

Een jongeman met schizofrenie en brugadasyndroom

S. Goossen, E. Campforts

Samenvatting We zagen een 34-jarige man met diagnose van schizofrenie en brugadasyndroom (BrS). In de literatuur vonden we aanwijzingen dat defecten aan ionkanalen mogelijk een gemeenschappelijk pathofysiologisch mechanisme vormen bij zowel BrS als schizofrenie. Bewustwording van het verband met BrS kan de cardiale beoordeling en cardiale mortaliteit bij patiënten met schizofrenie verbeteren, terwijl de defecten aan ionkanalen een interessant gebied lijken voor toekomstig onderzoek naar farmacotherapeutische mogelijkheden.

Patiënten met schizofrenie hebben een verminderde levensverwachting en een hogere incidentie van plotse hartdood in vergelijking met de algemene bevolking. Wij beschrijven een patiënt met een combinatie van schizofrenie en brugadasyndroom en we onderzochten de literatuur om tot een optimale behandelstrategie te komen.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 34-jarige man, werd opgenomen op een afdeling voor verslaafdenzorg wegens een stoornis in het gebruik van cannabis en van alcohol. Onderliggend aan het middelengebruik was er een sombere, prikkelbare stemming en een depressief klachtenpatroon met anergie, anhedonie, sterk verminderde eetlust en onderbroken slaappatroon. De patiënt kwam overdag niet tot activiteit, er was een omkering van dag-nachtritme en zelfzorg was sterk verminderd.

Psychiatrische symptomen

Patiënt had een psychiatrische voorgeschiedenis van stoornis in het gebruik van cocaïne, amfetamines en cannabis en een psychotische stoornis met auditieve en visuele hallucinaties, waarvoor hij eerder reeds in opname was.

Uit testonderzoek via zelfrapportage en observationele gegevens bleek dat er geen acute symptomen waren van psychotische ervaringen. Er was echter wel een duidelijke psychotische kwetsbaarheid aanwezig die zich tot nu toe voornamelijk vertaalde in paranoïde preoccupatie rond moeilijkheden bij verbouwingen, achterdocht naar de burens en achterdocht over de echtelijke trouw van zijn partner. Patiënt gaf aan soms weinig realiteits-

betrokken te zijn en dit reeds sinds jonge leeftijd, niet gelinkt aan druggebruik.

In contact merkten we verminderde emotionele expressie en apathie, bijvoorbeeld wanneer het ging over zijn kinderen. Hij leek weinig voeling te hebben met hun lijdensdruk en reageerde hier slechts minimaal op. Eveneens was er weinig wederkerigheid of initiatiefname in contact. Patiënt was eerder sociaal teruggetrokken, gaf aan liefst alleen te zijn en had weinig netwerk.

Volgens de moeder van patiënt, bij wie wij een uitgebreide ontwikkelingsanamnese konden afnemen, was er een duidelijke breuk in de ontwikkeling rond de start van de adolescentie. In de familieanamnese waren er aan moeders kant depressieve klachten bij de overgrootvader, die suicide pleegde, bipolariteit bij de grootmoeder met manisch-psychotische episodes en een postnatale depressie en tot slot alcoholgebruikstoornis en depressie bij een oom. Langs paternale zijde hebben we geen rechtstreekse anamnestiche informatie, maar volgens de moeder van patiënt zouden er eveneens psychotische kwetsbaarheid en kwetsbaarheid voor angst- en stemmingsproblematiek aanwezig zijn.

Gezien de cognitieve (aandachts- en executieve functies en zwak schools functioneren), gedragsmatige (agressieve episodes, sociaal terugtrekgedrag en initiatiefverlies) en emotionele disfuncties (inadequaat affect, verminderde emotionele expressie en verstoorde stemming) in combinatie met de aanwezigheid van paranoïde preoccupaties (wanen) besloten we tot de diagnose schizofrenie (DSM-5 295.90).

