

Genetische achtergrond voor hyperprolactinemie bij antipsychotica-gebruik

Antipsychotica kunnen onder meer seksuele disfunctie, amenorroe en galactorroe als bijwerkingen geven. Deze bijwerkingen zijn mogelijk een gevolg van hyperprolactinemie. Deze hyperprolactinemie wordt veroorzaakt door blokkade van de dopaminereceptoren in het tubero-infundibulaire systeem. De mate van deze hyperprolactinemie wordt grotendeels bepaald door de affiniteit van het antipsychoticum voor de dopamine-D₂-receptor. Polymorfismen in het gen dat codeert voor deze receptor kunnen dus van belang zijn. Young e.a. (2004) onderzochten bij patiënten die antipsychotica gebruikten of het A₁/A₂-polymorfisme van het dopamine-D₂-receptorgen van invloed was op de prolactinespiegel. Omdat ook de bindingsaffiniteit voor de D₂-receptor van de antipsychotica van invloed is op de prolactinespiegel verdeelden zij de groep op basis van het gebruik van clozapine, olanzapine, klassieke antipsychotica of risperidon.

In dit patiënt-controle-onderzoek werden 144 blanke patiënten geïncludeerd met een DSM-IV-diagnose schizofrenie, die ten minste 1 maand dezelfde antipsychoticumdosering kregen. Bij hen werden de prolactinespiegel en het A₁/A₂-polymorfisme van de DRD₂-dopaminereceptor bepaald.

Het bleek dat de aanwezigheid van het A₁-allel significant correleerde met een hogere prolactinespiegel. De verklaring hiervoor zou zijn dat het A₁-allel leidt tot een minder stabiel mRNA, en dus tot een lagere densiteit van D₂-receptoren, waardoor er relatief meer receptoren gebonden zijn. Dit heeft tot gevolg dat er minder ongebonden receptoren zijn, waardoor er minder mogelijkheid is om de afgifte van prolactine te remmen.

Clozapine gaf gemiddeld de laagste prolactinespiegel en de prolactinespiegel werd steeds hoger bij respectievelijk olanzapine, klassieke antipsychotica en risperidon. Dit komt overeen met de

bindingsaffiniteit voor de D₂-receptor van de respectievelijke middelen. Van klinisch belang is verder dat patiënten met het A₁-allel de 70% D₂-bezetting die voor de antipsychotische werking nodig is al bij een lagere dosering antipsychoticum bereikten.

De hyperprolactinemie zou de eerdergenoemde verschijnselen geven. Dit is echter niet gemeten bij de patiënten, zodat het klinische belang van de bevindingen onduidelijk blijft. Bovendien blijft in de genetische varianten bij zowel clozapine als olanzapine de prolactinespiegel onder de normwaarde voor de hyperprolactinemie. Dit in tegenstelling tot risperidon, dat in beide genetische varianten prolactinespiegels geeft die ver boven de normwaarde liggen.

Toekomstig genetisch onderzoek zou dus niet uitsluitend moeten kijken naar prolactinespiegels maar ook naar andere (zoals seksuele) bijwerkingen, omdat het verband niet eenduidig is. De klinische consequenties zijn immers ook direct gerelateerd aan de last die de patiënt heeft van de (seksuele) bijwerkingen.

LITERATUUR

Young, R.M., Lawford, B.R., Barnes, M., e.a. (2004). Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD₂*A₁ allele. *British Journal of Psychiatry*, 185, 147-151.

M.S.H. MOS, arts in opleiding tot psychiater

P.N. VAN HARTEN, psychiater

Een klinisch-wetenschappelijke persoonlijkheidsdiagnostiek

Persoonlijkheidsdiagnostiek met de DSM IV geeft onvolledige en non-specifieke beschrijvingen van de patiënt. Deze categorale benadering kan gemakkelijk leiden tot onbetrouwbare en atheoretische persoonlijkheidsdiagnostiek met bedenkelijke geschiktheid voor wetenschappelijk onderzoek. Shedler & Westen (2004) stelden zich daarom

de vraag of clinici persoonlijkheidsstoornissen anders conceptualiseren dan in de DSM-IV gebeurt, en welke kenmerken het beste een persoonlijkheidsstoornis omschrijven. Ze onderzochten dit met hun *Shedler-Westen Assessment Procedure* (SWAP-200), waarin de clinicus een patiënt beoordeelt door tweehonderd uitspraken te rangschikken in acht gradaties van toepasselijkheid (Q-sort methode).

