve emoties en gedragingen. In de behandelfase van cognitieve gedragstherapie worden de automatische gedachten die samengaan met negatieve emoties geïdentificeerd. Vervolgens wordt de patiënt aangemoedigd om deze gedachten kritisch te onderzoeken, of om door gedragsexperimenten te onderzoeken of deze gedachten kloppen of niet. Als er sprake is van regelmatig terugkerende automatische gedachten of een bepaald patroon, spreekt men van disfunctionele leefregels. Er zijn verschillende methoden om dergelijke disfunctionele leefregels nader te onderzoeken. Beantwoord de

vragen en bedenk een gedragsexperiment om een van de volgende disfunctionele leefregels uit te dagen (of neem eventueel een eigen disfunctionele leefregel).

- Ik moet de beste zijn
- Ik kan het niet alleen
- Ik moet het goed doen, anders vinden mensen mij niet belangrijk.
- Als mensen me niet aardig vinden, ben ik niet de moeite waard.
- Anderen moeten mij hetzelfde behandelen als ik hen.
- Patiënten moeten naar hun arts luisteren

6.1. Ga na wat welke emoties en reacties je hebt als je bovenstaande leefregels gelooft. Mogelijke subvragen (indien van toepassing):

- Brengt deze gedachte rust of stress in je leven?
- Waar en wanneer had je die gedachten voor het eerst?
- Hoe behandel je de ander wanneer je die gedachte gelooft? Wat zeg je? Hoe doe je? Hoe voelt dat? Tegen wie gaat deze gedachte in de aanval en hoe? Wat levert het op als je vasthoudt aan deze overtuiging?

ANTWOORD

Op geleide van de antwoorden van de studenten. Indien geen respons een van de voorbeeldgedachten a.d.h.v. de toetsvragen langslopen. Bijvoorbeeld: wat betekent het voor je visie op patiënten indien je de overtuiging hebt dat patiënten naar hun arts moeten luisteren? Bijvoorbeeld achterliggende gedachte: patiënten zijn niet zelfstandig of Ik weet wat goed is. Bovendien zul je in de toekomst vaak teleurgesteld raken

6.2. Wat zijn de voordelen en nadelen van bovenstaande leefregels?

- Wat levert het volgen van deze leefregel je op?
- Wat zijn de kosten of nadelen van deze leefregel?

Denk hierbij zowel aan de korte als lange termijn gevolgen.

Formuleer een alternatieve leefregel, die de voordelen zo veel mogelijk handhaaft, maar iets doet aan de nadelen.

Wat zou je anders doen als je de alternatieve leefregel volgt?

Noem een aantal concrete voorbeelden van dingen die je anders zou aanpakken.

Breng een aantal hiervan in de praktijk.