Brugadasyndroom

In 2014 werd bij patiënt het brugadasyndroom (BrS) vastgesteld na screening wegens paternale familiale belasting, hoewel patiënt nooit cardiale symptomen

AUTEURS

Sanne Goossen, arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater, Gent.

Edward Campforts, hoogleraar Kinder- en jeugdpsychiatrie, diensthoofd PAiKa, UZ Brussel.

Correspondentieadres

Sanne Goossen, UZ Brussel, dienst PAiKa, Laarbeeklaan 101, 1090 Jette, België.

E-mail: Ennas78@hotmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-4-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(6):469-473

vertoonde. Op een electrocardiogram (ecg) in rust werd het type 2-ecg-patroon vastgesteld. Bij een ajmaline-provocatietest traden er duidelijke electrocardiografische veranderingen op, passend bij het type 1-ecg-patroon, diagnostisch voor BrS.

Wij hadden geen gegevens over een eventuele SNC5A-genmutatie bij vader, noch bij patiënt. Indien deze mutatie zou voorkomen langs vaders kant, zou er een erfelijke aanleg voor BrS zijn. Mogelijk werden de twee aandoeningen, schizofrenie en BrS, los van elkaar overgeërfd.

BESPREKING

Door middel van een beknopt literatuuronderzoek onderzoeken we de link tussen BrS en schizofrenie, en de relevantie hiervan voor de klinische praktijk.

Schizofrenie en cardiovasculair risicoprofiel

Mensen met schizofrenie hebben een levensverwachting die 15-25 jaar lager ligt dan gemiddeld en cardiovasculaire aandoeningen zijn bij 30-50% van de patiënten met schizofrenie de oorzaken van overlijden. Tot 11% van de overlijdens wordt toegeschreven aan hartritmestoornissen, wat 2 tot 4 keer zo hoog is als bij de normale populatie (Vohra 2020). Factoren eigen aan schizofrenie zoals een ongezonde levensstijl en metabole effecten van medicatie worden vaak beschreven als belangrijke oorzaken van het hogere cardiale risico (Correll e.a. 2015; Taipale e.a. 2020).

Een klassieke risicofactor voor een plots cardiaal overlijden wordt gevormd door farmaca (in therapeutische dosering en als overdosis) en drugs die een effect hebben op het hartritme, zichtbaar op ecg door een verlenging van het QT-interval. Een verlenging van het QT-interval op het ecg geeft een verhoogd risico op potentieel levensbedreigende ventriculaire tachyarritmieën (te weten *torsade de pointes* (TdP), ventrikelfibrillatie (VFib)

en plotse hartdood). Er bestaat een duidelijk verband tussen QT-verlenging en TdP, maar dit verband is niet lineair en niet eenduidig (Beach e.a. 2013).

Ook sommige antipsychotica kunnen QT-verlenging veroorzaken. Er werd een duidelijke heterogeniteit gevonden tussen de verschillende geneesmiddelen met het hoogste risico voor clozapine, haloperidol, risperidon en thioridazine. Een aanzienlijk aantal dodelijke gevallen gerelateerd aan deze geneesmiddelen werd gerapporteerd (zie: <https://crediblemeds.org/>; Salvo e.a. 2016; Vohra 2020).

Er blijft echter onvoldoende rechtstreeks bewijs dat klinisch voorgeschreven antipsychotica de hoofdoorzaak vormen van het verhoogde risico op plotse hartdood en er zijn aanwijzingen dat antipsychoticagebruik juist kan leiden tot een lagere mortaliteit (Beach e.a. 2013; Correll e.a. 2015; Salvo e.a. 2016; Vermeulen e.a. 2017; Vohra 2020). Adequate antipsychotische behandeling kan een netto gunstig effect hebben op het verbeteren van het algemeen welzijn en het sociaal functioneren en dit compenseert wellicht voor de mogelijke cardiometabole en cardioritmische risico's (Taipale e.a. 2020).

