



Schizofrenie 2

P. Bol

In deze tweede en laatste aflevering over schizofrenie komen oorzaken en medicamenten in beeld. Waar de oorzaken nog maar geleidelijk bekend worden, kan nog geen scherp gerichte therapie bestaan. De huidige benadering bestaat uit het vrij grof onderdrukken van de werking van een aantal neurotransmitterstoffen in een groot deel van het brein. Daartoe staan vele middelen ter beschikking, met elk vervelende en soms gevaarlijke bijwerkingen. Zowel de ziekte als de medicatie is van belang wanneer de patiënten zich tandheelkundig laten behandelen. Tandartsen dienen dus op de hoogte te zijn van schizofrenie en de behandeling ervan.

BOL P. Schizofrenie 2. Ned Tijdschr Tandheelkd 2001; 108: 29-30.

Etiologie

Een van de mogelijke oorzaken van schizofrenie is plaatselijk zuurstofgebrek tijdens kritische fasen in de opbouw van het zenuwstelsel van de ongeborene (Carpenter en Buchanan, 1994; Reus, 1998). Hierdoor vindt een suboptimale vorming van allerlei hersenstructuren plaats. Enkele bevindingen bij obductie van schizofrene patiënten zijn: vergroting van de eerste twee (linker- en rechter-) en de derde hersenventrikels, te kleine structuren waaronder hippocampus en thalamus, en lage stofwisseling in onder andere de prefrontale cortex (de hersenschors vóór de sulcus frontalis). Op cellulair niveau zijn er afwijkingen in tal van weefsels. Dit alles zou duiden op een biologische oorzaak, die resulteert in waarnemings- en gedragsstoornissen. Er zijn waarschijnlijk ook genetische invloeden, maar de lokaliserings van de verantwoordelijke genen is nog niet rond (Bol, 2000).

De Amerikaanse onderzoekster Nancy Andreasen schrijft in een 'editorial' in 1999 dat er geen enkele specifieke focus voor de ziekte kan worden aangewezen (Andreasen, 1999). Zij postuleert dat schizofrenie het resultaat is van afwijkingen in de neurale verbindingen. Er zou een tekort aan verbindingen zijn en er zouden verkeerde 'bedradingspatronen' bestaan. Dit leidt tot afwijkingen in de neurale circuits en in fundamentele cognitieve mechanismen. Men vindt geen neuropathologische markers, zoals plaques en zenuwkwastjes bij de ziekte van Alzheimer (Bol, 1999a). En ondanks de oude naam 'dementia praecox' leidt schizofrenie niet tot dementie (Carpenter en Buchanan, 1994). Na verloop van tijd vindt er meestal een stabilisatie van het ziekteproces plaats (met ups en downs) en kan er zelfs verbetering optreden. Volledig herstel is voor de meesten echter niet weggelegd (Kane, 1996).

Andreasen vergelijkt de pathogenese met kanker. Die ontstaat niet door een enkele afwijking op het niveau van één basenpaar in het DNA. Er moet sprake zijn van 'multiple hits' voordat een cel devieert tot de kiem van een gezwel. Zij denkt dat er op het fundament van genetische predispositie wellicht meerdere exogene factoren moeten optreden om het ziektebeeld te bewerkstelligen. De ontwikkeling en de rijping van de neurale circuits voltrekt zich tussen het tweede trimester van de zwangerschap en de jonge volwassenheid, gedurende ongeveer 20 jaar dus. Dat klopt goed met de ziekteaanvang bij veel patiënten. Aangezien de meerder-

heid van de patiënten zich niet voortplant, postuleert zij het belang van exogene factoren. Wat zij niet vermeldt, is de waarschijnlijkheid van het steeds weer opduiken van mutaties, anders was de ziekte al uitgestorven of heel zeldzaam.

Een belangrijke hypothese over de oorzaak betreft de dopaminehuishouding (Carpenter en Buchanan, 1994; Reus, 1998). Bij toeval is ontdekt dat stoffen die de dopaminerge activiteit in het brein verminderen, een gunstige invloed op enkele symptomen van schizofrenie hebben, zoals op geprikkeldheid, angst en hallucinaties. Andersom, experimenteel verhoogde spiegels van dopamine (een neurotransmitterstof) lokken hallucinaties en dergelijke uit, zelfs bij geestelijk gezonden. Momenteel is echter nog niet bewezen dat schizofrenen een hoger niveau van dopaminerge transmitters hebben.