Daartoe werd aan 797 ervaren psychiaters en klinisch psychologen gevraagd de SWAP-200-uitspraken te rangschikken van ofwel een reële patiënt met een eerder vastgestelde DSM-IV-persoonlijkheidsstoornis ($n = 530$), ofwel een hypothetische patiënt met een persoonlijkheidsstoornis in zijn puurste vorm, het klinische prototype ($n = 267$). Zo werden bij elk van de 10 DSM-IV-persoonlijkheidsstoornissen gemiddeld 36 reële en 18 hypothetische patiënten beschreven, waarmee composietbeschrijvingen en prototypische beschrijvingen werden gegenereerd. De interne consistentie van deze beschrijvingen was uitstekend ($\alpha > 0,90$).

Binnen elk DSM-IV-cluster leverden de 8 meest karakteristieke uitspraken per persoonlijkheidsstoornis een beperkte differentiatie op. Bij uitbreiding tot 15-20 uitspraken verbeterde de differentiatie, waarbij echter overlap bleef bestaan tussen: de schizoïde en de schizotypische persoonlijkheidsstoornis; de borderline en de theatrale persoonlijkheidsstoornis; en de ontwijkende en de afhankelijke persoonlijkheidsstoornis. De meest karakteristieke uitspraken waren meestal beschrijvingen van innerlijke beleving, emoties, en psychische functies, en niet zozeer van gedrag. Zo waren projectie en externalisatie karakteristiek voor de paranoïde persoonlijkheidsstoornis, psychopathie voor de antisociale, emotionele dysregulatie voor de borderline, en depressie/dysforie voor de vermijdende en afhankelijke persoonlijkheidsstoornis.

Concluderend stellen de auteurs dat het onderzoek een stap is richting integratie van empirisch onderzoek en gepraktiseerde diagnostiek van persoonlijkheidsstoornissen.

Bij lezing valt op dat de auteurs veelvuldig de dimensionale persoonlijkheidsdiagnostiek propageren, terwijl noch hun onderzoeksvraag, noch de onderzoeksopzet, dit thema als oogmerk heeft. De onderzoeksmethode laat daarnaast te wensen over vanwege gevoeligheid voor selectiebias van clinici en patiënten. Voorts, niettegenstaande aanwijzingen voor een beperkte overeenstemming tussen clinicus en patiënt bij gebruik van de SWAP-200 (Davidson e.a. 2003), ontbreekt in het huidige onderzoek een vorm van zelfrapportage, en dat levert een eenzijdige registratie van gegevens op. Tot slot is de SWAP-200 alleen gevalideerd in eerder onderzoek van dezelfde auteurs.

Een dimensionale diagnostiek met uitbreiding van het aantal diagnostische criteria en aandacht voor psychische functies, gedrag en innerlijke beleving sluit mogelijk beter aan bij de klinische praktijk dan een DSM-IV-persoonlijkheidsdiagnostiek (Millon 2002). De toepassing ervan in wetenschappelijk onderzoek vereist echter een betrouwbaardere selectiemethodiek en verdient uitbreiding door middel van zelfrapportage.

LITERATUUR

- Davidson, K.M., Obonsawin, M.C., Seils, M, e.a. (2003). Patient and clinician agreement on personality using the SWAP-200. *Journal of Personality Disorders*, 17, 208-218.
- Millon, T. (2002). Assessment is not enough: the SPA should participate in constructing a comprehensive clinical science of personality. *Society of personality assessment. Journal of Personality Assessment*, 78, 209-218.
- Shedler, J., & Westen, D. (2004). Refining personality disorder diagnosis: integrating science and practice. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1350-1365.