De aanwezigheid van BrS bij de besproken patiënt werpt licht op een ander mechanisme dat de verhoogde frequentie van plots cardiaal overlijden bij schizofrenie voor een deel kan verklaren.

Brugadasyndroom

Het BrS is een erfelijke aandoening waarbij de elektrische activiteit van het hart verstoord is. Dit kan leiden tot verschillende ritmestoornissen met mogelijk letale gevolgen. *Symptomen* zijn palpitaties, vertigo en bewustzijnsverlies. BrS treedt doorgaans vaker op bij mannen, vooral rond de leeftijd van 40 jaar.

Het klassieke BrS type 1-ecg vormt de hoeksteen van *BrS-diagnose*. Dit ecg wordt gekenmerkt door een verhoogde *coved*-type ST-segmentstijging (van ≥ 2 mm) in 1 of meerdere afleidingen in de rechter precordiale afleidingen V1 of V2 gepositioneerd in de 2e, 3e of 4e inter-

costale ruimte. Dit noemt men dan het type 1-ecg-patroon. Er is ook een type 2- en type 3-ecg-patroon (mogelijk BrS). Dit heeft een zadelvormige ST-segment-configuratie waarbij de ST-elevatie (≥ 2 mm voor type 2 en < 2 mm voor type 3) daalt tot de basislijn en dan overgaat in een positieve of bifasische T-top. Na injectie met medicijnen (natriumkanaalblockers zoals ajmaline, flecaïnide of procaïnamide) bij het type 2-patroon kan het karakteristieke ecg-type 1-patroon worden ontmaskerd (Sieira e.a. 2016; Sieira & Brugada 2017).

BrS is in 20% van de gevallen de oorzaak van plotse hartoedood bij mensen met een structureel normaal hart. De prevalentie van BrS varieert van 1 op 2000 tot 1 op 5000 (Coppola e.a. 2019).

Bij de pathogenese van BrS spelen de disfunctie van ionkanalen in het hart een belangrijke rol. Tot dusver zijn er 22 genmutaties geïdentificeerd die subunits van verschillende ionkanalen coderen (natrium, kalium en calcium), waarvan de meeste effect hebben op het SCN5A-gen dat codeert voor het cardiale natriumkanaal (Coppola e.a. 2019; Sieira e.a. 2016; Sieira & Brugada 2017; Sutterland e.a. 2019).

Implanteerbare cardioverterdefibrillators (ICD's) zijn momenteel de meest geaccepteerde therapie om risicopatiënten te beschermen, vooral bij patiënten met een hoog risico. Kinidine is effectief gebleken als alternatief voor ICD, zelfs bij hoogrisicopatiënten.

Ionkanalen

Ionkanalen zijn transmembraaneiwitten die zorgen voor het transport van ionen door een celmembraan. Zo bepalen ze mee het spanningspotentiaal over celmembranen door de actieve stroom van ionen tussen de intracellulaire en de extracellulaire omgevingen te regelen. Ionkanalen spelen een cruciale rol in diverse processen zoals zenuw- en spierontspanning, cognitie, regulering van de bloeddruk en celproliferatie (Bagal e.a. 2013). Uit de literatuur leren we dat ionkanalen een plaats hebben in de zoektocht naar de mogelijke pathofysiologische mechanismen achter de aandoening schizofrenie.

Bij patiënten met schizofrenie is vooral een afwijkende calciumwerking gemeten, zowel in genoombrede associatiestudies (GWAS), waarbij verschillende genen werden geïdentificeerd die betrokken zijn bij spanningsafhankelijke calciumkanalen, als in een studie over postmortale genexpressie in hersenweefsel (Hertzberg e.a. 2015; Ripke e.a. 2013). Een van de meest consistente en robuuste genetische bevindingen van de GWAS en meta-analyses van GWAS zijn associaties van single-nucleotidepolymorfismen (SNP's) in de $\alpha 1$ -subeenheid (CACNA1C) van het spanningsafhankelijke L-type- Ca^{2+} -kanaal (LTCC) Cav1.2 met schizofrenie.