Medicamenteuze therapie

Toediening van farmaca aan patiënten met schizofrenie dient drie doelen: verbetering van de symptomen, voorkoming van recidief en herstel van de sociale en beroepsvaardigheden van de patiënt (Carpenter en Buchanan, 1994). Medicamenteuze therapie is niet in staat de schizofrenie op zichzelf te genezen; de oorzaken zijn immers nog onbekend (Kane, 1996; Reus, 1998). Wel kunnen de diverse complicaties als wanen, hallucinaties en denkstoornissen mediceenaal aangepakt worden. Blokkering van dopaminereceptoren in vooral het limbische systeem en in de basale ganglia lijkt daarbij de geëigende methode. Ook serotonineblokkade werkt (Andreasen, 1999). Dit doen de zogenoemde neuroleptische middelen (antipsychotische farmaca).

De oudere neuroleptica zoals chloorpromazine (Largactil[®]; alweer een halve eeuw oud), thioridazine en trifluoperazine zijn meer sederend en hebben ook een anticholinerge werking (zoals een droge mond); orthostatische hypotensie is een frequente bijwerking (Kane 1996; Reus, 1998; Wolffers, 2000). Ze zijn zogenoemde 'low potency drugs' en kunnen in hoge doseringen worden gegeven. Nieuwere en sterkere neuroleptica zijn 'high potency drugs' en worden in lage doseringen gegeven. Hiertoe behoren haloperidol (Haldol[®]), flufenazine, perfenazine en tiotixeen; deze zijn weer riskanter voor het uitlokken van effecten in het extrapyramidale systeem. Dit zijn verschijnselen zoals we die kennen bij de ziekte van Parkinson: tremor, stijfheid, bewe-

Samenvatting

Trefwoorden:

- Psychiatrie
- Schizofrenie

Datum van acceptatie: 7 december 2000.

Adres:

Dr. P. Bol,
arts-epidemioloog
Faculteit Civiele Techniek
en Geowetenschappen
TU Delft
Postbus 5048
2600 GA Delft

gingsarmoede, spraakstoornis, moeilijk op gang komen en moeilijk stoppen met bijvoorbeeld lopen (Bol, 1999b). Men kan overwegen om tegen deze bijwerking anti-parkinsonmiddelen te geven, maar zinniger lijkt de dosis te verlagen of een ander middel te proberen. In vele vergelijkende onderzoeken is gebleken dat er geen duidelijke verschillen zijn in de bruikbaarheid en de effecten van de hierboven genoemde farmaca. Dat biedt de mogelijkheid om voor de individuele patiënt het middel te kiezen met voor hem of haar de minste bijwerkingen.

Een meer specifiek middel is clozapine (Leponex®); naast blokkade van dopamine- en serotoninereceptoren blokkeert het ook muscarine- en adrenalinereceptoren (twee andere neurotransmitterstoffen). Het kan echter verstoring van het bloedbeeld (agranulocytose) geven bij 1% van de patiënten (zie verder) en insulden bij 10% (Kane, 1996; Reus, 1998). De eerste 3 maanden moet wekelijks het witte bloedbeeld worden gecontroleerd. Clozapine is geschikt voor patiënten die resistent tegen de oudere middelen zijn (geworden); het is dus niet het middel van eerste keuze. In Nederland gebruiken maar een paar honderd mensen het (Wolffers, 2000). Risperidon (Risperidal®) blokkeert dopamine- en serotoninereceptoren. Clozapine en risperidon zijn overigens nog pas beperkte tijd onderwerp van klinisch onderzoek en 'post marketing surveillance' geweest. Bijvoorbeeld ten aanzien van een mogelijke bijwerking als parkinsonisme is er pas na langere tijd uitspraak te doen (Kane, 1996). Heel gevaarlijk, maar ook erg zeldzaam is het maligne antipsychoticasyndroom, dat overigens ook door de oudere middelen kan worden veroorzaakt (Wolffers, 2000). Het wordt vooral gezien bij jonge mannelijke gebruikers bij extreme vermoeidheid en uitdroging. Hun spieren worden plankhard en de bloeddruk schiet omhoog. De letaliteit is hoog.