H. J. H. KUIJPERS, arts in opleiding tot psychiater

J. I. M. EGGER, opleider klinische psychologie

Veranderingen in eetstoornisincidenties

Veranderende incidenties kunnen informatie opleveren over de etiologie van ziektebeelden, en kunnen gezondheidszorginterventies beïnvloeden. Currin e.a. (2005) hebben de jaarlijkse incidentie bepaald van anorexia nervosa (AN) en bulimia nervosa (BN) bij vrouwen van 10-39 jaar voor de periode van 1994 tot en met 2000 – naar analogie van Turnbull e.a. (1996) die dit deden voor de periode 1988-1993. De gegevens over nieuwe ziektegevallen kwamen uit *The General Practice Research Database*, een gegevensbank waarin ongeveer 280 huisartsen op systematische wijze informatie verzamelen over meer dan 3 miljoen patiënten die als representatief beschouwd worden voor het Verenigd Koninkrijk.

De belangrijkste conclusie is dat de incidentie van AN ($20,1/10^5$ in 2000) stabiel blijft ($18,5/10^5$ in 1988). De meest kwetsbare groep betreft meisjes tussen 10-19 jaar ($34,6/10^5$ in 2000). De beschreven stabiliteit van de incidentie van AN is in overeenstemming met de bestaande literatuur, en de voor de leeftijd en geslacht gecorrigeerde incidentiecijfers zijn vergelijkbaar met andere gegevens uit onderzoek in de eerstelijns gezondheidszorg. Voor BN werd een verhoging van de incidentie vastgesteld van 1988 ($14,6/10^5$) tot 1996 ($> 50/10^5$), waarna er een afname was tot 2000 ($38,9/10^5$). De gerapporteerde incidentiecijfers liggen dan ook wat lager dan in eerdere, gelijksoortige onderzoeken. Deze daling is hoofdzakelijk te wijten aan veranderingen in de leeftijdsgroep van 20-39 jaar. De leeftijdsgroep van 10-19 jaar is ook bij BN het meest kwetsbaar ($35,8/10^5$ in 2000), en ook dit is in overeenstemming met de bestaande literatuur.

De auteurs verklaren het optreden van de piekincidentie voor BN onder meer door de verhoogde aandacht van hulpverleners en de publieke opinie, en door het herkennen van reeds lang bestaande ziektebeelden. Dit kan wellicht ook de afname van de incidentie naderhand gedeeltelijk verklaren. Door de verhoogde aandacht voor BN zijn er ook steeds meer hulpverleningsdiensten in beeld gekomen, zodat patiënten zich niet meer

uitsluitend tot de huisarts wenden.

De auteurs wijzen zelf op enkele beperkingen in hun onderzoek. Zo worden met het gebruikte rapporteringssysteem vooral klinische diagnoses, en niet op DSM-IV-TR-criteria gebaseerde diagnoses, gesteld. Verder worden slechts de door de huisarts geïdentificeerde gevallen gerapporteerd en kan men geen precieze schatting maken van de incidentie in de samenleving. De validiteit van de diagnostiek dient, gezien het gebruikte rapportagesysteem, echter met gereserveerdheid benaderd te worden.

In de bespreking ontbreekt helaas een terugkoppeling naar de openingsstelling, waar de invloed van kennis van incidentiecijfers op inzichten over de etiologie van AN en op beleidsmaatregelen aangehaald werd.

LITERATUUR

- Currin, L., Schmidt, U., Treasure, J., e.a. (2005). Time trends in eating disorder incidence. *British Journal of Psychiatry*, 186, 132-135.
- Turnbull, S., Ward, A., Treasure, J., e.a. (1996). The demand for eating disorder care. An epidemiological study using the general practice research database. *British Journal of Psychiatry*, 169, 705-712.

F. VAN DEN EYNDE, arts in opleiding tot psychiater
S. DE SAEDELEER, arts in opleiding tot psychiater