Verder bewijs komt vanuit klinische onderzoeken, waarin het primair ziektegerelateerde CACNA1C-risico-allel, rs1006737, geassocieerd bleek met variaties in de menselijke hersenfunctie en -structuur bij patiënten, maar ook bij proefpersonen uit de algemene bevolking

(Askland e.a. 2012; Sullivan e.a. 2012; Imbrici e.a. 2013; Dedic e.a. 2018).

Andere genetische data duiden op de betrokkenheid van deze ionkanalen bij verschillende andere psychiatrische aandoeningen. Verschillende studies naar het effect van de modulatie van calciumionkanalen geven aan dat atypische CACNA1C-expressie vóór de volwassenheid de ontwikkeling van de hersenen beïnvloedt en kan leiden tot verminderde cognitieve capaciteiten, een verstoring van de synaptische plasticiteit, een vermindering van de sociale vaardigheden, hyperactiviteit en verhoogde angstgevoelens (Dao e.a. 2010; Jeon e.a. 2010; Lee e.a. 2016; Dedic e.a. 2018; Sutterland e.a. 2019).

In dit licht werd de klinische waarde van calciumkanaalremmers bij psychische aandoeningen in overweging genomen nadat experimentele resultaten die een verhoogde expressie van het CACNA1C-transcript en/of een toename van de calciumkanaalactiviteit bij sommige psychiatrische aandoeningen toonden. Gemotiveerd door genetische associatiegegevens die betrokkenheid van L-typecalciumkanalen impliceren bij het risico van bipolaire stoornissen probeerden Ostacher e.a. (2014) de verdraagbaarheid, veiligheid en werkzaamheid van isradipine in de adjuvante behandeling van bipolaire depressie te schatten bij 12 patiënten. Deze preliminaire studie levert voorzichtig bewijs van een potentieel therapeutisch voordeel in termen van vermindering van depressieve symptomen. Deze auteurs concluderen dat isradipine nader onderzoek verdient voor de behandeling van bipolaire depressie (Ostacher e.a. 2014). Opmerkelijk is dat mutaties in genen die coderen voor $\alpha 1$ - en $\beta 2b$ -subeenheden van het cardiale Ca^{2+} -kanaal van het L-type (resp. CACNA1c en CACNB2b) eveneens zijn beschreven bij het BrS (Sutterland e.a. 2019).

Prevalentie van BrS bij schizofrenie

In drie gevalbeschrijvingen identificeerde men het vóórkomen van BrS-ecg-type I-patronen bij patiënten met schizofrenie, na toediening van antipsychotica (tweemaal beschreven met clozapine, éénmaal met risperidon 4 mg/dag). Stopzetten van de medicatie zorgde voor verdwijnen van het abnormale ecg-patroon (Chong & Eversheim 2015; Sawyer e.a. 2017; Laboudi e.a. 2018). Uit deze beschrijvingen komen twee onzekerheden naar voren. Ten eerste blijft het de vraag of antipsychotica van de tweede generatie een BrS-ecg-patroon induceren of het BrS zelf ontmaskeren. Ten tweede is het mechanisme waarmee clozapine en risperidon een dergelijk effect kunnen veroorzaken, onbekend.

Nederlandse onderzoekers stelden een verhoogde prevalentie van verdachte BrS-ecg's vast bij een groep van 275 patiënten met chronische schizofrenie in vergelijking met twee controlegroepen (respectievelijk 11,6% vs. 1,1 en 2,4%) (Blom e.a. 2014). Dat ondersteunt de hypothese van een gemeenschappelijk pathofysiologisch mechanisme dat zowel optreedt bij BrS als bij schizofrenie. Echter, bij patiënten met chronische schizofrenie is er, zoals we beschreven, sowieso al meer (cardiovas-

culaire) comorbiditeit, waardoor de validiteit van die bevindingen toch enigszins in het gedrang komt (Sutterland e.a. 2019).