De neuroleptische antipsychotica werken bij ongeveer 70% van de nieuwe patiënten (Reus, 1998). Binnen uren tot dagen kan verbetering optreden, maar volledig herstel kan anderhalve tot twee maanden duren. Bij juiste dosering kan met een PET-scan aangetoond worden dat 70-90% van de dopaminereceptoren geblokkeerd zijn (Kane, 1996). Bij een eerste toepassing van een antipsychoticum moet na 2-3 weken het resultaat worden geëvalueerd en de bloedspiegel vastgesteld. Bij een te lage spiegel moet onderzocht worden of de patiënt wel trouw slikt. Is dat het geval, dan moet de dosering zo aangepast worden dat de spiegel in de therapeutische breedte komt. Bij de keuze is veel afhankelijk van de bijwerkingen. Na verloop van tijd kan de dosis geleidelijk verminderd worden. Volledige staking leidt echter in 60% van de gevallen binnen een half jaar tot een recidief; driekwart van de patiënten zal een recidief krijgen binnen één tot anderhalf jaar na het staken van de neuroleptica (Kane, 1996).

Wat is wijsheid? Moet iemand zijn leven lang deze middelen gebruiken, met hun bijwerkingen? Wie twee of meer psychotische perioden heeft meegemaakt zal ten minste vijf jaar behandeld moeten worden; sommigen denken inderdaad aan levenslang (Kane, 1996). In de VS doet men veel onderzoek naar lage doseringen in een streven naar minimale belasting en bijwerkingen. Daar staat een zekere risicoverhoging tegenover, af en toe zal iemand

ontsporen die dat onder hogere doseringen niet had gedaan. Maar voor de grote groep van schizofrene patiënten als geheel betekent het een forse reductie van de belasting door de medicatie. Het wachten blijft uiteraard op een goede definiëring van ziekte en oorzaken, waarna hopelijk farmaceutisch maatwerk kan worden geleverd. Maar wie weet, zal de oplossing uit een heel andere hoek komen en zullen operaties of laserstraal van belang worden.

Relevantie voor de tandarts

De Amerikaanse tandarts en arts Robert Chuong schreef vorig jaar een overzicht van schizofrenie en gaf drie overwegingen waarom tandartsen van het ziektebeeld op de hoogte moeten zijn (Chuong, 1999). Ten eerste dienen ze te weten waarover het gaat indien een patiënt met een dergelijke diagnose naar hen verwezen wordt. Ten tweede moeten ze de gevaren kennen van vasoconstrictieve stoffen bij lokale anesthesie. En ten derde zullen ze vaak afwijkingen moeten behandelen die een bijwerking zijn van tegen de schizofrenie gerichte geneesmiddelen.

Zo zal men terughoudend moeten zijn met epinefrine en atropine. In combinatie met sommige neuroleptische middelen kan de eerste stof ernstige hypertensie geven en de tweede een versterkt anticholinerg effect. Neuroleptica kunnen ook spasmen van de spieren in het mondgebied en van de kauwspieren uitlokken en afwijkingen geven in het bloedbeeld, zoals een te laag plaatjes- en witte cellengehalte (waaronder een tekort aan granulocyten: dat is een bijwerking van clozapine!). Zulke hematologische problemen kunnen aanleiding zijn tot verhoogde bloedingskans tijdens chirurgische ingrepen, tot ulcera en tot recidiverende orale candidiasis.

Neuroleptica geven vaak een droge mond en kunnen soms slikbezwaren veroorzaken. Verder hebben enkele een duidelijk dempend effect op het centraal zenuwstelsel; daarom moet de tandarts oppassen met sedativa zoals de benzodiazepinen. En 'last but not least': menig schizofrene patiënt zal erg angstig worden bij een tandheelkundige behandeling. Het hele ritueel kan magisch en vreeswekkend voor hem zijn. Goed overleg met huisarts en specialist kan gewenst zijn.

Literatuur

- ANDREASEN NC. Understanding the causes of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 645-647.
- BOL P. Ziekte van Alzheimer 1. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1999a; 106: 62-63.
- BOL P. De ziekte van Parkinson. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1999b; 106: 147-148.
- BOL P. Schizofrenie 1. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2000; 107: 525-526.
- CARPENTER WT, BUCHANAN RW. Medical progress: schizophrenia. *N Engl J Med* 1994; 330: 681-690.
- CHUONG R. Medical management update; schizophrenia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 526-528.
- KANE JM. Drug therapy: schizophrenia. *New Engl J Med* 1996; 334: 34-41.
- REUS VI. Schizophrenia. In: Fauci AS, Isselbacher K, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1998: 2499-2501.
- OLFFERS I. Medicijnen 2000-2001. CD-Rom Natuur&Techniek. Amsterdam: Contact, 2000.