Sutterland e.a. zetten een nieuwe studie op waarbij zij patiënten includeerden met recent begonnen schizofrenie. Door het vergelijken van verdachte BrS-ecg's van patiënten met beginnende schizofrenie met die van controlegroepen is er minder bias door (cardiovasculaire) comorbiditeit omdat het dan gaat om een relatief jonge patiëntengroep (Sutterland e.a. 2019). Bij deze recentere studie vertoonden patiënten (n = 388) significant vaker een verdacht BrS-ecg dan controlepersonen (n = 844): 8,5% vs. 1,5% (p > 0,001). Bovendien blijkt uit bijkomende analyse dat de patiënten met een verdacht BrS-ecg zich niet onderscheiden van patiënten met een niet-verdacht BrS-ecg wat betreft metabole factoren, cannabismisbruik en medicatiegebruik (bijv. depolarisatie remmers). Belangrijk om op te merken is dat het hier voornamelijk gaat over de prevalentie van verdachte BrS-ecg's. Er waren binnen deze studie maar 3 patiënten die type I hebben, alle andere gevallen betroffen type II of III, waarvan de frequentie van vóórkomen in de algemene bevolking niet goed vastgelegd is en waarvan het ecg-patroon minder specifiek is.

CONCLUSIE

Patiënten met schizofrenie hebben een verminderde levensverwachting en een hogere incidentie van plotse hartdood in vergelijking met de algemene bevolking. Vanuit dit beknopt literatuuronderzoek zijn er twee zaken die belangrijk lijken.

Ten eerste vormt de betrokkenheid van ionkanalen bij verschillende psychiatrische aandoeningen een interessant terrein voor verder onderzoek om de genetica en fysiologie van psychiatrische stoornissen verder te ontrafelen en verder onderzoek naar farmacotherapeutische mogelijkheden (deze kanalen zijn al een target geworden voor de behandeling van een reeks hart- en vaatziekten en neurologische aandoeningen).

Ten tweede benadrukken we ook het klinisch belang van de verhoogde mortaliteit bij patiënten met ernstige psychische aandoeningen en de mogelijke link met de onderliggende hartritmestoornis BrS. In hoeverre deze verhoogde incidentie van het brugadapatroon bijdraagt aan een verhoogde mortaliteit is onzeker, maar wij willen met dit artikel het belang benadrukken van uitgebreide exploratie van symptomen zoals vertigo, syncope en palpities.

Er is behoefte aan een grondige cardiovasculaire screening bij patiënten met psychotische stoornis. Deze screening kan bijvoorbeeld een ecg zijn vóór en tijdens het beginnen met antipsychotica. Interventies moeten worden afgestemd op elke patiënt, rekening houdend met comorbiditeit en huidige medicatieregimes. Bij het opstarten van antipsychotische medicatie raden we ook aan om de website <https://www.brugadadrugs.org> te

raadplegen. Hier vindt u een uitgebreide lijst van geneesmiddelen, gestratificeerd naar de waarschijnlijkheid van BrS-ecg-patrooninductie of -ontmaskering.

LITERATUUR

- Askland K, Read C, O'Connell C, Moore JH. Ion channels and schizophrenia: a gene set-based analytic approach to GWAS data for biological hypothesis testing. *Hum Genet* 2012; 131: 373-91.
- Bagal SK, Brown AD, Cox PJ, Omoto K, Owen RM, Pryde DC, e.a. Ion channels as therapeutic targets: a drug discovery perspective. *J Med Chem* 2013; 56: 593-624.
- Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013; 54: 1-13.
- Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A, Penninx BW, Nijpels G, Stehouwer CD, Dekker JM, Tan HL. Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 384-91.
- Chong JH, Eversheim F. Clozapine-induced reversible Brugada Syndrome. *GSTF J Adv Med Med Res* 2015; 1(3): 18-20.
- Coppola G, Corrado E, Curnis A, Maglia G, Oriente D, Mignano A, e.a. Update on Brugada Syndrome 2019. *Curr Probl Cardiol* 2021; 46(3).
- Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015; 14: 119-36.
- Dao DT, Mahon PB, Cai X, Kovacsics CE, Blackwell RA, Arad M, e.a.; Bipolar Genome Study (BiGS) Consortium. Mood disorder susceptibility gene CACNA1C modifies mood-related behaviors in mice and interacts with sex to influence behavior in mice and diagnosis in humans. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 801-10.
- Dedic N, Pöhlmann ML, Richter JS, Mehta D, Czamara D, Metzger MW, e.a. Cross-disorder risk gene CACNA1C differentially modulates susceptibility to psychiatric disorders during development and adulthood. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 533-43.
- Hertzberg L, Katsel P, Roussos P, Haroutunian V, Domany E. Integration of gene expression and GWAS results supports involvement of calcium signaling in schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 164: 92-9.
- Imbrici P, Camerino DC, Tricarico D. Major channels involved in neuropsychiatric disorders and therapeutic perspectives. *Front Genet* 2013; 4: 76.
- Jeon D, Kim S, Chetana M, Jo D, Ruley HE, Lin SY, e.a. Observational fear learning involves affective pain system and Cav1.2 Ca2+ channels in ACC. *Nat Neurosci* 2010; 13: 482-8.
- Laboudi F, Slimani G, Gourani ME, Ouanass A. Neuroleptic-induced Brugada syndrome - A case report. *Integr J Med Sci* 2018; Feb 3; 5. <https://mbmj.org/index.php/ijms/article/view/92>.
- Lee AS, De Jesús-Cortés H, Kabir ZD, Knobbe W, Orr M, Burgdorf C, e.a. The neuropsychiatric disease-associated gene *cacna1c* mediates survival of young hippocampal neurons. *eNeuro* 2016; 3(2): ENEURO.0006-16.2016.
- Ostacher MJ, Iosifescu DV, Hay A, Blumenthal SR, Sklar P, Perlis RH. Pilot investigation of isradipine in the treatment of bipolar depression motivated by genome-wide association. *Bipolar Disord* 2014; 16: 199-203.
- Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, e.a. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013; 45: 1150-9.
- Salvo F, Pariente A, Shakir S, Robinson P, Arnaud M, Thomas S, Raschi E, Fourier-Réglat A, Moore N, Sturkenboom M, Hazell On Behalf Of Investigators Of The Aritmo Consortium L; Investigators of the ARITMO Consortium. Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99: 306-14.
- Sawyer M, Goodison G, Smith L, Peereboom V, Dauber K, Siskind D. Brugada pattern associated with clozapine initiation in a man with schizophrenia. *Intern Med J* 2017; 47: 831-3.

- Sieira J, Brugada P. The definition of the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2017; 38: 3029-34.
- Sieira J, Dendramis G, Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 744-56.
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 537-51.
- Sutterland AL, Blom MT, Ladee K, Lubbers JJM, Cohen D, de Haan L, e.a. Increased prevalence of ECG suspicious for Brugada syndrome in recent onset schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2019; 210: 59-65.
- Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2020; 19: 61-8.
- Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P, Numminen E, van Tricht M, de Haan L. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017; 47: 2217-28.
- Vohra J. Sudden Cardiac Death in Schizophrenia: A Review. *Heart Lung Circ* 2020; 29: 1427-32.

SUMMARY

A young man with schizophrenia and Brugada syndrome

S. Goossen, E. Campforts

We treated a 34-year-old male patient with a diagnosis of both schizophrenia and Brugada syndrome (BrS). In the literature we found clues for ion channel defects as a possible common pathophysiological mechanism in these disorders. Awareness of the link with BrS can improve cardiac assessment and cardiac mortality in patients with schizophrenia, whereas the ion channel defects provide an interesting area for future research into pharmacotherapeutic possibilities.